

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成



剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中サフィナミドメシル酸塩 65.88mg (サフィナミドとして 50mg)
一般名	和名：サフィナミドメシル酸塩 (JAN) 洋名：Safinamide Mesilate (JAN)、Safinamide (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月19日 販売開始年月日：2019年11月20日
製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 https://www.eisai.co.jp

本IFは2020年12月改訂(第4版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

略語表	1	添加剤	6
I. 概要に関する項目		(2) 電解質等の濃度	6
1. 開発の経緯	2	(3) 熱量	6
2. 製品の治療学的特性	2	3. 添付溶液の組成及び容量	6
3. 製品の製剤学的特性	2	4. 力価	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	5. 混入する可能性のある夾雑物	6
5. 承認条件及び流通・使用上の 制限事項	3	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
(1) 承認条件	3	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
(2) 流通・使用上の制限事項	3	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
6. RMPの概要	3	9. 溶出性	7
		10. 容器・包装	7
II. 名称に関する項目		(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	7
1. 販売名	4	(2) 包装	7
(1) 和名	4	(3) 予備容量	7
(2) 洋名	4	(4) 容器の材質	7
(3) 名称の由来	4	11. 別途提供される資材類	7
2. 一般名	4	12. その他	8
(1) 和名(命名法)	4		
(2) 洋名(命名法)	4	V. 治療に関する項目	
(3) ステム(stem)	4	1. 効能又は効果	9
3. 構造式又は示性式	4	2. 効能又は効果に関連する注意	9
4. 分子式及び分子量	4	3. 用法及び用量	9
5. 化学名(命名法)又は本質	4	(1) 用法及び用量の解説	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
		4. 用法及び用量に関連する注意	9
III. 有効成分に関する項目		5. 臨床成績	10
1. 物理化学的性質	5	(1) 臨床データパッケージ	10
(1) 外観・性状	5	(2) 臨床薬理試験	12
(2) 溶解性	5	(3) 用量反応探索試験	12
(3) 吸湿性	5	(4) 検証的試験	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	1) 有効性検証試験	13
(5) 酸塩基解離定数	5	2) 安全性試験	21
(6) 分配係数	5	(5) 患者・病態別試験	23
(7) その他の主な示性値	5	(6) 治療的使用	23
2. 有効成分の各種条件下における 安定性	5	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調 査)、製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	23
		(7) その他	23
IV. 製剤に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 剤形	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	24
(1) 剤形の区別	6	2. 薬理作用	24
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 作用部位・作用機序	24
(3) 識別コード	6		
(4) 製剤の物性	6		
(5) その他	6		
2. 製剤の組成	6		
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び			

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………25
- (3) 作用発現時間・持続時間……………27

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………28
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………28
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………28
 - (3) 中毒域……………29
 - (4) 食事・併用薬の影響……………30
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………31
 - (1) 解析方法……………31
 - (2) 吸収速度定数……………31
 - (3) 消失速度定数……………31
 - (4) クリアランス……………31
 - (5) 分布容積……………32
 - (6) その他……………32
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………32
 - (1) 解析方法……………32
 - (2) パラメータ変動要因……………32
- 4. 吸収……………32
- 5. 分布……………32
 - (1) 血液－脳関門通過性……………32
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………33
 - (3) 乳汁への移行性……………33
 - (4) 髄液への移行性……………33
 - (5) その他の組織への移行性……………33
 - (6) 血漿蛋白結合率……………33
- 6. 代謝……………33
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………34
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………34
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………34
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………35
- 7. 排泄……………35
- 8. トランスポーターに関する情報……………35
- 9. 透析等による除去率……………35
- 10. 特定の背景を有する患者……………36
- 11. その他……………36

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 1. 警告内容とその理由……………37
- 2. 禁忌内容とその理由……………37
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………38
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………38

- 5. 重要な基本的注意とその理由……………39
- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………39
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………39
 - (2) 腎機能障害患者……………39
 - (3) 肝機能障害患者……………40
 - (4) 生殖能を有する者……………40
 - (5) 妊婦……………40
 - (6) 授乳婦……………40
 - (7) 小児等……………41
 - (8) 高齢者……………41
- 7. 相互作用……………42
 - (1) 併用禁忌とその理由……………42
 - (2) 併用注意とその理由……………44
- 8. 副作用……………45
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………45
 - (2) その他の副作用……………46
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………46
- 10. 過量投与……………46
- 11. 適用上の注意……………46
- 12. その他の注意……………46
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………46
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………46

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………47
 - (1) 薬効薬理試験……………47
 - (2) 安全性薬理試験……………47
 - (3) その他の薬理試験……………47
- 2. 毒性試験……………48
 - (1) 単回投与毒性試験……………48
 - (2) 反復投与毒性試験……………48
 - (3) 遺伝毒性試験……………48
 - (4) がん原性試験……………49
 - (5) 生殖発生毒性試験……………49
 - (6) 局所刺激性試験……………49
 - (7) その他の特殊毒性……………49

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………50
- 2. 有効期間……………50
- 3. 包装状態での貯法……………50
- 4. 取扱い上の注意……………50
- 5. 患者向け資材……………50
- 6. 同一成分・同効薬……………50
- 7. 国際誕生年月日……………50
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………50

9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	50
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	50
11.	再審査期間	51
12.	投薬期間制限に関する情報	51
13.	各種コード	51
14.	保険給付上の注意	51
XI. 文献		
1.	引用文献	52
2.	その他の参考文献	52
XII. 参考資料		
1.	主な外国での発売状況	53
2.	海外における臨床支援情報	53
XIII. 備考		
	その他の関連資料	55

略語表

略	省略しない用語	説明・定義
ALDH	aldehyde dehydrogenase	アルデヒド脱水素酵素
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from zero to t last	0 時間から t 時間までの 血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	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
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推定糸球体濾過値
ERG	Electroretinography	網膜電図
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50% 阻害濃度
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔 (時間)
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UPDRS	Unified Parkinson 's Disease Rating Scale	パーキンソン病統一スケール

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エクフィナ錠は、サフィナミドメシル酸塩を有効成分とし、Newron Pharmaceuticals S.p.A. (イタリア)において創製された α -アミノアミドに分類される新規の化学構造を有する選択的・可逆的なモノアミン酸化酵素B (monoamine oxidase B; MAO-B) 阻害剤である。

本剤は、主要な作用機序であるMAO-B阻害作用によるドパミン作動性作用と、非ドパミン作動性作用である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の両作用機序を有する新たなパーキンソン病治療薬として開発された。

海外で実施された、進行期パーキンソン病患者を対象としたレボドパ併用下での海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (016 試験、SETTLE 試験)、本邦で実施された、レボドパを併用中のwearing off現象を有する日本人パーキンソン病患者を対象とした、第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (ME2125-3 試験)、第Ⅲ相長期投与試験 (ME2125-4 試験) で有効性、安全性が検討された。

本剤は、欧州では2015年、米国では2017年に承認を取得した。2019年5月時点で37カ国で承認され、ドイツ、スイス、スペイン、イタリア、ベルギー、スウェーデン、デンマーク、イギリス、オランダ、ルクセンブルク、ノルウェー、ポルトガル、オーストリア、フィンランド、フランス及び米国の16カ国で発売されている。本邦においては上記の国内臨床成績に加えて、海外臨床試験のブリッジングにより評価され、2019年9月に「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」の効能又は効果でエクフィナ錠50mgの製造販売承認を取得した。

なお、2020年9月、エクフィナ錠50mgの製造販売承認はエーザイ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的特性

(1)レボドパ含有製剤で治療中のwearing off現象を有する患者において、エクフィナ投与により、日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない1日平均on時間増加、UPDRS Part Ⅲ (運動機能スコア (on時) スコア)の改善が認められた。

(14、15、17、18、20 頁参照)

(2)レボドパ含有製剤と併用する1日1回経口投与の薬剤である。

(9 頁参照)

(3)食事の影響を受けないため、食事時間に左右されず服用が可能である。

(30 頁参照)

(4)ドパミン作動性作用 (MAO-B阻害作用)を主要な作用機序として効果を発揮する (*in vitro*、ラット)。

(24、25 頁参照)

(5)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)を併せ持つと考えられる (*in vitro*、ラット)。

(24、26、27 頁参照)

(6)重大な副作用として幻覚等の精神症状 (幻視、幻覚等)、傾眠、突発的睡眠、衝動制御障害、セロトニン症候群、悪性症候群があらわれることがある。

主な副作用として、ジスキネジア、不眠症、頭痛、浮動性めまい、悪心、便秘、転倒、ALT増加が報告されている。

詳細は、「Ⅷ.8. 副作用」の項、「Ⅴ.5. 臨床成績」の安全性結果をご参照ください。

(15、18、21、23、45、46 頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド (「XIII.備考」の項参照) ・患者向け資料：エクフィナ錠による治療を受ける患者さんおよびご家族へ (「XIII.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・網膜に関連する疾患 ・悪性症候群 ・起立性低血圧 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害患者での安全性 								
有効性に関する検討事項										
該当なし										
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>該当せず</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画	該当せず	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者及び家族向けの資料（エクフィナ錠による治療を受ける患者さんおよびご家族へ）の作成、提供</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者及び家族向けの資料（エクフィナ錠による治療を受ける患者さんおよびご家族へ）の作成、提供
医薬品安全性監視計画										
通常の医薬品安全性監視活動										
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画										
該当せず										
リスク最小化計画										
通常のリスク最小化活動										
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者及び家族向けの資料（エクフィナ錠による治療を受ける患者さんおよびご家族へ）の作成、提供										

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エクフィナ[®]錠 50mg

(2) 洋名

Equfina[®] TABLETS 50mg

(3) 名称の由来

Extend Quality 及び Safinamide を組み合わせた

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

サフィナミドメシル酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

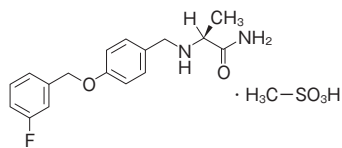
Safinamide Mesilate (JAN)

Safinamide (INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₉FN₂O₂ · CH₄O₃S

分子量：398.45

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：ME2125

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

水、メタノール及びジメチルスルホキシドに溶けやすい。アセトンに極めて溶けにくい。エタノールにやや溶けにくい。

2) 各種pH溶媒に対する溶解度 (37±1℃)

pH1.2 および pH4.5 で溶けやすく、pH6.8 で極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

本品に吸湿性はない

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 216～217℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.4

(6) 分配係数

分配係数 (log P)：2.4 (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{20} = +9.3$ (10mg/mL N,N-ジメチルホルムアミド溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存	25±2℃/ 60±5%RH	ポリエチレン二重袋	60ヵ月	性状 純度試験 水分 定量法	変化なし。
中間的	30±2℃/ 65±5%RH	ポリエチレン二重袋	12ヵ月		変化なし。
加速	40±2℃/ 75±5%RH	ポリエチレン二重袋	12ヵ月		変化なし。
無包装 (光)	キセノンランプ 120万lx・hr	開放	—		変化なし。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー
- (3) メシル酸塩の定性反応

定量法

液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

剤形・色	白色のフィルムコーティング錠		
	表	裏	側面
外形			
直径 (mm)	約 7.1		
厚さ (mm)	約 3.5		
重量 (mg)	約 130.0		

(3) 識別コード

該当しない

※錠剤の両面に「エクフィナ」の表示あり

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エクフィナ錠 50mg
有効成分	1錠中サフィナミドメシル酸塩 65.88mg (サフィナミドとして 50mg)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、マクロゴール 6000、タルク、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬に含まれる類縁物質 2 種が想定される。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃/ 60%RH	PTP + 乾燥剤 + アルミ袋 + 箱	36ヵ月	性状 類縁物質 溶出性	いずれの試験項目においても 変化なし。	
		ポリエチレン容器 + 乾燥剤 + 箱				
加速	40℃/ 75%RH	PTP + 乾燥剤 + アルミ袋 + 箱	6ヵ月	水分 含量	いずれの試験項目においても 変化なし。	
		ポリエチレン容器 + 乾燥剤 + 箱				
無包装	温度	60℃	シャーレ（開放）	3ヵ月	外観 類縁物質 溶出性 水分 含量	いずれの試験項目においても 変化なし。
	湿度	25℃/ 75%RH	シャーレ（開放）	3ヵ月		1ヵ月で水分増加（規格値外）、 その他試験項目においては変化なし。
	光	2000lx	シャーレ（開放）	25日 ^{*1}		いずれの試験項目においても 変化なし。

※1：D65光源を60時間（総照度120万lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上）照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方 パドル法により適合

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) × 10シート、乾燥剤入り]

500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

アルミピロー：ポリエチレン、アルミニウム

バラ包装

瓶：ポリエチレン

蓋：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 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。

(解説)

本剤の投与対象となる患者をより明確にするために設定しました。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 50mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100mg を 1 日 1 回経口投与できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (ME2125-3 試験) において、本剤 1 日 1 回投与により 1 日平均 on 時間の増加及び UPDRS Part Ⅲ (運動機能スコア) (on 時) 合計スコアの改善が認められ、50mg 群と 100mg 群で安全性プロファイルに大きな違いは認められず、いずれの用量も安全性に問題はなかったことから、通常の用法及び用量は 1 日 1 回 50mg が妥当であると考えられた。

また、on 時の日常生活が制限され治療が必要と考えられる患者 [改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 (on 時) が 2.5 以上] における 1 日平均 on 時間のレスポンス率が 50mg 群より 100mg 群で高かったこと、国内第Ⅲ相長期投与試験 (ME2125-4 試験) で 100mg へ増量した患者が約半数存在し、増量により 1 日平均 on 時間の増加が認められた患者が存在したことから、100mg への増量の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。

以上より、用法及び用量を「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 50mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100mg を 1 日 1 回経口投与できる。」と設定した。

症状日誌の区分及び on 時間の定義

国内 (ME2125-3 試験、ME2125-4 試験)		海外 (016 試験、SETTLE 試験)	
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	

4. 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。

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]

