

## 審議結果報告書

令和元年9月4日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エクフィナ錠50 mg  
[一般名] サフィナミドメシル酸塩  
[申請者名] Meiji Seikaファルマ株式会社  
[申請年月日] 平成30年10月23日

### [審議結果]

令和元年8月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正前	訂正後
47	20	その他の抗PD薬は、	その他の抗PD薬 <u>(MAO阻害薬を除く)</u> は、
47	21~22	なお、MAO阻害薬は、アママンタジン、COMT阻害薬、ドパミンアゴニスト又は抗コリン薬を併用し、スクリーニング時に維持用量を服用している場合に限り、使用可能とされた。	削除

以上

## 審査報告書

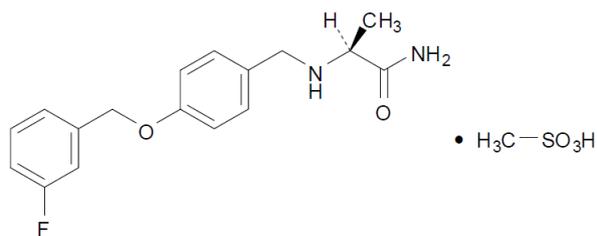
令和元年 8 月 8 日

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] エクフィナ錠 50 mg  
[一 般 名] サフィナミドメシル酸塩  
[申 請 者] Meiji Seika ファルマ株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 23 日  
[剤形・含量] 1 錠中にサフィナミドメシル酸塩をサフィナミドとして 50 mg 含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式： C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・ CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量： 398.45

化学名：

(日 本 名) (S)-2-[(4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)メチル]アミノ]プロパンアミド  
ーメタンサルホン酸塩

(英 名) (S)-2-[(4-[(3-Fluorophenyl)methoxy]phenyl)methyl]amino]propanamide  
monomethanesulfonate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のレボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象に対する有効性は示され、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、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、精神症状（幻覚等）、傾眠及び突発的睡眠、ジスキネジア、並びに網膜に関連する疾患の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における **wearing off** 現象の改善

[用法及び用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和元年6月12日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] エクフィナ錠 50 mg  
[一般名] サフィナミドメシル酸塩  
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社  
[申請年月日] 平成30年10月23日  
[剤形・含量] 1錠中にサフィナミドメシル酸塩をサフィナミドとして50 mg含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病

## [申請時の用法・用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして50 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて100 mgを1日1回経口投与できる。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	29
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	42
8. 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.....	62
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	62

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Newron Pharmaceuticals Sp. A.により創製された可逆的選択的 MAO-B 阻害薬であり、MAO-B によるドパミンの分解を抑制し、シナプス間隙のドパミン濃度を高めることで PD の症状を改善する。

海外では、本剤は、2015 年に欧州で、2017 年に米国で off 症状を有する PD 患者に対するレボドパ含有製剤との併用療法で承認され、2019 年 5 月現在、37 の国又は地域で承認されている。

本邦では、申請者により 年 から本剤の開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬のサフィナミドメシル酸塩は、Merck KGaA により MF 登録番号 230MF10101 として MF に登録されている。

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数（アミド基）、比旋光度及び結晶多形について検討されている。原薬には、2 種類の 結晶形（結晶形 、 ）及び 1 種類の 結晶形が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 が恒常的に製造される。

原薬の化学構造は、元素分析、UV-VIS、IR、NMR (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR)、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 1 つの不斉炭素を有し、S 体として合成される。

#### 2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、定性反応）、純度試験〔重金属、（ ）、類縁物質（HPLC）、光学異性体（HPLC）、（ ）及び残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1：原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	二重のポリエチレン袋	60 カ月
加速試験		40℃	75%RH	+ドラム <sup>a</sup>	12 カ月

a：プラスチック製

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に充填し、これをプラスチック製ドラムに入れて室温保存するとき、60カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 65.88 mg (サフィナミドとして 50 mg) を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、マクロゴール 6000、タルク及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は██████、██████、打錠、コーティング及び包装・表示工程により製造される。なお、██████、██████、██████工程が重要工程とされ、██████工程以外の重要工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、表 2 のとおり品質の管理戦略が構築されている。

- ・CQA の特定
- ・欠陥モード影響解析を用いた品質リスクアセスメントに基づいた CPP の特定

表 2：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
██████	製造方法、規格及び試験方法
██████	規格及び試験方法
██████	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC-UV）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（UV-VIS）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3：製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25°C	60%RH	瓶 <sup>a</sup> +乾燥剤 <sup>b</sup> +紙箱及び PTP <sup>c</sup> +アルミニウム袋+乾燥剤 <sup>b</sup> +紙箱	24カ月
加速試験	3ロット	40°C	75%RH	ニウム袋+乾燥剤 <sup>b</sup> +紙箱	6カ月

- a：ポリエチレン蓋で施栓したポリエチレン瓶  
b：合成ゼオライト  
c：ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、乾燥剤と共に高密度ポリエチレン瓶に充填しポリエチレン蓋で施栓、又はポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装し、乾燥剤と共にアルミニウム袋に充填して室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 ドパミン神経系に対する作用 (*In vitro* 試験)

##### 3.1.1.1 MAO-B 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-01、02)

ヒト又はラットの脳及び肝臓から得られたミトコンドリア画分、又はヒト多血小板血漿に、種々の濃度 (0.1 nmol/L~1000 µmol/L) のサフィナミドを添加して 30 分プレインキュベーションした後、MAO-A 又は MAO-B の基質を添加して各組織におけるサフィナミドの MAO-A 及び MAO-B 阻害活性を評価した。その結果、各組織におけるサフィナミドの MAO に対する IC<sub>50</sub> 値は表 4 のとおりであった。

表 4：サフィナミドの MAO に対する IC<sub>50</sub> 値 (µmol/L)

動物種	MAO-A		MAO-B		
	脳	肝	脳	肝	血小板
ヒト	約 80	100 超	0.079	0.052	0.064 0.0093
ラット	584	約 100	0.098	0.079	—

—：評価せず

ヒト多血小板血漿に種々の濃度 (0.1 nmol/L~10 µmol/L) のサフィナミドを添加した後、MAO-B の基質を添加したときの MAO-B 阻害活性を、サフィナミドのプレインキュベーションの有無別に評価した。サフィナミドの、プレインキュベーション有無別の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.0093 及び 0.0075 µmol/L であった。また、ラット脳のミトコンドリア画分に、サフィナミド 0.5 µmol/L を添加後、形成された酵素-サフィナミド複合体を遠心分離により繰り返し洗浄したとき、MAO-B 活性は 2 回の洗浄後に完全に回復した。

##### 3.1.1.2 R-サフィナミドの薬理作用 (CTD 4.2.1.2-11 (参考資料)、12 (参考資料))

ラット脳ホモジネートに R-サフィナミドを添加した 2 試験において、R-サフィナミドの MAO-B 及び MAO-A に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ、0.34 及び 42 µmol/L、並びに 1.77 及び 50 µmol/L であった。

#### 3.1.2 ドパミン神経系に対する作用 (*In vivo* 試験)

##### 3.1.2.1 MAO-B 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-01、13 (参考資料))

ラット (5 例) にサフィナミド 1~10 mg/kg 又は 10~60 mg/kg を単回経口投与したときの脳におけるサフィナミドの MAO-B 及び MAO-A 阻害率を評価した。その結果、サフィナミド投与 1 時間後における MAO-B 阻害率はサフィナミド 1~10 mg/kg 群で 37.9%~88.4% と用量依存的に増加し、10~60 mg/kg

群で91.3%～94.3%と用量依存性は認められなかった。また、サフィナミド5 mg/kg 群における投与1及び24時間後のMAO-B阻害率は、それぞれ79及び13%であった。一方、サフィナミドは60 mg/kgまでの用量でMAO-A阻害作用を示さなかった。

マウスにサフィナミド20 mg/kgを単回腹腔内投与し、投与1、2、4、8又は24時間後に脳におけるサフィナミドのMAO-B阻害率を評価した。サフィナミド投与1及び24時間後のMAO-B阻害率は、それぞれ89及び4%であった。

### 3.1.2.3 ドパミン含量に対する作用 (CTD 4.2.1.1-15、16 (参考資料))

カニクイザルにサフィナミド10又は20 mg/kg/日を13週間反復経口投与したときの線条体におけるドパミン及びドパミン代謝物含量、MAO-B阻害活性、並びに海馬におけるセロトニン含量を測定した。対照群として、サフィナミド非投与群を設定した。線条体では、サフィナミド最終投与24時間後に被殻におけるドパミン含量がサフィナミド10及び20 mg/kg/日投与群で対照群と比較してそれぞれ27及び48%高く、ドパミン代謝物である3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸はそれぞれ19及び41%低かった。また、サフィナミド10及び20 mg/kg/日投与群のMAO-B活性は、対照群と比較してそれぞれ50及び65%低かった。サフィナミドはいずれの投与群でも海馬のセロトニン含量には影響を及ぼさなかった。

カニクイザル(8例)にサフィナミド3.2、8又は20 mg/kg/日を39週間反復経口投与し、線条体被殻及び側坐核のドパミン含量を測定した。対照群として、媒体投与群を設定した。線条体被殻のドパミン含量は、サフィナミド8及び20 mg/kg最終投与24時間後に対照群と比較して23及び33%高かったが、側坐核のドパミン含量にはいずれの用量でも変化は認められなかった。

### 3.1.3 ドパミン神経系以外に対する作用

#### 3.1.3.1 ナトリウムチャンネルに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-21)

ヒトNavサブタイプ発現細胞にサフィナミド0.1～100 µmol/Lを添加し、静止状態、連続刺激を加えた状態及び不活性化状態におけるナトリウムイオン電流の抑制作用を評価した。その結果、各Navサブタイプに対する本薬のナトリウムイオン電流の抑制作用は表5のとおりであった。

表5：ヒトNavに対するサフィナミドのIC<sub>50</sub>値(µmol/L)

	Nav1.1	Nav1.2	Nav1.3	Nav1.4	Nav1.5	Nav1.6	Nav1.7	Nav1.8/β3
静止	13.05	28.45	36.33	51.23	81.96	18.03	48.06	32.68
10 Hz	6.01	16.19	8.82	15.99	23.57	5.02	12.4	18.63
不活性化	1.86	4.85	2.12	1.56	2.97	1.69	3.28	3.90

#### 3.1.3.2 グルタミン酸放出に対する作用 (CTD 4.2.1.1-27、19 (参考資料)、26 (参考資料))

ラット海馬シナプトソームにサフィナミド0.3～300 µmol/Lを添加したとき、カリウム刺激により誘発されたグルタミン酸及びγ-アミノ酪酸の放出に対するサフィナミドのIC<sub>50</sub>値はそれぞれ9.44及び9.61 µmol/Lであった。

ラット海馬スライスにサフィナミド10～300 µmol/L及びveratridine 14.8 µmol/L又は塩化カリウム50 mmol/Lを添加したとき、サフィナミドはveratridine及びカリウム刺激によるグルタミン酸放出を抑制し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ56及び185.5 µmol/Lであった。

ラット (3~8 例) にサフィナミド 30 又は 300  $\mu\text{mol/L}$  を単回海馬内投与したとき、300  $\mu\text{mol/L}$  (脳中では 30  $\mu\text{mol/L}$  に相当)<sup>1)</sup> 投与時に veratridine が誘発するグルタミン酸放出を 77%低下させた。また、ラット (7~10 例) にサフィナミド 30 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、veratridine 非投与時では海馬におけるグルタミン酸放出量に影響を及ぼさなかったが、veratridine 誘発グルタミン酸放出のピーク値を 71%低下させた。

### 3.1.4 PD モデルにおける効果

#### 3.1.4.1 MPTP 投与マウスのドパミン含量 (CTD 4.2.1.1-15)

マウスに MPTP 40 mg/kg を 2 日間皮下投与し、15 日後にレボドパ 100 mg/kg 及びベンセラジド 12.5 mg/kg を単回腹腔内投与する 1 時間前にサフィナミド 20 mg/kg を併用投与したとき、サフィナミド非併用時と比較して脳内ドパミン量が 60%多かった。

#### 3.1.4.2 MPTP 誘発マウス黒質変性モデル (CTD 4.2.1.1-30)

マウスに MPTP 40 mg/kg を 2 日間皮下投与し、①1 日目の MPTP 投与 30 分前及び 4 時間後、並びに 2 日目の MPTP 投与 30 分前、又は②2 日目の MPTP 投与 4 時間後、8 時間後及び 24 時間後にサフィナミド 4、10、20、40 又は 80 mg/kg を腹腔内投与した。対照群として、サフィナミド非投与群を設定した。①のサフィナミド投与により、4 mg/kg 投与群では対照群と比較して線条体ドパミン含量の低下の抑制が認められ、10 mg/kg 以上の投与群では線条体ドパミン含量及び黒質ドパミン作動性神経変性は MPTP 無処置群と同程度であった。また、②のサフィナミド投与では、いずれの用量群でも線条体ドパミン含量の低下に影響は認められなかったが、20 mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して黒質ドパミン作動性神経変性の抑制が認められた。

#### 3.1.4.3 片側性 6-OHDA 誘発ラットにおける回転行動に与える影響 (CTD 4.2.1.1-32)

片側性 6-OHDA 処置ラットにレボドパ 25 mg/kg 及びベンセラジド 12.5 mg/kg を 1 日 2 回反復腹腔内投与し、投与開始 29 日目にサフィナミド 20 mg/kg 又は MK-801 (NMDA 型グルタミン酸受容体阻害薬) 0.1 mg/kg を併用腹腔内投与した。対照群として、サフィナミド及び MK-801 非投与群を設定した。サフィナミド 20 mg/kg 及び MK-801 0.1 mg/kg の腹腔内投与により、レボドパ及びベンセラジド反復腹腔内投与 28 日目に観察された回転運動の減少が回復した。

#### 3.1.4.4 PD 治療効果 (CTD 4.2.1.1-37、35 (参考資料) )

MPTP 投与カニクイザル (7 例) にレボドパ 50、75 又は 100 mg を週 3 回、3 又は 4 週間反復経口投与し、レボドパによる PD 症状スコアの減少及び自発運動の増加を確認後、サフィナミド 10 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。対照群として、生理食塩水投与群を設定した。レボドパによる PD 症状スコアの減少及び自発運動の増加はサフィナミド投与の影響を受けず、サフィナミド投与群の on 時間は対照群と比較して 30 分以上長かった。これらの効果はサフィナミド投与期間中維持された。

<sup>1)</sup> 逆微小透析法の結果から、脳組織中サフィナミド濃度は海馬内局所投与時の濃度の約 10%と想定される。

### 3.1.4.5 薬物誘発性振戦モデルに及ぼす作用 (CTD 4.2.1.1-43)

ラット (7 例) にガラントミン 3.0 mg/kg 又はピロカルピン 0.5 mg/kg を単回腹腔内投与し、サフィナミド 0.312、0.625、1.25、2.5、5.0 又は 10 mg/kg を単回腹腔内投与した。対照群として、生理食塩水投与群を設定した。サフィナミド投与により、対照群と比較して、いずれの用量でもガラントミンが誘発する顎振戦を抑制し、0.625、5.0 又は 10 mg/kg 投与によりピロカルピンが誘発する顎振戦を抑制した。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 神経保護作用 (CTD 4.2.1.2-01 (参考資料))

BCO 処置スナネズミに①BCO 処置 30 分前及び 30 分後の計 2 回、又は②BCO 処置 5、30、60 若しくは 180 分後及びそれぞれの 1 時間後に計 2 回サフィナミド 100 mg/kg を反復腹腔内投与した。対照群として、媒体投与群を設定した。①のサフィナミド投与は、BCO 処置による神経変性を非 BCO 処置群と同程度まで抑制した。また、②のサフィナミド投与は、BCO 処置 60 分後までの投与では BCO 処置による神経変性を非 BCO 処置群と同程度まで抑制し、BCO 処置 180 分後及びその 1 時間後の投与では BCO 処置による神経変性を対照群と比較して抑制した。

### 3.2.2 受容体、チャネル、トランスポーター及び MAO 以外の酵素に対する阻害作用

#### 3.2.2.1 AADC 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-04 (参考資料))

ラット脳及び肝ホモジネートにサフィナミド 0.1~600 µmol/L を添加したとき、サフィナミドの脳 AADC 阻害作用の IC<sub>50</sub> 値は 573 µmol/L であったが、肝 AADC に対しては 600 µmol/L の濃度でも阻害作用を示さなかった。

#### 3.2.2.2 COMT 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-05 (参考資料))

ブタ肝ホモジネートにサフィナミド 10 µmol/L を添加して、15 分間プレインキュベーションした後、COMT の基質を添加したとき、サフィナミドは COMT に対する阻害作用を示さなかった。

#### 3.2.2.3 DAT 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-07 (参考資料)、08 (参考資料)、09 (参考資料)、10 (参考資料))

ヒト DAT 発現細胞にサフィナミド 21.6 nmol/L~10 µmol/L を添加して、10 分間プレインキュベーションした後、RTI-55 (DAT のリガンド) の <sup>125</sup>I-標識体 40~80 pmol/L を添加したとき、サフィナミドの DAT に対する阻害定数 (K<sub>i</sub>) は 9000 nmol/L 以上であった。

ヒト DAT 発現細胞にサフィナミド 31.6 nmol/L~10 µmol/L を添加して、10 分間プレインキュベーションした後、ドパミンの <sup>3</sup>H-標識体を添加したとき、サフィナミドのドパミン再取り込み阻害作用の IC<sub>50</sub> 値は 8.9 µmol/L 以上であった。

ラット脳にサフィナミド 1~300 µmol/L を添加して、60 分間プレインキュベーションした後、WIN35,428 (DAT のリガンド) の <sup>3</sup>H-標識体 1.5 nmol/L を添加したとき、線条体及び皮質におけるサフィナミドの DAT 阻害作用の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 8.8 及び 16.4 µmol/L であった。また、ラット線条体及び皮質シナプトソームにおけるドパミン再取り込み阻害作用の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 12.5 及び 14.1 µmol/L であった。カリウム刺激が誘発するラット線条体及び皮質シナプトソームからのドパミン遊離に対して、サフィナミド 10 及び 30 µmol/L は影響を及ぼさなかった。

#### 3.2.2.4 SERT 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-09 (参考資料))

ラット脳における citalopram (SERT リガンド) の  $^3\text{H}$ -標識体を用いた結合試験において、線条体及び皮質におけるサフィナミドのセロトニンの再取り込み阻害作用の  $\text{IC}_{50}$  値は、それぞれ 4.9 及び 5.6  $\mu\text{mol/L}$  であった。また、ラット線条体及び皮質シナプトソームにおけるサフィナミドのセロトニンの再取り込み阻害作用の  $\text{IC}_{50}$  値は、それぞれ 14.3 及び 21  $\mu\text{mol/L}$  であった。

#### 3.2.2.5 ドパミン受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.1-08 (参考資料)、11 (参考資料)、12 (参考資料))

ヒト型ドパミン受容体サブタイプ発現細胞において、サフィナミド (0.3~10  $\mu\text{mol/L}$ ) は  $\text{D}_1$ 、 $\text{D}_2$ 、 $\text{D}_3$ 、 $\text{D}_4$  及び  $\text{D}_5$  受容体サブタイプに対してアゴニスト及びアンタゴニスト活性を示さなかった。

### 3.2.3 代謝物の薬理作用

#### 3.2.3.1 MAO-B 及びナトリウムチャンネルに対する作用 (CTD 4.2.1.2-08 (参考資料))

ラット脳にサフィナミドの代謝物 NW-1153 (サフィナミドのアミド基の加水分解体) 及び NW-1689 (サフィナミドの *N*-脱アルキル化体) を添加したとき、いずれの代謝物も 100  $\mu\text{mol/L}$  を超える濃度で MAO-B 及びナトリウムチャンネル Nav1.3 に対する阻害活性を示さなかった。

#### 3.2.3.2 MAO-A に対する作用 (CTD 4.2.1.2-09)

ヒト肝ミトコンドリアにサフィナミドの代謝物 NW-1153、NW-1199 (サフィナミドの *O*-脱ベンジル化体) 及び NW-1689 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、いずれの代謝物も MAO-A に対する阻害作用を示さなかった。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 6 のとおりであった。

表 6：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 <sup>a</sup> 又は検討濃度	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	マウス (1群5例)	Irwin 法	30、100、300、 1000 mg/kg	経口	100 mg/kg 以上：自発運動及び筋緊張の低下、並びに運動失調	参考 4.2.1.3-01
	ラット (1群6例)	Irwin 法	本薬 0、30、70、 200 mg/kg 類縁物質A* 3、10、 30 mg/kg	経口	30 mg/kg 以上：散瞳及び軽度の鎮静 3 mg/kg 以上：常同運動（嗅ぎ回り行動） 10 mg/kg：一過性の首振り 30 mg/kg：易刺激性の亢進、散瞳、活動亢進及び眼球突出	4.2.1.3-02
	ラット (1群10例)	自発運動量	10、100、400、 700 mg/kg	経口	700 mg/kg：自発運動量の有意な低下	参考 4.2.1.3-05
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	3、10、30、100 µmol/L	In vitro	3~100 µmol/L で 9.1%~81.8%の hERG 電流を抑制 IC <sub>50</sub> 値=28.3 µmol/L	4.2.1.3-07
	hERG 導入 CHO 細胞		1、10、100 µmol/L		IC <sub>50</sub> 値=27 µmol/L	参考 4.2.1.3-08
	イヌプルキンエ線維	活動電位	0.3、3、30、300 µmol/L		3~30 µmol/L：刺激頻度に依らず 50、70 及び 90%の再分極時間を濃度依存的に短縮 30 µmol/L：活動電位の振幅と脱分極最大立ち上がり速度が減少し、静止膜電位が上昇	4.2.1.3-15
	イヌ (1群6例)	血圧、心拍数、心電図	5、15、50 mg/kg	経口	補正なし及び Fridericia 式で補正：影響なし Sarma 式で補正：5、15、50 mg/kg で QT 間隔が有意に短縮	4.2.1.3-19
	カニクイザル(1群1例)	心拍数、血圧、左心室内圧、心臓の収縮力、心電図、呼吸機能	120 又は 240 mg/kg 投与後 (①)、13 mg/kg (②)	①十二指腸内投与 ②静脈内投与	120 mg/kg：心拍数及び血圧が僅かに低下 240 mg/kg：呼吸抑制がみられた後、死亡	参考 4.2.1.3-23
呼吸系	ラット (1群7~8例)	機械的呼吸機能	本薬 30、70、200 mg/kg 類縁物質A* 30 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-24
腎機能	ラット (1群10例)	尿量、尿比重、尿中電解質、尿中窒素、尿中クレアチニン濃度、総排泄量	30、100、300 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-37
消化管機能	マウス (1群16例)	腸管炭末輸送能	30、100、300 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-38

a：特に記載のないものは、サフィナミドの投与量として記載

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 効力を裏付ける薬理作用について

申請者は、本薬の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。本薬は *in vitro* 試験 (CTD 4.2.1.1-01、4.2.1.1-02) において MAO-B を選択的に阻害し、*in vivo* 試験 (CTD 4.2.1.1-13) においても MAO-B に対する高い選択性が認められた。また、本薬のプレインキュベーションの有無により本薬の IC<sub>50</sub> 値に有意な差異は認められなかったこと、及び MAO-B と本薬の複合体を繰り返し洗浄することで MAO-B 活性は回復したことから、本薬の MAO-B 阻害作用は可逆的であることが示唆された。*In vivo* 試験において、脳内線条体におけるドパミン含量増加作用、MPTP による黒質ドパミン作動性神経変性に

対する保護作用、ドパミンに関連する運動障害の改善作用等が確認された。以上の結果から、本薬は可逆的に MAO-B を阻害し、脳内ドパミン濃度を上昇させることで、抗 PD 効果を示すものと考えられる。

また、PD では黒質線条体ドパミン神経の変性により大脳基底核の神経回路に異常が生じ、グルタミン酸神経の活動性が変化していると考えられており（日内会誌 2003; 92: 1394-99）、グルタミン酸神経は PD では過剰興奮状態にあるものと考えられるが、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、*veratridine* 誘発グルタミン酸放出に対して本薬が抑制作用を示したことから、本薬による抗 PD 効果には、MAO-B 阻害作用に加え、グルタミン酸放出に対する抑制作用が関与していると考えた。

