目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザイン 5
2.7.3.1.2 統計解析 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 ME2125-3 試験（ブリッジング試験）〔5.3.5.1-01〕 9
2.7.3.2.2 016 試験（ブリッジング対象試験）〔5.3.5.1-02〕 10
2.7.3.2.3 SETTLE 試験〔5.3.5.1-03〕 11
2.7.3.2.4 018 試験〔5.3.5.1-10〕 12
2.7.3.2.5 ME2125-4 試験〔5.3.5.2-01〕 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 20
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 48
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.4.1 海外の承認用法・用量 55
2.7.3.4.2 国内の推奨用法・用量の検討 55
2.7.3.4.3 肝機能障害患者における投与量の調節 57
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 57
2.7.3.5.1 1 日平均 on 時間の変化量 57
2.7.3.5.2 UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量 59

略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
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 plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	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
$AUC_{0-\infty}$	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
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CGI-I	Clinical Gobal Impression-Improvement	－
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity of Illness	－
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COMT	catechol-*O*-methyltransferase	カテコール-*O*-メチル基転移酵素
CRE	creatinine	クレアチニン
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DA	dopamine agonist	ドパミンアゴニスト
DRS	Dyskinesia Rating Scale	ジスキネジア評価尺度
ECG	electrocardiogram	心電図
ENT	entacapone	エンタカポン
EQ-5D	Euro-Qol 5 Dimension	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GRID-HAMD	GRID-Hamilton Depression Rating Scale	GRID ハミルトンうつ病評価尺度
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全症候群ウイルス
HRU	Health Resource Utilization	－
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
LOCF	last observation carried forward	－
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society	－
mITT	Modified Intent-to-Treat	－
MMRM	mixed model for repeated measures	繰り返し測定による混合効果モデル
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence	－
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
PGIC	The Patient’s Global Impression of Change	－
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate (Fridericia)	Fridericia の補正式による補正 QT

略語一覧（続き）

略語	省略しない用語	説明又は定義
SNRI	serotonin noradrenalin reuptake inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取込み阻害薬
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	パーキンソン病統一スケール
wn-	weight nomarized-	体重補正

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

サフィナミドの有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

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 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（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）の試験成績に基づいて評価した。

本承認申請では、ME2125-3 試験を 016 試験のブリッジング試験と位置づけ、サフィナミドの用量反応関係を日本人と外国人で比較した。外国人データの外挿可能性に関する検討結果は 2.7.3.3.2.2 に記載した。

有効性を評価した各試験の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.3-1 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 a)
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

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

2.7.3.1.1 試験デザイン

有効性を評価した臨床試験のうち、ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験及び 018 試験は、いずれもプラセボ対照二重盲検試験であり、ME2125-4 試験は非盲検非対照試験であった。試験デザインの詳細を以下に示した。

2.7.3.1.1.1 対象患者の選択

有効性を評価した臨床試験の主な選択・除外基準を表 2.7.3-2 に示した。

国内外いずれの試験も、レボドパ製剤を服用しており、wearing off（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。年齢は、国内試験では 30 歳以上、海外試験では 30～80 歳の被験者を対象とした。また、ベースライン時の 1 日平均 off 時間については、国内試験では 2 時間以上、海外試験では 1.5 時間超の被験者を対象とした。その他対象とする被験者のパーキンソン病罹病期間や改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類のスコアに若干の違いはあるが、選択基準はおおむね類似していた。また、除外基準でも、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、おおむね類似しており対象とする被験者には大きな違いはなかった。

表 2.7.3-2 主な選択・除外基準

国内（ME2125-3 試験、ME2125-4 試験）	海外（016 試験、018 試験）	海外 SETTLE 試験
主な選択基準		
UK Parkinson's Disease Society Brain Bank の臨床的診断基準に合致し、パーキンソン病と診断されている	病歴及び神経学的検査に基づきパーキンソン病と診断されている	
同意取得時の年齢が 30 歳以上	年齢 30～80 歳	
	罹病期間 5 年超	罹病期間 3 年超
過去 24 週間以上レボドパ製剤を服用していて、予測できる薬効消失時の wearing off 現象が見られる	レボドパに対して反応性があり、安定してレボドパ製剤を服用している（レボドパ製剤を 1 日 4～10 回）	レボドパに対して反応性があり、安定してレボドパ製剤を服用している
ベースライン時の 1 日平均 off 時間が 2 時間以上	運動症状の日内変動を有し、1 日平均 off 時間が 1.5 時間超	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類で重症度が 2～4（off 時）	改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類で重症度が 1～4（off 時）	
主な除外基準		
	特発性パーキンソン病以外のパーキンソニズムの徴候を有する患者	
	進行期パーキンソン病であり、重度の disabling peak dose ジスキネジア又は biphasic ジスキネジアが発現していること、症状に予測できない変動又は大幅な変動が生じていること、又はその両者が見られる患者	
過去 24 週以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者		
・臨床検査値が以下の患者 -AST、ALT：基準値上限 1.5 倍以上 -BUN、CRE：基準値上限 2 倍以上 ・先天性 QT 短縮症候群のある患者 ・心電図検査で QTcF 間隔が< 350 msec、又は > 470 msec、若しくは重篤な異常所見を有している患者	・病歴、身体的検査、心電図又は診断的臨床検査から治験責任医師が臨床的に意味を持つと考える異常が見られる患者 ・II 又は III 度の房室ブロック若しくは洞不全症候群、コントロールされていない心房細動、重度の狭心症又は不安定狭心症、うっ血性心不全、スクリーニング前 3 ヶ月以内の心筋梗塞、又は Bazett の補正式に基づく補正 QT 間隔（QTc）が 450 msec 以上（男性）又は 470 msec（女性）以上等、重大な ECG 異常を有する患者	
精神疾患（統合失調症、精神病性うつ病等）の既往を有する患者。ただし、パーキンソン病に伴う精神症状を除く	・過去又は現在、精神病（統合失調症又は精神病性うつ病等）の病歴を有するか、UPDRS Part I の項目 2（思考障害）又は項目 3（抑うつ状態）のスコアが 3 以上の患者 ・GRID-HAMD スコアが 17 を超える抑うつ状態である患者	
MMSE スコアが 23 点以下の者	MMSE のスコアが 22 点未満か UPDRS Part I の項目 1（精神機能）が 3 以上の認知症又は認知機能障害の患者	

表 2.7.3-2 主な選択・除外基準（続き）

国内（ME2125-3 試験、ME2125-4 試験）	海外（016 試験、018 試験）	海外 SETTLE 試験
悪性症候群の既往のある患者		
過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者	腫瘍性疾患を有し現在活動性であるか、寛解して 1 年未満の患者	
	HIV 感染と診断されたか、B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎コア抗体（B 型肝炎表面抗体は陰性）又は C 型肝炎抗体の検査結果が陽性の患者	HIV 感染と診断されたか、C 型肝炎抗体又は B 型肝炎表面抗原の検査結果が陽性の患者
		伝染性の海綿状脳症を疑う徴候及び症状を有する患者、又は罹患している家族がいる患者
過去 12 週以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、タペンタドール、レセルピン、メチルドパの投与を受けた患者	・スクリーニング来院時に MAO 阻害薬、三環系抗うつ薬又は SNRI によってうつ病の治療を受けている患者。ただし SSRI は、投与量を可能な限り低く保ち、本治験期間全体を通してその投与量を維持するのであれば使用可 ・スクリーニング来院の前 4 週間以内にオピオイドによる治療を受けた患者	スクリーニング来院の前 8 週間以内にオピオイド、SNRI、三環系抗うつ薬、MAO 阻害薬を投与されている患者。デキストロメトルファンは咳治療に用いる場合のみ併用可
	・スクリーニング来院の前 4 週間以内に、薬剤代謝酵素を大幅に阻害するか誘導することが判明している何らかの薬剤を投与された患者 ・スクリーニング来院の前 4 週間以内に、肝毒性の可能性がある薬剤を投与されたか、スクリーニング時来院の前 1 年以内に放射線療法を受けた、又は細胞毒性の可能性がある薬剤を投与された患者	
過去 14 日以内にドンペリドンの投与を受けた者。ただし、visit 1 の 14 日以上前から一定の用法用量で投与している場合を除く		
	抗パーキンソン病薬に対するアレルギー反応歴を有する患者	
・妊婦、授乳中の女性患者、妊娠している可能性のある女性患者、治験期間中及び治験薬最終投与後 12 週間以内に妊娠を希望する女性患者又はパートナーの妊娠を希望している男性患者 ・同意取得から治験薬最終投与 12 週後まで、適切な避妊方法を用いることができない、又は適切な避妊の同意が得られない患者	妊娠する可能性があるか、妊娠中又は授乳中の女性患者	

ALT: alanine aminotransferase、AST: aspartate aminotransferase、BUN: blood urea nitrogen、CRE: creatinine、ECG: electrocardiogram（心電図）、GRID-HAMD: GRID-Hamilton Depression Rating Scale（GRID ハミルトンうつ病評価尺度）、HIV: human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全症候群ウイルス）、MAO: monoamine oxidase（モノアミン酸化酵素）、MMSE: Mini-Mental State Examination（ミニメンタルステート検査）、QTc: QT interval corrected for heart rate、QTcF: QT interval corrected for heart rate (Fridericia)、SNRI: serotonin noradrenalin reuptake inhibitor（セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬）、SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor（選択的セロトニン再取込み阻害薬）、UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale（パーキンソン病統一スケール）

2.7.3.1.1.2 有効性の評価項目

有効性を評価した臨床試験の有効性評価項目を表 2.7.3-3 に示した。

表 2.7.3-3 有効性評価項目

国内（ME2125-3 試験、ME2125-4 試験）	海外（016 試験、018 試験）	海外 SETTLE 試験
症状日誌		
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）のベースラインからの変化		
1 日平均 off 時間のベースラインからの変化		
UPDRS		
UPDRS Part I、Part II、Part III、Part IV スコアのベースラインからの変化		
PDQ-39		
Summary index 及び項目別スコアのベースラインからの変化		
その他		
	改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類のベースラインからの変化	
	MMSE スコアのベースラインからの変化	
	on 時の DRS スコアのベースラインからの変化	
	CGI-I スケールのベースラインからの変化	
	CGI-S スケールのベースラインからの変化	
	Cogtest のベースラインからの変化	
	朝 1 回目のレボドパ製剤投与後の平均 off 時間の短縮	
	レボドパ製剤投与量の平均減量率	
	GRID-HAMD-17 スコアのベースラインからの変化	
		最終評価時の PGIC スケール
		EQ-5D のベースラインからの変化
		HRU に関する情報

CGI-C: Clinical Global Impression-Improvement、CGI-S: Clinical Global Impression-Severity of Illness、EQ-5D: Euro-Qol 5 Dimension、GRID-HAMD-17: GRID-Hamilton Depression Rating Scale-17、HRU: Health Resource Utilization、PDQ-39: The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire、PGIC: The Patient's Global Impression of Change

いずれの試験も、被験者が記載する症状日誌を用いて評価した。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 2.7.3-4 に示す 5 つの区分で記録した。

表 2.7.3-4 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、018 試験、SETTLE 試験）	
症状日誌の区分	1 日平均 on 時間の定義	症状日誌の区分	1 日平均 on 時間の定義
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	

海外 3 試験では、規定した visit の直近 5 日間に記入された症状日誌のうち、直近 2 日分の「ジスキネジアを伴わない on 時間」及び「minor ジスキネジアを伴う on 時間」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。国内 2 試験でも海外試験と同様な症状日誌カテゴリーにより「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」を定義し、規定した visit の前 7 日間のうち正しく記入された 4 日分以上の症状日誌から 1 日当たりの平均値を算出した。また、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。

その他に、パーキンソン病を総合的に評価する基準として国内外で標準的に用いられている UPDRS スコア（Part I：精神活動・行動・気分、Part II：日常生活活動、Part III：運動検査、Part IV：治療の合併症）、PDQ-39 等を副次評価項目とした。

2.7.3.1.1.3 投与量

016 試験の 1 日平均 on 時間は、サフィナミド投与により 50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に増加した。また SETTLE 試験では 50-100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に増加した。

国内試験では、日本人と外国人で薬物動態に顕著な差はないことから、016 試験で用いた用量で日本人の用量反応性を検討することが可能と判断し、ブリッジング試験とした ME2125-3 試験では投与量を 50 mg 及び 100 mg とした。ME2125-4 試験では、海外試験データから国内での臨床用量と考えられる投与量を用いて安全性及び有効性を検討するため、開始用量を 50 mg とし 100 mg への増量を可能とした。

2.7.3.1.1.4 投与期間

016 試験及び SETTLE 試験では投与期間を 24 週間とした。ブリッジング試験とした ME2125-3 試験でも同様に投与期間を 24 週間とした。

長期投与試験として実施した ME2125-4 試験では、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH）E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」において、安全性を評価するために必要な期間は 1 年間と示されていることから、投与期間を 52 週間とした。また、プラセボ対照試験として実施した 018 試験は、016 試験からの継続投与試験として投与期間を 78 週間（016 試験の開始から計 102 週間）とした。

2.7.3.1.2 統計解析

2.7.3.1.2.1 ME2125-3 試験

有効性の主要解析として、各評価時点のベースラインからの変化量を反応変数とし、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした mixed model for repeated measures（MMRM）を実施した。系列相関には無構造（UN）を用いた。なお、最終評価時におけるプラセボ群との対比較は、50 mg 群から比較し、プラセボ群に対する優越性が検出された場合にのみ、100 mg 群とプラセボ群の対比較を行った。

2.7.3.1.2.2 016 試験

有効性の主要解析として、各評価時点のベースラインからの変化量を反応変数とし、投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM を実施した。系列相関には、UN、ARH(1)、TOEP、ANTE(1)の 4 種を使用し、AIC（主要基準）、SBC、LRT から、最終モデルに TOEP を選択した。なお、最終評価時におけるプラセボ群との比較は、100 mg 群から比較し、プラセボ群に対する優越性が検出された場合にのみ、50 mg 群とプラセボ群の対比較を行った。

2.7.3.1.2.3 SETTLE 試験

有効性の主要解析として、最終評価時のベースラインからの変化量を反応変数とし、投与群、地域を固定効果、ベースライン値を共変数とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）を実施した。

2.7.3.1.2.4 018 試験

有効性の主要解析として、各評価時点のベースラインからの変化量を反応変数とし、投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM を実施した。系列相関には UN を用いた。なお、最終評価時におけるプラセボ群との対比較は、100 mg 群から比較し、プラセボ群に対する優越性が検出された場合にのみ、50 mg 群とプラセボ群の対比較を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

サフィナミドの有効性を評価した臨床試験の主要な結果の要約を以下に示した。各試験の詳細な結果については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.3.2.1 ME2125-3 試験（ブリッジング試験）〔5.3.5.1-01〕

本試験は、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 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。なお、本試験は 016 試験を対象としたブリッジング試験として実施した。本試験で無作為化された被験者は 406 名であり、うち 395 名が有効性の解析対象集団である FAS 採用となった。

2.7.3.2.1.1 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（主要評価項目）

最終評価時における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。最終評価時におけるプラセボ群との差（95%信頼区間（confidence interval; 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に増加した。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。

2.7.3.2.1.2 1 日平均 on 時間のレスポンダー率

最終評価時のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）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。最終評価時におけるプラセボ群との差は、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。

ベースラインから 90 分及び 120 分以上増加した被験者の割合でも、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

最終評価時における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。最終評価時におけるプラセボ群との差は、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に減少した。UPDRS Part III（on 時）合計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。

2.7.3.2.1.4 UPDRS Part III（on 時）合計スコアのレスポンダー率

最終評価時のレスポンダー率（ベースラインから 20%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 27.9%、53.4%及び 59.4%であった。最終評価時におけるプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 25.5（14.1, 36.9）%及び 31.4（20.1, 42.8）%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

レスポンダー率（ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）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。最終評価時におけるプラセボ群との差は、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。

2.7.3.2.2 016 試験（ブリッジング対象試験）〔5.3.5.1-02〕

本試験は、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 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。なお、本試験は国内で実施した ME2125-3 試験のブリッジング対象試験である。本試験で無作為化された被験者は 669 名であり、全被験者が有効性の解析対象集団である ITT となった。

2.7.3.2.2.1 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（主要評価項目）

最終評価時における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。最終評価時におけるプラセボ群との差（95% CI、以下同様）は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.51（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に増加した。1 日平均 on 時間の増加は、50 mg 群及び 100 mg 群ともに投与 4 週後から認められ試験期間中持続した。

2.7.3.2.2.2 1 日平均 on 時間のレスポンダー率

最終評価時のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）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。最終評価時における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。

ベースラインから 90 分以上増加した被験者の割合は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった。ベースラインから 120 分以上増加した被験者の割合は、50 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