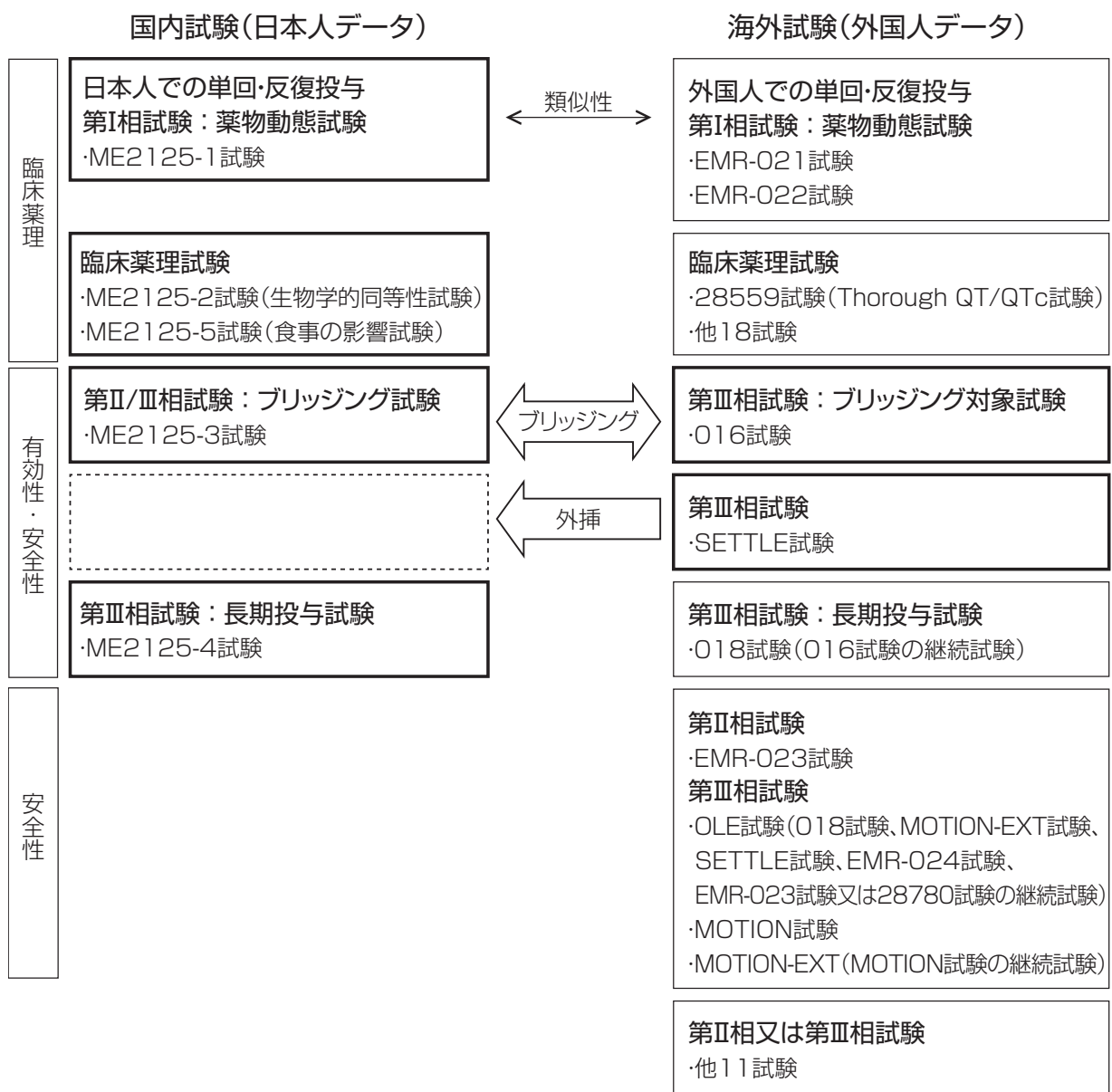
V. 治療に関する項目

(解説)

- 7.1 国内外のプラセボ対照比較試験でのサフィナミド投与によるジスキネジアの発現率は、プラセボ群と比較して6.2～10.3%の範囲で高かった。本剤は薬理作用として脳内ドパミン量の増加作用を有するため、ジスキネジア等のドパミン作動性の副作用が発現することが予想されることから設定した。
- 7.2 海外の臨床試験において、中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類B）にサフィナミド 50mg を単回経口投与したとき、肝機能正常者と比較してAUC_{0-∞}が82%増加した。以上のことから、中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類B）では本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した〔「Ⅶ.10. (2) 肝機能障害患者」、「Ⅷ.6. (3) 肝機能障害患者」の項参照〕。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ



□ : 評価資料

□ : 参考資料

V. 治療に関する項目

Phase・試験名	試験内容	対象 (登録被験者数)	試験デザイン	評価資料/ 参考資料
国内第Ⅰ相 (ME2125-5 試験)	食事の影響の検討	健康成人 8 例	単施設、無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー試験	評価
国内第Ⅰ相 (ME2125-2 試験)	生物学的同等性の検討	健康成人 24 例	単施設、無作為化、非盲検、 2 剤 2 期クロスオーバー試験	評価
国内第Ⅰ相 (ME2125-1 試験)	薬物動態、安全性の検討	健康成人 60 例	単施設、無作為化、プラセボ 対照、二重盲検試験	評価
国内第Ⅱ/Ⅲ相 (ME2125-3 試験) [ブリッジング試験]	プラセボ対照比較試験	wearing off現象を有する パーキンソン病患者 406 例	多施設共同、無作為化、プラ セボ対照、二重盲検、並行群 間試験	評価
国内第Ⅲ相 (ME2125-4 試験)	長期投与試験	wearing off現象を有する パーキンソン病患者 203 例	多施設共同、非盲検試験	評価
海外第Ⅰ相 (EMR-022 試験)	バイオアベイラビリティ、 食事の影響の検討	健康成人 14 例	単施設、無作為化、非盲検、 単回投与、3 期クロスオー バー試験	参考
海外第Ⅰ相 (EMR-021 試験)	生物学的同等性の検討	健康成人 30 例	単施設、無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー試験	参考
海外第Ⅰ相 (28778 試験)	ケトコナゾールとの薬 物相互作用の検討	健康成人 14 例	単施設、無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー試験	参考
海外第Ⅰ相 (EMR-026 試験)	カフェイン及びミダゾ ラムとの薬物相互作用 の検討	健康成人 16 例	単施設、非盲検、逐次投与試 験	参考
海外第Ⅱ a 相 (28780 試験)	レボドパとの薬物相互 作用の検討	パーキンソン病患者 24 例	多施設共同、無作為化、プラ セボ対照、二重盲検、2 期ク ロスオーバー試験	参考
海外第Ⅰ相 (EMR-027 試験)	レボドパとの薬物相互 作用の検討	健康高齢者 24 例	単施設、無作為化、プラセボ 対照、二重盲検、2 期クロス オーバー試験	参考
海外第Ⅰ相 (CRO-296 試験)	ジクロフェナクとの薬 物相互作用の検討	健康成人 24 例	単施設、無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー試験	参考
海外第Ⅰ相 (CRO-318 試験)	ロスバスタチンとの薬 物相互作用の検討	健康成人 24 例	単施設、非盲検試験	参考
海外第Ⅰ相 (28559 試験)	QTc 間隔延長の検討	健康成人 240 例	単施設、無作為化、プラセボ 対照、陽性対照、二重盲検、 並行群間試験（陽性対照のモ キシフロキサシン 400mg は非 盲検下）	参考
海外第Ⅲ相 (016 試験) [ブリッジング対象 試験]	プラセボ対照比較試験	運動症状の日内変動を 有するパーキンソン病 患者 669 例	国際共同、無作為化、プラセ ボ対照、二重盲検、並行群間 試験	評価
海外第Ⅲ相 (SETTLE 試験)	プラセボ対照比較試験	運動症状の日内変動を 有するパーキンソン病 患者 549 例	国際共同、無作為化、プラセ ボ対照、二重盲検、並行群間 試験	評価
海外第Ⅲ相 (MOTION 試験)	プラセボ対照比較試験	早期パーキンソン病患 者 507 例	国際共同、プラセボ対照、二 重盲検、並行群間試験	参考
海外第Ⅲ相 (018 試験)	長期投与試験 (016 試験の継続)	運動症状の日内変動を 有するパーキンソン病 患者 544 例	国際共同、無作為化、プラセ ボ対照、二重盲検、並行群間 試験	参考
海外第Ⅲ相 (OLE 試験)	延長試験 (018 試験、 MOTION-EXT 試験、 SETTLE 試験)、EMR- 024 試験、EMR-023 試 験又は28780試験の継続)	パーキンソン病患者 964 例	国際共同、非盲検試験	参考

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 血小板MAO-B活性阻害能¹⁾

サフィナミド 50、100 及び 200mg を日本人健康成人（各 8 名）に単回投与したとき、血小板MAO-B活性は 50mg では投与 2 時間後で、100 及び 200mg では投与 1 時間後で 100% 阻害された。その後、50mg では投与 48 時間後まで、100 及び 200mg では投与 72 時間後まで 100% の阻害が維持されたが、投与 168 時間後では、50、100 及び 200mg でそれぞれ 50.5%、46.6% 及び 20.8% に回復した。サフィナミド 50、100 及び 200mg の反復投与では、いずれの投与量とも最終投与 72 時間後まで血小板MAO-B活性は 100% の阻害が維持されたが、最終投与 168 時間後では、それぞれ 52.9%、26.8% 及び 23.8% に回復した。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤（外国製品）を使用

本剤の承認された 1 日用量は通常 50mg、最大 100mg である。

2) QT/QTc 間隔への影響試験（海外データ）²⁾

外国人健康成人にサフィナミド 100mg（61 名）、350mg（59 名）を反復投与したとき、QTc 間隔の延長作用は認められず、QTc 間隔は短縮傾向を示した。QTc 間隔は、投与 1 時間後に最も短縮し、プラセボ群との差はそれぞれ -5.4msec 及び -15.5msec と用量の増加に伴ってその程度は大きくなった。この QTc 短縮作用は、サフィナミドの血漿中濃度と相関性を示した（傾き -0.00291、Garnett のランダム係数モデル）。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤（外国製品）を使用

本剤の承認された 1 日用量は通常 50mg、最大 100mg である。

3) チラミンとの薬物相互作用試験（海外データ）³⁾

健康成人を対象にサフィナミド 2.0mg/kg（70kg 換算で 140mg 相当）を単回経口投与時に、チラミンを静脈内投与したときの昇圧作用への影響を検討した結果、収縮期血圧を 30mmHg 上昇させるのに必要としたチラミン量（Tyr30）は、サフィナミド投与群（ 4.28 ± 0.77 mg）とプラセボ投与群（ 4.06 ± 0.82 mg）であり、サフィナミドによるチラミン昇圧作用の増強は認められなかった。また、健康成人にサフィナミド 300mg を反復経口投与時にチラミンを経口投与したときの昇圧作用への影響を検討した結果、サフィナミド 300mg の併用はチラミン 200mg 投与時の昇圧作用に影響は及ぼさないと推察された。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤（外国製品）を使用

本剤の承認された 1 日用量は通常 50mg、最大 100mg である。

(3) 用量反応探索試験

「V.5.(4) 1) 1. 国内第 II / III 相プラセボ対照比較試験（ME2125-3 試験）」の項参照

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (ME2125-3 試験)⁴⁾

目的：Wearing off現象を有する日本人のパーキンソン病患者を対象として、レボドパ併用下でエクフィナ 50mg 又は 100mg を 24 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。主要評価項目（検証的評価項目）は、治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量とし、エクフィナ 50mg のプラセボに対する優越性を検証する。さらに、エクフィナ 100mg のプラセボに対する優越性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	
対象	Wearing off現象を有する日本人パーキンソン病患者 406 例 (プラセボ群：141 例、エクフィナ 50mg 群：133 例、エクフィナ 100mg 群：132 例)	
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ UK Parkinson's Disease Society Brain Bank の臨床的診断基準に合致する、パーキンソン病と診断された患者 ・ スクリーニング時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が、2~4 度 (off 時) の患者 ・ スクリーニングの時点で過去 24 週間以上レボドパ含有製剤を服用しており、予測できる薬効消失時の wearing off 現象がみられる患者 ・ 観察期中 (-4 週の翌日からベースラインまで) に、1 日 3 回以上、かつ 1 日 300mg 以上で、一定の用法及び用量でレボドパ含有製剤を服用している患者 ・ 観察期中 (-4 週の翌日からベースラインまで) に、レボドパ含有製剤以外の抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容に変更がない患者 ・ ベースラインの直近 7 日間のうち 4 日分以上症状日誌を記録している患者で、1 日平均 off 時間が 2 時間以上である患者 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ セレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある患者 ・ パーキンソン病に対する脳外科的手術等 (破壊術、脳深部刺激療法等) を受けた患者 ・ 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患者 	
試験方法	プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、朝に経口投与 エクフィナ 50mg 群：エクフィナ 50mg を 1 日 1 回、朝に経口投与 エクフィナ 100mg 群：エクフィナ 100mg を 1 日 1 回、朝に経口投与 全患者は、レボドパ含有製剤 (レボドパ・カルビドパ水和物配合剤、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合剤、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン配合剤) * と併用した。 <small>* レボドパ含有製剤の用法及び用量は、観察期 (治験薬投与前 4 週間) 中は変更禁止とした。治療期中は原則変更しないこととし、試験継続困難な有害事象が発生した場合は減量可とした。再増量する場合は、元の用法及び用量を超えないこととし、再度の減量は不可とした。</small>	
投与期間	治療期として 24 週間	
評価項目	有効性	<p>< 主要評価項目 (検証的評価項目) > 治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量</p> <p>< 1 日平均 on 時間の定義 > 1 日平均 on 時間：規定した受診日 (又は評価時) の前 7 日間 (4 日分以上) の症状日誌に記入された「on 時間 (ジスキネジアなし)」と「on 時間 (ジスキネジアあり、日常生活に支障なし)」の合計を「on 時間」と定義したときの、1 日当たりの平均値</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ on 時間 (ジスキネジアあり、日常生活に支障あり) ・ on 時間 (ジスキネジアあり、日常生活に支障なし) ・ on 時間 (ジスキネジアなし) ・ off 時間 ・ 睡眠時間 <p>この 2 つを } 「1 日平均 on 時間」と定義</p>

V. 治療に関する項目

評価項目	有効性	<p><主な副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 各評価時点（治療期 4、8、12、16、20 週時）における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量 治療期 24 週時及び各評価時点（治療期 4、8、12、16、20 週時）における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量 治療期 24 週時及び各評価時点（治療期 4、12 週時）における Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part I、Part II（日常生活活動スコア）（on 時、off 時）、Part III（運動機能スコア）（on 時）、Part IV スコアのベースラインからの変化量（合計スコア） 																			
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象及び副作用 臨床検査値、血圧、脈拍数 心電図パラメータ 																			
解析方法	<p>有効性（主要評価項目、副次評価項目）の解析として、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（プラセボ群との差の比較）は、エクフィナ 50mg 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、エクフィナ 100mg 群とプラセボ群の対比較を行った。</p>																				
結果	<p>有効性</p> <p><主要評価項目（検証的評価項目）></p> <p>・治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量</p> <p>治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、プラセボ群 -0.17 時間、エクフィナ 50mg 群 1.22 時間、エクフィナ 100mg 群 1.49 時間であった。プラセボ群との差は、エクフィナ 50mg 群 1.39 時間であり、プラセボ群と比較して有意に増加し (p=0.0002、MMRM)、優越性が検証された。このことからエクフィナ 100mg 群でも有意差検定を行い、プラセボ群との差は、エクフィナ 100mg 群 1.66 時間であり、プラセボ群と比較して有意に増加し (p < 0.0001、MMRM)、優越性が検証された。</p> <p style="text-align: center;">治療期 24 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群 (評価例数)</th> <th rowspan="2">最終評価時 - ベースライン^{a)} (時間)</th> <th colspan="2">プラセボ群との比較^{b)}</th> </tr> <tr> <th>変化量の群間差 [95% 信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (136 例)</td> <td>-0.17 ± 0.26</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>エクフィナ 50mg 群 (131 例)</td> <td>1.22 ± 0.26</td> <td style="text-align: center;">1.39 [0.67, 2.11]</td> <td style="text-align: center;">0.0002</td> </tr> <tr> <td>エクフィナ 100mg 群 (128 例)</td> <td>1.49 ± 0.26</td> <td style="text-align: center;">1.66 [0.93, 2.39]</td> <td style="text-align: center;">< 0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 b) 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 measure (MMRM)</p>			投与群 (評価例数)	最終評価時 - ベースライン ^{a)} (時間)	プラセボ群との比較 ^{b)}		変化量の群間差 [95% 信頼区間]	p 値	プラセボ群 (136 例)	-0.17 ± 0.26	-	-	エクフィナ 50mg 群 (131 例)	1.22 ± 0.26	1.39 [0.67, 2.11]	0.0002	エクフィナ 100mg 群 (128 例)	1.49 ± 0.26	1.66 [0.93, 2.39]	< 0.0001
投与群 (評価例数)	最終評価時 - ベースライン ^{a)} (時間)	プラセボ群との比較 ^{b)}																			
		変化量の群間差 [95% 信頼区間]	p 値																		
プラセボ群 (136 例)	-0.17 ± 0.26	-	-																		
エクフィナ 50mg 群 (131 例)	1.22 ± 0.26	1.39 [0.67, 2.11]	0.0002																		
エクフィナ 100mg 群 (128 例)	1.49 ± 0.26	1.66 [0.93, 2.39]	< 0.0001																		

