

2019 年度 薬物治療塾 D コース後期 第 2・3 回目勉強会要旨

開催日時:2020 年 7 月 26 日(日)、8 月 23 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:エクフィナ®錠(サフィナミドメシル酸塩)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2019 年 11 月改訂(第 2 版))、審査報告書(令和元年 8 月 8 日)、

申請資料概要

論文名:Randomized Trial of Safinamide Add-On to Levodopa in Parkinson's Disease With Motor Fluctuations
Movement Disorders, 2014 Feb;29(2):229-37.

検討理由:

- ・ 既存の MAO-B 阻害薬(セレギリン、ラサギリン)と比べて有効性・安全性の違いを把握する。
- ・ 2018 年 6 月に承認薬価収載となったラサギリンとの位置づけの違いを確認したい。
- ・ 本薬を選択すべき対象はどのような患者層か検討したい。
- ・ 申請時の効能・効果(レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病と承認された効能・効果が異なるが、臨床試験の結果や審査ではどのように評価されたのか確認したい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): サフィナミドメシル酸塩

製品名(医薬品名): エクフィナ®錠 50mg

参照資料: ①IF(2019 年 11 月改訂(第 2 版)) ②審査報告書(令和元年 8 月 8 日)③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

| パラメータ | 値 | 情報源 |
|---------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F | 0.95 | ①p32 健康成人にサフィナミド 50mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 95%であった(外国人データ)。 |
| Ae(%) | (7.8)* | 静注投与による尿中未変化排泄率のデータなし (参考値) ③申請資料概要 2.7.2 臨床薬理の概要 p39 表 2.7.2-26 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50mg を単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物の尿中薬物動態パラメータ(EMR-025 試験) 腎機能正常者 CLR=0.357 L/hr CL=4.6 L/hr(静注データ) 0.357/4.6= 0.078 Ae% = 7.8% |
| CLtot(mL/min) | 77 | ①p31 サフィナミド 50mg を静脈内投与したとき、全身クリアランスは 4.6L/hr であった(外国人データ)。 4.6L/hr=76.7mL/min |
| Vdss(L) | 165 | ②P30 本薬 50 mg を単回静脈内投与したときの本薬の CL は 4.6 L/h、Vss は 165.3 L であった。 |
| fuP | 0.115 | ②p33 ヒトの血漿に本薬の 14C-標識体 1.3~50 μmol/L(最終濃度)を添加したとき、検討した濃度範囲では、本薬とタンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、タンパク結合率の平均値は本薬で 88%~89%であった。 |

| | | |
|-----|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | ⇒中間値として 88.5% |
| B/P | 0.725 | ③2.6.4.4.1 In vitro 血球移行性試験 P24 ヒトの血液ではサフィナミドは主に血漿中に認められた。 添加濃度 Low:0.4、添加濃度 High:0.5→中間値 0.45 $B/P = \{(B_c/P) - 1\} \cdot Ht + 1 = (0.45 - 1) \cdot 0.5 + 1 = 0.725$ ※ B_c/P 血球中薬物濃度/血漿中薬物濃度比 |

※ $A_e(\%)$ は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、 CL_{tot} と CLR の測定値があった場合、 F と A_e/F の測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

| パラメータ* | 計算値** | 基準 | 分類 |
|--------|-------------------------------------|------|---------|
| A_e | (参考値)7.8% | <30 | 肝代謝型 |
| Vd' | $165/0.725=227.6$ | >50 | 細胞内分布型 |
| EH' | $(77 \cdot 0.922)/0.725/1600=0.061$ | <0.3 | 消失能依存 |
| ER' | $(77 \cdot 0.078)/0.725/1200=0.007$ | <0.3 | 消失能依存 |
| fuP | 0.115 | <0.2 | 蛋白結合依存型 |

* : B/P 、もしくは $B/P=0.5$ で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

| パラメータ | 総濃度 | パラメータ | 非結合形濃度 |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| | 決定因子 | | 決定因子 |
| Vd | $(fuB/fuT)VT$ | Vdf | VT/fuT |
| CL_{tot} | $fuB \cdot CL_{intH}$ # $fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})$ | CL_{totf} | CL_{intH} # $CL_{intH} + CL_{intR}$ |
| CL_{po} | $fuB \cdot CL_{intH}/Fa$ # $fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/Fa$ | CL_{pof} | CL_{intH}/Fa # $(CL_{intH} + CL_{intR})/Fa$ |
| AUC | $D/(fuB \cdot CL_{intH})$ # $D/\{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$ | $AUCf$ | D/CL_{intH} # $D/(CL_{intH} + CL_{intR})$ |
| AUC_{po} | $Fa \cdot D/(fuB \cdot CL_{intH})$ # $Fa \cdot D/\{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$ | AUC_{pof} | $Fa \cdot D/CL_{intH}$ # $Fa \cdot D/(CL_{intH} + CL_{intR})$ |
| $CB_{possave}$ | $(Fa \cdot D/\tau)/(fuB \cdot CL_{intH})$ # $(Fa \cdot D/\tau)/\{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$ | $CB_{possavef}$ | $(Fa \cdot D/\tau)/CL_{intH}$ # $(Fa \cdot D/\tau)/(CL_{intH} + CL_{intR})$ |
| $t_{1/2}$ | $0.693 \cdot VT/(fuT \cdot CL_{intH})$ # $0.693 \cdot VT/\{fuT \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$ | | |

#臓器機能障害時

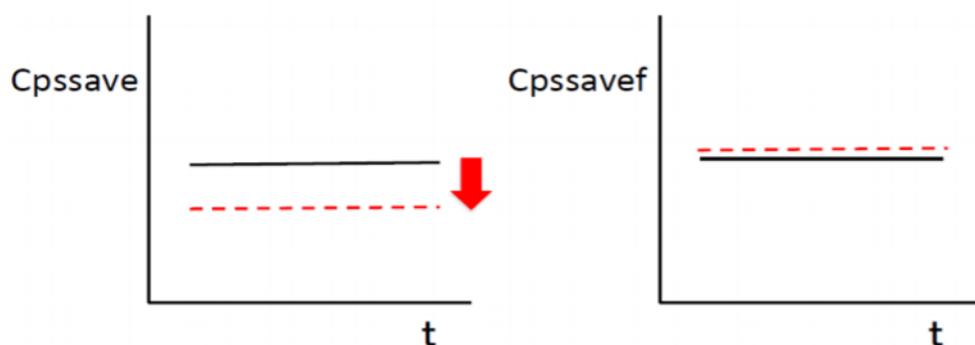
【各パラメータの変動因子による変化】

| パラメータ | 総濃度 | | | |
|------------|------------------------|----------|------------------|------------------|
| | 変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載) | | | |
| | fuB ↑ | CLintH ↓ | fuB ↑ < CLintH ↓ | fuB ↑ > CLintH ↓ |
| Vd | ↑ | ⇔ | ↑ | ↑ |
| CLtot | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| CLpo | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| AUC | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| AUCpo | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| CBpossave | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| t1/2 | ⇔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| パラメータ | 非結合形濃度 | | | |
| | 変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載) | | | |
| | fuB ↑ | CLintH ↓ | fuB ↑ < CLintH ↓ | fuB ↑ > CLintH ↓ |
| Vdf | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ |
| CLtotf | ⇔ | ↓ | ↓ | ↓ |
| CLpof | ⇔ | ↓ | ↓ | ↓ |
| AUCf | ⇔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| AUCpof | ⇔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| CBpossavef | ⇔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| t1/2 | ⇔ | ↑ | ↑ | ↑ |

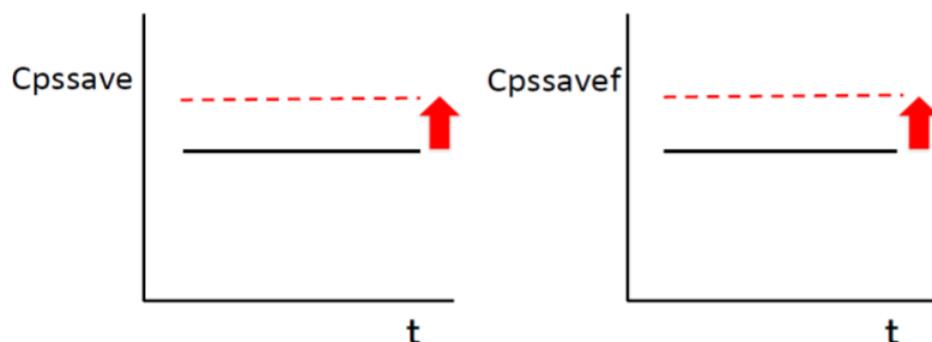
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

fuB の上昇



CLintH の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$ 、半減期 $= 18.67\text{hr}$ (①p29 反復投与 投与量: 50mg、第1日目より引用)

