2.2 緒言

サフィナミドメシル酸塩（以下、サフィナミド）は、Newron Pharmaceuticals Sp. A.（本社：イタリア、以下 Newron 社）が創製したα-アミノアミドに分類される新規の化学構造を有する選択的・可逆的モノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）阻害薬である。サフィナミドは新規抗てんかん薬の探索を目的とし、ミラセミドを出発物質として抗けいれん作用と運動失調誘発作用の乖離に優れた化合物を合成・スクリーニングする過程で見出された。その後の検討でサフィナミドはナトリウムチャネル阻害作用とともに、選択的・可逆的 MAO-B 阻害活性を有することが明らかとなり、パーキンソン病治療薬として開発された。2019 年 5 月時点でサフィナミドは 37 ヶ国で承認され、販売は欧州 15 ヶ国で Zambon 社（本社：イタリア）により、米国では US-WorldMeds 社（本社：米国）によって行われている。

パーキンソン病は、中脳黒質緻密層から線条体へ投射するドパミン神経細胞の変性脱落により線条体のドパミン含量が低下し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中核症状とした運動障害が発現する進行性の神経変性疾患である。厚生労働省が平成 26 年に実施した患者調査では、日本におけるパーキンソン病患者の総数は 16.3 万人と推定されている。40 歳未満での罹患率は極めて低いが、年齢とともに患者数は増加し、高齢者人口の増加に伴いパーキンソン病患者数は今後さらに増加すると予想されている。

現在までに、パーキンソン病の進行そのものを止める治療法は開発されていない。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るが、脳深部刺激療法を中心とした手術療法のほか、リハビリテーションを中心とした非薬物療法等、多くの選択肢が存在し、症状の程度により複数の治療法が用いられている。

発症初期は、パーキンソン病治療薬により運動症状が改善されるものの、疾患の進行やパーキンソン病治療薬の長期間の使用により薬剤反応性が低下することから、治療開始後約 5 年で 50%程度の患者で wearing off 現象及びジスキネジアに代表される運動合併症が生じるようになる。パーキンソン病診療ガイドライン 2018 では、wearing off 現象の治療として、レボドパの 1 日 4～5 回投与またはドパミンアゴニストの開始・増量・変更、次の段階として MAO-B 阻害薬（セレギリン、ラサギリン）、カテコール-O-メチル基転移酵素（catechol-O-methyltransferase; COMT）阻害薬（エンタカポン）、イストラデフィリンやゾニサミドの併用投与、その次の段階としてさらにレボドパの頻回投与やドパミンアゴニストの増量・変更が推奨されている。また最終的に適応を十分に考慮した上で、デバイス補助療法の導入を検討することとされている。

サフィナミドは選択的な MAO-B 阻害作用に加え、ナトリウムチャネル阻害作用を介したグルタミン酸放出抑制作用を併せ持つことから、ドパミン作動性作用と非ドパミン作動性作用の両作用を有する新たなパーキンソン病治療薬である。

国内外の臨床試験において、サフィナミドはレボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者に対して、1 日 1 回 50 mg 及び 100 mg 投与で 1 日平均 on 時間を増加することが検証され、その効果は長期にわたって維持された。主要評価項目に設定した日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日平均 on 時間の有意な増加は、患者に有益な on 時間が増加したことを意味するものと考えられる。

さらに UPDRS Part III（on 時）合計スコアの有意な減少が認められ、サフィナミドは on 時の運動機能を改善することが示された。また、その効果は長期にわたって維持された。Wearing off 現象を有するパーキンソン病患者では、on 時の運動機能の改善が必要な患者が存在することから、on 時間の増加効果に加えて、on 時の運動機能改善効果を併せ持つサフィナミドは高い有用性を示すと考え

られた。また、運動機能改善効果以外にもUPDRS Part I合計スコアやUPDRS Part II（off時）合計スコアの減少効果も示された。

安全性に関してサフィナミドは1日1回投与、50～100 mg/日の用量範囲で日本人においても外国人と同様な安全性プロファイルを示し、良好な安全性及び忍容性が確認された。

以上より、次の効能・効果に対して承認申請を行うこととした。

【予定する効能・効果】レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病