V. 治療に関する項目

結果	<p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> <p>・1日平均on時間のベースラインからの変化量（治療期4、8、12、16、20週時） 1日平均on時間の各評価時点の変化量のプラセボ群との差は、両群とも治療期4週時から有意差が認められ、治療期24週時まで継続した（$p < 0.05$、MMRM）。</p> <p>・1日平均off時間のベースラインからの変化量（各評価時点） 治療期24週時における1日平均off時間のベースラインからの変化量は、プラセボ群-0.01時間、エクフィナ50mg群-1.25時間、エクフィナ100mg群-1.73時間であった。プラセボ群との差は、エクフィナ50mg群-1.25時間、エクフィナ100mg群-1.72時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた（$p=0.0003$、$p < 0.0001$、MMRM）。</p> <p>・UPDRS Part II（日常生活活動スコア）合計スコアのベースラインからの変化量（各評価時点） UPDRS Part II（on時）合計スコアの治療期24週時におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群0.22、エクフィナ50mg群-0.46、エクフィナ100mg群-0.38であり、有意な差はなかった（MMRM）。UPDRS Part II（off時）合計スコアの治療期24週時におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群-0.33、エクフィナ50mg群-2.34、エクフィナ100mg群-2.38であった。プラセボ群との差は、エクフィナ50mg群-2.01、エクフィナ100mg群-2.05であり、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた（$p=0.0002$、MMRM）。</p> <p>・UPDRS Part III（運動機能スコア）（on時）合計スコアのベースラインからの変化量（各評価時点） 治療期24週時におけるUPDRS Part III（on時）合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群-1.17、エクフィナ50mg群-5.24、エクフィナ100mg群-5.35であった。プラセボ群との差は、エクフィナ50mg群-4.06、エクフィナ100mg群-4.18であり、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた（$p < 0.0001$、MMRM）。また、各評価時点の変化量のプラセボ群との差は、両群とも治療期4週時から有意差が認められ、治療期24週時まで継続した（$p \leq 0.0001$、MMRM）。</p> <p>安全性</p> <p>副作用発現率は、プラセボ群24.8%（35/141例）、エクフィナ50mg群31.6%（42/133例）、エクフィナ100mg群30.3%（40/132例）で、主な事象はプラセボ群では転倒、ジスキネジアが各2.1%（3例）、エクフィナ50mg群ではジスキネジア8.3%（11例）、幻視3.0%（4例）、エクフィナ100mg群ではジスキネジア10.6%（14例）、幻視4.5%（6例）であった。</p> <p>重篤な副作用は、プラセボ群では運動緩慢/ショック1例、エクフィナ50mg群では低血糖性意識消失1例、エクフィナ100mg群では出血性胃潰瘍1例であった。試験期間中に死亡した患者はいなかった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、プラセボ群6件6例（網膜静脈閉塞、倦怠感、ジスキネジア、末梢性ニューロパチー、すくみ現象、パーキンソン病）、エクフィナ50mg群6件3例（悪心、倦怠感、浮動性めまい、傾眠、幻視、性欲過剰）、エクフィナ100mg群6件5例（食欲減退、ジスキネジア、妄想、幻覚、幻視、被害妄想）であった。</p>
----	--

V. 治療に関する項目

2. 海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（016 試験）（国際共同試験、海外データ）⁵⁾

目的：運動症状の日内変動を伴い、一定量のレボドパ含有製剤で治療を受けている特発性パーキンソン病患者に、2用量のエクフィナ（50mg 及び 100mg）を併用経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。

試験デザイン	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	
実施国	インド、ルーマニア、イタリア	
対象	運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者 669 例 (プラセボ群：222 例、エクフィナ 50mg 群：223 例、エクフィナ 100mg 群：224 例)	
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・特発性パーキンソン病との診断が下されて 5 年を超えている患者 ・改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1~4 度（off 時）の患者 ・レボドパが奏効しており、一定量のレボドパ含有製剤を投与されている患者 ・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がみられる患者 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・特発性パーキンソン病以外のパーキンソニズムであることを示す何らか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たり、症状に予測できない変動又は大幅な変動が生じていたりするか、そうしたジスキネジアと変動の両者がみられる患者 	
試験方法	<p>レボドパ含有製剤用量調節期の終了時点でベースライン検査を実施し、組み入れ基準に合致する患者をプラセボ群、エクフィナ 50mg 群、エクフィナ 100mg 群のいずれかに 1:1:1 の比で割り付け、治療期に組み入れた。</p> <p>プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、朝に経口投与 エクフィナ 50mg 群：エクフィナ 50mg を 1 日 1 回、朝に経口投与 エクフィナ 100mg 群：エクフィナ 100mg を 1 日 1 回、朝に経口投与</p> <p>全患者は、レボドパ含有製剤*と併用した。</p> <p>漸減期（任意）にはプラセボ群ではプラセボ、エクフィナ 50mg 群ではプラセボ、エクフィナ 100mg 群ではエクフィナ 50mg を 1 日 1 回、朝に経口投与した。</p> <p>また、エクフィナ群はサフィナミドメシル酸塩含有製剤（外国製品）を使用した。</p> <p>*レボドパ含有製剤は用量調節期（試験薬投与前 4 週間）で決定した用量を維持するが、患者の状態や有害事象により減量可能とした。</p>	
投与期間	治療期として 24 週間+1 週間の漸減期（任意）	
評価項目	有効性	<p><主要評価項目（治療期 24 週時：検証的評価項目）></p> <p>最終評価時（治療期 24 週時）の Troublesome ジスキネジアを伴わない 1 日（6:00~24:00 までの 18 時間）平均 on 時間のベースラインからの変化量</p> <p>-----</p> <p>< Troublesome ジスキネジアを伴わない 1 日平均 on 時間の定義 ></p> <p>「ジスキネジアを伴わない on 時間」と「minor ジスキネジアを伴う on 時間」の 1 日（6:00~24:00 の 18 時間）の合計を「troublesome ジスキネジアを伴わない 1 日 on 時間」とした時の、評価来院日の直近 2 日間の平均値を「1 日平均 on 時間」と定義した。</p> <p>-----</p> <p><主な副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終評価時（治療期 24 週時）の 1 日平均 off 時間の短縮 ・各評価時点（治療期 4、8、12、18 週時）の 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量
	安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的検査、神経学的検査、皮膚科学的検査、眼科学的検査、Epworth Sleepiness Scale (ESS)
解析方法	有効性（主要評価項目、副次評価項目）の解析として、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。系列相関には無構造を用いた。多重性の問題には、最初に 100mg 群のプラセボ群に対する優越性が検出された場合にのみ、50mg 群とプラセボ群の対比較（プラセボ群との差の比較）を行った。また、UPDRS Part II、III、1 日平均 off 時間の短縮は、ベースラインから最終評価時までの差に関する共分散分析（analysis of covariance ; ANCOVA）とし、ベースライン値を共変量、投与群と施設を固定効果とした。	

V. 治療に関する項目

結果	<p>有効性 <主要評価項目（検証的評価項目）> ・最終評価時（治療期 24 週時）の Troublesome ジスキネジアを伴わない 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（治療期 24 週時）における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、プラセボ群 0.72 時間、エクフィナ 100mg 群 1.28 時間、エクフィナ 50mg 群 1.23 時間であった。プラセボ群との差は、エクフィナ 100mg 群 0.55 時間であり、プラセボ群と比較して有意に増加し（$p=0.0130$、MMRM）、優越性が検証された。このことからエクフィナ 50mg 群でも有意差検定を行い、プラセボ群との差は、エクフィナ 50mg 群 0.51 時間であり、プラセボ群と比較して有意に増加し（$p=0.0223$、MMRM）、優越性が検証された。</p> <p style="text-align: center;">最終評価時（治療期 24 週時）における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量</p>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群 (評価例数)</th> <th rowspan="2">最終評価時 - ベースライン*1 (時間)</th> <th colspan="2">プラセボ群との比較*2</th> </tr> <tr> <th>変化量の群間差 [95%信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (222 例)</td> <td>0.72</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>エクフィナ 50mg 群 (223 例)</td> <td>1.23</td> <td style="text-align: center;">0.51 [0.07, 0.94]</td> <td style="text-align: center;">0.0223</td> </tr> <tr> <td>エクフィナ 100mg 群 (224 例)</td> <td>1.28</td> <td style="text-align: center;">0.55 [0.12, 0.99]</td> <td style="text-align: center;">0.0130</td> </tr> </tbody> </table>			投与群 (評価例数)	最終評価時 - ベースライン*1 (時間)	プラセボ群との比較*2		変化量の群間差 [95%信頼区間]	p 値	プラセボ群 (222 例)	0.72	-	-	エクフィナ 50mg 群 (223 例)	1.23	0.51 [0.07, 0.94]	0.0223	エクフィナ 100mg 群 (224 例)	1.28	0.55 [0.12, 0.99]	0.0130
	投与群 (評価例数)	最終評価時 - ベースライン*1 (時間)	プラセボ群との比較*2																		
			変化量の群間差 [95%信頼区間]	p 値																	
	プラセボ群 (222 例)	0.72	-	-																	
エクフィナ 50mg 群 (223 例)	1.23	0.51 [0.07, 0.94]	0.0223																		
エクフィナ 100mg 群 (224 例)	1.28	0.55 [0.12, 0.99]	0.0130																		
*1 最小二乗平均値																					
*2 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																					

V. 治療に関する項目

結果	<p><副次評価項目></p> <p>・1日平均off時間のベースラインからの変化量（最終評価時） 最終評価時（治療期24週時）における1日平均off時間の変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、エクフィナ50mg群及びエクフィナ100mg群でそれぞれ-0.7時間、-1.3時間、-1.3時間であった。プラセボ群との差は、エクフィナ50mg群-0.6時間、エクフィナ100mg群-0.6時間であり、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた（$p < 0.01$、ANCOVA）。</p> <p>・UPDRS Part III（運動機能スコア）（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） 最終評価時（治療期24週時）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、プラセボ群-4.3、エクフィナ50mg群-6.1及びエクフィナ100mg群-6.9であった。プラセボ群との差は、エクフィナ50mg群-1.8、エクフィナ100mg群-2.6であり、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた（$p=0.0138$、$p=0.0006$、ANCOVA）。</p> <p style="text-align: center;">最終評価時（治療期24週時）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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群 （評価例数）</th> <th rowspan="2">最終評価時 - ベースライン*1 （時間）</th> <th colspan="2">プラセボ群との比較*2</th> </tr> <tr> <th>変化量の群間差 [95%信頼区間]</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 （222例）</td> <td>-4.3</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>エクフィナ 50mg群 （223例）</td> <td>-6.1</td> <td style="text-align: center;">-1.8 [-3.3, -0.4]</td> <td style="text-align: center;">0.0138</td> </tr> <tr> <td>エクフィナ 100mg群 （224例）</td> <td>-6.9</td> <td style="text-align: center;">-2.6 [-4.1, -1.1]</td> <td style="text-align: center;">0.0006</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 最小二乗平均値 *2 ベースライン値を共変量、投与群と施設を固定効果とした、ベースラインから最終評価時までの差に関するANCOVA</p>			投与群 （評価例数）	最終評価時 - ベースライン*1 （時間）	プラセボ群との比較*2		変化量の群間差 [95%信頼区間]	p値	プラセボ群 （222例）	-4.3	-	-	エクフィナ 50mg群 （223例）	-6.1	-1.8 [-3.3, -0.4]	0.0138	エクフィナ 100mg群 （224例）	-6.9	-2.6 [-4.1, -1.1]	0.0006
	投与群 （評価例数）	最終評価時 - ベースライン*1 （時間）	プラセボ群との比較*2																		
変化量の群間差 [95%信頼区間]			p値																		
プラセボ群 （222例）	-4.3	-	-																		
エクフィナ 50mg群 （223例）	-6.1	-1.8 [-3.3, -0.4]	0.0138																		
エクフィナ 100mg群 （224例）	-6.9	-2.6 [-4.1, -1.1]	0.0006																		
<p>安全性</p> <p>副作用発現率はプラセボ群23.0%（51/222例）、エクフィナ50mg群30.9%（69/223例）、エクフィナ100mg群29.9%（67/224例）で、主な事象はプラセボ群ではジスキネジア9.0%（20例）、転倒2.7%（6例）、エクフィナ50mg群ではジスキネジア15.2%（34例）、白内障、パーキンソン病が各2.2%（5例）、エクフィナ100mg群ではジスキネジア15.6%（35例）、転倒2.2%（5例）であった。</p> <p>重篤な副作用は、プラセボ群ではうつ病、ジスキネジアが各2例、転倒1例、エクフィナ50mg群では呼吸困難、口腔咽頭痙攣、胸痛、腹痛、下痢が各1例、エクフィナ100mg群では認知障害、ジスキネジア、悪心、過量投与、転倒、すくみ現象が各1例であった。この他、エクフィナ100mg群で1例に発現した上部消化管出血の因果関係が不明であった。</p> <p>試験期間中にエクフィナが原因と思われる副作用による死亡例はなかったが、エクフィナ100mg群2例で因果関係不明の有害事象が認められた（いずれも事象名は死亡であった）。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、プラセボ群11例、エクフィナ50mg群11例、エクフィナ100mg群17例であり、主な事象はプラセボ群ではジスキネジア2例、エクフィナ50mg群ではジスキネジア3例、胸痛2例、呼吸困難2例、エクフィナ100mg群ではジスキネジア4例であった（事象ごとに算出したため、全体の発現例数とは異なる）。</p>																					

V. 治療に関する項目

3. 海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (SETTLE試験) (国際共同試験、海外データ)⁶⁾

目的：レボドパを一定の用量で投与している運動症状の日内変動を伴う特発性パーキンソン病患者を対象とし、エクフィナ (50mg 又は 100mg/日) を毎朝 1 回経口投与) を併用で経口投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する。