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 1.29$

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.69$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

①p29 反復投与

C_{\max} 及び AUC_{0-24h} の累積係数(第7日/第1日の比)は 1.9~2.0 であり、各用量とも蓄積性はなく、投与開始6日目には定常状態となった。

⇒実測値とほぼ一致しているが、累積係数は 1.7 であるため、蓄積性はある。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = 74.68 \sim 93.35\text{hr}$ (3~4日程度)

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

①p29 反復投与 C_{\max} 及び AUC_{0-24h} の累積係数(第7日/第1日の比)は 1.9~2.0 であり、各用量とも蓄積性はなく、投与開始6日目には定常状態となった。

⇒ 実データでは6日目、7日目で測定しているとあり、3~5日目では検証していない。

4日目で定常状態に達している可能性はある。

累積係数は 1.7 であるため、蓄積性はある。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

① p36

(2) 肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害者(Child-Pugh 分類A及びB)にサフィナミド50mgを単回経口投与した時、肝機能正常者と比較して $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ32%及び82%増加した(外国人データ)³¹⁾。

血漿中薬物動態パラメータ

| パラメータ | 肝機能正常者 (n=8) | 軽度肝機能低下者 (Child-Pugh 分類A) (n=8) | 中等度肝機能低下者 (Child-Pugh 分類B) (n=8) |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| t_{\max} (hr) | 1.75 (0.5, 4.0) | 2.00 (1.0, 6.0) | 6.0 (0.5, 12.0) |
| C_{\max} (ng/mL) | 218.7(33.0) (156, 408) | 208.6(36.0) (142, 375) | 214.7(38.1) (120, 311) |
| AUC_{0-t} (ng·hr/mL) | 6086.6(13.4) (5019, 7294) | 7986.2(17.5) (6152, 11546) | 10587.9(27.6) (8135, 18289) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) | 6447.8(14.9) (5322, 7856) | 8520.0(16.8) (6634, 12176) | 11735.5(25.6) (8828, 19199) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 26.80(21.4) (18.9, 35.6) | 31.47(22.4) (24.7, 48.2) | 46.53(22.1) (34.6, 67.6) |

C_{\max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は幾何平均値(幾何変動係数%)及び範囲(最小値, 最大値)
 t_{\max} は中央値及び範囲(最小値, 最大値)

対象: 軽度肝機能低下(Child-Pugh 分類A)を有する成人男女8例
中等度肝機能低下(Child-Pugh 分類B)を有する成人男女8例
肝機能が正常な健康成人男女8例

方法: サフィナミド50mgを単回経口投与後、血漿中サフィナミド濃度を経時的に測定した。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤(外国製品)を使用

③ 2.7.6 個々の試験のまとめ(28696 試験)P123～

表 2.7.6.12-3 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ

| パラメータ | 単位 | 肝機能正常者 N = 8 | 軽度肝機能低下者 (Child-Pugh A) N = 8 | 中等度肝機能低下者 (Child-Pugh B) N = 8 |
|------------------|----------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| t_{max} | hr | 1.75 (0.5 - 4.0) | 2.00 (1.0 - 6.0) | 6.0 (0.5 - 12.0) |
| C_{max} | ng/mL | 218.7 (33.0) 156 - 408 | 208.6 (36.0) 142 - 375 | 214.7 (38.1) 120 - 311 |
| AUC_{0-4} | ng·hr/mL | 6086.6 (13.4) 5019 - 7294 | 7986.2 (17.5) 6152 - 11546 | 10587.9 (27.6) 8135 - 18289 |
| $AUC_{0-\infty}$ | ng·hr/mL | 6447.8 (14.9) 5322 - 7856 | 8520.0 (16.8) 6634 - 12176 | 11735.5 (25.6) 8828 - 19199 |
| $t_{1/2}$ | hr | 26.80 (21.4) 18.9 - 35.6 | 31.47 (22.4) 24.7 - 48.2 | 46.53 (22.1) 34.6 - 67.6 |
| V_z/F | L | 299.8 (26.1) 174 - 413 | 266.5 (30.5) 161 - 417 | 286.0 (37.4) 176 - 450 |
| CL/F | L/hr | 7.75 (14.9) 6.36 - 9.40 | 5.87 (16.8) 4.11 - 7.54 | 4.26 (25.6) 2.60 - 5.66 |

Source: CSR Table 11-3

C_{max} 、 AUC_{0-4} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 V_z/F 及び CL/F については幾何平均値 (幾何変動係数%) 及び範囲 (最小値 - 最大値)

t_{max} については中央値及び範囲 (最小値 - 最大値)

表 2.7.6.12-8 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態パラメータ

| パラメータ | 単位 | 肝機能正常者 N = 8 | 軽度肝機能低下者 (Child-Pugh A) N = 8 | 中等度肝機能低下者 (Child-Pugh B) N = 8 |
|-------------------|--------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| safinamide | | | | |
| Ae_{0-48} | % dose | 6.6 (39.4) 4.6 - 12.9 | 4.0 (38.0) 2.2 - 5.8 | 2.9 (76.8) 1.0 - 7.4 |
| $CL_R^{a)}$ | L/hr | 0.715 (52.8) 0.360 - 1.707 | 0.364 (50.6) 0.147 - 0.659 | 0.244 (74.1) 0.095 - 0.608 |
| CL_{NonR}/F | L/hr | 7.0 (12.5) 6.0 - 8.4 | 5.5 (15.4) 4.0 - 6.9 | 4.0 (26.7) 2.3 - 5.2 |
| NW-1153 | | | | |
| Ae_{0-48} | % dose | 22.5 (17.8) 17.3 - 29.2 | 16.2 (58.8) 7.1 - 26.1 | 13.8 (49.9) 7.8 - 27.4 |
| $CL_R^{a)}$ | L/hr | 23.4 (37.0) 12.5 - 42.9 | 16.0 (72.9) 4.2 - 31.7 | 11.7 (91.1) 4.8 - 40.1 |
| NW-1689 | | | | |
| Ae_{0-48} | % dose | 0.032 (43.7) 0.02 - 0.07 | 0.098 (40.1) 0.06 - 0.16 | NC (NC) 0.00 - 0.26 |
| $CL_R^{a)}$ | L/hr | 0.0025 (57.0) 0.001 - 0.006 | 0.011 (70.2) 0.005 - 0.036 | NC (NC) 0.000 - 0.076 |
| NW-1689 AG | | | | |
| Ae_{0-48} | % dose | 11.6 (27.0) 7.1 - 18.5 | 13.9 (38.1) 7.1 - 22.0 | 7.7 (29.1) 5.3 - 12.2 |

Source: CSR Table 11-8

Ae_{0-48} 、 CL_R 及び CL_{NonR}/F については幾何平均値 (幾何変動係数%) 及び範囲 (最小値 - 最大値)

NC: 算出せず

a) Ae_{0-48} / AUC_{0-48} に基づく。

CL_{NonR} = Non-renal appearance

2.7.2 臨床薬理の概要 P40～ 2.7.2.1.3.2 肝機能低下の影響(28696 試験:5.3.3.3-02)

軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドの血漿蛋白非結合率は、肝機能正常者と同程度であり、サフィナミドの血漿蛋白結合率に対する肝機能低下の影響は認められなかった。

表 2.7.2-32 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝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血漿中サフィナミドの血漿蛋白非結合率 (%)

| | 肝機能正常者 n = 8 | 軽度肝機能低下者 (Child-Pugh A) n = 8 | 中等度肝機能低下者 (Child-Pugh B) n = 8 |
|------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 投与 2.5 時間後 | 11.0 (1.2) (9.0 - 13.0) | 9.9 (1.8) (7.5 - 13.4) | 12.8 (4.8) (7.8 - 19.9) |
| 投与 4 時間後 | 10.7 (0.9) (9.6 - 12.3) | 9.6 (1.9) (6.8 - 12.8) | 12.5 (3.7) (7.7 - 18.0) |
| 投与 24 時間後 | 10.5 (1.0) (9.0 - 12.2) | 9.6 (1.9) (7.0 - 12.9) | 12.4 (3.1) (7.9 - 17.1) |