最終評価時における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。最終評価時における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に減少した。

2.7.3.2.2.4 UPDRS Part III（on 時）合計スコアのレスポンダー率

最終評価時のレスポンダー率（ベースラインから 20%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 40.5%、48.9%及び 49.6%であった。最終評価時におけるプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 8.3（-0.9, 17.5）%及び 9.0（-0.2, 18.2）%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

レスポンダー率（ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）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。最終評価時における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。

2.7.3.2.3 SETTLE 試験〔5.3.5.1-03〕

本試験は、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 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。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 を投与した。本試験で無作為化された被験者は 549 名であり、全被験者が有効性の解析対象集団である ITT となった。

2.7.3.2.3.1 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（主要評価項目）

最終評価時における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。最終評価時におけるプラセボ群との差（95% CI、以下同様）は、0.96（0.56, 1.37）時間であり、プラセボ群と比較して有意に増加した。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。

2.7.3.2.3.2 1 日平均 on 時間のレスポンダー率

最終評価時のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）は、プラセボ群、50-100 mg 群でそれぞれ 42.2%及び 55.1%であった。最終評価時における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。

ベースラインから 90 分及び 120 分以上増加した被験者の割合はいずれも 50-100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

最終評価時における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。最終評価時における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に減少した。

2.7.3.2.3.4 UPDRS Part III（on 時）合計スコアのレスポンダー率

最終評価時のレスポンダー率（ベースラインから 20%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群、50-100 mg 群でそれぞれ 33.5%及び 46.4%であった。最終評価時におけるプラセボ群との差は、12.9（4.8, 21.0）%であり、プラセボ群と比較して有意に高かった。

レスポンダー率（ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）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。最終評価時における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。

2.7.3.2.4 018 試験〔5.3.5.1-10〕

本試験は、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 78 週間、1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は 016 試験の継続投与試験であり、本試験に組み入れられた 527 名を mITT 集団として解析した。なお、本試験の解析に用いたベースライン値は、527 名の 016 試験におけるベースライン値とした。

2.7.3.2.4.1 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量

最終評価時における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 0.59 時間、1.26 時間及び 1.44 時間であった。最終評価時におけるプラセボ群との差（95% CI、以下同様）は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.67（0.19, 1.16）時間及び 0.85（0.36, 1.33）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に増加した。

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

最終評価時における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-4.87、-5.79 及び-6.48 であった。最終評価時におけるプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.91（-2.60, 0.77）及び-1.60（-3.28, 0.07）であった。

2.7.3.2.5 ME2125-4 試験〔5.3.5.2-01〕

本試験は、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 回経口投与したときの安全性及び有効性を検討した。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、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 週以降に 100 mg へ増量した。本試験で組み入れられた被験者は 203 名であり、194 名が有効性の解析対象集団である FAS 採用となった。

2.7.3.2.5.1 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 時間のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-1 に示した。1 日平均 on 時間の増加は治療期 4 週後から認められ、試験期間中持続した。

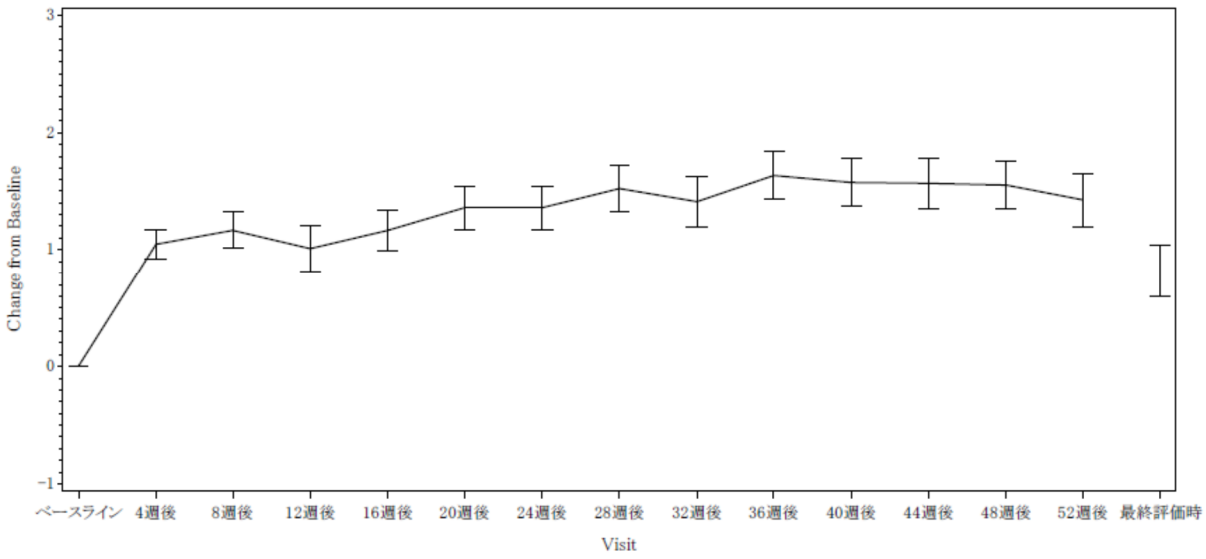


図 2.7.3-1 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の推移（ME2125-4 試験、FAS）

データ：平均値 ± 標準誤差（時間）

2.7.3.2.5.2 併用抗パーキンソン病薬別の 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量

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 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.3-5 に示した。

ME2125-3 試験で併用禁止としたゾニサミド及びイストラデフィリンを併用した被験者は、それぞれ 66 名及び 53 名であった。1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、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 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 時間のベースラインからの変化量（ME2125-4 試験、FAS）

	度数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	最大値	95%CI
レボドパ + DA	48	0.98	3.36	0.49	-10.86	6.00	0.00, 1.96
レボドパ + DA + ENT	27	1.56	3.31	0.64	-5.43	10.14	0.26, 2.87
レボドパ + DA + ZNS	20	0.50	2.52	0.56	-5.29	5.36	-0.67, 1.68
レボドパ + DA + ENT + ZNS	20	0.94	1.76	0.39	-3.00	4.07	0.12, 1.77
レボドパ	14	1.41	3.92	1.05	-7.86	6.21	-0.86, 3.67
レボドパ + DA + IST	14	0.63	1.45	0.39	-2.07	3.36	-0.20, 1.47
レボドパ + DA + ENT + IST	12	0.63	2.01	0.58	-2.57	3.79	-0.65, 1.90
レボドパ + DA + ENT + ZNS +IST	11	-0.36	3.67	1.11	-6.00	4.64	-2.82, 2.11
レボドパ + DA + ZNS + IST	7	0.31	2.69	1.02	-5.14	2.93	-2.18, 2.80
その他	4	3.36	1.15	0.57	2.07	4.64	1.53, 5.19
レボドパ + ENT	3	1.88	0.65	0.37	1.14	2.36	0.27, 3.49
レボドパ + ZNS	3	0.40	3.06	1.77	-2.86	3.21	-7.20, 8.01
レボドパ + IST	3	-4.64	7.56	4.36	-13.29	0.71	-23.41, 14.13
レボドパ + ENT + IST	3	0.48	3.67	2.12	-3.57	3.57	-8.63, 9.58
レボドパ + ENT + ZNS	2	-3.39	3.59	2.54	-5.93	-0.86	-35.61, 28.83
レボドパ + ZNS + IST	2	-0.14	1.41	1.00	-1.14	0.86	-12.85, 12.56
レボドパ + ENT + ZNS + IST	1	1.42			1.42	1.42	

レボドパ: レボドパ製剤、DA: dopamine agonist（ドパミンアゴニスト）、ENT: entacapone（エンタカポン）、ZNS: zonisamide（ゾニサミド）、IST: istradefylline（イストラデフィリン）

2.7.3.2.5.3 用量調節による 1 日平均 on 時間への影響

組み入れられた 203 名のうち 107 名が 100 mg へ増量され、96 名は 50 mg を維持された。100 mg へ増量された 107 名のうち 5 名は 50 mg へ減量され、102 名が 100 mg を維持された。

100 mg への増量時の 1 日平均 on 時間の変化を検討するため、50 mg から 100 mg へ増量しその後 100 mg を維持した 102 名について、増量直前来院時と増量直後来院時の 1 日平均 on 時間の変化を表 2.7.3-6 に示した。

1 日平均 on 時間が 1 時間以上増加した被験者は 25 名（24.5%）であった。なお、102 名中 3 名は増量直前来院時又は増量直後来院時のデータがなかったため不明とした。

表 2.7.3-6 50 mg から 100 mg への増量による 1 日平均 on 時間への影響（ME2125-4 試験、FAS）

増量直前来院時と増量直後来院時の 1 日平均 on 時間の変化	増量後 100 mg を維持した被験者（N = 102）
改善 ［2 時間以上］ (%)	7（6.9）
改善 ［1 時間～< 2 時間］ (%)	18（17.6）
不変 ［-1 時間<～< 1 時間］ (%)	52（51.0）
悪化 ［-1 時間～< -2 時間］ (%)	16（15.7）
悪化 ［-2 時間以下］ (%)	6（5.9）
不明 (%)	3（2.9）
合計 (%)	102（100）

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

UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、4 週後で-3.82、52 週後で-6.20 であった。また、最終評価時では-4.95 であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、ME2125-3 試験、016 試験及び SETTLE 試験の結果を比較した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

ME2125-3 試験、016 試験及び SETTLE 試験の各投与群での主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-7 に示した。

ME2125-3 試験での性別（プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の最小値～最大値、以下同様）は、男性が 41.9～49.2%、女性が 50.8～58.1%であり、男女の割合はほぼ 1：1 であった。年齢の平均値は 67.18～68.64 歳、体重の平均値は 54.94～55.93 kg、body mass index（BMI）の平均値は 22.31～22.52 kg/m^2 であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 7.97～8.55 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）の平均値は 2.33～2.41、1 日平均 off 時間の平均値は 5.66～6.49 時間、1 日平均 on 時間の平均値は 9.52～10.41 時間、UPDRS Part III（on 時）合計スコアの平均値は 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の平均値は 420.04～446.48 mg/日であった。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「レボドパ ＋DA」が 36.8～47.3%と最も高く、次いで「レボドパ ＋DA＋ENT」が 35.3～38.2%であった。投与群間で被験者背景に大きな違いはなかった。

016 試験での性別は、男性が 70.4～72.8%、女性が 27.2～29.6%であり、男性の割合が高かった。年齢の平均値は 59.4～60.1 歳、体重の平均値は 63.08～64.22 kg、BMI の平均値は 23.8～24.2 kg/m^2 であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 7.9～8.3 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）の平均値は 2.8、1 日平均 off 時間の平均値は 5.2～5.3 時間、1 日平均 on 時間の平均値は 9.3～9.5 時間、UPDRS Part III（on 時）合計スコアの平均値は 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の平均値は 572.5～622.9 mg/日であった。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「レボドパ＋DA」が 32.3～34.2%と最も高く、次いで「レボドパ ＋DA＋ENT」が 23.7～30.9%であった。投与群間で被験者背景に大きな違いはなかった。

SETTLE 試験での性別は、男性が 59.3～62.4%、女性が 37.6～40.7%であり、男性の割合が高かった。年齢の平均値は 61.7～62.1 歳、体重の平均値は 71.0～72.5 kg、BMI の平均値は 25.3～25.6 kg/m^2 であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 8.9～9.0 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）の平均値は 2.5、1 日平均 off 時間の平均値は 5.3～5.4 時間、1 日平均 on 時間の平均値は 9.1～9.3 時間、UPDRS Part III（on 時）合計スコアの平均値は 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の平均値は 760.8～792.3 mg/日であった。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「レボドパ＋DA＋ENT」が 40.0～40.5%と最も高く、次いで「レボドパ ＋DA」が 32.7～34.3%であった。投与群間で被験者背景に大きな違いはなかった。

以上より、ME2125-3 試験、016 試験及び 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。

表 2.7.3-7 人口統計学的及びその他の基準値

		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	(N = 222)	(N = 223)	(N = 224)	(N = 275)	(N = 274)
性別	男性（%）	57 (41.9)	58 (44.3)	63 (49.2)	160 (72.1)	157 (70.4)	163 (72.8)	163 (59.3)	171 (62.4)
	女性（%）	79 (58.1)	73 (55.7)	65 (50.8)	62 (27.9)	66 (29.6)	61 (27.2)	112 (40.7)	103 (37.6)
年齢（歳）	平均値	68.64	67.18	68.36	59.4	60.1	60.1	62.1	61.7
	標準偏差	7.66	9.04	9.04	9.4	9.7	9.2	8.9	9.0
	中央値	69.0	68.0	70.0	60.0	61.0	60.0	62.0	62.5
	最小値、最大値	44, 85	42, 91	40, 87	34, 77	35, 78	35, 80	30, 79	40, 80
	65 歳未満（%）	26 (19.1)	44 (33.6)	37 (28.9)	150 (67.6)	145 (65.0)	149 (66.5)	157 (57.1)	160 (58.4)
	65 歳以上（%）	110 (80.9)	87 (66.4)	91 (71.1)	72 (32.4)	78 (35.0)	75 (33.5)	118 (42.9)	114 (41.6)
体重（kg）[a)]	平均値	54.94	55.93	55.60	64.22	63.08	63.24	71.0	72.5
	標準偏差	12.70	12.47	11.84	13.309	12.397	13.898	15.8	16.4
	中央値	54.05	53.40	54.15	62.00	61.00	61.15	69.6	71.0
	最小値、最大値	29.3, 95.3	33.0, 100.4	34.8, 89.2	34.0, 120.0	38.5, 97.6	34.0, 96.0	35, 125	39, 125
BMI[b)]	平均値	22.31	22.52	22.50	24.2	23.9	23.8	25.3	25.6
	標準偏差	3.59	4.15	3.81	4.2	4.1	4.4	4.2	4.7
	中央値	22.19	21.81	22.19	23.9	23.7	23.3	24.9	25.0
	最小値、最大値	13.47, 31.16	16.05, 44.41	15.88, 40.04	15.1, 42.0	15.0, 38.7	14.5, 43.0	15.4, 43.1	16.1, 40.9
	22 kg/m^2 未満（%）	64 (47.1)	67 (51.1)	63 (49.2)	64 (28.8)	76 (34.1)	75 (33.5)	62 (22.5)	57 (20.8)
	22 kg/m^2 以上（%）	72 (52.9)	64 (48.9)	65 (50.8)	158 (71.2)	147 (65.9)	149 (66.5)	212 (77.1)	214 (78.1)
パーキンソン病の罹病期間（年）	平均値	7.97	8.23	8.55	8.3	7.9	8.2	9.0	8.9
	標準偏差	5.10	4.16	5.37	3.8	3.9	3.8	4.8	4.3
	中央値	7.13	7.94	7.15	7.0	6.6	7.1	7.6	7.7
	最小値、最大値	0.60, 34.24	1.21, 20.14	1.14, 29.13	2.4, 23.7	-0.2, 25.3	-0.1, 27.3	0.2, 30.6	0.9, 28.4
	5 年未満（%）	36 (26.5)	35 (26.7)	36 (28.1)	15 (6.8)	19 (8.5)	26 (11.6)	46 (16.7)	26 (9.5)
	5 年以上 10 年未満（%）	62 (45.6)	51 (38.9)	54 (42.2)	153 (68.9)	159 (71.3)	140 (62.5)	137 (49.8)	161 (58.8)
	10 年以上（%）	38 (27.9)	45 (34.4)	38 (29.7)	54 (24.3)	45 (20.2)	58 (25.9)	92 (33.5)	87 (31.8)