試験デザイン	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
実施国	インド、マレーシア、韓国、台湾、タイ、エストニア、スロバキア、カナダ、米国、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、オランダ、ニュージーランド、スペイン、スイス、英国
対象	運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者 549 例 (プラセボ群 275 例、エクフィナ群：274 例)
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・罹病期間が 3 年超かつ off 時の Hoehn & Yahr 重症度分類が 1~4 度の患者 ・1 日のうち off 時間が 1.5 時間を超える運動症状の日内変動がある患者 ・レボドパ奏効例でありかつスクリーニングの 4 週間前からレボドパ含有製剤を一定の用量で投与している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Disabling ジスキネジア、広範な swinging fluctuation 等、パーキンソン病以外の症状のある患者 ・臨床上に重要な胃腸管、泌尿器、肝、内分泌、肺又は心血管障害 (急性胃潰瘍、良好にコントロールされていない高血圧、コントロールされていない心房細動、亜急性心筋梗塞、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)、I 型糖尿病、体位性低血圧及び試験薬の投与に影響を及ぼす可能性のある他の合併症等) のある患者
投与期間	治療期として 24 週間+1 週間の漸減期
試験方法	<p>10 日間のスクリーニング期後、4 週間のレボドパ安定化期中に組み入れ基準に合致した患者をエクフィナ群 (50 又は 100mg/日) 又はプラセボのいずれかを投与する群に 1:1 に無作為化した。</p> <p>プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、朝食時に経口投与した。 エクフィナ群：エクフィナ 50mg を 1 日 1 回、朝食時に経口投与で開始し、忍容性が良好の場合は 14 日目に 100mg に増量した。</p> <p>全患者は、レボドパ含有製剤と併用した。 本試験では、24 週間の投与期間終了後、7 日間の漸減期が設けられ、エクフィナ 100mg 投与例は 50mg に減量、その他の患者はプラセボを投与した。 また、エクフィナ群はサフィナミドメシル酸塩含有製剤 (外国製品) を使用した。</p> <p>なお、エクフィナ群におけるエクフィナの 1 日あたりの投与量の平均は 90.09mg であった。</p>

V. 治療に関する項目

評価項目	有効性	<p><主要評価項目（検証的評価項目）> 最終評価時（治療期 24 週時）における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量</p> <p><1 日平均 on 時間の定義> 「ジスキネジアを伴わない on 時間」と「minor ジスキネジアを伴う on 時間」の 1 日（6:00～24:00 の 18 時間）の合計を「1 日 on 時間」とした時の、評価来院日の直近 2 日間の平均値を「1 日平均 on 時間」と定義した。</p> <p><主な副次評価項目> ・最終評価時（治療期 24 週時）における on 時の UPDRS Part III（運動機能スコア）（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（治療期 24 週時）における 1 日平均 off 時間（症状日誌より記録）のベースラインからの変化量</p>														
	安全性	有害事象の発現率、臨床検査値、心電図所見、血圧モニタリングに注視したバイタルサイン、身体的検査、神経学的検査、眼科学的検査、皮膚科学的検査、衝動制御障害及び日中の眠気レベルの臨床的に重要な変化														
解析方法	主要評価項目の主要解析として、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量とした共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を実施した。副次評価項目の解析は、ベースライン値を単一の共変量とした ANCOVA モデルにより解析した。パラメトリックモデルの仮定が満たされない場合、ベースライン及び治療期 24 週時のデータを順位付けし、ノンパラメトリックな ANCOVA を行った。															
結果	<p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>・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）</p> <p>最終評価時（治療期 24 週時）の 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、プラセボ群 0.56 時間、エクフィナ群 1.52 時間であった。プラセボ群との差は 0.96 時間であり、プラセボ群と比較して有意に増加し（$p < 0.001$、ANCOVA）、優越性が検証された。</p> <p style="text-align: center;">最終評価時（治療期 24 週時）における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群 (評価例数)</th> <th rowspan="2">最終評価時 - ベースライン*¹ (時間)</th> <th colspan="2">プラセボ群との比較*²</th> </tr> <tr> <th>変化量の群間差 [95% 信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (275 例)</td> <td>0.56 ± 0.15</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>エクフィナ群 (274 例)</td> <td>1.52 ± 0.15</td> <td style="text-align: center;">0.96 [0.56, 1.37]</td> <td style="text-align: center;">< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1 最小二乗平均値 ± 標準偏差 * 2 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量とした ANCOVA</p> <p><副次評価項目></p> <p>・UPDRS Part III（運動機能スコア）（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）</p> <p>最終評価時（治療期 24 週時）の UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 -1.70、エクフィナ群 -3.52 であった。プラセボ群との差は -1.82 であり、プラセボ群と比較して有意差が認められた（$p = 0.003$、ANCOVA）。</p>		投与群 (評価例数)	最終評価時 - ベースライン* ¹ (時間)	プラセボ群との比較* ²		変化量の群間差 [95% 信頼区間]	p 値	プラセボ群 (275 例)	0.56 ± 0.15	-	-	エクフィナ群 (274 例)	1.52 ± 0.15	0.96 [0.56, 1.37]	< 0.001
投与群 (評価例数)	最終評価時 - ベースライン* ¹ (時間)	プラセボ群との比較* ²														
		変化量の群間差 [95% 信頼区間]	p 値													
プラセボ群 (275 例)	0.56 ± 0.15	-	-													
エクフィナ群 (274 例)	1.52 ± 0.15	0.96 [0.56, 1.37]	< 0.001													

V. 治療に関する項目

結果	<p>安全性 副作用発現率はプラセボ群 27.6% (76/275 例)、エクフィナ群 28.5% (78/274 例) で、主な事象はプラセボ群ではジスキネジア 4.4% (12 例)、悪心 3.6% (10 例)、頭痛 2.9% (8 例)、エクフィナ群ではジスキネジア 13.1% (36 例)、悪心 3.3% (9 例)、傾眠 2.6% (7 例) であった。 重篤な副作用は、プラセボ群では精神病性障害、幻覚、呼吸困難/胸痛、下痢/非心臓性胸痛、吐血/メレナ、急性リンパ性白血病/汎血球減少症が各 1 例、エクフィナ群では精神病性障害 1 例、幻視 2 例であった。 副作用による死亡は、プラセボ群の 1 例 (急性リンパ性白血病/汎血球減少症) であった。 投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 11 例、エクフィナ群 15 例であり、主な事象はプラセボ群では幻覚 2 例、浮動性めまい、精神緩慢、精神病性障害、筋固縮、筋骨格硬直、四肢痛、眼乾燥、急性リンパ性白血病、吐血、転倒が各 1 例、エクフィナ群ではジスキネジア 3 例、パーキンソン病、幻視が各 2 例、錯感覚、睡眠時驚愕、筋痙縮、嚢下白内障、霧視、乳癌、非ホジキンリンパ腫、嘔吐、水疱が各 1 例であった (事象ごとに算出したため、全体の発現例数とは異なる)。</p>
----	---

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験 (ME2125-4 試験)⁷⁾

目的：Wearing off現象を有する日本人のパーキンソン病患者を対象として、レボドパ併用下でエクフィナを 1 日 1 回 50mg 又は 100mg を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	Wearing off現象を有する日本人パーキンソン病患者 203 例
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ UK Parkinson's Disease Society Brain Bank の臨床的診断基準に合致する、パーキンソン病と診断された患者 ・ スクリーニング時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が、2~4 度 (off時) の患者 ・ スクリーニングの時点で過去 24 週間以上レボドパ含有製剤を服用しており、予測できる薬効消失時の wearing off現象がみられる患者 ・ 観察期中 (4 週の翌日からベースラインまで) に、1 日 3 回以上、かつ 1 日 300mg 以上で、一定の用法及び用量でレボドパ含有製剤を服用している患者 ・ 観察期中 (4 週の翌日からベースラインまで) に、レボドパ含有製剤以外の抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容に変更がない患者 ・ ベースラインの直近 7 日間のうち 4 日分以上症状日誌を記録している患者で、1 日平均 off時間が 2 時間以上である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニングの時点で以下のいずれかに該当する患者 ・ セレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある者 ・ パーキンソン病に対する脳外科的手術等 (破壊術、脳深部刺激療法等) を受けた患者 ・ 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
投与期間	治療期として 52 週間

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>エクフィナ 50mg を 1 日 1 回、朝に経口投与。 治療期 4 週以降は、増量及び減量基準に基づき、100mg まで増量できることとした。 全患者は、レボドパ含有製剤（レボドパ・カルビドパ水和物配合剤、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合剤、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン配合剤）*と併用した。</p> <p>1) 増量基準 以下の項目をすべて満たし、治験責任医師又は治験分担医師が増量を妥当と判断した場合、100mg/日へ増量した。ただし、一度でも 100mg/日から 50mg/日に減量したことがある患者の増量は禁止した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶安全性に問題がない ▶効果が不十分 ▶患者の増量希望がある <p>2) 減量基準 100mg/日を投与している患者で、以下の項目をすべて満たし、治験責任医師又は治験分担医師が減量を妥当と判断した場合、50mg/日へ減量した。ただし、その後の再増量は禁止した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶過剰なドパミン作用が原因と考えられる有害事象が生じ、試験の継続が困難であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合 ▶レボドパ含有製剤を減量しても有害事象が改善しない場合 <p>*レボドパ含有製剤の用法及び用量は、観察期（治験薬投与前 4 週間）中は変更禁止とした。治療期中は原則変更しないこととし、試験継続困難な有害事象が発生した場合は減量可とした。再増量する場合は、元の用法及び用量を超えないこととし、再度の減量は不可とした。</p> <p>なお、最終評価時の用量は、50mg が 101 例（49.8%）、100mg が 102 例（50.2%）であった。</p>
評価項目	<p><主要評価項目> 治療期 52 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量</p> <p style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> < 1 日平均 on 時間の定義 > 規定した受診日（又は評価時）の前 7 日間（4 日分以上）の症状日誌に記入された「on 時間（ジスキネジアなし）」と「on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし）」の合計を「on 時間」と定義したときの、1 日当たりの平均値 ・ on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障あり） ・ on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし） } この 2 つを ・ on 時間（ジスキネジアなし） } 「1 日平均 on 時間」と定義 ・ off 時間 ・ 睡眠時間 </p> <p><主な副次評価項目> ・ 各評価時点（治療期 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 週時及び最終評価時）における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量 ・ 治療期 52 週時及び各評価時点（治療期 4、12、24、36 週時及び最終評価時）における UPDRS Part I、Part II（on 時、off 時）、Part III（運動機能スコア）（on 時）、Part IV スコアのベースラインからの変化量（合計スコア）</p>
解析方法	<p>各有効性評価項目について評価時点ごとに変化量の平均値及びその 95% 信頼区間を算出した。評価項目がカテゴリーの場合は、その頻度について集計した。</p>
安全性	<p>有害事象及び副作用、臨床検査値、血圧、脈拍数、心電図パラメータ</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期 52 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量 治療期 52 週時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は 1.42 時間 (95%信頼区間：0.97~1.87) であった。
	<p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量 (各評価時点) 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、治療期 4 週時に 1.05 時間を示し、治療期 8 週時から 24 週時まで 1.01~1.36 時間、治療期 28 週時から 52 週時まで 1.41~1.64 時間の範囲で推移した。 ・UPDRS Part III (運動機能スコア) (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量 (各評価時点) UPDRS Part III (on 時) 合計スコアの観察値の平均値は、ベースライン 21.27、治療期 4 週時 17.45、治療期 24 週時 15.41、治療期 52 週時 14.61 (最終評価時：16.32) であった。UPDRS Part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量は、治療期 4 週時に -3.82 を示し、治療期 12 週時から 52 週時まで -6.37~ -4.84 の範囲で推移した。最終評価時におけるベースラインからの変化量は -4.95 であった。
	<p>安全性</p> <p>副作用発現率は 38.9% (79/203 例) で、主な事象はジスキネジア 16.3% (33 例)、転倒 3.4% (7 例)、便秘 3.0% (6 例) であった。</p> <p>重篤な副作用は、パーキンソン病 2 例、胃潰瘍、急性肝炎、ジスキネジア、ジスキネジア/幻視/譫妄/突発的睡眠/失禁、不安障害、幻視が各 1 例であった。試験期間中に副作用により死亡した患者はいなかった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、ジスキネジア 4 例、霧視、末梢性浮腫、急性肝炎、浮動性めまい、幻覚、幻視、不安障害、不安定血圧が各 1 例であった。</p>

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

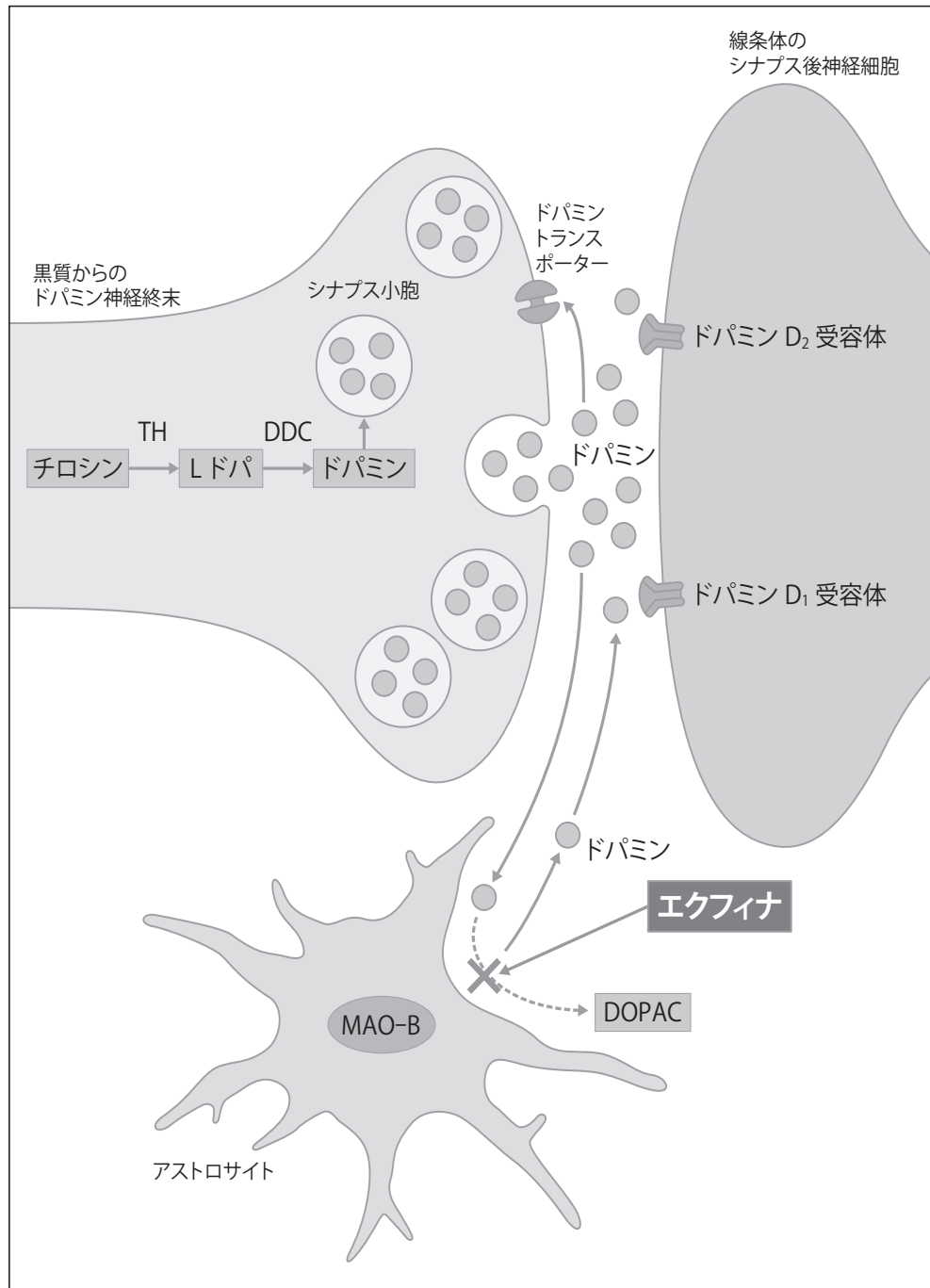
モノアミン酸化酵素B (MAO-B) 阻害薬

注) 関連のある化合物の効能又は効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{8,9)}

サフィナミドは、選択的かつ可逆的なMAO-B阻害作用を有し、内因性及びレボドパ製剤由来のドーパミンの脳内濃度を高める。このMAO-B阻害作用がサフィナミドの主要な作用機序と考えられる。また、サフィナミドは非ドーパミン作動性作用（電位依存性ナトリウムチャンネル阻害作用を介するグルタミン酸放出抑制作用）を併せ持つと考えられる。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) MAO-Bに対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

