

## 目次

2.5 臨床に関する概括評価	3
2.5.1 製品開発の根拠	3
2.5.1.1 パーキンソン病の臨床的・病態生理学的側面	3
2.5.1.2 目標適応症に対して試験を行ったことを支持する科学的背景	5
2.5.1.3 サフィナミドの薬理学的特徴	6
2.5.1.4 臨床開発計画	6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.2.1 製剤開発	14
2.5.2.2 製剤間のブリッジング	14
2.5.2.3 バイオアベイラビリティ	15
2.5.2.4 食事の影響	15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	16
2.5.3.1 薬物動態	16
2.5.3.2 内因性要因	18
2.5.3.3 外因性要因	20
2.5.3.4 薬力学	22
2.5.4 有効性の概括評価	24
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概略	24
2.5.4.2 試験結果の要約	27
2.5.4.3 外国人データの外挿可能性の検討	34
2.5.4.4 部分集団における検討	35
2.5.4.5 推奨用法・用量	36
2.5.4.6 効果の持続、耐薬性	36
2.5.4.7 有効性の結論	37
2.5.5 安全性の概括評価	38
2.5.5.1 安全性評価の概略	38
2.5.5.2 全般的な曝露状況	40
2.5.5.3 被験者集団の人口統計学的特性及びその他の特性	40
2.5.5.4 有害事象	41
2.5.5.5 臨床検査及びバイタルサイン	47
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性	48
2.5.5.7 市販後データ	50
2.5.5.8 安全性の結論	51
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	52
2.5.6.1 治療の背景	52
2.5.6.2 ベネフィット	52
2.5.6.3 リスク	55
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	58
2.5.7 参考文献	60

## 略号一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
ALDH	aldehyde dehydrogenase	アルデヒド脱水素酵素
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	area under the plasma concentration-time curve from zero to t last	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BMI	body mass index	体格指数
COMT	catechol- <i>O</i> -methyltransferase	カテコール- <i>O</i> -メチル基転移酵素
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
DBS	deep brain stimulation	脳深部刺激療法
DHPG	dihydroxyphenylglycol	ジヒドロキシフェニルグリコール
DRS	Dyskinesia Rating Scale	ジスキネジア評価尺度
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-Treat	治療を意図した割付けに基づいた解析
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society	パーキンソン病・運動障害疾患学会
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MHPG	3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol	3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール
MIBG	meta-iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
mITT	Modified Intent-to-Treat	－
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate	<i>N</i> -メチル-D-アスパラギン酸
PDQ-39	The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire	生活機能障害や生活の質を評価するパーキンソン病疾患特異的評価尺度
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT
QTcB	QT interval corrected for heart rate (Bazett)	Bazett の補正式による補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate (Fridericia)	Fridericia の補正式による補正 QT
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	消失半減期
t <sub>max</sub>	time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	パーキンソン病統一スケール

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 パーキンソン病の臨床的・病態生理学的側面

##### 2.5.1.1.1 パーキンソン病の病態

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。

パーキンソン病は、振戦や筋強剛が片側の upper limb 又は lower limb から始まり、その後に同側他肢、次いで反対側の upper limb 又は lower limb へと進展していく。また、運動症状以外にも、多彩な自律神経症状や精神症状、睡眠障害等の非運動症状が認められる<sup>1)</sup>。

パーキンソン病は、進行性の神経変性疾患としてはアルツハイマー病に次いで2番目に多く認められ、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<sup>2)</sup>。40歳未満の罹患率は極めて低いが、年齢とともに患者数は増加し<sup>3), 4)</sup>、高齢者人口の増加に伴い患者数は今後さらに増加すると予想されている。

##### 2.5.1.1.2 パーキンソン病の診断

パーキンソン病を確実に診断できる検査法は現時点で確立されていないため、臨床診断は症状に基づいて行われている。英国ブレインバンクの診断基準<sup>5)</sup>が世界的に最も使用され、国内では厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班等の診断基準<sup>6)</sup>も使用されてきた。

2015年にInternational Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) から新たな診断基準が提唱された<sup>7)</sup>。MDS診断基準では、パーキンソニズムとして運動緩慢が見られることが必須であり、加えて静止時振戦か筋強剛のどちらか又は両方が見られることが要件とされている。また、ドパミントランスporter (dopamine transporter; DAT) シンチグラフィによるDATを標識する物質 (イオフルパン) の集積低下<sup>8)</sup>やメタヨードベンジルグアニジン (meta-iodobenzylguanidine; MIBG) 心筋シンチグラフィによる心筋交感神経系の脱神経所見<sup>9)</sup>等の画像検査や嗅覚検査による嗅覚低下<sup>10)</sup>の存在等の診断基準が取り入れられた。

##### 2.5.1.1.3 パーキンソン病の治療

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。国内でのパーキンソン病の診療・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<sup>11)</sup>が公表され、パーキンソン病を早期と進行期に分けて治療アルゴリズムが提唱されている。

#### 2.5.1.1.3.1 パーキンソン病の早期治療

パーキンソン病診療ガイドライン 2018 での早期パーキンソン病の治療アルゴリズムは、患者の症状及び治療の希望がある際に治療を開始することが提唱されている<sup>11)</sup>。認知症の合併等、精神症状発現のリスクが高い場合や、当面の症状改善を優先させる必要がある場合、運動合併症（wearing off 現象及びジスキネジア）のリスクが低いとされる 65 歳以上の発症の場合は、レボドパで治療を開始する。それ以外の場合はドパミンアゴニスト又はモノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）阻害薬で治療を開始する。

治療開始後、症状の進行により単剤療法では症状改善が不十分になった場合、レボドパ治療時には、レボドパの増量若しくはドパミンアゴニストや MAO-B 阻害薬を追加し、ドパミンアゴニスト又は MAO-B 阻害薬治療時には、他の薬剤への変更或いは併用を考慮する。

#### 2.5.1.1.3.2 パーキンソン病の進行期治療

疾患の進行や抗パーキンソン病薬の長期間使用により薬剤反応性が低下することから、運動合併症が生じるようになる。運動合併症は、レボドパ含有製剤を 5 年から 10 年服用した患者（進行期パーキンソン病患者）の多くに認められることが知られており、治療開始から約 5 年で 50% 程度の患者に生じるとの報告がある<sup>11)</sup>。

パーキンソン病診療ガイドライン 2018 での wearing off 現象を呈する進行期パーキンソン病の治療アルゴリズム<sup>11)</sup>は、レボドパを 1 日 3 回投与しても wearing off 現象がある場合には、レボドパの頻回投与（1 日 4～5 回）やドパミンアゴニストを追加し、さらにカテコール-*O*-メチル基転移酵素

（catechol-*O*-methyltransferase; COMT）阻害薬（エンタカポン）、MAO-B 阻害薬（セレギリン、ラサギリン）、イストラデフィリンやゾニサミドを併用する。レボドパの頻回投与やドパミンアゴニストの増量でも症状改善が不十分な場合には、適応を十分考慮した上で、機器を用いた治療（脳深部刺激療法やレボドパ持続経腸療法）の導入を検討することが推奨されている（図 2.5.1-1）。

進行期パーキンソン病患者の治療に使用される薬剤は、ドパミン補充療法を主としたドパミン系の薬剤と、ドパミンを介さない非ドパミン系の薬剤に分類される。非ドパミン系のパーキンソン病治療薬（イストラデフィリン、ゾニサミド）は、wearing off 現象を呈する進行期パーキンソン病患者において、wearing off 現象の改善とともに、on 時の運動機能の改善効果を有する<sup>12), 13)</sup>ことから、レボドパ耐性の運動症状の改善目的にも使用されている<sup>14), 15)</sup>。

ジスキネジアの治療は、軽症の場合は不要であり、日常生活に支障となるジスキネジア（troublesome dyskinesia）の場合は、レボドパの 1 回量を減らして投与回数を増やすことが推奨されている。レボドパ投与量の調節で改善しない場合には、他の投与されている薬剤の一部を減量又は中止し、薬剤の減量で効果のない場合や薬剤の減量が難しい場合は、アマンタジンの投与が推奨されている。アマンタジンはグルタミン酸 NMDA（*N*-methyl-D-aspartate）受容体に対する拮抗作用があり、ジスキネジアを抑制することが示されている<sup>16)</sup>。しかし、有効性に関しては、効果の持続に関するエビデンスが少ないこと、また安全性に関しては、腎排泄型であるため腎障害のある患者や高齢者では副作用に注意して使用する必要がある。

選択的 MAO-B 阻害薬であるセレギリンは、長期にわたりパーキンソン病の治療薬として使用されている。しかし、MAO-B 阻害の選択性が十分でないことから、血圧への影響等の副作用の懸念があり、5 mg 以上の高用量を投与する場合には分割投与が必要である。また、アンフェタミン骨格を有するため覚せい剤原料に指定されており、薬剤の取扱いが煩雑である。

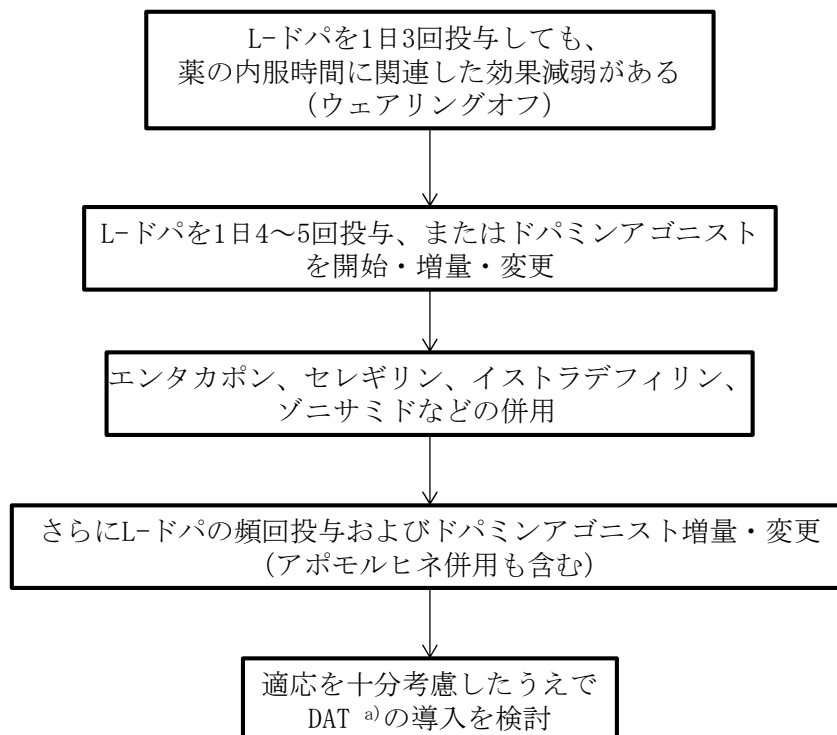


図 2.5.1-1 Wearing off の治療アルゴリズム

日本神経学会<監修>、パーキンソン病診療ガイドライン 2018 より、注の一部を省略

a) device aided therapy：本邦では脳深部刺激療法（deep brain stimulation; DBS）及びL-ドパ持続経腸療法がこれに該当する。

### 2.5.1.2 目標適応症に対して試験を行ったことを支持する科学的背景

パーキンソン病の症状には、ドパミン神経の変性脱落による大脳皮質－大脳基底核ループにおける淡蒼球内節の過剰活動による運動の過剰抑制が大きく関与していることが知られている。ドパミン系抗パーキンソン病薬であるレボドパは、大脳基底核のドパミン神経の変性脱落により低下したドパミンを補充し、淡蒼球内節による運動の過剰抑制を抑制することにより抗パーキンソン作用を示すが、長期の使用により wearing off 現象及びジスキネジアを誘発することが知られている。Wearing off 現象及びジスキネジアを発現した進行期パーキンソン病患者に対しては、ドパミンアゴニストやドパミン附随薬（COMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬）が使用される。

一方、淡蒼球内節の過剰活動を起こす原因の1つとして、視床下核の過剰活動が示されている。視床下核はグルタミン酸による興奮性神経核であり、視床下核を含む神経回路はドパミン系抗パーキンソン病薬だけではコントロールできない経路である。薬物療法で改善不十分な場合に適応される手術療法として、視床下核の脳深部刺激療法や凝固療法が行われており、脳深部刺激療法では薬剤治療と比較して6ヶ月後のoff時間を約2.5～4時間短縮し、パーキンソン病統一スケール(Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS) Part III の合計スコアを約2～4低下させたことが報告されている<sup>17), 18)</sup>。また、ジスキネジアの原因としてグルタミン酸神経の過剰興奮による視床下核の過剰活動が重要であることが、患者を対象とした臨床研究においても示されている<sup>19)</sup>。NMDA型グルタミン酸受容体拮抗作用を有するアマンタジンは、ジスキネジアを抑制することが示されている。したがって、パーキンソン病の4大症状（運動緩慢、振戦、筋強剛、姿勢保持障害）だけでなく、wearing off 現象やジスキネジアの原因としてグルタミン酸神経の過剰興奮による視床下核の過剰活動は重要であり、グルタ

ミン酸神経の興奮抑制及びグルタミン酸放出抑制は、パーキンソン病における 1 つの治療戦略と考えられた。

以上のことから、ドパミン作動性作用に加えて非ドパミン作動性作用を併せ持つ薬剤は、既存のパーキンソン病治療において臨床的に有用な治療選択肢となると考えられた。

### 2.5.1.3 サフィナミドの薬理学的特徴

サフィナミドメシル酸塩（以下、サフィナミド）は、Newron Pharmaceutical Sp. A.（本社：イタリア、以下 Newron 社）が創製した  $\alpha$ -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 MAO-B 阻害薬である。

In vitro 及び in vivo での薬理評価により、サフィナミドのドパミン神経系への作用を評価するとともに、電位依存性ナトリウムチャネルやグルタミン酸放出に及ぼす影響について検討した。また、効力を裏付ける試験として、げっ歯類と霊長類のパーキンソン病モデルを用いて、サフィナミドの有効性を検討した。

サフィナミドは可逆的な MAO-B 阻害作用を示し、MAO-A を含めてその他のドパミン神経系に対する作用は弱かった。また、サフィナミドは電位依存性ナトリウムチャネルを活動状態依存的に阻害し、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が示された。サフィナミドのナトリウムチャネル阻害様式は、静止時のチャネルに対する作用は弱く、活性化により作用が増強され神経核が過剰興奮を示す状態で選択的に神経活動を抑制する。サフィナミドは、ナトリウムチャネル開口薬 veratridine によるグルタミン酸放出に対する抑制作用を示し、グルタミン酸神経核である視床下核と投射部位である淡蒼球内節で、過剰興奮状態での神経活動を抑制することにより、ドパミン系の賦活によるものだけでない臨床効果を発揮する可能性がある。

サフィナミドは、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、脳内のドパミン濃度を上昇させるドパミン作動性作用とグルタミン酸放出抑制作用による非ドパミン作動性作用の両作用を有する新たな抗パーキンソン病薬としてパーキンソン病治療の選択肢の 1 つとなると考えられた<sup>11), 20)</sup>。

### 2.5.1.4 臨床開発計画

国内開発は Meiji Seika ファルマ株式会社が、海外臨床データを活用するブリッジング戦略に基づき実施した。

#### 2.5.1.4.1 海外での臨床開発の概略

サフィナミドの海外臨床第 II 相又は第 III 相試験としては、Newron 社によりドパミンアゴニスト治療中のパーキンソン病患者（早期パーキンソン病患者）を対象とした臨床試験 7 試験、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者（進行期パーキンソン病患者）を対象とした臨床試験 3 試験が実施された。

そのうち、臨床第 III 相試験としては、早期パーキンソン病患者を対象に UPDRS Part III を主要評価とした臨床試験（015 試験、MOTION 試験）及び進行期パーキンソン病患者を対象に症状日誌に基づいた 1 日平均 on 時間の変化量を主要評価とした臨床試験（016 試験、SETTLE 試験）が実施された。運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象とした臨床試験の結果、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 時間を増加することが示された。



海外では、2015 年に欧州委員会及びスイス医薬品庁にて中期～後期の運動症状の日内変動を有する特発性パーキンソン病患者に対するレボドパとの併用の適応で承認され、2018 年 8 月現在、欧州 14 ヶ国で Xadago®という販売名で販売されている。また、米国では、レボドパ／カルビドパで治療中の off 期エピソードを有するパーキンソン病患者に対する併用療法の適応で 2017 年 3 月に承認され、XADAGO®という販売名で販売されている。

#### 2.5.1.4.2 日本の臨床開発の概略

国内でサフィナミドの開発を計画した 年当時、進行期パーキンソン病患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（016 試験、SETTLE 試験）は既に終了しており、有効性及び安全性を評価する海外試験データが存在した。また、薬物動態を人種間で比較するために実施した日本人対象の臨床第Ⅰ相試験（ME2125-1 試験）の結果から、日本人と外国人で薬物動態が類似することを確認した。

これらのことから、016 試験をブリッジング対象試験として国内ブリッジング試験を実施し、その結果により、SETTLE 試験を外挿するブリッジング戦略に基づいた臨床開発を計画した。

開発計画の立案に当たっては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施し（  
年 月 日実施、相談番号： ）、ブリッジング戦略による  
について確認した。

対面助言の結果を踏まえ、下記に示した国内試験を計画した。

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

国内ブリッジング試験（ME2125-3 試験）を実施し、項目 1) の検討を行った結果、海外ブリッジング対象試験結果との類似性が確認できたことから、海外臨床データを外挿し、臨床データパッケージを構築した。

