

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.07.29.	접수번호	20190095459
신청구분		신약(■ 허가 □ 변경)		
신청인 (회사명)		한국에자이(주)		
제 품 명		에퀴피나필름코팅정50밀리그램(사피나미드메실산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		사피나미드메실산염		
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		이 약 1정(130mg) 중 사피나미드메실산염(사피나미드로서 50mg) 65.88 mg		
신청 사항	효능효과	레보도파 함유 제제로 치료 중인 파킨슨병		
	용법용량	이 약은 레보도파 함유 제제와 병용으로 사용된다. 경구 투여 시 성인에서 이 약의 상용량은 1일 1회 50 mg이며, 환자의 상태에 따라 1일 1회 100 mg으로 증량할 수 있다. 레보도파 함유 제제와의 병용 투여는 레보도파에 의한 이상반응 (예. 운동이상증)을 야기할 수 있다. 그러므로, 환자들은 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증량할 때 주의 깊게 모니터링 되어야 한다. 만약 이러한 이상반응이 발생하면, 이 약 또는 레보도파 함유 제제의 용량을 조절하여야 한다 [사용상의주의사항 3. 이상반응 참조]. ○ 간장애 환자 중등도의 간장애 (Child-Pugh B) 환자에서 이 약의 용량은 1일 50 mg을 초과해서는 안된다 [사용상의주의사항 4. 일반적 주의 참조].		
최종 허가 사항	허가일자	2020.06.24.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA 2017.03.21. 허가 / EMA 2015.02.24. 허가		

허가부서	융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	김원일 주무관, 도원임 연구관, 오정원 팀장, 김명호 단장, 김영옥 국장
심사부서	소화계약품과(기시) 순화계약품과(안유) 의약품안전평가과(RMP)	심사담당자	구민지 주무관, 송영미 연구관, 김희성 과장 김지명 주무관, 정주연 연구관, 김미정 과장, 서경원 부장 정희금 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	강성인 심사관, 이기철 주무관, 이수정 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법(add-on treatment)

○ 용법·용량

이 약은 레보도파 함유 제제와 병용으로 투여한다. 이 약은 1일 1회 50 mg으로 투여를 시작하며, 개개 환자의 반응과 내약성에 근거하여 1일 1회 100 mg으로 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

○ 간장애 환자

경증의 간장애(Child-Pugh A) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도의 간장애 (Child-Pugh B) 환자에서 이 약의 용량은 1일 50 mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다[사용상의주의사항 4. 일반적 주의 참조].

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 다른 모노아민산화효소 (MAO) 억제제 (예. 셀레길린 염산염, 라사길린메실산염)를 투여 중인 환자 [5. 상호작용 참조]
- 2) 마약성 진통제(예; 페티딘 염산염 함유 제제, 트라마돌 염산염 함유 제품 또는 타 펜타돌 염산염)를 투여 중인 환자 [5. 상호작용 참조]
- 3) 세로토닌성 약물(예; 삼환계 항우울제, 사환계 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제, 선택적 노르아드레날린 재흡수 억제제, 노르아드레날린성 및 세로토닌성 항우울제) 또는 중추신경계 자극제 (예. 메틸페니데이트 염산염, 리스텍삼페타민 메실산염)을 투여 중인 환자 [5. 상호작용 참조]

- 4) 텍스트로메트르판을 투여 중인 환자 [5. 상호작용 참조]
- 5) 중증 간장애 (Child-Pugh C) 환자 [4. 일반적 주의 참조]
- 6) 이 약의 구성 성분에 과민증의 병력이 있는 환자
- 7) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중등증 간장애 (Child-Pugh B) 환자 [4. 일반적 주의 참조]

3. 이상반응

1) 다국가 3상 임상시험

파킨슨병 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험 2건을 통합 분석하였을 때, 사피나미드 100 mg/일을 투여한 환자군에서 적어도 2 % 이상의 발생하였고, 위약보다 높은 비율로 나타난 이상반응을 표 1에 정리하였다. 가장 흔한 이상반응은 운동이상증, 낙상, 구역 및 불면증이었다.