サフィナミドのMAO-Bに対する阻害作用はヒト脳で $IC_{50}=79nM$ 、ラット脳で $IC_{50}=98nM$ であり、MAO-A阻害作用よりヒト脳で約1000倍、ラット脳で約6000倍強かった。また、サフィナミドのMAO-B阻害作用は可逆的であった。

ヒト及びラット組織の*in vitro* MAO阻害

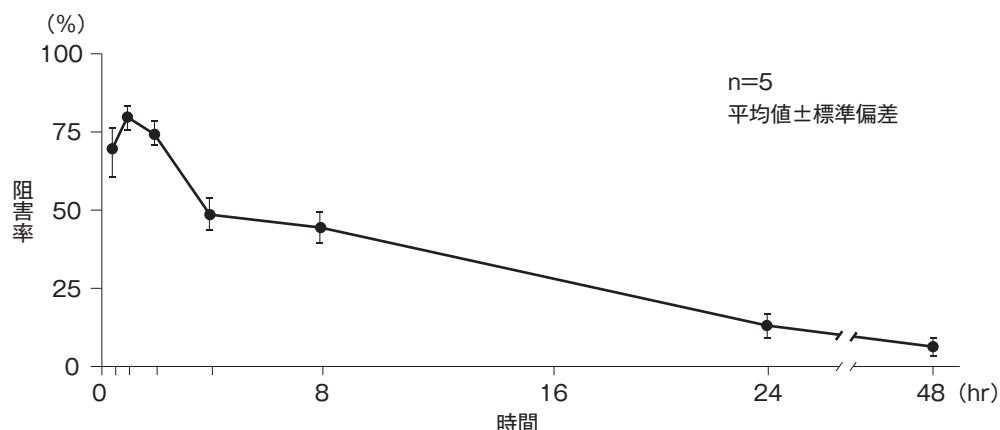
組織	IC ₅₀ 値 (μM)				
	MAO-A		MAO-B		
	脳	肝	脳	肝	血小板
ヒト	~80 ^a	> 100 ^a	0.079 ^a	0.052 ^a	0.064 ^a
					0.0093 ^b
ラット	584 ^b	~100 ^a	0.098 ^b	0.079 ^a	評価せず ^c

方法:(a) ヒト脳/肝、又はラット肝から調製したミトコンドリア画分及びヒト多血小板血漿を、各濃度のサフィナミド存在下で30分間培養後、MAO-A及びMAO-B活性を測定してIC₅₀値を算出した。

(b) ラット脳ミトコンドリア及びヒト多血小板血漿を、各濃度のサフィナミド存在下で30分間培養後、MAO-A及びMAO-B活性を測定してIC₅₀値を算出した。

2) MAO-Bに対する阻害作用 (ラット)¹⁰⁾

サフィナミド経口投与1時間後の脳内MAO-B阻害のED₅₀値は1.1mg/kgであったが、MAO-Aに対しては60mg/kgでも影響しなかった。サフィナミド5mg/kgの経口投与では、脳内MAO-B阻害率は1時間後に79%、24時間後に13%であり、サフィナミドが可逆的で選択的なMAO-B阻害薬であることが示された。



サフィナミド 5mg/kg 経口投与後のラット脳内における経時的な MAO-B 阻害率

方法：ラットにサフィナミド 5mg/kg を経口投与後、経時的に脳を摘出して脳内の MAO-B 活性を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

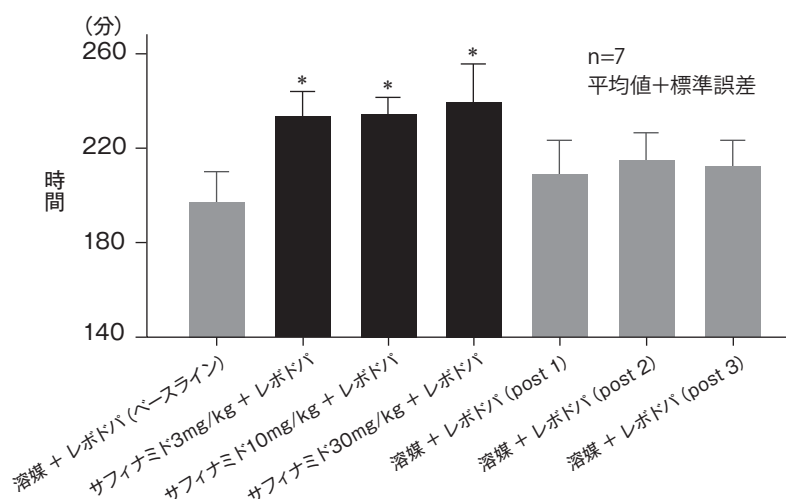
3) パーキンソン病モデルにおける効果

1.wearing off現象改善作用（ラット）¹⁰⁾

6-ヒドロキシドパミン（6-OHDA）を処置したラットにレボドパとベンセラジドを併用投与すると回転運動が観察されるが、レボドパとベンセラジドの反復投与により回転運動は減少する（wearing off現象）。サフィナミドはこの回転運動の減少を有意に回復させた（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びNewman-Keuls多重比較法）。

2.治療効果持続時間（on時間）延長作用（カニクイザル）¹⁰⁾

1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（MPTP）が誘発するカニクイザルのパーキンソン病モデルにサフィナミドを投与したところ、レボドパのパーキンソン病治療効果持続時間が延長した。



* $p < 0.01$ vs. 溶媒 + レボドパ（ベースライン）（反復測定分散分析 Fisher の検定）

パーキンソン病モデルにおけるサフィナミドの治療効果（on時間の延長作用）

方法：カニクイザルのパーキンソン病モデルに、サフィナミド 3、10 及び 30mg/kg を経口投与して 1 時間後にレボドパを投与し、治療効果持続時間（on時間）を観察した。

<参考>

4) 電位依存性ナトリウムチャネル阻害作用（*in vitro*）¹⁰⁾

サフィナミドは電位依存性ナトリウムチャネルを活動状態依存的に阻害し、ヒト型 Nav サブタイプ（Nav 1.1~1.8）において、静止状態での IC_{50} 値は 13~82 μ M、不活性化状態での IC_{50} 値は 1.6~4.9 μ M であった。

ヒト型電位依存性ナトリウムチャネルサブタイプに対するサフィナミドの IC_{50} 値（ μ M）

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

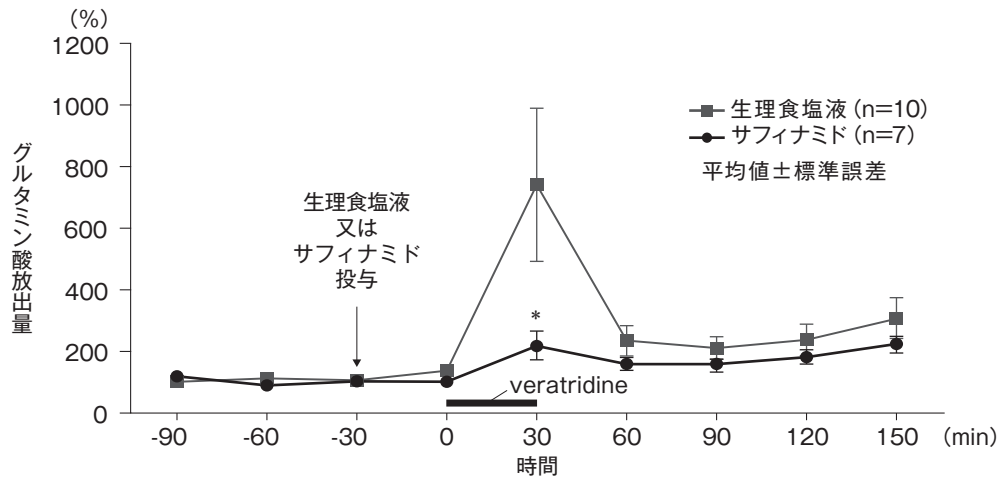
方法：ヒト型電位依存性ナトリウムチャネル（Nav）サブタイプ発現細胞を用いて、各種サブタイプの静止状態下、連続刺激（10Hz）状態下及び不活性化状態下におけるサフィナミドの阻害作用を電気生理学的方法により評価した。

VI. 薬効薬理に関する項目

5) グルタミン酸放出に対する作用 (ラット)¹⁰⁾

サフィナミドの腹腔内投与は、サフィナミド単独では海馬におけるグルタミン酸放出量に影響を及ぼすことなく、**veratridine** (ナトリウムチャンネル開口薬)^{注)} が誘発するグルタミン酸放出を投与 1 時間後のピーク値から 71% 低下させ、有意差が認められた。

注) 国内未承認薬



各ポイントはベースライン平均 (100%) からの変化量 (%) を示す。

* $p < 0.001$ vs. 生理食塩液 (分散分析 Bonferroni 検定)

ラット海馬における veratridine 誘発グルタミン酸放出に対するサフィナミドの抑制作用

方法：ラットにサフィナミド 30mg/kg 又は生理食塩液を腹腔内投与し、その 30 分後に veratridine を投与してグルタミン酸放出を誘発した。薬剤投与前後における海馬内グルタミン酸濃度を微小透析法を用いて経時的に測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

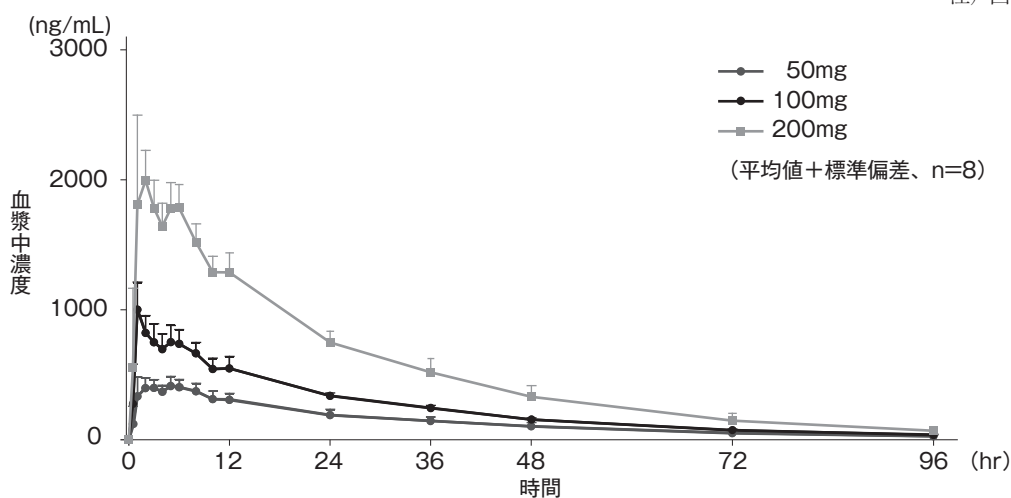
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁾

日本人健康成人にサフィナミド 50mg、100mg 及び 200mg^{注)} を絶食下单回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注) 国内未承認用量



血漿中サフィナミド濃度の推移

血漿中薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	t_{max}^* (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg	8	3.5 (1.0, 6.0)	463.02 ± 52.54	14343.2 ± 3085.4	24.16 ± 2.37
100mg	8	1.0 (1.0, 5.0)	1006.71 ± 209.13	24440.0 ± 2178.2	22.39 ± 2.36
200mg	8	1.5 (1.0, 5.0)	2172.88 ± 298.69	53845.3 ± 8751.0	20.44 ± 2.85

* 中央値及び範囲 (最小値, 最大値)

平均値 ± 標準偏差

対象：日本人健康成人男性 24 名

方法：サフィナミド 50、100 及び 200mg を絶食下で単回経口投与後、血漿中サフィナミド濃度を経時的に測定した。

<用法及び用量>

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

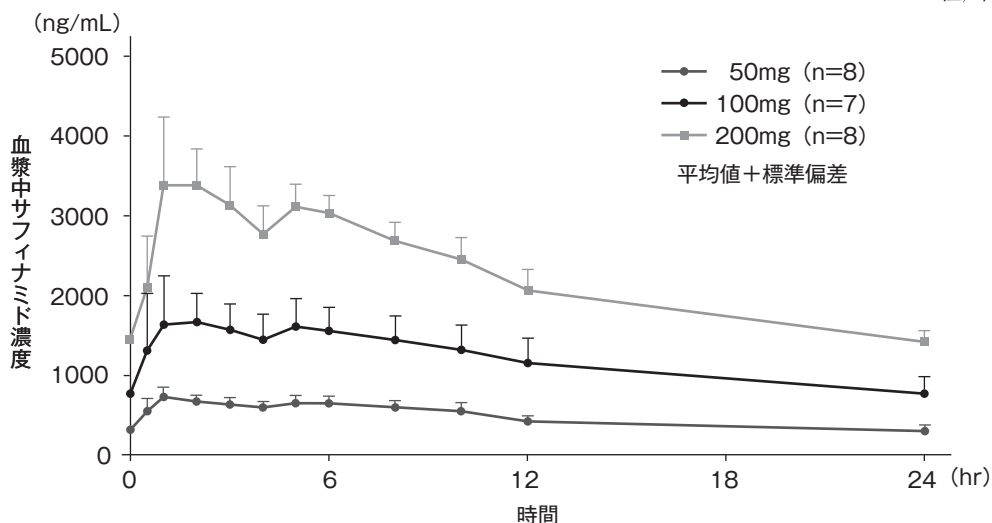
なお、症状に応じて 100mg を 1 日 1 回経口投与できる。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与¹⁾