臨床データパッケージの概略図及び臨床試験一覧を図 2.5.1-2 及び表 2.5.1-1 に示した。

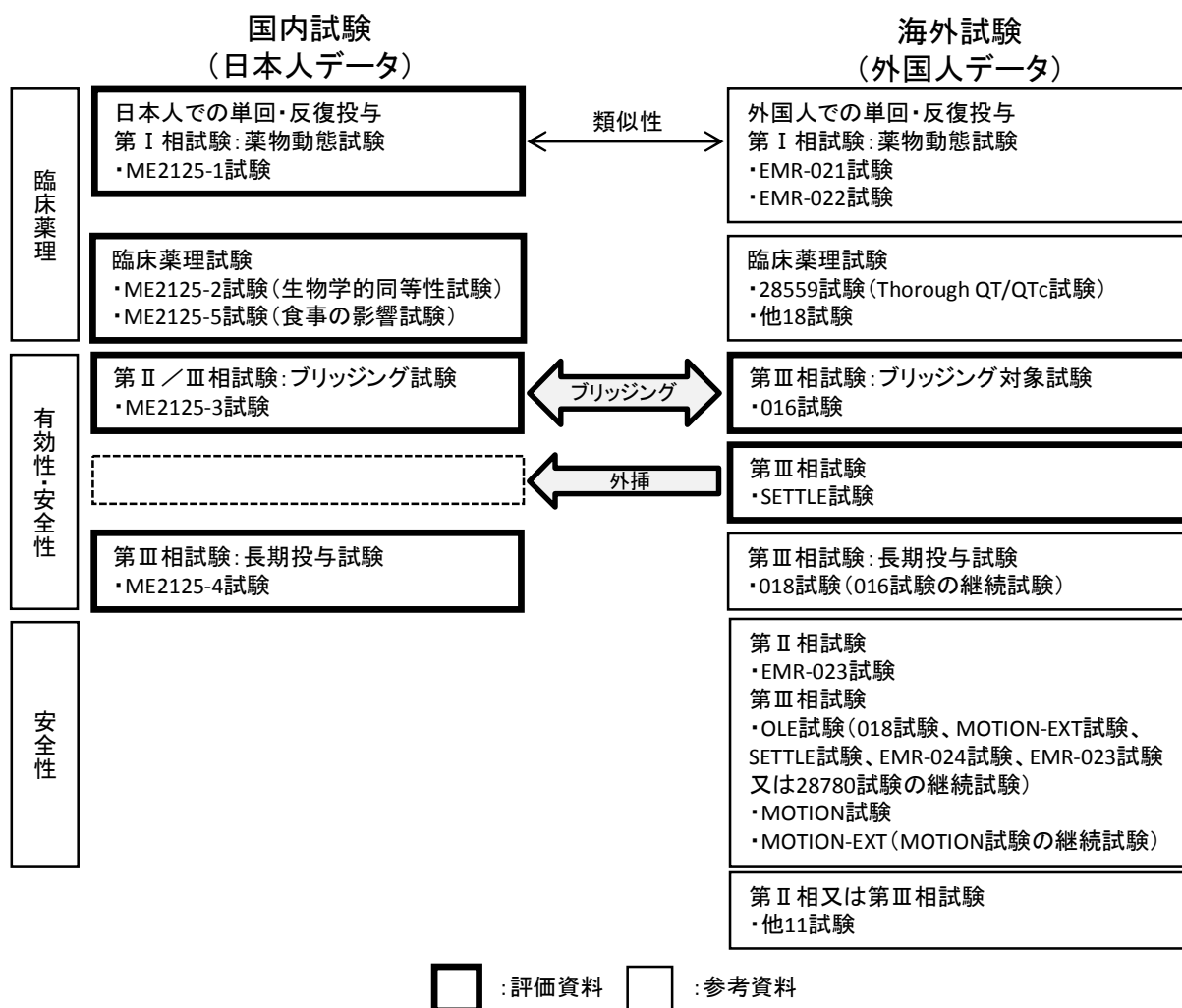


図 2.5.1-2 臨床データパッケージの概略図



表 2.5.1-1 臨床試験一覧

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数 <sup>a)</sup>	投与期間	資料区分	添付資料番号
国内	第 I 相	ME2125-5 試験	食事の影響の検討	健康成人	単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	サフィナミド 50 mg 空腹時又は食後に経口投与	8 名	単回 × 2	評価	5.3.1.1-01
国内	第 I 相	ME2125-2 試験	生物学的同等性の検討	健康成人	単施設、無作為化、非盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験	サフィナミド 50 mg 経口投与	24 名	単回 × 2	評価	5.3.1.2-01
国内	第 I 相	ME2125-1 試験	薬物動態、安全性の検討	健康成人	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	サフィナミド 50, 100, 200 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	60 名	単回 7 日間反復	評価	5.3.3.1-01
国内	第 II/III 相	ME2125-3 試験 (ブリッジング試験)	プラセボ対照比較試験	wearing off 現象を有するパーキンソン病患者	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	406 名	24 週間	評価	5.3.5.1-01
国内	第 III 相	ME2125-4 試験	長期投与試験	wearing off 現象を有するパーキンソン病患者	多施設共同、非盲検試験	サフィナミド 50 mg 1 日 1 回経口投与、5 週以降は 100 mg 1 日 1 回まで増量可能	203 名	52 週間	評価	5.3.5.2-01
海外	第 I 相	EMR-022 試験	バイオアベイラビリティ、食事の影響の検討	健康成人	単施設、無作為化、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験	サフィナミド 50 mg 経口又は静脈内投与	14 名	単回 × 3	参考	5.3.1.1-02
海外	第 I 相	IPAS-257 試験	食事の影響の検討	健康成人	単施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	サフィナミド 900 µg/kg 絶食時又は食後に経口投与	6 名	単回 × 2	参考	5.3.1.1-03
海外	第 I 相	EMR-021 試験	生物学的同等性の検討	健康成人	単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	サフィナミド 100 mg 経口投与	30 名	単回 × 2	参考	5.3.1.2-02
海外	第 I 相	IPAS-194 試験	忍容性、薬物動態、薬力学 (MAO-B、MAO-A 阻害活性) の検討	健康成人	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、5 期クロスオーバー試験	サフィナミド 2.5, 5, 10 mg/kg 又はプラセボ 経口投与	8 名	単回 × 5	参考	5.3.3.1-02
海外	第 I 相	IPAS-215 試験	忍容性、薬物動態、MAO-B 阻害活性の検討	健康成人	単施設、非盲検試験	サフィナミド 25, 50, 75, 150 µg/kg、単回経口投与 サフィナミド 2.5 又は 5.0 mg/kg、1 日 1 回反復経口投与	16 名	単回 7 日間反復	参考	5.3.3.1-03
海外	第 I 相	IPAS-231 試験	忍容性、薬物動態、MAO-B 阻害活性の検討	健康成人	単施設、非盲検試験	サフィナミド 25, 50, 75 及び 150 µg/kg、単回経口投与 サフィナミド 1.25 mg/kg、1 日 1 回反復経口投与	9 名	単回 7 日間反復	参考	5.3.3.1-04
海外	第 I 相	CRO-033 試験	マズバランス、薬物動態、代謝経路の検討	健康成人	単施設、非盲検試験	<sup>14</sup> C-サフィナミド 400 mg 経口投与	6 名	単回	参考	5.3.3.1-05
海外	第 I 相	EMR-025 試験	腎機能低下患者の薬物動態の検討	腎機能低下者	単施設、非盲検、並行群間試験	サフィナミド 50 mg 経口投与	24 名	単回	参考	5.3.3.3-01

表 2.5.1-1 臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数 <sup>a)</sup>	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 I 相	28696 試験	肝機能低下患者の薬物動態の検討	肝機能低下者	単施設、非盲検、並行群間試験	サフィナミド 50 mg 経口投与	24 名	単回	参考	5.3.3.3-02
海外	第 I 相	IPAS-254 試験	薬物動態、薬力学（MAO-B 阻害活性、コリンエステラーゼ活性）の検討	健康高齢者	単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験	サフィナミド 300, 600 µg/kg 又はプラセボ 経口投与	7 名	単回 × 3	参考	5.3.3.3-03
海外	第 I 相	28778 試験	ケトコナゾールとの薬物相互作用の検討	健康成人	単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	投与 A : Day 1 にサフィナミド 100 mg、単回経口投与 投与 B : Day 1 にサフィナミド 100 mg、単回経口投与。ケトコナゾール 200 mg を Day -2~4 に 1 日 2 回 6 日間反復経口投与	14 名	単回 × 2	参考	5.3.3.4-01
海外	第 I 相	EMR-026 試験	カフェイン及びミダゾラムとの薬物相互作用の検討	健康成人	単施設、非盲検、逐次投与試験	サフィナミド 100 mg、1 日 1 回 14 日間反復経口投与（Day 1~14） カフェイン：200 mg、単回経口投与（Day -2, 1, 14） ミダゾラム：7.5 mg、単回経口投与（Day -2, 14）	16 名	14 日間反復	参考	5.3.3.4-02
海外	第 IIa 相	28780 試験	レボドパとの薬物相互作用の検討	パーキンソン病患者	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験	レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg との併用 サフィナミド 100 mg 又はプラセボ、1 日 1 回 6 日間反復経口投与	24 名	6 日間反復 × 2	参考	5.3.3.4-03
海外	第 I 相	EMR-027 試験	レボドパとの薬物相互作用の検討	健康高齢者	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験	レボドパ 100 mg／カルビドパ 25 mg 1 日 3 回、6 日間反復経口投与との併用 サフィナミド 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与（Day 1~Day 6）	24 名	6 日間反復 × 2	参考	5.3.3.4-04
海外	第 I 相	CRO-296 試験	ジクロフェナクとの薬物相互作用の検討	健康成人	単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	投与 A: ジクロフェナク Na 50 mg 単独経口投与→サフィナミド 200 mg+ジクロフェナク Na 50 mg 併用経口投与 投与 B : →サフィナミド 200 mg+ジクロフェナク Na 50 mg 併用経口投与→ジクロフェナク Na 50 mg 単独経口投与	24 名	単回 × 2	参考	5.3.3.4-05

表 2.5.1-1 臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数 <sup>a)</sup>	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 I 相	CRO-318 試験	ロスバスタチンとの薬物相互作用の検討	健康成人	単施設、非盲検試験	Day 1：ロスバスタチンカルシウム 20 mg、単回経口投与 Day 5~15：サフィナミド 100 mg、1 日 1 回反復経口投与 Day 12：サフィナミド 100 mg+ロスバスタチンカルシウム 20 mg、単回経口投与	24 名	単回 11 日間反復	参考	5.3.3.4-06
海外	第 I 相	28559 試験	QTc 間隔延長の検討	健康成人	単施設、無作為化、プラセボ対照、陽性対照、二重盲検、並行群間試験（陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg は非盲検下）	サフィナミド、プラセボ群：サフィナミド 100, 350 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与（Day 1~6） モキシフロキサシン群：プラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与（Day 1~5）、モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与（Day 6）	240 名	6 日間反復	参考	5.3.4.1-01
海外	第 I 相	IPAS-268 試験	チラミンの昇圧作用に対する昇圧増強作用の検討	健康成人	単施設、プラセボ対照、2 期、非盲検試験	第 I 期：プラセボ単回経口投与 第 II 期：サフィナミド 2.0 mg/kg 単回経口投与 各期の 3 時間後にチラミン 0.5~6.0 mg を静脈内投与	8 名	単回 × 2	参考	5.3.4.1-02
海外	第 I 相	CRO-101 試験	チラミンの昇圧作用に対する昇圧増強作用の検討	健康成人	単施設、非対照、非盲検試験	サフィナミド 300 mg を 1 日 1 回 6 日間（Day 1~6）又は 7 日間（Day 1~7）反復経口投与、Day 5~7 にチラミン 50~200 mg を経口投与	21 名	6 又は 7 日間反復	参考	5.3.4.1-03
海外	第 I 相	28558 試験	チラミンの昇圧作用に対する昇圧増強作用の検討	健康成人	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、陽性対照（phenelzine）、実薬対照（セレギリン）、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 100, 350 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、或いは phenelzine 15 mg 又はセレギリン 5 mg を 1 日 2 回反復経口投与（Day 1~16） チラミンを Day 1~6 に 100~700 mg まで 1 日 100 mg ずつ漸増投与、Day 7~16 に 25~700 mg 1 日 1 回漸増投与（セレギリン群のみ 6.25~200 mg）	89 名	16 日間又は Tyr30 に達するまで反復	参考	5.3.4.1-04

表 2.5.1-1 臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数 <sup>a)</sup>	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 I 相	006 試験	経頭蓋磁気刺激後に生じる運動皮質の電気生理現象に対する調節作用の検討	健康成人	パート A：単施設、プラセボ対照、二重盲検、4 期クロスオーバー試験 パート B：単施設、非盲検試験	サフィナミド 0.5, 1, 2, 4 mg/kg 又はプラセボ、単回経口投与 サフィナミド 1, 2 mg/kg を Day 1~7 に 1 日 1 回反復経口投与	12 名	単回 × 4 7 日間反復	参考	5.3.4.1-05
海外	第 III 相	016 試験 (ブリッジング対象試験)	プラセボ対照比較試験	運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	669 名	24 週間	評価	5.3.5.1-02
海外	第 III 相	SETTLE 試験	プラセボ対照比較試験	運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 50 mg 又はプラセボより開始し、忍容性が良好であれば 100 mg（又はプラセボ）に増量 1 日 1 回経口投与	549 名	24 週間	評価	5.3.5.1-03
海外	第 II 相	004 試験	プラセボ対照比較試験	パーキンソン病患者	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	サフィナミド 0.25, 0.50, 0.75 mg/kg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	24 名	12 週間	参考	5.3.5.1-04
海外	第 II 相	009 試験	プラセボ対照比較試験	早期パーキンソン病患者	多施設国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	サフィナミド 0.50, 1.0 mg/kg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	168 名	12 週間	参考	5.3.5.1-05
海外	第 III 相	015 試験	プラセボ対照比較試験	早期パーキンソン病患者	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド高用量（150~200 mg）、低用量（50~100 mg）又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	270 名	24 週間	参考	5.3.5.1-06
海外	第 III 相	017 試験	長期投与試験 (015 試験の継続)	早期パーキンソン病患者	国際共同、プラセボ対照、二重盲検、12 ヶ月継続投与試験	サフィナミド高用量（150~200 mg）、低用量（50~100 mg）又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	227 名	12 ヶ月間	参考	5.3.5.1-07
海外	第 III 相	MOTION 試験	プラセボ対照比較試験	早期パーキンソン病患者	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	679 名	24 週間	参考	5.3.5.1-08
海外	第 III 相	MOTION-EXT 試験	長期投与試験 (MOTION 試験の継続)	早期パーキンソン病患者	国際共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	507 名	78 週間	参考	5.3.5.1-09
海外	第 III 相	018 試験	長期投与試験 (016 試験の継続)	運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	544 名	78 週間	参考	5.3.5.1-10

表 2.5.1-1 臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数 <sup>a)</sup>	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 III 相	OLE 試験	延長試験（018 試験、MOTION-EXT 試験、SETTLE 試験）、EMR-024 試験、EMR-023 試験又は 28780 試験の継続）	パーキンソン病患者	国際共同、非盲検試験	サフィナミド 50 mg より開始し、忍容性が良好であれば 100 mg に増量 1 日 1 回経口投与	964 名	最長 3 年間	参考	5.3.5.2-02
海外	第 II 相	012 試験	薬物動態、忍容性及び安全性の検討	パーキンソン病患者	単施設、非盲検試験	サフィナミド 100, 150, 200 mg 1 日 1 回経口投与	25 名	用量漸増期 6 週間、継続投与期 96 週間	参考	5.3.5.2-03
海外	第 I 相	IPAS-302 試験	アセトアミノフェンを比較対照とした鎮痛作用の検討	健康成人	単施設、無作為化、プラセボ対照、実薬対照（アセトアミノフェン）、非盲検、3 期クロスオーバー試験	サフィナミド 1.5 mg/kg、プラセボ又はアセトアミノフェン 500 mg 1 日 1 回経口投与	6 名	単回 × 3	参考	5.3.5.4-01
海外	第 II 相	005 試験	忍容性、薬物相互作用の検討	てんかん手術待機中の患者	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 1.0 mg/kg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	5 名	1 週間	参考	5.3.5.4-02
海外	第 II 相	010 試験	抗てんかん薬併用時の忍容性、薬物相互作用の検討	てんかん患者	多施設共同、非盲検、用量漸増試験	サフィナミド 50, 100, 200, 300 mg 1 日 1 回経口投与	43 名	用量漸増期 8 週間、維持用量期 4 週間	参考	5.3.5.4-03
海外	第 II 相	013 試験	安全性、忍容性の検討	特発性下肢静止不能症候群患者	単施設、非対照、非盲検、固定用量試験	サフィナミド 100 mg 1 日 1 回経口投与	10 名	2 週間	参考	5.3.5.4-04
海外	第 II 相	28849 試験	脳内ドパミントランスポーター占有率の検討	パーキンソン病患者	単施設、非盲検試験	6 週間かけてサフィナミド 100~300 mg に漸増 1 日 1 回経口投与	5 名	6 週間	参考	5.3.5.4-05
海外	第 IIa 相	EMR-023 試験	レボドパ誘発性ジスキネジアへの影響の検討	パーキンソン病患者	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	Day 26 までにサフィナミド漸増（100 mg→150 mg→200 mg→250 mg→300 mg）又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	26 名	66 日間	参考	5.3.5.4-06
海外	第 II 相	EMR-024 試験	非認知症のプラセボ対照比較試験	パーキンソン病患者	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	サフィナミド 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	103 名	24 週間	参考	5.3.5.4-07

a) 被験者数は登録被験者数を示した。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 製剤開発

サフィナミドの海外開発では、開発初期の一部の臨床薬理試験はサフィナミド粉末を使用し、その後の初期の臨床薬理試験等はカプセル剤を使用した。その後、[ ]を考慮し、錠剤開発を開始した。初期の錠剤として 製剤A\*を開発し、海外主要試験（016 試験、018 試験及び SETTLE 試験等）ではこの 製剤A\*を使用した。さらに、[ ]を考慮し、[ ]、[ ]を[ ]に変更した 製剤B\* を開発し、一部の臨床薬理試験で使用した。海外市販製剤として、 製剤B\* から[ ]に変更し、最終的には[ ] 製剤D\* を開発した。

サフィナミドの国内開発では、最初の第 I 相試験（ME2125-1 試験）は海外市販製剤である 製剤\* を使用した。その後、[ ]を指向し、[ ] [ ]を目的として初期製剤である 製剤E\* を開発した。さらに、[ ]を目的として、 製剤E\* から[ ]に変更した 申請製剤\* を開発し、最終製剤として第 II/III 相試験及び第 III 相試験（ME2125-3 試験及び ME2125-4 試験）で使用した。

### 2.5.2.2 製剤間のブリッジング

臨床開発初期の 製剤A\*から国内申請製剤（ 申請製剤\* ）に至るまでの製剤間の生物学的同等性は、以下により確認した（図 2.5.2-1）。

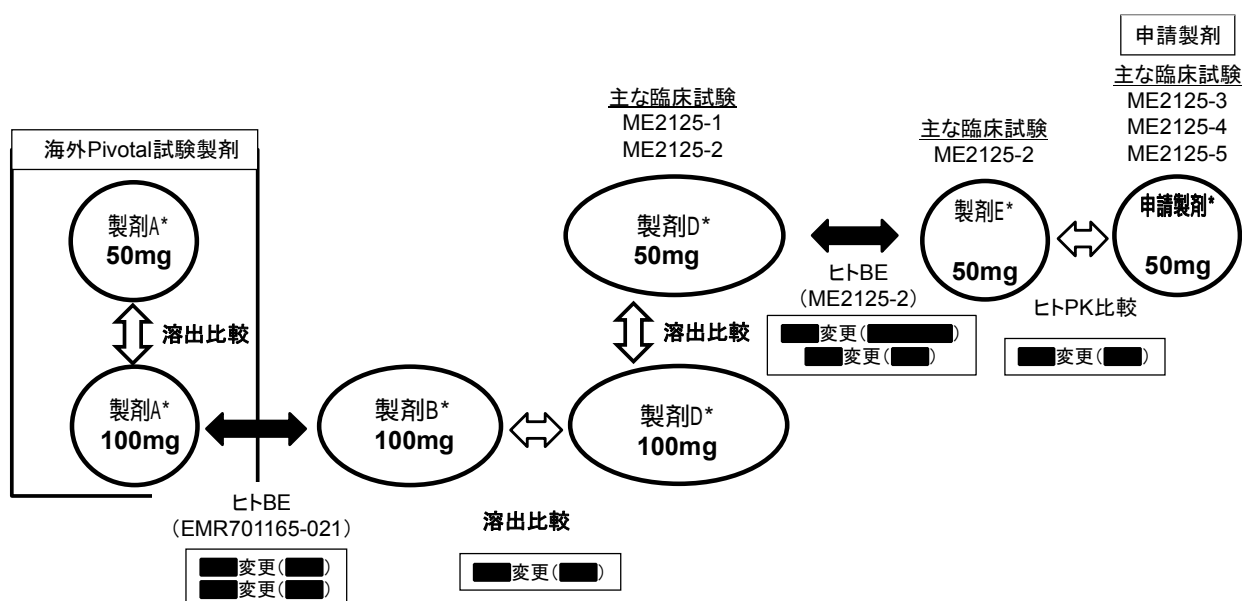


図 2.5.2-1 製剤間ブリッジング相関図

- ・ 製剤A\* と 製剤B\* : 100 mg 製剤間のヒト生物学的同等性試験
- ・ 製剤B\* と 製剤D\* : 100 mg 製剤間の溶出試験
- ・ 製剤D\* と 製剤E\* : 50 mg 製剤間のヒト生物学的同等性試験
- ・ 製剤E\* と 申請製剤\* : 50 mg 製剤間の溶出試験及びヒト薬物動態比較

また、海外製剤である 製剤A\*及び 製剤D\* は、臨床試験で 50 mg と 100 mg の 2 種類の含量の製剤が使用されたが、それらの生物学的同等性は溶出試験により確認した。

製剤E\* 50 mg と 申請製剤\* 50 mg 間の溶出試験では、ガイドラインの基準をわずかに満たさなかったが、製剤E\* と 申請製剤\* のヒト薬物動態パラメータを比較した結果、両製剤の薬物動態に臨床影響を及ぼすような顕著な差は無いと考えられた (2.7.1.3.1)。

以上より、海外開発初期の臨床薬理試験や海外主要試験に使用した 製剤A\*から、海外市販製剤である 製剤D\*、さらには国内申請製剤である 申請製剤\* までの開発過程で使用した製剤は、一貫した吸収特性を有する製剤であると考えられた。