表 2.7.3-7 人口統計学的及びその他の基準値（続き）

		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	(N = 222)	(N = 223)	(N = 224)	(N = 275)	(N = 274)
改訂 H&Y（on 時）[c]	平均値	2.33	2.34	2.41	2.8	2.8	2.8	2.5	2.5
	標準偏差	0.59	0.62	0.62	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6
	中央値	2.0	2.0	2.50	3.0	3.0	3.0	2.5	2.5
	最小値、最大値	0, 3.0	0, 4.0	0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.5, 4.0	1.5, 4.0	1.0, 4.0
	2 以下（%）	69 (50.7)	67 (51.1)	57 (44.5)	45 (20.3)	40 (17.9)	49 (21.9)	110 (40.0)	103 (37.6)
	2.5 以上（%）	67 (49.3)	64 (48.9)	71 (55.5)	177 (79.7)	183 (82.1)	175 (78.1)	164 (59.6)	171 (62.4)
1 日平均 off 時間（時間）	平均値	5.66	6.22	6.49	5.3	5.2	5.2	5.4	5.3
	標準偏差	2.56	2.81	3.17	2.06	2.08	2.16	2.0	2.0
	中央値	5.39	5.88	6.39	5.0	4.8	4.8	5.3	5.3
	最小値、最大値	2.00, 15.14	2.00, 15.67	2.00, 16.93	1, 12	2, 13	0, 13	0.3, 12.0	0.0, 12.5
1 日平均 on 時間（時間）	平均値	10.41	9.87	9.52	9.3	9.4	9.5	9.1	9.3
	標準偏差	2.69	2.92	3.01	2.2	2.3	2.4	2.5	2.4
	中央値	10.43	10.00	10.00	9.5	9.8	9.4	9.3	9.5
	最小値、最大値	1.36, 15.64	0, 15.43	0, 14.86	2.5, 14.5	2.0, 15.0	3.0, 15.8	0, 15.5	0.8, 16.5
UPDRS Part III（on 時）合計スコア	平均値	21.78	21.18	23.13	28.7	27.3	28.3	23.1	22.3
	標準偏差	10.35	11.18	12.40	12.0	12.7	13.3	12.7	11.7
	中央値	21.0	20.0	21.5	28.0	26.0	27.0	22.7	22.0
	最小値、最大値	3.0, 58.0	1.0, 56.0	0, 64.0	1.0, 60.0	2.0, 64.0	3.0, 73.0	0, 74.0	2.0, 72.0
レボドパ製剤のベースライン時投与量（mg/日）[d]	平均値	420.04	445.61	446.48	619.2	622.9	572.5	792.3	760.8
	標準偏差	123.90	156.66	153.49	338.0	327.9	288.3	400.7	445.9
	中央値	400.0	400.0	400.0	500.0	500.0	500.0	750.0	625.0
	最小値、最大値	300, 800	300, 1000	300, 1000	50, 2000	0, 1700	100, 2250	200, 2750	125, 3200
	450 mg 未満（%）	77 (56.6)	75 (57.3)	68 (53.1)	91 (41.0)	86 (38.6)	99 (44.2)	60 (21.8)	59 (21.5)
	450 mg 以上（%）	59 (43.4)	56 (42.7)	60 (46.9)	131 (59.0)	137 (61.4)	125 (55.8)	212 (77.1)	214 (78.1)

表 2.7.3-7 人口統計学的及びその他の基準値（続き）

		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	(N = 222)	(N = 223)	(N = 224)	(N = 275)	(N = 274)
併用抗パーキンソン病薬	ドパミンアゴニスト（%）	98 (72.1)	112 (85.5)	99 (77.3)	141 (63.5)	141 (63.2)	129 (57.6)	200 (72.7)	205 (74.8)
	エンタカポン（%）	62 (45.6)	58 (44.3)	57 (44.5)	89 (40.1)	83 (37.2)	89 (39.7)	137 (49.8)	139 (50.7)
	アマンタジン（%）	28 (20.6)	27 (20.6)	33 (25.8)	34 (15.3)	29 (13.0)	30 (13.4)	81 (29.5)	85 (31.0)
	抗コリン薬（%）	7 (5.1)	8 (6.1)	14 (10.9)	87 (39.2)	74 (33.2)	87 (38.8)	49 (17.8)	46 (16.8)
併用抗パーキンソン病薬の組合せ	レボドパ（%）	14 (10.3)	6 (4.6)	13 (10.2)	19 (8.6)	30 (13.5)	20 (8.9)	27 (9.8)	21 (7.7)
	レボドパ + DA（%）	50 (36.8)	62 (47.3)	51 (39.8)	76 (34.2)	72 (32.3)	76 (33.9)	90 (32.7)	94 (34.3)
	レボドパ + ENT（%）	14 (10.3)	8 (6.1)	9 (7.0)	24 (10.8)	14 (6.3)	36 (16.1)	27 (9.8)	28 (10.2)
	レボドパ + DA + ENT（%）	48 (35.3)	50 (38.2)	48 (37.5)	65 (29.3)	69 (30.9)	53 (23.7)	110 (40.0)	111 (40.5)
	その他（%）	10 (7.4)	5 (3.8)	7 (5.5)	38 (17.1)	38 (17.0)	39 (17.4)	21 (7.6)	20 (7.3)

改訂 H&Y: 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類

DA: ドパミンアゴニスト、ENT: エンタカポン

a) SETTLE 試験ではプラセボ群 1 名及び 50-100 mg 群 2 名の体重は不明であり、データには含めなかった。

b) SETTLE 試験ではプラセボ群 1 名及び 50-100 mg 群 3 名の BMI は不明であり、データには含めなかった。

c) SETTLE 試験ではプラセボ群 1 名の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）は不明であり、データには含めなかった。

d) SETTLE 試験ではプラセボ群 3 名及び 50-100 mg 群 1 名のレボドパ製剤のベースライン投与量は不明であり、データには含めなかった。

2.7.3.3.1.2 完了・中止被験者の内訳

ME2125-3 試験、016 試験及び SETTLE 試験の完了・中止被験者の内訳を表 2.7.3-8 に示した。

ME2125-3 試験での中止被験者数は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 29 名、13 名及び 15 名であり、プラセボ群の中止被験者数が最も多かった。中止理由は、50 mg 群及び 100 mg 群と比較してプラセボ群では有効性に関連する無効及び併用制限薬服用が多かった。

016 試験では、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 25 名、21 名及び 29 名であり、投与群間で大きな差はなかった。中止理由はいずれの群でも有害事象が多かった。

SETTLE 試験では、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ 34 名及び 29 名であり、投与群間で大きな差はなかった。中止理由はいずれの群でもその他及び有害事象が多かった。

表 2.7.3-8 完了・中止被験者の内訳

	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
割付被験者数	141	133	132	222	223	224	275	274
治験薬投与被験者数	141	133	132	222	223	224	275	274
完了した被験者数	112	120	117	197	202	195	241	245
中止した被験者数	29	13	15	25	21	29	34	29
中止理由 a)								
同意撤回	9	5	4	7	5	6		
有害事象	10	6	6	11	11	13	10	12
無効	4	0	1					
併用制限薬	5	1	1					
対象外	1	0	0					
追跡不能				3	4	4	2	3
死亡				1	0	4	2	1
服薬不遵守	0	1	0	2	1	2		
治験担当医師判断	0	0	3					
その他				2	0	0	20	13

解析対象：無作為割付された全被験者（ME2125-3 試験）、ITT（016 試験、SETTLE 試験）

a) 016 試験におけるプラセボ群の 1 名は、有害事象と服薬不遵守により試験を中止した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 プラセボ対照試験の結果の比較

2.7.3.3.2.1.1 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）の比較

1) 変化量

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 2.7.3-9 に、ME2125-3 試験の変化量の推移図を図 2.7.3-2 にそれぞれ示した。

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に増加した。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（表 2.7.6.25-6）。

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に増加した。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（表 2.7.6.26-6）。

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に増加した。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 2.7.6.27-4）。

表 2.7.3-9 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

MMRM 解析：ME2125-3 試験、016 試験
ANCOVA（last observation carried forward; LOCF）解析：SETTLE 試験
単位：時間

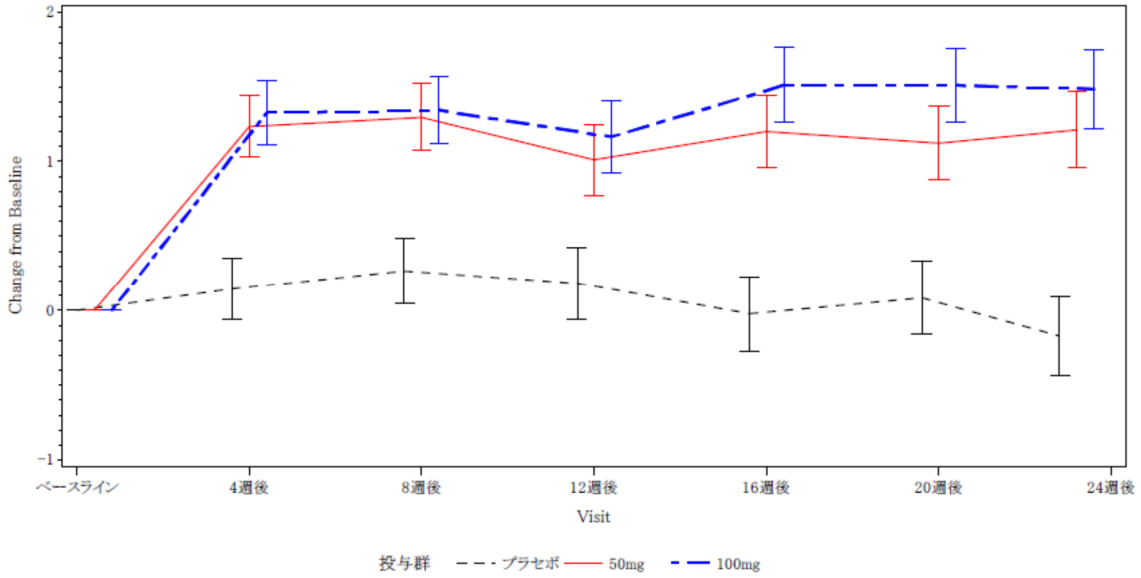


図 2.7.3-2 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の推移図（ME2125-3 試験、FAS）

MMRM 解析
データ：最小二乗平均 ± 標準誤差（時間）

2) レスポンダー率

最終評価時における 1 日平均 on 時間のレスポンダー率を表 2.7.3-10 に示した。

ME2125-3 試験でのレスポンダー率(ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合)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。ベースラインから 90 分及び 120 分以上増加した被験者の割合は、いずれも 50 mg 群及び 100 mg 群で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（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）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。ベースラインから 90 分以上増加した被験者の割合は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった。ベースラインから 120 分以上増加した被験者の割合は、50 mg 群で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（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）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。ベースラインから 90 分及び 120 分以上増加した被験者の割合は、いずれも 50-100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 2.7.3-10 最終評価時における 1 日平均 on 時間のレスポンダー率

ME2125-3 試験 （FAS）		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
ベースラインから 60 分以上の増加	被験者数（%）	35 (25.7)	63 (48.1)	79 (61.7)
	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
ベースラインから 90 分以上の増加	被験者数（%）	25 (18.4)	50 (38.2)	67 (52.3)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）		19.8 （9.2, 30.3）	34.0 （23.1, 44.8）
	p 値		0.0004	< 0.0001
ベースラインから 120 分以上の増加	被験者数（%）	17 (12.5)	40 (30.5)	54 (42.2)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）		18.0 （8.4, 27.7）	29.7 （19.5, 39.9）
	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)
ベースラインから 60 分以上の増加	被験者数（%）	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
ベースラインから 90 分以上の増加	被験者数（%）	79 (35.6)	105 (47.1)	102 (45.5)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）		11.5 （2.4, 20.6）	10.0 （0.9, 19.0）
	p 値		0.0083	0.0112
ベースラインから 120 分以上の増加	被験者数（%）	67 (30.2)	87 (39.0)	81 (36.2)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）		8.8 （0, 17.6）	6.0 （-2.7, -14.7）
	p 値		0.0262	0.0735
SETTLE 試験 （ITT）		プラセボ群 (N = 275)		50-100 mg 群 (N = 274)
ベースラインから 60 分以上の増加	被験者数（%）	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
ベースラインから 90 分以上の増加	被験者数（%）	92 (33.5)		127 (46.4)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）			12.9 （4.8, 21.0）
	p 値			0.0020
ベースラインから 120 分以上の増加	被験者数（%）	75 (27.3)		105 (38.3)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）			11.0 （3.2, 18.8）
	p 値			0.0058

p 値：Fisher の正確検定（ME2125-3 試験）、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（016 試験）、Logistic 回帰分析（SETTLE 試験）

2.7.3.3.2.1.2 UPDRS Part III（運動検査）（on 時）合計スコアの比較

1) 変化量

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 2.7.3-11 に、ME2125-3 試験の変化量の推移図を図 2.7.3-3 にそれぞれ示した。

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に減少した。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（表 2.7.6.25-8）。

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に減少した。

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-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に減少した。

表 2.7.3-11 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

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験

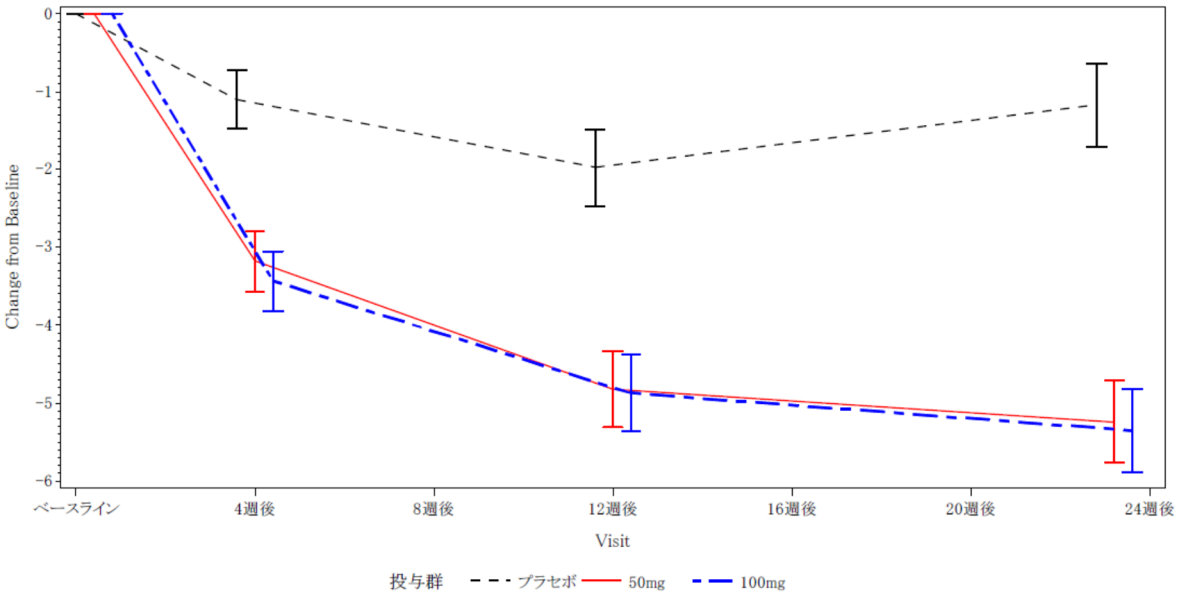


図 2.7.3-3 UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の推移図（ME2125-3 試験、FAS）

MMRM 解析
データ：最小二乗平均 ± 標準誤差

2) レスポンダー率

最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのレスポンダー率を表 2.7.3-12 に示した。

ME2125-3 試験でのレスポンダー率 (ベースラインから 20%以上減少した被験者の割合) は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 27.9%、53.4%及び 59.4%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 25.5（14.1, 36.9）%及び 31.4（20.1, 42.8）%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。レスポンダー率（ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）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 試験でのレスポンダー率（ベースラインから 20%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 40.5%、48.9%及び 49.6%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 8.3（-0.9, 17.5）%及び 9.0（-0.2, 18.2）%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。レスポンダー率（ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）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 試験でのレスポンダー率（ベースラインから 20%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ 33.5%及び 46.4%であった。プラセボ群との差は、12.9（4.8, 21.0）%であり、プラセボ群と比較して有意に高かった。レスポンダー率（ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）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 2.7.3-12 最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのレスポンダー率

ME2125-3 試験（FAS）		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
ベースラインから20%以上の減少	被験者数（%）	38 (27.9)	70 (53.4)	76 (59.4)
	サフィナミド群 - プラセボ群（95% CI）（%）		25.5（14.1, 36.9）	31.4（20.1, 42.8）
	p 値		< 0.0001	< 0.0001
ベースラインから30%以上の減少	被験者数（%）	23 (16.9)	59 (45.0)	54 (42.2)
	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)
ベースラインから20%以上の減少	被験者数（%）	90 (40.5)	109 (48.9)	111 (49.6)
	サフィナミド群 - プラセボ群（95% CI）（%）		8.3（-0.9, 17.5）	9.0（-0.2, 18.2）
	p 値		0.0142	0.0214
ベースラインから30%以上の減少	被験者数（%）	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)
ベースラインから20%以上の減少	被験者数（%）	92 (33.5)		127 (46.4)
	サフィナミド群 - プラセボ群（95% CI）（%）			12.9（4.8, 21.0）
	p 値			0.0020
ベースラインから30%以上の減少	被験者数（%）	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

p 値：Fisher の正確検定（ME2125-3 試験）、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（016 試験）、Logistic 回帰分析（SETTLE 試験）

2.7.3.3.2.1.3 1 日平均 off 時間の比較

1) 変化量

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 2.7.3-13 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。プラセボ群との差（95% CI、以下同様）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に減少した。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（表 2.7.6.25-7）。

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に減少した。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（表 2.7.6.26-7）。

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に減少した。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（5.3.5.1-03 EOT Table 15.2.8）。