平均値 (標準偏差) 及び範囲 (最小値-最大値)

表より、血漿蛋白非結合率(中間値):肝機能正常者 10.8% 軽度肝機能低下者 9.8% 中等度肝機能低下者 12.6%

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

| 項目 データがあるも ので検討 | 決定因子 | 肝機能に応じた変化率 | | | 推測され る変化 ↓、↑、⇔ |
|-----------------------|----------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-------|----------------------|
| | | 軽度/正常 | 中等度/正常 | 重度/正常 | |
| Vz/F | (fuB/fuT)VT | 266.5/299.8=0.89 | 286.0/299.8=0.95 | - | ⇔ |
| CLtot/F | fuB・(CLintH+CLintR)/Fa | 5.87/7.75=0.76 | 4.26/7.75=0.54 | - | ↓ |
| CLR | (fuB・CLintR)/Fa | 0.364/0.715=0.51 | 0.244/0.715=0.34 | - | ↓ |
| CL _{NorR} /F | fuB・CLintH/Fa (CL _{NorR} =CLintHとして評価) | 5.5/7.0=0.79 | 4.0/7.0=0.57 | - | ↓ |
| AUC _{po0-∞} | Fa・D/{fuB・(CLintH+CLintR)} | 8520.0/6447.8=1.32 | 11735.5/6447.8=1.82 | - | ↑ |
| t1/2 | 0.693・VT/{fuT・(CLintH+CLintR)} | 31.47/26.80=1.17 | 46.53/26.80=1.73 | - | ↑ |
| fuB | fuB | 9.8/10.8=0.91 | 12.6/10.8=1.16 | (-) | ⇔(↑) |

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

| 項目 | 軽度低下 | 中等度低下 | 重度低下 |
|------------|------|--------|------|
| fuB | ⇔ | ⇔(↑) | - |
| CLintH | ↓ | ↓↓ | - |
| fuB/CLintH | ↓ | (↓~)↓↓ | - |

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

7.2 中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 B)のある患者には 1 日 50mg を超えて投与しないこと。[9.3.2、16.6.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh 分類 C) 投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。当該患者は臨床試験では除外されている。[2.4 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh 分類 B) 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

<考察>

肝機能低下に伴い AUC_{po} の上昇が認められる。fuB の肝機能低下にともなう変化がほとんど認められないことから、AUC_{po}≒AUC_{prof}として評価可能。AUC_{po} の上昇は、主に肝固有クリアランスの低下と考えられる。Child-Pugh 分類 A、B で肝固有クリアランスは 0.76 倍(1/1.32)、0.55 倍(1/1.82)に低下する。したがって、Child-Pugh 分類 A では用量調節不要、Child-Pugh 分類 B では、投与量を最大 50mg とすることは妥当である。また、Child-Pugh 分類 C の場合、試験が行われていないこと、Child-Pugh 分類 B よりも更に肝固有クリアランス低下により、AUC_{prof} の上昇が予測されるため、投与禁忌とするのは妥当である。

一方、実データにおいて肝機能低下に伴い腎クリアランスの低下が見られている (Child-Pugh 分類 A:0.51 倍、Child-Pugh 分類 B:0.34 倍)。

CLintR を一定と仮定し、PK パラメータ値から fuB の変化率を推定した場合、fuB 低下が考えられた。(下表を参照)。

fuB を一定とした場合には、CLintR の低下が考えられる。Binding sensitive の薬剤の場合、肝障害時には fuB 上昇が考えられ、CLintR は一般的には変化しないとされている。試験の被験者の CLcr の大きな変動がないことから (正常 89ml/min、軽度 92ml/min、中等度 93ml/min: 表 2.7.6.12-2 被験者背景参照)、CLintR の低下は考えにくい。本薬の CLR 低下の要因については不明である。PK パラメータの特徴付けから腎クリアランスの寄与は低いと考えられる。

<CLintR を一定とした場合の fuB 変化率と ClintH の変化率の予測>

| 項目 | 肝機能に応じた変化率 | | | 推測される変化 |
|-----------------------------|------------------|------------------|-------|---------|
| | 軽度/正常 | 中等度/正常 | 重度/正常 | ↓、↑、↔ |
| ①CLR | 0.364/0.715=0.51 | 0.244/0.715=0.34 | - | ↓ |
| ②fuB の変化率 | 0.51 | 0.34 | | ↓ |
| ③CLH/F の変化率 (CLnonR 実測値) | 5.5/7.0=0.79 | 4.0/7.0=0.57 | - | ↓ |
| ④CLintH 変化率 ③/② | 1.55 | 1.68 | - | ↑ |

<腎機能低下患者における薬物動態>

③2.7.6 個々の試験のまとめ (EMR-025 試験) P108~

表 2.7.6.11-3 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ

| パラメータ | 単位 | 腎機能正常者 N = 8 | 中等度腎機能低下者 N = 9 | 重度腎機能低下者 N = 7 |
|--------------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| t _{max} | hr | 4.25 (1.0 - 8.0) | 1.50 (1.0 - 3.0) | 4.00 (1.5 - 8.0) |
| C _{max} | ng/mL | 237.8 (17.0) 173 - 308 | 247.6 (24.7) 164 - 353 | 238.6 (16.9) 187 - 284 |
| AUC _{0-t} | ng·hr/mL | 8140.3 (15.0) 7024 - 9940 | 8396.2 (23.5) 5639 - 11939 | 8635.2 (18.0) 6518 - 10462 |
| AUC _{0-∞} | ng·hr/mL | 8235.8 (14.9) 7093 - 10056 | 8516.1 (23.8) 5689 - 12053 | 8734.1 (18.1) 6579 - 10605 |
| t _{1/2} | hr | 62.91 (12.5) 47.8 - 70.2 | 55.05 (29.1) 29.6 - 72.0 | 56.46 (23.6) 37.8 - 76.6 |
| V _z /F | L | 551.0 (16.4) 476 - 701 | 466.3 (29.1) 264 - 620 | 466.3 (17.4) 351 - 594 |
| CL/F | L/hr | 6.07 (14.9) 4.97 - 7.05 | 5.87 (23.8) 4.15 - 8.79 | 5.72 (18.1) 4.71 - 7.60 |

Source: CSR Table 8

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、t_{1/2}、V_z/F 及び CL/F については幾何平均値 (幾何変動係数%) 及び範囲 (最小値 - 最大値)

t_{max} については中央値及び範囲 (最小値 - 最大値)

表 2.7.6.11-10 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態パラメータ

| パラメータ | 単位 | 腎機能正常者 N = 8 | 中等度腎機能低下者 N = 9 | 重度腎機能低下者 N = 7 |
|-----------------------|--------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| safinamide | | | | |
| Ae ₀₋₇₂ | % dose | 4.8 (55.6) 1.9 - 8.5 | 4.3 (54.6) 2.5 - 10.4 | 4.9 (22.6) 3.5 - 7.4 |
| CL _R | L/hr | 0.357 (44.5) 0.176 - 0.597 | 0.325 (65.5) 0.167 - 0.805 | 0.348 (15.8) 0.281 - 0.465 |
| CL _{NonR} /F | L/hr | 5.7 (16.6) 4.6 - 6.7 | 5.5 (23.5) 4.0 - 8.3 | 5.4 (19.3) 4.4 - 7.3 |
| NW-1153 | | | | |
| Ae ₀₋₇₂ | % dose | 17.6 (19.6) 12.0 - 22.2 | 10.2 (59.0) 2.9 - 16.8 | 6.9 (40.2) 4.3 - 12.2 |
| CL _R | L/hr | 9.3 (33.8) 4.6 - 13.1 | 3.4 (78.7) 0.7 - 6.3 | 2.1 (42.4) 1.2 - 3.9 |
| NW-1689 | | | | |
| Ae ₀₋₇₂ | % dose | 0.10 (104.3) ^{a)} 0.03 - 0.21 ^{a)} | 0.24 (73.0) ^{b)} 0.10 - 0.51 ^{b)} | 0.31 (25.8) ^{c)} 0.23 - 0.43 ^{c)} |
| CL _R | L/hr | 0.007 (125.1) ^{a)} 0.002 - 0.020 ^{a)} | 0.013 (78.5) ^{b)} 0.005 - 0.037 ^{b)} | 0.016 (58.2) ^{c)} 0.009 - 0.037 ^{c)} |
| NW-1689 AG | | | | |
| Ae ₀₋₇₂ | % dose | 19.2 (12.8) 15.2 - 23.4 | 16.3 (40.3) 8.9 - 25.3 | 15.7 (20.8) 12.1 - 19.7 |
| CL _R | L/hr | 5.9 (26.3) 3.5 - 8.5 | 1.3 (91.5) 0.3 - 3.2 | 1.1 (46.8) 0.6 - 1.8 |

Source: CSR Table 17

Ae₀₋₇₂、CL_R 及び CL_{NonR}/F については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）

CL_{NonR} = Non-renal appearance

a) Subject No. [redacted] excluded from analysis.

b) Subjects Nos. [redacted] and [redacted] excluded from analysis.

c) Subjects Nos. [redacted] and [redacted] excluded from analysis.