したがって、海外のブリッジング対象試験 (016 試験) 及び外挿試験 (SETTLE 試験) と、国内のブリッジング試験 (ME2125-3 試験) では異なる製剤 (それぞれ 製剤A\*と 申請製剤\*) が用いられたが、生物薬剤学的にも海外試験の結果の外挿性には影響がないと考えられた。また、海外で実施された各種臨床薬理試験も、製剤の違いによらず一貫した本剤の薬物動態及び薬力学的特性が評価可能と考えられた。

### 2.5.2.3 バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性にサフィナミド 50 mg ( 製剤D\* 50 mg) を経口投与したときのサフィナミドの絶対的バイオアベイラビリティは 95%であり (EMR-022 試験)、経口吸収性は良好であった。

### 2.5.2.4 食事の影響

国内申請製剤 ( 申請製剤\*) の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、サフィナミドの  $C_{max}$  と  $AUC_{0-t}$  は、絶食時に比べて摂食時でそれぞれ 7%及び 3%高かったが、その差は僅かであった。 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  にも差は認められなかった (ME2125-5 試験)。海外市販製剤 ( 製剤D\* 50 mg) でも同様に、サフィナミドの薬物動態は食事の影響を受けなかった (EMR-022 試験)。

以上のように、サフィナミドの薬物動態は食事の影響を受けないことから、用法・用量に食事条件を規定する必要はないと考えられた。



### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

#### 2.5.3.1 薬物動態

##### 2.5.3.1.1 吸収

サフィナミドを空腹時に単回及び反復経口投与したとき、速やかに吸収され、 $t_{\max}$  は投与後 2～4 時間であった (ME2125-1 試験、IPAS-194 試験、IPAS-215 試験、28778 試験、EMR-021 試験、EMR-022 試験)。絶対的バイオアベイラビリティは高く (95%) (EMR-022 試験)、サフィナミドは経口投与後にほぼ完全に吸収され、初回通過効果の影響を受けないことが示唆された。また、サフィナミド反復投与による蓄積性は認められなかった (ME2125-1 試験)。

##### 2.5.3.1.2 分布

サフィナミドの定常状態での分布容積は 165 L であり、サフィナミドは全身に広く分布すると考えられた (EMR-022 試験)。In vitro でのヒト血漿中蛋白結合率は、サフィナミド及び代謝物の濃度に依存せず、サフィナミドが 89%、NW-1153 が 71%、NW-1689 が 100%、NW-1689 AG が 97% であった (2.6.4.4.8)。

##### 2.5.3.1.3 代謝

$^{14}\text{C}$ -サフィナミドを健康成人男性に単回経口投与したときの血漿、尿及び糞を採取し、代謝物を同定した (CRO-033 試験)。血漿中には未変化体 (サフィナミド) のほか、主要代謝物として NW-1689、NW-1153 が検出され、微量の代謝物として NW-1689 AG が検出された。なお、NW-1689 AG は血漿中で不安定であり、加水分解により NW-1689 に変換されることが明らかとなったため、血漿検体を安定化して評価したところ (28778 試験、28559 試験、ME2125-1 試験)、NW-1689 AG も血漿中主要代謝物であることが明らかとなった。また、血漿中に (*R*)-サフィナミドは検出されず、生体内で光学異性体への変換は起こらないことが確認された。尿中の主要代謝物は NW-1153 及び NW-1689 AG であり、未変化体は僅かであった。微量な代謝物として、4 種のサフィナミドの水酸化体 (メチレン側鎖及びフルオロベンゼン環の水酸化体と推測)、NW-1689 のグリシン抱合体、NW-1199 及び *p*-hydroxy benzoic acid が同定された。

代謝物の定量的な評価 (28559 試験) では、サフィナミド反復投与時の血漿中に最も多く認められた代謝物は NW-1689 であり、定常状態での AUC は、未変化体より 1.67 倍高かった。一方、NW-1689 AG 及び NW-1153 は少なく、未変化体の AUC と比較して、それぞれ 16% 及び 10% であった。

NW-1689 及び NW-1153 は、100  $\mu\text{M}$  を超える濃度でも MAO-B、N 型及び L 型カルシウムチャネル、並びにナトリウムチャネル Nav1.3 に対する阻害活性は示さず、サフィナミドの薬理作用にこれらの代謝物は関与しないことが示唆された。また、NW-1689 及び NW-1153 には、MAO-A 阻害活性も認められなかった (2.6.2.3.3)。

臨床試験から得られた代謝物及び in vitro 代謝試験 (2.6.4.5) の結果から、ヒトのサフィナミドの代謝には、NW-1153 への経路と血中主要代謝物 NW-1689 への経路の 2 つの主要な代謝経路が存在すると考えられた (図 2.5.3-1)。サフィナミドから NW-1153 への代謝には、非特異的な細胞質アミダーゼが関与することが明らかとなった。また、NW-1153 から NW-1689 に代謝される経路も存在することが確認された。一方、サフィナミドが NW-1153 を経ずに NW-1689 に代謝される経路については、CYP3A4 が主に関与する未変化体からの *N*-脱アルキル化アミン (Met A) の生成に続き、MAO-A による Met X の生成を経て、さらに広範な分子種のアルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase; ALDH) により代謝されて NW-1689 が生成される一連の代謝系であると考えられた。また、NW-1689

は、さらにグルクロン酸抱合されて NW-1689 AG に変換されるが、この代謝過程には複数の UDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase; UGT) 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A9 及び UGT2B15) が関与することが明らかとなった。

ヒト肝細胞を用いた試験及びヒトでのケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (28778 試験) では、CYP3A4 阻害がサフィナミドの薬物動態に大きな影響を与えなかったことから、サフィナミドの代謝は、細胞質アミダーゼや MAO-A 等の酵素の寄与が CYP3A4 よりも大きいと推察された。

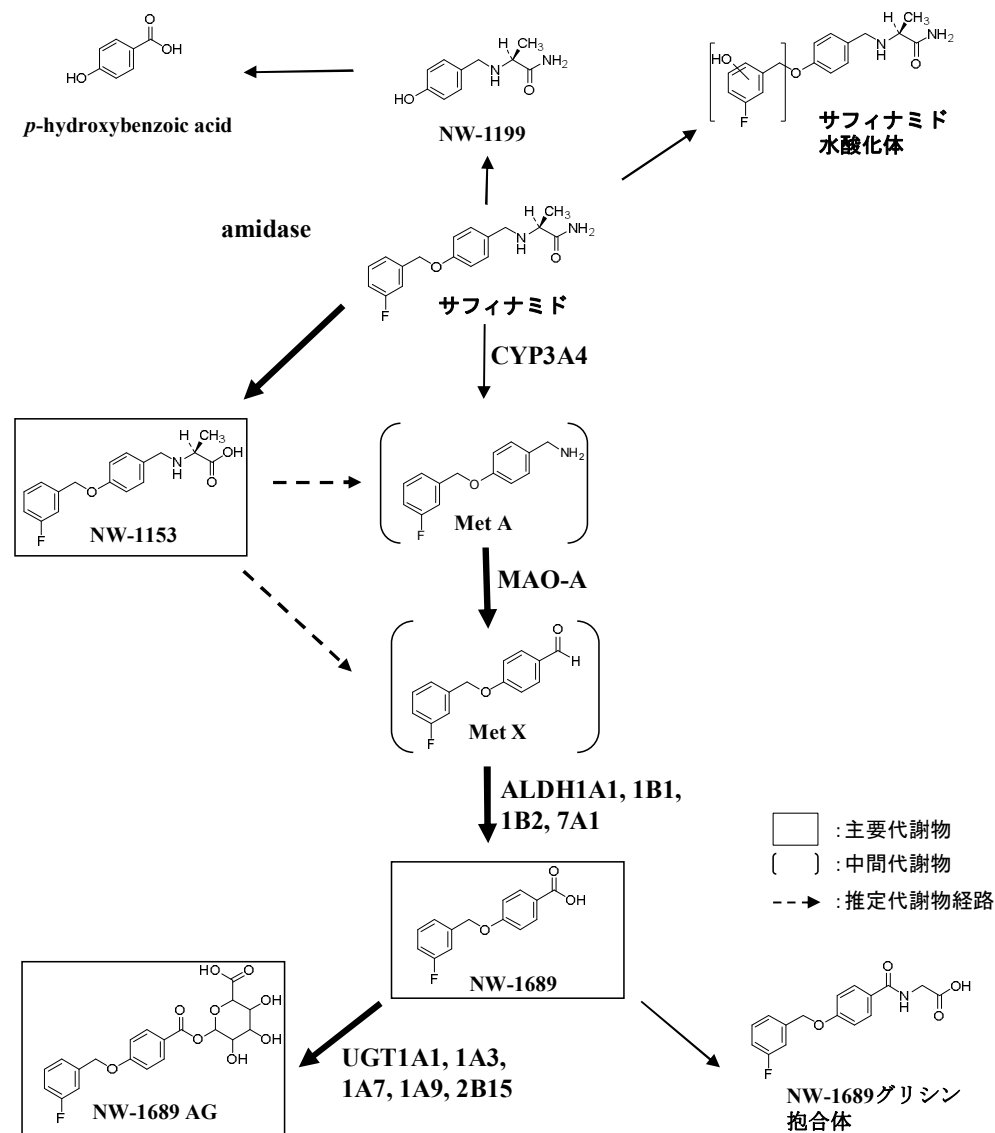


図 2.5.3-1 ヒトでのサフィナミドの推定代謝経路

#### 2.5.3.1.4 排泄

サフィナミド 50 mg を静脈内投与したときの全身クリアランスは 4.6 L/hr であった (EMR-022 試験)。サフィナミド 50 及び 100 mg を単回経口投与したときの血漿中の消失半減期は 22~26 時間であり

(ME2125-1 試験、28778 試験、EMR-021 試験、EMR-022 試験)、反復投与時も同様であった (ME2125-1 試験)。

マスバランス試験（CRO-033 試験）では、経口投与した  $^{14}\text{C}$ -サフィナミドの放射能の 78%が 200 時間までに回収された。放射能の大部分は尿中に排泄され（投与量の 76%）、糞中排泄は少なかった（投与量の 1.5%）。尿中の放射能のうち、未変化体は僅かであった。代謝物の尿中排泄率を非標識体で検討した臨床薬理試験（28778 試験）では、サフィナミド投与 48 時間後までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の 4.3%と僅かであり、大部分が代謝物（NW-1153: 投与量の 20.3%、NW-1689 AG: 投与量の 10.6%、NW-1689 は検出されず）であった。同様に、日本人にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの投与 96 時間後までの未変化体の尿中排泄率は 4.5～4.9%、代謝物の尿中排泄率は、NW-1153 が 31.5～34.3%、NW-1689 AG が 28.4～32.8%、NW-1689 が 0.22～0.25% であった（ME2125-1 試験）。以上のことから、サフィナミドは大部分が生体内で代謝され、主に代謝物として尿中に排泄されると考えられた。

#### 2.5.3.1.5 定常状態

外国人にサフィナミドを 7 日間反復経口投与した試験（IPAS-215 試験、IPAS-231 試験）の血漿中トラフ値を検討した結果から、1 日 1 回の経口投与では、5～6 日で定常状態に達すると考えられた。日本人反復経口投与試験でも、反復投与第 6 日にはほぼ定常状態に達した（ME2125-1 試験）。

#### 2.5.3.1.6 用量相関性

複数の用量での単回及び反復経口投与試験（EMR-022 試験、EMR-021 試験、IPAS-194 試験、IPAS-231 試験、28559 試験、IPA-215 試験）で得られたサフィナミドの薬物動態パラメータを比較した結果（2.7.2.3.3.6）、単回及び反復経口投与時の  $C_{\max}$  及び AUC は、用量の増加に伴い上昇した。単回経口投与時の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、高用量（350 mg 以上）で僅かに用量の増加を上回る上昇が認められたが、おおむね用量相関性が認められた。また、 $t_{\max}$  及び  $t_{1/2}$  は、用量間で顕著な差は認められなかった。日本人での単回及び反復経口投与試験（50、100 及び 200 mg）でも、同様に用量相関性が確認された（ME2125-1 試験）。

#### 2.5.3.2 内因性要因

##### 2.5.3.2.1 人種

サフィナミド 50 及び 100 mg を単回経口投与したときの日本人（ME2125-1 試験、ME2125-2 試験、ME2125-5 試験）及び外国人（EMR-021 試験、EMR-022 試験、28778 試験）の薬物動態パラメータを比較した結果（2.7.2.3.4.1）、日本人の血漿中サフィナミドの  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、50 mg では外国人に比べてそれぞれ 36%及び 19%高く、100 mg ではそれぞれ 48%及び 28%高かった。 $t_{1/2}$  は、両投与量ともに日本人と外国人間で顕著な差は認められなかった。母集団薬物動態解析により、サフィナミドの薬物動態に体重の影響が認められることが示されたことを考慮し、体重で補正した薬物動態パラメータで同様の比較を行った結果、日本人の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、50 mg では外国人に比べてそれぞれ 18%及び 3%、100 mg ではそれぞれ 39%及び 20%高い結果となり、その差は体重補正により小さくなった。サフィナミド 100 mg を反復経口投与したときの日本人の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}$  は、外国人に比べてそれぞれ 44%及び 41%高かったが、体重で補正するとそれぞれ 14%及び 12%高い結果となり、その差は体重補正により小さくなった（ME2125-1 試験、28559 試験）。

サフィナミド代謝物 NW-1153 及び NW1689 AG の  $C_{\max}$  及び AUC は、単回投与及び反復投与ともに外国人に比べて日本人で高く、NW-1153 は最大 39%、NW-1689 AG は最大 131%高かった。NW-1689 の  $C_{\max}$  及び AUC は、人種間で顕著な差はなかった。

以上のように、サフィナミド及び一部の代謝物の  $C_{\max}$  及び AUC は、外国人に比べて日本人で僅かに高い傾向が認められた。しかし、その要因の一部には、日本人と外国人間の体重差が起因していると推察され、日本人と外国人間で顕著な薬物動態の人種差はないと考えられた。

#### 2.5.3.2.2 年齢

健康高齢者（平均年齢 57 歳（53～61 歳））で検討したサフィナミド単回経口投与時の薬物動態の結果（投与量 0.6 mg/kg、平均体重 71 kg 換算で 42.6 mg、IPAS-254 試験）と健康成人（平均年齢 38.2 歳（22～51 歳））の結果（50 mg を単回経口投与、EMR-022 試験）を用量補正して比較したところ（2.7.2.3.4.2）、高齢者の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、健康成人に比べてそれぞれ 21%及び 13%低かったが、臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

また、母集団薬物動態解析により、年齢を共変量として検討したところ、サフィナミドの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった（5.3.3.5-01）。

#### 2.5.3.2.3 性別

男女が組み入れられた試験（EMR-022 試験、28778 試験、28559 試験）で、サフィナミドを単回経口投与（50 及び 100 mg）及び反復経口投与（100 及び 350 mg）したときの薬物動態パラメータを性別で比較した結果（2.7.2.3.4.3）、女性のサフィナミドの  $C_{\max}$  及び AUC は、男性に比べて  $C_{\max}$  で最大 27%、AUC で最大 25%高かった。体重補正した  $C_{\max}$  及び AUC は、男女間で大きな差はなかったことから、この性差の要因は体重差であり、サフィナミドの薬物動態に本質的な性差はないと考えられた。

また、母集団薬物動態解析により、性別を共変量として検討したところ、サフィナミドの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった（5.3.3.5-01）。

#### 2.5.3.2.4 肝機能障害

サフィナミドは大部分が代謝により消失する薬剤であることから、肝機能の低下がサフィナミド及び代謝物の薬物動態に影響を及ぼすことが予想される。そのため、肝機能正常者、軽度肝機能低下者（Child-Pugh A）及び中等度肝機能低下者（Child-Pugh B）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較した（28696 試験）。

軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドの  $C_{\max}$  は、肝機能正常者と比較して大きな差は認められなかった（それぞれ肝機能正常者に比べ 4.6%及び 1.8%の低下）が、 $t_{1/2}$  は肝機能障害の程度に伴って延長し（肝機能正常者：26.80 時間、軽度肝機能低下者：31.47 時間、中等度肝機能低下者：46.53 時間）、軽度及び中等度肝機能低下者の  $AUC_{0-\infty}$  は、肝機能正常者と比較して、それぞれ 32%及び 82%増加した。

肝機能低下は、代謝物の NW-1689 及び NW-1153 の薬物動態にも影響した。主要代謝物である NW-1689 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、肝機能正常者に比べ、軽度肝機能低下者ではそれぞれ 32%及び 26%、中等度肝機能低下者ではそれぞれ 38%及び 10%低下した。NW-1153 は、肝機能正常者に比べ、 $C_{\max}$  は減少（軽度肝機能低下者：15%減少、中等度肝機能低下者：31%減少）したが、 $AUC_{0-t}$  は増加（軽度肝機能低下者：9%増加、中等度肝機能低下者：69%増加）した。

以上より、肝機能障害の程度の悪化に伴い、サフィナミドの AUC は増加することが明らかとなったが、軽度肝機能低下者の AUC 増加は 32%とその程度は小さく、用量調節の必要はないと考えられた。中等度肝機能低下者では AUC 増加は 82%とその程度が大きいことから、中等度肝機能低下者に

対しては、増量を最小限にとどめ、患者の状態を十分に観察するなど、有害事象の発現に注意する必要があると考えられた。重度肝機能低下者での検討は実施していないが、中等度肝機能低下者よりもサフィナミド濃度の上昇が懸念されることから、重度肝機能低下者に対してサフィナミドの投与は避けることが望ましいと考えられた。

#### 2.5.3.2.5 腎機能障害

腎機能正常者（ $\text{eGFR} > 90 \text{ mL/分}$ ）、中等度腎機能低下者（ $\text{eGFR} 30 \sim 59 \text{ mL/分}$ ）及び重度腎機能低下者（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/分}$ で血液透析を必要としない）にサフィナミド  $50 \text{ mg}$  を単回経口投与したときの薬物動態を比較した（EMR-025 試験）。

中等度腎機能低下者及び重度腎機能低下者のサフィナミドの  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、腎機能正常者と比較して大きな差はなく（最大で 6% の増加）、腎機能低下はサフィナミドの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

腎機能低下者の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、腎機能正常者に比べて高かった。特に大きな影響が認められたのは NW-1689 AG であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は正常腎機能者の約 4～5 倍、 $C_{\text{max}}$  は約 3～4 倍であった。NW-1689 及び NW-1153 への腎機能低下の影響は、NW-1689 AG に比べて小さく、腎機能低下者の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、正常腎機能者の約 1.2～1.8 倍の範囲であった。

腎機能低下はサフィナミドの薬物動態に影響を及ぼさないこと、また、代謝物は腎機能低下の影響を受けるが、安全性について懸念は認められていないことから、腎機能低下者での用量調節は不要と考えられた。

#### 2.5.3.3 外因性要因

##### 2.5.3.3.1 食事

国内申請製剤（申請製剤\*）の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、サフィナミドの  $C_{\text{max}}$  と  $\text{AUC}_{0-t}$  は、絶食時に比べて摂食時でそれぞれ 7% 及び 3% 高かったが、その差は僅かであった。 $t_{\text{max}}$  及び  $t_{1/2}$  にも差は認められなかった（ME2125-5 試験）。

以上のように、サフィナミドの薬物動態は食事の影響を受けないことから、用法・用量に食事条件を規定する必要はないと考えられた。

##### 2.5.3.3.2 薬物相互作用

In vitro による検討から、サフィナミドは、代謝に CYP3A4 が関与し、CYP1A2 阻害能及び誘導能、並びに CYP3A4 誘導能を示すこと、また、breast cancer resistance protein (BCRP) トランスポーターを阻害することが示唆されている（2.7.2.3.1）。したがって、これら代謝酵素及びトランスポーターが関与する薬物相互作用の検討を目的とした臨床薬理試験により、薬物相互作用発現の可能性を考察した。また、パーキンソン病治療で併用が予想される薬剤との薬物相互作用についても考察した。

