

エクフィナ錠50 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

エーザイ株式会社

(別紙様式 2)

エクフィナ錠 50 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エクフィナ錠 50 mg	有効成分	サフィナミドメシル酸塩
製造販売業者	エーザイ株式会社	薬効分類	871169
提出年月日		令和 5 年 12 月 12 日	

1.1. 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】
精神症状 (幻覚等)	網膜に関連する疾患	肝機能障害患者での安全性
傾眠及び突発的睡眠	悪性症候群	
ジスキネジア	起立性低血圧	
衝動制御障害		
セロトニン症候群		

1.2. 有効性に関する検討事項

該当せず

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当せず

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
患者及び家族向けの資材 (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) の作成, 提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：エーザイ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019 年 9 月 20 日	薬効分類	871169
再審査期間	8 年	承認番号	30100AMX00245000
国際誕生日	2015 年 2 月 24 日		
販売名	エクフィナ錠 50mg		
有効成分	サフィナミドメシル酸塩		
含量及び剤型	1 錠中サフィナミドメシル酸塩 65.88 mg (サフィナミドとして 50 mg) を含有する白色のフィルムコーティング錠		
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 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与できる。		
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		
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。		
備考	本剤の製造販売承認は 2020 年 9 月 23 日に Meiji Seika ファルマ株式会社からエーザイ株式会社へ承継された。		

変更の履歴
前回提出日： 2021 年 2 月 25 日
変更内容の概要： 1. 患者及び家族向けの資材（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）の改訂。 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂。 3. 「2. 追加の医薬品安全性監視活動の概要」において一般使用成績調査を削除。これに伴い「1.1 安全性検討事項」, 「5 医薬品安全性監視計画, 有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化の一覧」を記載整備。
変更理由： 1. 記載整備のため。 2. 使用上の注意改訂に伴う記載整備のため。 3. 一般使用成績調査が終了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
精神症状（幻覚等）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内プラセボ対照試験（ME2125-3 試験）において、幻覚関連の有害事象（妄想、幻覚、幻視、被害妄想）の発現割合はプラセボ群 1.4%（2/141 例）、本剤 50 mg 投与群で 3.8%（5/133 例）、本剤 100 mg 投与群で 6.1%（8/132 例）であった。国内長期投与試験（ME2125-4 試験）における発現割合は 4.4%（9/203 例）であった。 また、本剤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。さらに、他のパーキンソン病治療薬でも幻覚等の精神症状の発現リスクが知られている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>通常の医薬品安全性監視活動を介して情報収集することで、本剤による精神症状（幻覚等）の発現状況を検討するため。</u>
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材の作成、配布 (2)患者及び家族向けの資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、精神症状（幻覚等）の発現リスクに関する理解を促すとともに、副作用の早期発見を図り、重大な転帰を回避するため。
傾眠及び突発的睡眠	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内プラセボ対照試験（ME2125-3 試験）において、傾眠及び突発的睡眠関連の有害事象（傾眠、突発的睡眠）の発現割合はプラセボ群 1.4%（2/141 例）、本剤 50 mg 投与群で 3.0%（4/133 例）、本剤 100 mg 投与群で 2.3%（3/132 例）であった。国内長期投与試験（ME2125-4 試験）における発現割合は 3.4%（7/203 例）であった。 本剤における傾眠及び突発的睡眠関連の有害事象の発現割合は低いものの、他のパーキンソン病治療薬でも傾眠及び突発的睡眠等の発現リスクが知られている。また、本剤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。本事象は発生した場合、交通事故などの重大な転帰をたどると考えられる。さらに、前兆なく発現する可能性や、長期投与において発現するおそれがある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を介して情報収集することで、本剤による傾眠及び突発的睡眠の発現状況を検討するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材の作成，配布 (2)患者及び家族向けの資材の作成，配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、傾眠及び突発的睡眠の発現リスクに関する理解を促すとともに、副作用の早期発見を図り、重大な転帰を回避するため。
ジスキネジア	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内プラセボ対照試験（ME2125-3 試験）において、ジスキネジア関連の有害事象（ジスキネジア，ジストニア，姿勢異常，側反弓）の発現割合はプラセボ群 3.5%（5/141 例），本剤 50 mg 投与群で 9.8%（13/133 例），本剤 100 mg 投与群で 11.4%（15/132 例）であった。また，国内長期投与試験（ME2125-4 試験）における発現割合は 19.2%（39/203 例）であった。 また，本剤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。本事象は，発生した場合，転倒やそれに伴う外傷等の重大な事故につながるおそれがある。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を介して情報収集することで，本剤によるジスキネジアの発現状況を検討するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材の作成，配布 (2)患者及び家族向けの資材の作成，配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，ジスキネジアの発現リスクに関する理解を促すとともに，副作用の早期発見を図り，重大な転帰を回避するため。
衝動制御障害	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	国内プラセボ対照試験（ME2125-3 試験）において、衝動制御障害関連の有害事象は、性欲過剰が本剤 50 mg 投与群で 0.8%（1/133 例）で発現した。プラセボ群及び本剤 100 mg 投与群では認められなかった。また、本剤の海外臨床試験でも認められている。 本剤投与による衝動制御障害に関連する有害事象の発現率は低いものの、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、発現した場合は患者本人のみならず、家族の家庭生活及び経済状況などに深刻な影響を及ぼす可能性がある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 衝動制御障害の発現頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により発現状況等について定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材の作成、配布 (2)患者及び家族向けの資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、衝動制御障害の発現リスクに関する理解を促すとともに、副作用の早期発見を図り、重大な転帰を回避するため。
セロトニン症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験において、セロトニン症候群関連の有害事象の発現はなかったが、海外の臨床試験及び製造販売後において、重篤な事象が報告されている。 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薬等の併用により発現することが知られている。 本事象は重症化した場合、致命的転帰に至るおそれがある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤によるセロトニン症候群の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動により発現状況等について定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