表 2.7.3-13 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	最小二乗平均	-0.01	-1.25	-1.73
サフィナミド群 - プラセボ群	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	最小二乗平均	-0.7	-1.3	-1.3
サフィナミド群 - プラセボ群	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	最小二乗平均	-0.62		-1.65
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			-1.03
	95% CI			-1.40, -0.67
	p 値			< 0.001

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験
単位：時間

2) レスポンダー率

最終評価時における 1 日平均 off 時間のレスポンダー率を表 2.7.3-14 に示した。

ME2125-3 試験でのレスポンダー率(ベースラインから 60 分以上減少した被験者の割合)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。ベースラインから 90 分及び 120 分以上減少した被験者の割合は、いずれも 50 mg 群及び 100 mg 群で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（ベースラインから 60 分以上減少した被験者の割合）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。ベースラインから 90 分及び 120 分以上減少した被験者の割合は、いずれも 50 mg 群及び 100 mg 群で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（ベースラインから 60 分以上減少した被験者の割合）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。ベースラインから 90 分及び 120 分以上減少した被験者の割合は、いずれも 50-100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 2.7.3-14 最終評価時における 1 日平均 off 時間のレスポンダー率

ME2125-3 試験 （FAS）		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
ベースラインから 60 分以上の減少	被験者数（%）	44 (32.4)	64 (48.9)	73 (57.0)
	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
ベースラインから 90 分以上の減少	被験者数（%）	32 (23.5)	52 (39.7)	67 (52.3)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）		16.2 （5.2, 27.2）	28.8 （17.6, 40.0）
	p 値		0.0056	< 0.0001
ベースラインから 120 分以上の減少	被験者数（%）	22 (16.2)	40 (30.5)	57 (44.5)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）		14.4 （4.3, 24.4）	28.4 （17.8, 39.0）
	p 値		0.0060	< 0.0001
016 試験 （ITT）		プラセボ群 (N = 222)	50 mg 群 (N = 223)	100 mg 群 (N = 224)
ベースラインから 60 分以上の減少	被験者数（%）	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
ベースラインから 90 分以上の減少	被験者数（%）	78 (35.1)	105 (47.1)	100 (44.6)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）		12.0 （2.9, 21.0）	9.5 （0.5, 18.6）
	p 値		0.0071	0.0150
ベースラインから 120 分以上の減少	被験者数（%）	57 (25.7)	84 (37.7)	83 (37.1)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）		12.0 （3.4, 20.6）	11.4 （2.8, 19.9）
	p 値		0.0037	0.0032
SETTLE 試験 （ITT）		プラセボ群 (N = 275)		50-100 mg 群 (N = 274)
ベースラインから 60 分以上の減少	被験者数（%）	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
ベースラインから 90 分以上の減少	被験者数（%）	87 (31.6)		137 (50.0)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）			18.4 （10.3, 26.4）
	p 値			< 0.0001
ベースラインから 120 分以上の減少	被験者数（%）	66 (24.0)		109 (39.8)
	サフィナミド群 - プラセボ群 （95% CI）（%）			15.8 （8.1, 23.5）
	p 値			< 0.0001

p 値：Fisher の正確検定（ME2125-3 試験）、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（016 試験）、Logistic 回帰分析（SETTLE 試験）

2.7.3.3.2.1.4 症状日誌カテゴリー別時間の比較

最終評価時における症状日誌カテゴリー別時間のベースラインからの変化量を表 2.7.3-15 に示した。海外試験の症状日誌カテゴリーである「off 時間」、「ジスキネジアを伴わない on 時間」、「minor ジスキネジアを伴う on 時間」、「troublesome ジスキネジアを伴う on 時間」、「睡眠時間」は、それぞれ国内試験のカテゴリー「off 時間」、「on 時間（ジスキネジアなし）」、「on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし）」、「on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障あり）」及び「睡眠時間」と同義である。なお、1 日平均 off 時間の結果は 2.7.3.3.2.1.3 に示した。

1) 1 日平均 on 時間（ジスキネジアなし）

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-0.39 時間、0.93 時間及び 0.98 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 1.32 (0.52, 2.13) 時間及び 1.37 (0.56, 2.18) 時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に増加した。

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 0.1 時間、0.6 時間及び 0.8 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 0.5（0.0, 1.0）時間及び 0.7（0.2, 1.1）時間であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に増加した。

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 0.49 時間及び 1.15 時間であった。プラセボ群との差は、0.66（0.19, 1.12）時間であり、プラセボ群と比較して有意に増加した。

2) 1 日平均 on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし）

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 0.19 時間、0.28 時間及び 0.56 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 0.09（-0.40, 0.57）時間及び 0.36（-0.12, 0.85）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な差はなかった。

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 0.4 時間、0.4 時間及び 0.3 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 0.0（-0.4, 0.3）時間及び-0.1（-0.5, 0.2）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な差はなかった。

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 0.13 時間及び 0.34 時間であった。プラセボ群との差は、0.22（-0.16, 0.59）時間であり、プラセボ群と比較して有意な差はなかった。

3) 1 日平均 on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障あり）

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 0.00 時間、0.08 時間及び 0.20 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 0.07（-0.14, 0.29）時間及び 0.19（-0.02, 0.41）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な差はなかった。

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 時間、0.3 時間及び 0.2 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 0.1（-0.1, 0.4）時間及び 0.1（-0.2, 0.3）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な差はなかった。

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 0.01 時間及び 0.09 時間であった。プラセボ群との差は、0.08（-0.14, 0.31）時間であり、プラセボ群と比較して有意な差はなかった。

4) 睡眠時間

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 0.18 時間、-0.03 時間及び 0.02 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-0.21（-0.45, 0.03）時間及び-0.15（-0.39, 0.09）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な差はなかった。

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 0.1 時間、0.0 時間及び 0.0 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 0.0（-0.2, 0.1）時間及び 0.0（-0.2, 0.1）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な差はなかった。

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 0.01 時間及び 0.08 時間であった。プラセボ群との差は、0.06（-0.10, 0.22）時間であり、プラセボ群と比較して有意な差はなかった。

表 2.7.3-15 最終評価時における症状日誌カテゴリー別時間のベースラインからの変化量

		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	(N = 222)	(N = 223)	(N = 224)	(N = 275)	(N = 274)
1 日平均 on 時間（ジスキネジアなし）									
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	-0.39	0.93	0.98	0.1	0.6	0.8	0.49	1.15
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		1.32	1.37		0.5	0.7		0.66
	95% CI		0.52, 2.13	0.56, 2.18		0.0, 1.0	0.2, 1.1		0.19, 1.12
	p 値		0.0014	0.0010		0.0528	0.0103		0.006
1 日平均 on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし）									
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	0.19	0.28	0.56	0.4	0.4	0.3	0.13	0.34
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		0.09	0.36		0.0	-0.1		0.22
	95% CI		-0.40, 0.57	-0.12, 0.85		-0.4, 0.3	-0.5, 0.2		-0.16, 0.59
	p 値		0.7265	0.1393		0.7897	0.4330		0.258
1 日平均 on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障あり）									
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	0.00	0.08	0.20	0.2	0.3	0.2	0.01	0.09
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		0.07	0.19		0.1	0.1		0.08
	95% CI		-0.14, 0.29	-0.02, 0.41		-0.1, 0.4	-0.2, 0.3		-0.14, 0.31
	p 値		0.5130	0.0818		0.3259	0.6729		0.463
睡眠時間									
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	0.18	-0.03	0.02	0.1	0.0	0.0	0.01	0.08
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-0.21	-0.15		0.0	0.0		0.06
	95% CI		-0.45, 0.03	-0.39, 0.09		-0.2, 0.1	-0.2, 0.1		-0.10, 0.22
	p 値		0.0914	0.2171		0.6755	0.6903		0.459

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験
単位：時間

2.7.3.3.2.1.5 UPDRS Part I（精神活動・行動・気分）合計スコアの比較

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を表 2.7.3-16 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 0.15、-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に減少した。

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。

SETTLE 試験ではベースライン時に UPDRS Part I を観察しなかった。

表 2.7.3-16 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

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	0.15	-0.09	-0.14
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-0.24	-0.28
	95% CI		-0.48, 0.01	-0.53, -0.04
	p 値		0.0575	0.0244
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	-0.2	-0.1	-0.2
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		0	0
	95% CI		-0.2, 0.2	-0.2, 0.2
	p 値		0.8504	0.9444
SETTLE 試験 a)（ITT）				
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均			
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			
	95% CI			
	p 値			

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験
a) ベースライン時に観察しなかったためデータなし

2.7.3.3.2.1.6 UPDRS Part II（日常生活活動）（on 時）合計スコアの比較

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を表 2.7.3-17 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 0.22、-0.46 及び-0.38 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-0.68（-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に減少した。

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-0.79 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 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

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	0.22	-0.46	-0.38
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-0.68	-0.61
	95% CI		-1.41, 0.05	-1.34, 0.13
	p 値		0.0674	0.1063
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	-1.2	-1.7	-2.2
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-0.5	-1.0
	95% CI		-1.2, 0.2	-1.7, -0.3
	p 値		0.1253	0.0060
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	-0.79		-1.22
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			-0.43
	95% CI			-1.02, 0.16
	p 値			0.149

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験

2.7.3.3.2.1.7 UPDRS Part II（日常生活活動）（off 時）合計スコアの比較

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を表 2.7.3-18 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-0.33、-2.34 及び-2.38 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-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に減少した。

016 試験及び SETTLE 試験ではベースライン時に UPDRS Part II（off 時）を観察しなかった。

表 2.7.3-18 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

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	-0.33	-2.34	-2.38
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-2.01	-2.05
	95% CI		-3.06, -0.97	-3.10, -1.00
	p 値		0.0002	0.0002
016 試験 a) （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			
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			
	95% CI			
	p 値			
SETTLE 試験 a) （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			
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			
	95% CI			
	p 値			

MMRM 解析：ME2125-3 試験

a) ベースライン時に観察しなかったためデータなし

2.7.3.3.2.1.8 UPDRS Part III（運動検査）（on 時）の症状別スコアの比較

UPDRS Part III を振戦、筋強剛、動作緩慢及び姿勢反射障害・歩行障害の症状別に分類し[3]、それぞれの症状スコアについてプラセボ群及びサフィナミド群のスコアの変化量の推移を比較した。

1) UPDRS Part III 振戦スコア（item 20 及び 21 の合計）

ME2125-3 試験の UPDRS Part III 振戦スコアのベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3-4 に示した。

最終評価時における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-0.23、-0.63 及び-0.91 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-0.40（-0.84, 0.03）及び-0.68（-1.12,- 0.24）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。100 mg 群でのスコアの有意な減少は、投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた（表 2.7.6.25-9）。

016 試験では、50 mg 群で投与 8、12、18 週後に、100 mg 群で投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫してスコアの有意な減少が認められた（表 2.7.6.26-9）。SETTLE 試験では、投与 24 週後にスコアの有意な減少が認められた（表 2.7.6.27-7）。

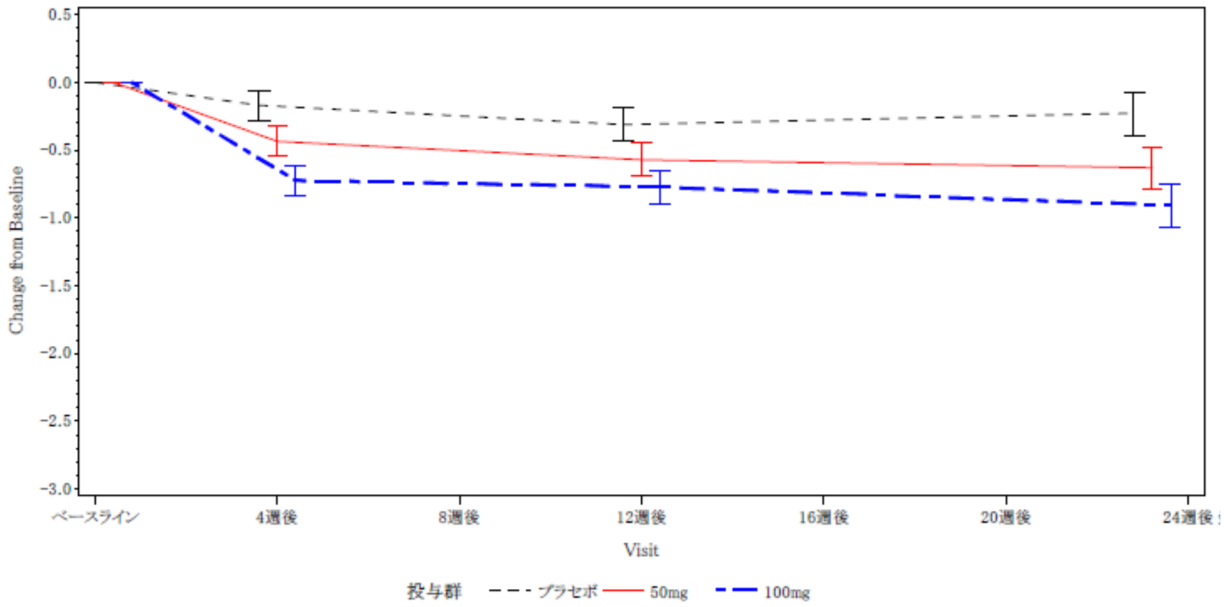


図 2.7.3-4 UPDRS Part III 振戦スコアのベースラインからの変化量の推移図（ME-2125-3 試験、FAS）

データ：最小二乗平均 ± 標準誤差

2) UPDRS Part III 筋強剛スコア（item 22）

ME2125-3 試験の UPDRS Part III 筋強剛スコアのベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3-5 に示した。

最終評価時における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-0.47、-1.56 及び-1.36 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-1.09（-1.54, -0.64）及び-0.89（-1.34,- 0.43）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。スコアの有意な減少は、50 mg 群では投与 4 週後から、100 mg 群では投与 12 週後からそれぞれ認められ、いずれも投与 24 週後まで持続した（表 2.7.6.25-9）。

016 試験では、50 mg 群で投与 4、8、18 週後に、100 mg 群で投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫してスコアの有意な減少が認められた（表 2.7.6.26-9）。SETTLE 試験では、投与 24 週後にスコアの有意な減少が認められた（表 2.7.6.27-7）。

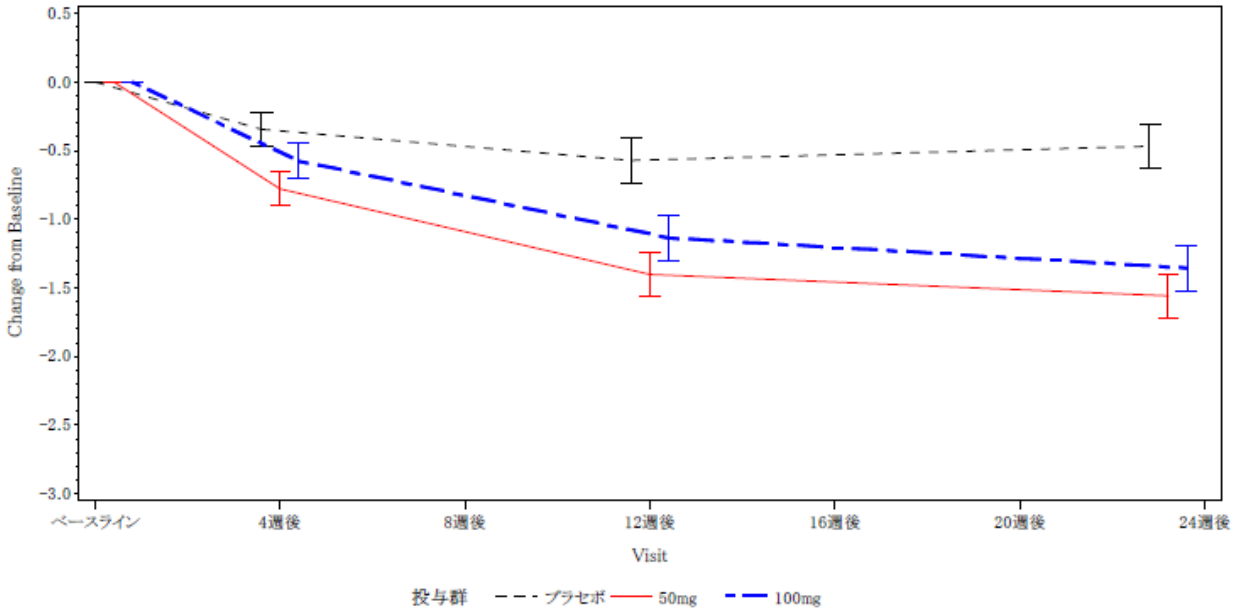


図 2.7.3-5 UPDRS Part III 筋強剛スコアのベースラインからの変化量の推移図（ME2125-3 試験、FAS）

データ：最小二乗平均 ± 標準誤差

3) UPDRS Part III 動作緩慢スコア（item 23、24、25、26 及び 31 の合計）

ME2125-3 試験の UPDRS Part III 動作緩慢スコアのベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3-6 に示した。