以上より、本薬は MAO-B 阻害作用による脳内レボドパ含量の増加、及びグルタミン酸放出抑制作用も含めた神経保護作用により、レボドパ療法に伴う *wearing off* 現象の改善に寄与するものと考えられる。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 及び *in vivo* 試験において、本薬による MAO-B 選択的な阻害作用、及び脳内ドパミン濃度の上昇効果やドパミンに関連する障害の改善効果が示されている。申請者の主張するグルタミン酸放出抑制作用等については、抗 PD 効果に関与する可能性はあるが、抗 PD 効果が検討された試験では、グルタミン酸放出抑制作用だけでなく本薬の MAO-B 阻害作用も同時に発現していること、PD の症状の主たる原因である脳内ドパミン濃度の低下に対する改善は、少なくとも本薬の MAO-B 阻害作用によるものと考えられること等から、仮にグルタミン酸放出抑制作用が抗 PD 効果に関与していたとしても、MAO-B 阻害作用と比較してどの程度寄与するかは不明である。また、MAO-B 阻害作用及びグルタミン酸放出抑制作用のそれぞれが認められた際の本薬の濃度や用量も考慮すると、作用部位において本薬が高濃度で存在したときに本薬の MAO-B 阻害作用に対する選択性が低下する可能性も否定できないものの、本薬は少なくとも MAO-B 阻害作用を介して、既存の MAO-B 阻害薬と同様に PD に対する有効性を示すことは期待できると判断する。

### 3.R.2 安全性薬理作用について

申請者は、本薬が心血管系に及ぼす影響について、以下のように説明した。hERG 導入細胞において、Kv11.1 チャネル阻害作用が認められたが、このときの IC<sub>50</sub> 値（27 及び 28.3  $\mu\text{mol/L}$ ）は臨床推奨用量投与時の C<sub>max</sub> に対して約 40 倍以上の安全域がある。また、覚醒イヌに本薬を単回経口投与試験した試験（CTD 4.2.1.3-19）では、血圧及び心拍数に対する有意な変化はみられず、Sarma 式で補正した QTc 間隔の短縮がみられたものの用量相関性は認められず、Fridericia 式で補正した QTc 間隔の短縮は認められなかった。麻酔下又は無麻酔下のサルに本薬を静脈内投与した試験（CTD 4.2.1.3-23）では、血圧、心収縮力及び心拍数の低下、呼吸抑制並びに死亡が認められたが、これら事象が認められたときの血漿中本薬濃度は臨床推奨用量における C<sub>max</sub> に対して 20.5~39.1 倍の安全域がある。以上より、本薬が心血管系に対して臨床上問題となる作用を示す可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬が心血管系に及ぼす影響について、hERG 電流への影響は、IC<sub>50</sub> 値と臨床推奨用量投与時の濃度の関係、及び *in vivo* 安全性薬理試験の結果等を踏まえると、臨床上問題となる可能性は低いと判断する。一方、イヌを用いた安全性薬理試験において、用量相関は明確ではないものの、低用量群でも Sarma 式で補正した QTc 間隔の短縮が認められたことから、安全性薬理試験の結果のみから当該所見が臨床上問題ないとは言い難く、本薬投与による QT 間隔への影響は臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある（「6.R.4 本薬の QT 間隔の短縮作用について」の項参照）。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬及び代謝物（NW-1153、NW-1689、NW-1689AG（NW-1689のアシルグルクロニド））の血漿中濃度は、LC-MS/MSにより測定された。定量下限は、それぞれマウスで5、5及び20 ng/mL（本薬、NW-1153、NW-1689）、ラットで0.5、5、20 ng/mL（本薬、NW-1153、NW-1689）、並びにサルで9.55、10、20及び400 ng/mL（本薬、NW-1153、NW-1689、NW-1689AG）であった。本薬の<sup>14</sup>C-標識体投与後の放射能は、LSCにより測定された。

なお、特に記載のない限りPKパラメータは平均値又は平均値±標準偏差を記す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-01～03）

SD ラット、Wistar ラット及びサルに本薬を単回静脈内投与又は経口投与したときのサフィナミドのPKパラメータは、表7のとおりであった。

表7：本薬を単回投与したときのサフィナミドのPKパラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	BA (%)
SD ラット	IV	6.6	雄	3	1.76±1.36 <sup>a</sup>	—	1.79±0.17	1.65±0.44	2.82±0.27	4.84±2.02	—
	PO	13.2	雄	3	1.65±0.75	1.0	3.28±0.34	1.28±0.13	—	—	92
Wistar ラット	IV	1	雄	3	0.313 <sup>a</sup>	—	0.269	1.27	2.82	3.35	—
			雌	3	0.356 <sup>a</sup>	—	0.447	1.73	1.71	2.94	—
	PO	4	雄	3	0.236	0.25	0.50	2.00	—	—	43
			雌	3	0.288	0.25	1.16	3.2	—	—	54
カニクイザル	IV	6.6	雄	3	3.85±0.82 <sup>a</sup>	—	11.5±2.4	12.7±2.1	0.44±0.08	2.39±0.09	—
	PO	13.2	雄	3	2.87±0.30	2.0	18.6±5.7	10.9±1.6	—	—	80

—：算出せず、IV：静脈内投与、PO：経口投与

a：C<sub>0</sub>（最初の測定点）

b：中央値

##### 4.1.2 反復投与（CTD 4.2.2.2-06、08）

雄性ラット（各群4例）にサフィナミドを1日1回8日間反復経口投与したとき、及び雌雄サル（各群3例）に本薬を1日1回14日間反復経口投与したときのサフィナミド及び代謝物のPKパラメータは表8（ラット）及び表9（サル）のとおりであった。

表 8：サフィナミドをラットに 8 日間反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時点 (日目)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)
サフィナミドの PK パラメータ				
30	1	4	0.776±0.274	2.77±0.817
	8	4	1.14±0.344	5.14±1.41
70	1	4	1.72±0.422	11.3±2.45
	8	4	2.66±0.242	22.4±1.85
200	1	4	5.47±1.69	83.2±21.5
	8	4	5.03±0.560	90.2±11.5
NW-1153 の PK パラメータ				
30	1	4	0.117±0.0184	0.328±0.142
	8	4	0.170±0.0803	0.751±0.299
70	1	4	0.247±0.0699	1.19±0.418
	8	4	0.416±0.118	1.93±0.515
200	1	4	0.690±0.231	11.6±4.08
	8	4	0.924±0.233	17.3±5.31
NW-1689 の PK パラメータ				
30	1	4	6.71±0.249	133±23.9
	8	4	19.9±6.90	371±126
70	1	4	19.6±6.08	414±123
	8	4	51.8±19.7	1060±478
200	1	4	59.8±18.1	1010±377
	8	4	138±22.6	2840±390

表 9：本薬をサルに 14 日間反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
サフィナミドの PK パラメータ					
10	1	1.26±0.37	1.84±0.83	11.31±5.99	12.79±5.87
	14	2.89±0.22	2.38±0.35	20.71±1.76	17.39±7.11
30	1	9.23±1.59	6.35±1.68	69.52±6.22	47.30±4.65
	14	10.61±2.49	8.52±0.69	111.95±25.17	79.25±8.55
50	1	9.60±2.12	8.61±2.10	96.52±13.99	80.04±19.59
	14	16.50±1.71	13.43±3.16	175.12±28.25	135.33±41.19
NW-1153 の PK パラメータ					
10	1	0.10±0.03	0.15±0.06	0.80±0.47	0.96±0.45
	14	0.18±0.02	0.20±0.07	1.31±0.28	1.21±0.53
30	1	0.41±0.10	0.41±0.10	3.57±0.65	3.11±0.27
	14	0.52±0.04	0.49±0.11	5.42±0.36	4.46±0.75
50	1	0.43±0.01	0.39±0.03	4.77±0.77	3.76±0.34
	14	0.73±0.11	0.56±0.04	8.48±1.65	6.42±1.17
NW-1689 の PK パラメータ					
10	1	3.18±1.68	4.56±2.02	49.99±29.89	62.31±29.73
	14	5.17±0.53	5.56±1.82	92.97±15.50	86.93±32.81
30	1	13.13±2.37	14.50±2.01	228.24±54.46	238.63±33.14
	14	22.77±4.31	21.97±1.17	375.17±99.88	376.42±18.30
50	1	16.67±2.90	16.57±3.73	309.59±80.03	309.83±81.57
	14	32.17±7.09	36.23±9.90	589.93±180.51	608.93±203.37
NW-1689AG の PK パラメータ					
10	1	0.39±0.15	0.25±0.07	2.32±1.66	1.40±0.46
	14	0.46±0.20	0.95±0.39	4.44±3.80	7.86±5.91
30	1	0.69±0.10	0.95±0.22	5.54±1.48	7.65±3.39
	14	2.03±0.55	3.0±1.40	15.32±4.31	23.26±7.08
50	1	0.80±0.10	1.05±0.13	5.91±1.98	12.31±4.48
	14	3.53±0.55	4.63±1.88	35.03±18.78	52.62±25.42

## 4.2 分布

### 4.2.1 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-14~16)

マウス及びラットの血漿に本薬（サフィナミドの最終濃度として 1.7~66  $\mu\text{mol/L}$ ）、NW-1153（最終濃度として 1.6~66  $\mu\text{mol/L}$ ）及び NW-1689（最終濃度として 2.0~81  $\mu\text{mol/L}$ ）、ウサギ、ミニブタ、イヌ及びサルに本薬（最終濃度として 1.3~50  $\mu\text{mol/L}$ ）、NW-1153（最終濃度として 1.6~66  $\mu\text{mol/L}$ ）の  $^{14}\text{C}$ -標識体及び NW-1689（最終濃度として 2.0~81  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、検討した濃度範囲では、本薬、NW-1153 及び NW-1689 のタンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、各検討濃度での血漿タンパク結合率の平均値はマウスで 88.1、72.1 及び 97.5%（本薬、NW-1153 及び NW-1689 の順、以下同様）、ラットで 89.4、78.1 及び 99.5%、ウサギで 83、71 及び 100%、ミニブタで 82、65 及び 100%、イヌで 81、58 及び 100%、並びにサルで 85、62 及び 100%であった。

### 4.2.2 血球移行 (CTD 4.2.2.3-03、4.2.2.4-02)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血液に本薬（サフィナミドの最終濃度として 2.5 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ ）、NW-1153（最終濃度として 0.5 及び 20  $\mu\text{mol/L}$ ）及び NW-1689（最終濃度として 2.5 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ ）の  $^{14}\text{C}$ -標識体を添加したとき、 $R_{BCP}$ は、マウスで 1.8~1.9、2.2~2.3 及び 0.05~0.07（本薬、NW-1153 及び NW-1689 の順、以下同様）、ラットで 1.2、1.0~1.1 及び 0.05~0.07、ウサギで 1.3、1.1 及び 0.03~0.06、イヌで 0.9~1.0、0.9 及び 0.05~0.06、並びにサルで 0.5~0.6、0.7 及び 0.06 であり、 $R_{BCP}$ に濃度依存性は認められなかった。本薬及び NW-1153 の  $R_{BCP}$ については種差が認められ、サルで最も低く、マウスで最も高かったが、NW-1689 の  $R_{BCP}$ について種差は認められなかった。

雌雄マウスに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能の  $AUC_{0-24}$  に対する赤血球中  $AUC_{0-24}$  の比は雄で 0.373、雌で 0.438 であった。また、 $R_{BCP}$ は投与 0.25 時間後には 1.13~1.17 であったが、投与 24 時間後では 0.141~0.178 まで減少した。

### 4.2.3 組織分布 (CTD 4.2.2.2-07、4.2.2.3-04、05、10)

雌雄白色ラット（各 3 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、4、24 及び 168 時間後の放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィで測定した。本薬投与 0.5~4 時間後に大部分の組織で放射能濃度が最高となり、血漿（雄：8.40  $\mu\text{g eq/mL}$  及び雌：7.71  $\mu\text{g eq/mL}$ 、以下同順）と比較して放射能濃度が高かった組織は、腎臓（28.01 及び 37.07  $\mu\text{g eq/g}$ ）、肝臓（22.84 及び 27.43  $\mu\text{g eq/g}$ ）、涙腺（17.73 及び 24.54  $\mu\text{g eq/g}$ ）、褐色脂肪（9.45 及び 18.13  $\mu\text{g eq/g}$ ）、大脳（7.64 及び 11.93  $\mu\text{g eq/g}$ ）及び骨髄（6.37 及び 12.29  $\mu\text{g eq/g}$ ）であった。白色脂肪組織においては本薬投与 24 時間後に放射能濃度が最高（6.25 及び 16.97  $\mu\text{g eq/g}$ ）となった。また、投与 168 時間後においても放射能が検出された組織は白色脂肪、涙腺、骨髄及び褐色脂肪であり、血漿と比較して高い放射能濃度（約 15~70 倍）が認められたが、大脳において放射能は検出されなかった。

雄白色ラット（3~4 例/時点）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 5 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、最終投与 1 及び 96 時間後の放射能濃度を LSC で測定した。最終投与 96 時間後において、血漿（0.258  $\mu\text{g eq/g}$ ）を含め大部分の組織では放射能濃度の減少が認められたが、尿道（10.113  $\mu\text{g eq/g}$ ）、精巣上体（5.977  $\mu\text{g eq/g}$ ）及び皮膚（2.705  $\mu\text{g eq/g}$ ）では放射能の残存が認められ、皮膚及び脂肪においては最終投与 1 時間後と比較して放射能濃度が高くなる傾向が認められた。

雄性有色ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、投与 1、8、24、72 及び 120 時間後の放射能濃度を LSC で測定した（投与経路ごとに 3 例/時点）。放射能濃度の半減期は静脈内及

び経口投与で概ね同程度であり、副腎（静脈内投与：129 時間及び経口投与：69.8 時間、以下同順）、有色皮膚（65.0 及び 91.1 時間）、腎臓（58.7 及び 51.3 時間）、血漿（48.6 及び 50.0 時間）、肝臓（39.6 及び 37.2 時間）及び涙腺（38.1 及び 34.5 時間）の順に長かった。本薬投与 120 時間後の有色皮膚、眼及び涙腺における放射能濃度は、血漿中の放射能濃度と比較して、有色皮膚で 7.7 及び 9.2 倍、眼で 17.8 及び 12.2 倍、並びに涙腺で 8.7 及び 11.6 倍であったが、本薬投与 24 時間後の放射能濃度と比較して減少していたことから、メラニンへの結合は可逆的である可能性が示唆された。

雄性マウス（3 例）、雄性ラット（3 例）及び雌性サル（1 例）にそれぞれ本薬 7、10 又は 5 mg/kg を単回経口投与したとき、AUC（血漿）に対する AUC（脳）の比は、マウスで 15.8、ラットで 16 及びサルで 8.81 であった。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-03、04、05、06)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの肝細胞に本薬  $^{14}\text{C}$ -標識体 50  $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、イヌ以外の動物種では、主な代謝物として NW-1153（本薬のアミド基の加水分解体）及び NW-1689（本薬の *N*-脱アルキル化体）が検出され、イヌでは主な代謝物として NW-1153 及び M318（本薬の水酸化体）が検出された。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝

##### 4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.2-07、4.2.2.4-01、02、16)

雌雄マウス（各 4 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能に占めるサフィナミドの割合（血漿中総放射能の  $\text{AUC}_{0-24}$  に対する被験化合物の  $\text{AUC}_{0-8}$  の割合、以下同様）は雄で 26% 及び雌で 23% であった。主な血漿中代謝物は NW-1689（47 及び 52%）及び M370-1（NW-1199 のグルクロン酸抱合体、16 及び 14%）であった。

雄性ラット（3 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 5 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中放射能に占めるサフィナミドの割合（投与 1 時間後）は 5.7%（3 例分をプールした値、以下同様）であった。血漿中には計 3 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は P1（構造未同定、69%）であった。

雌性イヌ（3 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 13.2 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能に占めるサフィナミドの割合（血漿中総放射能の  $\text{AUC}_{0-24}$  に対する被験化合物の  $\text{AUC}_{0-24}$  の割合、以下同様）は 9.9% であった。主な血漿中代謝物は NW-1689（49.9%）及び NW-1689AG（16.7%）であった。

雌性サル（3 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 13.2 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能に占めるサフィナミドの割合（血漿中総放射能  $\text{AUC}_{0-24}$  に対する  $\text{AUC}_{0-24}$  の割合、以下同様）は 9.34% であった。主な血漿中代謝物は NW-1689/NW-1689AG（46.2%）であった。

##### 4.3.2.2 尿中及び糞中代謝物 (CTD 4.2.2.4-02、16)

雌雄マウス（各 3 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までに尿中にサフィナミドはわずかに検出された。主な尿中代謝物として M370-2（NW-1199 のグルクロン酸抱合体、雄：22.7%（投与放射能に対する割合、以下同様）及び雌：26.8%、以下同順）、M370-1（NW-1199 のグルクロン酸抱合体、20.6 及び 22.1%）及び NW-1153（7.33 及び 5.78%）が検出された。糞中における本薬の未変化体の割合は 3.30 及び 2.95% であった。糞中には計 2 種類の代謝物が認められ、代謝

物は M195 (NW-1153 の *O*-脱ベンジル化体、27.3 及び 21.8%) 及び NW-1153 (3.07 及び 2.71%) であった。

雌性イヌ (3 例) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 13.2 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中にサフィナミドは 0.6% (投与放射能に対する割合、以下同様) 検出された。主な尿中代謝物は M195 (7.1%) 及び NW-1153 (5.2%) であった。糞中放射能に占めるサフィナミドの割合は 2.1% であり、主な代謝物は M262-1 (NW-1689 の水酸化体、8.1%) 及び NW-1199 (4.2%) であった。

#### 4.4 排泄 (CTD 4.2.2.4-02、15、4.2.2.3-04)

雌雄マウス (雄 6 例、雌 5 例) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿中に雄で 64.4% (投与放射能に対する割合、以下同様) 及び雌で 72.0% (以下同順)、糞中に 35.1% 及び 28.0% が排泄された。

雄性ラット (3 例) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿及び糞中にそれぞれ 53 及び 34% が排泄された。

胆管カニューレ処置及び無処置雌雄ラット (各 3 例) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、胆管カニューレ処置ラットでは投与 24 時間後までの胆汁中に雄で 11.54% (投与放射能に対する割合、以下同様) 及び雌で 12.05% が排泄された。

### 4.R 機構における審査の概略

#### 4.R.1 消失が遅い組織における安全性について

機構は、ラットを用いた組織分布試験において高い放射能の集積が認められた臓器、又は消失が緩徐であった臓器について、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる懸念はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットを用いた組織分布試験の結果から、メラニン含有組織である網膜及び皮膚、並びに骨髄及び精巣上体においてサフィナミド及びその代謝物の消失が遅く、曝露が高いと考えられた。

白色 (アルビノ) 及び有色ラットを用いた 13 週間反復経口毒性試験において、網膜を電子顕微鏡で観察した結果、両系統でともに同程度の網膜変性が認められた (「5.7.1 網膜毒性に関する追加試験」の項参照)。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、皮膚にサフィナミド投与に起因する毒性所見は認められなかった。したがって、有色ラットで本薬又はその代謝物が眼及び皮膚において高い曝露を示すにもかかわらず、その毒性所見は白色ラットと比較して差は認められなかったこと、及びサルにおける皮膚所見から、非臨床における本薬又はその代謝物の滞留は、眼及び皮膚における毒性発現と関連する可能性は低いと考える。骨髄について、ラット 4~26 週間及びサル 4~39 週間反復毒性試験において、血液学的検査で赤血球パラメータや血小板数に毒性変化は認められず、病理組織学的検査においても骨髄に毒性所見は認められなかった。精巣上体について、ラット 4~26 週間及びサル 4~39 週間反復毒性試験では、病理組織学的検査において精巣上体に毒性所見は認められなかった。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、精子の平均速度及び直線速度の軽度な低下が認められたが、直線速度は背景データの範囲内であったこと、及び受胎能に影響は認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと考える。

以上より、ラットを用いた組織分布試験の結果から、サフィナミド又はその代謝物が眼、皮膚、骨髄及び精巣上体に高い集積を示す可能性が示唆されたが、非臨床試験成績からは、当該組織においてサフィナミド又はその代謝物の滞留又は蓄積がヒトにおいて安全性上問題となる可能性はないと考えた。

機構は、以下のように考える。本薬の消失が緩徐な皮膚、骨髄及び精巣上体について、非臨床試験における毒性所見を踏まえると、本薬又はその代謝物の当該組織への分布がヒトにおいて安全性上問題となる可能性は低いと判断する。一方、眼については、非臨床試験において、系統、並びに本薬及び代謝物の曝露量によらず網膜毒性が認められていることを踏まえると、PD患者に本薬を投与したとき、本薬又はその代謝物の眼における消失が緩徐であることにより網膜変性が生じる可能性を考慮する必要がある。本薬投与の眼に対する安全性については、引き続き「7.R.4.1 網膜変性に関する有害事象について」の項で検討する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、PD治療薬との併用試験、毒性発現の機序に関する試験及びその他の毒性試験（依存性試験、代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験及び光毒性に関する試験）の成績が提出された。

すべての試験は本薬を用いて実施されたが、投与量はサフィナミド換算量で記載する。また、本項の試験では、特に記載のない限り溶媒として水（注射用水、蒸留水又は脱イオン水）が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いて本薬の急性毒性が評価された（表 10）。最小致死量は経口投与では 1500 mg/kg 及び 1000 mg/kg（雄及び雌の順、以下同様）及び静脈内投与では 40 mg/kg 及び 25 mg/kg であった。非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されなかったが、サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の結果から本薬の急性毒性が評価された。

表 10：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0、500、1000、1500、2000	死亡：1000（雌 1/5 例）1500（雄 2/5 例、雌 1/5 例）、2000（雄 2/5 例、雌 4/5 例） <sup>a</sup> ≥500：呼吸困難、自発運動低下、不安定歩行 ≥1000：体重増加抑制、投与後数日間の活動性低下、虚脱	1500（雄） 1000（雌）	4.2.3.1-01
雌雄ラット (SD)	静脈内	0、25、40、70、100	死亡：25（雌 1/5 例）、40（雄 2/5 例）、70（雄 2/5 例、雌 1/5 例）、100（雄 4/5 例、雌 5/5 例） ≥25：呼吸困難、自発運動低下、不安定歩行、虚脱	40（雄） 25（雌）	4.2.3.1-02
雌雄カニクイザル	経口	0、50、100、200	急性毒性について、4 週間反復経口投与試験にて評価死亡（投与初日）：200（雄 1/2 例） ≥100：歩行失調、平衡感覚の消失、自発運動の低下、嘔吐、摂餌量減少 200：鎮静、痙攣	200	参考 4.2.3.2-06

a：投与後 2~5 日に死亡した動物（1500 mg/kg の雄及び 2000 mg/kg の雌雄）で脾臓の小型化及び胃及び膀胱の顕著な拡張が認められた

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット（4、13 及び 26 週間）及びサル（4、13、39 及び 26/39 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 11）。主な毒性所見は、網膜萎縮（ラットのみ）、中枢神経症状、肝臓及び副腎重量の増加影響、並びに泡沫状マクロファージ浸潤であった。

ラットでは最低用量（13 週間反復投与試験）の 15 mg/kg/日で網膜萎縮が認められており、無毒性量は求められなかった。サルの無毒性量（13 週間反復投与試験）における曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）は、41.01 µg·h/mL（雄）及び 39.56 µg·h/mL（雌）であり、臨床用量（100 mg）投与時のヒトでの曝露量（AUC<sub>0-24</sub>:28.8 µg·h/mL）（6.2.2.1 参照）と比較して 1.42 倍（雄）及び 1.37 倍（雌）であった。