표 1. 사피나미드 100 mg/일 투여군에서 위약보다 높게 보고된 이상반응

	사피나미드 50 mg/일 투여군 (223명)	사피나미드 100 mg/일 투여군 (498명)	위약 투여군 (497명)
이상반응	(%)	(%)	(%)
운동이상증	21	17	9
낙상	4	6	4
구역	3	6	4
불면증	1	4	2
기립성 저혈압	2	2	1
불안	2	2	1
기침	2	2	1
식욕부진	0	2	1

2) 일본 2/3상 임상시험

다음의 이상반응이 발생할 수 있다. 그러므로 환자들은 주의 깊게 모니터링되어야 하며, 만약 이상 소견이 관찰되면 투여의 중단을 포함한 적절한 조치를 취해야 한다.

임상적으로 중요한 이상반응

환각과 같은 정신 증상: 시각적 환각 (3.2%), 환각 (1.1%) 또는 다른 증상이 발생할 수 있다.

졸림 (1.9%), 돌발성수면증 (0.4%): 주간 졸림 또는 아무런 징후 없이 돌발성 수면증이 발생할 수 있다 [사용상의주의사항 - 4. 일반적 주의 참조].

충동조절장애 (0.2%): 병적 도박, 병적 성욕 과도, 강박적인 쇼핑 또는 과식증을 포함한 충동조절장애가 발생할 수 있다.

다른 이상반응

표2. 흔하게 보고된 이상반응

	≥5%	1 ~ <5%	<1%	빈도 불명
감염			잇몸염, 비인두염	폐렴
혈액학			빈혈	
대사			식욕 감소	
정신신경	운동이상증 (12.4%)	불면증, 두통, 어지럼증	섬망, REM 수면 이상, 흉막경직, 파킨슨병, 하지불안증	초조, 걱정, 착란 상태, 우울, 불안, 무운동, 평형 장애, 운동과다증, 진전, 세로토닌증후군
감각			어지럼증	백내장, 복시, 시야 흐림, 시력 감소, 시각 장애
심혈관			저혈압	고혈압, 기립성저혈압
호흡				호흡곤란
위장관		오심, 변비	소화불량, 위염, 구토	복부 불편감, 복통, 설사, 오심
피부				홍반, 다한증, 광과민반응
근골격			등통증, 자세이상, 척추 골관절염	관절통, 근육 경직, 근육 연축
일반적 증상		낙상	보행장애, 말초부종, 목마름	무력증, 상태 악화, 피로, 권태
실험실적 검사		ALT 증가	AST 증가, ALP 증가, GTP 증가, 혈중 칼륨 증가, 소변 내 당 존재, 혈압 감소, 체중 감소	혈압 상승

4. 일반적 주의

- 1) 운동이상증 : 이 약은 레보도파의 병용요법으로 투여하는 경우, 운동이상증을 유발하거나 도파민성 부작용을 증가시킬 수 있으며, 기존의 운동이상증을 악화시킬 수 있다. 또한, 이러한 부작용은 레보도파의 용량을 감량하였을 때, 개선될 수 있다.
- 2) 세로토닌 증후군 : MAO 억제제와 세로토닌성 약물을 병용 투여하였을 때, 잠재

적인 생명을 위협하는 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다. 불안, 안절부절, 흥분, 혼돈, 열, 간대성 근경련, 발한 및 빈맥과 같은 세로토닌 증후군의 증상이 관찰되면, 이 약 치료를 중단하고, 몸을 차갑게 하고 수액 보충을 하는 것과 같은 전신적 관리를 시작해야 하며, 적절한 조치를 취해야 한다.