表 2.7.6.11-9 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の非結合型分率 (%)

| | 腎機能正常者 N = 8 | 中等度腎機能低下者 N = 9 | 重度腎機能低下者 N = 7 |
|------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| 投与 2.5 時間後 | 7.9 (0.8) 7.2 - 9.7 | 7.9 (1.3) 6.5 - 10.6 | 7.9 (1.2) 6.0 - 9.7 |
| 投与 4 時間後 | 8.5 (1.7) 7.1 - 12.4 | 8.0 (1.5) 4.9 - 9.5 | 7.8 (0.7) 6.3 - 8.4 |
| 投与 24 時間後 | 7.5 (0.5) 6.7 - 8.1 | 6.8 (2.8) 0.0 - 9.7 | 7.2 (0.7) 6.1 - 8.2 |

Source: CSR Table 16

平均値（標準偏差）及び範囲（最小値 - 最大値）

表より、血漿蛋白非結合率(中間値):腎機能正常者 8.0% 中等度腎機能低下者 7.4% 重度腎機能低下者 7.6%

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

| 項目 データがある もので検討 | 決定因子 | 腎機能変化に応じた変化率 | | | 推測される変化 (↓、↑、 ⇔) |
|-----------------------|----------------------------------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| | | 軽度/正常 | 中等度/正常 | 重度/正常 | |
| V _z /F | (fuB/fuT)VT | - | 466.3/551.0=0.85 | 466.3/551.0=0.85 | ⇔ |
| CL _{tot} /F | fuB・(CL _{intH} +CL _{intR})/Fa | - | 5.87/6.07=0.97 | 5.70/6.07=0.94 | ⇔ |
| CLR | fuB・CL _{intR} /Fa | - | 0.325/0.357=0.91 | 0.348/0.357=0.97 | ⇔ |
| AUC _{po} | Fa・D/{fuB・(CL _{intH} +CL _{intR})} | - | 8516.1/8235.8=1.03 | 8734.1/8235.8=1.06 | ⇔ |
| t _{1/2} | 0.693・VT/{fuT・(CL _{intH} +CL _{intR})} | - | 55.05/62.91=0.88 | 56.46/62.91=0.90 | ⇔ |
| fuB | fuB | - | 7.4/8.0=0.925 | 7.6/8.0=0.95 | ⇔ |

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

| 項目 | 腎機能 | | | 予測変化 (↓、↑、⇔) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------|--------------------|-----------------|
| | 軽度低下 | 中等度低下 | 重度低下 | |
| ①(CLH+CLR)/予測正常 CLtot CLR:各腎機能での実データ 予測正常 CLtot:正常 CLR/Ae =0.357/0.078=4.57L/h | - | (CLH+0.325)/4.57 | (CLH+0.348)/4.57 | |
| ②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC) | - | 8516.1/8235.1=1.03 | 8734.1/8235.1=1.06 | ⇔ |
| ③推定 CLH (予測正常 CLH=4.21L/h) (①=1/②より CLH を推定) | - | 4.38 | 4.50 | ⇔ |

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

用量調節の記載なし

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度腎機能低下者 (eGFR30~59mL/分) 及び重度腎機能低下者 (eGFR90mL/分) と同程度であった 10) (外国人データ)。

<考察>

腎機能低下に伴った肝固有クリアランスの変化がなく、非結合形 safinamide の変化も認められない。Safinamide の PK パラメータの特徴付けから、腎固有クリアランスの CLtot に対する寄与は無視できる程度と推測されることと矛盾しない。これらのことから、中等度腎機能低下者 (eGFR30~59mL/分) 及び重度腎機能低下者 (eGFR<30 mL/分で血液透析を必要としない) において、腎機能に応じた safinamide の用量調節は不要と考えられる。

一方、実測では fuB は変化していないが、PK パラメータ値から推定した結果、推定上の誤差は含まれるものの、腎機能低下に伴って fuB の上昇、CLintH が考えられた(下表参照)。fuB の上昇があると仮定した場合は、腎機能低下に伴い CLintH が低下するため、AUC_{po} が上昇する可能性も否定できず、これらのことを踏まえた上で腎機能低下者に対する投与にあたっては、副作用発現に充分注意する必要があると考える。

<腎機能に応じた fuB、肝固有クリアランスの予測>

CLintR が CLcr に比例して変化すると仮定

| 項目 | 腎機能 | | | 予測変化 (↓、↑、⇔) |
|--------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| | 軽度低下 (60-80ml/min) | 中等度低下 (30-60ml/min) | 重度低下 (10-30ml/min) | |
| ①GFR 低下率(平均値) GFR、CLcr=100ml/min を正常と仮定 | 0.65 | 0.45 | 0.2 | |
| ②実測 CLR 変化率 実測 CLR/実測正常 CLR | - | 0.91 | 0.97 | ⇔ |
| ③fuB 予測変動率 (②/①) CLintR ∝ CLcr と仮定 | - | 2.02 | 4.85 | ↑ |
| ④実測 CL/F 変化率 | - | 0.97 | 0.94 | ⇔ |
| ⑤CLintH 変化率 ④/③ | | 0.48 | 0.19 | ↓ |

③補足

$$\text{CLR の変化率} = \text{fuB}' \cdot \text{CLintR}' / (\text{fuB} \cdot \text{CLintR}) = (\text{fuB}' / \text{fuB}) \cdot (\text{CLintR}' / \text{CLintR}) = (\text{fuB}' / \text{fuB}) \cdot (\text{GFR}' / \text{GFR})$$

$$\text{fuB の変化率} = \text{CLR の変化率} / \text{GFR の変化率}$$

$$\text{中等度の場合} : 0.91 = (\text{fuB}' / \text{fuB}) \cdot 0.45 \quad (\text{fuB}' / \text{fuB}) = 2.202$$

⑤補足

$$\text{CLH}' / \text{CLH} = (\text{fuB}' \cdot \text{CLintH}') / (\text{fuB} \cdot \text{CLintH}) = (\text{fuB}' / \text{fuB}) \cdot (\text{CLintH}' / \text{CLintH})$$

$$\text{CLintH}' / \text{CLintH} = \{ \text{fuB}' \cdot \text{CLintH}' / (\text{fuB} \cdot \text{CLintH}) \} / (\text{fuB}' / \text{fuB})$$

【薬力学に関する検討】

③ 2.7.2 臨床薬理の概要 p22～

血小板 MAO-B 活性

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの血小板 MAO-B 活性は、50 mg では投与 2 時間後で、100 及び 200 mg では投与 1 時間後で 100%阻害された。その後、サフィナミド 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 時間後で血小板 MAO-B 活性(% of basal)は 20.8～50.5%に回復した。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を反復経口投与したときの血小板 MAO-B 活性は、50 mg では Day 1 の投与 3 時間後で、100 及び 200 mg では Day 1 の投与 2 時間後で 100%阻害された。その後、いずれの投与量とも Day 10 (最終投与 72 時間後)まで 100%の阻害が維持されたが、Day 14(最終投与 168 時間後)で血小板 MAO-B 活性(% of basal)は 23.8～52.9%に回復した。