最終評価時における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-0.42、-2.09 及び-2.22 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-1.67（-2.46, -0.88）及び-1.79（-2.59, -1.00）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。50 mg 群及び 100 mg 群ともにスコアの有意な減少は、投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた（表 2.7.6.25-9）。

016 試験では、50 mg 群及び 100mg 群で投与 8、12、24 週後にスコアの有意な減少が認められた（表 2.7.6.26-9）。SETTLE 試験では、投与 8 週後にスコアの有意な減少が認められた（表 2.7.6.27-7）。

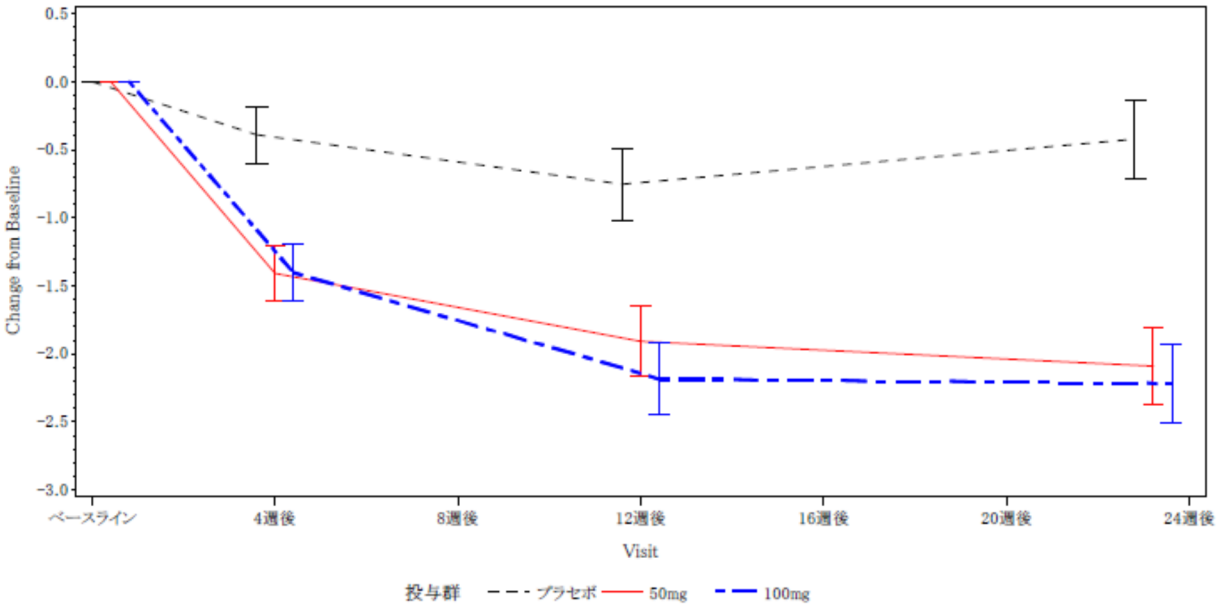


図 2.7.3-6 UPDRS Part III 動作緩慢スコアのベースラインからの変化量の推移図（ME2125-3 試験、FAS）

データ：最小二乗平均 ± 標準誤差

4) UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコア（item 29 及び 30 の合計）

ME2125-3 試験の UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアのベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3-7 に示した。

最終評価時における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-0.08、-0.43 及び-0.23 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-0.35（-0.59, -0.12）及び-0.15（-0.39, 0.09）であり、50 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。50 mg 群でのスコアの有意な減少は、投与 12 週後から認められ、投与 24 週後まで持続した（表 2.7.6.25-9）。

016 試験では、100 mg 群で投与 8、12、18 週後にスコアの有意な減少が認められた（表 2.7.6.26-9）。SETTLE 試験ではスコアの有意な減少は認められなかった（表 2.7.6.27-7）。

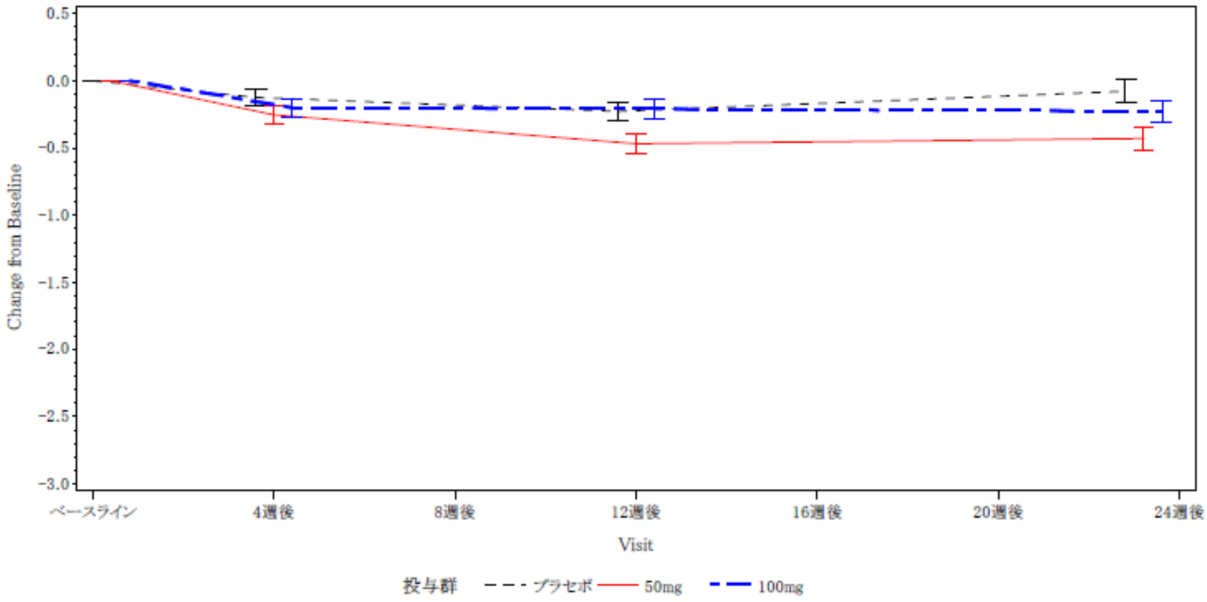


図 2.7.3-7 UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアのベースラインからの変化量の推移図（ME2125-3 試験、FAS）

データ：最小二乗平均 ± 標準誤差

2.7.3.3.2.1.9 UPDRS Part IV（治療の合併症）合計スコアの比較

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を表 2.7.3-19 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-0.14、-0.27 及び-0.35 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-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に減少した。

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-0.45 及び-0.39 であり、プラセボ群との差は、0.66（-0.28, 0.40）であった。

表 2.7.3-19 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

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	-0.14	-0.27	-0.35
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-0.13	-0.21
	95% CI		-0.50, 0.24	-0.59, 0.16
	p 値		0.4938	0.2621
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	-0.2	-0.5	-0.8
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-0.3	-0.6
	95% CI		-0.7, 0.0	-1.0, -0.3
	p 値		0.0817	0.0005
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	-0.45		-0.39
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			0.66
	95% CI			-0.28, 0.40
	p 値			0.7410

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験

2.7.3.3.2.1.10 PDQ-39 Summary index のベースラインからの変化の比較

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を表 2.7.3-20 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-1.37、-1.70 及び-3.38 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-0.33（-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-1.48、-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に減少した。

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 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に減少した。

表 2.7.3-20 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

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	-1.37	-1.70	-3.38
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-0.33	-2.02
	95% CI		-2.69, 2.03	-4.40, 0.36
	p 値		0.7829	0.0966
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	-1.48	-2.06	-3.54
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-0.57	-2.06
	95% CI		-2.50, 1.36	-3.99, -0.14
	p 値		0.5603	0.0360
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	-0.62		-2.95
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均			-2.33
	95% CI			-3.98, -0.68
	p 値			0.006

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験

2.7.3.3.2.2 外国人データの外挿可能性の検討

外国人データの外挿可能性を検討するため、国内外のパーキンソン病の診断基準、治療方針の比較、日本人と外国人の薬物動態の比較及び ICH E5 ガイドラインに基づく考察から、民族的要因による影響について検討した。ME2125-3 試験（ブリッジング試験）と 016 試験（ブリッジング対象試験）の有効性及び安全性プロファイルを比較することで、外国人データの国内臨床データパッケージへの外挿可能性を評価した。また、外挿予定の SETTLE 試験についても併せて比較した。

2.7.3.3.2.2.1 パーキンソン病の診断基準、治療方法の比較

パーキンソン病の診断基準は、英国ブレインバンク診断基準[4]が最も使用され、厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班等の診断基準[5]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[6]。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。国内においてもパーキンソン病診療ガイドライン 2018[7]に MDS 診断基準が記載されており、国内外ともに同じ診断基準でパーキンソン病診断が行われている。

治療方法については、日本ではパーキンソン病診療ガイドライン 2018 により、wearing off 現象を呈する進行期パーキンソン病患者の治療アルゴリズムは、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 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。一方、英国の The National Institute for Health and Care Excellence（NICE）ガイドライン[8]でも、イストラデフィリンやゾニサミド等、一部使用できる薬剤に国内との違いはあるが、レボドパにドパミンアゴニスト、COMT 阻害薬又は MAO-B 阻害薬等を追加することとされている。進行期パーキンソン病患者に対する治療は、レボドパ、ドパミンアゴニストや各種ドパミン附随薬を患者の症状の程度に応じて様々に組み合わせて治療がなされているという点は同様である。

以上より、パーキンソン病の診断基準及び治療方法に国内及び海外で大きな違いはないと考えられた。

2.7.3.3.2.2.2 日本人と外国人の薬物動態の比較

日本人と外国人の薬物動態を比較するため、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を単回経口投与した日本人を対象とした臨床薬理試験（ME2125-1 試験、ME2125-2 試験及び ME2125-5 試験）及び外国人を対象とした臨床薬理試験（EMR701165-022 試験、EMR701165-021 試験及び 28778 試験）を比較した。反復経口投与については、100 mg を日本人に 1 日 1 回 7 日間投与した試験（ME2125-1 試験）と外国人に 1 日 1 回 6 日間投与した試験（28559 試験）を比較した。

1) 単回投与

50 mg 及び 100 mg を単回経口投与したときの日本人及び外国人の薬物動態パラメータを比較した結果、50 mg 投与時の日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、外国人に比べ 36%及び 19%高かった（表 2.7.2-74）。また、100 mg 投与時の日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、外国人に比べ 48%及び 28%高かった（表 2.7.2-75）。$t_{1/2}$ は、50 mg、100 mg ともに日本人と外国人で顕著な差はなかった（表 2.7.2-74、表 2.7.2-75）。

母集団薬物動態解析から、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を考慮し、体重で補正した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ で同様の比較を行った結果、日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、外国人に比べ 50 mg 投与ではそれぞれ 18%及び 3%、100 mg 投与ではそれぞれ 39%及び 20%高かったが、その差は体重補正により小さくなった（表 2.7.2-74、表 2.7.2-75）。

2) 反復投与

100 mg を反復経口投与したときの日本人及び外国人の最終投与時の薬物動態パラメータの比較及び外国人に対する日本人の比を表 2.7.3-21 に示した。

100 mg 反復経口投与時の日本人 C_{max} 及び AUC_{0-24} は外国人に比べ 44%及び 41%高かった。体重で補正した C_{max} 及び AUC_{0-24} で同様の比較を行った結果、日本人の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、外国人に比べそれぞれ 14%及び 12%高かったが、その差は体重補正により小さくなった。

表 2.7.3-21 日本人及び外国人にサフィナミド 100 mg を反復経口投与したときの最終投与時の薬物動態パラメータの比較及び日本人／外国人比

人種		日本人	外国人	日本人／外国人比
試験		ME2125-1 試験	28559 試験	
サフィナミド	C_{max} (ng/mL)	1773.26 (1234.45～2618.17)	1234 (703.0～2120.0)	1.44
	wn-C_{max} a) (ng/mL)	1436.30 (1076.40～1944.93)	1263 (859～1829)	1.14
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	28031.4 (19650.5～41977.9)	19811 (11733～33108)	1.41
	wn-AUC_{0-24} b) (ng·hr/mL)	22704.9 (17897.9～31183.6)	20272 (13446～29754)	1.12
	t_{max} (hr)	1.00 (0.50～6.00)	2.1 (1.1～8.0)	－

t_{max} は中央値（最小値～最大値）、それ以外は幾何平均値（最小値～最大値）
a)：体重 70 kg に換算した C_{max}（wn-C_{max} = C_{max} x 体重(kg) / 70(kg)）
b)：体重 70 kg に換算した AUC_{0-24}（wn-AUC_{0-24} = AUC_{0-24} x 体重(kg) / 70(kg)）
－：算出せず

以上より、サフィナミドの C_{max} 及び AUC は外国人と比較して日本人でわずかに高い傾向が認められた。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認められないと考えられた。

2.7.3.3.2.2.3 試験デザイン及び対象患者の比較

ME2125-3 試験と 016 試験の試験方法及び対象患者には試験間で若干の相違点が認められたが、外国人データを日本人に外挿する妥当性を評価する上で特に影響を及ぼすものではないと考えられた（2.7.3.1.1）。

2.7.3.3.2.2.4 ブリッジングの成立

1) ブリッジング成立要件

海外試験では、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して 1 日平均 on 時間の有意な増加が認められた。外国人と日本人で薬物動態に臨床上大きな影響を及ぼす差は認められなかったため、海外と同様の用法・用量で日本人での有効性及び安全性を検討した。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) 人口統計学的特性及び他の基準値の比較

年齢は ME2125-3 試験と比較して 016 試験で低く、体重及びベースライン時のレボドパ製剤の 1 日投与量は ME2125-3 試験と比較して 016 試験で高かったが、その他の人口統計学的特性及び他の基準値では国内外試験間で大きな違いはなかった（2.7.3.3.1.1）。

併用抗パーキンソン病薬では、抗コリン薬併用被験者の割合は ME2125-3 試験と比較して 016 試験で高かった。その他の抗パーキンソン病薬の併用割合は国内外試験間で大きな違いはなかった（2.7.3.3.1.1）。

3) 有効性の国内外比較

ME2125-3 試験及び 016 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は、50 mg 群及び 100 mg 群で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（2.7.3.3.2.1.1）。

4) 安全性プロファイルの国内外比較

ME2125-3 試験と 016 試験の安全性プロファイルについて、有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の発現率から検討した。

有害事象の発現率は、ME2125-3 試験ではプラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 58.9%、60.2%及び 61.4%であり、発現の多かった有害事象は上咽頭炎、ジスキネジアであった。016 試験では発現率は 74.8%、71.7%及び 71.9%であり、発現の多かった有害事象はジスキネジア、パーキンソン病であった。ME2125-3 試験と 016 試験では発現率及び有害事象の発現傾向に大きな違いはなかった。

副作用発現率は、ME2125-3 試験では 24.8%、31.6%及び 30.3%であり、発現の多かった副作用はジスキネジアであった。016 試験では発現率は 40.1%、41.7%及び 43.3%であり、発現の多かった副作用はジスキネジアであった。副作用についても ME2125-3 試験と 016 試験では発現率及び副作用の発現傾向に大きな違いはなかった。

以上より、ME2125-3 試験の安全性プロファイルを 016 試験と比較した結果、ME2125-3 試験に特異的な有害事象若しくは異常は認められなかった。

5) 結論

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。

2.7.3.3.2.2.5 用量反応関係の類似性の検討

1) 主要評価項目

ME2125-3 試験及び 016 試験でのベースラインからの 1 日平均 on 時間の変化量を比較した。ME2125-3 試験及び 016 試験では、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 群でプラセボ群と比較して有意に増加した。また、SETTLE 試験でも、50-100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に増加した（図 2.7.3-8、表 2.7.3-22）。