- 3) 신경이완제 악성 증후군 : 이 약의 빠른 용량 감량이나 중단은 고열, 의식 장애, 중증의 근육 경직, 불수의 운동, 혈청 CK 증가 또는 다른 관련 증상을 야기할 수 있다. 이러한 증상 중 어느 것이라도 관찰되면, 몸을 차갑게 하고 수액을 보충하는 것과 같은 전신적 관리를 시작해야 하며, 적절한 조치를 취해야 한다.
- 4) 낮 시간 동안의 과도한 졸림 및 갑작스러운 수면 : 이 약은 주간 졸림 또는 징후 없는 돌발성 수면을 유도할 수 있다. 그러므로 환자들은 이 약 복용 중 운전 또는 기계 조작에 관여하지 않도록 주의해야 한다.
- 5) 환각/정신병적 행동 : 주요 정신질환이 있는 환자의 경우에는 도파민 작용의 증가로 정신질환을 악화시킬 수 있으므로, 사피나미드를 투여하지 않아야 한다. 특히 도파민성 길항제로 치료받는 환자의 경우에는 정신질환이 악화될 수 있다. 사피나미드를 복용하는 환자가 환각/정신병적 행동을 보이는 경우에는 사피나미드의 복용량을 줄이거나 중단해야 한다.
- 6) 충동조절장애 : 이 약은 병적 도박 (개인 생활의 혼란을 포함하여 사회적으로 부정적인 결과에도 불구하고 도박의 지속적인 반복), 병적 성욕 과도, 강박적인 쇼핑 및 섭식항진을 유도할 수 있다. 그러므로, 이러한 증상 중 어떠한 것이든 관찰되면, 치료의 중단을 포함한 적절한 조치가 취해져야 한다. 또한, 환자와 그 가족은 이러한 충동조절장애의 증상에 대해 안내 받아야 한다.
- 7) 저혈압 : 이 약은 저혈압 또는 기립성 저혈압을 일으킬 수 있다. 그러므로, 어지러움, 약간의 어지럼증, 떨림 또는 저혈압 또는 기립성 저혈압이 의심되는 다른 증상이 관찰되는 경우, 치료의 중단을 포함한 적절한 조치가 취해져야 한다. 파킨슨병 환자는 운동 장애와 관련된 낙상의 위험이 높고, 기립성 저혈압이 발생하는 경우 낙상으로 인해 골절 및/또는 외상을 입을 수 있다.
- 8) 간장애 환자 : 이 약의 혈중 노출(AUC)은 경증의 간기능 장애 환자(Child-Pugh A)와 중등증의 간기능 장애 (Child-Pugh B) 환자에서 각각 32%와 82% 증가하였다. 중증의 간기능 장애 (Child-Pugh C)는 임상 시험에서 제외되었다.
- 9) 망막 관련 질병이 있거나 병력이 있는 환자 : 망막 변성, 포도막염, 유전적 망막 병증 또는 중증의 진행성 당뇨병성망막병증이 있는 환자, 망막에 영향을 미칠 가능성이 높은 안과적 장애 이력이 있는 환자 (예. 색소성 망막염, 모든 형태의 활

성 망막병증, 유전적 망막 질환의 가족력) 및 백색증 환자는 시력 및 시야와 관련된 어떠한 증상의 변화이든 정기적으로 모니터링 받아야 한다. 이러한 환자는 임상 시험에서 제외되었다. 동물에서의 반복 경구 투여 독성 시험 (랫트) 및 발암성 시험 (쥐 및 랫트)은 랫트에서 빛 노출에 의한 용량 및 투여 기간 의존적인 망막 변성 및 악화를 보였다. 이 변화는 원숭이에서는 관찰되지 않았다.

5. 상호작용

1) MAO 억제제

사피나미드를 다른 MAO 억제제들(예 : 리네졸리드, 가역적인 비 선택적 MAO 억제 활성이 있는 옥시졸리딘은 항균제)과의 병용 투여는 비 선택적 MAO 억제의 위험을 증가시켜 고혈압 위기로 이어질 수 있다. 사피나미드의 투여중단과 다른 MAO 억제제의 치료 시작 사이에는 최소 14 일간의 휴약 기간이 필요하다.

또한, 이소니아지드는 일부 모노아민 산화 효소 억제 활성을 갖는다. 이소니아지드 및 사피나미드를 함께 투여한 환자에서 음식물에 함유된 티라민에 대한 반응 및 고혈압을 모니터링 해야 한다.

2) 마약성 진통제

마약성 진통제(예 : 메페리딘 및 그 유도체, 메타돈 또는 트라마돌)와 MAO 억제제(선택적 MAO-B 억제제 포함)의 병용은 심각하고, 때때로 치명적인 반응을 촉발시켰으므로, 이러한 약물은 병용 투여되어서는 안 된다. 사피나미드의 투여중단과 이러한 약물로의 치료 시작 사이에는 최소 14 일간의 휴약 기간이 필요하다.

3) 세로토닌성 약물

MAO 억제제를 SSRIs(선택적 세로토닌 재흡수 억제제), SNRIs(세로토닌·노르아드레날린 재흡수 억제제), 삼환계 또는 사환계 항우울제와 병용하는 경우 중대한 이상반응이 발생하는 것으로 알려져 있다. 사피나미드의 투여중단과 이러한 약물로의 치료 시작 사이에는 최소 14 일간의 휴약 기간이 필요하다. 플루옥세틴 등 반감기가 긴 항우울제는 투여를 중지한 후 최소 5배의 반감기가 경과한 후에 이 사피나미드의 투여를 시작해야 한다.