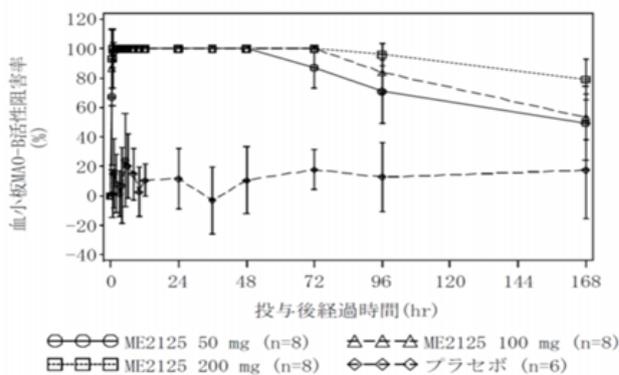


図 2.7.2-3 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg 又はプラセボを単回経口投与後の血小板 MAO-B 活性阻害率の推移
 平均値 ± 標準偏差

文献評価シート

薬物名（一般名）：サフィナミドメシル酸塩

製品名（医薬品名）：エクフィナ®錠

論文名：Randomized Trial of Safinamide Add-On to Levodopa in Parkinson's Disease With Motor Fluctuations, Movement Disorders, 2014 Feb;29(2):229-37.

| 項目 | 総合評価 | 記載場所・評価理由など |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Introduction | | |
| <p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認</p> <p>運動症状の日内変動を有する患者における安定した L-ドパと他のドパミン作動性治療の追加療法として、サフィナミドの有効性と安全性を評価する</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p230 ABSTRACT 下から 4 行目～</p> <p>進行の PD では、ジスキネジア発現に非ドパミン経路の関与が示唆されている。</p> <p>Safinamide には、MAO-B 阻害作用に加え、Na イオンチャネル阻害および、高濃度域におけるグルタミン放出抑制が非臨床試験で認められている。</p> <p>参考：審査結果報告書 非臨床薬理試験</p> |
| <p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ドパミン作動性と異なる機序によりジスキネジアを減少させることが述べられているが、プラセボ対照であるため既存の MAO-B 阻害薬との違いは不明である。 ・safinamide の Na イオンチャネル阻害および、グルタミン放出抑制は非臨床試験から得られた結果であることから、臨床的応用するのは飛躍がありすぎるのではないか。 ・L-dopa 誘発性のジスキネジアを悪化させることなく運動変動を改善することが safinamide に期待する効果であるならば、本試験の研究目的（add-on で有効性と安全性の評価）では表現が曖昧である。 | | |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Method | | |
| <p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 国際共同（インド 35 施設・ルーマニア 10 施設・イタリア 7 施設）</p> <p>割り付け比： Safinamide100mg 群, 50 mg 群, placebo (1:1:1)</p> <p>試験デザイン： <ul style="list-style-type: none"> ・10 日間のスクリーニング期間中、PD 薬の適正化 ・4 週間の L-dopa 一定量投与期間 ・24 週間の試験期間 ・1 週間の漸減期間（オプション） ・24 週間の試験期間終了後、用量制限のある副作用の出現や症状悪化の無い被験者は、18 ヶ月の二重盲検・プラセボ比較の長期試験に参加 </p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p230 Study Design 1 行目～ Patients and Treatment Setting 4 行目</p> <p>日本は含まれていない</p> |
| <p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>組み入れ基準 <ul style="list-style-type: none"> ・30～80 歳の男女 ・mild-to-late-stage PD ・特発性 PD 患者で 3 年以上の罹患 ・Hoehn&Yahr 重症度分類が 1～4 度（off 時） ・1 日のうち 1 時間半を超える off 時間を伴う運動症状の変動 ・5 日間にわたり 18 時間、30 分おきに患者または介護者で正確で詳細な日記をつけることができる </p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p230 Patients and Treatment Setting 始めから p230 Assessments17 行目～</p> <p>Clinicaltrials.gov (NCT01187966) の Study Design に詳細な記載あり（レボドパの併用等）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・80 歳を超える年齢層含まれない。 ・重度の体動変化を有する患者層が含まれない。 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・進行し、重度の peak dose dyskinesia、二相性 dyskinesia、予測困難または大きな運動症状 (swinging symptom fluctuations) を有する場合 ・認知症 ・精神疾患 ・重度の進行性疾患 | | <ul style="list-style-type: none"> ・国外の試験なので、医療環境・生活環境が日本と異なる可能性あり。 |
| <p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。 本文及び Clinicaltrials.gov (NCT01187966) から引用 ○プラセボ safinamide と見た目同じ ○用量変更について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・24 週間の治療期間、可能であれば L-dopa や他の PD 治療薬の用量変更しない ・運動症状の悪化のあり場合、用量を増やすか追加の PD 薬 (MAO-B 阻害剤を除く) 投与は可能 ・患者の状態または副作用の出現による L-ドパの減量は可能 ・safinamide100mg から 50mg への減量は可能 ・safinamide50mg・プラセボ群においても「減量」可能としたが、実際の投与量には変更なし <p>○併用薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・L-ドパの併用が必須 ・併用許可薬：ドパミンアゴニスト、COMT 阻害剤、アマンタジン、抗コリン剤 ・併用禁止薬：MAO 阻害剤、三環系抗うつ薬、SNRI <p>○データの収集・コンプライアンス確認</p> <ul style="list-style-type: none"> ・記録は、患者日誌を使用 ・L-dopa 用量調節期間と来院 5 日前から、30 分間隔で連日 18 時間日誌をつける。 ・被験者あるいは介護者の評価と研究実施者の評価は平行して行う。 ・用量調節期間の前に、それぞれの評価が一致するように訓練する。 ・遠隔で、日誌記載状況等を医師が確認する方法がとられている。 ・20%以上の L-dopa または PD 治療薬の増量や救済投与がされた場合、データは on treatment (増量・救済投与前) で評価。 | <p>■Y □N □NA</p> | <p>p230 Treatments</p> <p>Clinicaltrials.gov (NCT01187966) の Study Design に詳細な記載あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症状評価のトレーニングがされているものの、評価者間で完全に一致するのは難しいのではないかと。 ・日誌の記載の監視が厳しい。 ・日誌のスケジュールから、参加に積極的な (薬剤に強く期待を寄せている) 被験者に限られるのではないかと。 ・試験の施行が 10 年前。併用薬が現在と異なることに注意。 |
| <p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか 評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>主要評価項目：評価ポイント 24W 時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・troublesome ジスキネジアを伴わない 1 日平均 on 時間の変化量 (患者日誌の記録に基づく) (来院までの 2 日間を評価に使用) <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 日平均 off 時間の変化量 ・on 期間の UPDRS PartIII スコアの変化量 ・CGI-C スコアの変化量 ・L-dopa 朝 1 回目投与後の off time の変化量 ・on 期間の DRS スコアの変化量 ・on 期間の UPDRS Part II スコアの変化量 ・CGI-S スコアの変化量 ・L-ドパ投与量の変化率 <p>3 次評価項目も設定あり</p> <p>安全性評価：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・ラボデータ ・眼科的、皮膚科的検査 ・ECG ・バイタルサイン | <p>■Y □N □NA</p> | <p>p230 Assessments1 行目 p234 TABLE2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・troublesome は主観的。 ・ウェアリングオフを有する患者に add-on の場合、off 時間の変化を観察するのが一般的ではないか？との意見あり。 →on、off いずれも選択可能 参考：GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE (EMA：24 July 2008 Doc.Ref.CPMP/EWP/563/9 5 Rev.1) |
| <p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>p230 Patients and Treatment Setting</p> |
| <p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p> | <p>□Y □N ■NA</p> | |
| <p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>p231 Statistical Analyses 1 行目～</p> |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>サンプルサイズ：568人 検出力（$1-\beta$）:87% αエラー：0.05%（両側） Δ：0.78hr SD:2.32hr ΔとSDは、既報(PRESTO study) から抽出。 脱落率14% 組み入れ：660名</p> | | |
| <p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコルが組み立てられていることが望ましい。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p231 左 Statistical Analyses 6行目 Treatment difference and～</p> <p>PRESTO 試験（ラサギリンの add-on 評価）の結果（副次評価項目）から抽出。</p> <p>差 0.78 時間の臨床的意味合い不明</p> |
| <p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA | |
| <p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p> <p>治験責任者、患者、介護者は治療を知らされてなかった。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p230 Study Design15行目</p> <p>P231 Statistical Analyses 最後の段落にデータベースのロック解除、再ロックを実施したとの記載があるが、症例報告書固定後の併用薬の用量修正やAEの発現日、転帰日の修正であり、試験中の盲検化や結果に大きな影響はないと考える。</p> |
| <p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>○主要評価項目 ベースライン値を共変量とした線形混合モデルで解析 主要評価項目は MMRM で解析 多重性の考慮 100m g 群 vs プラセボ群で有意差がある場合→50m g 群 vs プラセボで比較 ・感度解析あり。</p> <p>○副次評価項目 ・主要評価項目同様逐次解析 ・有意でなかった場合、次の試験は探索的とする ・DRS とレボドパの変化率：Wilcoxon の順位和検定 ・CGC-I :Cochran-Mantel-Haenszel 検定 ・その他の評価項目：ベースラインを共変量とした ANCOVA</p> <p>有害事象 ・評価施設で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel test</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p231 Statistical Analyses 19行目～</p> |
| <p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>P229</p> <p>Funding agencies: Newron and Merck Serono</p> <p>on line 版には役割分担および Financial Disclosures の項目あり。</p> <p>P236 Acknowledgments 論文作成に関わる資金提供のみの記載</p> |