##### 2.5.3.3.2.1 CYP1A2 に関する相互作用

サフィナミドの CYP1A2 阻害能及び誘導能を評価するため、CYP1A2 の基質であるカフェインの薬物動態に対するサフィナミド単回及び反復投与での併用の影響を検討した（EMR-026 試験）。サフィナミド単回併用投与により、カフェインの  $\text{AUC}_{0-t}$  は、単独投与に比べて 30% 増加したが、サフィナミド反復投与時の併用では 13% の増加であり、その影響の程度は小さくなった。これは、サフィ

ナミド単回投与時には弱い CYP1A2 阻害作用が現れたのに対し、反復投与では CYP1A2 阻害作用に加え、弱い誘導作用が寄与したため、サフィナミド併用の影響が小さくなったと推察された。カフェインの  $C_{max}$  に対するサフィナミド併用の影響は、単回投与では認められず、反復投与でも 7% の増加であり、その程度は小さかった。

以上より、サフィナミドは弱い CYP1A2 阻害及び誘導作用を示す可能性が示唆されたが、その程度は小さく、CYP1A2 の基質である薬剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。なお、サフィナミドとの併用が想定されるロピニロールは CYP1A2 により代謝されるが、ロピニロールの血漿中濃度はサフィナミド併用により影響を受けなかった (2.7.2.3.5.1.4) ことも、サフィナミドの CYP1A2 阻害及び誘導作用が弱いことを示唆する結果であると考えられた。

#### 2.5.3.3.2.2 CYP3A4 に関する相互作用

他剤がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響として、CYP3A4 阻害剤がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響について、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験により検討した (28778 試験)。ケトコナゾール併用投与時のサフィナミドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、サフィナミド単独投与時に比べてそれぞれ 6.6% 及び 12.9% 増加したが、その影響の程度は小さかった。CYP3A4 誘導剤がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響を厳密に評価した薬物相互作用試験は実施していないが、てんかん患者を対象とした臨床試験 (010 試験) で、CYP3A4 を誘導する抗てんかん薬 (フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン及びオクスカルバゼピン) を長期投与している患者にサフィナミドを併用したときの血中濃度の結果から考察すると、サフィナミドの薬物動態に対する CYP3A4 誘導剤の明確な影響は認められなかった (2.7.2.3.5.1.2)。

サフィナミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響として、サフィナミドの CYP3A4 誘導作用による影響を CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの併用試験により検討した (EMR-026 試験)。サフィナミド反復投与時のミダゾラムの併用では、ミダゾラムの  $C_{max}$  はミダゾラム単独投与に比べてほとんど変化しなかったが (2% の減少)、 $AUC_{0-t}$  は 20% 減少した。これは、サフィナミドが臨床用量 (100 mg) で CYP3A4 を弱く誘導したことによると考えられた。QT/QTc 試験 (28559 試験) では、尿中 6 $\beta$ -ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を測定したが、サフィナミドによる CYP3A4 の誘導を示唆する結果は得られなかった。

以上より、CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は、サフィナミドの薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。また、サフィナミドは弱い CYP3A4 誘導作用を示すが、CYP3A4 の基質である薬剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

#### 2.5.3.3.2.3 薬物トランスポーターに関する相互作用

サフィナミドの単回投与が、BCRP の基質であるジクロフェナクの薬物動態に及ぼす影響について検討した (CRO-296 試験)。さらに、BCRP の基質特異性がより高いロスバスタチンを用いて、サフィナミドが定常状態でのロスバスタチンの薬物動態への影響を検討した (CRO-318 試験)。

ジクロフェナクでは、サフィナミド単回併用投与により、ジクロフェナクの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、単独投与に比べてそれぞれ 9.6% 及び 4.8% 増加したが、その影響の程度は小さかった。一方、ロスバスタチンでは、サフィナミド反復投与時の併用により、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、単独投与に比べてそれぞれ 29% 及び 21% 増加した。

以上より、サフィナミドは弱い BCRP 阻害作用を示す可能性が示唆されたが、その程度は小さく、BCRP の基質である薬剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。



#### 2.5.3.3.2.4 併用が想定される薬剤との相互作用

##### レボドパ

健康高齢者（EMR-027 試験）及びパーキンソン病患者（28780 試験）を対象として、サフィナミド単回投与時及び反復投与時の定常状態でのレボドパの薬物動態への影響を検討した。

サフィナミド併用によりレボドパの  $C_{max}$  及び AUC は、健康高齢者ではそれぞれ 12.3%及び 2.3% 減少、パーキンソン病患者ではそれぞれ 0.6%及び 7.2%減少したが、その影響は僅かであった。パーキンソン病患者で検討したレボドパの代謝物であるホモバニリン酸（homovanillic acid; HVA）に対する影響も僅かであった。これらの結果は、*in vitro* でサフィナミドがレボドパの各種代謝経路の阻害を示さない結果（2.7.2.3.1.2）を反映するものと考えられた。

以上より、サフィナミドは、レボドパの薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

##### ロピニロール

サフィナミドがロピニロールの薬物動態に及ぼす影響を厳密に評価した臨床薬理試験は実施されていないが、パーキンソン病患者でのサフィナミドとロピニロール併用時のロピニロールの血中濃度から検討した（MOTION 試験）。

パーキンソン病患者のロピニロールの血漿中濃度は、プラセボ群、サフィナミド 50 mg/日群、サフィナミド 100 mg/日群間で有意な差は認められず、サフィナミドは、ロピニロールの薬物動態に影響は及ぼさないと考えられた。

#### 2.5.3.4 薬力学

##### 2.5.3.4.1 血小板 MAO-B 活性阻害能

複数の臨床薬理試験で、臨床用量を含むサフィナミド低用量から高用量までの血小板 MAO-B 活性の阻害能を評価した。

臨床用量付近であるサフィナミド 50、100 及び 200 mg を日本人健康成人に単回投与したとき、血小板 MAO-B 活性は速やかに 100%阻害された。その後、50 mg では投与 48 時間後まで、100 及び 200 mg では投与 72 時間後まで 100%の阻害が維持されたが、投与 168 時間後では、50、100 及び 200 mg でそれぞれ 50.5%、46.6%及び 20.8%に回復した。サフィナミド 50、100 及び 200 mg の反復投与では、いずれの投与量とも最終投与 72 時間後まで血小板 MAO-B 活性は 100%の阻害が維持されたが、最終投与 168 時間後では、それぞれ 52.9%、26.8%及び 23.8%に回復した（ME2125-1 試験）。

また、患者を対象にした 0.25 mg/kg/日（70 kg 換算で 17.5 mg 相当）から 200 mg までの用量範囲の試験でも、血小板 MAO-B 活性の長時間の阻害が確認された（004 試験、012 試験、013 試験）。

臨床用量より高用量の条件（サフィナミド 10.0 mg/kg（70 kg 外国人換算で 700 mg 相当）、単回投与、IPAS-194 試験）でも、MAO-A 阻害活性の指標である 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール（3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol; MHPG）の血漿中濃度は、プラセボと比較して変化がなく、サフィナミドの MAO-A 阻害作用は認められなかった。MAO-B 阻害薬であるラサギリンは、臨床用量（1 mg 1 日 1 回）を超える用量（2～6 mg 1 日 1 回）では、MAO-A 阻害活性の指標であるジヒドロキシフェニルグリコール（dihydroxy-phenylglycol; DHPG）の血漿中濃度が用量依存的に減少することが報告されており<sup>21)</sup>、サフィナミドは、ラサギリンに比べて MAO-B 阻害の選択性がより高い可能性が示唆された。



以上より、サフィナミドは、投与後速やかに用量依存的かつ選択的に血小板 MAO-B 活性を阻害し、血漿中濃度の減少に伴って、経時的にその阻害作用は消失することが確認された。

#### 2.5.3.4.2 QT/QTc 間隔への影響

外国人健康成人にサフィナミド 100 及び 350 mg を反復投与したとき、QTc 間隔の延長作用は認められず、QTc 間隔は短縮傾向を示した (28559 試験)。QTc 間隔は、投与 1 時間後に最も短縮し、それぞれ -5.4 及び -15.5 msec と用量の増加に伴ってその程度は大きくなった。この QTc 短縮作用は、サフィナミドの血漿中濃度と相関性を示した。日本人健康成人にサフィナミド 50～100 mg を反復投与したときも QT/QTc 間隔の軽度の短縮が認められた (ME2125-1 試験)。

一般的に、QTc 間隔の延長は致死性不整脈等の原因となることが知られているが、QTc 間隔の短縮には臨床的な重要性はないとの報告 <sup>22), 23)</sup> があることから、サフィナミドの QTc 間隔短縮作用が臨床的に問題になることはないと考えられた。

#### 2.5.3.4.3 チラミンとの相互作用

サフィナミドのチラミン昇圧作用への影響について、外国人健康成人を対象とした 3 試験で検討した (IPAS-268 試験、CRO-101 試験、28558 試験)。

サフィナミドの MAO-A 阻害活性は低いと考えられるが、MAO-A 阻害により引き起こされるチラミン摂取による昇圧作用に及ぼすサフィナミド (100 及び 350 mg) の影響について、プラセボ群、陽性対照 (フェネルジン 30 mg/日) 群及び比較対照 (セレギリン 10 mg/日) 群を設定して評価した (28558 試験)。サフィナミド 100 及び 350 mg 群では、プラセボ群と比較して、チラミン昇圧作用をそれぞれ 1.6 及び 1.8 倍増加させた。比較対照群のセレギリンは 2.2 倍、陽性対照群のフェネルジンは 6 倍チラミン昇圧作用を増加させた。

以上より、サフィナミドは、臨床用量付近 (100 mg) でチラミン昇圧作用を僅かに増加させる可能性が示唆されたが、高用量 (350 mg) まで投与量を増加させても 100 mg と比較して僅かに作用が増強する程度と考えられた。また、その作用はセレギリンに比べて弱かった。ラサギリンは臨床用量 (1 mg 1 日 1 回) を超える用量 (2～6 mg 1 日 1 回) では、セレギリン (10 mg/日) に比べてチラミン昇圧作用への影響が大きいことが報告されており <sup>21)</sup>、サフィナミドは、ラサギリンに比べてチラミン昇圧作用への影響が小さい可能性が示唆された。

## 2.5.4 有効性の概括評価

## 2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概略

サフィナミドの有効性は、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を対象に国内で実施した 2 試験（ME2125-3 試験、ME2125-4 試験）及び海外で実施した 3 試験（016 試験、SETTLE 試験、018 試験）のうち、主にプラセボ対照試験に基づいて評価した。有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験一覧

地域	試験番号 相 資料区分 添付資料番号	試験デザイン	対象患者	主要評価項目	薬剤、用法及び用量	投与 期間	有効性評価対象 被験者数 <sup>a)</sup>
プラセボ対照試験							
国内	ME2125-3 試験 第 II/III 相 評価資料 5.3.5.1-01	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	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	1 日平均 on 時間の変化	サフィナミド 50、100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ：136 名 50 mg：131 名 100 mg：128 名
海外	016 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-02	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	1 日平均 on 時間の変化	サフィナミド 50、100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ：222 名 50 mg：223 名 100 mg：224 名
海外	SETTLE 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-03	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	1 日平均 on 時間の変化	サフィナミド 50 mg 又は プラセボより開始し、忍 容性が良好であれば 100 mg（又はプラセボ） に増量 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ：275 名 50-100 mg：274 名
長期投与試験							
国内	ME2125-4 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.2-01	非盲検試験	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	1 日平均 on 時間の変化	サフィナミド 50 mg 1 日 1 回経口投与し、5 週以降 は 100 mg まで増量可能	52 週間	50-100 mg：194 名
海外	018 試験 第 III 相 参考資料 5.3.5.1-10	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	016 試験を完了したパーキンソン病患者	DRS スコア (on 時) の変化	サフィナミド 50、100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	78 週間	プラセボ：171 名 50 mg：179 名 100 mg：177 名

DRS: Dyskinesia Rating Scale（ジスキネジア評価尺度）

a) 解析対象集団：Full Analysis Set（FAS）；ME2125-3 試験、ME2125-4 試験  
Intent-to-Treat（ITT）；016 試験、SETTLE 試験  
Modified Intent-to-Treat（mITT）；018 試験

### 2.5.4.1.1 試験デザイン

有効性を評価した臨床試験の試験デザインを比較した【2.7.3.1.1】。選択基準は、年齢及び重症度等に違いはあるが、おおむね類似していた。除外基準は、QT 短縮に関する項目の有無及び過去に投与された薬剤の条件等に違いはあるが、おおむね類似していた。また、有効性を評価したプラセボ対照試験の投与量は 50 mg 又は 100 mg であり、投与期間はいずれの試験も 24 週間であった。

### 2.5.4.1.2 有効性の評価項目

海外試験の有効性評価項目は、症状日誌より算出した 1 日平均 on 時間及び 1 日平均 off 時間、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類、Mini-Mental State Examination (MMSE) 等、多岐にわたっていた。ブリッジング試験である ME2125-3 試験の評価項目は、このうち症状日誌より算出した 1 日平均 on 時間及び 1 日平均 off 時間、UPDRS 及び PDQ-39 を設定した。

主要評価項目である「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」は、被験者が記載する症状日誌を用いて算出した。症状日誌は、1 日を 30 分ごとに区切られた記載枠から構成されており、被験者は on、off 及び睡眠の状態を表 2.5.4-2 に示す 5 つの区分で記録した。On 時間（ジスキネジアなし）と on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし）の合計を「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」と定義し、1 日当たりの平均値を算出した。

海外 3 試験では、睡眠時間と想定される時間帯を除いた 6:00～24:00 の 18 時間の記載としたが、国内 2 試験では、被験者の 1 日の活動時間をより精度高く反映させるため 24 時間の記載とした。

表 2.5.4-2 症状日誌の区分及び on 時間の定義

国内 (ME2125-3 試験、ME2125-4 試験)		海外 (016 試験、SETTLE 試験、018 試験)	
症状日誌の区分	主要評価項目 1 日平均 on 時間	症状日誌の区分	主要評価項目 1 日平均 on 時間
off 時間		off 時間	
on 時間 (ジスキネジアなし)	○	ジスキネジアを伴わない on 時間	○
on 時間 (ジスキネジアあり、日常生活に支障なし)	○	minor ジスキネジアを伴う on 時間	○
on 時間 (ジスキネジアあり、日常生活に支障あり)		troublesome ジスキネジアを伴う on 時間	
睡眠時間		睡眠時間	

#### 2.5.4.1.3 有効性評価対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

国内外のプラセボ対照試験（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）の各投与群での主な背景因子について比較した【2.7.3.3.1.1】。

ME2125-3 試験では、男女の割合はほぼ 1 : 1 であり、年齢は 67.18～68.64 歳であった。パーキンソン病の罹病期間は 7.97～8.55 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）は 2.33～2.41 であった。有効性評価項目のベースライン値は、1 日平均 off 時間が 5.66～6.49 時間、1 日平均 on 時間が 9.52～10.41 時間、UPDRS Part III（on 時）合計スコアが 21.18～23.13 であった。レボドパ製剤のベースライン時投与量は 420.04～446.48 mg/日であり、併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「レボドパ+ドパミンアゴニスト」が 36.8～47.3%と最も高く、次いで「レボドパ+ドパミンアゴニスト+エンタカポン」が 35.3～38.2%であった。投与群間での被験者背景（性別、年齢、重症度、ベースライン値及び併用薬）に大きな違いは認められなかった。

016 試験では、男性の割合が高く、年齢は 59.4～60.1 歳であった。パーキンソン病の罹病期間は 7.9～8.3 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）は 2.8 であった。有効性評価項目のベースライン値は、1 日平均 off 時間が 5.2～5.3 時間、1 日平均 on 時間が 9.3～9.5 時間、UPDRS Part III（on 時）合計スコアが 27.3～28.7 であった。レボドパ製剤のベースライン時投与量は 572.5～622.9 mg/日であり、併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「レボドパ+ドパミンアゴニスト」が 32.3～34.2%と最も高く、次いで「レボドパ+ドパミンアゴニスト+エンタカポン」が 23.7～30.9%であった。投与群間での被験者背景（性別、年齢、重症度、ベースライン値及び併用薬）に大きな違いは認められなかった。

SETTLE 試験では、男性の割合が高く、年齢は 61.7～62.1 歳であった。パーキンソン病の罹病期間は 8.9～9.0 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）は 2.48～2.49 であった。有効性評価項目のベースライン値は、1 日平均 off 時間が 5.34～5.38 時間、1 日平均 on 時間が 9.1～9.3 時間、UPDRS Part III（on 時）合計スコアが 22.3～23.1 であった。レボドパ製剤のベースライン時投与量は 760.8～792.3 mg/日であり、併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「レボドパ+ドパミンアゴニスト+エンタカポン」が 40.0～40.5%と最も高く、次いで「レボドパ+ドパミンアゴニスト」が 32.7～34.3%であった。投与群間での被験者背景（性別、年齢、重症度、ベースライン値及び併用薬）に大きな違いは認められなかった。

国内外のプラセボ対照試験（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）で対象となった被験者の主な背景因子は、年齢、疾患の重症度、レボドパ製剤の 1 日投与量、併用抗パーキンソン病薬の組合せ等、いずれも広範囲に分布しており、レボドパ製剤に加え、その他の抗パーキンソン病薬が併用されているにもかかわらず、十分な治療効果を得られていない患者層を代表すると考えられた。

## 2.5.4.2 試験結果の要約

## 2.5.4.2.1 1 日平均 on 時間（日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない on 時間）

## 2.5.4.2.1.1 変化量

プラセボ対照試験（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）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を表 2.5.4-3 に示した。

ME2125-3 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.17 時間、1.22 時間及び 1.49 時間であった。プラセボ群との差（95% CI、以下同様）は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.39（0.67, 2.11）時間及び 1.66（0.93, 2.39）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な増加が認められた。また、1 日平均 on 時間の有意な増加は、50 mg 群及び 100 mg 群で投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

016 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.72 時間、1.23 時間及び 1.28 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.51（0.07, 0.94）時間及び 0.55（0.12, 0.99）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な増加が認められた。また、1 日平均 on 時間の増加は、50 mg 群及び 100 mg 群で投与 4 週後から認められ、試験期間中持続した。

SETTLE 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ 0.56 時間及び 1.52 時間であった。プラセボ群との差は、0.96（0.56, 1.37）時間であり、プラセボ群と比較して有意な増加が認められた。また、1 日平均 on 時間の増加は、投与 2 週後から認められ、試験期間中持続した。

表 2.5.4-3 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

ME2125-3 試験 (FAS)		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	-0.17	1.22	1.49
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		1.39	1.66
	95% CI		0.67, 2.11	0.93, 2.39
	p 値		0.0002	< 0.0001
016 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 222)	50 mg 群 (N = 223)	100 mg 群 (N = 224)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	0.72	1.23	1.28
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		0.51	0.55
	95% CI		0.07, 0.94	0.12, 0.99
	p 値		0.0223	0.0130
SETTLE 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 275)		50-100 mg 群 (N = 274)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	0.56		1.52
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			0.96
	95% CI			0.56, 1.37
	p 値			< 0.001

単位：時間

## 2.5.4.2.1.2 レスポンダー率

プラセボ対照試験（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）の最終評価時における 1 日平均 on 時間のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）を表 2.5.4-4 に示した。

ME2125-3 試験でのレスポンダー率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 25.7%、48.1% 及び 61.7%であった。プラセボ群との差（95% CI、以下同様）は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 22.4（11.1, 33.6）%及び 36.0（24.8, 47.2）%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

016 試験でのレスポンダー率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 42.8%、53.4%及び 53.6%であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 10.6（1.3, 19.8）%及び 10.8（1.6, 20.0）%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

SETTLE 試験でのレスポンダー率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ 42.2%及び 55.1%であった。プラセボ群との差は、12.9（4.6, 21.2）%であり、プラセボ群と比較して有意に高かった。

表 2.5.4-4 最終評価時における 1 日平均 on 時間のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）