사피나미드로 치료한 환자가 SSRI를 투여하는 경우 세로토닌 증후군의 증상을 모니터링 해야 한다.

4) 텍스트로메토르판

MAO 억제제와 텍스트로메토르판의 병용 투여는 고도의 흥분, 정신착란 등을 유발하는 것으로 보고되어 있다. 따라서 텍스트로메토르판은 사피나미드와 병용 투여해서는 안된다.

5) 교감신경흥분제

교감신경흥분제와 비선택적 MAO 억제제를 병용투여한 후, 중증의 고혈압 반응이 나타났다. 권장용량의 선택적 MAO-B 억제제와 교감신경흥분제(에페드린)를 병용투여한 환자에서 고혈압 위기가 보고되었다. 메틸페니데이트, 암페타민 및 그 유도체는 사피나미드와 병용 투여해서는 안된다. 사피나미드가 비강, 구강 또는 안과 충혈 제거제 및 감기약을 포함하여 처방전 또는 비처방 교감 신경제와 함께 투여되는 경우 환자에게 고혈압이 있는지 모니터링 해야 한다.

6) 티라민

위장관 및 간 (주로 A 형)의 MAO는 외인성 아민(예 : 티라민)의 분해를 억제한다. 다량의 티라민을 포함하는 숙성, 발효, 경화, 훈제 및 절인 음식(예 : 숙성 치즈, 절인 청어)은 노르에피네프린의 방출을 유발하여 혈압 상승을 일으킬 수 있다(티라민 반응). 환자는

권장량의 사피나미드를 복용하는 동안 다량의 티라민이 함유 된 음식을 피해야 한다. 또한, 이소니아지드는 일부 모노아민 산화 효소 억제 활성을 갖는다. 이소니아지드 및 사피나미드를 투여한 환자에서 음식물에 함유된 티라민에 대한 반응 및 고혈압을 모니터링 해야 한다.

7) 도파민성 길항제

항정신병약 또는 메토클로프라미드와 같은 도파민 길항제는 사피나미드의 효과를 감소시키고 파킨슨 증후군의 증상을 악화시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 사용해서는 안 된다. 가임 여성은 이 약으로 치료 받는 동안 및 이 약 치료 종료 후 일정 기간에 적절한 피임을 하도록 지도 받아야 한다. 동물 (랫트)의 생식 및 발생 독성 시험에서 암컷 랫트의 착상

부위 수와 황체 수의 경미한 감소가 나타났다.

2) 수유부

이 약으로 치료 받는 동안 수유는 중단되어야 한다.

동물 (랫트)에서, 수유 중에 이 약을 투여하는 것은 간세포 내 액포와 관련되었으며, 모유를 먹은 새끼에서 글리코젠을 감소시켰다. 또한 이 약은 모유를 먹은 새끼의 혈장에서 검출되었으며, 이는 이 약의 유즙 분비를 제시한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대하여 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에 대한 용량조절은 요구되지 않는다.

9. 과량투여 시 처치

사피나미드의 과량 투여에 대한 경험은 없다.

사피나미드를 과량 투여하였을 때, 해독제에 대한 정보는 알려져 있지 않다. 과량 투여한 경우에는 사피나미드의 투여를 중단하고, 적절한 대증적 보조요법 (supportive treatment)을 시행해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.

2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않아야 한다.

3) 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 보관하지 않는다.

4) PTP(Press-Through Package)로 제공된 약의 경우, 환자에게 사용 전에 포장에서 제거하도록 안내해야 한다. PTP 시트를 삼킬 경우, 시트의 날카로운 모서리가 식도 점막을 뚫어 천공을 일으킬 수 있어, 종격동염의 합병증을 야기할 수 있다.