日本人健康成人にサフィナミド 50mg、100mg 及び 200mg^{注)} を食後に 1日 1回 7日間反復経口投与（第7日のみ絶食）したとき、最終投与後のサフィナミドの血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。サフィナミドを反復投与したときの C_{max} 及び AUC は、投与量に比例して増加した。 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。

注) 国内未承認用量



最終投与後の血漿中サフィナミド濃度の推移

血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (評価例数)	投与日	t_{max} [*] (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg (8例)	第1日	3.0 (0.5, 4.0)	398.51 ± 72.98	5647.5 ± 793.8	18.67 ± 2.97
	第7日	1.0 (1.0, 6.0)	745.84 ± 93.40	11434.4 ± 1758.3	21.61 ± 1.92
100mg (7例)	第1日	4.0 (3.0, 5.0)	936.06 ± 154.02	13989.5 ± 2325.7	18.90 ± 3.52
	第7日	1.0 (0.5, 6.0)	1819.01 ± 451.92	28754.7 ± 7215.5	21.56 ± 2.91
200mg (8例)	第1日	3.0 (2.0, 4.0)	1842.86 ± 214.24	26595.0 ± 2479.9	18.16 ± 1.45
	第7日	1.0 (1.0, 5.0)	3632.43 ± 547.66	53976.0 ± 5553.3	20.39 ± 2.16

* 中央値及び範囲（最小値, 最大値）

平均値 ± 標準偏差

対象：日本人健康成人男性 23 名

方法：サフィナミド 50、100 及び 200mg を食後に 1日 1回 7日間反復経口投与（7日目のみ絶食）し、1日目、6日目、7日目に血漿中サフィナミド濃度を測定した。また、最終投与後の血漿中サフィナミド濃度を経時的に測定した。

<用法及び用量>

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

(3) 中毒域

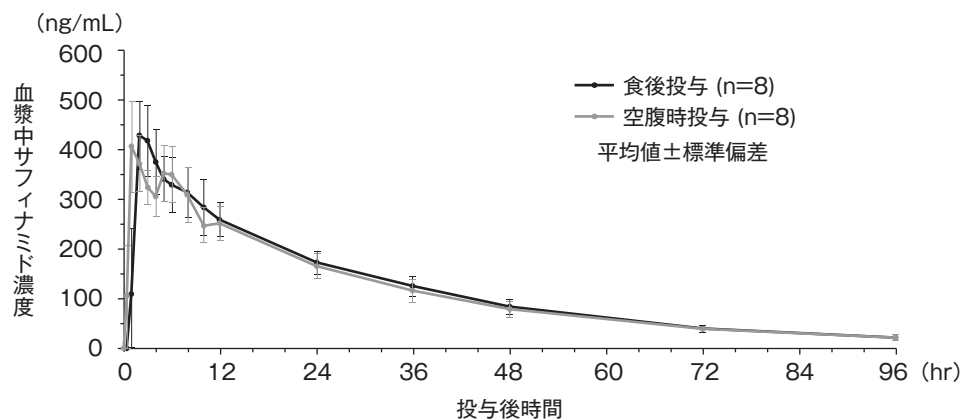
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹¹⁾

日本人健康成人に、空腹時及び食後にサフィナミド 50mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータを比較した結果、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ の対数変換データの平均値の差（食後-空腹時）の 95% 信頼区間及び 90% 信頼区間は、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、食事の影響は認められなかった。



食後及び空腹時の血漿中サフィナミド濃度の推移

食後及び空腹時の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	食後投与 (n=8)	空腹時投与 (n=8)
t_{max} (hr)	2.38 ± 0.92	2.38 ± 1.77
C_{max} (ng/mL)	454.25 ± 52.31	429.62 ± 77.17
AUC_{0-t} (ng · hr/mL)	11407.5 ± 1703.8	11062.0 ± 1780.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	12146.7 ± 1892.5	11778.4 ± 2003.3
$t_{1/2}$ (hr)	23.76 ± 1.43	24.14 ± 1.16

平均値 ± 標準偏差

対象：日本人健康成人男性 8 名

方法：サフィナミド 50mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中サフィナミド濃度を経時的に測定した。

2) 併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項参照

1. ケトコナゾール（外国人データ）¹²⁾

健康成人（14 名）にケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）200mg を 1 日 2 回 6 日間反復投与し、サフィナミド 100mg を単回投与した時、サフィナミド単独投与時と比較して、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 6.6% 及び 12.9% 増加した。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤（外国製品）を使用
経口ケトコナゾール製剤は国内未承認
本剤の承認された 1 日用量は通常 50mg、最大 100mg である。

2. ミダゾラム（外国人データ）¹³⁾

健康成人（16 名）を対象にサフィナミド 100mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、ミダゾラム（CYP3A4 基質）7.5mg を単回投与した時、ミダゾラム単独投与時と比較して、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 2% 及び 20% 減少した。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤（外国製品）を使用
経口ミダゾラム製剤は国内未承認

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. カフェイン (外国人データ)¹⁴⁾

健康成人 (16名) を対象にサフィナミド 100mg を 1日 1回 14日間反復投与し、カフェイン (CYP1A2 基質) 200mg を単回投与した時、カフェイン単独投与時と比較して、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 7% 及び 13% 増加した。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤 (外国製品) を使用

4. ロスバスタチン (外国人データ)¹⁵⁾

健康成人 (24名) を対象にサフィナミド 100mg を 1日 1回 11日間反復投与し、ロスバスタチンカルシウム (BCRP 基質) 20mg を単回投与した時、ロスバスタチンカルシウム単独投与時と比較して、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 29% 及び 21% 増加した。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤 (外国製品) を使用
ロスバスタチンの 1日用量は通常 2.5mg、最大 20mg である。

5. レボドパ/カルビドパ (外国人データ)¹⁶⁾

パーキンソン病患者 (24名) にレボドパ/カルビドパ投与下でサフィナミド 100mg を 1日 1回 6日間反復投与した時、レボドパ/カルビドパ単独投与時と比較して、レボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} はそれぞれ 0.6% 及び 7.2% 減少した。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤 (外国製品) を使用

6. CYP の誘導 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト肝細胞を用いた酵素誘導試験において、サフィナミドは $1\mu\text{M}$ 以上の濃度で CYP2B6 の mRNA 発現をコントロール群の 2 倍以上に増加させたことから、サフィナミドは CYP2B6 を誘導する可能性が示唆された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

日本人健康成人にサフィナミド 50、100、200mg^{注)} を単回経口投与したときの消失速度定数 (kel) は、50mg 群 0.0289 (1/hr)、100mg 群 0.0312 (1/hr)、200mg 群 0.0344 (1/hr) であった¹⁾。

注) 本剤の承認された 1日用量は通常 50mg、最大 100mg である。

(4) クリアランス

サフィナミド 50mg を静脈内投与^{注)} 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)¹⁸⁾。

注) 国内未承認用法

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

健康成人にサフィナミド 50mg を単回静脈内投与^{注)}したときの分布容積は 165Lであった (外国人データ)¹⁸⁾。

注) 国内未承認用法

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

次の2試験を用い、一次吸収を伴う1-コンパートメントモデルによって解析され、母集団平均パラメータ、個体間変動及び個体内変動が推定された。

- ・単剤のドパミンアゴニストを維持用量で投与している早期特発性パーキンソン病患者を対象とした2用量 (高用量: 150~200mg/日^{注)}、低用量: 50~100mg/日) のサフィナミドを併用投与するプラセボ対照比較試験 (外国人データ)¹⁹⁾
- ・一定用量のレボドパで治療を受けている特発性パーキンソン病患者を対象とした2用量のサフィナミド (50及び100mg/日) を併用投与するプラセボ対照比較試験 (外国人データ)⁵⁾

注) 本剤の承認された1日用量は通常 50mg、最大 100mgである。

(2) パラメータ変動要因

1) 吸収速度定数

吸収速度定数 (K_a) 推定値は 0.58hr^{-1} であった (外国人データ)²⁰⁾。

2) クリアランス

見かけのクリアランス (CL/F) 推定値は $3.59 \times (\text{体重}/70)^{0.75}\text{L/hr}$ であった (外国人データ)²⁰⁾。
(参照集団は体重 70kg の患者であり、すべてのパラメータが対数正規分布すると想定した)

3) 分布容積

見かけの分布容積 (V_d/F) 推定値は $120 \times (\text{体重}/70)\text{L}$ であった (外国人データ)²⁰⁾。
(参照集団は体重 70kg の患者であり、すべてのパラメータが対数正規分布すると想定した)

4. 吸収

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)¹⁸⁾。

血漿中薬物動態パラメータの統計解析結果の要約 (経口投与と静脈内投与の比較)

パラメータ	サフィナミド錠 経口投与	サフィナミド溶液 静脈内投与 ^{注)}	比 (経口/静脈内)	90%信頼区間
	(最小二乗幾何平均値)			
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	10205.28	10785.15	94.62%	(90.09%, 99.39%)

対象: 外国人健康成人男女 14 名

方法: サフィナミド 50mg を単回経口投与又は単回静脈内投与後、血漿中サフィナミド濃度を経時的に測定した (クロスオーバー法)。その測定値に基づき生物学的利用率を算出した。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤 (外国製品) を使用
本剤の承認された1日用量は通常 50mg、最大 100mgである。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

静脈内投与 (ラット)、経口投与 (マウス、ラット、サル)

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-サフィナミドメシル酸塩を有色素ラットに静脈内投与した定量的分布試験で、脳で高い放射能が検出されたことから血液-脳関門を通過することが示された²¹⁾。

また、サフィナミドを、マウス、ラット及びサルに経口投与したとき、血漿中に対する脳での曝露量（脳及び血漿でのサフィナミド総量）の比（AUC比）は8.8~16.0の範囲であった³⁸⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

経口投与（ラット）

妊娠ラットに妊娠6日から19日にサフィナミドを50mg/kg/日の用量で反復経口投与し、母動物を妊娠20日に剖検、出生児を分娩4、14、21日に剖検したとき、妊娠20日の胎児及び分娩4日の出生児に少量のサフィナミドが認められた。このことから、サフィナミドは胎盤関門を通過することが示唆された²³⁾。

(3) 乳汁への移行性

経口投与（ラット）

サフィナミドをラット母動物に授乳期間中のみ投与したところ、出生児（授乳4日目）の血漿中からサフィナミドが検出されたことから、サフィナミドは乳汁移行することが示唆された²³⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

メラニン結合性（ラット）

¹⁴C-サフィナミドメシル酸塩を有色素ラットに静脈内投与を行った組織分布試験で、放射能のメラニン結合が示され、放射能の曝露は非有色皮膚よりも有色皮膚で3倍高くみられた。メラニン結合組織（眼、皮膚）での半減期が65時間と長く滞留が認められたが、時間の経過によって、いずれの組織でも総放射能の消失が認められ、そのメラニン結合は可逆的であると考えられた²²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

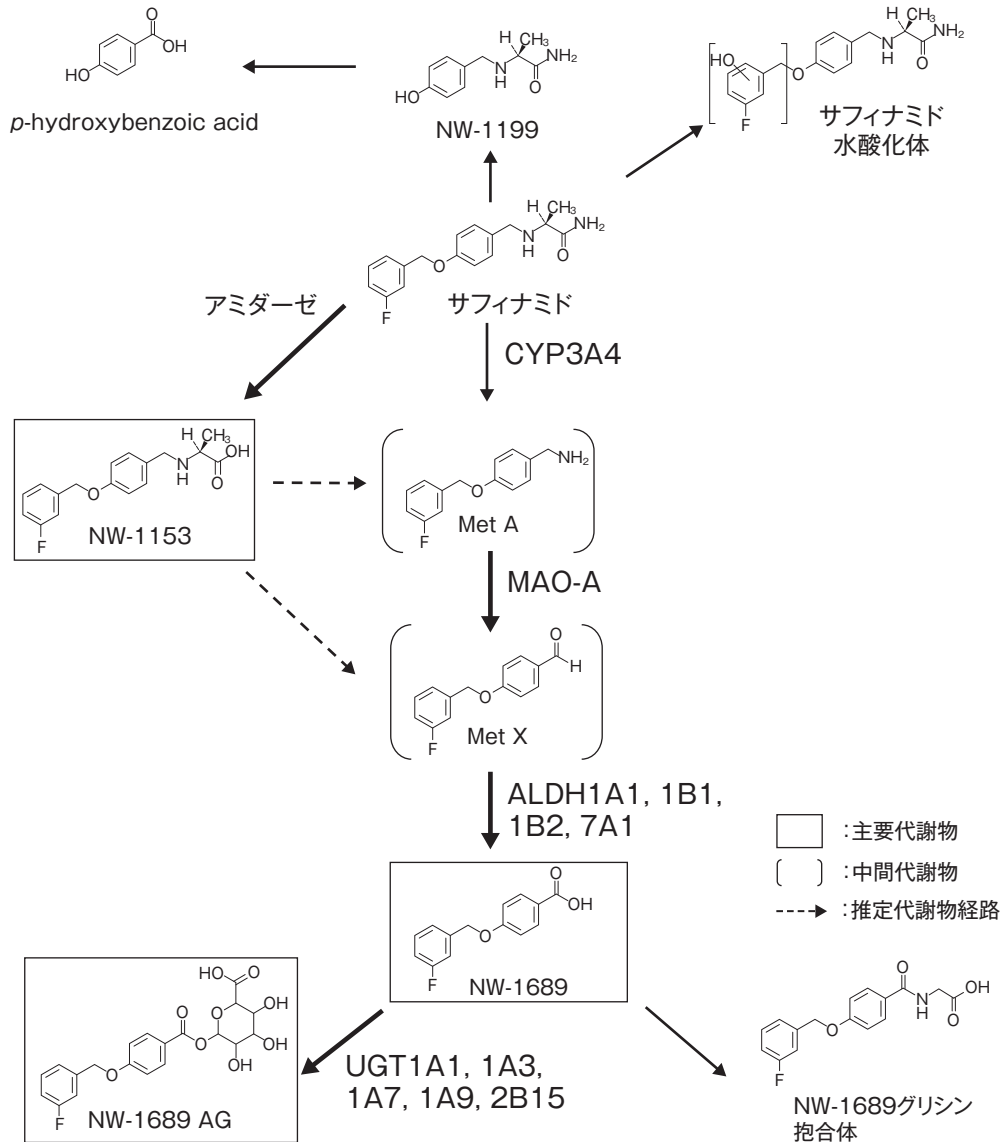
ヒト血漿蛋白結合率は89%であった（*in vitro*）²⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

サフィナミドは非特異的細胞質アミダーゼやCYP3A4により、主に安息香酸体（NW-1689）、プロピオン酸体（NW-1153）、グルクロン酸包合体（NW-1689AG）に代謝され、体内から消失すると考えられた。中間代謝物の代謝にはMAO-A及びアルデヒド脱水素酵素が関与していると示唆された。サフィナミド代謝能は、CYP3A4よりも非ミクロソーム酵素（細胞質アミダーゼ/MAO-A）による寄与が大きいと推察された（*in vitro*、外国人データ）^{12,25}。



ヒトでのサフィナミドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

「VII.6.(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

絶対的バイオアベイラビリティは高く（95%）、サフィナミドは経口投与後、多くが吸収され、初回通過効果の影響を受けないことが示唆された（外国人データ）¹⁸。

また、日本人健康成人にサフィナミドを反復投与したとき蓄積性は認められなかった¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の定量的な評価では、サフィナミド反復投与時の血漿中に最も多く認められた代謝物はNW-1689であり、定常状態でのAUCは、未変化体より1.67倍高かった。一方、NW-1689AG及びNW-1153は少なく、未変化体のAUCと比較して、それぞれ16%及び10%であった(外国人データ)²⁾。NW-1689及びNW-1153は、100 µMを超える濃度でもMAO-B、N型及びL型カルシウムチャンネル、並びにナトリウムチャンネルNav1.3に対する阻害活性は示さず、サフィナミドの薬理作用にこれらの代謝物は関与しないことが示唆された。また、NW-1689及びNW-1153には、MAO-A阻害活性も認められなかった(*in vitro*)²⁶⁾。

7. 排泄

サフィナミド50及び100mgを単回経口投与したときの血漿中の消失半減期は22～26時間であり、反復投与時も同様であった(日本人及び外国人データ)²⁷⁾。

健康成人に¹⁴C-サフィナミド400mgを単回経口投与したとき、総放射能の78%が排泄された(尿中に76%、糞中に1.5%)。投与後48時間以内の尿中に検出される未変化体は投与量の僅かでありサフィナミドの多くが代謝を受けることが示された(外国人データ)²⁸⁾。

日本人健康成人にサフィナミド50、100及び200mgを単回経口投与したときの投与96時間後までの未変化体の尿中排泄率は4.5～4.9%、代謝物の尿中排泄率は、NW-1153が31.5～34.3%、NW-1689AGが28.4～32.8%、NW-1689が0.22～0.25%であった¹⁾。

以上のことから、サフィナミドは大部分が生体内で代謝され、主に代謝物として尿中に排泄されると考えられた。

注) 本剤の承認された1日用量は通常50mg、最大100mgである。

8. トランスポーターに関する情報

サフィナミドは消化管のbreast cancer resistance protein (BCRP) トランスポーターを阻害することが示唆されている(*in vitro*)²⁹⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

(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（eGFR < 30mL/分で血液透析を必要としない）にサフィナミド 50mg を単回経口投与した時、血漿中薬物動態パラメータは腎機能正常者（eGFR > 90mL/分）と同程度であった（外国人データ）³⁰⁾。

注) サフィナミドメシル酸塩含有錠剤（外国製品）を使用

(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-∞}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-∞} (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-∞}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

11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 他のMAO阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中の患者 [10.1 参照]

2.2 ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩含有製剤又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

2.3 三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩）、四環系抗うつ剤（マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩）、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（アトモキセチン塩酸塩）又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（ミルタザピン）、中枢神経刺激剤（メチルフェニデート塩酸塩、リスデキサンフェタミンメシル酸塩）を投与中の患者 [10.1 参照]

2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [9.3.1 参照]

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

2.1 本剤はMAO-B阻害作用を有することから、他のMAO阻害剤（セレギリン塩酸塩等）等と併用すると相加作用により、高血圧クライゼ及びセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。そのため、他のMAO阻害剤を投与中の患者には本剤を投与しないこと [「VIII.7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照]。

2.2 本剤はペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩含有製剤又はタペンタドール塩酸塩と併用することにより、機序は不明ですがセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。そのため、ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩含有製剤又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者には本剤を投与しないこと [「VIII.7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照]。

2.3 本剤は三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤と併用することにより、機序は不明ですが相加・相乗作用のおそれがある。また、他のMAO-B阻害剤とこれらの薬剤の併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。

本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤と併用することにより、セロトニン再取り込み阻害作用で脳内セロトニン濃度が高まり、セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。

本剤はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤と併用することにより、モノアミン神経伝達物質の分解が抑制され、脳内のモノアミン総量が増加することから、セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤と併用することにより、脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まり、脳内のモノアミン総量が増加することから、セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。

中枢神経刺激剤と併用することにより、脳内モノアミン総量が増加し、高血圧クライゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。

以上のことより、三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロト

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤、中枢神経刺激剤を投与中の患者には本剤を投与しないこと〔VIII.7. (1) 併用禁忌とその理由〕の項参照。

2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類C）のある患者は臨床試験で除外されていた。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類C）に本剤を投与すると、本剤の血中濃度が上昇し、副作用発現のリスクが高まる可能性があるため、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類C）のある患者には本剤を投与しないこと〔VIII.6. (3) 肝機能障害患者〕の項参照。

2.5 副作用のリスクを最小限にするために設定した。本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことがある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるため、これらの患者には本剤を投与しないこと。本剤の含有成分は、「IV.2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項を参照すること。

2.6 非臨床試験（ラット、ウサギ）において、催奇形性（胎児の異所性精巣及び泌尿器系の変化、骨格異常、出生児に死亡率の増加、及び肝胆道系の障害による変化）が認められた。また、レボドパ／カルビドパとの併用においても、骨格奇形、心血管系奇形の発現率、胚・胎児死亡率の増加が認められた。そのため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと〔VIII.6. (5) 妊婦〕の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与により日中の傾眠、前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。[11.1.2 参照]
- 8.2 病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがあるため、このような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。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。[11.1.3 参照]
- 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。[11.2 参照]

（解説）

- 8.1 副作用として日中の傾眠や前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるため設定した〔VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状〕の項参照]。
- 8.2 副作用として衝動制御障害（病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等）があらわれることがあるため設定した〔VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状〕の項参照]。
- 8.3 本剤の投与対象となる患者背景を踏まえ、転倒等のリスクについても注意喚起する必要があるため、設定した〔VIII.8.（2）その他の副作用〕の項参照]。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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³²⁾。

（解説）

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。ヒトにおいて網膜への有害な作用は認められておらず、網膜に関連する疾患又はその既往のある患者を対象とした臨床試験は実施していないため、非臨床試験成績を踏まえ設定した。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

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]

（解説）

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）を対象とした臨床試験は実施しておらず、海外の添付文書に準じて設定した〔「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照〕。

9.3.2 外国臨床薬理試験において、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）では肝機能正常者より本剤のAUC_{0-∞}が82%増加することが示されたため設定した〔「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項及び「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照〕。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

動物実験（ラット）では、生殖発生毒性試験において雌ラットに黄体数及び着床数の軽度の減少が認められた²³⁾。

（解説）

妊婦、授乳婦等を対象とした臨床試験は実施していないため、非臨床試験成績に基づき設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.6 参照]

動物実験では、妊娠ラットの器官形成期に投与したところ、胎児に異所性精巣及び泌尿器系の変化（尿管拡張、腎盂拡張）、並びに骨格異常が認められた。また、レボドパ／カルビドパとの併用により、骨格奇形（肩甲骨の湾曲、長骨の短縮／湾曲／肥厚）の発現率が増加した。ウサギにおいては、レボドパ／カルビドパとの併用により、レボドパ／カルビドパの単独投与で認められた心血管系奇形（心室中隔欠損、心臓直結の1血管の拡張）の発現率が増加したことに加え、胚・胎児死亡率の増加が認められた。母動物（ラット）に出生前及び出生後に投与した試験では、出生児に死亡率の増加、及び肝胆道系の障害による変化（皮膚及び頭蓋骨の黄色／橙色化）が認められた²³⁾。

（解説）

妊婦、授乳婦等を対象とした臨床試験は実施していないため、非臨床試験成績に基づき設定した〔「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照〕。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。

動物実験（ラット）では、授乳中の母動物にサフィナミドを投与した結果、哺乳児の肝細胞に空胞及びグリコーゲンの減少が認められた。また、哺乳児の血漿中にサフィナミドが検出され、乳汁中への移行が示唆された²³⁾。

（解説）

妊婦、授乳婦等を対象とした臨床試験は実施していないため、非臨床試験成績に基づき設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
10.1 併用禁忌（併用しないこと） MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト [2.1 参照]	高血圧クリーゼ及びセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。	本剤はMAO-B阻害作用を有することから、相加作用のおそれがある。
ペチジン塩酸塩含有製剤 ペチロルファン ترامadol塩酸塩含有製剤 ترامール タペンタドル塩酸塩 タペンタ [2.2 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、 ترامadol塩酸塩含有製剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 トリプタノール アモキサピン アモキサシ イミプラミン塩酸塩 トフラニール クロミプラミン塩酸塩 アナフラニール ドスレピン塩酸塩 プロチアデン トリミプラミンマレイン酸塩 スルモンチール ノルトリプチリン塩酸塩 ノリトレン ロフェプラミン塩酸塩 アンブリット [2.3 参照]	他のMAO-B阻害剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。 本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも2～3日間の間隔を置くこと。	機序は不明であるが、相加・相乗作用のおそれがある。
四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩 ルジオミール ミアンセリン塩酸塩 テトラミド セチプチリンマレイン酸塩 テシプール [2.3 参照]		
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩 デプロメール パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル セルトラリン塩酸塩 ジェイゾフト エスシタロプラムシュウ酸塩 レクサプロ [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩及びエスシタロプラムシュウ酸塩は少なくとも14日間の間隔を置くこと。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩 トレドミン デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサー [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、ミルナシプラン塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は少なくとも5日間、ベンラファキシン塩酸塩は少なくとも7日間の間隔を置くこと。	モノアミン神経伝達物質の分解が抑制され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩 ストラテラ [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。	
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン リフレックス [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まり、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。
中枢神経刺激剤 メチルフェニデート塩酸塩 リタリン リスデキサメフェタミンメシル酸塩 ビバンセ [2.3 参照]	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。	脳内モノアミン総量が増加するおそれがある。

(解説)

MAO阻害剤：MAO阻害剤との併用により、本剤のMAO-B阻害作用が相加的に増強し、高血圧クリーゼ、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため設定した〔VIII.2.禁忌内容とその理由〕の項参照〕。

ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩含有製剤、タペンタドール塩酸塩：欧州及び米国添付文書において、ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩含有製剤を含むオピオイド系薬剤とMAO阻害剤との併用で、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれが注意喚起されていること、またMAO-B阻害作用を持つ類薬の添付文書を参考に設定した。タペンタドール塩酸塩は当該薬剤の添付文書を参考に設定した〔VIII.2.禁忌内容とその理由〕の項参照〕。

三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤：他のMAO-B阻害剤において、三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤との併用により、死亡例を含む副作用が発現しているため設定した〔VIII.2.禁忌内容とその理由〕の項参照〕。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤：選択的セロトニン再取り込み阻害剤との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため設定した〔VIII.2.禁忌内容とその理由〕の項参照〕。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤との併用により、脳内のモノアミン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため設定した〔VIII.2.禁忌内容とその理由〕の項参照〕。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤：ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤との併用により、脳内のモノアミン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため設定した〔「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項参照〕。

中枢神経刺激剤：中枢神経刺激剤との併用により、脳内のモノアミン濃度が上昇し、高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した〔「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項参照〕。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トラゾドン塩酸塩	トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合には、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
レセルピン誘導体 レセルピン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 クロロプロマジン ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	セロトニン症候群が発現するおそれがある。	脳内セロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、脳内セロトニン濃度が更に上昇するおそれがある。
リネゾリド	高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがある。	非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有するリネゾリドとの併用により、相加作用のおそれがある。
交感神経刺激剤 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 プソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがある。	MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されるおそれがある。

(解説)

トラゾドン塩酸塩：トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがあるため設定した。

レセルピン誘導体、フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、スルピリド、メトクロプラミド：レセルピン誘導体、フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、スルピリド、メトクロプラミドとの併用により、本剤の作用が減弱されるおそれがあるため設定した。

デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物：デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物との併用により、脳内セロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群が発現するおそれがあるため設定した。

リネゾリド：リネゾリドとの併用により MAO 阻害作用が相加的に増強し、高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがあるため設定した。

交感神経刺激剤：交感神経刺激剤との併用により、MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強され高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがあるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

11.1.2 傾眠（1.9%）、突発的睡眠（0.4%）

日中の傾眠や前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.3 衝動制御障害（0.2%）

病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがある。[8.2 参照]

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。

(解説)

11.1.1 国内の臨床試験成績及び類薬の添付文書を参考に設定した。

11.1.2 国内の臨床試験成績及び類薬の添付文書を参考に設定した [「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照]。

11.1.3 国内の臨床試験成績及び類薬の添付文書を参考に設定した [「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照]。

11.1.4 国内の臨床試験成績においてセロトニン症候群の副作用は認められていないが、本事象は他の抗パーキンソン病薬、併用禁忌としている抗うつ剤等の併用により発現することが知られていること、セロトニン症候群は致死的な転帰に至る可能性があることから、本剤の作用機序を踏まえ、類薬の添付文書を参考に設定した。

11.1.5 国内の臨床試験成績において悪性症候群の副作用は認められていないが、本事象は他の抗パーキンソン病薬で発現することが知られており、悪性症候群は重症化した場合に致命的な転帰に至る可能性があるため、類薬の添付文書を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症			歯肉炎、上咽頭炎	肺炎
血液			貧血	
代謝			食欲減退	
精神神経系	ジスキネジア（12.4%）	不眠症、頭痛、浮動性めまい	せん妄、レム睡眠異常、側反弓、パーキンソン病、下肢静止不能症候群	激越、不安、錯乱状態、うつ病、落ち着きのなさ、無動、平衡障害、運動過多、振戦
感覚器			回転性めまい	白内障、複視、霧視、視力低下、視力障害
循環器			低血圧	高血圧、起立性低血圧
呼吸器				呼吸困難
消化器		悪心、便秘	消化不良、胃炎、嘔吐	腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気
皮膚				紅斑、多汗症、光線過敏性反応
筋骨格系			背部痛、姿勢異常、変形性脊椎症	関節痛、筋固縮、筋痙縮
全身症状		転倒	歩行障害、末梢性浮腫、口渇	無力症、状態悪化、疲労、倦怠感
臨床検査		ALT増加	AST増加、ALP増加、 γ -GTP増加、血中カリウム増加、尿中ブドウ糖陽性、血圧低下、体重減少	血圧上昇

(解説)

国内外の臨床試験成績、海外での製造販売後における副作用発現状況に基づき設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTPを用いる他剤や平成8年3月27日付日薬連発第240号日本製薬団体連合会通知を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用³³⁾

ラットにサフィナミドメシル酸塩として0（溶媒対照）、30、70及び200mg/kgの用量で単回経口投与し、Irwin法に従い、行動、自律神経系機能、自発運動及び体温に対する影響を投与48時間後まで観察した。30mg/kg以上で投与後に散瞳及び軽度の鎮静（活動性及び筋緊張の低下）が用量依存的にみられ、180分間持続した。雌雄で反応性に差異はみられなかった。

2) 心血管系に対する作用³³⁾

hERGチャネル電流に対するサフィナミドの作用を評価したとき、サフィナミドのhERGチャネル電流阻害のIC₅₀値は28.3 μMであった（*in vitro*）。