表 11：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0、20、60、100、500	<p>死亡：500（雄 6/15 例、雌 9/15 例）</p> <p>副腎皮質過形成<sup>a</sup>、泡沫状マクロファージ浸潤（肝臓・肺・腸間膜リンパ節・顎下リンパ節・胸腺）、胸腺萎縮、精細管変性、精巣上体精子減少</p> <p>≥60：BUN 上昇</p> <p>【病理組織】肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化</p> <p>≥100：</p> <p>【剖検】肝臓重量増加（雌）</p> <p>【病理組織】副腎<sup>a</sup>：皮質細胞空胞化、皮質過形成、泡沫状マクロファージ浸潤</p> <p>500：一般状態悪化：呼吸困難、歩行異常、自発運動低下、筋肉緊張低下</p> <p>【剖検】副腎重量増加、前立腺・精囊・胸腺小型化</p> <p>【病理組織】胸腺萎縮、精細管変性<sup>b</sup>、精巣上体精子減少<sup>b</sup>、泡沫状マクロファージ浸潤（腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、胸腺、子宮）</p> <p>回復性あり（肺の泡沫状マクロファージ浸潤を除く）</p>	20	4.2.3.2-02
雌雄ラット (SD)	経口	13 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0、15、30、80	<p>≥15：</p> <p>【病理組織】網膜萎縮</p> <p>≥30：BUN 上昇・血中グルコース低下</p> <p>【剖検】肝臓重量増加</p> <p>80：血中総コレステロール上昇</p> <p>【剖検】腎臓・副腎重量増加</p> <p>回復性あり（網膜萎縮及び BUN 上昇<sup>a</sup>を除く）</p>	< 15	4.2.3.2-03-01~03
雌雄ラット (SD)	経口	26 週間 (1 回/日) + 休薬 8 週間	0、5、15、45	<p>死亡：5（雄 1/15 例<sup>c</sup>）、15（雌 1/15 例<sup>d</sup>）、45（雄 1/15 例<sup>d</sup>・雌 1/15 例<sup>c</sup>）</p> <p>45：BUN・クレアチニンの上昇、血中トリグリセリド上昇、ビリルビン低下</p> <p>【剖検】腎臓重量増加</p> <p>【病理組織】網膜萎縮</p> <p>回復性あり（網膜萎縮を除く）</p>	15	4.2.3.2-04-01~02

雌雄 ラット (SD)	経口	26 週間 (1 回/日) + 休薬 6 週間	0、60、120、 180	死亡 <sup>e</sup> : 60 (雄 3/12 例)、120 (雌 1/12 例)、 180 (雌雄各 2/12 例)  ≥60: BUN・クレアチニン上昇 【剖検】肝臓重量の増加 【病理組織】網膜萎縮、小葉中心性肝細胞肥大、 泡沫状マクロファージ浸潤 (肺) ≥120: 血中トリグリセリド低下 (雄) 【剖検】腎臓・副腎重量の増加 【病理組織】副腎皮質束状体肥大 <sup>a</sup> 180: 自発運動低下、立毛、体重増加抑制、血中 総コレステロール低下  回復性あり (網膜萎縮及び肺の泡沫状マクロ ファージ浸潤を除く)	< 60	4.2.3.2- 05-01~02
雌雄 カニク イザル	経口	4 週間 (1 回/日) + 休薬 2 週間	0、20、40、 80、120	死亡: 80 (雄 1/3 例)、120 (雄 2/3 例、雌 1/3 例) 痙攣、虚脱、平衡感覚消失、歩行失調、鎮静 【病理組織】胸腺・リンパ節・脾臓における泡 沫状マクロファージ浸潤、精細管変性  ≥40: 【病理組織】副腎皮質過形成 ≥80: 自発運動低下、虚脱、横臥位、歩行失調、 平衡感覚消失、BUN・クレアチニン上昇、総コ レステロール低下 【病理組織】尿管管拡張 120: 【剖検】副腎重量増加  回復性あり	40	4.2.3.2-07
雌雄 カニク イザル	経口	13 週間 (1 回/日) + 休薬 6 週間	0、10、20、 50	死亡: 50 (雌 1/6 例) 胃粘膜糜爛 <sup>f</sup> 、摂餌量・体重の減少  ≥10: 副腎重量増加 ≥20: 【病理組織】胃粘膜糜爛 <sup>f</sup> 50: 嘔吐、流涎、歩行失調、頭部反転動作  回復性あり	20	4.2.3.2- 08-01~02
雌雄 カニク イザル	経口	39 週間 (1 回/日) + 休薬 8 週間	0、3.2、8、20	特記すべき所見なし	20	4.2.3.2-09
雌雄 カニク イザル	経口	26/39 週間 (1 回/日) + 休薬 8 週間	0、30、50、 70	死亡: 70 (雌 1/10 例) 平衡感覚消失、間代性攣縮、散瞳  50: 嘔吐、平衡感覚消失、自発運動低下 70: 間代性攣縮、振戦、平衡感覚消失、横臥位、 筋緊張低下、嘔吐、眼瞼下垂  回復性あり	50	4.2.3.2- 10-01  参考 4.2.3.2- 10-02

a: 軽度であり組織学的な傷害性変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した

b: 精子の形状には影響なし

c: 死因は特定されなかったが、投与に関連する組織学的な変化は認められず用量反応性もないことから、本薬との関連性はないと申請者は判断した

d: 採血ミスによる

e: 誤投与による

f: より高用量かつ長期に投与した試験では認められていない

### 5.3 遺伝性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及び不定期 DNA 合成試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった (表 12)。

表 12：遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0、156.25、312.5、625、1250、2500、 5000	陰性	4.2.3.3.1-01
	マウスリンフォーマ TK 試験	培養マウスリンパ腫 細胞 L5178Y TK <sup>+/+</sup>	S9 - (24 時間) S9 + (3 時間)	0 <sup>a</sup> 、1.25、2.5、5.0、10、20、30 0 <sup>a</sup> 、61.4、76.8、96、120、150、188	陰性 陰性	4.2.3.3.1-02
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞		0、1、5、10、50、100、500	陰性	4.2.3.3.1-03
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた 小核試験	マウス (CD-1) 骨髄		0、250、500、1000	陰性	4.2.3.3.2-01

a : DMSO

### 5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった (表 13)。

表 13 がん原性試験

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	用 量	(mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				匹	0	50	100	200		
雌雄 マウス (CD-1)	経口	24 カ月	腫瘍性病変	なし					200	4.2.3.4.1- 04
			非腫瘍性病変	肺炎炎症、肺胞マクロファージ浸潤、肝細胞空 胞化、汎小葉性肝細胞肥大・びまん性、副腎被 膜下細胞過形成、網膜萎縮	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60		
雌雄 ラット (SD)	経口	24 カ月	主な病変	用 量	(mg/kg/日)				100	4.2.3.4.1- 05
				匹	0	25	50	100		
				雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65			
			腫瘍性病変 <sup>a</sup>							
			血管腫 (腸間膜リ ンパ節)	雄	6	2	2	1		
				雌	0	0	0	1		
			下垂体腫瘍	雄	35	40	36	24		
				雌	54	55	55	43		
乳腺癌	雄	0	0	0	2					
	雌	25	28	20	10					
胸腺腫	雄	0	0	1	0					
	雌	4	1	0	0					
非腫瘍性病変			肺胞マクロファージ浸潤、小葉中心性肝細胞肥 大、副腎皮質過形成、網膜萎縮、白内障							

a : 用量相関性は認められず、腫瘍の発現個体数は対照群と比較して本薬投与群で低値を示した

## 5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 14）。雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、150 mg/kg/日群で黄体数及び着少数が減少したが、雄の生殖能及び初期胚発生に対する影響は示されなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、本薬投与群の胎児における異所性精巣、尿管拡張及び腎盂拡張の発現が用量依存的に増加し、本試験における無毒性量は、最低用量未満であった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出生児の死亡率上昇、腹部膨満、皮膚及び頭蓋骨の黄色／橙色化が認められ、本試験における無毒性量（12.5 mg/kg/日）での曝露量（AUC<sub>0-8</sub>：4.4 µg·h/mL）は、臨床最大用量での曝露量と比較して 0.46 倍であった。

表 14：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配前 28 日～交配終了後約 2 週間(剖検前日) 雌：交配前 14 日～妊娠第 6 日 (1 回/日)	0、50、100、150	【親動物の一般毒性】 ≥ 50：体重増加抑制、流産  【雄】 ≥ 50：体重低下 ≥ 100：精巣重量増加、精子評価における平均速度及び直線速度の低下 <sup>a</sup>  【雌】 150：黄体数及び着床数の減少 <sup>b</sup>	親動物の一般毒性：< 50  生殖能： 【雄】 150 【雌】 100  初期胚発生：150	4.2.3.5.1-01
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠第 6 日～第 15 日 (1 回/日)	0、50、100、150	【母動物】 ≥ 100：体重増加抑制  【胎児】 ≥ 50：異所性精巣 ≥ 100：尿管拡張、腎盂拡張 150：屈曲尿管	母動物の一般毒性：50  生殖能：150  胚・胎児発生：< 50	4.2.3.5.2-05
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠第 6 日～第 18 日 (1 回/日)	0、25、50、100	【母動物】 死亡：50 (2/20 例) <sup>f</sup>  100：痙攣、摂餌量減少、体重増加抑制  【胎児】 100：骨格変異（第 13 肋骨出現、両側腰帯の第二仙椎への挿入） <sup>c</sup>	母動物の一般毒性：25  生殖能：100  胚・胎児発生：100	4.2.3.5.2-06

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (SD)	経口	母動物：妊娠第6日～分娩後20日 (1回/日)	0、4、12.5、37.5	【母動物】 所見なし  【F1児】 ≥12.5：腹部膨満、皮膚橙色化 <sup>d</sup> 37.5：死亡、消失（喰殺）又は瀕死と殺児数の増加 <sup>e</sup> （～出生後21日）：削瘦、皮膚/組織橙色化、腹部膨満、肝細胞肥大、肝細胞壊死、胆管炎、胆管過形成、毛細胆管/胆管内胆汁 出生後21日剖検所見：頭蓋骨黄色化、肝臓蒼白/点状部位出現	母動物の一般毒性：37.5  F1児の発生：12.5	4.2.3.5.3-03
-----------------------	------------------	----	----------------------------	---------------	--	----------------------------------	--------------

a：直線速度は背景データの範囲内であること、授胎能に影響が認められていないことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した

b：性周期、交尾までの日数、交尾率及び受胎率に変化は認められなかった

c：母動物の状態悪化による影響と申請者は判断した

d：12.5 mg/kg 群では出生後3～4日の一過性の所見

e：対照群と有意差なし

f：誤投与による死亡1例を含む

## 5.6 PD治療薬との併用試験

### 5.6.1 レボドパ/カルビドパ又はプラミペキソール併用による反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いて、本薬とレボドパ/カルビドパ又はプラミペキソールを併用投与したときの毒性が評価された（表15、16及び17）。併用投与による毒性の増強及び新たな毒性発現は認められなかった。

表15：レボドパ/カルビドパ併用による反復投与毒性試験

試験系	投与経路/投与期間	主な所見	用量：S+L/C (mg/kg/日)						添付資料 CTD	
			0+0/0 <sup>a</sup>	25+ 80/20	75+ 80/20	125+ 80/20	125+ 0/0	0+ 80/20		
			動物数：発現個体数/評価個体数							
雌雄 ラット (SD)	経口/ 13週間 + 休薬 4週間	死亡	0/30	0/20	0/20	0/30	1 <sup>b</sup> /20	1 <sup>c</sup> /30	4.2.3.2-13	
		剖検 所見	副腎腫大	0/20	0/20	1/20	4/20	6/20		0/20
			肺淡色域	2/20	6/20	10/20	19/20	13/20		12/20
		病理 組織 学的 検査	副腎皮質肥大	1/20	2/20	5/20	2/18	8/19		0/20
			肺：泡沫状マクロファージ集簇	6/20	6/20	15/20	19/20	15/19		11/20
			肝細胞肥大	0/20	2/20	6/20	20/20	17/19		1/20
			網膜萎縮	0/20	3/20	20/20	18/18	19/19		0/20

S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ

a：0.5%メチルセルロース溶液

b：自然発生の水頭症による偶発的な死亡

c：死亡原因不明（剖検所見として肺及び気管支のうっ血）

表 16：レボドパ／カルビドパ併用による反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な所見	用量：S+L/C (mg/kg/日)					添付資料 CTD
				0+0/0 <sup>a</sup>	50+0/0	0+80/20→ 0+40/10 <sup>b</sup>	20+80/20→ 20+40/10 <sup>c</sup>	50+80/20→ 0+40/10 <sup>c</sup>	
				動物数：発現個体数/評価個体数					
雌雄 カニク イザル	経口	13 週間 + 休薬 4 週間	ケージ取り出し時の過剰反応 <sup>d</sup>	0/6	0/6	10/10	0/6	0/10	4.2.3.2-14
			皮膚・被毛の掻きむしり <sup>d</sup>	0/6	0/6	1/10	3/6	0/10	
			徐脈(投与 12 週目・雄) <sup>d</sup>	0/3	1/3	1/5	1/3	2/5	
			副腎黄色化(剖検) <sup>e</sup>	0/2	2/6	2/6	3/6	5/6	

S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ

a：0.5%メチルセルロース溶液

b：投与 9 日目以降、投与量を変更した

c：投与 15 日目以降、投与量を変更した

d：休薬により回復した

e：S+L/C 0+80/20 群及び 50+80/20 群では休薬後も認められたが、病理組織学的検査において傷害性の変化はなく、同所見は媒体対照群にも認められたことから、毒性学的意義のない生理的变化と申請者は判断している

表 17：プラミペキソール併用による反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な所見	用量：S+P (mg/kg/日)						添付資料 CTD
				0+0 <sup>a</sup>	10+0.4	10+2	50+2	0+2	50+0	
				動物数：発現個体数/評価個体数						
雌雄 カニク イザル	経口	13 週間 + 休薬 13 週間	常同行動 <sup>b</sup>	0/10	5/6	6/6	10/10	10/10	0/10	4.2.3.2-16
			外傷(顔面) <sup>b</sup>	0/10	1/6	3/6	2/10	6/10	0/10	
			心電図・血圧、呼吸数、性周期観察、網膜	所見なし						

S：サフィナミド、P：プラミペキソール

a：0.5%メチルセルロース溶液

b：休薬により回復した

### 5.6.2 レボドパ／カルビドパ併用による生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いて、本薬とレボドパ／カルビドパが併用された際の生殖発生毒性が評価された(表 18)。ラットにおいては、骨格異常の発現率が単独群と比較して併用群で高かった。また、ウサギにおいても、併用群ではレボドパ／カルビドパ又はサフィナミドそれぞれの単独群に比べ 1 腹あたりの胚・胎児死亡、骨格異常及び心臓奇形の発現が増加した。

表 18：レボドパ／カルビドパ併用による生殖発生毒性試験（胚・胎児発生）

試験系	投与経路	投与期間	主な所見	用量：S+L/C (mg/kg/日)						添付資料 CTD	
				0+0/0 <sup>a</sup>	0+80/20	25+ 80/20	50+ 80/20	100+ 80/20	100+0/0		
雌 ラット (SD)	経口	妊娠 第 8 日～ 第 17 日	母動物	体重増加量 <sup>b,d</sup>	79 g	-8.9%	-3.8%	-1.3%	-13.9%	-6.3%	4.2.3.5.2-10
			胚・胎児	平均体重(雄)(g)	3.8	3.84	3.79	3.65	3.35	3.5	
				平均体重(雌)(g)	3.56	3.63	3.6	3.51	3.21	3.33	
				骨格異常：胎児数(母体数)							
				肩甲骨湾曲	-	6 (2)	5 (4)	18 (9)	23 (9)	5 (3)	
				長骨短縮／湾曲／肥厚	-	5 (2)	3 (3)	12 (7)	16 (7)	2 (2)	
				肋骨内側性肥厚／ねじれ及び不整骨化	-	11 (5)	14 (6)	31 (14)	21 (9)	5 (3)	
				中足骨骨化遅延	-	1 (1)	1 (1)	-	17 (8)	7 (2)	
				内臓異常：胎児数(母体数)							
				腎盂拡張	-	-	-	-	3 (3)	-	
			尿管拡張	1 (1)	-	-	5 (4)	39 (14)	16 (6)		
異所性精巣	2 (1)	1 (1)	4 (3)	5 (5)	13 (9)	7 (6)					
雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 第 6 日～ 第 19 日	主な所見	S+L/C (mg/kg/日)						4.2.3.5.2-11	
				0+0/0 <sup>a</sup>	0+80/20	4+80/20	12+ 80/20	40+ 80/20	40+0/0		
			母動物	体重増加量 <sup>c,d</sup>	0.26 kg	+7.7%	-23.1%	-15.4%	-30.8%		-19.2%
			胚・胎児	平均生存胎児数	9.2	8.9	8.3	7.7	6.8		9.7
				平均着床後胚損失率(%)	2.8	7.5	15.9	15.4	29.0		4.1
				骨格異常：胎児数(母体数)							
				短指／合指	-	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (3)		-
				頭蓋亀裂／過剰縫合線	1 (1)	5 (5)	4 (3)	7 (4)	7 (5)		10 (7)
				内臓異常：胎児数(母体数)							
				膜性心室中隔欠損	-	3 (3)	8 (6)	11 (5)	21 (12)		-
				心臓奇形(心房／心室腫大)	-	-	1 (1)	2 (2)	2 (2)		-

S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ

a：溶媒対照（0.5%メチルセルロース溶液）

b：妊娠 8～18 日目、c：妊娠 6～19 日目

d：対照群は平均値を示し、薬剤投与群は対照群との差を%で示す

## 5.7 毒性発現の機序に関する試験

### 5.7.1 網膜毒性に関する追加試験

ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた網膜毒性について、その発現機序を検討する試験が実施された（表 19）。網膜毒性の発現時期及び程度はアルビノラットと有色ラットで差がなく、プラミペキソールとの併用によっても変化しなかった。また、有色ラットの網膜でアルビノラットと比較して高濃度の本薬及び代謝物が認められたが、有色ラットとアルビノラットで網膜の所見には差が認められず、本薬による網膜毒性の発現機序は不明であった。

ERG 及び SD-OCT により、本薬による網膜毒性を早期に検出できる可能性が示唆されたが、SD-OCT 及び病理組織学的検査では網膜の形態学的変化は休薬期間中に回復性を示さなかった。また、本薬による網膜毒性は、光曝露により増強した。

表 19：網膜毒性に関する追加試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
アルビノ及び有色ラットの比較試験	雌ラット (SD 及び LE)	経口	13 週間 (1 回/日)	0、125	死亡：125 (LE 群：1/10 例) 125： 【病理組織】 <sup>b</sup> 副腎皮質肥大、肺の泡沫状マクロファージ集簇、網膜変性 【網膜の電子顕微鏡検査】外顆粒層：桿体細胞核数減少、核凝縮、外節円板での桿体錐体層の変性/萎縮、色素上皮におけるオスミウム酸親和性脂肪滴様封入体、貪食活性の亢進	4.2.3.7.3-06
併用によるアルビノ及び有色ラットの比較試験	雌ラット (SD 及び LE)	経口	13 週間 (1 回/日) 各群の一部は投与 5 週で中間と殺した	S+P：0+0 <sup>a</sup> 、0+25、5+25、15+25、50+25、15+0、50+0	50+0 50+25 【網膜の電子顕微鏡検査】 <sup>c</sup> 外顆粒層桿体細胞核数減少及び核濃縮、桿体錐体層における外節/内節変性及びミクログリア活性化、ミュラー細胞突起増殖、色素上皮における脂肪滴様封入体、貪食活性の亢進	4.2.3.7.3-07
網膜の機能試験 (併用)	雌ラット (LE)	経口	15 日間 (1 回/日) + 休薬最長 55 日間	S+P：0 <sup>a</sup> +0 <sup>a</sup> 、25+0、125+0、200+0、125+25、0+25	125+0、200+0、125+25： 【ERG 検査】ERG 振幅減少及び頂点潜時延長 <sup>d</sup> 【SD-OCT 及び病理組織学的検査】網膜中心領域における視細胞損傷 <sup>e</sup>	参考 4.2.3.7.3-08
網膜萎縮の進行に関する試験	雌ラット (LE)	経口	4 週間 (最長) (1 回/日)	0、25、125	【網膜の電子顕微鏡検査】 125：(投与後 24 時間)：桿体錐体層内節におけるミエリン様構造変性、ミトコンドリアの単空胞化 (投与後 3 日)：桿体細胞層、外顆粒層の萎縮、桿体錐体層内節における壊死性変化 (投与後 7、14 日)：桿体錐体層内節の変性及び壊死、内節/外節接部分の崩壊、外節/円板の崩壊 (投与後 28 日)：外顆粒層核の配列数の減少、桿体錐体層及び外顆粒層の萎縮	4.2.3.7.3-10
網膜の光曝露に関する試験	雌ラット (SD)	経口	4 週間 (1 回/日)	75、150 【光照射条件】 強光度：250～350 lux 弱光度：30～40 lux	≥75 (強光度照射群)： 眼底血管径縮小及び淡色化 (投与 4 週目)、網膜外顆粒層における核減少 150 (強光度照射群)： 片側眼底血管径縮小 (投与 2 週目) ≥75 (弱光度照射群)： 網膜外顆粒層における核減少 <sup>f</sup>	参考 4.2.3.7.3-11

a：0.5%メチルセルロース溶液

b：ラット系統間で差なし

c：併用による差はなかったが、投与第 5 週から所見が認められたのは SD ラットのみであった

d：休薬期間終了後、頂点潜時はベースラインレベルに回復したが、振幅は回復しなかった

e：休薬による回復性なし

f：強光度照射群と比較して軽度な変化であった

## 5.7.2 胎児毒性の機序に関する試験

本薬の出生前及び出生後の発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-03）で認められた出生児の皮膚及び頭蓋骨の黄色／橙色化について、ラットを用いてその発現機序を検討する試験が実施された（表 20）。出生児において出生後 4 日で血漿中ビリルビンの著しい増加が認められたことから、本薬投与群の出生児に認められた皮膚及び頭蓋骨の橙色化は本薬投与による肝胆道系障害に起因すると申請者は判断した。また、母動物における本薬の  $C_{max}$  及び AUC は妊娠中及び授乳中いずれも同程度であり、妊娠中投与群の妊娠 20 日の胎児及び授乳中投与群の出生後 4 日の出生児いずれの血漿中にも本薬が検出されたことから、出生児における本薬投与に関連する所見は、母動物の妊娠中又は授乳中いずれの期間に本薬を投与された場合においても生じる可能性が示唆された。

表 20：胎児毒性の機序に関する試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生毒性試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠第 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0、50	<b>【母動物】</b> 50：摂餌量減少  <b>【F1 児】</b> 50：出生児死亡率の上昇（～出生後 4 日）、体温低下、腹部膨満、皮膚橙色化 出生後 4 日の所見： ビリルビン、AST、ALT、BUN 及びクレアチニンの上昇 （剖検） 皮膚／頭蓋骨／筋組織/腹部の橙色化、尿の黄／橙色化、腹部膨満 （病理組織） 腎臓皮質上皮細胞肥大、肝細胞肥大、肝細胞壊死、胆管上皮肥大、胆管/胆管周囲炎、胆管過形成、胆管内胆汁 出生後 21 日の所見： （剖検） 頭蓋骨橙色化 （病理組織） 所見なし	4.2.3.5.3-04
	雌ラット (SD)	経口	妊娠中投与群：妊娠第 6 日～19 日 授乳中投与群：分娩後 1 日～20 日	0、50	<b>【母動物】</b> 50：体重増加抑制（両群）  <b>【F1 児（妊娠中投与群）】</b> 50：胎児体重低値  <b>【F1 児（授乳中投与群）】</b> 50：出生児生存率の低下、血中グルコース減少（出生後 14 日）、肝細胞内の空胞及びグリコーゲン含有量の減少（出生後 4 及び 14 日）	4.2.3.5.3-05

## 5.8 その他の毒性試験

### 5.8.1 依存性試験

ラットを用いた身体的依存性試験及びアカゲザルを用いた薬物自己投与試験が実施され、本薬は依存性を示さないと申請者は判断した（表 21）。

表 21：依存性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
身体的依存性試験	雄 ラット (SD)	経口	28 日間	サフィナミド：0、50、100 モルヒネ：0、60	依存性 なし	参考 4.2.3.7.4-01
	雌 ラット (SD)	経口	28 日間	サフィナミド：0、50、100 モルヒネ：0、60	依存性 なし	参考 4.2.3.7.4-02
薬物自己投与試験	アカゲザル	静脈内	1 回の強制投与後に自己投与評価を1日1試行、最大10回試行	サフィナミド：0.3、1.0、1.5 コカイン：0.032 生理食塩水	依存性 なし	参考 4.2.3.7.4-03