(1)医療従事者向け資材の作成，配布

(2)患者及び家族向けの資材の作成，配布

【選択理由】

医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，セロトニン症候群の発現リスクに関する理解を促すとともに，副作用の早期発見を図り，重大な転帰を回避するため。

重要な潜在的リスク	
網膜に関連する疾患	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 国内プラセボ対照試験（ME2125-3 試験）において，網膜に関連する有害事象の発現はなかった。国内長期投与試験（ME2125-4 試験）における網膜に関連する有害事象の発現割合は 0.5%（1/203 例）であった。また，海外の臨床試験及び製造販売後において，重篤な事象が報告されている。 当該患者への投与を実施する場合，視力・視野に係る症状の変化等に注意する必要がある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を介して情報収集することで，本剤による網膜に関連する疾患の発現状況を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」，「合併症・既往歴等のある患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材の作成，配布 (2)患者及び家族向けの資材の作成，配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，網膜に関連する疾患の発現リスクに関する理解を促すとともに，副作用の早期発見を図り，重大な転帰を回避するため。
悪性症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内プラセボ対照試験（ME2125-3 試験）において，悪性症候群に関連する有害事象（悪性症候群）は本剤投与群で 0.5%（1/203 名）に認められた。また，本剤の海外臨床試験でも認められている。いずれも本剤との因果関係は否定されているが，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，重症化した場合，致命的転帰に至るおそれがある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】

	悪性症候群の発現頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により発現状況等について定期的な評価を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材の作成，配布 (2)患者及び家族向けの資材の作成，配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、悪性症候群の発現リスクに関する理解を促すとともに、副作用の早期発見を図り、重大な転帰を回避するため。
起立性低血圧	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内プラセボ対照試験（ME2125-3 試験）において、起立性低血圧関連の有害事象（浮動性めまい，低血圧）の発現割合はプラセボ群 2.1%（3/141 例），本剤 50 mg 投与群で 1.5%（2/133 例），本剤 100 mg 投与群で 2.3%（3/132 例）であった。また，国内長期投与試験（ME2125-4 試験）における発現割合は 3.4%（7/203 例）であった。本剤における起立性低血圧の有害事象の発現割合はプラセボ群と差はなかったものの，パーキンソン病患者においてドパミン含有製剤及びドパミンアゴニストの副作用として起立性低血圧関連の有害事象が知られている。また，本剤の海外臨床試験において，重篤な事象が報告されている。起立性低血圧は，発生した場合，転倒やそれに伴う外傷等の重大な事故につながるおそれがある。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による起立性低血圧の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており，通常の実薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材の作成，配布 (2)患者及び家族向けの資材の作成，配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，起立性低血圧の発現リスクに関する理解を促すとともに，副作用の早期発見を図り，重大な転帰を回避するため。

重要な不足情報	
肝機能障害患者での安全性	
	重要な不足情報とした理由： 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）にエクフィナ 50 mg 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%増加したため、本剤の臨床試験では、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者は除外されていた。 これらより、本剤は重度の肝機能障害患者への投与は禁忌とされており、中等度の肝機能障害患者においては用量が 50 mg を超えないことが注意喚起されている。 本剤は、軽度又は中等度の肝機能障害患者への使用も想定されているが、臨床試験において得られている情報は限られているため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>通常の医薬品安全性監視活動を介して</u>、肝機能障害患者における副作用の発現状況に関する情報収集を行うため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」及び「特定の背景を有する患者」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材の作成，配布 (2)患者及び家族向けの資材の作成，配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、肝機能障害患者への投与について注意喚起し、重大な副作用の発現等を回避するため。

1.2 有効性に関する検討事項

該当せず

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討 (及び実行)
追加 of 医薬品安全性監視活動
<u>該当なし</u>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当せず

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 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、網膜に関連する疾患、悪性症候群、起立性低血圧、肝機能障害患者での安全性 【目的】 本剤の有害事象の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。 【具体的な方法】 ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後 2 年間は 6 ヶ月毎に、それ以降は 1 年毎及び調査・試験結果が得られた各時点において、資材配付状況並びに精神症状（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、網膜に関連する疾患、悪性症候群、起立性低血圧、肝機能障害患者での安全性の関連事象の発現状況と販売量の推移を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時
患者及び家族向けの資材（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）の作成、提供	
	【安全性検討事項】 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、網膜に関連する疾患、悪性症候群、起立性低血圧、肝機能障害患者での安全性 【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。 【具体的な方法】 ・納入時に MR が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後 2 年間は 6 ヶ月毎に、それ以降は 1 年毎及び調査・試験結果が得られた各時点において、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、網膜に関連する疾患、悪性症候群、起立性低血圧、肝機能

	障害患者での安全性の関連事象の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時
--	---

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2020 年 8 月提出)
一般使用成績調査	1000 例（肝機能障害患者を 30 例程度含む）	安全性定期報告作成時	<u>終了</u>	<u>作成済み</u> <u>(2023 年 11 月提出)</u>

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	販売開始後2年間は6ヵ月毎、 それ以降は1年毎及び調査・試験結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時	2019年11月より実施中
患者及び家族向けの資材（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）の作成と提供	販売開始後2年間は6ヵ月毎、 それ以降は1年毎及び調査・試験結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時	2019年11月より実施中