Method の限界点

- ・日本人は組み込まれていない点は注意が必要。施設の多くはインド (35/52 施設)
- ・併用薬剤数 (ドパミンアゴニスト、抗コリン剤片方または両方) 国によって併用薬剤異なるのではないかな。
- ・L-ドパの投与量や併用薬の投与により結果に影響する可能性がある。
- ・18 時間、5 日間の日記をつけることができることが組み入れ基準となっており、実際の生活でそのような基準を満たすことは困難なのではないか。監視が厳しい。一方で評価のためには仕方ないとの意見もあり。
- ・症状評価のトレーニングがされているものの、評価者間で完全に一致するのは難しいのではないかな。
- ・PRESTO 試験とは組み入れ患者の背景が異なり、副次評価項目の結果を本試験の検出すべき差に設定している。過去の試験結果の数値が臨床的に意味のある差なのか不明である。
- ・troublesome は主観的。ジスキネジアを悪化させないという本薬の治療効果を期待するなら、ジスキネジアのないオン時間のほうがより客観的ではないかな。
- ・メーカー関与あり。
- ・日誌のスケジュールから、参加に積極的な (薬剤に強く期待を寄せている) 被験者に限られるのではないかな。

| Results | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p232 Fig1 |
| 15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 プラセボ : 25/222 人(11.3%) サフィナミド 50mg : 21/223 人(9.4%) サフィナミド 100mg : 29/224 人(12.9%) 登録された患者の 88.8%が研究を完了した。ベースラインの人口統計と臨床的特徴はグループ間で類似していた。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p232 Fig1 p232 Results Patients 5 行目~ |
| 16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 2007 年 1 月 13 日~2008 年 10 月 28 日 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p232 Results Patients 1 行目 |
| 17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 | <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA | |
| 18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。 ○男性が 7 割 ○アジア人が 8 割 ○平均 60 歳 併用薬 : L-ドパ+ドパミンアゴニスト併用は約 6 割、その他に抗コリン薬併用が約 4 割 参考 : UPDRS-III (part 1 : 精神機能・行動および気分、part 2 : 日常生活動作、part 3 : 運動試験、part 4 : 治療の合併症) 0-251 点 Part3 : 0-108 点 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p233 Table 1 ・H&Y : 平均 2.8 (2~3 度) ・年齢、性別の割合は疫学的には妥当 ・併用薬の服用の割合は各グループ間で均一 ・本薬開始前に既に 2 剤以上パーキンソン病治療薬を使用している |
| 19. 有効性・安全性の各解析における解析集団 (分母となる数) の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p231 Statistical Analyses 10 行目 ITT |
| 20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比 (ハザード比) が信頼区間とともに記載されているか。 平均値 (中央値) を記載する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も記載しているか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p233 Fig2 p234 Table2 |
| 21. 解析で得られる P 値が記載されているか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p233 Fig2 p234Table2 |
| 22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p235 Table3 |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------|
| 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。 | | ジスキネジアはプラセボより高値 死亡例の記載がない。 |
| Result の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・L-ドパの量の記載がない。(国によって適正用量が異なる可能性はないか?) ・本試験が国際共同試験であるのか不明だが、患者集団の 8 割がアジア人 (施設はすべてインド) であり、ルーマニア、イタリアの組み入れが少なく、地域別の評価に影響しないのか? ・主要評価項目の on 時間はプラセボでも改善している ・有害事象でジスキネジアはプラセボ群と比べ高く、safinamide によるジスキネジアの減少は認められない。safinamide で期待された Na イオンチャネル阻害およびグルタミン放出抑制作用は臨床的には認められていないのではないかと。 ・1 日平均 on 時間の変化量のプラセボとの差を 0.78 時間と仮定しているが、実際には、100mg 群 0.55 時間となっており、始めの見積もりよりも効果は小さい。 ・safinamide100mg 群で死亡例あり。 | | |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Discussion | | |
| 23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | 有意差ありと判定しているが事前に設定した差を確保していないことについては言及していない。 |
| 24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 インドの PD 治療の一般的な方法のため、ベースラインに抗コリン剤を投与している患者の割合が多かった (37%) | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p236 7 行目~ ただし、他の試験の引用が多く、後続の長期試験に期待を持たせる表現を使い、本試験のみから導いた適応性が曖昧になっている。 |
| 25. 試験の限界について記載があるか。 ジスキネジアの有害事象が増加しているのは、データの収集方法の違いやドパミン作動薬の効果の可能性であると述べている。 被験者・医師の評価が異なるのは、本試験が特別ではないと述べている。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | P235 右 2 段落目~ p236 7 行目~ 人種・国 (薬剤選択の違い) について述べられている。 |
| 26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p236 左最終段落 長期の 18 か月試験の結果についても言及し長期的な有効性と安全性について評価できると記載 有効性と安全性 (ジスキネジア) 評価結果の齟齬が解決しているとは言えない。 |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Discussion の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・Introduction では、レボドパ誘発性のジスキネジアの悪化をさせることなく運動変動の改善することを目的とした薬剤としているが、有害事象としてのジスキネジアがプラセボと比較して増えている。safinamide に他の PD 薬と異なる非ドパミン作動性の効果があるとうたっているが今回の結果からは結論づけできない。 ・プラセボ群と 100mg 群の差が 0.55 時間となっており、この程度の on 時間の延長が、臨床的に有意な差といえるのだろうか。→症例によっては意味があるとの意見あり。 ・100mg で死亡例があるが、その点については述べられていない。 | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名 (一般名): サフィナミドメシル酸塩

製品名 (医薬品名): エクフィナ錠 50mg

参考資料: 審査報告書 (令和元年 8 月 8 日)、添付文書 (第 2 版 2019 年 11 月改訂)、医薬品リスク管理計画書 (令和元年 11 月)

<承認審査の評価>

① 審査の概要

1. 有効性

申請者 P53

国内外の臨床試験において、レボドパ含有製剤で治療中のwearing off現象を有するPD 患者に対して、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群ともにプラセボ群と比較して1日平均 on 時間を有意に延長することが示された。

国内で承認されているwearing off 現象の改善を効能・効果とする既存薬のプラセボとの差は、1 日平均on 時間のベースラインからの変化量で0.83~0.90 時間の範囲であり、既承認薬と比べて同様の結果であった。

機構

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

意見

・延長した1日平均on時間は臨床的に意義があるものと判断した機構の意見は妥当。

・1日平均on時間のベースラインからの変化量は、事前に想定した値よりも小さい結果であった点は留意するとの意見あり。

2. 安全性

網膜変性に関する有害事象について p54

申請者

本薬投与によりラットで網膜変性所見が観察されたため、海外臨床試験では、各種眼科検査を実施し、盲検下で独立した神経眼科専門医による中央判定も実施した。その結果、本薬群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。しかしながら、毒性試験の結果、及び海外臨床試験で網膜に関連する疾患又はその既往のある患者は除外されていたこと等から、本剤の欧州添付文書では当該患者への投与は禁忌とされ、米国添付文書では当該患者については視覚の変化を定期的に観察する旨の注意喚起が記載されている。