### 5.8.2 代謝物の毒性試験

NW-1153、NW-1689 及び NW-1689AG について、遺伝毒性及びラットを用いて急性毒性が評価された（表 22 及び表 23）。NW-1689AG の急性毒性については、サフィナミドのサルを用いた 13 及び 26/39 週間反復投与毒性試験で用いた投与量（10～50 mg/kg/日）で NW-1689AG が生成されることがサルの反復投与試験（CTD 2.6.4.3.9）により示されていることから、サルにおけるこれらの試験で評価されたと申請者は判断した。いずれの試験でも遺伝毒性は示されず、代謝物の最小致死量はサフィナミドより高く、代謝物投与群とサフィナミド投与群で認められた所見にも差がなかったことから、代謝物の安全性について懸念はないと申請者は判断した。

表 22：代謝物の遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類 ( <i>in vitro</i> )	試験系	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)		試験成績	添付資料 CTD
NW-1153	細菌を用いる 復帰突然変異 試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA102	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、39.1、78.1、 156、313、625、 1250、2500	陰性	4.2.3.7.5-02
NW-1689			S9 -/+	0 <sup>b</sup> 、39.1、78.1、 156、313、625、 1250、2500、5000	陰性	
NW-1689AG		ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <sup>uvrA</sup>	S9 -/+	0 <sup>b</sup> 、500、889、 1580、2810、5000	陰性	4.2.3.7.5-03
NW-1689AG	チャイニーズ ハムスター細胞 を用いた染色 体異常試験	CHL 細胞	S9 - (3 及び 24 時間処理)	0 <sup>b</sup> 、1.58、5、15.8、 50、158、500、 1580、2110、 2810、3750、5000	陰性	4.2.3.7.5-04
			S9 + (3 時間処理)		陰性	

a：0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液

b：DMSO

表 23：代謝物の単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	NW-1153 及び NW-1689 : 1000 サフィナミド : 800、1000	【サフィナミド群】 死亡 : 1000 (雄 1/5 例、雌 1/5 例 : 腹部膨満、呼吸困難、肝臓・腎臓・胃の暗赤色化、消化管膨満) ≥800 運動失調、傾眠 【NW-1153 及び NW-1689 群】 円背位、運動失調、立毛	【サフィナミド】 1000 【NW-1153 及び NW-1689 群】 >1000	4.2.3.7.5-01

### 5.8.3 不純物の毒性試験

本剤中に含まれる可能性のある不純物に関する *in silico* 毒性予測 (QSAR) の結果、**不純物\*** 類 ( **不純物A\*** 、 **不純物B\*** 、 **不純物C\*** ) がクラス 1、**類縁物質B\*** ( ) がクラス 2 に分類された。また、**類縁物質A\*** 並びに原薬及び製剤中に **類縁物質D\*** 又は **類縁物質E\*** として存在する **類縁物質D\*** の規格値は、ICH Q3A ガイドライン及び ICH Q3B ガイドラインで規定された安全性確認の閾値を超えていたことから、**類縁物質A\***、**類縁物質D\***、**黴菌\*** 及び **類縁物質C\*** ( ) について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター細胞を用いる染色体異常試験が実施された (表 24)。**類縁物質A\***、**類縁物質D\*** 及び **類縁物質C\*** はいずれの試験でも遺伝毒性を示さなかった。**黴菌\*** は復帰突然変異試験で変異原性を示したが、**不純物\*** 類と同様に、原薬中の含量 ( **ppb** 以下) は毒性的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern: TTC) である 1.5 µg を下回っていた。**類縁物質A\*** 及び NW-1153 は、ラットを用いた 4 週間反復及び単回経口投与毒性試験においても評価されたが (表 23、25)、サフィナミドと同様の毒性を示し、無毒性量は 100 mg/kg 及び 1000 mg/kg 以上であった。以上より、本剤の臨床使用において不純物による安全性の懸念が生じる可能性は低いと申請者は判断した。

表 24：不純物の遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類 (in vitro)	試験系	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)		試験成績	添付資料 CTD
<b>黴菌*</b>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2uvrA	S9 +/-	0 <sup>a</sup> 、5、15.8、50、158、500、1580、5000	陽性 (TA100 及び TA102)	参考 4.2.3.7.6-03
<b>類縁物質C*</b>			S9 +/-		陰性	
<b>類縁物質A*</b>			S9 +/-	0、158、500、889、1580、2810	陰性	
<b>類縁物質C*</b>	チャイニーズハムスター細胞を用いる染色体異常試験	チャイニーズハムスター細胞	S9 - (24時間処理)	0 <sup>b</sup> 、5、15.8、50、88.9、158、281、500、1580	陰性	参考 4.2.3.7.6-04
<b>類縁物質A*</b>			S9 + (3時間処理)			
<b>類縁物質A*</b>			S9 - (3及び24時間処理)	0、1.58、5、15.8、50、100、150、158、200、300、400、500	陰性	
			S9 + (3時間処理)			

a : DMSO

b : アセトン

表 25：不純物の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	4週間	類縁物質A* : 0、25、50、100 サフィナミド：100	【類縁物質A*】 BUN 高値、肝臓及び腎臓重量の 高値 【サフィナミド】 BUN 高値、肝臓及び腎臓重量の 高値	100	4.2.3.7.6-02

#### 5.8.4 光毒性に関する試験 (CTD 4.2.3.7.7-01)

サフィナミド、NW-1153 及び NW-1689 は 290～700 nm の領域に吸収を示さないことから、光毒性の懸念はないと申請者は判断した。

### 5.R 機構における審査の概略

#### 5.R.1 催奇形性について

機構は、ラットを用いた胚・胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2-05) において検討された最低用量から内臓異常を有する胎児が認められたこと、出生前及び出生後の発達に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-03) において出生児に肝胆道系障害が認められ、当該試験における無毒性量と本薬の臨床最大用量での曝露量比が 1 倍未満であること、並びにレボドパ/カルビドパとの併用により胚・胎児に対する毒性が増強したこと (CTD 4.2.3.5.2-10 及び 11) を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌とするよう求め、申請者は、適切に対応した。

#### 5.R.2 げっ歯類における網膜への影響について

申請者は、げっ歯類で認められた網膜への影響について、以下のように説明した。ラットでは本薬を 13 週間以上投与したすべての反復投与毒性試験において 15 mg/kg/日以上投与群で網膜萎縮が認められたが、カニクイザルでは 4、26 及び 39 週間のいずれの反復投与毒性試験でも一貫して網膜への影響は認められなかった。また、アルビノ及び有色ラットの比較では網膜中の本薬及び代謝物濃度と網膜の所見との相関性は認められなかった。臨床試験においても、本薬投与による網膜変性に関する有害な影響は認められなかった。以上を踏まえると、網膜への影響はげっ歯類特異的に認められるものであり、メラニン含有組織への本薬又は代謝物の滞留・蓄積は網膜毒性の発現に関連しないと考える。

機構は、以下のように考える。ラットを用いた反復投与毒性試験において網膜への影響が認められた用量 (15 mg/kg) における曝露量 (AUC<sub>0-24</sub> : 2.94 µg·h/mL) は、臨床最大用量 (100 mg) における曝露量 (AUC<sub>0-24</sub> : 28.8 µg·h/mL (6.2.2.1 参照)) を下回っており、所見の回復性も認められなかったこと、また、機序検討試験において網膜毒性の発現機序は解明されなかったことも踏まえると、本薬投与による網膜毒性のヒトに対する外挿性は否定できない。臨床使用時において網膜毒性が発現するリスク、及び添付文書における注意喚起の要否については、「7.R.4.1 網膜変性に関する有害事象について」の項で引き続き検討する。

### 5.R.3 泡沫状マクロファージ浸潤について

機構は、ラット及びサルでの反復投与毒性試験で認められたリン脂質症に伴う泡沫状マクロファージの浸潤について、当該所見が認められた各動物種の臓器に機能的な影響を及ぼさないと判断した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットにおいては肺、リンパ節、肝臓、胸腺及び子宮に泡沫状マクロファージ浸潤が認められた。肺胞に泡沫状マクロファージ浸潤が認められた低及び中用量群（20、60 及び 100 mg/kg/日）では呼吸器関連の所見は認められなかった。高用量群（500 mg/kg/日）では呼吸困難及びのど鳴りが認められたが、当該所見は肺に泡沫状マクロファージの浸潤が認められない個体においても観察されており、高用量投与時に認められた筋緊張低下等の中樞神経系の影響に伴う所見と考えた。4 週間反復投与試験で認められたリンパ節、肝臓及び胸腺に関連する所見は、リンパ球の減少及び ALT の上昇、並びにトリグリセリド及び総コレステロールの減少であったが、当該所見はリンパ節及び肝臓に泡沫状マクロファージ浸潤が認められていない個体にも同様に認められていたこと、並びに ALT の上昇は肝酵素誘導によるものと考え、脂質の減少は摂餌量の著しい減少に起因した変化と考えた。子宮に関しては、受胎能及び初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1-01）において性周期、妊娠動物数、受胎率、着床前及び着床後胚損失率に影響は認められなかった。

サルにおいては胸腺、リンパ節及び脾臓に泡沫状マクロファージ浸潤が認められたが、当該所見は重篤ではなく、赤血球及びリンパ球数に変化は認められなかった。また、当該所見が認められた用量（80 mg/kg/日）における曝露量と臨床最大曝露量との比は雄で 11.0 倍及び雌で 9.1 倍であり、本薬をより長期間投与した試験（13 週間：最高用量 50 mg/kg/日及び 39 週間：最高用量 70 mg/kg/日）では、いずれの臓器にも泡沫状マクロファージ浸潤は認められなかった。

以上より、ラット及びサルで認められた泡沫状マクロファージ浸潤は、これらの動物における臓器の機能に影響を及ぼすものではないと判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえ、毒性試験で認められた泡沫状マクロファージ浸潤は臓器の機能に影響を及ぼすものではなく、本薬の臨床使用において安全性上の懸念となる可能性は低いと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本人 PD 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（ME2125-3 試験）及び食事の影響試験（ME2125-5 試験）で用いられた 50 mg 製剤は市販予定製剤と同一の処方での製剤である。

本薬、並びに本薬の代謝物である NW-1153、NW-1689 及び NW-1689AG の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はいずれも 0.5 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

なお、以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量及び濃度はサフィナミド換算量で記載する。

#### 6.1.1 食事の影響（ME2125-5 試験、CTD 5.3.1.1-01）

日本人健康成人 8 例を対象に、本薬 50 mg を単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間）。

空腹時投与に対する食後投与の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.0681 [0.9469, 1.2049] 及び 1.0322 [1.0071, 1.0580] であった。

### 6.1.2 絶対的 BA 試験 (EMR-022 試験、CTD 5.3.1.1-02 (参考資料))

外国人健康成人 14 例を対象に、2 群 3 期クロスオーバー法 (休薬期間: 17 日以上) により、本薬 50 mg を単回静脈内又は単回経口投与 (空腹時及び食後) したとき、絶対的 BA ( $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 (経口投与/静脈内投与)) の点推定値 [90%CI] は、空腹時で 0.9462 [0.9077, 0.9865]、食後で 0.9485 [0.9039, 0.9953] であった。本薬 50 mg を単回静脈内投与したときの本薬の CL は 4.6 L/h、 $V_{ss}$  は 165.3 L であった。

### 6.1.3 BE 試験 (ME2125-2 試験、CTD 5.3.1.2-01)

日本人健康成人 23 例を対象に、海外市販製剤及び BE 用製剤<sup>2)</sup> を空腹時に単回経口投与したときの相対的 BA を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間)。

海外市販用製剤投与時に対する BE 用製剤投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.1128 [1.0499, 1.1795] 及び 1.0067 [0.9921, 1.0214] であった。

## 6.2 臨床薬理試験成績の概要

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.2.1.1 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-13、15、16)

ヒトの血漿に本薬の  $^{14}C$ -標識体 1.3~50  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) 又は NW-1689 2.4~95  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、検討した濃度範囲では、本薬及び NW-1689 の濃度とタンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、タンパク結合率の平均値は本薬で 88%~89%、NW-1689 で 99.97%~99.98% であった。

ヒトの血漿に NW-1153 又は NW-1689AG 0.5~20  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、検討した濃度範囲では、NW-1153 及び NW-1689AG の濃度とタンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、タンパク結合率の平均値は、NW-1153 で 68.0%~72.5%、NW-1689AG で 96.77%~97.88% であった。

#### 6.2.1.2 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-03、04)

ヒト肝細胞 (ドナー 2 例) に本薬の  $^{14}C$ -標識体 50  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、主に検出された代謝物は NW-1153 及び NW-1689 であった。

#### 6.2.1.3 本薬の代謝に関与する酵素の検討 (CTD 4.2.2.4-08~13)

ヒト肝ミクロソームに本薬の  $^{14}C$ -標識体 1~100  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) の阻害剤存在下、37°C でインキュベーションしたとき、ケトコナゾール (CYP3A4/5 阻害剤、2  $\mu\text{mol/L}$ ) は、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝を阻害し (阻害率: 93.7%)、トラニルシプロミン (CYP2C19 阻害剤、30  $\mu\text{mol/L}$ ) はわずかに阻害した (阻害率: 3.3%)。一方、フラフィリン (CYP1A2 阻害剤、10  $\mu\text{mol/L}$ )、ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム (CYP2B6 阻害剤、30  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びキニジン (CYP2D6 阻害剤、5  $\mu\text{mol/L}$ ) は本薬の代謝に対して影響を及ぼさなかった。

<sup>2)</sup> 海外市販製剤から素錠部及びフィルムコーティング部の処方、製造方法並びに形状を変更した開発初期製剤であり、BE 用製剤又は市販予定製剤を投与したとき、サフィナミドについて同等の血中曝露が得られることが確認されている。

ヒト肝細胞に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $50\ \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  でインキュベーションしたとき、NW-1689、NW-1153 及び本薬の *N*-グルクロニドが検出された。クロルジリン (MAO-A 阻害剤、 $1\ \mu\text{mol/L}$ ) を共処置することで NW-1689 の生成率が減少し、かつ Met-A (本薬の *N*-脱アルキル化アミン) が検出されたことから、NW-1689 が生成する過程で本薬が Met-A に変換され、Met-A は MAO-A によって代謝されることが示唆された。CYP3A 阻害剤 (トクロレアンドマイシン、 $100\ \mu\text{mol/L}$ ) 又はパルギリン (MAO-B 阻害剤、 $15\ \mu\text{mol/L}$ ) の共処置下では、MAO-A 阻害剤共処置下と比較すると Met-A の生成はわずかであったことも踏まえると、本薬の Met-A への代謝には CYP3A 等が、Met-A の代謝には MAO-A が関与すると申請者は説明している。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP2C19、3A4、3A5、4F2 及び 2J2) 、並びに各 MAO 分子種 (MAO-A 及び MAO-B) 発現系に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $10\ \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  でインキュベーションしたとき、CYP2C19 及び 3A4 発現系でのみ NW-1689 が生成された。また、CYP2C19、3A4 及び 2J2 発現系において Met-A の生成が認められ、MAO-A 発現系においては Met-X (Met-A の *N*-脱アルキル化アルデヒド) の生成が認められた。

ヒト肝ミクロソームに Met-A  $10\ \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  でインキュベーションしたとき、Met-A 処置後 5~15 分において Met-X の生成量が最大となりその後減少したが、NW-1689 は処置後 60 分において最大となった。Met-X 及び NW-1689 の生成は、1-aminobenzotriazole (CYP 非特異的阻害剤、 $10\ \text{mmol/L}$ ) 又はクロルジリン (MAO-A 阻害剤、 $5\ \mu\text{mol/L}$ ) の共処置により減少した。MAO-A 又は MAO-B 発現ヒト肝ミクロソームに対して同様に Met-A を添加したとき、MAO-A 発現ヒト肝ミクロソームにおいてのみ Met-X の生成が認められ、その生成は MAO-A 阻害薬により完全に阻害された。

ヒトの各 ALDH 分子種 (ALDH1A1、1B1、2 及び 7A1) 発現系に Met-X  $0.5\sim 1000\ \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $25^\circ\text{C}$  でインキュベーションしたとき、全ての分子種において NW-1689 の生成が認められ、主に ALDH2 及び 7A1 の寄与が大きいものと考えられた。

ヒト肝細胞に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $1\sim 10\ \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  でインキュベーションしたときの NW-1153 への代謝は、PMSF (エステラーゼ阻害剤、 $0.2\ \text{mmol/L}$ ) 及びアミダーゼ阻害剤 (BNPP、 $1\ \text{mmol/L}$ ) によりほぼ完全に阻害された。

ヒトの各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) 発現ヒト肝ミクロソームに NW-1689  $15\sim 1500\ \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  でインキュベーションしたとき、UGT1A1、1A3、1A7、1A9 及び 2B15 発現系において NW-1689AG の生成が認められた。

以上の検討より、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与し、その後 MAO-A、ALDH2 等により NW-1689 が生成され、最終的に UGT 分子種によって NW-1689AG が生成されると申請者は説明している。また、NW-1153 の生成にはアミダーゼが関与する可能性が示唆された。

#### 6.2.1.4 酵素阻害 (CTD 4.2.2.6-01~05)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A1/2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝に対する本薬  $0.5\sim 100\ \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) の阻害作用を検討した。本薬は、7-エトキシレゾルフィン脱エチル化 (CYP1A1/2) 活性に対する阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は  $47.7\ \mu\text{mol/L}$  であったが、その他の CYP 分子種に対し、 $\text{IC}_{50}$  値は  $100\ \mu\text{mol/L}$  以上であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝に対する本薬 (CYP2C8 のみ) 、NW-1153 及び

NW-1689 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) の阻害作用を検討した。本薬、NW-1153 及び NW-1689 の各 CYP 分子種に対する  $\text{IC}_{50}$  値は 100  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝に対する本薬、NW-1153 及び NW-1689 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) の阻害作用を検討した。本薬は、フェナセチン-*O*-脱エチル化 (CYP1A2) 活性、ブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性、*S*-メフェニトイン 4'位水酸化 (CYP2C19) 活性、デキストロメトルファン-*O*-脱メチル化 (CYP2D6) 活性を、本薬非処置下と比較してそれぞれ最大で 50%、20%、33% 及び 33% 阻害したが、全ての CYP 分子種に対して  $\text{IC}_{50}$  値は 100  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。NW-1153 及び NW-1689 についても同様に、全ての CYP 分子種に対して  $\text{IC}_{50}$  値は 100  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。また、本薬は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して時間依存的阻害作用を示し、特に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C19 でその傾向が認められ、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 13、57 及び 63  $\mu\text{mol/L}$  であったが、臨床最大曝露量 ( $C_{\text{max}}$ : 0.66  $\mu\text{mol/L}$ ) と比較して高い値を示した。NW-1153 は、CYP1A2 及び CYP2B6 に対して時間依存的阻害作用を示し、特に CYP2B6 でその傾向が認められ、 $\text{IC}_{50}$  値は 47  $\mu\text{mol/L}$  であった。NW-1689 の各 CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP2C8 の基質を用いて、CYP2C8 の代謝に対する NW-1689AG 0.3~30  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) の阻害作用を検討した。NW-1689AG は、CYP2C8 の代謝に対して阻害作用を示したが、 $\text{IC}_{50}$  値は 30  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。時間依存的阻害作用について、NADPH 処置の有無で時間依存的阻害作用に影響は認められなかった。

#### 6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6-10、12)

ヒト肝細胞に本薬 1~80  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベーションしたときの本薬の CYP1A2、CYP2B6、UGT1A1 及び SULT2A1 に対する誘導作用を検討した。本薬は CYP1A2 の mRNA 発現量及び酵素活性を増加させ、それぞれ本薬 30~45  $\mu\text{mol/L}$  及び 45~80  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で添加したときに最大となり、陽性対照 (オメプラゾール 50  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加した場合のそれぞれ 9%~10% 及び 28%~37% であった。また、本薬は CYP2B6 の mRNA 及び酵素活性に対して濃度依存的な誘導作用を示した。CYP2B6 の mRNA 発現誘導の  $\text{EC}_{50}$  及び  $E_{\text{max}}$  はそれぞれ 71.35  $\mu\text{mol/L}$  及び 4.92 であった。UGT1A1 及び SULT2A1 の酵素活性及び mRNA に対して、濃度依存的な酵素誘導作用は認められなかった。

ヒト肝細胞に本薬 3~100  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベーションしたときの本薬の CYP3A に対する誘導作用を検討した。本薬はドナー 6 例中 4 例の肝細胞において CYP3A4/5 活性を濃度依存的に増加させ、30 及び 100  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で添加したときに、陽性対照 (リファンピシン 10  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加した場合のそれぞれ 8.6%~53% 及び 22%~84% であった。

#### 6.2.1.6 トランスポーターに関する検討 (CTD 4.2.2.6-13、14、16、17、19~22)

Caco-2 細胞に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10 及び 2500  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、本薬の排出比 ( $\text{B} \rightarrow \text{A}$  への  $\text{P}_{\text{app}}/\text{A} \rightarrow \text{B}$  への  $\text{P}_{\text{app}}$ ) はそれぞれ 1.12 及び 0.928 であった。

Caco-2/TC7 細胞に P-gp の基質であるジゴキシンの  $^3\text{H}$ -標識体 5  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、本薬 0.3~1000  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、P-gp を介したジゴキシンの排出比 ( $\text{B} \rightarrow \text{A}$  への  $\text{P}_{\text{app}}/\text{A} \rightarrow \text{B}$  への  $\text{P}_{\text{app}}$ ) は、本薬 30  $\mu\text{mol/L}$  まで変動は認められなかったが、100、300 及び 1000  $\mu\text{mol/L}$  においてジゴキシンの排出比は用量依存的に低下し、それぞれ 9.33、5.91 及び 2.61 であった。本薬の検討濃度の範囲では、 $\text{B} \rightarrow \text{A}$  への  $\text{P}_{\text{app}}$  に影響は認められず、 $\text{A} \rightarrow \text{B}$  への  $\text{P}_{\text{app}}$  が本薬 100  $\mu\text{mol/L}$  以上の濃度で増加することが示された。

こと、及び膜透過を示さないマンニトールの両方向の膜透過が本薬 1000  $\mu\text{mol/L}$  共処置下で認められたことを踏まえると、ジゴキシンの排出比の低下は本薬の P-gp 阻害による影響ではないと申請者は説明している。NW-1153 (30~300  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び NW-1689 (100~1000  $\mu\text{mol/L}$ ) について、検討した濃度において P-gp を介したジゴキシンの排出比に対して阻害作用は認められなかった。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞及びそのコントロール細胞に本薬 0.5~1320  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したときの本薬の排出比はそれぞれ 0.72~1.22 及び 0.66~0.96 であった。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞に PhIP (BCRP の基質) の  $^{14}\text{C}$ -標識体 2  $\mu\text{mol/L}$  及び本薬、又は NW-1689 1~100  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度)、NW-1689AG、NW-1153 又は NW-1199 0.5~50  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、BCRP を介した PhIP の輸送に対して本薬及び NW-1689 は阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 43 及び 3.7  $\mu\text{mol/L}$  であった。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に本薬 0.5~600  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、トランスポーター非発現時に対する発現時の細胞内本薬濃度の比はそれぞれ 1.19~1.82 及び 1.20~1.89 であった。

OAT1 及び OCT2 を発現させた CHO 細胞に NW-1153 0.05~5  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、非発現時に対する発現時の細胞内 NW-1153 濃度の比はそれぞれ 0.52~2.15 及び 0.57~0.92 であった。

OAT3 を発現させた MDCK II 細胞に NW-1153 0.05~5  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、非発現時に対する発現時の細胞内 NW-1153 濃度の比は 2.27~4.84 であり、OAT3 阻害剤(プロベネシド 200  $\mu\text{mol/L}$ ) 共処置下において低下したことから、NW-1153 は OAT3 の基質となる可能性が示された。

HEK293-OCT2 細胞に MPP (OCT2 の基質)  $^3\text{H}$ -標識体 0.1  $\mu\text{mol/L}$  及び本薬 1~1000  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、OCT2 を介した輸送に対して本薬は阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 130  $\mu\text{mol/L}$  であった。