イヌ単離プルキンエ線維を用いてサフィナミド0.3、3、30及び300 μMで心臓活動電位に対する作用を評価したとき、0.3 μMでは、標準（1Hz）又は低刺激頻度（0.33Hz）のいずれにおいても活動電位指標に対する有意な作用はみられなかった（ANOVA及びNewman-Keuls test）。3又は30 μMでは、両刺激頻度下でAPD₅₀、APD₇₀及びAPD₉₀が濃度依存的に有意に短縮した（ $p \leq 0.01$ 、ANOVA及びNewman-Keuls test）。30 μMでは、両刺激頻度下で活動電位振幅及び脱分極最大立ち上がり速度が有意に低下し（ $p \leq 0.01$ 、ANOVA及びNewman-Keuls test）、静止膜電位の増大が認められた。300 μMでは興奮はみられず、測定は行わなかった（*in vitro*）。

また、覚醒イヌにサフィナミドとして5、15又は50mg/kgの用量で単回経口投与し、血圧、心拍数及び心電図（テレメトリー法）に対する作用を評価した。5、15及び50mg/kgでは、心拍数及び平均血圧に対する有意な変化はみられなかった（Bonferroni's t-test）。Sarma式で補正したQTc間隔は、5mg/kgで投与24時間後、15mg/kgで投与2時間後に有意に短縮した（ $p \leq 0.01$ 、Bonferroni's t-test）。50mg/kg投与後のQTc間隔は、投与1～8時間後及び16～24時間後に有意に短縮した（ $p \leq 0.05$ 、Bonferroni's t-test）。5、15及び50mg/kgの投与24時間後にみられたQTc間隔の短縮に用量との関係はみられず、これらの結果はFridericia式で補正した際には、QTc間隔の短縮は認められなかった。

3) 呼吸器系、腎臓系及び消化器系に及ぼす影響³³⁾

サフィナミド投与による呼吸器系（ラット）、腎臓系（ラット）及び消化器系（マウス）の機能への影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラットにおける最小致死量は、経口投与において雄で 1500mg/kg、雌で 1000mg/kg、また、静脈内投与において雄で 40mg/kg、雌で 25mg/kg であった。一般状態観察では、いずれの投与経路においてもすべてのサフィナミド投与群で、呼吸困難、自発運動低下、不安定歩行等がみられた³⁴⁾。

サルにおける最小致死量は、経口投与で 200mg/kg であった。また、一般状態観察では、80mg/kg 以上で投与初日から歩行失調、平衡感覚の消失、痙攣等が認められた。また、静脈内投与用量漸増試験（5、10、20、30 及び 50mg/kg をそれぞれ 1、8、1、3 及び 1 日間投与）では、50mg/kg の投与後に著しい協調運動障害、頻呼吸及び散瞳がみられたが、最高用量の 50mg/kg まで死亡はみられなかった³⁴⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた経口投与試験では、4 週間投与試験（20、60、100 及び 500mg/kg/日）において、500mg/kg/日群に中枢神経毒性に起因すると考えられる死亡及び瀕死がみられた。同群では、自発運動の低下、歩行異常及び呼吸困難がみられ、体重増加量及び摂餌量が減少した。死亡例及び安楽殺例では、副腎皮質に過形成、肺及び腸間膜リンパ節に泡沫状マクロファージの浸潤等が認められた。60 及び 100mg/kg/日群では病理組織学的検査において肝細胞の脂肪性変化が認められ脂質代謝の変化が示唆されたが、他施設で実施した 13 週間及び 26 週間の試験では、より高用量の投与において同様の所見がみられなかったことから、肝細胞の脂肪性変化は 4 週間試験に特異的にみられた変化と考えられた。26 週間投与試験（5、15 及び 45mg/kg/日、並びに 60、120 及び 180mg/kg/日）では、180mg/kg/日群に自発運動の低下及び立毛が認められ、体重の増加抑制もみられた。病理組織学的検査では、60mg/kg/日以上以上の群において肺胞に泡沫状マクロファージの浸潤巣が用量依存的に認められ、リン脂質代謝異常が示唆された。その他に、ラットの反復投与試験では 15mg/kg/日以上以上の用量で網膜萎縮がみられたが、げっ歯類特異的な変化と考えられた³²⁾。

サルを用いた経口投与試験では、4 週間投与試験（20、40、80 及び 120mg/kg/日）において、80 及び 120mg/kg/日群に死亡がみられた。同群では、生存例も含めて平衡感覚の消失等が認められ、死亡例では痙攣もみられたことから、死亡は中枢神経毒性に起因すると考えられた。死亡例のリンパ節、脾臓及び胸腺、並びに 120mg/kg/日群の生存した雌 1 匹の胸腺に泡沫状マクロファージの浸潤が観察された。26/39 週間反復経口投与毒性試験（30、50 及び 70mg/kg/日）では、70mg/kg/日群の雌 1/10 例が平衡感覚の消失、間代性筋攣縮及び散瞳等の中枢神経症状を重度に示した後に死亡した。同群では生存例においても間代性筋攣縮、振戦、協調運動の異常等がみられたことから、死亡は中枢神経毒性に起因すると考えられた。また、同群では嘔吐、軟便及び水様便がみられ、体重の増加抑制も認められた。これらの変化はいずれも休薬により回復した³²⁾。

(3) 遺伝毒性試験

サフィナミドは細菌（*S. typhimurium* 及び *E. coli*）を用いた復帰突然変異試験及び L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において変異原性を示さなかった（*in vitro*）。また、サフィナミドはラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験において DNA 損傷誘発能を示さなかった（*in vitro*）³⁵⁾。また、マウスを用いた骨髄小核試験において、サフィナミドは小核誘発性を示さないと考えられた³⁵⁾。

区. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

CD-1 マウスにサフィナミド（50、100 及び 200mg/kg/日）を 104 週間反復経口投与した結果、いずれのサフィナミド投与群においても腫瘍性病変の増加はみられなかった。また、Sprague Dawley ラットにサフィナミド（25、50 及び 100mg/kg/日）を 104 週間反復経口投与した結果においてもサフィナミド投与による腫瘍性病変の増加はみられなかった³²⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関して、雌雄ラットにサフィナミド（50、100 及び 150mg/kg/日）を交配前から交配後に反復経口投与した結果、雌において 150mg/kg/日の投与により平均黄体数及び着床数がわずかに減少したが、雄の受胎能及び初期胚発生に影響はみられなかった²³⁾。

胚・胎児発生毒性試験において、妊娠ラットの器官形成期にサフィナミド（50、100 及び 150mg/kg/日）を反復経口投与した結果、胚・胎児毒性が認められ、100mg/kg/日以上で胎児体重の減少、50mg/kg/日以上で異所性精巣がみられた。また、100mg/kg/日以上では少数例ではあるが極度の腎盂拡張等が認められ、催奇形性の可能性が示唆された。サフィナミド（25、50 及び 100mg/kg/日）とレボドパ/カルビドパ（80/20mg/kg/日）との併用においては、それぞれの単独投与でみられた骨格奇形（肩甲骨の湾曲、長骨の短縮/湾曲/肥厚）の発現率が増加した。妊娠ウサギの器官形成期にサフィナミド（25、50 及び 100mg/kg/日）を反復経口投与した結果、サフィナミド 100mg/kg/日で骨格変異の増加が認められたが軽微な母動物毒性に起因すると考えられた。また、レボドパ/カルビドパ（80/20mg/kg/日）との併用投与により、レボドパ/カルビドパ単独投与でみられた心血管奇形（心室中隔欠損、心臓直結の 1 血管の拡張）の発現増加に加えて、胚・胎児死亡率の増加並びに心臓/心房/心室の奇形がみられた。これらの所見から、レボドパ/カルビドパとの併用投与においては、それぞれの単独投与と比較して胎児異常、特に心血管系異常のリスクが増加することが示唆された²³⁾。

出生前及び出生後の発生毒性として妊娠ラットにサフィナミド（4、12.5 及び 37.5mg/kg/日）を反復経口投与した結果、生後数日以内の出生児死亡が増加した。死亡した出生児の多くは胃に乳汁が認められなかったことから、乳を飲むことができなかったことが死因と推測された。また、剖検において皮膚及び頭蓋骨の黄色/橙色化が認められた。メカニズム検討の結果から、この変化は、妊娠中及び授乳中の投与により胎児及び出生児に肝胆道系の変性及び損傷が発現してビリルビンの血漿中レベルが顕著に増加したことが要因であると示唆された。また、21 日齢の出生児では、肝臓の変化は完全に回復し、皮膚の変化も回復傾向を示したことから、この変化は一過性と考えられた²³⁾。

(6) 局所刺激性試験

サフィナミドをウサギに静脈内又は血管周囲に投与して局所刺激性を評価したところ、死亡はなく、一般状態に異常は認められなかった。一方、血管周囲へ投与した場合、血管周囲組織に対して軽度な刺激性がみられた。また、ウサギでの眼刺激性及び急性皮膚刺激性試験から、サフィナミドは眼に対して重度の刺激性を有するが、皮膚に対しては刺激性はないことが示された³⁶⁾。

(7) その他の特殊毒性

光毒性³⁷⁾

サフィナミド及びその代謝物（NW-1153 及び NW-1689）は 290～700nm の領域で吸収がないため、光毒性の懸念はないと考えられる（*in vitro*）。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エクフィナ錠 50mg 劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：サフィナミドメシル酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー又は瓶開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：エクフィナ錠による治療を受ける患者さんおよびご家族へ
「ⅩⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、エンタカポン、ゾニサミド及びイストラデフィリンなど

7. 国際誕生年月日

2015年2月24日（EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年9月20日

承認番号：30100AMX00245000

薬価基準収載年月日：2019年11月19日

販売開始年月日：2019年11月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

8年間：2019年9月20日～2027年9月19日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エクフィナ錠 50mg	1169018F1020	1169018F1020	126961101	622696101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

文献請求番号

1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人における薬物動態試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.6） EQF-0018
- 2) 社内資料：QT/QTc評価試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.20） EQF-0034
- 3) 社内資料：チラミンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3.6.3） EQF-0036
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験〔ブリッジング試験・ME2125-3試験〕（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.25） EQF-0032
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相試験〔016試験〕（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.26） EQF-0037
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験〔SETTLE試験〕（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.27） EQF-0038
- 7) 社内資料：国内長期投与試験〔ME2125-4試験〕（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.35） EQF-0033
- 8) 社内資料：薬理作用（2019年9月20日承認、CTD 2.5.1.3） EQF-0039
- 9) Calabresi, P. et al. : Eur. Neurol. Rev., 2017 ; 12 (Suppl. 5) : 3-7 EQF-0052
- 10) 社内資料：薬効薬理試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.2） EQF-0035
- 11) 社内資料：食事の影響試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.1） EQF-0020
- 12) 社内資料：薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.14） EQF-0023
- 13) 社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.15） EQF-0027
- 14) 社内資料：薬物相互作用試験（カフェイン）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.15） EQF-0028
- 15) 社内資料：薬物相互作用試験（ロスバスタチン）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.19） EQF-0029
- 16) 社内資料：薬物相互作用試験（レボドパ／カルビドパ）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.16） EQF-0030
- 17) 社内資料：In vitro 酵素誘導試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.4.7） EQF-0031
- 18) 社内資料：生物学的利用率試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.2） EQF-0019
- 19) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.30） EQF-0040
- 20) 社内資料：母集団薬物動態解析（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3.3.9） EQF-0041
- 21) 社内資料：ラット組織分布試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.4.4.4） EQF-0042
- 22) 社内資料：組織移行性試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.4.4.5） EQF-0043
- 23) 社内資料：生殖発生毒性試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.6.6） EQF-0017
- 24) 社内資料：In vitro 血漿蛋白結合率試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.4.4.8） EQF-0021
- 25) 社内資料：In vitro 代謝試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.4.5） EQF-0022
- 26) 社内資料：代謝物の薬理作用（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.3.3） EQF-0044
- 27) 社内資料：ヒト薬物動態試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3.3） EQF-0045
- 28) 社内資料：健康成人におけるマスバランス試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.10） EQF-0024
- 29) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2019年9月20日承認、CTD 2.6.4.7） EQF-0046
- 30) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.11） EQF-0025
- 31) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.12） EQF-0026
- 32) 社内資料：反復投与毒性試験等（2019年9月20日承認、CTD 2.6.6.3、2.6.6.5） EQF-0016
- 33) 社内資料：安全性薬理試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.4） EQF-0047
- 34) 社内資料：単回投与毒性試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.6.2） EQF-0048
- 35) 社内資料：遺伝毒性試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.6.4） EQF-0049
- 36) 社内資料：局所刺激性試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.6.7） EQF-0050
- 37) 社内資料：光毒性試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.6.8.7） EQF-0051
- 38) 社内資料：脳移行性試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.4.4.7） EQF-0084

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は2019年5月時点で37カ国で承認され、ドイツ、スイス、スペイン、イタリア、ベルギー、スウェーデン、デンマーク、イギリス、オランダ、ルクセンブルク、ノルウェー、ポルトガル、オーストリア、フィンランド、フランス及び米国の16カ国で発売されている。

国名/地域	販売名	承認年月日	剤型・規格	効能又は効果	用法及び用量
EU	Xadago®	2015年 2月24日	錠剤 (50mg、 100mg)	中期～後期の運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者に対する維持用量のレボドパ単剤、又はレボドパと他のパーキンソン病治療薬との併用療法	50mg/日から投与開始する。個々の臨床的必要性に応じて、100mg/日まで増量できる。
スイス		2015年 11月12日			
米国	XADAGO®	2017年 3月21日	錠剤 (50mg、 100mg)	レボドパ/カルビドパで治療中のoff期エピソードを有するパーキンソン病患者に対する併用療法	1日1回50mg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100mgに増量できる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.6 参照]

動物実験では、妊娠ラットの器官形成期に投与したところ、胎児に異所性精巣及び泌尿器系の変化（尿管拡張、腎盂拡張）、並びに骨格異常が認められた。また、レボドパ/カルビドパとの併用により、骨格奇形（肩甲骨の湾曲、長骨の短縮/湾曲/肥厚）の発現率が増加した。ウサギにおいては、レボドパ/カルビドパとの併用により、レボドパ/カルビドパの単独投与で認められた心血管系奇形（心室中隔欠損、心臓直結の1血管の拡張）の発現率が増加したことに加え、胚・胎児死亡率の増加が認められた。母動物（ラット）に出生前及び出生後に投与した試験では、出生児に死亡率の増加、及び肝胆道系の障害による変化（皮膚及び頭蓋骨の黄色/橙色化）が認められた。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。

動物実験（ラット）では、授乳中の母動物にサフィナミドを投与した結果、哺乳児の肝細胞に空胞及びグリコーゲンの減少が認められた。また、哺乳児の血漿中にサフィナミドが検出され、乳汁中への移行が示唆された。

XII. 参考資料

	分類
FDAの分類： Pregnancy Category	C (2017年6月)
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2019年6月)

参考

FDAの分類：Pregnancy Category

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与

小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年11月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
EUの添付文書 (2019年3月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Paediatric population The safety and efficacy of safinamide in children and adolescents under 18 years of age have not been established. No data are available.

XIII. 備考

その他の関連資料

- ・ 医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・ 患者向け資料：エクフィナ錠による治療を受ける患者さんおよびご家族へ

上記資料については、以下のURL（エーザイ医療従事者向けHP）で掲載していますので、ご参照ください。

https://medical.eisai.jp/products/EQF_T50/index.html



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10