		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
	被験者数 (%)	35 (25.7)	63 (48.1)	79 (61.7)
ME2125-3 試験 (FAS)	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		22.4 (11.1, 33.6)	36.0 (24.8, 47.2)
	p 値		0.0002	< 0.0001
016 試験 (ITT)	被験者数 (%)	プラセボ群 (N = 222)	50 mg 群 (N = 223)	100 mg 群 (N = 224)
		95 (42.8)	119 (53.4)	120 (53.6)
	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		10.6 (1.3, 19.8)	10.8 (1.6, 20.0)
	p 値		0.0137	0.0084
SETTLE 試験 (ITT)	被験者数 (%)	プラセボ群 (N = 275)	50-100 mg 群 (N = 274)	
		116 (42.2)	151 (55.1)	
	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		12.9 (4.6, 21.2)	
	p 値		0.0024	

## 2.5.4.2.2 UPDRS Part III（運動検査）（on 時）合計スコア

## 2.5.4.2.2.1 変化量

プラセボ対照試験（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）の最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.5.4-5 に示した。

ME2125-3 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.17、-5.24 及び-5.35 であった。プラセボ群との差（95% CI、以下同様）は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-4.06（-5.54, -2.59）及び-4.18（-5.56, -2.69）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。また、スコアの有意な減少は、50 mg 群及び 100 mg 群で投与 4 週後から認められ、プラセボ群との差は投与 24 週後で最大となった。

016 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-4.3、-6.1 及び-6.9 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.8（-3.3, -0.4）及び-2.6（-4.1, -1.1）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

SETTLE 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ-1.70 及び-3.52 であった。プラセボ群との差は、-1.82（-3.01, -0.62）であり、プラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

表 2.5.4-5 最終評価時における UPDRS Part III（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 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	-1.17	-5.24	-5.35
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-4.06	-4.18
	95% CI		-5.54, -2.59	-5.66, -2.69
	p 値		< 0.0001	< 0.0001
016 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 222)	50 mg 群 (N = 223)	100 mg 群 (N = 224)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	-4.3	-6.1	-6.9
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-1.8	-2.6
	95% CI		-3.3, -0.4	-4.1, -1.1
	p 値		0.0138	0.0006
SETTLE 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 275)		50-100 mg 群 (N = 274)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	-1.70		-3.52
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			-1.82
	95% CI			-3.01, -0.62
	p 値			0.003



## 2.5.4.2.2.2 レスポンダー率

プラセボ対照試験 (ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験) の最終評価時における UPDRS Part III (on 時) 合計スコアのレスポナー率 (ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合) を表 2.5.4-6 に示した。

ME2125-3 試験でのレスポナー率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 16.9%、45.0% 及び 42.2%であった。プラセボ群との差 (95% CI、以下同様) は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 28.1 (17.5, 38.7) %及び 25.3 (14.7, 35.9) %であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

016 試験でのレスポナー率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 31.5%、37.7%及び 39.7%であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 6.1 (-2.7, 15.0) %及び 8.2 (-0.7, 17.1) %であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった。

SETTLE 試験でのレスポナー率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ 22.9%及び 32.8%であった。プラセボ群との差は 9.9 (2.5, 17.4) %であり、プラセボ群と比較して有意に高かった。

表 2.5.4-6 最終評価時における UPDRS Part III (on 時) 合計スコアのレスポナー率  
(ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合)

		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
	被験者数 (%)	23 (16.9)	59 (45.0)	54 (42.2)
ME2125-3 試験 (FAS)	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		28.1 (17.5, 38.7)	25.3 (14.7, 35.9)
	p 値		< 0.0001	< 0.0001
016 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 222)	50 mg 群 (N = 223)	100 mg 群 (N = 224)
		70 (31.5)	84 (37.7)	89 (39.7)
	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		6.1 (-2.7, 15.0)	8.2 (-0.7, 17.1)
	p 値		0.0648	0.0233
SETTLE 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 275)	50-100 mg 群 (N = 274)	
		63 (22.9)	90 (32.8)	
	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		9.9 (2.5, 17.4)	
	p 値		0.0088	

## 2.5.4.2.3 1 日平均 off 時間

## 2.5.4.2.3.1 変化量

プラセボ対照試験（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）の最終評価時における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量を表 2.5.4-7 に示した。

ME2125-3 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.01 時間、-1.25 時間及び-1.73 時間であった。プラセボ群（95% CI、以下同様）との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.25 (-1.92, -0.58) 時間及び-1.72 (-2.40, -1.04) 時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。また、1 日平均 off 時間の有意な減少は、50 mg 群及び 100 mg 群で投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

016 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.7 時間、-1.3 時間及び-1.3 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.6 (-0.9, -0.2) 時間及び-0.6 (-1.0, -0.2) 時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。また、1 日平均 off 時間の減少は、50 mg 群及び 100 mg 群で投与 4 週後から認められ、試験期間中持続した。

SETTLE 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ-0.62 時間及び-1.65 時間であった。プラセボ群との差は、-1.03 (-1.40, -0.67) 時間であり、プラセボ群と比較して有意な減少が認められた。また、1 日平均 off 時間の減少は、投与 2 週後から認められ、試験期間中持続した。

表 2.5.4-7 最終評価時における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量

ME2125-3 試験 (FAS)		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
最終評価時 - ベースライン サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均	-0.01	-1.25	-1.73
	最小二乗平均		-1.25	-1.72
	95% CI		-1.92, -0.58	-2.40, -1.04
	p 値		0.0003	< 0.0001
016 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 222)	50 mg 群 (N = 223)	100 mg 群 (N = 224)
最終評価時 - ベースライン サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均	-0.7	-1.3	-1.3
	最小二乗平均		-0.6	-0.6
	95% CI		-0.9, -0.2	-1.0, -0.2
	p 値		0.0043	0.0034
SETTLE 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 275)		50-100 mg 群 (N = 274)
最終評価時 - ベースライン サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均	-0.62		-1.65
	最小二乗平均			-1.03
	95% CI			-1.40, -0.67
	p 値			< 0.001

単位：時間

## 2.5.4.2.3.2 レスポンダー率

プラセボ対照試験（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）の最終評価時における 1 日平均 off 時間のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上減少した被験者の割合）を表 2.5.4-8 に示した。

ME2125-3 試験のレスポンダー率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 32.4%、48.9% 及び 57.0%であった。プラセボ群との差（95% CI、以下同様）は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 16.5（4.9, 28.1）%及び 24.7（13.0, 36.3）%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

016 試験でのレスポンダー率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 46.8%、57.4%及び 54.5%であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 10.6（1.3, 19.8）%及び 7.6（-1.6, 16.9）%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

SETTLE 試験でのレスポンダー率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ 43.3%及び 58.8%であった。プラセボ群との差は 15.5（7.2, 23.7）%であり、プラセボ群と比較して有意に高かった。

表 2.5.4-8 最終評価時における 1 日平均 off 時間のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上減少した被験者の割合）

		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
	被験者数 (%)	44 (32.4)	64 (48.9)	73 (57.0)
ME2125-3 試験 (FAS)	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		16.5 (4.9, 28.1)	24.7 (13.0, 36.3)
	p 値		0.0063	< 0.0001
016 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 222)	50 mg 群 (N = 223)	100 mg 群 (N = 224)
		104 (46.8)	128 (57.4)	122 (54.5)
	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		10.6 (1.3, 19.8)	7.6 (-1.6, 16.9)
	p 値		0.0207	0.0449
SETTLE 試験 (ITT)		プラセボ群 (N = 275)	50-100 mg 群 (N = 274)	
		119 (43.3)	161 (58.8)	
	サフィナミド群 - プラセボ群 (95% CI) (%)		15.5 (7.2, 23.7)	
	p 値		0.0003	

## 2.5.4.2.4 UPDRS スコア

## 2.5.4.2.4.1 UPDRS Part I（精神活動・行動・気分）合計スコア

ME2125-3 試験での最終評価時における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.15、-0.09 及び -0.14 であった。プラセボ群との差（95% CI、以下同様）は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.24（-0.48, 0.01）及び -0.28（-0.53, -0.04）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

016 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.2、-0.1 及び -0.2 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0（-0.2, 0.2）及び 0（-0.2, 0.2）であった【表 2.7.3-16】。

#### 2.5.4.2.4.2 UPDRS Part II（日常生活活動）（on 時）合計スコア

ME2125-3 試験での最終評価時における UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.22、-0.46 及び -0.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.68（-1.41, 0.05）及び -0.61（-1.34, 0.13）であった。

016 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -1.2、-1.7 及び -2.2 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.5（-1.2, 0.2）及び -1.0（-1.7, 0.3）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

SETTLE 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ -0.79 及び -1.22 であり、プラセボ群との差は、-0.43（-1.02, 0.16）であった【表 2.7.3-17】。

#### 2.5.4.2.4.3 UPDRS Part II（日常生活活動）（off 時）合計スコア

ME2125-3 試験での最終評価時における UPDRS Part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.33、-2.34 及び -2.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -2.01（-3.06, -0.97）及び -2.05（-3.10, -1.00）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な減少が認められた【表 2.7.3-18】。

#### 2.5.4.2.4.4 UPDRS Part III（運動検査）（on 時）の症状別スコア

ME2125-3 試験において、プラセボ群に対して UPDRS Part III（on 時）合計スコアの有意な減少が認められたことから、症状別（振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害・歩行障害）の変化量を求めた。その結果、振戦は 100 mg 群で、筋強剛、動作緩慢はいずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意なスコアの減少が認められた【2.7.3.3.2.1.8】。

#### 2.5.4.2.4.5 UPDRS Part IV（治療の合併症）合計スコア

ME2125-3 試験での最終評価時における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.14、-0.27 及び -0.35 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.13（-0.50, 0.24）及び -0.21（-0.59, 0.16）であった。

016 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.2、-0.5 及び -0.8 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.3（-0.7, 0.0）及び -0.6（-1.0, -0.3）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた【表 2.7.3-19】。

#### 2.5.4.2.5 PDQ-39 Summary index

ME2125-3 試験での最終評価時における PDQ-39 Summary index のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -1.37、-1.70 及び -3.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.33（-2.69, 2.03）及び -2.02（-4.40, 0.36）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して減少傾向が認められた。

016 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -1.48、-2.06 及び -3.54 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞ

れ-0.57 (-2.50, 1.36) 及び-2.06 (-3.99, -0.14) であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

SETTLE 試験でのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ-0.62 及び-2.95 であった。プラセボ群との差は-2.33 (-3.98, -0.68) であり、プラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

プラセボ対照試験 3 試験でのプラセボ群と 100 mg 群の最小二乗平均の差の値は、ME2125-3 試験、016 試験及び SETTLE 試験でそれぞれ-2.02、-2.06、-2.33 であり、大きな差はなかった【表 2.7.3-20】。

### 2.5.4.3 外国人データの外挿可能性の検討

#### 2.5.4.3.1 ブリッジングの計画

国内外のパーキンソン病の診断基準、治療方法の比較【2.7.3.3.2.2.1】、日本人と外国人の薬物動態の比較【2.7.3.3.2.2.2】及び ICH E5 ガイドラインに基づく考察【2.7.3.3.2.2.6】で、民族的要因による影響を受けやすいと考えられる所見は認められないことから、海外試験のブリッジングを考慮する上で特に不適切となる要因はないと考えられた。

ブリッジング試験と位置付ける ME2125-3 試験は、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、日本人での用量反応関係を評価することとした。ME2125-3 試験及び 016 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性の比較の結果【2.7.3.3.2.2.4】、外国人のデータの日本人への外挿可能性を評価する上で、特に影響を及ぼすものはないと考えられた。

以上より、ME2125-3 試験及び 016 試験の結果に基づいて、日本人と外国人で用量反応関係を比較し、外国人データの日本人への外挿可能性を評価した。

#### 2.5.4.3.2 ブリッジング成立要件

ブリッジング成立要件として以下の 3 項目を設定した。

- ・ ME2125-3 試験の治療期 24 週後における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について、50 mg 群及び 100 mg 群がプラセボよりも統計的に有意に優れている。
- ・ ME2125-3 試験の治療期 24 週後における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について、016 試験と同様の用量反応パターン（50 mg から効果あり）である。
- ・ 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 50 mg 群及び 100 mg 群で特異的な有害事象若しくは異常が認められない。

#### 2.5.4.3.3 ブリッジングの成立及び用量反応関係の類似性の検討

ME2125-3 試験及び 016 試験の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、50 mg 群及び 100 mg 群ともに、プラセボ群と比較して有意に増加し、ME2125-3 試験及び 016 試験で同様な用量反応パターンであった【2.7.3.3.2.2.4】、【2.7.3.3.2.2.5】。

ME2125-3 試験及び 016 試験の副次評価項目である最終評価時における UPDRS Part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量と 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量は、50 mg 群及び 100 mg 群ともに、プラセボ群と比較して有意に減少した【2.7.3.3.2.2.5】。

安全性に関しては、ME2125-3 試験の各投与群の有害事象及び副作用の発現率や発現傾向は、016 試験と大きな違いはなく、特異的な有害事象若しくは異常は認められなかった【2.7.3.3.2.2.4】。

ME2125-3 試験の結果より、ブリッジング成立要件の3項目全てを満たしたことから、ブリッジングは成立したと判断した。また、主要評価項目及び副次評価項目の結果から、日本人と外国人で用量反応関係は類似していると考えられた。

#### 2.5.4.3.4 外国人データの外挿に関する結論

以上のように、海外試験が実施された地域と国内を比較して、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因の影響は小さいこと、ME2125-3 試験の結果よりブリッジングが成立したこと、並びに日本人と外国人で用量反応関係は類似していることから、外国人のデータを日本人に外挿することは妥当と判断した。

#### 2.5.4.4 部分集団における検討

有効性に及ぼす被験者背景の影響を検討するため、プラセボ対照試験（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）を対象に、1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量、1 日平均 on 時間のレスポonder率及び UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量について、部分集団解析を実施した【2.7.3.3.3】。

ME2125-3 試験での 50 mg 群及び 100 mg 群の 1 日平均 on 時間の変化量は、被験者背景項目（性別、年齢、BMI、パーキンソン病罹病期間、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）及びベースライン時のレボドパ用量）のいずれの部分集団でもプラセボ群と比較して増加した。UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量は、50 mg 群の「パーキンソン病罹病期間 5 年未満」を除く被験者背景項目でプラセボ群と比較して減少した。

016 試験及び SETTLE 試験では、ME2125-3 試験と比較して 1 日平均 on 時間の増加又は UPDRS Part III（on 時）合計スコアの減少が認められた被験者背景項目に若干の違いはあるが、おおむね類似していた。

併用抗パーキンソン病薬の組合せ別に解析したところ、ME2125-3 試験での 50 mg 群及び 100 mg 群の 1 日平均 on 時間の変化量は、50 mg 群及び 100 mg 群の「レボドパ」及び 50 mg 群の「レボドパ+エンタカポン」を除く組合せで、プラセボ群と比較して増加した。UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量は、50 mg 群の「BMI 22 kg/m<sup>2</sup> 未満」を除く被験者背景項目で、プラセボ群と比較して減少した。

016 試験及び SETTLE 試験では、ME2125-3 試験と比較して 1 日平均 on 時間の増加又は UPDRS Part III（on 時）合計スコアの減少が認められた組合せに若干の違いはあるが、おおむね類似していた。

ME2125-4 試験では、ME2125-3 試験で併用禁止としたゾニサミド、イストラデフィリンを併用可能とし、ゾニサミド 66 名、イストラデフィリン 53 名の併用被験者が組み入れられた。併用抗パーキンソン病薬別の最終評価時における 1 日平均 on 時間の変化量を検討した結果、ゾニサミド及びイストラデフィリンを含む組合せとその他の抗パーキンソン病薬との組合せでおおむね違いはなかった【表 2.7.3-5】。

以上より、サフィナミドの 1 日平均 on 時間の増加効果及び UPDRS Part III（on 時）合計スコアの減少効果は、主要な背景因子、パーキンソン病の重症度及び併用抗パーキンソン病薬の影響を受けないと考えられた。

#### 2.5.4.5 推奨用法・用量

海外で実施された 2 試験（016 試験、SETTLE 試験）では、サフィナミド 1 日 1 回投与により、有効性及び安全性が確認された。国内では、日本人健康成人男性に 1 日 1 回 7 日間投与したときの  $t_{1/2}$  は約 21 時間であり、外国人と大きな差はなかった。したがって、用法を 1 日 1 回投与で国内ブリッジング試験（ME2125-3 試験）を実施した結果、有効性及び安全性が確認された。ME2125-3 試験では、服薬時間を一定にするための目安として投与タイミングを朝食後としたが、国内臨床薬理試験（ME2125-5 試験）でも食事の影響が認められなかったことから、食事条件の規定は不要であり、サフィナミドの用法は 1 日 1 回投与とした。

ME2125-3 試験では、海外で実施された 2 試験で 50 mg 群及び 100 mg 群の有効性が確認されたこと、日本人と外国人の薬物動態はおおむね類似していたこと、並びに日本人健康成人男性において、50 mg 及び 100 mg で血小板 MAO-B 活性の阻害が維持されたことを踏まえ、海外と同用量である 50 mg 及び 100 mg で検討した。その結果、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、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、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。以上よりサフィナミドの通常用量は 1 日 50 mg とした。

ME2125-3 試験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及びレスポonder率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）は、いずれも 50 mg 群より 100 mg 群で大きい値を示した。さらに、ベースライン時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）で部分集団解析した【表 2.7.3-30】、【表 2.7.3-31】。1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量及びレスポonder率は、いずれも改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2.5 以上の被験者では 2 以下の被験者と比較して 50 mg 群と 100 mg 群の差が顕著であった。したがって、on 時の日常生活が制限され治療が必要な患者（改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2.5 以上）においては、100 mg への増量は治療上のベネフィットがあると考えられた。

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）の結果から増量時の有効性を検討した。ME2125-4 試験では、組み入れられた 203 名のうち約半数（107 名/203 名）の被験者が 50 mg から 100 mg へ増量し、そのうち 25 名（24.5%）の被験者では 100 mg への増量により、1 日平均 on 時間の増加が認められた【表 2.7.3-6】。

以上より、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られた。

以上のことから、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おけるサフィナミドの用法・用量を、「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。」と設定した。

#### 2.5.4.6 効果の持続、耐薬性

サフィナミドの長期投与時の有効性の検討は、非盲検にて最長 52 週間投与した国内試験（ME2125-4 試験）及びプラセボ対照にて最長 102 週間投与した海外試験（018 試験）の 2 試験で実施した。

018 試験での最終評価時（投与 102 週後）における 1 日平均 on 時間の変化量のプラセボ群との最小二乗平均の差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.67 時間及び 0.85 時間であり、プラセボ群に



対して有意な増加が認められた。また、1 日平均 on 時間の増加は投与 4 週後から認められ、試験期間中持続した。

また、ME2125-4 試験での投与 52 週後の 1 日平均 on 時間のベースラインからの増加効果及び UPDRS Part III (on 時) 合計スコアの減少効果は減弱することなく持続した【表 2.7.3-32】、【表 2.7.3-34】。

以上の結果より、耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

#### 2.5.4.7 有効性の結論

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を対象とした国内 2 試験 (ME2125-3 試験、ME2125-4 試験) 及び海外 3 試験 (016 試験、SETTLE 試験、018 試験) の結果から、wearing off 現象を有するパーキンソン病患者に対するサフィナミドの有効性について以下の結論を得た。

- ・ 1 日平均 on 時間の増加 (変化量及びレスポonder率) 及び 1 日平均 off 時間の減少 (変化量及びレスポonder率) を示し、wearing off 現象の改善効果を有する。
- ・ UPDRS Part III (on 時) 合計スコアの減少 (変化量及びレスポonder率) を示し、on 時の運動症状の改善効果を有する。
- ・ Wearing off 現象及び on 時の運動症状の改善効果は、投与 2~4 週後から認められ、投与期間中持続する。
- ・ Wearing off 現象の改善及び on 時の運動症状の改善効果は、性別、年齢、罹病期間、重症度、抗パーキンソン病薬の組合せによらず発揮される。
- ・ 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する臨床推奨用量は 50 mg であり、症状に応じて 100 mg へ増量することは、治療上のベネフィットが期待され、臨床的に意義がある。
- ・ 長期投与による耐性 (有効性の減弱) は認められない。

以上より、サフィナミドは 1 日 1 回 50~100 mg 投与によって、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有効な治療法であることが明らかとなった。