HEK293-OAT3 細胞に ES (OAT3 の基質)  $^3\text{H}$ -標識体 1.6 又は 16  $\mu\text{mol/L}$  及びサフィナミド 50  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加したとき、OAT3 を介した輸送に対し本薬非処置下と比較して、ES 1.6  $\mu\text{mol/L}$  で 36%~41%、16  $\mu\text{mol/L}$  で 21%~32%の阻害作用が認められた。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT4 を発現させた HEK293 細胞、及び MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞に、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT4 については本薬 50  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度)、MATE1 及び MATE2-K については本薬 0.5~50  $\mu\text{mol/L}$ 、及び各トランスポーターの基質 (OATP1B1 及び OATP1B3 : BSP  $^3\text{H}$ -標識体 0.05 又は 1  $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1 : PAH 13.5 又は 135  $\mu\text{mol/L}$ 、OAT4 : ES 1.3 又は 13  $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン 10  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したとき、検討されたいずれのトランスポーターに対しても本薬は阻害作用を示さなかった。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 日本人における単回及び反復経口投与試験 (ME2125-1 試験、CTD 5.3.3.1-01)

日本人健康成人 47 例に、本薬 50、100 又は 200 mg を単回経口投与又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中の PK パラメータは表 26 (単回) 及び表 27 (反復) のとおりであった。また、本薬の薬力学的作用について、本薬単回投与では、50 mg 群においては投与後 2 時間、100 及び 200 mg 群においては投与後 1 時間で血小板 MAO-B 活性は 100%阻害され、その後、50 mg 群では投与後 48 時間、100 及び 200 mg 群では投与後 72 時間まで、その阻害活性は維持された。投与後 168 時間で血小板 MAO-B 活性はベースライン時の 20.8%~50.5%まで回復した。本薬反復投与の最終投与後における血小板 MAO-B 活性は、単回経口投与時と同様の推移を示した。

表 26：本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	尿中排泄率 <sup>c</sup> (%)
本薬の PK パラメータ							
50	8	463.02±52.54	3.5	13393.6±2718.1	14343.2±3085.4	24.16±2.37	4.94±1.35
100	8	1006.71±209.13	1.0	23223.3±2216.9	24440.0±2178.2	22.39±2.36	4.52±1.40
200	8	2172.88±298.69	1.5	51688.2±7679.8	53845.3±8751.0	20.44±2.85	4.94±0.74
NW-1153 の PK パラメータ							
50	8	47.56±10.66	1.0	1167.2±219.3	1445.3±198.6	28.95±5.82	31.49±3.68
100	8	102.33±24.66	1.0	2267.1±475.4	2547.0±437.8	24.49±2.15	31.93±7.92
200	8	187.42±24.38	1.5	5103.0±602.2	5357.7±612.2	21.27±2.85	34.32±4.30
NW-1689 の PK パラメータ							
50	8	242.28±38.24	10.0	11555.3±1568.6	12773.8±1506.1	26.49±2.97	0.25±0.10
100	8	468.37±163.66	11.0	21374.9±8842.3	23190.3±9415.6	24.78±2.21	0.22±0.15
200	8	982.02±238.18	10.0	39759.7±8885.7	42453.6±9374.0	22.74±3.60	0.24±0.10 <sup>b</sup>
NW-1689AG の PK パラメータ							
50	8	67.05±12.25	10.0	2988.0±552.8	3324.9±663.2	26.86±2.51	32.82±4.05
100	8	122.64±26.30	10.0	5049.5±693.4	5544.1±717.2	26.52±2.72	28.44±7.45
200	8	306.31±55.04	10.0	11841.9±1321.4	12613.0±1151.9	22.66±4.22	28.51±4.98 <sup>b</sup>

a：中央値、b：7 例、c：投与後 96 時間まで

表 27：本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	測定時期 (Day)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	尿中排泄率 <sup>b</sup> (%)
本薬の PK パラメータ								
50	1	8	398.51±72.98	3.0	5647.5±793.8	—	18.67±2.97	2.63±0.57
	7	8	745.84±93.40	1.0	20363.4±3875.3	11434.4±1758.3	21.61±1.92	4.84±1.19
100	1	7	936.06±154.02	4.0	13989.5±2325.7	—	18.90±3.52	2.63±0.41
	7	7	1819.01±451.92	1.0	50749.2±15580.2	28754.7±7215.5	21.56±2.91	5.14±0.75
200	1	8	1842.86±214.24	3.0	26595.0±2479.9	—	18.16±1.45	2.90±0.85
	7	8	3632.43±547.66	1.0	93108.4±11972.1	53976.0±5553.3	20.39±2.16	4.87±0.77
NW-1153 の PK パラメータ								
50	1	8	31.73±5.20	4.0	537.6±87.2	—	20.36±4.17	16.64±2.55
	7	8	72.93±10.53	1.0	2058.8±350.9	1152.4±137.5	24.45±3.86	36.74±2.97
100	1	7	77.53±14.98	4.0	1245.9±198.2	—	19.27±1.27	16.52±2.50
	7	7	157.68±19.53	2.0	4848.3±764.3	2666.0±372.1	22.80±3.52	34.27±3.95
200	1	8	149.13±20.14	4.0	2509.9±296.1	—	18.95±3.64	16.98±2.06
	7	8	301.38±37.49	1.0	9309.5±840.0	5074.3±521.9	22.64±2.86	34.74±2.15
NW-1689 の PK パラメータ								
50	1	8	224.08±80.16	10.0	4181.6±1624.1	—	107.44±92.02	0.10±0.05
	7	8	567.20±243.08	9.0	26018.3±14266.1	12172.5±5650.7	24.41±2.29	0.28±0.11
100	1	7	548.38±157.48	10.0	9878.0±2820.0	—	53.84±22.37	0.07±0.03
	7	7	1349.70±555.97	8.0	62056.1±33375.6	28969.2±12605.6	24.88±3.32	0.17±0.08
200	1	8	1318.56±411.23	12.0	24717.2±6738.3	—	246.69±237.05	0.09±0.04
	7	8	3221.27±1214.15	10.0	154423.4±61569.4	68046.1±24934.7	25.63±2.84	0.22±0.06
NW-1689AG の PK パラメータ								
50	1	8	57.40±15.96	10.0	1015.6±285.3	—	63.17±29.45	13.38±2.27
	7	8	156.10±26.54	8.0	6162.7±1128.0	3114.2±571.4	26.32±3.15	38.31±2.69
100	1	7	116.38±15.43	10.0	1983.0±245.6	—	57.67±61.49	13.40±1.79
	7	7	274.99±46.71	5.0	11416.3±3271.0	5457.7±1091.4	25.30±3.98	35.57±4.76
200	1	8	231.64±32.02	11.0	4093.6±633.7	—	3685±8108	12.39±2.24
	7	8	558.77±83.38	6.0	25928.0±3796.3	11118.6±1093.1	25.05±1.38	34.47±3.70

—：算出せず

a：中央値、b：投与後 24 時間まで

### 6.2.2.2 外国人における単回経口投与試験 (IPAS-194 試験、CTD 5.3.3.1-02 (参考資料))

外国人健康成人 8 例を対象に、本薬 2.5、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬の PK パラメータは表 28 のとおりであった。また、本薬の薬力学的作用について、本薬投与直前の血小板 MAO-B 活性に対する本薬投与後 48 時間までの時点における最大の血小板 MAO-B 阻害活性は、本薬 2.5 mg/kg 群で 0.78% (投与後 4 時間)、5 mg/kg 群で 4.07% (投与後 2 時間) 及び 10 mg/kg 群で 3.62% (投与後 2 時間) であった。投与後 48 時間において、いずれの群においても血小板 MAO-B 阻害活性は維持された。

表 28：本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
2.5	8	1255.76±400.41	2.0	32492±7320	20.63±3.83
5	8	2943.28±322.49	1.0	77803±12983	20.22±3.02
10	8	6315.74±1488.82	2.0	166134±38046	23.39±4.37

a：中央値

### 6.2.2.3 外国人における単回及び反復経口投与試験 (IPAS-215 試験、CTD 5.3.3.1-03 (参考資料))

外国人健康成人 16 例を対象に、本薬 25、50、75 又は 150 µg/kg を単回経口投与、並びに本薬 2.5 又は 5 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは表 29 のとおりであった。また、本薬の薬力学的作用について、本薬投与直前の血小板 MAO-B 活性に対する本薬投与後 24 時間までの時点における最大の血小板 MAO-B 阻害活性は、本薬 25 µg/kg で 72.2% (投与後 6 時間)、50 µg/kg で 62.8% (投与後 2 時間)、75 µg/kg で 33.7% (投与後 4 時間)、150 µg/kg で 25.0% (投与後 4 時間) であった。

表 29：本薬を単回又は反復経口投与したときの PK パラメータ

1 回投与量 (mg/kg)	測定時点 (Day)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
0.025	1	4	2.92±0.51	2.0	43.91±6.87	—
0.05	1	4	5.54±1.44	3.5	89.23±9.78	—
0.075	1	4	8.81±1.62	4.0	154.94±34.30	—
0.150	1	4	22.54±2.39	4.0	397.91±55.03	—
2.5	7	8	2158.36±225.93	2.0	36907±4226 <sup>b</sup>	24.08±3.35
5.0	7	8	4522.40±1030.01	1.50	72954±12348 <sup>b</sup>	21.07±3.57

—：算出せず

a：中央値

b：本薬最終投与後 24 時間までの定常状態における AUC

### 6.2.2.4 外国人における単回及び反復経口投与試験 (IPAS-231 試験、CTD 5.3.3.1-04 (参考資料))

外国人健康成人 8 例を対象に、本薬 25、50、75 又は 150 µg/kg を単回経口投与、並びに本薬 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは表 30 のとおりであった。

表 30：本薬を単回又は反復経口投与したときの PK パラメータ

1 回投与量 (mg/kg)	測定時点 (Day)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
0.025	1	3	1.69±0.15	6.0	29.78±0.10	—
0.05	1	3	5.36±0.12	2.0	83.50±6.65	—
0.075	1	1	10.92	1.0	186.80	—
0.150	1	1	32.89	1.0	462.21	—
1.25	7	8	1049.26±157.37	3.0	17203±2651	24.15±4.16

—：算出せず

a：中央値

b：本薬最終投与後 24 時間までの定常状態における AUC

#### 6.2.2.5 マスバランス試験 (CRO-033 試験、CTD 5.3.3.1-05 (参考資料))

外国人健康成人男性 6 例に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 400 mg を単回経口投与したとき、全血中及び血漿中放射能の t<sub>max</sub> (中央値) は 1.5 又は 7 時間、C<sub>max</sub> は 4459.4±423.7 及び 3722.0±436.3 ng·Eq/mL、AUC<sub>0-t</sub> は 244850±39976 及び 197808±28286 ng Eq·h/mL、初期相の t<sub>1/2</sub> は 46.6±3.2 及び 39.6±2.1 時間、終末相の t<sub>1/2</sub> は 81.1±33.0 及び 77.4±24.6 時間であった。血漿中本薬の t<sub>max</sub> (中央値) は 1 時間、C<sub>max</sub> は 2367.30±382.16 ng/mL、AUC<sub>0-t</sub> は、62701±4347.6 ng·h/mL、t<sub>1/2</sub> は 22.20±1.38 時間であった。投与後 200 時間までの尿中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は 76.11±9.68% であり、投与後 192 時間までの糞中排泄率は 1.51±0.36% であった。投与後 48 時間までに尿中に未変化体がわずかに検出され (4.9±2.1%)、代謝物は主に NW-1153 が 14.2±2.0%、NW-1689AG が 11.8±6.2% 検出された。また、投与後 48 時間までに糞中に未変化体は検出されなかった。

#### 6.2.3 患者における検討

##### 6.2.3.1 015 及び 016 試験のデータを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01 (参考資料))

015 (レボドパ非併用 PD) 及び 016 試験 (レボドパ併用 PD) における被験者 623 例から得られた 2719 時点の本薬の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。本薬の PK は 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。

本薬の PK パラメータ (CL/F 及び Vd/F) の共変量の候補は、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、性別、人種及びレボドパとされ、CL/F 及び Vd/F に対して体重が共変量とされた。33 及び 105 kg の PD 患者 (016 試験) における CL/F は 2.04 及び 4.87 L/h、並びに Vd/F は 57 及び 180 L と推定された。

#### 6.2.4 内因性要因の検討

##### 6.2.4.1 肝機能障害者を対象とした試験 (28696 試験、CTD 5.3.3.3-02 (参考資料))

外国人の軽度 (Child-pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) 肝機能障害者各 8 例、並びに肝機能障害者と年齢、性別及び BMI を対応させた肝機能正常被験者各 8 例に本薬 50 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ及びタンパク非結合率は、表 31 のとおりであった。

表 31：肝機能正常被験者及び肝機能障害者における PK パラメータ及びタンパク非結合率

	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	fu <sup>b</sup> (%)
本薬の PK パラメータ						
肝機能正常被験者	8	229.8±84.288	1.75	6509.4±954.744	27.32±5.643	10.5～11.0
軽度肝機能障害者	8	220.4±80.394	2.0	8630.3±1567.850	32.19±7.741	9.6～9.9
中等度肝機能障害者	8	226.6±72.695	6.0	12086.5±3356.343	47.52±10.574	12.4～12.8
NW-1153 の PK パラメータ						
肝機能正常被験者	8	28.94±11.285	1.25	726.8±181.561	23.21±6.540	—
軽度肝機能障害者	8	24.48±7.845	1.0	905.2±279.771	36.50±12.924	—
中等度肝機能障害者	8	19.56±5.393	10.0	1398.7±608.966	53.68±26.586	—
NW-1689 の PK パラメータ						
肝機能正常被験者	8	180.9±46.597	16.0	11686.6±4063.511	36.55±10.215	—
軽度肝機能障害者	8	136.74±71.000	12.0	9910.3±6621.293	38.92±12.831	—
中等度肝機能障害者	8	130.79±83.974	12.0	12187.6±9519.606	57.81±14.997	—

—：測定せず

a：中央値

b：本薬投与 2.5、4 及び 24 時間投与時の血漿タンパク非結合率の平均値

#### 6.2.4.2 腎機能障害者を対象とした試験 (EMR-025 試験、CTD 5.3.3.3-01 (参考資料))

外国人の中等度 (eGFR 30～59 mL/min/1.73 m<sup>3</sup>、以下同様) 及び重度 (30 mL/min/1.73 m<sup>3</sup>未満) 腎機能障害者 8～9 例、並びに腎機能障害者と年齢、性別及び BMI を対応させた腎機能正常被験者 8 例に本薬 50 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ及びタンパク非結合率は、表 32 のとおりであった。

表 32：腎機能正常被験者及び腎機能障害者における PK パラメータ

	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	fu <sup>b</sup> (%)	Ae <sub>0-72</sub> (%)
本薬の PK パラメータ							
腎機能正常被験者	8	240.8±39.43	4.25	8316.3±1250.62	63.32±7.255	7.47～8.49	5.28±2.269
中等度腎機能障害者	9	254.0±59.72	1.50	8721.9±1990.52	56.87±13.917	6.75～7.95	4.88±2.789
重度腎機能障害者	7	241.4±39.64	4.00	8852.9±1535.07	57.72±12.608	7.22～7.86	5.05±1.185
NW-1153 の PK パラメータ							
腎機能正常被験者	8	36.03±10.327	1.25	1199.6±269.03	38.70±5.892	—	17.85±3.223
中等度腎機能障害者	9	46.51±8.021	1.50	2134.2±670.83	45.63±14.558	—	11.33±4.588
重度腎機能障害者	7	49.91±12.859	4.00	2147.0±463.54	41.77±8.166	—	7.41±2.935
NW-1689 の PK パラメータ							
腎機能正常被験者	8	172.4±50.07	10.0	11047.2±2801.43	69.34±11.054	—	0.130±0.0839 <sup>c</sup>
中等度腎機能障害者	9	223.4±118.16	24.0	17821.5±11958.18	70.12±12.490	—	0.288±0.1626 <sup>c</sup>
重度腎機能障害者	7	241.4±92.54	12.0	15633.7±8387.31	53.85±8.265	—	0.321±0.0823 <sup>d</sup>
NW-1689AG の PK パラメータ							
腎機能正常被験者	8	43.74±11.347	10.0	2272.7±502.44	54.52±12.913	—	19.35±2.445
中等度腎機能障害者	9	134.0±58.49	24.0	11425.3±8540.61	60.63±12.641	—	17.3±6.07
重度腎機能障害者	7	157.9±25.29	24.0	10659.8±2877.82	47.51±12.933	—	16.0±3.225

—：測定せず

a：中央値

b：本薬投与 2.5、4 及び 24 時間投与時の血漿タンパク非結合率

c：7 例

d：5 例

## 6.2.5 薬物相互作用の検討

### 6.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用

#### 6.2.5.1.1 ケトコナゾール (28778 試験、CTD 5.3.3.4-01 (参考資料))

外国人健康成人 14 例を対象に、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の PK を評価する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 21 日間以上)。1 日目に本薬 100 mg を単回経口投与し (A 期)、21 日以上休薬期間を設け、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与 (6 日目は朝に 1 回投与) し、本薬 100 mg をケトコナゾール投与 3 日目に併用投与した (B 期)。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のサフィナミド、NW-1153 及び NW-1689 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、サフィナミドで 1.066 [1.010, 1.124] 及び 1.129 [1.098, 1.160]、NW-1153 で 0.892 [0.836, 0.952] 及び 1.076 [1.041, 1.112]、NW-1689 で 1.125 [1.081, 1.171] 及び 1.185 [1.115, 1.260] であった。

#### 6.2.5.1.2 カフェイン及びミダゾラム (EMR-026 試験、CTD 5.3.3.4-02 (参考資料))

外国人健康成人 16 例を対象に、本薬 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、カフェイン 200 mg を本薬投与 2 日前、本薬投与開始時及び投与 14 日目に、ミダゾラム 7.5 mg を本薬投与 2 日前及び本薬投与 14 日目に単回経口投与した。カフェイン単独投与時に対する本薬併用時 (単回及び反復) の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬単回併用時 (本薬投与開始時) では 1.006 [0.945, 1.070] 及び 1.300 [1.247, 1.355]、本薬反復併用時 (本薬投与 14 日目) では 1.069 [1.003, 1.140] 及び 1.130 [1.003, 1.274] であった。ミダゾラム単独投与時に対する本薬反復併用時 (本薬投与 14 日目) の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.977 [0.768, 1.243] 及び 0.800 [0.692, 0.926] であった。

#### 6.2.5.1.3 レボドパ (28780 試験、CTD 5.3.3.4-03)

外国人 PD 患者 21 例を対象に、レボドパ投与時 (カルビドパ 25 mg を併用、以下同様) に対する本薬併用投与時のレボドパの PK への影響を評価する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。レボドパ 100 mg を 1 日 3~5 回 8 日間反復経口投与し、レボドパ投与 3 日目から本薬 100 mg (A 期) 又はプラセボ (B 期) を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した。レボドパ投与時に対する本薬併用投与時 (単回及び反復) のレボドパの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-6}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬単回併用時 (本薬投与開始時) では 1.026 [0.886, 1.188] 及び 1.153 [0.953, 1.395]、本薬反復併用時 (本薬投与 6 日目) では 0.994 [0.779, 1.268] 及び 0.928 [0.821, 1.048] であった。

#### 6.2.5.1.4 ジクロフェナク (CRO-296 試験、CTD 5.3.3.4-05 (参考資料))

外国人健康成人 22 例を対象に、ジクロフェナク投与時に対する本薬併用投与時のジクロフェナクの PK への影響を評価する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間以上)。ジクロフェナク 50 mg を単独投与した後 (A 期)、休薬期間を設け、ジクロフェナク 50 mg 及び本薬 200 mg を併用投与した (B 期)。ジクロフェナク投与時に対する本薬併用投与時のジクロフェナクの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.0961 [0.8537, 1.4074] 及び 1.0484 [0.9640, 1.1402] であった。

#### 6.2.5.1.5 ロスバスタチン (CRO-318 試験、CTD 5.3.3.4-06 (参考資料) )

外国人健康成人 24 例を対象に、1 及び 12 日目にロスバスタチンカルシウム 20 mg を単回経口投与し、5~15 日目に本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、ロスバスタチンカルシウム単独投与時に対する本薬併用時のロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.2908 [1.1417, 1.4593] 及び 1.2054 [1.0967, 1.3250] であった。

#### 6.2.5.2 薬力学的薬物相互作用

##### 6.2.5.2.1 チラミン (IPAS-268 試験、CRO-101 試験、CTD 5.3.4.1-02 (参考資料) 、03 (参考資料) 、04 (参考資料) )

外国人健康成人 8 例を対象として、チラミン (0.5~6 mg) 静脈内投与と本薬 2.0 mg/kg を単回経口投与したときのチラミン昇圧作用に対する本薬投与の影響を検討した。1 日目にプラセボ又は本薬を単回経口投与し、3 時間後からチラミンの静脈内投与を開始し、チラミンによる昇圧作用の回復 (血圧の上昇がベースラインから 5 mmHg 以下) に応じて、約 15 分間隔でチラミン 0.5 mg ずつ増量した (最大 6 mg) 。なお、チラミン 5 mg までの投与で全ての被験者において TYR30<sup>3)</sup> に達したため、チラミン 5.5 及び 6 mg の投与は実施していない。プラセボ群及び本薬群における TYR30 はそれぞれ  $4.06 \pm 0.8$  及び  $4.28 \pm 0.8$  mg であった。

外国人健康成人 20 例を、チラミン負荷試験の結果に基づきチラミン 400 mg レスポンダー (T400)<sup>4)</sup> 又はチラミン 200 mg レスポンダー (T200)<sup>5)</sup> に分類し、チラミン昇圧作用に対する本薬投与の影響を検討した。本薬 300 mg を T400 (18 例) には 1 日 1 回 7 日間、T200 (2 例) には 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、本薬投与 5 日目からチラミン 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回漸増投与した。T400 及び T200 の被験者いずれにおいても、収縮期血圧の昇圧作用は、チラミン単独投与時と、チラミン及び本薬の併用投与時とで同程度であり、本薬はチラミンの昇圧作用に対して影響を及ぼさなかった。

#### 6.2.6 QT 評価試験 (28559 試験、CTD 5.3.4.1-01)

外国人健康成人 240 例を対象に、本薬 100、350 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与、又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、6 日目にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの QT 間隔への影響を検討した。

最終投与後における本薬 100 mg 群 (61 例) 及び 350 mg 群 (58 例) の本薬の  $C_{max}$  はそれぞれ  $1259.9 \pm 258.8$  及び  $5001.7 \pm 1072.1$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$  はそれぞれ  $20228 \pm 4192$  及び  $79249 \pm 18335$  ng·h/mL、 $t_{max}$  (中央値) は 2.1 及び 2.1 時間であった。

モキシフロキサシン投与時の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差 [90%CI] は、最大で 13.5 [9.9, 17.0] ms であった。本薬 100 及び 350 mg 投与時の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差 [90%CI] は一貫して負の値を示し、それぞれ最大で  $-5.4$  [ $-7.8, -2.9$ ] 及び  $-15.5$  [ $-17.8, -13.2$ ] ms 短縮した。

<sup>3)</sup> 収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を示す又は拡張期血圧が 100 mmHg に達したときのチラミン用量。

<sup>4)</sup> 事前のチラミン負荷試験において、チラミン 200 mg 投与後、収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 未満、かつチラミン 400 mg 投与後、収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇した被験者。

<sup>5)</sup> 事前のチラミン負荷試験において、チラミン 200 mg 投与後、収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇し、かつチラミン 100 mg 投与後、収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 未満であった被験者。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人及び外国人における PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験の結果、本薬を単回経口投与したときの日本人における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、外国人と比較して、50 mg では 1.36 及び 1.19 倍、100 mg では 1.48 及び 1.28 倍であった。PPK 解析により、本薬の  $CL/F$  に対して体重が共変量であると示されたことを踏まえ、体重で補正した PK パラメータの比較を行った結果、日本人健康成人における体重補正した本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、外国人健康成人と比較して 50 mg では 1.18 及び 1.03 倍、100 mg では 1.39 及び 1.20 倍となった。本薬 100 mg 反復経口投与時の曝露量についても、日本人での本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、外国人と比較して 1.44 及び 1.41 倍と高い傾向が認められたが、体重補正によりそれぞれ 1.14 及び 1.12 倍となった。

また、国内外の第 I 相試験の結果に基づき、本薬の用量及び被験者の体重で補正した PK パラメータ ( $dw-C_{max}$  及び  $dw-AUC$ ) は表 33 のとおりであり、各用量で大きな国内外差は認められなかったことから、日本人及び外国人において、本薬は検討した用量の範囲で概ね用量線形性を示すものと考えられる。