5) 이 약은 알루미늄 포장을 연 후에는 습기를 피해 보관해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 선택적이고 가역적인 MAO-B 억제 효과를 가지며, 내인성 도파민 및 레보 도파에서 기원한 도파민의 뇌의 농도를 증가시킨다. 이 MAO-B 억제는 이 약의 주요 작용 기전으로 여겨진다. 이 약은 또한 비-도파민성 효과 (전압 개폐 나트륨 채널 억제 효과를 통한 글루탐산 방출 억제 효과)를 가진다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

건강한 일본인 성인 시험대상자에게 공복 조건에서 단회 및 반복 투여 후, 이 약은 t_{max} 1.0 - 3.5 시간으로 빠르게 흡수되었다. 또한 건강한 성인 시험대상자가 이 약 50 mg을 단회 경구 투여 받았을 때, 생체 이용률은 95%였다 (비-일본인 자료). 공복 및 식후 조건에서 이 약 50 mg을 단회 경구 투여 받은 건강한 일본인 성인 시험대상자 (n=8)에서 혈장 약동학적 파라미터 (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ 및 AUC_{0-t}) 비교 시 음식의 영향은 보이지 않았다.

표 4. 건강한 일본인 시험 대상자에서 공복 조건 하에서 단회 경구 투여 시 이 약의 혈장 약동학적 파라미터

용량	평가 시험대상자 수	t_{max}^a (시간)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (시간)
50 mg	8	3.5 (1.0 - 6.0)	463.02 ± 52.54	14343.2 ± 3085.4	24.16 ± 2.37
100 mg	8	1.0 (1.0 - 5.0)	1006.71 ± 209.13	24440.0 ± 2178.2	22.39 ± 2.36
200 mg	8	1.5 (1.0 - 5.0)	2172.88 ± 298.69	53845.3 ± 8751.0	20.44 ± 2.85

a: Median and range (minimum - maximum)

Mean ± SD

표 5. 건강한 일본인 성인 시험대상자에서 반복 경구 투여 후 이 약의 혈장 약동학적 파라미터

용량 (평가 시험대상자 수)	일	t_{max}^a (시간)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (시간)
50 mg (8)	1	3.0 (0.5 - 4.0)	398.51 ± 72.98	5647.5 ± 793.8	18.67 ± 2.97
	7	1.0 (1.0 - 6.0)	745.84 ± 93.40	11434.4 ± 1758.3	21.61 ± 1.92
100 mg (7)	1	4.0 (3.0 - 5.0)	936.06 ± 154.02	13989.5 ± 2325.7	18.90 ± 3.52
	7	1.0 (0.5 - 6.0)	1819.01 ± 451.92	28754.7 ± 7215.5	21.56 ± 2.91
200 mg	1	3.0 (2.0 -	1842.86 ±	26595.0 ±	18.16 ±

(8)		4.0)	214.24	2479.9	1.45
	7	1.0 (1.0 - 5.0)	3632.43 ± 547.66	53976.0 ± 5553.3	20.39 ± 2.16

a: Median and range (minimum - maximum)

Mean ± SD

② 분포

건강한 성인 시험대상자가 이 약 50 mg을 단회 정맥 투여 받았을 때, 분포 용적은 165L였다 (비-일본인 자료). 사람에서 혈장 단백 결합은 89%였다 (생체외시험).

③ 대사

이 약의 주요 제거 경로는 대사이다. 이 약은 비특이적 세포질 아미드 분해효소 및 CYP3A4에 의해 대사되고, MAO-A 및 알데히드 탈수소효소가 중간체의 대사에 관여한다고 제시되었다. 이 약의 대사 능력에 대한 비마이크로솜 효소 (세포질 아미드 분해효소/MAO-A)의 기여가 CYP3A4보다 클 것으로 추정되었다 (생체외시험, 비-일본인 자료).

④ 배설

건강한 성인 시험대상자가 14C-사피나미드 400 mg을 단회 경구 투여 받았을 때, 전체 방사능의 78%가 배설되었다 (소변 76% 및 대변 1.5%). 미량의 미변화체가 투여 후 48시간 내에 소변으로 배설되었고, 이는 투여된 이 약의 대부분이 대사됨을 보여 준다 (비-일본인 자료).

건강한 일본인 시험대상자가 이 약 50, 100 및 200 mg을 단회 경구 투여 받았을 때, 투여 후 96시간까지 4.5 - 4.9%가 소변에서 미변화체로 배설되었고, 투여 후 96시간까지 대사체의 누적 소변 배설률은 프로피온산 대사체가 31.5 - 34.3%, 벤조산 대사체가 0.22 - 0.25% 그리고 글루쿠론산 포합체가 28.4 - 32.8%였다.

⑤ 특수 환자군

○ 신장장애 환자

중등증의 신장장애 (eGFR 30 - 59 mL/분) 및 중증의 신장장애 (eGFR 30 mL/분 미만 이면서 투석을 필요로 하지 않음)가 있는 시험대상자가 이 약 50 mg을 단 회 투여 받았을 때, 혈중 약동학 파라미터가 정상 신 기능 (eGFR 90 mL/min 초과)을 가진 시험대상자와 비슷했다 (비-일본인 자료).