## 2.5.5 安全性の概括評価

## 2.5.5.1 安全性評価の概略

## 2.5.5.1.1 安全性評価計画及び安全性試験の記述

サフィナミドの安全性は、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を対象に国内で実施したプラセボ対照試験（ME2125-3 試験）及びレボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象に海外で実施したプラセボ対照試験（016 試験及び SETTLE 試験）に基づいて評価した。また、ブリッジング試験である ME2125-3 試験とブリッジング対象試験である 016 試験の安全性プロファイルの類似性について評価した。サフィナミドの長期投与時の安全性は、国内で実施した 52 週間の一般臨床試験（ME2125-4 試験）及び海外で実施した 016 試験の 78 週間の期間延長試験（018 試験）に基づいて評価した。なお、本項では 018 試験の安全性試験成績は、016 試験の安全性試験成績と合算（以下、016/018 試験合算）して提示した。

海外で実施したレボドパ誘発ジスキネジアに対する効果を検討したプラセボ対照用量漸増試験（EMR-023 試験）及びプラセボ対照試験（SETTLE 試験、018 試験、EMR-023 試験）の期間延長試験として実施した一般臨床試験（OLE 試験）の臨床的安全性は、主に死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象及び特に関心のある有害事象を検討した。

安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験一覧

地域	試験番号 相 資料区分 添付資料番号	試験デザイン	対象患者	薬剤、用法及び用量	投与 期間	安全性評価対象 被験者数
プラセボ対照試験						
国内	ME2125-3 試験 第 II/III 相 評価資料 5.3.5.1-01	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	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	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ : 141 名 50 mg : 133 名 100 mg : 132 名
海外	016 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-02	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ : 222 名 50 mg : 223 名 100 mg : 224 名
海外	SETTLE 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-03	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	サフィナミド 50 mg 又はプラセボより開始し、忍容性が良好であれば 100 mg（又はプラセボ）に増量 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ : 275 名 50-100 mg : 274 名
長期投与試験						
国内	ME2125-4 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.2-01	非盲検試験	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	サフィナミド 50 mg 1 日 1 回経口投与し、5 週以降は 100 mg まで増量可能	52 週間	50-100 mg : 203 名
海外	018 試験 第 III 相 参考資料 5.3.5.1-10	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	016 試験を完了したパーキンソン病患者	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	78 週間	プラセボ : 175 名 50 mg : 189 名 100 mg : 180 名
海外	OLE 試験 第 III 相 参考資料 5.3.5.2-02	非盲検試験	先行試験を完了したパーキンソン病患者	サフィナミド 50 mg より開始し、忍容性が良好であれば 100 mg に増量 1 日 1 回経口投与	最長 3 年間	50-100 mg 日内変動無パーキンソン病患者 : 169 名 <sup>a)</sup> 日内変動有パーキンソン病患者 : 795 名 <sup>b)</sup> 合計 : 964 名

表 2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験一覧（続き）

地域	試験番号 相 資料区分 添付資料番号	試験デザイン	対象患者	薬剤、用法及び用量	投与 期間	安全性評価対象 被験者数
その他						
海外	EMR-023 試験 第 II 相 参考資料 5.3.5.4-06	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ誘発ジスキ ネジアを有するパー キンソン病患者	Day 26 までにサフィナミドを漸増 (100 mg→150 mg→200 mg→250 mg→ 300 mg) 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	66 日間	プラセボ : 6 名 サフィナミド : 20 名

a) MOTION-EXT 試験 : 126 名 (プラセボ群 : 45 名、サフィナミド群 : 81 名)、28780 試験 : 21 名、EMR-024 試験 : 18 名、その他 : 4 名

b) 018 試験 : 361 名 (プラセボ群 : 114 名、50 mg 群 : 121 名、100 mg 群 : 126 名)、SETTLE 試験 : 425 名 (プラセボ群 : 201 名、50-100 mg 群 : 224 名)、EMR-023 試験 : 9 名 (プラセボ群 : 1 名、サフィナミド群 : 8 名)

### 2.5.5.1.2 安全性評価対象被験者数

国内試験での安全性評価対象被験者数は、ME2125-3 試験 406 名 (プラセボ投与 : 141 名、サフィナミド投与 : 265 名) 及び ME2125-4 試験 203 名であり、国内試験でサフィナミドが投与された被験者数合計は 468 名であった。

海外試験での安全性評価対象被験者数は、016/018 試験合算及び SETTLE 試験合計で 1218 名 (プラセボ投与 : 497 名、サフィナミド投与 : 721 名) であった。また、OLE 試験に組み入れられ、先行プラセボ対照試験でプラセボが投与された被験者数は 316 名 (SETTLE 試験 : 201 名、018 試験 : 114 名、EMR-023 試験 : 1 名) であり、海外試験でサフィナミドが投与された被験者数合計は 1037 名であった。なお、EMR-023 試験でサフィナミドが高用量投与され、OLE 試験に組み入れられた被験者 8 名は、OLE 試験の安全性評価対象被験者から除外した。

EMR-023 試験では、国内申請用量を超えるサフィナミド (開始用量 : 100 mg/日、300 mg/日まで漸増) が投与されたことから、本試験の安全性情報は過量投与時の安全性情報として記載した。

### 2.5.5.1.3 有害事象を観察するための方法

国内外のいずれの試験においても安全性評価のために医師の診察 (自覚症状及び他覚所見)、体重、臨床検査、バイタルサイン (血圧、脈拍数) 及び心電図検査 (12 誘導) を実施した。なお、海外試験では眼科検査等を実施したが、国内試験では実施せず、健康成人を対象とした ME2125-1 試験でのみ眼科検査を実施した。

### 2.5.5.1.4 安全性解析方法

安全性評価は、治験薬が 1 回以上投与された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を対象とし、治験薬投与開始後に発現した有害事象について解析した。程度別の集計においては、同一被験者で同一用語・分類の有害事象が複数回観察された場合は、最も重い程度を用いた。有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version; MedDRA/J) Ver. ■■■■を用いて読み替えて再集計し、基本語で示した。

## 2.5.5.2 全般的な曝露状況

### 2.5.5.2.1 プラセボ対照試験

ME2125-3 試験は、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を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 24 週間、1 日 1 回経口投与した。プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の投与期間の平均値は、それぞれ 145.36 日、158.74 日及び 156.90 日であった。

016 試験は、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 24 週間、1 日 1 回経口投与した。プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の投与期間の平均値は、それぞれ 158.6 日、164.3 日及び 160.1 日であった。

SETTLE 試験は、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、プラセボ又はサフィナミドを 24 週間、1 日 1 回経口投与した。本試験では、全ての被験者でサフィナミド 50 mg より投与を開始し、忍容性に問題ない場合には 3 週以降 100 mg に増量し、その後は 1 日 1 回 50 mg 又は 100 mg を経口投与した。プラセボ群及び 50-100 mg 群の投与期間の平均値は、それぞれ 160.9 日及び 162.4 日であった。また、50-100 mg 群の平均投与量は、90.03 mg/日であった。

### 2.5.5.2.2 長期投与試験

ME2125-4 試験は、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を対象とした非盲検非対照試験であり、サフィナミドを 52 週間、1 日 1 回経口投与した。本試験は、全ての被験者で 50 mg より投与を開始し、増量基準に合致し、かつ被験者の希望があった場合に限り 5 週以降 100 mg に増量することとした。投与期間の平均値は、298.12 日であり、平均投与量は、68.20 mg/日であった。

018 試験は、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、016 試験 (24 週間) から継続し、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 78 週間 (016 試験を含めた総投与期間は 102 週間)、1 日 1 回経口投与した。016 試験を含むプラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の投与期間の平均値は、それぞれ 557.8 日、566.9 日及び 567.8 日であった。

### 2.5.5.2.3 その他の試験

EMR-023 試験は、レボドパ誘発性ジスキネジアを有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、サフィナミドを 100 mg より投与開始した。その後 50 mg ずつ漸増し、投与 26 日後に 300 mg まで増量後、40 日間、1 日 1 回継続投与した。プラセボ群及びサフィナミド群の投与期間の平均値は、それぞれ 65.0 日及び 64.3 日であった。

## 2.5.5.3 被験者集団の人口統計学的特性及びその他の特性

### 2.5.5.3.1 プラセボ対照試験

安全性評価対象被験者の各投与群での主な背景因子について比較した (2.7.4.1.3)。

ME2125-3 試験では、男女の割合はほぼ 1 : 1 であり、年齢は 67.05~68.59 歳であった。パーキンソン病の罹病期間は 7.89~8.49 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 (on 時) は 2.32~2.38、レボドパ製剤のベースライン時の投与量は 424.29~448.68 mg/日であった。

016 試験では、男性の割合が高く、年齢は 59.4～60.1 歳であった。パーキンソン病の罹病期間は 7.9～8.3 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）は 2.8、レボドパ製剤のベースライン時の投与量は 572.5～622.9 mg/日であった。

SETTLE 試験では、男性の割合が高く、年齢は 61.7～62.1 歳であった。パーキンソン病の罹病期間は 8.9～9.0 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）は 2.5、レボドパ製剤のベースライン時の投与量は 760.8～792.3 mg/日であった。

### 2.5.5.3.2 長期投与試験

ME2125-4 試験では、女性の割合が僅かに多く、年齢は 67.43 歳であった。パーキンソン病の罹病期間は 9.87 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）は 2.37、レボドパ製剤のベースライン時の投与量は 445.81 mg/日であった。

018 試験は 016 試験の継続投与試験のため、安全性評価対象被験者の主な患者背景は、016 試験と同じであった。

以上より、国内外試験ともに投与群間での主な患者背景に大きな違いはなかった。国内外試験間の比較では、海外試験で年齢が低く、男性の割合及びレボドパ製剤の平均投与量が高かった。なお、抗パーキンソン病薬のゾニサミド及びイストラデフィリンは、ME2125-4 試験のみで併用された。

### 2.5.5.4 有害事象

#### 2.5.5.4.1 有害事象の概要

##### 2.5.5.4.1.1 プラセボ対照試験

国内外プラセボ対照試験での有害事象発現状況の概略を表 2.5.5-2 に示した。

国内外プラセボ対照試験でのサフィナミド群の有害事象／副作用の発現率は、ME2125-3 試験の副作用を除き、いずれの試験でもプラセボ群と比較して大きな差はなかった。重篤な有害事象／副作用、重度の有害事象／副作用及び投与中止に至った有害事象／副作用の発現率は、いずれの試験でもプラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。

国内外試験間の比較では、ME2125-3 試験での有害事象発現率は、海外試験（016 試験及び SETTLE 試験）と比較して約 10%低かった。

表 2.5.5-2 有害事象発現状況の概略（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）

		国内試験			海外試験				
		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象／副作用（事象） が発現した被験者数	有害事象	83 (58.9)	80 (60.2)	81 (61.4)	166 (74.8)	160 (71.7)	161 (71.9)	193 (70.2)	202 (73.7)
	副作用	35 (24.8)	42 (31.6)	40 (30.3)	89 (40.1)	93 (41.7)	97 (43.3)	79 (28.7)	88 (32.1)
重篤な事象が発現した 被験者数	有害事象	7 (5.0)	8 (6.0)	7 (5.3)	17 (7.7)	9 (4.0)	23 (10.3)	25 (9.1)	19 (6.9)
	副作用	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)	6 (2.2)	3 (1.1)
重度の事象が発現した 被験者数	有害事象	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.3)	19 (8.6)	13 (5.8)	16 (7.1)	26 (9.5)	21 (7.7)
	副作用	1 (0.7)	0	1 (0.8)	9 (4.1)	6 (2.7)	7 (3.1)	10 (3.6)	10 (3.6)
事象の発現により投与 中止に至った被験者数	有害事象	10 (7.1)	6 (4.5)	6 (4.5)	10 (4.5)	11 (4.9)	13 (5.8)	11 (4.0)	18 (6.6)
	副作用	6 (4.3)	3 (2.3)	5 (3.8)	7 (3.2)	9 (4.0)	9 (4.0)	11 (4.0)	14 (5.1)

## 2.5.5.4.1.2 長期投与試験

国内外長期投与試験での有害事象発現状況の概略を表 2.5.5-3 に示した。

016/018 試験合算でのサフィナミド群の有害事象／副作用の発現率は、プラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。

表 2.5.5-3 有害事象発現状況の概略（ME2125-4 試験、016/018 試験合算）

		国内試験	海外試験		
		ME2125-4 試験	016/018 試験合算 <sup>a)</sup>		
		50-100 mg (N = 203)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象／副作用（事象） が発現した被験者数	有害事象	159 (78.3)	196 (88.3)	196 (87.9)	196 (87.5)
	副作用	79 (38.9)	114 (51.4)	122 (54.7)	127 (56.7)
重篤な事象が発現した 被験者数	有害事象	35 (17.2)	32 (14.4)	32 (14.3)	42 (18.8)
	副作用	8 (3.9)	6 (2.7)	6 (2.7)	13 (5.8)
重度の事象が発現した 被験者数	有害事象	7 (3.4)	31 (14.0)	27 (12.1)	29 (12.9)
	副作用	1 (0.5)	13 (5.9)	12 (5.4)	14 (6.3)
事象の発現により投与中止 に至った被験者数	有害事象	22 (10.8)	14 (6.3)	16 (7.2)	20 (8.9)
	副作用	12 (5.9)	8 (3.6)	11 (4.9)	13 (5.8)

a) 016 試験及び 018 試験で発現した有害事象を基に集計した。

## 2.5.5.4.2 比較的良好とみられる有害事象

## 2.5.5.4.2.1 プラセボ対照試験

ME2125-3 試験での 50 mg 群で最も発現率が高かった有害事象はジスキネジアであり、次いで上咽頭炎であった。また、100 mg 群では上咽頭炎であり、次いでジスキネジアであった。ジスキネジアの発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、2.1%、8.3%及び 10.6%であり、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群よりも 5%以上高かった。

016 試験での 50 mg 群で最も発現率が高かった有害事象はジスキネジアであり、次いで白内障であった。100 mg 群ではジスキネジアであり、次いで白内障及び転倒であった。ジスキネジアの発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、12.6%、21.1%及び 19.2%であり、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群よりも 5%以上高かった。

SETTLE 試験での 50-100 mg 群で最も発現率が高かった有害事象はジスキネジアであり、次いで転倒であった。ジスキネジアの発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、5.8%及び 16.1%であり、50-100 mg 群でプラセボ群よりも 5%以上高かった。

以上より、サフィナミド群のジスキネジアの発現率は、プラセボ群と比較して 5%以上高かったが、50 mg 群と 100 mg 群で大きな差は認められず、試験間で同様であった。また、ジスキネジア以外の有害事象の発現傾向及び発現率も同様であった。

## 2.5.5.4.2.2 長期投与試験

ME2125-4 試験での 50-100 mg 群で最も発現率が高かった有害事象は、上咽頭炎 20.7%であり、次いでジスキネジア 17.7%であった。

016/018 試験合算での 50 mg 群及び 100 mg 群で最も発現率が高かった有害事象はジスキネジアであり、次いでパーキンソン病であった。ジスキネジアの発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、21.6%、30.5%及び 28.1%、パーキンソン病は 20.7%、20.6%及び 20.1%であった。ジスキネジアの発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群よりも 5%以上高かった。

以上より、国内外長期投与試験での発現率の高かった有害事象は、プラセボ対照試験と大きな違いはなく、サフィナミドの忍容性は長期投与においても良好であった。

#### 2.5.5.4.3 程度別有害事象

##### 2.5.5.4.3.1 プラセボ対照試験

ME2125-3 試験での程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 47.5%、44.4%及び 47.7%、中等度が 9.9%、14.3%及び 11.4%、重度が 1.4%、1.5%及び 2.3%であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 2.1%、3.8%及び 6.8%、中等度が 0%、4.5%及び 3.8%であった。いずれの投与群も重度の事象は認められなかった。

016 試験での程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 37.8%、33.2%及び 32.6%、中等度が 28.4%、32.3%及び 32.1%、重度が 8.6%、5.8%及び 7.1%であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 5.9%、10.8%及び 8.5%、中等度が 4.5%、9.4%及び 8.9%、重度が 2.3%、0.9%及び 1.8%であった。

SETTLE 試験での程度別有害事象発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、軽度が 40.7%及び 35.4%、中等度が 20.0%及び 30.7%、重度が 9.5%及び 7.7%であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50-100 mg 群でそれぞれ、軽度が 3.3%及び 6.2%、中等度が 2.2%及び 8.0%、重度が 0.4%及び 1.8%であった。

以上より、サフィナミド群のジスキネジアの程度別発現率は、プラセボ群と比較して大きな差は認められず、試験間で同様であった。また、ジスキネジア以外の有害事象の程度別発現率も同様であった。

##### 2.5.5.4.3.2 長期投与試験

ME2125-4 試験での程度別有害事象発現率は、軽度が 52.7%、中等度が 22.2%、重度が 3.4%であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、軽度が 12.3%、中等度が 5.4%であり、重度の事象は認められなかった。

016/018 試験合算での程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 33.3%、31.8%及び 31.7%、中等度が 41.0%、43.5%及び 42.9%、重度が 14.0%、12.1%及び 12.9%であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 10.4%、15.2%及び 15.2%、中等度が 7.7%、13.5%及び 10.7%、重度が 3.6%、1.8%及び 2.2%であった。

以上より、国内外長期投与試験でのジスキネジアを含めた有害事象の程度別発現率は、プラセボ対照試験と大きな違いは認められなかった。

#### 2.5.5.4.4 初回発現時期別有害事象

##### 2.5.5.4.4.1 プラセボ対照試験

ME2125-3 試験での投与 4 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、50 mg 群ではジスキネジア 7 名及び傾眠 3 名、100 mg 群ではジスキネジア 7 名及び幻視 4 名であった。投与 4 週以内にジスキネジアが発現した被験者数は、50 mg 群が 11 名中 7 名、100 mg 群が 14 名中 7 名であり、4 週以内の発現が多かった。



016 試験での投与 4 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、50 mg 群ではジスキネジア 14 名及び高血圧 4 名、100 mg 群ではジスキネジア 17 名及び悪心 5 名であった。投与 4 週以内にジスキネジアが発現した被験者数は、50 mg 群が 47 名中 14 名、100 mg 群が 43 名中 17 名であった。

SETTLE 試験での投与 4 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、50-100 mg 群ではジスキネジア 24 名及び悪心、尿路感染、傾眠が各 8 名であった。投与 4 週以内にジスキネジアが発現した被験者数は、50-100 mg 群が 44 名中 24 名であった。

以上より、投与 4 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、試験間で同様であった。

#### 2.5.5.4.4.2 長期投与試験

ME2125-4 試験でのジスキネジアの初回発現時期別被験者数は、投与 12 週以内が 24 名、投与 12 週超が 12 名であった。

016/018 試験合算でのジスキネジアの初回発現時期別被験者数は、50 mg 群では投与 12 週以内及び 24 週超でそれぞれ 30 名及び 38 名、100 mg 群では 25 名及び 38 名であった。

#### 2.5.5.4.5 有害事象の部分集団解析

国内外試験での、性別、年齢別（65 歳未満／以上）、BMI 別（22 kg/m<sup>2</sup> 未満／以上）、罹病期間別（10 年未満／以上）、レボドパ製剤の投与量別（450 mg/日未満／以上）及び併用抗パーキンソン病薬の種類別による部分集団における発現率を検討した。

国内外試験で、内因性及び外因性要因別のジスキネジアを含めた有害事象発現率は、背景因子別で大きな違いはなく、一定の傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.1.4）。

#### 2.5.5.4.6 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

##### 2.5.5.4.6.1 死亡

国内試験でサフィナミドが投与された 468 名のうち、1 名（0.2%）が溺死で死亡した。治験担当医師は不慮の事故と考え、因果関係は「関連なし」と判定された。

海外試験でサフィナミドが投与された 1037 名のうち、41 名（4.0%）が死亡した。41 名のうち、サフィナミドとの因果関係が否定できないと判定された死亡は 4 名で、死亡が 2 名、貧血、肺転移、肺炎、呼吸不全が 1 名、突然死が 1 名であった。