以上を踏まえ、本薬の PK に大きな国内外差はないものとする。

表 33：本薬を反復投与したときの本薬の用量及び体重で補正した PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	日本人			外国人		
		体重 (kg)	$dw-C_{max}$ (ng/mL)	$dw-AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	体重 (kg)	$dw-C_{max}$ (ng/mL)	$dw-AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)
50 <sup>b</sup>	8	69.43	14.69	224.5	—	—	—
88 <sup>a,c</sup>	8	—	—	—	71.00	11.98	196.2
100 <sup>b</sup>	8	59.43	15.05	238.0	—	—	—
100 <sup>e</sup>	61	—	—	—	72.26	12.74	204.5
175 <sup>a,d</sup>	8	—	—	—	67.90	11.90	187.0
200 <sup>b</sup>	8	61.46	15.79	235.8	—	—	—
350 <sup>e</sup>	58	—	—	—	71.73	14.31	226.2

a：投与量を体重 70 kg で換算、b：ME2125-1 試験、c：IPAS-231 試験、d：IPAS-215 試験、e：28559 試験

機構は、以下のように考える。国内外の第 I 相試験の結果から、本薬の曝露量は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたことについて、体重で補正した場合にその差は小さくなったこと、及び本薬の検討用量の範囲で、日本人及び外国人ともに本薬の曝露量は用量依存的に増加することが示されているとする申請者の説明を踏まえると、体重が本薬の曝露量の国内外差の要因の一つと考えることは妥当である。一方、本薬は体重によらず固定用量で用いる薬剤であり、本薬を投与したとき、外国人と比較して日本人における本薬の曝露量は、 $C_{max}$  で最大 1.48 倍、及び AUC で最大 1.41 倍であったことを踏まえると、PK の観点からは、日本人における本薬の用法・用量を外国人と同一とすることが妥当とは判断できない。日本人における本薬の用法・用量の妥当性については、国内外の臨床試験における有効性及び安全性の用量反応性も踏まえ、引き続き「7.R.6 用法・用量について」の項で検討する。

### 6.R.2 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者への本剤投与について、以下のように説明した。腎機能低下が本薬の PK に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験 (EMR-025 試験) において、本薬 50 mg を単回投与したときの本薬の曝露量は、腎機能正常被験者と重度腎機能障害患者で大きな差は認められなかった。一方、NW-1689AG の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、腎機能正常被験者と比較して、中等度腎機能障害患者で 2.89 及び 4.29 倍、重

度腎機能障害患者で 3.67 及び 4.64 倍となった。中等度及び重度腎機能障害者に本薬の臨床最大用量 (100 mg) を反復投与したときの NW-1689AG の定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  を予測したところ、中等度腎機能障害者では 972 ng/mL 及び 22504 ng·h/mL、重度腎機能障害者では 909 ng/mL 及び 20755 ng·h/mL と推定された。外国人健康成人に本薬 350 mg を反復投与したときの忍容性及び安全性が確認されているが、当該用量における NW-1689AG の定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は 1021 ng/mL 及び 11968 ng·h/mL であり、中等度及び重度腎機能障害者での NW-1689AG の定常状態における  $AUC_{0-24}$  はヒトにおいて忍容性及び安全性が確認されている  $AUC_{0-24}$  よりも高い値を示した (中等度腎機能障害者では 1.9 倍、重度腎機能障害者では 1.7 倍)。しかしながら、サルを用いた 39 週間反復毒性試験におけるサフィナミドの無毒性量 (50 mg/kg) 投与時の定常状態における NW-1689AG の  $AUC_{0-24}$  は、中等度及び重度腎機能障害患者に本薬 100 mg を反復投与したときの定常状態における NW-1689AG の推定  $AUC_{0-24}$  よりも 1.5~2.5 倍高かった。

また、腎機能障害を有する PD 患者に本薬を投与したときの安全性情報について、国内臨床試験 (ME2125-3 試験) において該当する被験者は本薬 50 mg 群で 1 例 (軽度から中等度腎機能障害者と推定<sup>6)</sup>)、100 mg 群で 2 例 (中等度から重度腎機能障害者と推定<sup>6)</sup>) であり、当該患者に認められた有害事象は、水疱、悪心、転倒、四肢痛、そう痒症及び腱鞘炎であり、悪心以外の事象について本薬との因果関係は否定された。認められた事象はいずれも軽度、転帰は回復であり特筆すべき有害事象が認められていないことも踏まえると、腎機能障害を有する PD 患者に本薬を投与した場合に、NW-1689AG の曝露量増加により安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の曝露量は腎機能障害による影響は受けないものと判断する。NW-1689AG については、腎機能の低下に伴い曝露量が大きく増加する結果が示されており、ヒトにおいて十分な曝露量での安全性が確認されているとは言い難い。しかしながら、毒性試験では、中等度及び重度腎機能障害患者における NW-1689AG の曝露量相当での安全性は確認できていると判断できること、並びに症例数は限られているが、腎機能障害を有する日本人 PD 患者において特段問題となる有害事象が認められていないことを踏まえると、腎機能障害患者への本薬の投与において安全性上の問題が生じる可能性は低いとする申請者の説明は妥当と判断する。

### 6.R.3 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者への本剤投与について、以下のように説明した。肝機能が本薬の PK に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験 (28696 試験) において、本薬 50 mg を単回投与したときの本薬の曝露量は、肝機能正常被験者と軽度肝機能障害患者で大きな差は認められなかったため、当該患者への注意喚起は不要と判断した。一方、肝機能正常被験者と比較して、中等度肝機能障害者では、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は 1.32 及び 1.82 倍となったことから、中等度以上の肝機能障害を有する PD 患者では、本薬の血漿中濃度が増加する可能性があるため、中等度肝機能障害患者における本薬の 1 日用量として 50 mg を上限とすることを添付文書において注意喚起する。また、重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、当該患者に本薬を投与したときの安全性は不明であることから、重度肝機能障害患者への本薬の投与は禁忌とすることが適切と判断した。

<sup>6)</sup> ベースラインにおける CRE、年齢、性別から腎機能障害の程度を推定。

機構は、肝機能障害患者への投与に対する注意喚起について、申請者の対応は妥当と判断する。

#### 6.R.4 本薬のQT間隔の短縮作用について

機構は、QT評価試験（28559試験）において、本薬の曝露量依存的なQT短縮作用が示されていることを踏まえ、本薬投与によるQT短縮作用が臨床上問題となる可能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。本薬100又は350mgを反復投与したとき、いずれの群でも本薬最終投与1時間後においてQTcF間隔の短縮作用は最大となり、QTcFのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差はそれぞれ-5.4及び-15.5msであった。日本人PD患者を対象としたME2125-3試験において、QTcF間隔の最終評価時点でのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群、50mg群及び100mg群それぞれ-0.72、0.44及び-6.41msであり、100mg群では28559試験における本薬100mg群と同様の結果が得られた。本薬の臨床用量は100mgであり、臨床において認められる可能性のあるQT短縮作用の程度は小さいと考えられる。

ME2125-3試験における12誘導心電図の結果、本薬100mg投与開始後24週時点においてQTcF間隔がベースライン時と比較して219ms減少した症例が認められたことを踏まえ、機構は、当該事象と本薬投与との関連について、当該症例における12誘導心電図の結果及び有害事象の発現状況も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本症例では、スクリーニング期から本薬投与開始後12週時点までQTcF間隔は406~411msで推移しており、本薬投与開始24週時点において心電図上ではベースライン時と比較して219msの減少が認められた。当該変化は、心電図評価の際に、ジスキネジアによる不随意運動の発現により適切な評価がなされなかったことによるものであり、本薬投与による影響ではないと判断された。以上より、28559試験の結果から本薬投与によりQT間隔の短縮作用が認められることが示されたものの、臨床上問題となる可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように考える。本薬が曝露量依存性的なQT短縮作用を有することは明らかであるが、申請者の説明を踏まえると、本薬の最大臨床用量である100mgにおいて臨床上問題となる程のQT短縮が生じる可能性は低いと判断する。ただし、QT短縮により、心室細動等の不整脈を生じうることが知られていることから、本薬投与により曝露量依存的なQT短縮作用が認められることについては、QT評価試験の成績として添付文書にて情報提供する必要がある。

#### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表34に示す5試験が提出された（PKについては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

なお、以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量はサフィナミド換算量で記載する。

表 34：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ME2125-1	I	健康成人	60	単回：プラセボ、本薬 50、100 又は 200 mg を空腹時経口投与 反復：プラセボ、本薬 50、100 又は 200 mg を 1 日 1 回 7 日間食後（7 日目のみ空腹時）経口投与	安全性 PK
	国内	ME2125-3 <sup>a</sup>	II/III	Wearing off 現象を伴うレボドパ製剤で治療中の PD 患者	406	プラセボ、本薬 50 又は 100 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	ME2125-4	III	Wearing off 現象を伴うレボドパ製剤で治療中の PD 患者	203	本薬 50 mg（5 週以降、100 mg まで増量可能）を 1 日 1 回 52 週間経口投与	有効性 安全性
	海外	016 <sup>b</sup>	III	レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有する PD 患者	669	プラセボ、本薬 50 又は 100 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与	有効性 安全性
	海外	SETTLE	III	レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有する PD 患者	549	プラセボ又は本薬 50 mg（忍容性に応じて、100 mg に増量可能）を 1 日 1 回 24 週間経口投与	有効性 安全性

a：ブリッジング試験

b：ブリッジング対象試験

## 7.1 第 I 相試験

### 7.1.1 国内第 I 相試験（ME2125-1 試験、CTD 5.3.3.1-01、実施期間 年 月～月）

本薬単回及び反復投与時の安全性及び PK を検討する目的で、健康成人を対象にプラセボ、本薬 50、100 又は 200 mg を空腹時単回経口投与、又は食後に 1 日 1 回 7 日間（7 日目のみ空腹時）反復経口投与する無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：単回投与期 30 例、反復投与期 30 例）。

治験薬が投与された 60 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は同意撤回であった。

有害事象は、単回投与時に 4 例（プラセボ群、本薬 50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群（以下、同順）各 1 例）、反復投与時に 5 例（1 例、2 例、0 例、2 例）に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 Wearing off 現象を伴うレボドパ製剤で治療中の日本人 PD 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（ME2125-3 試験、CTD 5.3.5.1-01、実施期間 年 月～年 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、wearing off 現象を伴うレボドパ製剤で治療中の PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が国内 71 施設で実施された（目標症例数：各群 130 例、合計 390 例）。

4 週間の観察期後、24 週間の治療期にプラセボ、本薬 50 又は 100 mg が 1 日 1 回経口投与された。レボドパ含有製剤及び他の抗 PD 薬は、観察期から治療期終了まで、用法・用量を一定とすることとされたが、治療期において、当該薬剤によると考えられる有害事象により、治験継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合は減量可とされ、減量した後に再増量する場合は元の用法・用量を超えないこととされた。ドンペリドンの投与が必要とされた症例では、治験開始前からドンペリドンの用法・用量を一定とすることとされ、新たな予防的投与は行わないこととされた。

主な選択基準は、以下を満たす 30 歳以上の患者とされた。

- UK Parkinson's Disease Society Brain Bank の PD 診断基準に基づき PD と診断され、スクリーニング時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 (off 時) が 2~4 度
- 治療期開始時の直近 7 日間のうち 4 日分以上症状日誌を記録しており、1 日平均 off 時間が 2 時間以上認められる
- スクリーニング時点でレボドパ含有製剤を 24 週間以上服用しており、かつ wearing off 現象がみられる
- 観察期にレボドパ含有製剤を 1 日 3 回以上、かつレボドパ量として 1 日 300 mg 以上で、一定の用法・用量で服用している

無作為化された 406 例 (プラセボ群 141 例、本薬 50 mg 群 133 例、100 mg 群 132 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬投与後の 1 日平均 on 時間が評価不能であった 11 例 (5 例、2 例、4 例) を除く 395 例 (136 例、131 例、128 例) が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は 57 例 (29 例、13 例、15 例) であり、主な中止理由は、有害事象 22 例 (10 例、6 例、6 例)、同意撤回 18 例 (9 例、5 例、4 例) であった。

有効性について、主要評価項目である治療期 24 週時における 1 日 (24 時間) 平均 on 時間<sup>7)</sup> のベースライン (観察期終了時) からの変化量は、表 35 とおりであり、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群とプラセボ群の間にそれぞれ有意差が認められた ( $p=0.0002$  及び  $p<0.0001$ 、MMRM)

表 35 : 治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間 (時間) のベースラインからの変化量 (FAS)

	プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群
ベースライン 平均値±標準偏差	136 例 10.41±2.69	131 例 9.87±2.92	128 例 9.52±3.01
治療期 24 週時 平均値±標準偏差	111 例 10.44±3.53	119 例 11.19±3.33	117 例 11.36±3.38
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	-0.17±0.26	1.22±0.26	1.49±0.26
変化量の群間差 最小二乗平均値 [95%CI] <sup>a</sup>	—	1.39 [0.67, 2.11]	1.66 [0.93, 2.39]

a : 投与群、評価時点 (4、8、12、16、20、24 週) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 日平均 on 時間を共変量とする MMRM (共分散構造: 無構造)。初めに本薬 50 mg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に本薬 100 mg 群とプラセボ群の比較を行った。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 58.9% (83/141 例)、本薬 50 mg 群 60.2% (80/133 例)、本薬 100 mg 群 61.4% (81/132 例) であり、主な事象は表 36 のとおりであった。

<sup>7)</sup> 症状日誌に基づく、ジスキネジアを伴わない on 時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う on 時間の合計。

表 36：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 (141 例)	本薬 50 mg 群 (133 例)	本薬 100 mg 群 (132 例)
鼻咽頭炎	11.3 (16)	6.8 (9)	12.9 (17)
ジスキネジア	2.1 (3)	8.3 (11)	10.6 (14)
転倒	5.0 (7)	5.3 (7)	6.8 (9)
挫傷	2.8 (4)	3.0 (4)	5.3 (7)
幻視	1.4 (2)	3.0 (4)	4.5 (6)
背部痛	3.5 (5)	0.8 (1)	3.8 (5)
悪心	0.7 (1)	3.0 (4)	3.0 (4)
結膜炎	0.7 (1)	0 (0)	3.0 (4)
擦過傷	0 (0)	0 (0)	3.0 (4)
頭痛	0.7 (1)	3.8 (5)	1.5 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 7 例（転倒、橈骨骨折、線維筋痛、大腿骨頸部骨折、結腸癌、運動緩慢・ショック、脂肪腫）、本薬 50 mg 群で 8 例（硬膜下血腫、大腿骨骨折、肋骨骨折・顔面骨骨折、低血糖性意識消失、頸椎骨折、肋骨骨折・外傷性気胸、失神、坐骨神経痛）、100 mg 群で 7 例（出血性胃潰瘍、肺炎、肺感染、手骨折、大腿骨頸部骨折、背部痛、歩行障害）に認められ、プラセボ群の運動緩慢・ショック、本薬 50 mg 群の低血糖性意識消失、100 mg 群の出血性胃潰瘍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、プラセボ群で 10 例、本薬 50 mg 群で 6 例、100 mg 群で 6 例に認められ、主な事象は、倦怠感（1 例、1 例、0 例）、大腿骨頸部骨折（1 例、0 例、1 例）、ジスキネジア（1 例、0 例、1 例）、幻視（0 例、1 例、1 例）であった。

## 7.2.2 Wearing off 現象を伴うレボドパ製剤で治療中の日本人 PD 患者を対象とした国内長期投与試験 (ME2125-4 試験、CTD 5.3.5.2-01、実施期間 年 月～年 月)

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、wearing off 現象を伴うレボドパ製剤で治療中の PD 患者を対象とした非盲検試験が国内 29 施設で実施された（目標症例数：200 例）。

4 週間の観察期に続く 52 週間が治療期とされ、治療期では、本薬 50 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、治療期 4 週時以降は表 37 の用量調節基準に従って本薬 100 mg まで増量可能とされた。レボドパ含有製剤及び他の抗 PD 薬は、観察期から治療期終了まで、用法・用量を一定とすることとされたが、治療期において、当該薬剤によると考えられる有害事象により、治験継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合は減量可とされ、減量した後に再増量する場合は元の用法・用量を超えないこととされた。ドンペリドンの投与が必要とされた症例では、治験開始前からドンペリドンの用法・用量を一定とすることとされ、新たな予防的投与は行わないこととされた。

表 37：用量調節基準

増量基準
以下の項目を全て満たし、治験責任（分担）医師が増量を妥当と判断した場合、100 mg へ増量する。ただし、一度でも 100 mg から 50 mg に減量したことがある場合は増量を禁止する。
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性に問題がない</li> <li>• 効果が不十分</li> <li>• 被験者の増量希望がある</li> </ul>
減量基準
100 mg を投与している被験者で、以下の項目を全て満たし、治験責任（分担）医師が減量を妥当と判断した場合、50 mg へ減量する。ただし、再増量は禁止する。
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 過剰なドパミン作用が原因と考えられる有害事象が生じ、治験の継続が困難であると治験責任（分担）医師が判断した場合</li> <li>• レボドパ含有製剤を減量しても有害事象が改善しない場合</li> </ul>

主な選択基準は、以下を満たす 30 歳以上の患者とされた。

- UK Parkinson's Disease Society Brain Bank の PD 診断基準に基づき PD と診断され、スクリーニング時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（off 時）が 2～4 度
- 治療期開始時の直近 7 日間のうち 4 日分以上症状日誌を記録しており、1 日平均 off 時間が 2 時間以上認められる
- スクリーニング時点でレボドパ含有製剤を過去 24 週間以上服用しており、かつ wearing off 現象がみられる
- 観察期にレボドパ含有製剤を 1 日 3 回以上、かつレボドパ量として 1 日 300 mg 以上で、一定の用法・用量で服用している

治験薬が投与された 203 例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬投与後の 1 日平均 on 時間が評価不能であった 9 例を除く 194 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は 61 例であり、主な中止理由は、同意撤回 22 例、有害事象 22 例であった。治療期における最終評価時の投与量が 100 mg であった症例は 102/203 例であった。

有効性について、1 日（24 時間）平均 on 時間及び UPDRS Part III 合計スコアの推移は、表 38 及び表 39 のとおりであった。

表 38：1 日平均 on 時間（時間）の推移（FAS）

	本薬群		
	例数	値	変化量 <sup>a</sup>
ベースライン	194	10.13±2.77	—
治療期 24 週時	164	11.39±3.09	1.36±2.43
治療期 52 週時	142	11.62±3.33	1.42±2.72

平均値±標準偏差

a：ベースラインからの変化量

表 39：UPDRS Part III 合計スコアの推移（FAS）

	本薬群		
	例数	値	変化量 <sup>a</sup>
ベースライン	194	21.27±11.37	—
治療期 24 週時	164	15.41±10.58	-5.70±6.71
治療期 52 週時	142	14.61±11.05	-6.20±6.91

平均値±標準偏差

a：ベースラインからの変化量

安全性について、有害事象の発現割合は 78.3% (159/203 例) であり、主な事象は表 40 のとおりであった。

表 40：3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (203 例)
鼻咽頭炎	20.7 (42)
ジスキネジア	17.7 (36)
転倒	12.3 (25)
挫傷	12.3 (25)
便秘	5.4 (11)
背部痛	4.4 (9)
創傷	3.9 (8)
関節痛	3.4 (7)
齲歯	3.4 (7)
下痢	3.4 (7)
膀胱炎	3.4 (7)
悪心	3.0 (6)
不眠症	3.0 (6)

% (例数)

死亡は 1 例（溺死）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 34 例に認められ、複数例に認められた事象は、大腿骨頸部骨折、パーキンソン病各 3 例、単径ヘルニア、肺炎、ジスキネジア、幻視各 2 例であり、このうちパーキンソン病 2 例、ジスキネジア 2 例、幻視 2 例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 10.8% (22/203 例) に認められ、主な事象は、ジスキネジア 4 例及び浮動性めまい 2 例であった。

### 7.2.3 運動症状の日内変動を伴うレボドパ製剤で治療中の PD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（016 試験、CTD 5.3.5.1-02、実施期間 年 月～年 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、運動症状の日内変動を伴うレボドパ製剤で治療中の PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 52 施設で実施された（目標症例数：各群 220 例、合計 660 例）。

4週間のレボドパ用量調節期後、24週間の治療期にプラセボ、本薬50又は100 mgが1日1回経口投与され、表41の用量調節基準に従って用量調節された。レボドパ含有製剤は、治療期を通して、レボドパ用量調節期に至適用量に調節された用法・用量で投与することとされたが、被験者の状態に応じて減量可とされた。その他の抗PD薬は、観察期から治療期を通して、一定の用法・用量で継続する場合は、使用可能とされた。なお、MAO阻害薬は、アマಂತジン、COMT阻害薬、ドパミンアゴニスト又は抗コリン薬を併用し、スクリーニング時に維持用量を服用している場合に限り、使用可能とされた。

表41：用量調節基準

<p>治験責任（分担）医師は、治療期7、14及び21日目に被験者又は介護者に連絡を取り、被験者の忍容性に問題がある場合は、その程度に応じて以下のいずれかの対応を行う。ただし、③では、本薬100 mg群のみ実際に用量が変更（100 mgから50 mgに減量、又は50 mgから100 mgに増量）される。</p> <p>①用量を変更せずに1週間維持する</p> <p>②数日間休薬後、同一用量で投与を再開する</p> <p>③減量し、その用量を最低5日間維持後、治験責任（分担）医師の判断で元の用量に増量する 再増量後、忍容性に問題がある場合は、再減量し、その用量で試験を継続する</p>
---

主な選択基準は、以下を満たす 30 歳以上 80 歳以下<sup>8)</sup> の患者とされた。

- 病歴と神経学的検査に基づき特発性 PD と診断されてから 5 年を経過している
- レボドパ用量調節期終了時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 (off 時) が 1~4 度
- レボドパ用量調節期終了時の 1 日 off 時間が 1.5 時間超で運動症状の日内変動が認められる
- MMSE スコアが 22 以上、UPDRS part I の項目 1 (精神機能) が 3 未満
- レボドパが奏効しており、徐放性製剤、速放性製剤又は徐放性製剤と速放性製剤との配合剤等のレボドパ製剤含有製剤及びベンセラジド/カルビドパを 1 日 4~10 回投与されている

無作為化された 669 例 (プラセボ群 222 例、本薬 50 mg 群 223 例、100 mg 群 224 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は 75 例 (25 例、21 例、29 例) であり、主な中止理由は、有害事象 35 例 (11 例、11 例、13 例)、同意撤回 18 例 (7 例、5 例、6 例) であった。治療期に減量された被験者はいなかった。

有効性について、主要評価項目である治療期 24 週時における 1 日 (18 時間) 平均 on 時間<sup>9)</sup> のベースライン (レボドパ調節期終了時) からの変化量は、表 42 のとおりであり、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群とプラセボ群の間にそれぞれ有意差が認められた ( $p=0.0223$  及び  $p=0.0130$ 、MMRM)。

表 42 : 治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間 (時間) のベースラインからの変化量 (ITT)

	プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群
ベースライン	221 例	223 例	224 例
平均値±標準偏差	9.30±2.155	9.37±2.259	9.52±2.426
治療期 24 週時	174 例	181 例	183 例
平均値±標準偏差	10.32±2.494	10.88±2.698	11.01±2.685
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	0.72±0.17	1.23±0.17	1.28±0.17
変化量の群間差 最小二乗平均値 [95%CI] <sup>a</sup>	—	0.51 [0.07, 0.94]	0.55 [0.12, 0.99]

a: 投与群、評価時点 (4、8、12、18、24 週) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 日平均 on 時間を共変量とする MMRM (共分散構造: 無構造)。初めに本薬 100 mg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に本薬 50 mg とプラセボ群の比較を行った。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 68.5% (152/222 例)、本薬 50 mg 群 65.9% (147/223 例)、本薬 100 mg 群 65.6% (147/224 例) であり、主な事象は表 43 のとおりであった。

表 43 : 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 (222 例)	本薬 50 mg 群 (223 例)	本薬 100 mg 群 (224 例)
ジスキネジア	12.6 (28)	21.1 (47)	18.3 (41)
白内障	5.9 (13)	4.9 (11)	6.3 (14)
背部痛	5.9 (13)	4.5 (10)	5.4 (12)
頭痛	4.5 (10)	5.8 (13)	4.9 (11)
高血圧	3.6 (8)	5.8 (13)	4.5 (10)
パーキンソン病	8.1 (18)	5.4 (12)	4.0 (9)
うつ病	5.4 (12)	0.9 (2)	1.8 (4)