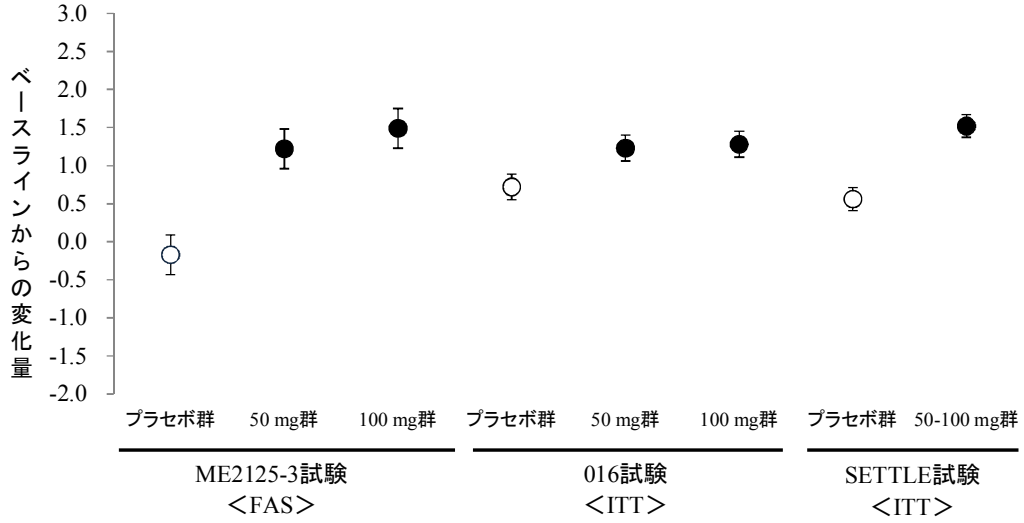


図 2.7.3-8 最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の比較

MMRM 解析：ME2125-3 試験、016 試験
ANCOVA（LOCF）解析：SETTLE 試験
データ：最小二乗平均 ± 標準誤差（時間）

表 2.7.3-22 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比較

		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	(N = 222)	(N = 223)	(N = 224)	(N = 275)	(N = 274)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	-0.17	1.22	1.49	0.72	1.23	1.28	0.56	1.52
	標準誤差	0.26	0.26	0.26	0.17	0.17	0.17	0.15	0.15
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		1.39	1.66		0.51	0.55		0.96
	p 値		0.0002	< 0.0001		0.0223	0.0130		< 0.001

MMRM 解析：ME2125-3 試験、016 試験
ANCOVA（LOCF）解析：SETTLE 試験
単位：時間

2) 副次評価項目

(1) UPDRS Part III（on 時）合計スコア

ME2125-3 試験及び 016 試験でのベースラインからの UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量を比較した。ME2125-3 試験及び 016 試験では、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は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した。また、SETTLE 試験でも 50-100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した（図 2.7.3-9、表 2.7.3-23）。

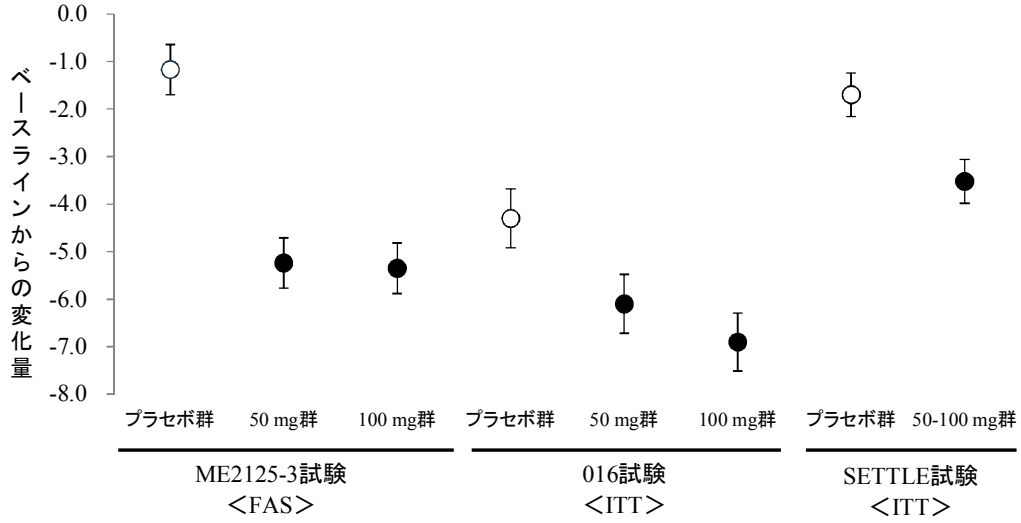


図 2.7.3-9 最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の比較

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験
データ：最小二乗平均 ± 標準誤差

表 2.7.3-23 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比較

		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	(N = 222)	(N = 223)	(N = 224)	(N = 275)	(N = 274)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	-1.17	-5.24	-5.35	-4.3	-6.1	-6.9	-1.70	-3.52
	標準誤差	0.53	0.53	0.53	0.62	0.62	0.61	0.46	0.46
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-4.06	-4.18		-1.8	-2.6		-1.82
	p 値		< 0.0001	< 0.0001		0.0138	0.0006		0.003

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験

(2) 1 日平均 off 時間

ME2125-3 試験及び 016 試験でのベースラインからの 1 日平均 off 時間の変化量を比較した。ME2125-3 試験及び 016 試験では、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は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した。また、SETTLE 試験でも 50-100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した（図 2.7.3-10、表 2.7.3-24）。

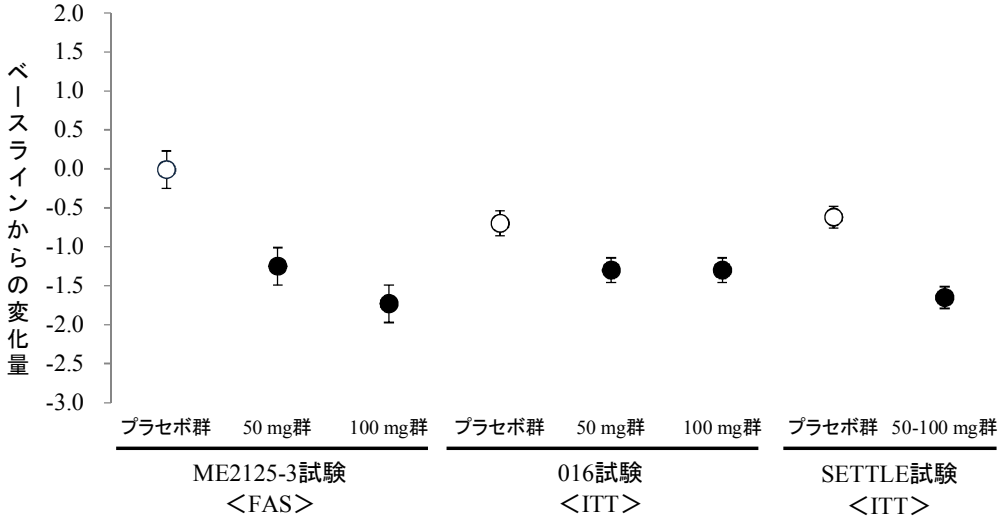


図 2.7.3-10 最終評価時における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量の比較

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験
データ：最小二乗平均 ± 標準誤差（時間）

表 2.7.3-24 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の比較

		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	(N = 222)	(N = 223)	(N = 224)	(N = 275)	(N = 274)
最終評価時 - ベースライン	最小二乗平均	-0.01	-1.25	-1.73	-0.7	-1.3	-1.3	-0.62	-1.65
	標準誤差	0.24	0.24	0.24	0.16	0.16	0.16	0.14	0.14
サフィナミド群 - プラセボ群	最小二乗平均		-1.25	-1.72		-0.6	-0.6		-1.03
	p 値		0.0003	< 0.0001		0.0043	0.0034		< 0.001

MMRM 解析：ME2125-3 試験
ANCOVA（LOCF）解析：016 試験、SETTLE 試験
単位：時間

3) 結論

以上のことから、主要評価項目（1 日平均 on 時間）及び副次評価項目（UPDRS Part III（on 時）スコア、1 日平均 off 時間）の国内外試験の結果から、日本人と外国人でサフィナミドの用量反応関係は類似していると考えられた。

2.7.3.3.2.2.6 サフィナミドの民族的要因による影響の受けやすさ

外国試験データの利用に際し、ICH E5 ガイドラインに基づきサフィナミドの民族的要因による影響の受けやすさについて考察した。

表 2.7.3-25 に示すとおり、サフィナミドは民族的要因を受けにくいと考えられる条件のうち、「蛋白結合率が低いこと」を満たさなかったが、その他の条件は全て満たしていることから、民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

表 2.7.3-25 サフィナミドの民族的要因による影響の受けやすさ

民族的要因を受けにくい条件	サフィナミドの特性	民族的要因による影響の受けやすさ
薬物動態（PK）が線形である	日本人健康成人では単回投与及び反復投与ともに 50～200 mg までサフィナミドの C_{max} 及び AUC の用量比例性が確認された。 外国人健康成人でも、単回投与では 50 mg～2.5 mg/kg（約 175 mg）、反復投与では 1.25 mg/kg（約 88 mg）～2.5 mg/kg（約 175 mg）までサフィナミドの C_{max} 及び AUC の用量比例性が確認された。	受けにくい
推奨される用法・用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれかに関しても薬力学的（PD）（作用－濃度）曲線が平坦であること	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 50 mg 及び 100 mg 投与で 1 日平均 on 時間の増加効果が認められた。また、1 日平均 on 時間の増加効果は、用量間で差はなかった。 サフィナミドの安全性プロファイルは用量間で大きな違いはなく、投与量増加に伴い増加した有害事象はなかった。	受けにくい
治療量域が広いこと	外国人健康成人での単回投与では、2.5 μg/kg（約 1.75 mg）から 10 mg/kg（約 700 mg）まで、反復投与では 50 mg から 350 mg まで安全性が確認されている。	受けにくい
代謝がわずかであるか、又は複数の経路で代謝されること	サフィナミドは、経口投与後大部分が代謝により消失する。代謝は 2 つの主要経路からなると考えられ、NW-1153 への代謝は非特異的な細胞質アミダーゼが関与し、NW-1689 への代謝には CYP3A4 が関与する。強力な CYP3A4 の阻害薬（ケトコナゾール）との相互作用試験ではサフィナミドの薬物動態に対するケトコナゾールの影響はわずかであり CYP3A4 のサフィナミドの代謝への寄与は大きくないと考えられた。	受けにくい
生物学的利用率が高く、したがって薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと	サフィナミドのバイオアベイラビリティは約 95%と非常に高く、薬物動態は食事の影響を受けなかった。	受けにくい
蛋白結合率が低いこと	サフィナミドの血漿蛋白結合率は 0.004～50 μg/mL の濃度範囲で濃度に依存せず、約 89%と比較的高かった。	受けやすい
薬物間、薬物－食事及び薬物－疾病間の相互作用の可能性が少ないこと	CYP3A4 の強力な阻害薬であるケトコナゾールとの併用によるサフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、6.6%及び 12.9%増加とその影響はわずかであった。 サフィナミドの薬物動態は食事の影響を受けなかった。 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ほとんど差がなかった。AUC は軽度及び中等度肝機能低下者でそれぞれ 32%及び 82%増加し、t_{max} は肝機能障害の程度の増加に伴って延長した。 腎機能低下のサフィナミドの薬物動態への影響は認められなかった。	受けにくい
作用が全身的でないこと	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薬剤である。ヒトでは MAO-B は脳内に 85%存在し、ドパミンの分解に関与していることが知られている。サフィナミドは MAO-B を選択的に阻害することで、シナプス間隙のドパミン量の減少を抑制すると考えられており、末梢作用は認められていない。	受けにくい
不適切な使用の可能性が低いこと	サフィナミドは、海外で実施された非臨床試験データ及び臨床試験安全性データから、米国において米国規制物質法（Controlled Substance Act; CSA）による規制対象に指定されておらず、乱用や依存性の可能性は低いと考えられた。したがって、不適切な使用の可能性は低いと考えられた。	受けにくい

2.7.3.3.2.2.7 外国人データの外挿に関する結論

以上のことから、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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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 時間のレスポンダー率及び 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、性別、年齢、BMI、パーキンソン病罹病期間、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）、ベースライン時のレボドパ用量及び併用抗パーキンソン病薬の組合せの部分集団解析を実施した。

2.7.3.3.3.1 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量

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解析結果を表 2.7.3-26 に示した。

ME2125-3 試験では、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 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、50 mg 群及び 100 mg 群の 1 日平均 on 時間の変化量は、プラセボ群と比較して増加した。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、50 mg 群及び 100 mg 群の「レボドパ」及び 50 mg 群の「レボドパ ＋ENT」を除く組合せで、プラセボ群と比較して増加した。

016 試験では、50 mg 群の「パーキンソン病罹病期間 5 年未満」及び 100 mg 群の「ベースライン時のレボドパ用量 450 mg/日以上」を除く被験者背景項目で、50 mg 群及び 100 mg 群の 1 日平均 on 時間の変化量は、プラセボ群と比較して増加した。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、50 mg 群の「レボドパ ＋DA」を除く組合せで、プラセボ群と比較して増加した。

SETTLE 試験では、被験者背景項目のいずれの部分集団でも、50-100 mg 群の 1 日平均 on 時間の変化量は、プラセボ群と比較して増加した。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「その他」を除く組合せで、プラセボ群と比較して増加した。

以上より、ME2125-3 試験と 016 試験及び SETTLE 試験の結果を比較したところ、1 日平均 on 時間の増加が認められた被験者背景項目及び併用抗パーキンソン病薬の組合せは、おおむね類似していた。

表 2.7.3-26 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解析

		ME2125-3 試験						016 試験 a)						SETTLE 試験 a)			
		プラセボ群		50 mg 群		100 mg 群		プラセボ群		50 mg 群		100 mg 群		プラセボ群		50-100 mg 群	
		N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）
性別	男性	57	-0.07 (-0.82, 0.68)	58	1.63 (0.94, 2.33)	63	1.66 (0.64, 2.69)	153	0.85 (0.46, 1.24)	151	1.26 (0.80, 1.73)	158	1.19 (0.76, 1.62)	163	0.54 (0.15, 0.93)	171	1.25 (0.81, 1.69)
	女性	79	-0.41 (-1.00, 0.19)	73	0.95 (0.28, 1.61)	65	1.55 (0.83, 2.27)	60	0.76 (0.16, 1.35)	64	1.07 (0.48, 1.66)	59	1.22 (0.55, 1.88)	112	0.61 (0.16, 1.06)	103	1.71 (1.19, 2.22)
年齢	65 歳未満	26	-1.18 (-2.30, -0.05)	44	1.60 (0.83, 2.37)	37	2.14 (1.03, 3.24)	144	0.81 (0.40, 1.23)	141	1.32 (0.86, 1.79)	145	1.13 (0.70, 1.57)	157	0.65 (0.25, 1.05)	160	1.38 (0.93, 1.83)
	65 歳以上	110	-0.05 (-0.56, 0.46)	87	1.07 (0.46, 1.69)	91	1.39 (0.64, 2.13)	69	0.85 (0.32, 1.38)	74	0.98 (0.36, 1.59)	72	1.32 (0.67, 1.97)	118	0.46 (0.02, 0.90)	114	1.48 (0.98, 1.99)
体重	60 kg 未満	91	-0.38 (-0.96, 0.21)	84	1.24 (0.66, 1.82)	87	1.32 (0.69, 1.95)	82	0.65 (0.18, 1.12)	92	1.26 (0.64, 1.89)	92	1.71 (1.15, 2.27)	63	0.86 (0.20, 1.52)	61	1.77 (0.98, 2.55)
	60 kg 以上	45	-0.04 (-0.80, 0.73)	47	1.27 (0.38, 2.15)	41	2.21 (0.81, 3.61)	131	0.93 (0.49, 1.38)	123	1.16 (0.71, 1.61)	125	0.82 (0.36, 1.28)	211	0.49 (0.16, 0.82)	211	1.33 (0.97, 1.70)
BMI	22 kg/m^2 未満	64	-0.63 (-1.29, 0.04)	67	1.46 (0.76, 2.16)	63	1.31 (0.55, 2.06)	62	0.61 (0.03, 1.18)	75	1.33 (0.64, 2.02)	73	1.60 (0.97, 2.22)	62	0.35 (-0.13, 0.84)	57	1.10 (0.46, 1.74)
	22 kg/m^2 以上	72	0.06 (-0.59, 0.71)	64	1.03 (0.36, 1.70)	65	1.89 (0.91, 2.87)	151	0.91 (0.51, 1.31)	140	1.14 (0.71, 1.57)	144	0.99 (0.56, 1.43)	212	0.64 (0.29, 1.00)	214	1.52 (1.13, 1.91)
パーキンソン病罹病期間	5 年未満	36	-0.52 (-1.69, 0.66)	35	1.20 (0.25, 2.16)	36	2.05 (0.65, 3.46)	15	0.52 (-0.76, 1.79)	19	0.36 (-0.73, 1.44)	25	1.77 (0.77, 2.77)	46	0.63 (-0.07, 1.33)	26	1.84 (0.78, 2.89)
	5 年以上 10 年未満	62	-0.26 (-0.97, 0.46)	51	1.19 (0.44, 1.94)	54	1.20 (0.23, 2.17)	145	0.91 (0.55, 1.27)	155	1.33 (0.89, 1.76)	136	1.24 (0.75, 1.72)	137	0.77 (0.36, 1.18)	161	1.25 (0.85, 1.65)
	10 年以上	38	-0.04 (-0.56, 0.49)	45	1.36 (0.46, 2.25)	38	1.75 (0.85, 2.66)	53	0.67 (-0.14, 1.49)	41	1.14 (0.24, 2.04)	56	0.85 (0.23, 1.46)	92	0.24 (-0.30, 0.78)	87	1.62 (0.93, 2.31)
改訂 H & Y 重症度分類（on 時）	2 以下	69	-0.72 (-1.34, -0.10)	67	1.41 (0.86, 1.96)	57	1.62 (0.61, 2.63)	45	0.98 (0.36, 1.60)	39	1.02 (0.19, 1.85)	48	1.34 (0.61, 2.08)	110	0.90 (0.42, 1.38)	103	1.44 (0.90, 1.98)
	2.5 以上	67	0.20 (-0.48, 0.89)	64	1.08 (0.27, 1.89)	71	1.60 (0.82, 2.37)	168	0.78 (0.40, 1.16)	176	1.25 (0.83, 1.66)	169	1.16 (0.74, 1.57)	164	0.35 (-0.02, 0.72)	171	1.41 (0.98, 1.84)
ベースライン時のレボドパ用量	450 mg/日未満	77	-0.61 (-1.29, 0.07)	75	1.14 (0.51, 1.78)	68	1.89 (1.01, 2.77)	87	0.84 (0.34, 1.34)	84	1.58 (0.94, 2.22)	94	1.71 (1.17, 2.25)	60	0.95 (0.29, 1.61)	59	1.47 (0.87, 2.06)
	450 mg/日以上	59	0.19 (-0.40, 0.77)	56	1.39 (0.63, 2.15)	60	1.28 (0.41, 2.15)	126	0.81 (0.38, 1.24)	131	0.96 (0.52, 1.41)	123	0.80 (0.33, 1.28)	212	0.48 (0.15, 0.81)	214	1.44 (1.04, 1.83)