##### 2.5.5.4.6.2 その他の重篤な有害事象

国内試験でサフィナミドが投与された 468 名のうち、50 名（10.7%）に重篤な有害事象が発現した。50 名のうち、重篤な副作用が認められた被験者数は、10 名（2.1%）であった。重篤な副作用は、ジスキネジア、パーキンソン病及び幻視が各 2 名（0.4%）、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、急性肝炎、突発的睡眠、低血糖性意識消失、譫妄、不安障害、失禁が各 1 名（0.2%）であった。

海外試験でサフィナミドが投与された 1037 名のうち、214 名（20.6%）に重篤な有害事象が認められた。214 名のうち、重篤な副作用が認められた被験者数は、37 名（3.6%）であった。副作用は、転倒が 5 名（0.5%）で最も多く、次いでパーキンソン病が 3 名（0.3%）、死亡、過量投与、ジスキネジア、幻視、物質誘発性精神病性障害が各 2 名（0.2%）であった。

#### 2.5.5.4.6.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象とした。

国内試験でサフィナミドが投与された 468 名のうち、34 名（7.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。34 名のうち、副作用は、20 名（4.3%）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、ジスキネジアが 5 名（1.1%）で最も多く、次いで幻視が 3 名（0.6%）、浮動性めまい、幻覚が各 2 名（0.4%）であった。

海外試験でサフィナミドが投与された 1037 名のうち、88 名（8.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。88 名のうち、副作用は、48 名（4.6%）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、ジスキネジアが 11 名（1.1%）で最も多く、次いで錯感覚、幻視が各 3 名（0.3%）であった。

#### 2.5.5.4.7 特に関心のある有害事象

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サフィナミドを投与した際に注意すべき有害事象を特定するため、非臨床試験で異常所見が認められた事象、臨床試験で発現率が高い事象、既存抗パーキンソン病薬の添付文書に記載されている事象のうち、臨床上重要と考えられる事象について、国内外試験及び海外市販後での発現状況を検討した。その結果、添付文書で注意喚起すべき事象として、幻覚・妄想等の精神症状、突発的睡眠、衝動制御障害、悪性症候群、セロトニン症候群、起立性低血圧、ジスキネジア及び網膜変性を設定した。

##### 2.5.5.4.7.1 幻覚・妄想に関連する有害事象

国内試験でのサフィナミド群の幻覚・妄想に関連する有害事象の発現率は、4.5%（21 名/468 名）であり、幻視が 3.2%（15 名/468 名）で最も高く、次いで幻覚 1.1%（5 名/468 名）であった。

海外試験でのサフィナミド群の幻覚・妄想に関連する有害事象の発現率は、8.2%（85 名/1037 名）であり、幻覚が 4.9%（51 名/1037 名）で最も高く、次いで幻視が 2.2%（23 名/1037 名）であった。

海外市販後で多く報告された幻覚・妄想に関連する副作用は、錯乱状態及び幻覚であった。

ME2125-3 試験でのサフィナミド群の幻覚・妄想に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して高かったが、016 試験及び SETTLE 試験では、プラセボ群とサフィナミド群で差はなかった。

重篤な有害事象は、ME2125-3 試験及び 016 試験のサフィナミド群では認められず、SETTLE 試験での重篤な有害事象発現率は、プラセボ群 1.1%（3 名/275 名）、50-100 mg 群 0.7%（2 名/274 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、国内外試験のプラセボ群及びサフィナミド群で 0～2.3%と低率であった。

しかし、幻覚・妄想に関連する有害事象に起因する異常行動は、発現した場合に症状のコントロールが容易ではないため、注意喚起が必要と考えられた。

##### 2.5.5.4.7.2 突発的睡眠に関連する有害事象

国内試験でのサフィナミド投与による突発的睡眠に関連する有害事象の発現率は、3.0%（14 名/468 名）であり、傾眠が 2.1%（10 名/468 名）で最も高く、次いで突発的睡眠が 0.9%（4 名/468 名）であった。

海外試験でのサフィナミド投与による突発的睡眠に関連する有害事象の発現率は 4.8%（50 名/1037 名）であり、傾眠が 4.1%（43 名/1037 名）で最も高く、突発的睡眠が 0.1%（1 名/1037 名）であった。海外市販後で最も多く報告された突発的睡眠に関連する副作用は、傾眠であった。

国内外試験で発現した突発的睡眠に関連する有害事象は、重篤な有害事象や有害事象による投与中止は少ないものの、自動車の運転、機械の操作など危険を伴う作業に従事する場合のリスクとなる可能性があることから、注意喚起が必要と考えられた。

#### 2.5.5.4.7.3 衝動制御障害に関連する有害事象

国内試験でのサフィナミド投与による衝動制御障害に関連する有害事象の発現率は、0.2%（1名/468名）であり、性欲過剰であった。

海外試験でのサフィナミド投与による衝動制御障害に関連する有害事象の発現率は、0.9%（9名/1037名）で、性欲過剰が0.3%（3名/1037名）で最も高かった。海外市販後で最も多く報告された衝動制御障害に関連する副作用は、衝動制御障害であった。

国内外試験での衝動制御障害に関連する有害事象の発現率は低いものの、他の抗パーキンソン病薬で発現することが知られており、発現した場合、患者本人や家族の社会生活、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、注意喚起が必要と考えられた。

#### 2.5.5.4.7.4 悪性症候群に関連する有害事象

国内試験でのサフィナミド投与による悪性症候群に関連する有害事象の発現率は、0.2%（1名/468名）であった。

海外試験でのサフィナミド投与による悪性症候群に関連する有害事象の発現率は、0.1%（1名/1037名）であった。海外市販後では、悪性症候群に関連する副作用は報告されていない。

国内外試験での悪性症候群に関連する有害事象の発現率は低いものの、他の抗パーキンソン病薬で発現することが知られており、発現した場合、致死的な転帰に至る可能性があることから、注意喚起が必要と考えられた。

#### 2.5.5.4.7.5 セロトニン症候群に関連する有害事象

国内試験でのサフィナミド投与によるセロトニン症候群に関連する有害事象の発現はなかった。

海外試験でのサフィナミド投与によるセロトニン症候群に関連する有害事象の発現率は、0.1%（1名/1037名）であった。海外市販後では、セロトニン症候群に関連する副作用は2件報告された。

国内外試験でのセロトニン症候群に関連する有害事象の発現率は低いものの、他の抗パーキンソン病薬で発現することが知られており、発現した場合、致死的な転帰に至る可能性があることから、注意喚起が必要と考えられた。

#### 2.5.5.4.7.6 起立性低血圧に関連する有害事象

国内試験でのサフィナミド投与による起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、2.6%（12名/468名）であり、浮動性めまいが1.5%（7名/468名）で最も高く、次いで低血圧が1.1%（5名/468名）であった。

海外試験でのサフィナミド投与による起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、8.9%（92名/1037名）であり、浮動性めまいが4.8%（50名/1037名）で最も高く、次いで起立性低血圧が2.7%（28名/1037名）であった。海外市販後で最も多く報告された起立性低血圧に関連する副作用は、浮動性めまいであった。

国内外のプラセボ対照試験での起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群とサフィナミド群で差はなく、重篤な有害事象や有害事象による投与中止は少なかった。

以上より、サフィナミド投与により発現する起立性低血圧や低血圧は、臨床上問題となるものではないと考えられたが、本剤の投与対象となる患者の背景を踏まえると、転倒等のリスクについて注意喚起が必要と考えられた。

#### 2.5.5.4.7.7 ジスキネジアに関連する有害事象

国内試験でのサフィナミド投与によるジスキネジアに関連する有害事象の発現率は、14.3%（67名/468名）であり、ジスキネジアが13.0%（61名/468名）で最も高かった。

海外試験でのサフィナミド投与によるジスキネジアに関連する有害事象の発現率は、26.8%（278名/1037名）であり、ジスキネジアが23.2%（241名/1037名）で最も高かった。海外市販後で最も多く報告されたジスキネジアに関連する副作用は、ジスキネジアであった。

国内外のプラセボ対照試験でのジスキネジアの発現率は、プラセボ群と比較してサフィナミド群で高かったものの、50 mg 群と100 mg 群で発現率の増加はなく、重篤な事象の発現率の増加も認められなかった。また、有害事象による投与中止は0～1.8%と低率であった。

以上より、サフィナミド投与により発現するジスキネジアは、臨床上問題となるものではないと考えられたが、本剤又はレボドパ含有製剤の用量調節に関する注意喚起が必要と考えられた。

#### 2.5.5.4.7.8 網膜変性に関連する有害事象

ラットの反復投与毒性試験並びにマウス及びビラットのがん原性試験において、サフィナミドの用量及び期間に依存した網膜変性が認められたが、サル毒性試験では一貫して網膜変性は認められず、ラットで顕著な変化であった（2.4.5.1.3）。

海外臨床第III相試験で実施された眼科検査（視力、色覚、視野、眼底検査、光干渉断層撮影、網膜電図検査等）では、サフィナミド群とプラセボ群の結果に大きな違いはなかった（2.5.5.5.4）。

国内試験での網膜変性に関連する有害事象の発現率は、0.2%（1名/468名）であり、霧視であった。

海外試験での網膜変性に関連する有害事象の発現率は、14.9%（155名/1037名）であり、白内障が8.8%（91名/1037名）で最も高かった。

ME2125-3試験での網膜変性に関連する有害事象は、サフィナミド群で認められず、016試験及びSETTLE試験では、プラセボ群とサフィナミド群で差は認められなかった。

以上より、サフィナミド投与による網膜への影響は、臨床上問題となるものではないと考えられたが、国内外試験において、網膜に関連する疾患又はその既往のある患者は除外基準に設定したことから、これらの患者に対する注意喚起が必要と考えられた。

### 2.5.5.5 臨床検査及びバイタルサイン

#### 2.5.5.5.1 臨床検査

国内外プラセボ対照試験での各臨床検査値の平均値及び中央値のベースラインからの変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。国内外長期投与試験においても大きく変動した項目はなかった。

#### 2.5.5.5.2 バイタルサイン

国内外プラセボ対照試験での収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。国内外長期投与試験においても大きく変動した項目はなかった。

#### 2.5.5.5.3 心電図

国内外プラセボ対照試験における心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、QTcF 間隔）のベースラインからの変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

外国人健康成人男女を対象として、サフィナミド 100 mg 及び 350 mg を 1 日 1 回反復投与した結果、QTc 間隔延長作用は認められなかった（2.7.2.2.1.5）。

#### 2.5.5.5.4 眼科検査

国内健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（ME2125-1 試験）で実施された眼科検査では、異常所見は認められなかった。

海外臨床第 III 相試験で実施された、視力、色覚、視野、眼底検査、光干渉断層撮影、網膜電図検査等の各種眼科検査から得られた眼科検査パラメータ及び神経眼科専門医による中央判定結果を検討した結果、サフィナミド群とプラセボ群の結果に大きな違いはなかった。

#### 2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

##### 2.5.5.6.1 内因性要因

###### 2.5.5.6.1.1 主要背景因子

サフィナミドの安全性に及ぼす影響を性別、年齢別（65 歳未満／以上）、BMI 別（22 kg/m<sup>2</sup> 未満／以上）、パーキンソン病罹病期間別（10 年未満／以上）で比較した結果、内因性要因別の有害事象発現率に临床上問題となる違いはないものと考えられた。

###### 2.5.5.6.1.2 肝機能低下者

肝機能正常者、軽度及び中程度肝機能低下者（Child-Pugh A 及び B）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較した（28696 試験）。その結果、軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドの AUC<sub>0-∞</sub>は、肝機能正常者と比較して、それぞれ 32%及び 82%増加した。有害事象発現率は、肝機能正常者と肝機能低下者で差はなかった。1 名の被験者に重篤な有害事象「うっ血性心筋症」が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（2.7.6.12）。

以上より、肝機能正常者と肝機能低下者で有害事象発現率に差はなかったものの、中等度肝機能低下者では AUC 増加は 82%とその程度は大きいことから、サフィナミドを慎重に投与することが望ましいと考えられた。重度肝機能低下者での検討は実施していないが、中等度肝機能低下者よりもサフィナミド濃度の上昇が懸念されることから、重度肝機能低下者に対してサフィナミドの投与は避けることが望ましいと考えられた。

#### 2.5.5.6.1.3 腎機能低下者

腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較した（EMR-025 試験）。その結果、中等度及び重度腎機能低下者のサフィナミドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、腎機能正常者と比較して差はなかった。有害事象発現率は、腎機能正常者と腎機能低下者で差はなかった。重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった（2.7.6.11）。

以上より、腎機能低下者での用量調節は不要と考えられた。

#### 2.5.5.6.2 外因性要因の影響

サフィナミドの安全性に及ぼす影響をレボドパ製剤のベースライン投与量別（450 mg/日未満／以上）、併用抗パーキンソン病薬の種類別（レボドパ製剤併用、ドパミンアゴニスト併用、COMT 阻害剤併用等）で比較した結果、外因性要因別の有害事象発現率に臨床上問題となる違いはないものと考えられた。

#### 2.5.5.6.3 薬物相互作用

In vitro の検討から、サフィナミドの代謝には CYP3A4 が関与し、サフィナミドは CYP1A2 の阻害能及び誘導能、並びに CYP3A4 の誘導能を有する可能性が示唆された。しかし、薬物動態への影響は僅かであり、臨床使用上で問題になるものではないと考えられた（2.7.2.3.5）。

#### 2.5.5.6.4 妊娠及び授乳婦

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を対象とした国内外試験において、妊婦、授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性は除外基準に設定した。また、妊娠又は授乳中の女性に対するサフィナミドの臨床試験は実施されていない。

非臨床試験において、サフィナミド単独及びレボドパ／カルビドパとの併用により、催奇形性を示唆する所見が認められた。また、ラットにおいてサフィナミドが乳汁中へ移行することが示唆された（2.4.4.6）。

以上より、サフィナミドの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはサフィナミドを投与するべきではないと考えられた。また、授乳中の女性へサフィナミドを投与することは避けるべきであると考えられた。

#### 2.5.5.6.5 過量投与

国内外試験ともに、明らかな過量投与は報告されていない。

なお、海外試験では、サフィナミド 200 mg/日を服用した 2 名が報告されている。1 名には転倒、悪心及びすくみ現象が発現し、もう 1 名には錯乱状態、傾眠及び記憶障害が発現したがいずれも回復した。また、EMR-023 試験では、サフィナミド群に登録された 15 名が 300 mg/日投与され、15 名中 12 名はサフィナミド 300 mg が約 6 週間継続投与された。重篤な有害事象は 4 名（黄斑浮腫、潰瘍性大腸炎、肋骨骨折、湿疹）に認められ、サフィナミドとの因果関係は、黄斑浮腫以外は否定された。潰瘍性大腸炎以外は回復が確認された。

#### 2.5.5.6.6 薬物乱用

薬物乱用の評価を目的とした臨床試験は実施されていない。

国内試験では、投与中に発現した薬物乱用に関連する有害事象はなく、海外試験では、1037 名中 4 名（0.4%）に過量投与（2 名）及び物質誘発性精神病性障害（2 名）が発現した。

海外市販後で報告された薬物乱用に関連する副作用は、離脱症候群（1 件）とドーパミン調節障害症候群及び過量投与（各 1 件）であった。

非臨床試験の結果、サフィナミドが精神依存性を示す可能性は低いものと考えられた（2.6.6.8.4）。

以上より、薬物乱用の評価を目的とした臨床試験は国内外で実施されていないが、サフィナミドが薬物乱用を誘発する可能性は低いと考えられた。

#### 2.5.5.6.7 離脱症状及び反跳現象

国内試験では離脱に関連する有害事象は認められなかった。海外試験では 1037 名中 1 名に物質誘発性精神病性障害が発現した。

非臨床試験の結果、身体依存性を示す可能性は低いものと考えられた（2.6.6.8.4）。

以上より、サフィナミドが離脱症状及び反跳現象を誘発する可能性は低いと考えられた。

#### 2.5.5.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

サフィナミドの自動車運転及び機械操作に対する影響を評価した臨床試験は実施されていない。

国内外試験では、自動車運転及び機械操作に対して影響を及ぼす可能性のある有害事象の発現率は低かったが、抗パーキンソン病薬の添付文書で、眠気、前兆のない突発的睡眠が起こることが注意喚起されている。

以上より、自動車の運転、高所での作業等の危険を伴う作業には従事させないよう、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載することとした。

#### 2.5.5.7 市販後データ

サフィナミドは、中期～後期の運動症状の日内変動を有する特発性パーキンソン病患者に対するレボドパ併用の条件で 2015 年 2 月に欧州で初めて承認され、2018 年 7 月現在、米国を含む世界 15 ヶ国で発売されている。また、最新の Periodic Safety Update Report（PSUR；調査期間 2017 年 8 月 25 日～2018 年 2 月 24 日）に基づく市販後のサフィナミドの総投与患者数は、71,325 patient-years と推定される【5.3.6-01】。

海外市販後の 2015 年 2 月 24 日から 2018 年 2 月 24 日までに報告された重篤な副作用は 355 件であった。最も多い事象は、状態悪化 14 件、次いでジスキネジアが 11 件、転倒及びパーキンソン病が各 9 件であり、国内外臨床試験と大きく変わらないことから、市販後でも特に注意すべき安全性上の懸念はないと考えられた。



### 2.5.5.8 安全性の結論

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を対象とした臨床試験成績から、wearing off 現象を有するパーキンソン病患者に対するサフィナミドの安全性について以下の結論を得た。

- ・ 国内プラセボ対照試験でプラセボ群と比較してサフィナミド群で発現率が高かった有害事象は、ジスキネジアのみであった。ジスキネジアはサフィナミド投与初期に多く発現し、発現率及び程度は、50 mg 群と 100 mg 群で大きな差はなかった。有害事象による投与中止は約 1%以下で、忍容性に問題はなかった。
- ・ 国内長期投与試験でサフィナミドの投与期間の延長に伴い、発現率及び程度が増加する有害事象は見られず、サフィナミド 50～100 mg/日投与時の忍容性は、長期投与においても良好であった。
- ・ サフィナミドを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へ投与した際の重要なリスクは、「幻覚等の精神症状」、「傾眠及び突発的睡眠」、「衝動制御障害」、「悪性症候群」、「セロトニン症候群」、「起立性低血圧」、「ジスキネジア」、「網膜に関連する疾患」及び「肝機能障害患者」の 9 点で、適切な注意喚起が必要と考えられた。
- ・ 国内外試験成績を比較検討した結果、日本人と外国人で安全性プロファイルに顕著な違いはなく、日本人にのみ高頻度で発現する有害事象は認められなかった。

以上より、wearing off 現象を有するパーキンソン病患者に対するレボドパ製剤とサフィナミドとの併用療法は、サフィナミド 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、wearing off 現象を有するパーキンソン病患者に対する良好な安全性及び忍容性が確認された。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

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。

パーキンソン病は、振戦や筋強剛が片側の上肢又は下肢から始まり、その後同側他肢、次いで反対側の上肢又は下肢へと進展していく。また、運動症状以外にも、多彩な自律神経症状や精神症状、睡眠障害等の非運動症状が認められる<sup>1)</sup>。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療

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。国内でのパーキンソン病の診療・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<sup>1)</sup>が公表され、パーキンソン病を早期と進期に分けて治療アルゴリズムが提唱されている (2.5.1.1.3)。

### 2.5.6.2 ベネフィット

サフィナミドは、これまでの臨床試験から以下のような特徴が見い出され、レボドパ製剤及びレボドパ製剤に加えてその他の抗パーキンソン病薬で治療を受けている wearing off 現象を有するパーキンソン病患者に対する新たな選択肢となるものと考えられた。

#### 2.5.6.2.1 Wearing off 現象を有する患者において日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない on 時間を増加する

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、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おいて、サフィナミド投与により、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 時間は有意に増加し、その効果は投与 2~4 週後から認められた。

ME2125-3 試験の結果、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プラセボ群との最小二乗平均の差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.39 時間及び 1.66 時間であり、プラセボ群と比較して投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫した有意な増加が認められた。最終評価時における 1 日平均 on 時間のレスポンス率 (ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合) のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 22.4% 及び 36.0% であり、プラセボ群と比較して有意に高かった。

サフィナミドの on 時間増加効果は、主要な背景因子、パーキンソン病の重症度等の影響を受けなかった。また、wearing off 現象を有するパーキンソン病では、抗パーキンソン病薬の様々な組合せにより治療されるが、併用された他の抗パーキンソン病薬の影響を受けなかった。