国内試験では、健康成人を対象とした ME2125-1 試験で眼科検査を行ったが、異常所見は認められなかったため、ME2125-3 試験及び ME2125-4 試験では眼科検査を行っていない。

網膜変性に関連する有害事象について、ME2125-4 試験では 1 例に霧視が認められ、本薬の投与が中止された。国内臨床試験では重篤な有害事象は認められなかった。016 試験、SETTLE 試験では本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高い傾向は認められなかった。海外製造販売後情報では網膜変性に関連する副作用は 34 件(視力障害 14 件、霧視 6 件、視力低下 5 件等)報告されており、そのうち重篤な副作用は 12 件(視力障害 4 件、視力低下 3 件等)であった。

機構

ME2125-3 試験及び ME2125-4 試験では海外臨床試験と同様、網膜に関連する疾患又はその既往のある患者が除外されており、当該患者での安全性は検討されていないこと、非臨床試験で認められた本薬による網膜毒性のヒトに対する外挿性は完全には否定できないことを踏まえると、添付文書において、本薬による網膜での懸念事項を注意喚起するとともに、網膜に関連する疾患又はその既往のある患者では、視覚の変化を定期的に観察する必要がある旨を注意喚起することが適切と判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

9.1.1 網膜に関連する疾患又はその既往のある患者

網膜変性、ぶどう膜炎、遺伝性網膜症又は重度の進行性糖尿病網膜症のある患者、網膜への影響が生じるリスクが高いと考えられる眼疾患の既往のある患者(遺伝性網膜疾患の家族歴、色素性網膜炎、あらゆる活動性網膜症など)、及び白子症の患者については、視力・視野に関する症状の変化を定期的に観察すること。当該患者は臨床試験では除外されている。動物実験では、反復経口投与毒性試験(ラット)及びがん原性試験(マウス及びラット)において、用量及び期間に依存した網膜変性が認められ、光曝露による増強がラットで確認された。この変化はサルでは認められなかった。

意見

・海外製造販売後情報では34件(2015年2月24日～2018年2月24日の推定曝露量71325人年)の報告があり、注意喚起が必要とする機構の判断は適切。

・既存のMAO-B阻害剤に報告されていない有害事象であり、海外製造販売後調査で重症例が報告されていること、欧州では投与禁忌としていることから、国内においても該当症例には投与禁忌にすべきではないかとの意見あり。

起立性低血圧について p.55

申請者

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

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

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

機構

PD患者では、自律神経障害による症状として起立性低血圧が発現しやすいことに加え、本薬との併用が必須であるレボドパの副作用としても認められている。本薬のMAO-B阻害作用によりレボドパ濃度が増加することで、レボドパの副作用である当該事象の発現が増加する可能性があり、注意が必要である。また、本薬の臨床試験では臨床問題となる起立性低血圧を有する患者は試験から除外されていたが、実臨床では当該患者にも使用される可能性があることや、重篤な起立性低血圧では意識消失や転倒の危険をはらむことを踏まえると、起立性低血圧については、発現割合の情報提供に加え、添付文書で適切な注意喚起が必要と判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8. 重要な基本的注意

8.3 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるため、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがある。

意見

・臨床試験において起立性低血圧を有する患者は試験から除外されており、レボドパの副作用でもあり、転倒や事故の危険性もはらむため注意喚起を促すという機構の判断は妥当。添付文書に注意喚起されているのは適正と考える。

幻覚・妄想関連の精神症状について p.56

申請者

ME2125-3 試験では、プラセボ群と比較して本薬群で幻覚及び妄想関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、016 試験及びSETTLE 試験では、プラセボ群と本薬群で差は認められなかった。

重篤な有害事象について、ME2125-3 試験では認められず、016 試験及びSETTLE 試験では、プラセボ群と本薬群で差は認められなかった。ME2125-4 試験では2 例(ジスキネジア・幻視・譫妄・突発的睡眠・失禁、幻視各1 例)認められたが、いずれの事象も本薬の投与中止後に回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの試験でもプラセボ群と本薬群で大きな差は認められず、ME2125-4 試験では1.0%(2/203 例)であった。

海外製造販売後情報では幻覚・妄想に関連する副作用は54 件(錯乱状態21 件、幻覚20 件、幻視9 件等)が報告され、そのうち重篤な副作用は16 件(幻視6 件、錯乱状態5 件、幻覚及び失見当識各2件、妄想1 件)であった。幻覚・妄想等の精神症状は、他の抗PD 薬でも発現することが知られており、本薬の国内外臨床試験及び海外製造販売後において重篤な事象が報告されていることから、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構

国内臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群で幻覚・妄想関連の有害事象の発現割合が多い傾向が認められたが、認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、重篤な有害事象についても本薬の投与中止で回復していることから、許容可能なりスクであると判断する。ただし、臨床試験での幻覚、妄想等の精神症状関連の発現状況、及び当該リスクがレボドパ、ドパミンアゴニスト等の多くの抗PD 薬の添付文書で副作用として記載されていることを踏まえると、ドパミン作用を増強する本薬投与時にも注意喚起は必要であり、幻覚・妄想関連の有害事象について添付文書で注意喚起すると申請者の対応は妥当と判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

11.1 重大な副作用

11.1.1 幻覚等の精神症状

幻視(3.2%)、幻覚(1.1%)等があらわれることがある。

意見

- ・幻覚・妄想関連の有害事象について注意喚起とする意見は申請者と機構で一致しており、その判断は妥当。
- ・添付文書には重大な副作用に記載されているが、投与中止等の記載はないとの意見あり。しかし、症状が可逆的で多くは軽度又は中等度あることを踏まえ、即座に投与中止ではなく、減量を検討できるのではないかとの意見あり。
- ・国内臨床試験において、幻覚出現頻度が用量依存的に増加する傾向がみられている点を踏まえて、現場での情報提供を行い、投与の検討を行う必要はあるとの意見あり。

ジスキネジアについて p.57

申請者

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

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

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

機構

ジスキネジアはレボドパ含有製剤で治療中のPD 患者に発現する運動合併症であり、本薬の作用機序(MAO-B 阻害作用)を踏まえると、レボドパ含有製剤で治療中のPD 患者に本薬を投与することによりジスキネジアの発現が増加する可能性がある。国内外の臨床試験においてプラセボ群と比較して本薬群でジスキネジアの発現割合が増加

する傾向が認められたこと、海外臨床試験及び海外製造販売後において重篤なジスキネジアが認められていることも踏まえると、ジスキネジア関連の有害事象について添付文書で注意喚起すると申請者の対応は妥当と判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 レボドパ含有製剤との併用によりレボドパ由来の副作用(ジスキネジア等)があらわれることがある。このため、本剤の投与開始時又は増量時には患者の状態を十分観察し、このような副作用が認められた場合は、本剤あるいはレボドパ含有製剤の用量を調節すること。

意見

・注意喚起を必要とする機構の意見は妥当。

悪性症候群及びセロトニン症候群について p.59

申請者

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

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

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

機構

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

11.1 重大な副作用

11.1.4 セロトニン症候群(頻度不明)

不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、ミオクローヌス、発汗、頻脈等のセロトニン症候群の症状が認められた場合には、投与を中止し、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。

11.1.5 悪性症候群(頻度不明)

急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清CK上昇等があらわれるおそれがある。このような症状が認められた場合には、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。