○ 간장애 환자

경증 및 중등증의 간장애 (Child-Pugh A 및 B)가 있는 시험대상자가 이 약 50 mg을 단 회 투여 받았을 때, 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 AUC_{0-∞}가 각각 32% 및 82%로 증가했다 (비-일본인 자료).

주) 이 약의 허가된 1일 상용량은 50 mg이며, 최대 100 mg이다.

⑥ 약물상호작용

○ 케토코나졸

건강한 성인 시험대상자 (n=14)가 케토코나졸 (CYP3A4 억제제) 200 mg을 1일 2회 6일 간 반복 투여 받고, 이 약 100 mg을 단회 투여 받았을 때, 이 약 단독 투여에 비해 Cmax와 AUC0-∞가 각 6.6% 및 12.9% 증가했다 (비-일본인 자료).

○ 미다졸람

건강한 성인 시험대상자 (n=16)가 이 약 100 mg 을 1일 1회 14일 간 반복 투여 받고, 미다졸람 (CYP3A4 기질) 7.5 mg을 단회 투여 받았을 때, 미다졸람 단독 투여에 비해 Cmax와 AUC0-t가 각 2% 및 20% 감소했다 (비-일본인 자료).

○ 카페인

건강한 성인 시험대상자 (n=16)가 이 약 100 mg을 1일 1회 14일 간 반복 투여 받고, 카페인 (CYP1A2 기질) 200 mg을 단회 투여 받았을 때, 카페인 단독 투여에 비해 Cmax와 AUC0-t가 각 7% 및 14% 증가했다 (비-일본인 자료).

○ 로수바스타틴

건강한 성인 시험대상자 (n=24)가 이 약 100 mg을 1일 1회 11일 간 반복 투여 받고, 로수바스타틴 칼슘 (BCRP 기질) 20 mg을 단회 투여 받았을 때, 로수바스타틴 칼슘 단독 투여에 비해 Cmax와 AUC0-t가 각 29% 및 21% 증가했다 (비-일본인 자료).

○ 레보도파/카비도파

파킨슨병 환자 (n=24)가 레보도파/카비도파와 병용하여 이 약 100 mg을 1일 1회 6일 간 반복 투여 받았을 때, 레보도파/카비도파 단독 투여에 비해 레보도파의 Cmax와 AUC0-6가 각 0.6% 및 7.2% 감소했다 (비-일본인 자료).

○ CYP 유도

사람 간세포를 이용한 효소 유도 시험에서, 1 μM 농도 이상의 이 약은 위약에 비해 CYP2B6 mRNA의 발현을 2배 이상 증가시켰고, 이는 이 약에 의한 CYP2B6 유도의 가능성을 제시한다 (생체외시험)

3) 임상 시험 정보

① 다국가 3상 시험

레보도파 단독 혹은 다른 파킨슨병 치료제와 병용 요법으로 치료 받고 있으며 운동 동요가 있는 중-후기의 파킨슨병 환자에서 이 약의 부가요법으로서의 유효성은 두 개의 이중 맹검, 위약 대조 시험에서 평가되었다: SETTLE 시험 (시험27919; 50-100mg/

일; 24주) 및 시험016/018 (50 및 100mg/일; 2년, 이중맹검, 위약대조 시험).

1차 유효성 평가변수는 '문제가 되는 운동이상증이 없는 ON 시간'의 베이스라인 대비 변화였다. 2차 유효성 평가 변수는 OFF 시간, UPDRS II 및 III, 그리고 CGI-C (임상총괄평가 척도 변화)였다.

아래 표에 요약된 바와 같이, SETTLE 시험과 시험 016/018 모두 목표 용량인 50 mg/일 및 100 mg/일에서 일차 및 선택된 이차 유효성 평가변수에 대해 위약 대비 이 약의 유의한 우월성을 보였다. 위약 대비 두 용량의 사피나미드에서 ON 시간에 대한 효과는 24개월의 이중 맹검 치료 기간 끝까지 유지되었다.