% (例数)

<sup>8)</sup> 80 歳超であっても、他の組み入れ基準をすべて満たしている患者は、Newron 社の医学専門家が承認した上で組入れ可能とされた。

<sup>9)</sup> 症状日誌 (6~24 時) に基づく、ジスキネジアを伴わない on 時間及び軽度のジスキネジアを伴う on 時間の合計。

死亡はプラセボ群 2 例（転倒・頭部損傷・くも膜下出血・脳出血・脳梗塞・嚥下性肺炎、交通事故）、本薬 100 mg 群 5 例（死亡 2 例、肺炎、尿路感染・急性腎不全・急性心筋梗塞・敗血症、 $\gamma$ -GTP 増加・胸水・貧血・急性白血病各 1 例）に認められ、いずれの事象も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 16 例、本薬 50 mg 群 8 例、100 mg 群 18 例に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は、うつ病（プラセボ群 3 例、本薬 50 mg 群 0 例、100 mg 群 0 例、以下同順）、転倒（2 例、0 例、3 例）、白内障手術（2 例、1 例、2 例）、ジスキネジア（2 例、0 例、1 例）、大腿骨骨折（0 例、2 例、0 例）であり、このうち、プラセボ群のうつ病 2 例、ジスキネジア 2 例、転倒 1 例及び本薬 100 mg 群の転倒 1 例、ジスキネジア 1 例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 5.0%（11/222 例）、本薬 50 mg 群 4.9%（11/223 例）、本薬 100 mg 群 7.6%（17/224 例）に認められ、主な事象は、ジスキネジア 9 例、胸痛 2 例、呼吸困難 2 例であった。

#### 7.2.4 運動症状の日内変動を伴うレボドパ製剤で治療中の PD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（SETTLE 試験、CTD 5.3.5.1-03、実施期間 年 月～年 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、運動症状の日内変動を伴うレボドパ製剤で治療中の PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 125 施設で実施された（目標症例数：各群 242 例、合計 484 例）。

4 週間のレボドパ安定化期後、24 週間の治療期にプラセボ又は本薬 50 mg が 1 日 1 回経口投与され、治療期 2 週目以降は、忍容性に応じて本薬 100 mg（又は対応するプラセボ）への増量又は開始用量への減量が可能とされた。レボドパ含有製剤は、レボドパ安定化期開始 4 週前から、治療期を通して一定の用法・用量で投与することとされたが、患者の状態に応じて減量は可能とされた。その他の抗 PD 薬（MAO 阻害薬を除く）は、観察期から治療期を通して、一定の用法・用量で継続する場合は、使用可能とされた。

主な選択基準は、以下を満たす 30 歳以上 80 歳以下の患者とされた。

- 特発性 PD と診断されてから 3 年を経過している
- レボドパ用量調節期終了時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（off 時）が 1～4 度
- レボドパ用量調節期終了時の 1 日 off 時間（朝の無動を除く）が 1.5 時間超で運動症状の日内変動が認められる

無作為化された 549 例（プラセボ群 275 例、本薬群 274 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は 63 例（34 例、29 例）であり、主な中止理由は、有害事象 22 例（10 例、12 例）、追跡不能 5 例（2 例、3 例）、死亡 3 例（2 例、1 例）であった。本薬群で治療期に 260 例が 100 mg に増量され、最終評価時の投与量が 100 mg であった症例は 243 例であった。

有効性について、主要評価項目である治療期 24 週時における 1 日（18 時間）平均 on 時間のベースライン（レボドパ調節期終了時）からの変化量は、表 44 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、投与群及び地域を固定効果、ベースラインの 1 日の on 時間を共変量とした共分散分析）。

表 44 : 治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間 (時間) のベースラインからの変化量 (ITT : LOCF)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン	275 例	274 例
平均値±標準偏差	9.06±2.50	9.30±2.41
治療期 24 週時	275 例	274 例
平均値±標準偏差	9.63±2.77	10.73±2.75
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	0.56±0.15	1.52±0.15
変化量の群間差 最小二乗平均値 [95%CI] <sup>a</sup>	—	0.96 [0.56, 1.37]

a: 投与群及び地域を固定効果、ベースラインの 1 日の on 時間を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 69.1% (190/275 例)、本薬群 67.9% (186/274 例) であり、主な事象は表 45 のとおりであった。

表 45 : 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 (275 例)	本薬群 (274 例)
ジスキネジア	5.5 (15)	14.6 (40)
転倒	3.6 (10)	6.6 (18)
尿路感染	4.4 (12)	6.2 (17)
悪心	5.5 (15)	5.8 (16)
頭痛	6.2 (17)	4.4 (12)
背部痛	5.1 (14)	3.3 (9)

% (例数)

死亡はプラセボ群 2 例 (心筋虚血、急性リンパ球白血病・汎血球減少症)、本薬群 1 例 (パーキンソン病) に認められ、プラセボ群の急性リンパ球白血病・汎血球減少症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 24 例、本薬群 17 例に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は、幻覚 (プラセボ群 2 例、本薬群 0 例、以下同順)、下痢 (2 例、0 例)、転倒 (2 例、1 例)、心筋虚血 (2 例、0 例)、幻視 (0 例、2 例)、乳癌 (0 例、2 例) であり、このうちプラセボ群の幻覚及び下痢各 1 例、本薬群の幻視 2 例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 4.0% (11/275 例)、本薬群 5.5% (15/274 例) に認められ、主な事象は、ジスキネジア (0 例、3 例)、幻覚 (2 例、0 例)、幻視 (0 例、2 例)、PD (0 例、2 例) であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の PD 治療における臨床的位置付けについて、以下のように説明した。国内での PD の診療・治療指針として、日本神経学会よりパーキンソン病診療ガイドライン 2018 が公表されており、早期及び進行期 PD に対する治療アルゴリズムが提唱されている。早期 PD の治療は、レボドパ、ドパミンアゴニストを中心とした薬物療法が一般的であり、一部の患者では MAO-B 阻害薬の投与も考慮される。進行した場合は、レボドパの頻回投与、レボドパとドパミンアゴニストの併用が行われ、その次の治療として、COMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬、イストラデフィリン、ゾニサミドの併用が行われる。

本薬は MAO-B 阻害薬であり、国内（ME2125-3 試験）及び海外（016 試験、SETTLE 試験）で実施された複数のプラセボ対照試験の結果から、wearing off 現象を有する PD 患者において、有効性が示された（「7.R.3. 有効性について」の項参照）。また、本薬は、国際パーキンソン病・運動障害疾患学会（International Parkinson and Movement Disorder Society）による「International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease」では、「MAO-B inhibitor plus Channel blockers」として分類されており、MAO-B 阻害作用に加え、非ドパミン作動性作用（ナトリウムチャンネル阻害作用を介したグルタミン酸放出抑制作用）による有効性（on 時の運動機能改善効果）が期待できると考える。

なお、既承認の MAO-B 阻害薬（セレギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩）や本薬の臨床試験成績から、本薬でも早期 PD 患者に対する効果が期待できると考えるものの、早期 PD 患者を対象とした海外のプラセボ対照比較試験（015 試験、及び MOTION 試験）では本薬の有効性は検証されておらず、現時点で早期 PD 患者を対象とした開発の予定は未定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績及び本薬の作用機序を踏まえると、進行期の PD 患者において、本薬は既存の抗 PD 薬の一つである MAO-B 阻害薬と同様に、レボドパと併用投与することで wearing off 現象の改善等が期待できる。類薬との使い分けについて、本薬と既存の MAO-B 阻害薬を直接比較した臨床試験は実施されておらず、本薬と既存の MAO-B 阻害薬との有効性及び安全性の比較は困難であり、これまで実施されたいずれの臨床試験においても、申請者の主張するような類薬にはない作用機序（ナトリウムチャンネル阻害作用）を併せ持つことによる類薬とは異なる有用性が期待できることの根拠は示されていないと判断する。したがって、患者の状態及び併用薬等を考慮して、進行期 PD に対する治療として既存の MAO-B 阻害薬と本薬のいずれかを選択して使用することが適当である。また、早期 PD に対する治療でも使用可能である他の MAO-B 阻害薬と異なり、本薬は、早期 PD に対する有効性を示していないことから、パーキンソン病診療ガイドライン 2018 で示されている治療の開始薬には該当しないことに留意する必要がある。本薬に期待される有効性、及び本薬の投与対象の詳細については、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.5 効能・効果について」の項で引き続き検討する。

## 7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について

申請者は、ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について、以下のように説明した。内因性民族的要因について、日本人及び外国人の PK を比較した結果、本薬の  $C_{max}$  及び AUC は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたが、日本人と外国人との体重差が起因していると推察され、日本人と外国人の間で臨床上問題となる PK の差は認められないと考えられた（「6.R.1 日本人及び外国人における PK の国内外差について」の項参照）。

外因性民族的要因について、PD の診断基準は、国内外いずれも International Parkinson and Movement Disorder Society（MDS）の診断基準が用いられ、特段の違いはない。PD の治療方法については、イストラデフィリン、ゾニサミド等、本邦でのみ PD に対して使用可能な薬剤があるといった違いはあるものの、ガイドラインの治療方針に大きな違いはない（パーキンソン病診療ガイドライン 2018、International Parkinson and Movement Disorder Society（MDS）ガイドライン）。

上記検討結果に基づき、ブリッジング試験と位置付ける ME2125-3 試験を、ブリッジング対象試験である 016 試験と同様な試験デザインで実施し、以下のブリッジング成立要件を満たした場合は、海外第 III 相試験の成績を日本人に外挿する開発戦略を採った。

- ME2125-3 試験の主要評価項目である治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本薬 50 mg 群及び 100 mg 群の優越性が示されること
- ME2125-3 試験及び 016 試験の主要評価項目について、用量反応パターン（本薬 50 mg から効果あり）が類似していること
- ME2125-3 試験の安全性プロファイルを 016 試験と比較したとき、ME2125-3 試験の本薬 50 mg 群及び 100 mg 群で特異的な有害事象又は異常が認められない

以上を踏まえて、ME2125-3 試験を実施したところ、ブリッジング成立要件の 3 項目全てを満たす結果が得られたことから、ブリッジングは成立したと判断する。

機構は、ME2125-3 試験及び 016 試験における人口統計学的特性及び他の基準値のうち、年齢、体重及びベースライン時のレボドパ含有製剤の 1 日投与量が国内外で異なったことが本薬の有効性に及ぼした影響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。両試験での最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の部分集団の結果は表 46 のとおりであり、プラセボ群、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群において、いずれの部分集団でも治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は全体集団（表 35 及び 42）と大きく異なることはなく、いずれの要因についても明確な影響は認められなかった。以上から、これらの要因は本薬の 1 日平均 on 時間の評価に影響を及ぼしていないと考えた。

表 46：ME2125-3 試験及び 016 試験における治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間（時間）のベースラインからの変化量（部分集団）

	ME2125-3 試験 (FAS)			016 試験 (ITT)		
	プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群
年齢						
65 歳未満	26 例 -1.18 [-2.30, -0.05]	44 例 1.60 [0.83, 2.37]	37 例 2.14 [1.03, 3.24]	144 例 0.81 [0.40, 1.23]	141 例 1.32 [0.86, 1.79]	145 例 1.13 [0.70, 1.57]
65 歳以上	110 例 -0.05 [-0.56, 0.46]	87 例 1.07 [0.46, 1.69]	91 例 1.39 [0.64, 2.13]	69 例 0.85 [0.32, 1.38]	74 例 0.98 [0.36, 1.59]	72 例 1.32 [0.67, 1.97]
体重						
60 kg 未満	91 例 -0.38 [-0.96, 0.21]	84 例 1.24 [0.66, 1.82]	87 例 1.32 [0.69, 1.95]	82 例 0.65 [0.18, 1.12]	92 例 1.26 [0.64, 1.89]	92 例 1.71 [1.15, 2.27]
60 kg 以上	45 例 -0.04 [-0.80, 0.73]	47 例 1.27 [0.38, 2.15]	41 例 2.21 [0.81, 3.61]	131 例 0.93 [0.49, 1.38]	123 例 1.16 [0.71, 1.61]	125 例 0.82 [0.36, 1.28]
ベースライン時のレボドパ含有製剤の 1 日投与量						
450 mg/日未満	77 例 -0.61 [-1.29, 0.07]	75 例 1.14 [0.51, 1.78]	68 例 1.89 [1.01, 2.77]	87 例 0.84 [0.34, 1.34]	84 例 1.58 [0.94, 2.22]	94 例 1.71 [1.17, 2.25]
450 mg/日以上	59 例 0.19 [-0.40, 0.77]	56 例 1.39 [0.63, 2.15]	60 例 1.28 [0.41, 2.15]	126 例 0.81 [0.38, 1.24]	131 例 0.96 [0.52, 1.41]	123 例 0.80 [0.33, 1.28]

平均値 [95%CI]

機構は、ME2125-3 試験及び 016 試験において日本人と外国人で本薬の用量反応性が異なった（ME2125-3 試験でのみ用量依存的な 1 日平均 on 時間の増加が認められた）理由と各試験の比較可能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。ME2125-3 試験と 016 試験での用量反応性の差異の要因について、人口統計学的特性（年齢、体重）、ベースライン時のレボドパ含有製剤の 1 日投与量の違い、及び 1 日平均 on 時間の収集方法の違いから考察した。年齢、体重及びベースライン時のレボドパ含有製剤の 1 日投与量の違いは、表 46 に示した結果から、有効性に影響したとは考えられず、用量反応性の違いの原因とも言い難い。1 日平均 on 時間の収集方法の違いは、ME2125-3 試験ではより精度よく評価を行うための措置によって生じた違いであり、各試験での群間比較に影響を及ぼすことはないとする。以上より、ME2125-3 試験及び 016 試験において日本人と外国人で本薬の用量反応性が異なった原因の特定はできなかった。一方、SETTLE 試験では最終評価時において大部分の被験者（243/274 例）が 100 mg まで増量されていること、1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して +0.96 時間であったこと（表 44）から、SETTLE 試験の成績も考慮すれば、本薬の用量反応性は、日本人と外国人で大きく異ならないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の曝露量は、外国人と比較して日本人で高い傾向が認められるものの、用量に比例した曝露の増加は、PD 患者を対象とした臨床試験の検討用量の範囲では両集団において認められていると考えられる（「6.R.1 日本人及び外国人における PK の国内外差について」の項参照）。また、ME2125-3 試験と 016 試験では、年齢、体重及びベースライン時のレボドパ含有製剤の 1 日投与量に差異が認められたが、部分集団解析の結果（表 46）等を踏まえても、当該試験間で用量反応性に明確な影響を及ぼしたとはいえない。加えて、016 試験と ME2125-3 試験では症状日誌を用いた 1 日平均 on 時間の収集方法も異なっていたが、ME2125-3 試験では被験者の 1 日の活動時間を症状日誌に反映させることを目的として収集対象時間を 016 試験の 18 時間より長く（24 時間）設定したことを踏まえると、1 日平均 on 時間の収集対象時間の違いが試験間の比較可能性に影響する可能性は低いと考えられる。申請者が説明した PD 治療に関連する民族的要因の国内外差を踏まえた上で、以上の検討結果も考慮し、本開発において、ブリッジング戦略によりデータパッケージを構築することは可能と判断する。

ブリッジングの成否については、以下の本薬の用量と反応性の関係に関する試験結果も加味して検討し、ブリッジングは成立し、016 試験の成績を日本人 PD 患者に外挿して本薬の有効性を評価することは可能と判断する。

- ME2125-3 試験及び 016 試験の治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、両試験で本薬 50 mg 群及び 100 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群との比較において統計的に有意な差が示されている。
- 016 試験では用量と効果の関係が明確ではないものの、016 試験と対象集団が類似している SETTLE 試験の本薬（50 及び 100 mg）群の治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間の変化量も考慮すると、海外第Ⅲ相試験を総合的に評価したときには 016 試験の対象集団においても、本薬を 50 mg から 100 mg に増量した際に更なる効果が得られると推定でき、国内外における本薬の用量反応性に類似性があると判断できる。
- ME2125-3 試験及び 016 試験の有害事象の発現状況に試験間で大きな違いは認められていない（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

### 7.R.3 有効性について

申請者は、wearing off 現象を伴うレボドパ併用 PD 患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。国内外の臨床試験において、本薬はレボドパ含有製剤で治療中の wearing off 現象を有する

PD 患者に対して、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群ともにプラセボ群と比較して 1 日平均 on 時間を有意に延長することが示された。この on 時間はジスキネジアを伴わない on 時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う on 時間の合計であり、wearing off 現象を伴う PD 患者にとって、有益な on 時間の増加であるとする。なお、国内で承認されている wearing off 現象の改善を効能・効果とする既存薬のプラセボとの差は、1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量で 0.83～0.90 時間の範囲であり、既承認薬と比べて同様の結果であった。以上より、日本人 PD 患者に対して、臨床的に意義のある本薬の有効性が認められたと考える。

機構は、016 試験と ME2125-3 試験のブリッジングは成立したと判断できること（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）、国内外の臨床試験において本薬 50 mg 群及び 100 mg 群ともにプラセボ群と比較して 1 日平均 on 時間の延長が認められていること、及び本薬投与により延長した 1 日平均 on 時間には臨床的意義があるものと判断できることから、レボドパ含有製剤を併用した日本人 PD 患者における本薬の有効性は示されていると判断する。

## 7.R.4 安全性について

### 7.R.4.1 網膜変性に関する有害事象について

申請者は、網膜変性に関する有害事象について、以下のように説明した。本薬投与によりラットで網膜変性所見が観察されたため（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）、海外臨床試験（016 試験及び SETTLE 試験、以下同様）では、各種眼科検査<sup>10)</sup>を実施し、盲検下で独立した神経眼科専門医による中央判定も実施した。その結果、視力、色覚、視野、眼底検査がベースラインの「正常」から最終評価時に「異常」と判定された被験者の割合は、本薬群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。しかしながら、毒性試験の結果、及び海外臨床試験で網膜に関連する疾患又はその既往のある患者は除外されていたこと等から、本剤の欧州添付文書では当該患者への投与は禁忌とされ、米国添付文書では当該患者については視覚の変化を定期的に観察する旨の注意喚起が記載されている。国内試験では、健康成人を対象とした ME2125-1 試験で眼科検査<sup>11)</sup>を行ったが、異常所見は認められなかったため、ME2125-3 試験及び ME2125-4 試験では眼科検査を行っていない。

網膜変性に関連する有害事象<sup>12)</sup>について、ME2125-3 試験ではプラセボ群のみで 2.1%（3/141 例、後囊部混濁、網膜出血及び網膜静脈閉塞各 1 例）認められた。ME2125-4 試験では 1 例に霧視が認められ、本薬の投与が中止された。国内臨床試験では重篤な有害事象は認められなかった。016 試験ではプラセボ群、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 14.9%（33/222 例）、10.8%（24/223 例）及び 12.9%（29/224 例）、SETTLE 試験のプラセボ群で 4.4%（12/275 例）及び本薬群で 3.6%（10/274 例）と、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高い傾向は認められなかった。

海外製造販売後情報<sup>13)</sup>では網膜変性に関連する副作用は 34 件（視力障害 14 件、霧視 6 件、視力低下 5 件等）報告されており、そのうち重篤な副作用は 12 件（視力障害 4 件、視力低下 3 件等）であった。

<sup>10)</sup> 016 試験ではスクリーニング時、12 及び 24 週時（中止時）に視力、色覚、視野、眼底検査を行った。SETTLE 試験ではスクリーニング時、12 及び 24 週時（中止時）に視力、色覚、視野、眼底検査を行い、眼の合併症、使用薬剤、スリットランプ、眼内圧を評価した。また一部施設で光干渉断層撮影を行った。

<sup>11)</sup> スクリーニング時、入院時、事後検診時及び中止時に、視力、屈折率、色識別、視野、眼底検査、白内障を分類するためのスリットランプ（入院時は屈折率、視野、眼底検査及びスリットランプを行わない）をそれぞれ検査した。

<sup>12)</sup> MedDRA SMQ「水晶体障害（広域）」及び SMQ「網膜障害（広域）」に含まれる PTのうち、MedDRA SOC「眼科障害」にも含まれるもの。

<sup>13)</sup> 2015 年 2 月 24 日～2018 年 2 月 24 日の推定曝露量 71325 人年。

機構は、以下のように考える。ME2125-3 試験及び ME2125-4 試験では海外臨床試験と同様、網膜に関連する疾患又はその既往のある患者が除外されており、当該患者での安全性は検討されていないこと、非臨床試験で認められた本薬による網膜毒性のヒトに対する外挿性は完全には否定できないこと（「5.R.2 げっ歯類における網膜への影響について」の項参照）を踏まえると、添付文書において、本薬による網膜での懸念事項を注意喚起するとともに、網膜に関連する疾患又はその既往のある患者では、視覚の変化を定期的に観察する必要がある旨を注意喚起することが適切と判断する。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.2 起立性低血圧について

申請者は、起立性低血圧関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験（ME2125-3 試験、016 試験及び SETTLE 試験）での起立性低血圧関連の有害事象<sup>14)</sup>の発現状況は表 47 のとおりであり、いずれの試験においてもプラセボ群と本薬群とで差は認められなかった。また、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、いずれの試験においてもプラセボ群と本薬群とで差は認められず、発現状況も国内外で大きな差は認められなかった。ME2125-4 試験では重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は浮動性めまい 2 例であった。

海外製造販売後情報<sup>13)</sup>では、起立性低血圧関連の副作用は 39 件（浮動性めまい 32 件、低血圧 7 件）報告され、そのうち重篤例は 6 件（浮動性めまい 4 件、低血圧 2 件）であった。

以上より、国内外の臨床試験における起立性低血圧関連の有害事象の発現状況は本薬群とプラセボ群で大きく異なること、国内外の臨床試験及び海外市製造販売後の本薬投与例における発現割合は低いことから、添付文書では起立性低血圧関連の副作用の発現割合を記載するのみとし、更なる注意喚起は不要と考える。

表 47：国内外の臨床試験における起立性低血圧に関連する有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ群 (141 例)	本薬群		プラセボ群 (222 例)	本薬群		プラセボ群 (275 例)	本薬群 (274 例)
		50 mg (133 例)	100 mg (132 例)		50 mg (223 例)	100 mg (224 例)		
起立性低血圧に関連する有害事象	2.1 (3)	1.5 (2)	2.3 (3)	6.8 (15)	5.8 (13)	5.4 (12)	5.8 (16)	5.5 (15)
起立性低血圧	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	2.7 (6)	2.2 (5)	2.7 (6)	0.4 (1)	1.5 (4)
浮動性めまい	0.7 (1)	0.8 (1)	0.8 (1)	2.7 (6)	3.1 (7)	1.8 (4)	2.9 (8)	3.6 (10)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.4 (1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.5 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)

% (例数)

機構は、以下のように考える。PD 患者では、自律神経障害による症状として起立性低血圧が発現しやすいことに加え、本薬との併用が必須であるレボドパの副作用としても認められている。本薬の MAO-B 阻害作用によりレボドパ濃度が増加することで、レボドパの副作用である当該事象の発現が増加する可能性があり、注意が必要である。また、本薬の臨床試験では臨床問題となる起立性低血圧を有する患者は試験から除外されていたが、実臨床では当該患者にも使用される可能性があることや、重篤な起

<sup>14)</sup> MedDRA PT 「浮動性めまい」「徐脈」「洞性徐脈」「低血圧」及び「起立性低血圧」に該当する PT。

立性低血圧では意識消失や転倒の危険をはらむことを踏まえると、起立性低血圧については、発現割合の情報提供に加え、添付文書で適切な注意喚起が必要と判断する。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.4.3 幻覚・妄想関連の精神症状について

申請者は、幻覚・妄想関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験（ME2125-3 試験、016 試験及び SETTLE 試験）での幻覚及び妄想関連の有害事象<sup>15)</sup> の発現状況は表 48 のとおりであった。ME2125-3 試験では、プラセボ群と比較して本薬群で有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、016 試験及び SETTLE 試験では、プラセボ群と本薬群で差は認められなかった。重篤な有害事象について、ME2125-3 試験では認められず、016 試験及び SETTLE 試験では、プラセボ群と本薬群で差は認められなかった。ME2125-4 試験では 2 例（ジスキネジア・幻視・譫妄・突発的睡眠・失禁、幻視各 1 例）認められたが、いずれの事象も本薬の投与中止後に回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの試験でもプラセボ群と本薬群で大きな差は認められず、ME2125-4 試験では 1.0%（2/203 例）であった。