以上より、主要評価項目と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、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とって、有益な on 時間の増加であると考えられることから、サフィナミドは臨床的に高い有用性を有すると考えられた。

#### 2.5.6.2.2 Wearing off 現象を有する患者において on 時の運動機能を改善する

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、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おいて、サフィナミド投与により、UPDRS Part III（on 時）合計スコアは有意に減少した。

ME2125-3 試験の結果、最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との最小二乗平均の差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-4.06 及び-4.18 であり、有意な減少が認められた。その効果は投与 4 週後から認められ、投与 24 週後で最大となった。症状別（振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害・歩行障害）の変化量を求めた結果、振戦は 100 mg 群で、筋強剛、動作緩慢はいずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意な減少が認められ、サフィナミドは様々な on 時の運動症状を改善することが示された。最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのレスポンス率（ベースラインから 30%以上改善した被験者の割合）のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 28.1%及び 25.3%であり、プラセボ群と比較して有意に高かった。

Wearing off 現象を有するパーキンソン病患者では、on 時間の増加だけでなく、on 時の運動機能の改善が必要な患者が存在し、ME2125-3 試験においても UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースライン値の平均は約 20、スコアが 10 以上の被験者は全体の 8 割以上（343 名/395 名）であった。

以上より、on 時間の増加効果に加えて、on 時の運動機能改善効果が必要な患者にとってサフィナミドは有用であると考えられた。

#### 2.5.6.2.3 Wearing off 現象を有する患者において on 時間の増加効果及び on 時の運動機能改善効果は長期投与でも安定して持続する

国内（ME2125-4 試験）及び海外（018 試験）で実施された長期投与試験の結果から、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おいて、サフィナミド 1 日 1 回 50 mg 又は 100 mg 投与により、長期にわたり 1 日平均 on 時間の増加及び UPDRS Part III（on 時）合計スコアの減少が認められた。

018 試験での最終評価時（投与 102 週後）における 1 日平均 on 時間の変化量のプラセボ群との最小二乗平均の差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.67 時間及び 0.85 時間であり、プラセボ群と比較して有意な増加が認められた。サフィナミドの on 時間増加効果は投与 4 週後から発現し、最長 2 年にわたる長期投与でも安定して持続した。

国内非盲検試験（ME2125-4 試験）では、203 名のうち 142 名が 52 週間の投与を完了し、投与 52 週後の 1 日平均 on 時間の変化量の平均値は 1.42 時間であった。また、投与 52 週後の UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量の平均値は-6.20 であった。サフィナミドの on 時間の増加効果及び UPDRS Part III（on 時）合計スコアの減少効果は減弱することなく持続した。

#### 2.5.6.2.4 ドパミン賦活作用（MAO-B 阻害作用）に加えて非ドパミン作動性作用（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

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、サフィナミドは、wearing off 現象を有するパーキンソン病患者において、on 時間の増加効果及び on 時の運動機能改善効果を有することが示されている。ドパミン賦活作用を有する MAO-B 阻害薬は、脳内でドパミン濃度を増加させることにより、また COMT 阻害薬は、末梢でレボドパ濃度を増加させることで脳内ドパミン濃度が増加することにより、wearing off 現象を改善すると考えられている。サフィナミドで認められた on 時間の増加効果は、主に MAO-B 阻害作用を介したドパミン賦活作用によるものと考えられた。

一方、on 時の運動機能改善効果は、非ドパミン系薬剤（ゾニサミド、イストラデフィリン）で臨床的に認められている。サフィナミドは、MAO-B 阻害作用に加えて非ドパミン作動性作用（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）を有することが、非臨床での in vitro 及び in vivo 試験で認められている。また、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」<sup>20)</sup>では、サフィナミドは「MAO-B 阻害薬+チャネル阻害薬」として分類され、運動症状の日内変動の治療に対して有効であり、臨床上有用とされている。レボドパ併用下で wearing off 現象を有するパーキンソン病患者において、臨床的に認められた顕著な on 時の運動機能改善効果は、サフィナミドの持つ非ドパミン作動性作用（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）によるものと考えられた。

また、サフィナミドは、国内（ME2125-3 試験）及び海外（016 試験、SETTLE 試験）試験において、運動機能改善効果以外にも UPDRS Part I（精神活動・行動・気分）合計スコアや UPDRS Part II（日常生活活動）（off 時）合計スコアの減少効果も認められており、これらの作用についても、サフィナミドの持つ非ドパミン作動性作用によるものと考えられた。

#### 2.5.6.2.5 他剤との併用でも相互作用を受けにくく、食事の影響を受けない

サフィナミドは CYP3A4 で代謝されることが in vitro 試験の結果から示唆されたが、CYP3A4 の阻害剤（ケトコナゾール）との併用によるサフィナミドの薬物動態への顕著な影響は認められなかった。また、てんかん患者を対象とした臨床試験（010 試験）の結果、CYP3A4 の誘導剤となる抗てんかん薬（フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン及びオクスカルバゼピン）との併用によるサフィナミドの血中濃度への明確な影響は認められなかった。サフィナミドの代謝経路には、CYP3A4 により NW-1689 に代謝される経路以外に、細胞質アミダーゼにより NW-1153、さらには NW-1689 に代謝される複数の代謝経路が存在しており、サフィナミドの代謝が CYP3A4 の阻害剤や誘導剤の影響を受けにくい理由と考えられた。

日本人健康成人男性での食事の影響試験（ME2125-5 試験）の結果、サフィナミドの薬物動態は食事の有無で違いはなかった。

パーキンソン病患者の多くは高齢者であり、パーキンソン病以外にも合併症治療のために複数の薬剤を併用していることが多いと考えられる。サフィナミドは、他剤併用時の薬物相互作用の可能性が低く、食事の影響がないことから、併用薬や食事のタイミングに対する制限がなく、使用しやすい薬剤であると考えられた。

#### 2.5.6.2.6 MAO-B への選択性が高く 1 日 1 回投与可能な MAO-B 阻害薬である

海外で実施されたチラミンとの相互作用を検討した試験の結果、サフィナミドによるチラミンの昇圧作用の増強の程度は、セレギリンより低く、MAO-B への選択性が高いことが示された。

また、日本人健康成人男性における反復投与試験（ME2125-1 試験）の結果、サフィナミドの半減期は約 20 時間であり、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比較試験で 1 日 1 回投与により有効性が示された。

以上より、MAO-A 阻害に伴う副作用の懸念が少なく、1 日 1 回投与が可能なことから、使用しやすい薬剤であると考えられた。

### 2.5.6.3 リスク

#### 2.5.6.3.1 幻覚、妄想等の精神症状

サフィナミド投与による幻覚・妄想に関連する有害事象の発現率は、国内試験では 4.5%（21 名/468 名）であり、幻視が 3.2%（15 名/468 名）で最も高く、次いで幻覚が 1.1%（5 名/468 名）であった。海外試験では 8.2%（85 名/1037 名）であり、幻覚が 4.9%（51 名/1037 名）で最も高く、次いで幻視が 2.2%（23 名/1037 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、0～2.3%と低率であった。

幻覚・妄想等の精神障害はパーキンソン病の進行及び抗パーキンソン病薬の長期使用中に発現率が上昇するとの報告があり<sup>24),25)</sup>、症状のコントロールは容易ではない。このため、多くの抗パーキンソン病薬の添付文書にて重大な副作用として注意喚起されている。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも幻覚等の精神症状を重要な特定されたリスクに設定した。また、減量や投与の中止等、適切な対応が必要と考え、添付文書の「重大な副作用」に記載することとした。

#### 2.5.6.3.2 突発的睡眠

サフィナミド投与による突発的睡眠に関連する有害事象の発現率は、国内試験では 3.0%（14 名/468 名）であり、傾眠が 2.1%（10 名/468 名）で最も高く、次いで突発的睡眠が 0.9%（4 名/468 名）であった。海外試験では 4.8%（50 名/1037 名）であり、傾眠が 4.1%（43 名/1037 名）で最も多かった。国内外試験での突発的睡眠に関連する有害事象は、重篤な有害事象や有害事象による投与中止は少ないものの、自動車の運転、機械の操作、高所での作業など危険を伴う作業に従事する場合のリスクとなる可能性がある。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも傾眠及び突発的睡眠を重要な特定されたリスクに設定した。また、減量や投与の中止等、適切な対応が必要と考え、添付文書の「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」に記載することとした。

#### 2.5.6.3.3 衝動制御障害

サフィナミド投与による衝動制御障害に関連する有害事象の発現率は、国内試験では 0.2%（1 名/468 名）、海外試験では 0.9%（9 名/1037 名）であり、性欲過剰が国内 0.2%（1 名/468 名）、海外 0.3%（3 名/1037 名）で最も高かった。国内外試験での衝動制御障害に関連する有害事象の発現率は低いものの、他の抗パーキンソン病薬で発現することが知られており、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。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも衝動制御障害を重要な特定されたリスクに設定した。また、減量や投与の中止等、適切な対応が必要と考え、添付文書の「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」に記載することとした。

#### 2.5.6.3.4 悪性症候群

サフィナミド投与による悪性症候群の発現率は、国内試験では 0.2%（1 名/468 名）、海外試験では 0.1%（1 名/1037 名）であった。国内外試験での悪性症候群の発現率は低いものの、他の抗パーキンソン病薬で発現することが知られており、発現した場合、致死的な転帰に至る可能性がある。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも悪性症候群を重要な潜在的リスクに設定した。また、発現した場合、適切な対応が必要と考え、添付文書の「重大な副作用」に記載することとした。

#### 2.5.6.3.5 セロトニン症候群

サフィナミド投与によるセロトニン症候群の発現は、国内試験ではなかったが、海外試験での発現率は、0.1%（1 名/1037 名）であった。国内外試験でのセロトニン症候群の発現率は低いものの、他の抗パーキンソン病薬で発現することが知られており、発現した場合、致死的な転帰に至る可能性がある。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でもセロトニン症候群を重要な特定されたリスクに設定した。また、発現した場合、適切な対応が必要と考え、添付文書の「重大な副作用」に記載することとした。

#### 2.5.6.3.6 起立性低血圧

サフィナミド投与による起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、国内試験では 2.6%（12 名/468 名）であり、浮動性めまいが 1.5%（7 名/468 名）で最も高く、次いで低血圧が 1.1%（5 名/468 名）であった。海外試験では、8.9%（92 名/1037 名）であり、浮動性めまいが 4.8%（50 名/1037 名）で最も高く、次いで起立性低血圧が 2.7%（28 名/1037 名）であった。国内外試験での起立性低血圧に関連する有害事象は、重篤な有害事象や有害事象による投与中止は少ないものの、本剤の投与対象となる患者の背景を踏まえると、転倒等のリスクとなる可能性がある。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも起立性低血圧を重要な潜在的リスクに設定した。また、減量や投与の中止等、適切な対応が必要と考え、添付文書の「重要な基本的注意」に記載することとした。

#### 2.5.6.3.7 ジスキネジア

サフィナミド投与によるジスキネジアの発現率は、国内試験では 13.0%（61 名/468 名）、海外試験では 23.2%（241 名/1037 名）であった。国内外のプラセボ対照試験でのジスキネジアの発現率は、プラセボ群と比較していずれの投与群も 6.2～10.3%の範囲で高かった。しかし、ジスキネジア発現例の多くは、レボドパの減量や処置なく投与継続可能であり、投与中止に至った有害事象の発現率は、0～1.8%と低率であった。また、サフィナミド 50 mg 群と 100 mg 群で発現率の増加はなく、重篤な事象の発現率の増加も認められなかった。

国内外のプラセボ対照試験では、有効性評価として実施した症状日誌にてジスキネジア（日常生活に支障あり、日常生活に支障なし）の評価を行った。いずれの試験においても日常生活への支障を問

わず、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg 投与により、プラセボ群に対して有意なジスキネジアの発現時間の増加は認められなかった。

サフィナミドは薬理作用として脳内ドパミン量の増加作用を有するため、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。したがって、医薬品リスク管理計画書でもジスキネジアを重要な特定されたリスクに設定した。また、ドパミン作動性の副作用発現時には、本剤又はレボドパ含有製剤の用量を調節することが必要と考え、「用法・用量に関連する注意」に記載することとした。

#### 2.5.6.3.8 特別な患者におけるリスク

##### 2.5.6.3.8.1 肝機能障害患者

肝機能正常者、軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh A 及び B）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較した（28696 試験）。その結果、軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドの  $C_{max}$  は、肝機能正常者と比較して大きな差は認められなかったが、 $t_{1/2}$  は肝機能障害の程度に伴って延長し、軽度及び中等度肝機能低下者の  $AUC_{0-\infty}$  は、肝機能正常者と比較して、それぞれ 32% 及び 82% 増加した。軽度肝機能低下者の AUC 増加は 32% とその程度は小さく、用量調節の必要はないと考えられた。中等度肝機能低下者では AUC 増加は 82% とその程度は大きいことから、中等度肝機能低下者に対しては、増量を最小限にとどめ、患者の状態を十分に観察するなど、有害事象の発現に注意する必要があると考えられた。重度肝機能低下者での検討は実施していないが、中等度肝機能低下者よりもサフィナミド濃度の上昇が懸念されることから、重度肝機能低下者に対してサフィナミドの投与は避けることが望ましいと考えられた。

本剤は、軽度又は中等度の肝機能障害患者への使用が想定されるが、臨床試験において得られている情報は限られていることから、医薬品リスク管理計画書でも肝機能障害患者での安全性を重要な不足情報に設定した。また、重度の肝機能障害のある患者へのサフィナミドの投与を「禁忌」とするとともに、中等度の肝機能障害のある患者へサフィナミドを投与する場合の注意を添付文書の「用法・用量に関連する注意」及び「肝機能障害患者」の項に記載することとした。

##### 2.5.6.3.8.2 妊婦、産婦、授乳婦におけるリスク

妊娠又は授乳中の女性に対するサフィナミドの臨床試験は実施されていない。また、乳汁中への移行についてはヒトでの試験は行われていない。

非臨床試験では、サフィナミド単独及びレボドパ／カルビドパとの併用により、催奇形性を示唆する所見が認められた。また、非臨床試験でサフィナミドが乳汁中へ移行することが示唆されている。

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へのサフィナミドの投与を「禁忌」とするとともに、授乳中の女性へサフィナミドを投与する場合の注意を、添付文書の「授乳婦」の項に記載することとした。

##### 2.5.6.3.8.3 網膜に関連する疾患又はその既往を有する患者

非臨床試験では、げっ歯類特異的な現象であると考えられる網膜変性が認められている。

国内外の臨床試験では、サフィナミド群とプラセボ群で網膜に関連する有害事象の発現率に違いはなかったが、網膜に関連する疾患又はその既往を有する患者は除外された。

以上より、サフィナミド投与による網膜への影響は、臨床上問題となるものではないと考えられたが、医薬品リスク管理計画書でも網膜に関連する疾患を重要な潜在的リスクに設定し、網膜に関連す



る疾患及びその既往を有する患者へサフィナミドを投与する場合の注意を添付文書の「合併症・既往歴等のある患者」の項に記載することとした。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内外の臨床試験に基づくベネフィット及びリスクの評価より、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、日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない on 時間を増加させるベネフィットを有すると考えられた。

また、レボドパ併用下で wearing off 現象を有するパーキンソン病患者において認められた顕著な on 時の運動機能改善効果に加え、UPDRS Part I（精神活動・行動・気分）合計スコアや UPDRS Part II（日常生活活動）（off 時）合計スコアの減少効果が見られたことは、サフィナミドの持つ非ドパミン作動性作用（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）が関与するものと考えられた。

以上より、サフィナミドはドパミン作動性作用と非ドパミン作動性作用を併せ持つ新規な作用機序を有することから、パーキンソン病患者に対して新たな選択肢を提供できると考えられた。

国内外の臨床試験では、サフィナミドの安全性に大きな問題は認められなかったが、注意すべき有害事象、海外の市販後及び類薬での報告から、以下を重要な特定されたリスク、重要な潜在的なリスク及び重要な不足情報として特定した。

##### 重要な特定されたリスク

- ・ 精神症状（幻覚等）
- ・ 傾眠及び突発的睡眠
- ・ 衝動制御障害
- ・ セロトニン症候群
- ・ ジスキネジア

##### 重要な潜在的なリスク

- ・ 悪性症候群
- ・ 起立性低血圧
- ・ 網膜に関連する疾患

##### 重要な不足情報

- ・ 肝機能障害患者での安全性

これらのリスクに対し、通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査を実施し、また、パーキンソン病患者（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・突発的睡眠、ジスキネジア及び網膜関連疾患に対しては一般使用成績調査を実施することとした。さらに、添付文書及び患者向医薬品ガイド等にて注意喚起することでリスクを最小化できると考えた。

以上より、サフィナミドはレボドパ含有製剤を併用中のパーキンソン病患者に対するベネフィットを提供できる上、リスクは医薬品リスク管理計画の実施や添付文書及び患者向医薬品ガイド等で注意喚起等により最小化できると考えられることから、本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本

剤をパーキンソン病治療の選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考ええる。

## 2.5.7 参考文献

- 1) 【5.4-01】 Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug; 24(11): 1641-9.
- 2) 【5.4-02】 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 26 年患者調査 (傷病分類編). パーキンソン病. 2014; p41.
- 3) 【5.4-03】 Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov; 29(13): 1583-90.
- 4) 【5.4-04】 Kieburtz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord*. 2013 Jan; 28(1): 8-13.
- 5) 【5.4-05】 Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun; 51(6): 745-52.
- 6) 【5.4-06】 柳澤 信夫. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班: 厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準. 1995 年度研究報告書 1996, p22-7.
- 7) 【5.4-07】 Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct; 30(12): 1591-601.
- 8) 【5.4-08】 Winogrodzka A, Booij J, Wolters ECh. Disease-related and drug-induced changes in dopamine transporter expression might undermine the reliability of imaging studies of disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Dec; 11(8): 475-84.
- 9) 【5.4-09】 Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2005 Jun; 109(6): 583-8.
- 10) 【5.4-10】 Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 2012 Jun; 46(3): 527-52.
- 11) 【5.4-11】 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編集. 日本神経学会監修. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 医学書院. 2018.
- 12) 【5.4-12】 Mizuno Y, Kondo T; Japanese Istradefylline Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Jul; 28(8): 1138-41.
- 13) 【5.4-13】 Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R, et al. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: A randomized, double-blind study. *Mov Disord*. 2015 Sep; 30(10): 1343-50.
- 14) ノウリアスト錠 20 mg 添付文書 協和発酵キリン株式会社 2015 年 10 月改訂 (第 3 版). (添付なし)
- 15) トレリーフ錠 25 mg 添付文書 大日本住友製薬株式会社 2018 年 7 月改訂 (第 9 版). (添付なし)
- 16) 【5.4-14】 Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Damier P, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014 Jan; 82(4): 300-7.
- 17) 【5.4-15】 Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan; 301(1): 63-73.

- 18) 【5.4-16】 Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug; 355(9): 896-908.
- 19) 【5.4-17】 Ahmed I, Bose SK, Pavese N, Ramlackhansingh A, Turkheimer F, Hotton G, et al. Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain*. 2011 Apr; 134: 979-86.
- 20) 【5.4-18】 Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Mar; 23.
- 21) 【5.4-19】 Goren T, Adar L, Sasson N, Weiss YM. Clinical pharmacology tyramine challenge study to determine the selectivity of the monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor rasagiline. *J Clin Pharmacol*. 2010 Dec; 50(12): 1420-8.
- 22) 【5.4-20】 Malik M. Facts, fancies and follies of drug-induced QT/QTc interval shortening. *Br J Pharmacol*. 2010 Jan; 159(1): 70-6.
- 23) 【5.4-21】 Shah RR. Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. *Br J Pharmacol*. 2010 Jan; 159(1): 58-69.
- 24) 【5.4-22】 Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1996 Dec; 53(12): 1265-8.
- 25) 【5.4-23】 中村 靖、好永 順二、遠藤 詩郎. パーキンソン病における levodopa 長期治療に伴う特殊症状—多変量解析を用いた検討— *臨床神経学* 1997; 37(6): 469-75.