表 2.7.3-26 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解析（続き）

		ME2125-3 試験						016 試験 a)						SETTLE 試験 a)			
		プラセボ群		50 mg 群		100 mg 群		プラセボ群		50 mg 群		100 mg 群		プラセボ群		50-100 mg 群	
		N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）
併用抗パーキンソン病薬の組合せ	レボドパ	14	1.07 (0.34, 1.79)	6	0.24 (-1.53, 2.01)	13	0.93 (-0.89, 2.74)	19	1.09 (0.15, 2.03)	29	1.43 (0.72, 2.14)	20	1.28 (-0.16, 2.71)	27	-0.22 (-1.09, 0.66)	21	1.81 (0.80, 2.82)
	レボドパ + DA	50	-0.32 (-1.20, 0.56)	62	1.59 (0.87, 2.32)	51	1.73 (0.88, 2.58)	73	0.89 (0.31, 1.48)	69	0.69 (-0.03, 1.41)	75	1.21 (0.52, 1.89)	90	0.59 (0.08, 1.09)	94	1.08 (0.48, 1.67)
	レボドパ + ENT	14	0.05 (-1.48, 1.57)	8	0.03 (-1.26, 1.32)	9	0.90 (-0.57, 2.38)	23	0.75 (-0.12, 1.62)	14	1.16 (-0.01, 2.33)	35	1.48 (0.68, 2.28)	27	0.26 (-0.48, 1.00)	28	1.46 (0.52, 2.40)
	レボドパ + DA + ENT	48	-0.91 (-1.63, -0.19)	50	0.84 (0.08, 1.59)	48	1.55 (0.54, 2.55)	63	0.87 (0.20, 1.53)	66	1.14 (0.50, 1.77)	51	0.95 (0.20, 1.70)	110	0.75 (0.22, 1.27)	111	1.76 (1.22, 2.31)
	その他	10	0.82 (-1.27, 2.90)	5	4.30 (0.13, 8.47)	7	3.26 (-4.13, 10.65)	35	0.50 (-0.30, 1.30)	37	2.13 (1.08, 3.18)	36	1.22 (0.48, 1.95)	21	0.98 (0.14, 1.81)	20	0.71 (-0.60, 2.03)

H & Y：Hoehn & Yahr、DA：ドパミンアゴニスト、ENT：エンタカポン

単位：時間

a) 最終評価時でのベースラインからの変化量を算出可能な被験者で解析を実施した。

2.7.3.3.3.2 1 日平均 on 時間のレスポンダー率

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）の部分集団解析結果を表 2.7.3-27 に示した。

ME2125-3 試験では、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 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、50 mg 群及び 100 mg 群のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）は、プラセボ群と比較して高かった。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、50 mg 群の「レボドパ」、50 mg 群の「レボドパ ＋ENT」及び 100 mg 群の「その他」を除く組合せで、プラセボ群と比較して高かった。

016 試験では、50 mg 群の「パーキンソン病罹病期間 5 年未満」及び 100 mg 群の「パーキンソン病罹病期間 10 年以上」を除く被験者背景項目で、50 mg 群及び 100 mg 群のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）は、プラセボ群と比較して高かった。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、いずれの組合せでも、プラセボ群と比較して高かった。

SETTLE 試験では、被験者背景項目のいずれの部分集団でも、50-100 mg 群のレスポンダー率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）は、プラセボ群と比較して高かった。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「その他」を除く組合せで、プラセボ群と比較して高かった。

以上より、ME2125-3 試験と 016 試験及び SETTLE 試験の結果を比較したところ、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）が高かった被験者背景項目及び併用抗パーキンソン病薬の組合せは、おおむね類似していた。

表 2.7.3-27 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）の部分集団解析

60 分以上の増加		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50-100 mg 群
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	(N = 222)	(N = 223)	(N = 224)	(N = 275)	(N = 274)
		レスポンダー (95% CI)	レスポンダー (95% CI)	レスポンダー (95% CI)	レスポンダー (95% CI)	レスポンダー (95% CI)	レスポンダー (95% CI)	レスポンダー (95% CI)	レスポンダー (95% CI)
性別	男性 (%)	15 (26.3) (15.5, 39.7)	33 (56.9) (43.2, 69.8)	36 (57.1) (44.0, 69.5)	68 (42.5) (34.7, 50.6)	82 (52.2) (44.1, 60.3)	87 (53.4) (45.4, 61.2)	69 (42.3) (34.6, 50.3)	89 (52.0) (44.3, 59.7)
	女性 (%)	20 (25.3) (16.2, 36.4)	30 (41.1) (29.7, 53.2)	43 (66.2) (53.4, 77.4)	27 (43.5) (31.0, 56.7)	37 (56.1) (43.3, 68.3)	33 (54.1) (40.8, 66.9)	47 (42.0) (32.7, 51.7)	62 (60.2) (50.1, 69.7)
年齢	65 歳未満 (%)	5 (19.2) (6.6, 39.4)	25 (56.8) (41.0, 71.7)	26 (70.3) (53.0, 84.1)	64 (42.7) (34.6, 51.0)	77 (53.1) (44.6, 61.4)	85 (57.0) (48.7, 65.1)	66 (42.0) (34.2, 50.2)	87 (54.4) (46.3, 62.3)
	65 歳以上 (%)	30 (27.3) (19.2, 36.6)	38 (43.7) (33.1, 54.7)	53 (58.2) (47.4, 68.5)	31 (43.1) (31.4%, 55.3)	42 (53.8) (42.2, 65.2)	35 (46.7) (35.1, 58.6)	50 (42.4) (33.3, 51.8)	64 (56.1) (46.5, 65.4)
BMI	22 kg/m² 未満(%)	13 (20.3) (11.3, 32.2)	36 (53.7) (41.1, 66.0)	37 (58.7) (45.6, 71.0)	26 (40.6) (28.5, 53.6)	47 (61.8) (50.0, 72.8)	44 (58.7) (46.7, 69.9)	23 (37.1) (25.2, 50.3)	28 (49.1) (35.6, 62.7)
	22 kg/m² 以上(%)	22 (30.6) (20.2, 42.5)	27 (42.2) (29.9, 55.2)	42 (64.6) (51.8, 76.1)	69 (43.7) (35.8, 51.8)	72 (49.0) (40.7, 57.3)	76 (51.0) (42.7, 59.3)	93 (43.9) (37.1, 50.8)	121 (56.5) (49.6, 63.3)
パーキンソン病罹病期間	5 年未満 (%)	10 (27.8) (14.2, 45.2)	14 (40.0) (23.9, 57.9)	21 (58.3) (40.8, 74.5)	5 (33.3) (11.8%, 61.6)	5 (26.3) (9.1, 51.2)	14 (53.8) (33.4, 73.4)	23 (50.0) (34.9, 65.1)	16 (61.5) (40.6, 79.8)
	5 年以上 10 年未満 (%)	16 (25.8) (15.5, 38.5)	26 (51.0) (36.6, 65.2)	33 (61.1) (46.9, 74.1)	68 (44.4) (36.4, 52.7)	91 (57.2) (49.2, 65.0)	79 (56.4) (47.8, 64.8)	60 (43.8) (35.3, 52.5)	89 (55.3) (47.3, 63.1)
	10 年以上 (%)	9 (23.7) (11.4, 40.2)	23 (51.1) (35.8, 66.3)	25 (65.8) (48.6, 80.4)	22 (40.7) (27.6, 55.0)	23 (51.1) (35.8, 66.3)	27 (46.6) (33.3, 60.1)	33 (35.9) (26.1, 46.5)	46 (52.9) (41.9, 63.7)
改訂 H & Y 重症度分類（on 時）	2 以下 (%)	11 (15.9) (8.2, 26.7)	39 (58.2) (45.5, 70.2)	34 (59.6) (45.8, 72.4)	21 (46.7) (31.7, 62.1)	20 (50.0) (33.8, 66.2)	27 (55.1) (40.2, 69.3)	54 (49.1) (39.4, 58.8)	55 (53.4) (43.3, 63.3)
	2.5 以上 (%)	24 (35.8) (24.5, 48.5)	24 (37.5) (25.7, 50.5)	45 (63.4) (51.1, 74.5)	74 (41.8) (34.5, 49.4)	99 (54.1) (46.6, 61.5)	93 (53.1) (45.5, 60.7)	62 (37.8) (30.4, 45.7)	96 (56.1) (48.4, 63.7)
ベースライン時のレボドパ用量	450 mg/日未満 (%)	18 (23.4) (14.5, 34.4)	34 (45.3) (33.8, 57.3)	43 (63.2) (50.7, 74.6)	39 (42.9) (32.5, 53.7)	49 (57.0) (45.8, 67.6)	58 (58.6) (48.2, 68.4)	29 (48.3) (35.2, 61.6)	32 (54.2) (40.8, 67.3)
	450 mg/日以上 (%)	17 (28.8) (17.8, 42.1)	29 (51.8) (38.0, 65.3)	36 (60.0) (46.5, 72.4)	56 (42.7) (34.1, 51.7)	70 (51.1) (42.4, 59.7)	62 (49.6) (40.5, 58.7)	86 (40.6) (33.9, 47.5)	119 (55.6) (48.7, 62.4)
併用抗パーキンソン病薬の組合せ	レボドパ (%)	5 (35.7) (12.8, 64.9)	2 (33.3) (4.3, 77.7)	7 (53.8) (25.1, 80.8)	10 (52.6) (28.9, 75.6)	17 (56.7) (37.4, 74.5)	12 (60.0) (36.1, 80.9)	7 (25.9) (11.1, 46.3)	16 (76.2) (52.8, 91.8)
	レボドパ + DA (%)	12 (24.0) (13.1, 38.2)	32 (51.6) (38.6, 64.5)	35 (68.6) (54.1, 80.9)	32 (42.1) (30.9, 54.0)	35 (48.6) (36.7, 60.7)	39 (51.3) (39.6, 63.0)	35 (38.9) (28.8, 49.7)	44 (46.8) (36.4, 57.4)
	レボドパ + ENT (%)	4 (28.6) (8.4, 58.1)	2 (25.0) (3.2, 65.1)	5 (55.6) (21.2, 86.3)	11 (45.8) (25.6, 67.2)	8 (57.1) (28.9, 82.3)	20 (55.6) (38.1, 72.1)	10 (37.0) (19.4, 57.6)	18 (64.3) (44.1, 81.4)
	レボドパ + DA + ENT (%)	8 (16.7) (7.5, 30.2)	23 (46.0) (31.8, 60.7)	30 (62.5) (47.4, 76.0)	29 (44.6) (32.3, 57.5)	34 (49.3) (37.0, 61.6)	28 (52.8) (38.6, 66.7)	52 (47.3) (37.7, 57.0)	65 (58.6) (48.8, 67.8)
	その他 (%)	6 (60.0) (26.2, 87.8)	4 (4/5) (28.4, 99.5)	2 (28.6) (3.7, 71.0)	13 (34.2) (19.6, 51.4)	25 (65.8) (48.6, 80.4)	21 (53.8) (37.2, 69.9)	12 (57.1) (34.0, 78.2)	8 (40.0) (19.1, 63.9)

N < 6 の場合はレスポンダー率を分数で表示した。

H & Y：Hoehn & Yahr、DA：ドパミンアゴニスト、ENT：エンタカポン

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

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部分集団解析結果を表 2.7.3-28 に示した。

ME2125-3 試験では、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、50 mg 群及び 100 mg 群の UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量は、プラセボ群と比較して減少した。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、50 mg 群の「レボドパ」を除く組合せで、プラセボ群と比較して減少した。

016 試験では、50 mg 群の「BMI 22 kg/m^2 未満」を除く被験者背景項目で、UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量は、プラセボ群と比較して減少した。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、50 mg 群及び 100 mg 群の「レボドパ」及び 50 mg 群の「レボドパ ＋ENT」を除く組合せで、プラセボ群と比較して減少した。

SETTLE 試験では、被験者背景項目のいずれの部分集団でも、50-100 mg 群の UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量は、プラセボ群と比較して減少した。併用抗パーキンソン病薬の組合せでは、「レボドパ ＋ENT」を除く組合せで、プラセボ群と比較して減少した。

以上より、ME2125-3 試験と 016 試験及び SETTLE 試験の結果を比較したところ、UPDRS Part III 合計スコアの減少が認められた被験者背景項目及び併用抗パーキンソン病薬の組合せは、おおむね類似していた。