海外製造販売後情報<sup>13)</sup> では幻覚・妄想に関連する副作用は 54 件（錯乱状態 21 件、幻覚 20 件、幻視 9 件等）が報告され、そのうち重篤な副作用は 16 件（幻視 6 件、錯乱状態 5 件、幻覚及び失見当識各 2 件、妄想 1 件）であった。

幻覚・妄想等の精神症状は、他の抗 PD 薬でも発現することが知られており、本薬の国内外臨床試験及び海外製造販売後において重篤な事象が報告されていることから、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

表 48：国内外の臨床試験における幻覚・妄想に関連する有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ群 (141 例)	本薬群		プラセボ群 (222 例)	本薬群		プラセボ群 (275 例)	本薬群 (274 例)
		50 mg (133 例)	100 mg (132 例)		50 mg (223 例)	100 mg (224 例)		
幻覚・妄想に関連する有害事象	1.4 (2)	3.8 (5)	6.1 (8)	3.2 (7)	3.6 (8)	2.7 (6)	4.4 (12)	3.3 (9)
幻視	1.4 (2)	3.0 (4)	4.5 (6)	0.5 (1)	0.9 (2)	1.3 (3)	1.5 (4)	1.1 (3)
幻覚	0 (0)	0.8 (1)	1.5 (2)	2.7 (6)	2.2 (5)	1.3 (3)	2.5 (7)	2.2 (6)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	1.1 (3)	0.7 (2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.8 (1)	2.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)	1.1 (3)	0.7 (2)

% (例数)

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群で幻覚・妄想関連の有害事象の発現割合が多い傾向が認められたが、認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、重篤な有害事象についても本薬の投与中止で回復していることから、許容可能なりスクであると判断する。ただし、臨床試験での幻覚、妄想等の精神症状関連の発現状況、及び当該リスクがレボドパ、ドパミンアゴニスト等の多くの抗 PD 薬の添付文書で副作用として記載されていることを踏まえると、ドパ

<sup>15)</sup> MedDRA HLT 「錯乱及び失見当識」「知覚障害」「妄想症状」及び「譫妄」に該当する PT。

ミン作用を増強する本薬投与時にも注意喚起は必要であり、幻覚・妄想関連の有害事象について添付文書で注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。

#### 7.R.4.4 ジスキネジアについて

申請者は、ジスキネジア関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験（ME2125-3 試験、016 試験及び SETTLE 試験）でのジスキネジア関連の有害事象<sup>16)</sup>の発現状況は表 49 のとおりであり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本薬群で高かった。重篤な有害事象は ME2125-3 試験では認められず、016 試験及び SETTLE 試験では、プラセボ群と本薬群とで差は認められなかった。ME2125-4 試験では 1.0%（2/203 例、ジスキネジア 2 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象についても、プラセボ群と本薬群で差は認められなかった。

表 49：国内外の臨床試験におけるジスキネジアに関連する有害事象の発現状況  
（安全性対象集団）

	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ群 (141 例)	本薬群		プラセボ群 (222 例)	本薬群		プラセボ群 (275 例)	本薬群 (274 例)
		50 mg (133 例)	100 mg (132 例)		50 mg (223 例)	100 mg (224 例)		
ジスキネジアに関連する有害事象	3.5 (5)	9.8 (13)	11.4 (15)	14.0 (31)	23.8 (53)	21.4 (48)	10.9 (30)	17.5 (48)
ジスキネジア	2.1 (3)	8.3 (11)	10.6 (14)	12.6 (28)	21.1 (47)	19.2 (43)	5.8 (16)	16.1 (44)
筋痙縮	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0.9 (2)	2.5 (7)	1.1 (3)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.7 (2)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.7 (1)	0 (0)	0.8 (1)	1.4 (3)	1.3 (3)	1.8 (4)	0.4 (1)	1.5 (4)

% (例数)

海外製造販売後情報<sup>13)</sup>では、ジスキネジアに関連する副作用は 81 件（ジスキネジア 38 件、落ち着きのなさ 10 件、運動過多 10 件等）が報告され、そのうち重篤な副作用は 28 件（ジスキネジア 11 件、運動過多 4 件、落ち着きのなさ 3 件等）であった。

以上に加え、本薬は薬理作用として脳内ドパミン量の増加作用を有し、ジスキネジア等のドパミン作動性の副作用が発現することが予想されることから、ジスキネジアについて添付文書で注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。ジスキネジアはレボドパ含有製剤で治療中の PD 患者に発現する運動合併症であり、本薬の作用機序（MAO-B 阻害作用）を踏まえると、レボドパ含有製剤で治療中の PD 患者に本薬を投与することによりジスキネジアの発現が増加する可能性がある。国内外の臨床試験においてプラセボ群と比較して本薬群でジスキネジアの発現割合が増加する傾向が認められたこと、海外臨床試験及び海外製造販売後において重篤なジスキネジアが認められていることも踏まえると、ジスキネジア関連の有害事象について添付文書で注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。

<sup>16)</sup> MedDRA SMQ 「ジスキネジア（広域）」 「ジストニア（広域）」 及び 「アカシジア（広域）」 に含まれる PT。

#### 7.R.4.5 突発的睡眠について

申請者は、突発的睡眠関連の有害事象について、以下のように説明した。ME2125-3 試験では突発的睡眠関連の有害事象<sup>17)</sup>の発現割合はプラセボ群、本薬 50 及び 100 mg 投与群でそれぞれ 0.7% (1/141 例)、3.0% (4/133 例) 及び 2.3% (3/132 例) であり、プラセボ群と比較して本薬 50 及び 100 mg 群で高くなる傾向が認められた。また、ME2125-4 試験における発現割合は 3.4% (7/203 例) であった。016 試験での発現割合はプラセボ群、本薬 50 及び 100 mg 投与群でそれぞれ 2.3% (5/222 例)、3.1% (7/223 例) 及び 2.7% (6/224 例) であり、プラセボ群と本薬群で大きな差は認められなかった。SETTLE 試験での発現割合はプラセボ群及び本薬群でそれぞれ 2.9% (8/275 例) 及び 3.6% (10/274 例) であった。重篤な有害事象は ME2125-4 試験で突発的睡眠 (1 例) 及び 016 試験の本薬 100 mg 群で鎮静 (1 例) が認められた。

MAO-B 阻害薬、ドパミン含有製剤及びドパミンアゴニストの副作用として傾眠及び突発的睡眠等が知られており、本薬の国内外の臨床試験でも、発現割合は低いものの、本薬投与による傾眠及び突発的睡眠関連の有害事象が認められ、重篤な事象も報告されている。突発的睡眠に関連する有害事象は、発現した場合、例えば、自動車運転中であれば交通事故につながる等の重大な転帰をたどると考えられることから、本剤投与中に運転及び機械操作等危険を伴う作業に従事しないよう注意する旨を、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構は、突発的睡眠に関連する有害事象について、本剤との関係も推定されることから、添付文書で注意喚起すると申請者の対応は妥当と判断する。

#### 7.R.4.6 衝動制御障害について

申請者は、衝動制御障害に関連する有害事象について、以下のように説明した。ME2125-4 試験では、衝動制御障害関連の有害事象<sup>18)</sup>は認められなかったが、ME2125-3 試験では、本薬 50 mg 群に性欲過剰 (1 例) が認められ、重篤又は重度の有害事象ではなかったものの、本薬の投与中止に至った。海外臨床試験での発現割合は 0.9% (9/1037 例、性欲過剰 3 例、衝動行為及びリビドー亢進各 2 例、強迫性パーソナリティ障害及び強迫性性行動各 1 例) であり、強迫性性行動 (1 例) は重篤な有害事象であった。

海外製造販売後情報<sup>13)</sup>では、衝動制御障害に関連する副作用は 10 件 (衝動制御障害 5 件、性欲過剰 2 件等) が報告され、重篤な副作用は認められなかった。

以上より、本薬投与による衝動制御障害に関連する有害事象の発現割合は低いものの、発現した場合は患者本人のみならず、家族の家庭生活及び経済状況等に深刻な影響を及ぼす可能性があることから、本薬においても添付文書での注意喚起が必要と考える。

機構は、衝動制御障害に関連する有害事象について、本剤との関係が推定されることから、添付文書で注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。

<sup>17)</sup> MedDRA PT 「睡眠発作」「突発的睡眠」「傾眠」及び「鎮静」。

<sup>18)</sup> MedDRA HLT 「衝動制御の障害」に含まれる PT に加えて以下の PT: 「強迫性障害」「常同症」「拒食」「摂食障害」「過食」「リビドー亢進」「強迫性性行動」「自慰過剰」「性的空想過剰」「性欲過剰」「性的興奮障害」「勃起増強」「強迫性パーソナリティ障害」「食欲亢進」「ドパミン調節障害症候群」。

#### 7.R.4.7 悪性症候群及びセロトニン症候群について

申請者は、悪性症候群及びセロトニン症候群について、以下のように説明した。悪性症候群は、ME2125-3 試験、016 試験及び SETTLE 試験では認められず、ME2125-4 試験では重篤な有害事象として 1 例認められたが、本薬との因果関係は否定された。また、セロトニン症候群は、ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験及び ME2125-4 試験では認められず、016 試験の長期継続投与試験である 018 試験では重篤な有害事象として 1 例認められ、本薬を投与中止し、その後回復した。

海外製造販売後情報<sup>13)</sup>では、悪性症候群に関連する報告は認められなかった。セロトニン症候群は 2 件報告されており、いずれも重篤であった。

以上より、悪性症候群については、国内臨床試験で重篤な有害事象として 1 例認められたが、本薬との因果関係は否定されていること、及び海外製造販売後の報告はないことから、注意喚起は不要と考える。また、セロトニン症候群についても、018 試験で重篤な副作用が 1 例認められたものの発現割合は低く、国内臨床試験では発現が認められなかったことから注意喚起は不要と考えるが、脳内セロトニン濃度を高める他の薬剤との併用でセロトニン症候群のリスクが高まる可能性は否定できないことから、これらの薬剤との併用に関しては注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。悪性症候群について、国内外の臨床試験における発現割合は低く、海外製造販売後でも報告されていないが、本薬の作用機序が MAO-B 阻害作用であることを踏まえると、既存の同様の作用機序を有する抗 PD 薬と同様に、本薬の投与中止時等に悪性症候群が発現するリスクは否定できないこと、発現した場合は致死的な転帰に至る可能性があることから、添付文書で注意喚起する必要があると判断する。セロトニン症候群についても、国内外の臨床試験における発現割合は低いものの、海外製造販売後の発現状況、本薬の想定される作用機序（MAO-B 阻害作用）、事象の重篤性を踏まえると、添付文書で適切に注意喚起する必要があると判断する。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ME2125-3 試験）及び海外第Ⅲ相試験（016 試験及び SETTLE 試験）のいずれにおいても、wearing off 現象を有する患者が対象とされ、本薬の有効性は 1 日平均 on 時間を主要評価項目として評価されたことを踏まえ、本薬は wearing off 現象の改善を目的とした薬剤であることを効能・効果で明確に示すことが妥当と判断した。

申請者は、以下のように説明した。機構の意見を踏まえ、効能・効果（案）を「レボドパ含有製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病」（下線部は申請時からの追記箇所）と変更する。ただし、国内外の臨床試験において、本薬は以下の表 50 に示すように運動機能障害に対する有効性も期待できることから、効能・効果において「wearing off 現象の改善」を記載する必要はないと考える。

表 50：国内外の臨床試験の治療期 24 週時における

UPDRS PartIII (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量

ME2125-3 試験 (FAS)	プラセボ群 (136 例)	本薬 50 mg 群 (131 例)	本薬 100 mg 群 (128 例)
ベースラインからの変化量 <sup>a</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	-1.17±0.53	-5.24±0.53	-5.35±0.53
変化量の群間差 <sup>a</sup> 最小二乗平均値 [95%CI]	-	-4.06 [-5.54, -2.59]	-4.18 [-5.66, -2.69]
016 試験 (ITT)	プラセボ群 (222 例)	本薬 50 mg 群 (223 例)	本薬 100 mg 群 (224 例)
ベースラインからの変化量 <sup>b</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	-4.3±0.62	-6.1±0.62	-6.9±0.61
変化量の群間差 <sup>b</sup> 最小二乗平均値 [95%CI]	-	-1.8 [-3.3, -0.4]	-2.6 [-4.1, -1.1]
SETTLE 試験 (ITT)	プラセボ群 (275 例)	本薬群 (274 例)	
ベースラインからの変化量 <sup>c</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	-1.70±0.46	-3.52±0.46	
変化量の群間差 <sup>c</sup> 最小二乗平均値 [95%CI]	-	-1.82 [-3.01, -0.62]	

a: 投与群、評価時点 (4、8、12、16、20、24 週) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの UPDRS PartIII (on 時) 合計スコアを共変量とする MMRM (共分散構造: 無構造)

b: 投与群と施設を固定効果、ベースラインの UPDRS PartIII (on 時) 合計スコアを共変量とする ANCOVA

c: 投与群と地域を固定効果、ベースラインの UPDRS PartIII (on 時) 合計スコアを共変量とする ANCOVA

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験における投与対象及び主要評価項目は、本薬による wearing off 現象の改善を適切に評価するために最適化されたものであることに加え、これらの試験デザイン (選択・除外基準、主要評価項目等) には本薬の運動機能障害の改善作用の検証を主要な目的とした試験としては、十分ではない部分もあることを踏まえると、本薬に期待される有効性は wearing off 現象の改善 (オフ時間の減少) であり、効能・効果は「レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象の改善」(下線部は申請時からの追記箇所) とすることが適切である。また、パーキンソン病診療ガイドライン 2018 では wearing off 現象が出現した場合の治療として、MAO-B 阻害薬はレボドパを 1 日 4~5 回投与、又はドパミンアゴニストを開始・増量・変更した後の選択肢として示されていることを踏まえると、効能・効果に関連する使用上の注意において、レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行っても wearing off 現象が認められる患者に対して使用する旨を注意喚起することが適切と判断する。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[機構修正案] (下線部は申請時からの追記箇所)

[効能・効果]

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行っても wearing off 現象が認められる患者に対して使用すること。

### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下のように説明した。本剤の PK を含め、内因性、外因性民族的要因に国内外に違いは認められないと考え（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）、ME2125-3 試験の本薬群の用量は、ブリッジング対象試験とした 016 試験と同一用量である 50 及び 100 mg を設定した。なお、海外で実施された 2 試験（016 試験、SETTLE 試験）の用量は、先行して実施された早期又は進行期 PD 患者を対象とした臨床試験で、UPDRS PartIII（on 時）合計スコアを用いた評価にて本薬 50 mg～100 mg 群では有効性が示された一方で、150～200 mg 群では有効性が示されず早期中止の割合が高かったことに基づき設定した。ME2125-3 試験では、主要評価項目である最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は用量依存的に増加し、本薬 50 mg 群からプラセボ群と比較して有意な増加が認められた。安全性プロファイルは、本薬 50 mg 群と 100 mg 群で大きな違いは認められず、いずれの用量も安全性に問題は認められなかった（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）。以上より、本薬の通常用量は 1 日 1 回 50 mg とした。加えて、ME2125-3 試験の最終評価時における 1 日平均 on 時間のレスポンド率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）は、本薬 50 mg 群より 100 mg 群で高かったこと、及び 50 mg から 100 mg へ増量可能なデザインとした ME2125-4 試験（長期投与試験）において、50 mg から 100 mg へ増量した被験者のうち 25 例（24.5%）では、増量直前の来院時の 1 日平均 on 時間と比較して、増量直後の来院時における 1 日平均 on 時間の延長が認められたことから、100 mg への増量という選択肢を提供することは、治療上のベネフィットが期待され、臨床的に意義があるものと考えた。

機構は、以下のように考える。ME2125-3 試験において、主要評価項目である 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、本薬 50 mg 群でプラセボ群と比較して有意に大きかったことから、通常用量を 1 日 1 回 50 mg とすることは適切と判断する。100 mg への増量については、ME2125-3 試験で本薬 50 mg 群と比較して 100 mg 群でより大きな 1 日平均 on 時間の延長が認められたこと、1 日平均 on 時間のレスポンド率が 50 mg 群より 100 mg 群で高かったこと、及び ME2125-4 試験で 52.7%の被験者が 100 mg に増量され、継続投与が可能であったことを考慮すると、wearing off 現象の改善を期待して 100 mg への増量を可能とする用法・用量とすることは適切と判断する。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。国内外のプラセボ対照臨床試験において、有害事象、重篤な事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で大きな差異は認められなかった。本剤投与時の安全性に対するリスク因子は現時点では特定されていないが、日本人と外国人の内因性及び外因性民族的要因の違いにより本薬投与時の有害事象の発現が国内外で異なる懸念は示されていないと判断した。これらのことから、製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと判断した。また、臨床試験では検討されていない背景を有する日本人患者集団について検討した結果、製造販売後に高頻度に本剤の投与が想定される患者集団はなかったことから、重要な不足情報はないと考える。

以上より、通常の安全性監視活動で発現状況のみで情報収集を行うことが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。実臨床では①網膜に関連する疾患又はその既往のある患者や②中等度肝機能障害患者への本剤の投与が想定されるが、①については国内臨床試験で検討されておらず、②については国内臨床試験での症例数は限定的である。また、本剤の海外製造販売後の情報が十分蓄積されているとは言い難いこと等も踏まえると、製造販売後調査を実施し、実臨床で本剤が投与された患者の背景（特に上記①及び②）と安全性の関係について検討できる情報を収集する必要がある。製造販売後の調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け 薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のレボドパ含有製剤で治療中の wearing off 現象を有する PD 患者における on 時間延長効果は示され、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 wearing off 現象を有する PD 患者に新たな治療の選択肢を増やすものであり、臨床的意義がある。また機構は、本剤の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和元年 8 月 7 日

### 申請品目

[販 売 名]                    エクフィナ錠 50 mg  
[一 般 名]                    サフィナミドメシル酸塩  
[申 請 者]                    Meiji Seika ファルマ株式会社  
[申請年月日]                平成 30 年 10 月 23 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 臨床的位置付けについて

本薬は、進行期 PD で意義のある有効性を示すものの、パーキンソン病診療ガイドライン 2018 で示されている治療の開始薬には該当しないとした機構の判断や、申請者の主張するような MAO-B 阻害以外の作用機序を併せ持つことによる類薬とは異なる有用性が期待できることの根拠は示されていないとした機構の判断を含め、本剤の臨床的位置付けに関して審査報告 (1) の「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に記載した機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

##### ①網膜変性に関する有害事象について

臨床試験では網膜に関連する疾患又はその既往のある患者での安全性は検討されておらず、非臨床試験で認められた本薬による網膜毒性のヒトへの外挿性は完全には否定できないことを踏まえ、添付文書において、本薬による網膜での懸念事項を注意喚起するとともに、網膜に関連する疾患又はその既往のある患者では視力・視野の変化を定期的に観察する必要がある旨を注意喚起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。

##### ②起立性低血圧について

本薬の作用機序が MAO-B 阻害作用であること、実臨床では臨床試験の対象よりも多様な患者での使用が想定されること、重篤な起立性低血圧では意識消失や転倒の危険をはらむこと等を踏まえ、添付文書において、起立性低血圧に関する適切な注意喚起が必要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

### ③悪性症候群及びセロトニン症候群について

本薬の作用機序（MAO-B 阻害作用）、事象の重篤性等を踏まえると、添付文書において、悪性症候群及びセロトニン症候群について適切な注意喚起が必要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.3 効能・効果について

本薬に期待できることが明確に示された有効性は **wearing off** 現象の改善であり、効能・効果にその旨明記する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。一方、レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行っても **wearing off** 現象が認められる患者に使用する旨を注意喚起することが適切とした機構の判断について、専門委員より、パーキンソン病診療ガイドライン 2018 では **wearing off** 現象出現時の対応としてレボドパ含有製剤の「投与量」の調節（増量）が必須とは記載されていないことから、本剤の投与に先だってレボドパ含有製剤の投与量の変更が必須と解釈される可能性がある記載は避けるべきとの意見が出された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 効能・効果について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は以下のようにすることが適切と判断した。

[効能・効果]

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における **wearing off** 現象の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

レボドパ含有製剤の投与量又は投与回数の調節を行っても **wearing off** 現象が認められる患者に対して使用すること。

（下線部は申請時からの追記箇所）

### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す安全性検討事項を設定すること、表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 53 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 51：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"><li>・精神症状（幻覚等）</li><li>・傾眠、突発的睡眠</li><li>・衝動制御障害</li><li>・セロトニン症候群</li><li>・ジスキネジア</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・網膜に関連する疾患</li><li>・起立性低血圧</li><li>・悪性症候群</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・肝機能障害患者での安全性</li></ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 52：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材の作成、提供</li> <li>・患者及び家族向け資材の作成、提供</li> </ul>

表 53：一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	PD 患者（肝機能障害を有する患者を含む）における精神症状（幻覚等）、傾眠及び突発的睡眠、ジスキネジア、網膜に関連する疾患の発現状況の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	レボドパ含有製剤で治療中の wearing off 現象を有する PD 患者
観察期間	24 週間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	精神症状（幻覚等）、傾眠及び突発的睡眠、ジスキネジア、網膜に関連する疾患

## 2. 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
12	表 8	NW-1689 の PK パラメータ 200 mg/kg 1 日目例数 <u>4</u> 8 日目例数 <u>4</u>	NW-1689 の PK パラメータ 200 mg/kg 1 日目例数 <u>3</u> 8 日目例数 <u>3</u>
13	10	イヌで 81、 <u>58</u> 及び 100%	イヌで 81、 <u>59</u> 及び 100%
17	表 11	雌雄ラット（SD） 主な所見 $\geq 100$ 【病理組織】 泡沫状マクロファージ浸潤	雌雄ラット（SD） 主な所見 $\geq 100$ 【病理組織】 肺：泡沫状マクロファージ浸潤
22	表 16	50+80/20→ <u>0</u> +40/10	50+80/20→ <u>50</u> +40/10

## 3. 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

### 3.1 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。その結果、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。

### 3.2 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（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

## 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象の改善

[用法・用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
6-OHDA	6-hydroxydopamine	6-ヒドロキシドパミン
AADC	Aromatic L-amino-acid decarboxylase	芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素
A→B	—	頂端膜側から基底膜側
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	—	投与 0 時間後から最終サンプリング時間までの AUC
BA	Bioavailability	生物学的利用率
B→A	—	基底膜側から頂端膜側
BCO	Bilateral carotid occlusion	両側総頸動脈閉塞
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
BNPP	Bis- <i>p</i> -nitrophenyl phosphate	ビス- <i>p</i> -ニトロフェニルリン酸
BSP	Sulfobromophthalein	スルホブロモフタレイン
CI	Confidence interval	信頼区間
CGE	Capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CL	—	全身クリアランス
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C <sub>max</sub>	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
COMT	Catechol- <i>O</i> -methyltransferase	カテコール- <i>O</i> -メチル基転移酵素
CRE	Serum Creatinine	血清クレアチニン
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAT	Dopamine transporter	ドパミントランスポーター
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ERG	Electroretinography	網膜電図
ES	Estrone-3-sulfate	エストロン硫酸
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
hERG	Human ether-á-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HEK293	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎細胞 293
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー



PhIP	2-amino-1-methyl-6-phenylimidazole [4,5- <i>b</i> ]pyridine	2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾール [4,5- <i>b</i> ]ピリジン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMSF	Phenylmethylsulfonyl fluoride	フッ化フェニルメチルスルホニル
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QSAR	Quantitative structure-activity relationship	定量的構造活性相関
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QTc using the Fridericia formula	Fridericia の補正式により算出された QT 間隔
R <sub>BC/P</sub>	—	赤血球/血漿濃度比
SD ラット	Sprague Dawley rat	—
SD-OCT	Spectral Domain-Optical Coherence Tomography	分光型光干渉断層撮影
SERT	Serotonin transporter	セロトニントランスポーター
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t <sub>1/2</sub>	Half-life time	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale	—
UV-VIS	Ultraviolet visible spectrometry	紫外可視吸光光度法
V <sub>d</sub>	—	分布容積
V <sub>ss</sub>	—	定常状態の分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エクフィナ錠 50 mg
本薬	—	サフィナミドメシル酸塩