意見

・申請者は悪性症候群については因果関係が否定されており注意喚起は不要としているが、注意喚起は必要とする機構の判断は妥当。

・セロトニン症候群についても発現割合は低いが注意喚起が必要としている機構の判断は妥当。

本薬のQT間隔の短縮作用について P42

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 申請者 ・QT 評価試験: 28559 試験の結果から、臨床において認められる可能性のあるQT 短縮作用の程度は小さいと考えられる。 ・ME2125-3 試験において、本薬100 mg 投与開始後24 週時点においてQTcF 間隔がベースライン時と比較して219 ms 減少した症例は、心電図評価の際に、ジスキネジアによる不随意運動の発現により適切な評価がなされなかった。 |
| 機構 本薬が曝露量依存性的なQT 短縮作用を有することは明らかであるが、申請者の説明を踏まえると、本薬の最大臨床用量である100 mg において臨床上問題となる程のQT 短縮が生じる可能性は低いと判断する。ただし、QT 短縮により、心室細動等の不整脈を生じることが知られていることから、本薬投与により曝露量依存性的なQT 短縮作用が認められることについては、QT 評価試験の成績として添付文書にて情報提供する必要がある。 |
| 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 17.3 その他 17.3.1 QT間隔に対する影響 健康成人を対象にサフィナミド100及び350mgを1日1回6日間反復投与した時、QTc間隔は投与1時間後に最小値となり、プラセボ群との差はそれぞれ-5.4及び-15.5msecであった。この作用はサフィナミドの血漿中濃度と相関性を示した19) (外国人データ)。 |
| 意見 ・機構の判断に同意。添付文書での情報提供は適切。 |

3. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 申請者 P50 国内及び海外で実施された複数のプラセボ対照試験の結果から、wearing off現象を有するPD患者において、有効性が示された。また、国際パーキンソン病・運動障害疾患学会では「MAO-B inhibitor plus Channel blockers」として分類されており、MAO-B 阻害作用に加え、非ドパミン作動性作用(ナトリウムチャンネル阻害作用を介したグルタミン酸放出抑制作用)による有効性(on時の運動機能改善効果)が期待できると考える。 |
| 機構 進行期のPD患者において、本薬は既存の抗PD薬の一つである MAO-B 阻害薬と同様に、レボドパと併用投与することで wearing off 現象の改善等が期待できる。類薬との使い分けについては、既存薬と比較した臨床試験は実施されておらず比較は困難であり、類薬にない作用機序(ナトリウムチャンネル阻害作用)を併せ持つことによる有効性が期待できることの根拠は示されていないと判断する。また、早期PDに対する有効性は示していないことから、パーキンソン病診療ガイドライン2018で示されている治療の開始薬には該当しないことに留意する必要がある。 |
| 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 4. 効能又は効果 レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off現象の改善 5. 効能又は効果に関連する注意 レボドパ含有製剤の投与量又は投与回数の調節を行っても wearing off現象が認められる患者に対して使用すること。 |
| 意見(申請者と機構の間で適切に評価が行われたか、また、添付文書において審査内容を反映した記載がされているかなど) ・非ドパミン作動性作用について根拠は示されていないとする機構の判断は妥当 ・添付文書に早期PDの適応はない旨の記載があってもいいかとの意見あり。 |

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

重要な特定されたリスク

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

| |
|-----------------------------------|
| 評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) |
|-----------------------------------|

| |
|---------|
| ・評価は妥当。 |
|---------|

重要な潜在的リスク

| |
|-----------------------------|
| 項目(網膜に関連する疾患、悪性症候群、起立性低血圧) |
|-----------------------------|

| |
|-----------------------------------|
| 評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) |
|-----------------------------------|

| |
|---------------|
| ・記載項目については妥当。 |
|---------------|

| |
|----------------------------------------------------|
| ・QT短縮について報告があがっており、本剤特有の副作用である可能性もあるため追記必要とする意見あり。 |
|----------------------------------------------------|

重要な不足情報

| |
|------------------|
| 項目(肝機能障害患者での安全性) |
|------------------|

| |
|-----------------------------------|
| 評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) |
|-----------------------------------|

| |
|---------|
| ・評価は妥当。 |
|---------|

コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

MAO-B阻害剤:

セレギリン塩酸塩(覚せい剤原料で、覚せい剤取締法の対象)

エプピーOD錠2.5 294.9円(先発品)

セレギリン塩酸塩2.5mg錠 166.3円(後発品)

ラサギリンメシル酸塩(商品名アジレクト錠) 先発のみ

アジレクト錠0.5mg 519.7 円

アジレクト錠1mg 963.6 円

サフィナミドメシル酸塩(商品名エクフィナ錠) 先発のみ

エクフィナ錠50mg 953.2円

<評価のまとめ>

・概ね適性に評価されているのではないかと考えられる。

・本薬の投与が適切な患者層がはっきりしない。既存のMAO-B阻害薬や他のwearing off改善薬より優先して本薬を使用する利点が不明。

・臨床試験では、L-ドパにドパミンアゴニストなど多剤併用の患者への上乗せ効果として期待されており、適切なL-ドパ用量で治療しており、既存薬併用でも効果不十分な場合に本薬の使用が考慮される可能性があるか。使用する際には網膜疾患やジスキネジアの他、既存のMAO-B阻害薬同様の副作用発現に注意する必要がある。

・審査において長期投与での有効性については議論されておらず、長期の有効性については患者毎に慎重に評価する必要があるのではないかと考える。

・PK情報から高齢者等、臓器機能が低下している患者では血漿中非結合形薬物濃度が上昇する可能性もあり、特に用量依存的に増加する可能性のある副作用(精神症状等)には注意が必要。

<既存薬との使い分けについて>

・既存薬と比較した臨床試験は実施されておらず比較は困難。機構から指摘されているように、類薬にない作用機序(ナトリウムチャンネル阻害作用)を併せ持つことによる有用性が期待できることの根拠は、評価時点では示されていない。覚せい剤原料のセレギリン塩酸塩錠とのみ、管理方法で区別できる。

・既存のMAO-B阻害薬からの変更は、本剤開始まで少なくとも2週間を要することに注意する。

パンフレット評価

引用：EQF1006BSG

薬物名（一般名）：サフィナミド

製品名（医薬品名）：エクフィナ錠 50mg

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

| パンフレットの 記載内容（ページ） | 意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討) |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| p3 | <p>2. 1 日平均オン時間のベースラインからの変化量（副次評価） 測定ポイントが複数あり、各時点で検定を行っている。副次評価での結果であり、あくまでも p 値は参考程度と解釈すべき。 (申請資料：図表に P 値の記載なし)</p> |
| p5 | <p>4. 1 日平均オフ時間のベースラインからの変化量（各評価時点：副次評価） 評価時点毎に P 値を変えて記載。P3 同様、誤解を与える可能性があるため注意が必要。</p> <p>5. UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量（副次評価） -海外の副次評価項目はオフ時の項目はないが日本の試験はオン時とオフ時両方あり、表はオフ時の方がスコアを減らした印象を強く印象づける。薬が切れた状態（オフ時）の方が印象的に薬の効果を実感するのは当然であり、II は評価者（医師等）の主観的評価であることから注意を要する。 -UPDRS スコア評価の重要性を否定するものではないが、値が合計で示されており、個々の項目のプラセボとの差は < 1 スコアである。専門的な</p> |

| | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>知識と判断を要し、注意が必要。</p> <p>-P値を0.0002に設定した理由は？プラセボとの差が大きという印象を与える。事実であっても適切な表現ではない。</p> |
| p6、p10、p14 | <p>安全性 主な副作用</p> <p>-臨床的に重要だが、1例のみの報告は表に記載されていないため、印象が薄くなる。(例：セロトニン症候群、突発性睡眠、網膜変性、起立性低血圧。因果関係否定されたが、薬理的に注意を要する悪性症候群)</p> <p>-同様の理由でジスキネジアも発現率順でなく臓器順にならべられているため印象が薄くなっている。</p> |
| p13 | <p>海外 016 試験</p> <p>-主要評価項目（1日平均オン時間のベースラインからの変化量最終評価時）と副次評価項目（各評価時点）でのグラフの表現方法が異なるのは、副次のほうをグラフで表現すると12週が効果のピークでその後落ちている様子がわかるから？</p> <p>-UPDRS PartⅢの合計スコアの変化量は、臨床的に意味がある差であるかどうか注意が必要。</p> |
| P17 | <p>・主要評価項目と、副次評価項目の結果を示すグラフが、並列に配置されている。上下の配列が好ましい。</p> |

全体的に各試験の主要・副次評価項目の結果が分け隔てなく羅列して記載されている。審査時では主に主要評価項目から有効性を評価しており、パンフレットでは読み手は興味ある結果にのみ注目してしまうのではないかと？副次評価項目は探索的な結果であることに注意する必要がある。一部の副次評価項目の結果より、試験方法(除外基準や用量調節基準など)や患者背景(併用薬の状況など)の情報を詳しく載せたほうが良いのではないかと？