表 2.7.3-28 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部分集団解析

		ME2125-3 試験						016 試験 a)						SETTLE 試験 a)			
		プラセボ群		50 mg 群		100 mg 群		プラセボ群		50 mg 群		100 mg 群		プラセボ群		50-100 mg 群	
		N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）	N	平均値（95% CI）
性別	男性	57	-0.23 (-1.82, 1.37)	58	-5.55 (-8.01, -3.09)	63	-5.44 (-6.89, -4.00)	156	-5.07 (-6.55, -3.59)	150	-6.51 (-8.04, -4.98)	158	-7.16 (-8.86, -5.46)	163	-2.04 (-3.47, -0.61)	171	-2.65 (-3.80, -1.49)
	女性	79	-1.30 (-2.79, 0.18)	73	-4.12 (-5.46, -2.78)	65	-5.22 (-6.89, -3.55)	61	-4.11 (-6.53, -1.70)	64	-5.20 (-7.68, -2.73)	59	-6.86 (-9.42, -4.31)	112	-1.54 (-2.75, -0.32)	103	-4.73 (-6.23, -3.22)
年齢	65 歳未満	26	-1.65 (-4.29, 0.98)	44	-4.82 (-7.91, -1.72)	37	-4.51 (-6.20, -2.83)	147	-5.17 (-6.61, -3.73)	140	-6.66 (-8.21, -5.12)	145	-7.50 (-9.23, -5.76)	157	-1.39 (-2.70, -0.07)	160	-3.72 (-4.97, -2.48)
	65 歳以上	110	-0.66 (-1.87, 0.54)	87	-4.72 (-5.97, -3.47)	91	-5.66 (-7.05, -4.27)	70	-4.03 (-6.53, -1.53)	74	-5.09 (-7.47, -2.72)	72	-6.24 (-8.69, -3.79)	118	-2.43 (-3.91, -0.95)	114	-3.02 (-4.38, -1.65)
BMI	22 kg/m² 未満	64	0.02 (-1.67, 1.70)	67	-5.28 (-6.65, -3.91)	63	-4.71 (-6.29, -3.14)	63	-5.24 (-7.49, -2.99)	75	-5.16 (-7.43, -2.89)	73	-6.53 (-9.22, -3.85)	62	0.41 (-1.47, 2.30)	57	-3.50 (-5.84, -1.16)
	22 kg/m² 以上	72	-1.63 (-3.03, -0.22)	64	-4.20 (-6.49, -1.91)	65	-5.92 (-7.47, -4.37)	154	-4.62 (-6.15, -3.10)	139	-6.64 (-8.23, -5.05)	144	-7.35 (-9.00, -5.70)	212	-2.51 (-3.65, -1.38)	214	-3.47 (-4.43, -2.52)
パーキンソン病罹病期間	5 年未満	36	-2.94 (-4.85, -1.03)	35	-2.26 (-5.49, 0.98)	36	-5.97 (-8.18, -3.77)	15	-4.33 (-8.93, 0.26)	19	-4.89 (-7.35, -2.44)	24	-4.67 (-8.38, -0.95)	46	-2.27 (-4.49, -0.04)	26	-6.12 (-9.76, -2.47)
	5 年以上 10 年未満	62	-0.06 (-1.62, 1.49)	51	-6.57 (-8.53, -4.61)	54	-5.65 (-7.22, -4.08)	148	-4.92 (-6.47, -3.36)	153	-6.61 (-8.17, -5.04)	137	-8.38 (-10.28, -6.48)	137	-1.31 (-2.57, -0.04)	161	-3.25 (-4.33, -2.16)
	10 年以上	38	-0.16 (-2.51, 2.19)	45	-4.64 (-6.44, -2.84)	38	-4.26 (-6.46, -2.07)	54	-4.61 (-7.13, -2.09)	42	-4.90 (-8.17, -1.64)	56	-4.93 (-7.31, -2.55)	92	-2.40 (-4.39, -0.42)	87	-2.96 (-4.77, -1.15)
改訂 H & Y 重症度分類（on 時）	2 以下	69	-1.00 (-2.30, 0.30)	67	-3.60 (-5.61, -1.58)	57	-4.28 (-5.73, -2.83)	45	-3.69 (-5.43, -1.95)	39	-4.77 (-7.29, -2.25)	47	-4.79 (-7.59, -1.98)	110	-0.75 (-2.06, 0.55)	103	-2.93 (-4.32, -1.54)
	2.5 以上	67	-0.70 (-2.48, 1.08)	64	-5.97 (-7.61, -4.33)	71	-6.17 (-7.76, -4.58)	172	-5.09 (-6.61, -3.57)	175	-6.42 (-7.91, -4.94)	170	-7.71 (-9.33, -6.09)	164	-2.51 (-3.89, -1.13)	171	-3.73 (-4.94, -2.51)
ベースライン時のレボドパ用量	450 mg/日 未満	77	-0.82 (-2.31, 0.67)	75	-4.36 (-6.30, -2.42)	68	-6.26 (-7.84, -4.68)	90	-6.10 (-7.93, -4.27)	83	-7.14 (-9.16, -5.12)	93	-8.56 (-10.90, -6.21)	60	-2.15 (-4.07, -0.22)	59	-4.85 (-7.00, -2.69)
	450 mg/日 以上	59	-0.90 (-2.51, 0.72)	56	-5.29 (-6.96, -3.61)	60	-4.27 (-5.76, -2.77)	127	-3.88 (-5.59, -2.18)	131	-5.47 (-7.17, -3.78)	124	-5.97 (-7.70, -4.24)	212	-1.72 (-2.87, -0.58)	214	-3.18 (-4.16, -2.20)
併用抗パーキンソン病薬の組合せ	レボドパ	14	-3.71 -6.22, -1.21	6	-3.67 -6.46, -0.88	13	-5.54 -8.61, -2.47	19	-7.37 (-10.80, -3.94)	29	-6.97 (-9.83, -4.10)	20	-4.70 (-8.96, -0.44)	27	-3.53 (-6.32, -0.74)	21	-3.71 (-6.29, -1.14)
	レボドパ + DA	50	-1.38 -3.24, 0.48	62	-5.02 -7.37, -2.66	51	-6.35 -8.25, -4.46	75	-4.85 (-6.98, -2.73)	68	-4.90 (-7.51, -2.28)	74	-6.55 (-9.13, -3.98)	90	-2.52 (-3.99, -1.04)	94	-3.80 (-5.62, -1.98)
	レボドパ + ENT	14	0.86 -3.35, 5.06	8	-8.38 -16.78, 0.03	9	-4.33 -8.44, -0.23	23	-4.65 (-8.22, -1.08)	14	-4.50 (-8.95, -0.05)	35	-7.03 (-10.14, -3.92)	27	-2.60 (-6.31, 1.10)	28	-2.14 (-5.01, 0.73)
	レボドパ + DA + ENT	48	0.31 -1.65, 2.27	50	-4.16 -5.59, -2.73	48	-4.33 -6.19, -2.47	64	-4.56 (-7.15, -1.97)	66	-6.44 (-8.91, -3.97)	52	-7.77 (-10.91, -4.63)	110	-0.77 (-2.49, 0.95)	111	-3.11 (-4.25, -1.96)
	その他	10	-2.20 -4.22, -0.18	5	-3.00 -6.62, 0.62	7	-5.57 -9.67, -1.47	36	-3.86 (-7.15, -0.57)	37	-7.76 (-10.61, -4.90)	36	-8.53 (-12.06, -4.99)	21	-1.33 (-5.01, 2.34)	20	-4.97 (-10.39, 0.46)

H & Y：Hoehn & Yahr、DA：ドパミンアゴニスト、ENT：エンタカポン

a) 最終評価時でのベースラインからの変化量を算出可能な被験者で解析を実施した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 海外の承認用法・用量

海外では、016 試験及び SETTLE 試験で、サフィナミド 1 日 1 回投与により、プラセボに対する 50 mg 及び 100 mg の有効性及び安全性が確認され、表 2.7.3-29 に示す用法・用量で承認された。

表 2.7.3-29 欧州及び米国での承認用法・用量

地域	承認用法・用量
欧州	50 mg/日から投与開始する。個々の臨床的必要性に応じて、100 mg/日まで増量できる。
米国	1 日 1 回 50 mg から開始する。2 週間後、個々の必要性と忍容性に基づいて 1 日 1 回 100 mg に増量できる。

2.7.3.4.2 国内の推奨用法・用量の検討

ME2125-1 試験の結果、日本人健康成人男性にサフィナミド 1 日 1 回 50～200 mg を 7 日間投与したときの $t_{1/2}$ は、20.39～21.61 時間であり（2.7.2.2.1.1.1）、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 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。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 試験では以下の 3 点を踏まえ、海外と同用量である 50 mg 及び 100 mg で検討した。

- 016 試験及び SETTLE 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（2.7.2.3.4）
- 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（2.7.2.2.1.1.1）

ME2125-3 試験の結果、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に増加した。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）は、いずれも 50 mg 群より 100 mg 群で大きい値を示した（表 2.7.3-9、表 2.7.3-10）。

さらに、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）で部分集団解析を行った。その結果、1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、2.5 以上の被験者では、50 mg 群で 1.08 時間、100 mg 群で 1.60 時間であり、2 以下の被験者では、50 mg 群で 1.41 時間、100 mg 群で 1.62 時間であった。また、1 日平均 on 時間のレスポンダー率は、2.5 以上の被験者では、50 mg 群で 37.5%、100 mg 群で 63.4%であり、2 以下の被験者では、50 mg 群で 58.2%、100 mg 群で 59.6%であった。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ンダー率は、いずれもベースライン時の改訂 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（表 2.7.3-30、表 2.7.3-31）。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）では、組み入れられた 203 名のうち 107 名が 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。

表 2.7.3-30 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類の部分集団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（ME2125-3 試験、FAS）

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）		プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
≦2	1 日平均 on 時間（時間）	-0.72	1.41	1.62
	サフィナミド群 - プラセボ群		2.13	2.34
	95% CI		1.15, 3.11	1.31, 3.36
2.5≦	1 日平均 on 時間（時間）	0.20	1.08	1.60
	サフィナミド群 - プラセボ群		0.88	1.39
	95% CI		-0.20, 1.95	0.34, 2.44

表 2.7.3-31 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類の部分集団で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（ME2125-3 試験、FAS）

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）			プラセボ群 (N = 136)	50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)
ベースラインから 60 分以上の増加	≦2	レスポンダー（%）	11 (15.9)	39 (58.2)	34 (59.6)
		サフィナミド群 - プラセボ群		42.3%	43.7%
		95% CI		27.6%, 56.9%	28.3%, 59.1%
	2.5≦	レスポンダー（%）	24 (35.8)	24 (37.5)	45 (63.4)
		サフィナミド群 - プラセボ群		1.7%	27.6%
		95% CI		-14.8%, 18.2%	11.5%, 43.6%

2.7.3.4.3 肝機能障害患者における投与量の調節

肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者（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 $AUC_{0-\infty}$は、肝機能正常者と比較して軽度及び中等度肝機能低下者でそれぞれ 32%及び 82%増加した（2.7.2.3.4.5）。軽度肝機能低下者の $AUC_{0-\infty}$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 $AUC_{0-\infty}$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、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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

サフィナミドの長期投与試験（ME2125-4 試験及び 018 試験）の有効性データから、サフィナミドの効果の持続性について検討した。なお、018 試験は 016 試験の継続投与試験であり、各評価時点の有効性データは、016 試験のベースラインを用いて算出した。

2.7.3.5.1 1 日平均 on 時間の変化量

018 試験の 1 日平均 on 時間の変化量を表 2.7.3-32 に示した。

018 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 0.59 時間、1.26 時間及び 1.44 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 0.67（0.19, 1.16）時間及び 0.85（0.36, 1.33）時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に増加した。また、1 日平均 on 時間の増加は、50 mg 群及び 100 mg 群で 016 試験の投与 4 週後から認められ、試験期間中持続した。

表 2.7.3-32 最終評価時及び各時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（018 試験、mITT）

		プラセボ群			50 mg 群			100 mg 群		
		N	観察値	変化量	N	観察値	変化量	N	観察値	変化量
016 試験	ベースライン	171	9.379 (2.122)		179	9.391 (2.276)		177	9.581 (2.319)	
	4 週後	171	9.826 (2.555)	0.447 (2.068)	176	10.308 (2.423)	0.890 (2.015)	177	10.493 (2.653)	0.912 (2.403)
	8 週後	171	9.863 (2.471)	0.485 (2.266)	176	10.390 (2.491)	0.972 (2.206)	177	10.696 (2.752)	1.116 (2.452)
	12 週後	171	10.053 (2.405)	0.674 (2.270)	176	10.700 (2.514)	1.283 (2.425)	177	10.904 (2.653)	1.323 (2.443)
	18 週後	171	10.311 (2.358)	0.932 (2.355)	176	10.656 (2.666)	1.238 (2.422)	177	11.123 (2.843)	1.543 (2.654)
	24 週後	171	10.448 (2.421)	1.069 (2.436)	176	10.916 (2.689)	1.498 (2.668)	177	11.021 (2.760)	1.441 (2.657)
018 試験	12 週後	171	10.313 (2.278)	0.935 (2.420)	176	10.780 (2.501)	1.362 (2.706)	177	11.089 (2.704)	1.508 (2.532)
	24 週後	171	10.355 (2.361)	0.976 (2.559)	176	10.847 (2.434)	1.429 (2.675)	177	11.106 (2.722)	1.525 (2.715)
	36 週後	171	10.251 (2.536)	0.872 (2.731)	176	10.886 (2.361)	1.469 (2.534)	177	11.054 (2.753)	1.473 (2.788)
	52 週後	171	10.224 (2.433)	0.846 (2.569)	176	10.848 (2.531)	1.430 (2.736)	177	10.983 (2.812)	1.403 (2.928)
	64 週後	171	10.302 (2.306)	0.923 (2.496)	176	10.891 (2.393)	1.473 (2.626)	177	10.935 (2.911)	1.355 (2.982)
	78 週後	171	10.126 (2.492)	0.748 (2.582)	176	10.844 (2.535)	1.426 (2.696)	177	11.014 (2.834)	1.434 (2.909)
最終評価時 - ベースライン		171		0.59	179		1.26	177		1.44
サフィナミド群 - プラセボ群							0.67 (0.19, 1.16)			0.85 (0.36, 1.33)
							p = 0.0068			p = 0.0006

ANCOVA（LOCF）解析
ベースラインから 78 週後までの観察値及び変化量：平均値（標準偏差）（時間）、「最終評価時 - ベースライン」及び「サフィナミド群 - プラセボ群」：最小二乗平均（95% CI）（時間）

ME2125-4 試験の 1 日平均 on 時間の変化量を表 2.7.3-33 に示した。

ME2125-4 試験では、サフィナミド投与により 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、投与 4 週後で 1.05 時間、投与 12 週後で 1.01 時間、投与 52 週後で 1.42 時間であり、試験期間（52 週間）中持続した。

表 2.7.3-33 最終評価時及び各時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（ME2125-4 試験、FAS）

	N	観察値	変化量
ベースライン	194	10.13 (2.27)	
4 週後	193	11.20 (2.67)	1.05 (1.74)
8 週後	184	11.30 (2.85)	1.17 (2.18)
12 週後	182	11.07 (3.17)	1.01 (2.69)
16 週後	177	11.21 (3.13)	1.17 (2.27)
20 週後	168	11.40 (3.15)	1.36 (2.46)
24 週後	164	11.39 (3.09)	1.36 (2.43)
28 週後	158	11.53 (2.99)	1.52 (2.47)
32 週後	155	11.41 (3.21)	1.41 (2.60)
36 週後	152	11.66 (3.02)	1.64 (2.51)
40 週後	148	11.67 (2.90)	1.58 (2.49)
44 週後	146	11.70 (3.11)	1.57 (2.56)
48 週後	145	11.73 (3.07)	1.55 (2.52)
52 週後	142	11.62 (3.33)	1.42 (2.72)
最終評価時	194	10.93 (3.65)	0.80 (3.07)

データ：平均値（標準偏差）（時間）

2.7.3.5.2 UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量

018 試験における UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量を表 2.7.3-34 に示した。

018 試験では、UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量は、016 試験の投与 4 週後で 50 mg 群で-4.1、100 mg 群で-5.4 と減少し、018 試験の投与 24 週後でそれぞれ-6.2、-7.4、018 試験の投与 52 週後で-5.8、-7.3、018 試験の投与 78 週後で-5.7、-7.1 であり、試験期間（102 週間）中持続した。

表 2.7.3-34 最終評価時及び各時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（018 試験、mITT）

		プラセボ群			50 mg 群			100 mg 群		
		N	観察値	変化量	N	観察値	変化量	N	観察値	変化量
016 試験	ベースライン	171	28.6 (12.19)		179	26.6 (12.28)		177	28.2 (12.39)	
	4 週後	171	25.2 (11.88)	-3.4 (7.39)	175	22.4 (11.01)	-4.1 (7.14)	177	22.7 (10.95)	-5.4 (7.55)
	8 週後	171	24.3 (12.06)	-4.2 (8.40)	175	21.1 (11.84)	-5.5 (8.04)	177	21.1 (10.67)	-7.0 (8.87)
	12 週後	171	23.5 (11.69)	-5.1 (8.93)	175	19.9 (11.08)	-6.6 (8.64)	177	20.4 (10.76)	-7.8 (9.67)
	18 週後	171	22.5 (11.99)	-6.0 (9.73)	175	19.3 (10.81)	-7.2 (9.13)	177	20.2 (11.20)	-7.9 (9.95)
	24 週後	171	22.7 (12.62)	-5.8 (9.48)	175	19.7 (11.19)	-6.9 (9.04)	177	20.3 (11.37)	-7.9 (10.44)
018 試験	24 週後	171	22.9 (12.34)	-5.7 (9.09)	175	20.4 (12.06)	-6.2 (9.46)	177	20.8 (11.49)	-7.4 (10.36)
	52 週後	171	22.9 (12.16)	-5.7 (9.29)	175	20.7 (12.34)	-5.8 (9.69)	177	20.8 (11.58)	-7.3 (11.04)
	78 週後	171	22.9 (12.11)	-5.6 (9.53)	175	20.9 (12.41)	-5.7 (9.98)	177	21.1 (11.52)	-7.1 (11.02)

データ：平均値（標準偏差）

ME2125-4 試験における UPDRS Part III（on 時）合計スコアの変化量を表 2.7.3-35 に示した。

ME2125-4 試験では、UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は投与 4 週後で-3.82、投与 12 週後で-4.84、投与 24 週後で-5.70、52 週後で-6.20 であり、試験期間（52 週間）中持続した。

表 2.7.3-35 最終評価時及び各時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験、FAS）

	N	観察値	変化量
ベースライン	194	21.27 (11.37)	
4 週後	193	17.45 (11.11)	-3.82 (6.24)
12 週後	182	16.30 (11.21)	-4.84 (6.05)
24 週後	164	15.41 (10.58)	-5.70 (6.71)
36 週後	153	14.60 (10.91)	-6.37 (6.96)
52 週後	142	14.61 (11.05)	-6.20 (6.91)
最終評価時	194	16.32 (11.60)	-4.95 (7.59)

データ：平均値（標準偏差）

以上のことから、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減弱することなく持続したことから、耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。