시험	시험 016 (24주)			시험 016/018 (2년)			27919 (SETTLE)* (24주)	
용량(mg/일) (a)	위약	사피나미드		위약	사피나미드		위약	사피나미드 50-100 (d)
		50	100		50	100		
무작위배정 수	222	223	224	222	223	224	275	274
연령(세) (b)	59.4 (9.5)	60.1 (9.7)	60.1 (9.2)	59.4 (9.5)	60.1 (9.7)	60.1 (9.2)	62.1 (9.0)	61.7 (9.0)
파킨슨병 지속기간(년) (b)	8.4 (3.8)	7.9 (3.9)	8.2 (3.8)	8.4 (3.8)	7.9 (3.9)	8.2 (3.8)	9.0 (4.9)	8.9 (4.4)
문제가 되는 운동이상증이 없는 ON 시간 (시간) (c)								
Baseline (b)	9.3 (2.2)	9.4 (2.2)	9.6 (2.5)	9.3 (2.2)	9.4 (2.2)	9.6 (2.5)	9.1 (2.5)	9.3 (2.4)
LSM 변화(SE)	0.5 (0.2)	1.0 (0.2)	1.2 (0.2)	0.8 (0.2)	1.4 (0.2)	1.5 (0.2)	0.6 (0.1)	1.4 (0.1)
위약 대비 LS 차이		0.5	0.7		0.6	0.7		0.9
95% 신뢰구간		[0.1, 0.9]	[0.3, 1.0]		[0.1, 1.0]	[0.2, 1.1]		[0.6, 1.2]
p-value		0.0054	0.0002		0.0110	0.0028		<0.0001
OFF 시간 (시간) (c)								
Baseline (b)	5.3 (2.1)	5.2 (2.0)	5.2 (2.2)	5.3 (2.1)	5.2 (2.2)	5.2 (2.1)	5.4 (2.0)	5.3 (2.0)
LSM 변화(SE)	-0.8 (0.20)	-1.4 (0.20)	-1.5 (0.20)	-1.0 (0.20)	-1.5 (0.19)	-1.6 (0.19)	-0.5 (0.10)	-1.5 (0.10)
위약 대비 LS 차이		-0.6	-0.7		-0.5	-0.6		-1.0
95% 신뢰구간		[-0.9, -0.3]	[-1.0, -0.4]		[-0.8, -0.2]	[-0.9, -0.3]		[-1.3, -0.7]
p-value		0.0002	<0.0001		0.0028	0.0003		<0.0001
UPDRS III (c)								
Baseline (b)	28.6 (12.0)	27.3 (12.8)	28.4 (13.5)	28.6 (12.0)	27.3 (12.8)	28.4 (13.5)	23.0 (12.8)	22.3 (11.8)
LSM 변화(SE)	-4.5 (0.83)	-6.1 (0.82)	-6.8 (0.82)	-4.4 (0.85)	-5.6 (0.84)	-6.5 (0.84)	-2.6 (0.34)	-3.5 (0.34)
위약 대비 LS 차이		-1.6	-2.3		-1.2	-2.1		-0.9
95% 신뢰구간		[-3.0, -0.2]	[-3.7, -0.9]		[-2.6, 0.2]	[-3.5, -0.6]		[-1.8, 0.0]
p-value		0.0207	0.0010		0.0939	0.0047		0.0514

(a) 일일 목표 용량, (b) 평균 (SD), (c) 분석 집단 (mITT); 평가변수의 베이스라인 대비 변화에 대한 MMRM 모델은 치료, 지역 및 방문을 고정 효과로 하며, 베이스라인 값을 공변량으로 한다; (d) 100 mg/일의 목표용량;
SE 표준 오차, SD 표준 편차, LSM 최소 자승 평균
mITT 집단: 시험 016/018 - 위약 (n=212), 사피나미드 50 mg/일 (n=217) 및 100 mg/일 (n=216), 및 SETTLE - 위약 (n=270), 사피나미드 50-100 mg/일 (n=273)
* 한국인이 참여한 임상시험

② 일본인 대상 2/3상 시험

레보도파 함유 제제로 치료 받고 있으며, 약효 소진 현상을 나타내는 일본인 파킨슨 병 환자를 대상으로 한 무작위배정 이중맹검 시험에서, 위약 대비 이 약 50 mg 및 100 mg 투여군에서 베이스라인부터 최종 평가 시점까지의 평균 일일 “ON” 시간 변화에 있어 통계적으로 유의한 증가가 있었다.

표 6. 베이스라인으로부터 최종 평가 시점까지의 평균 일일 “On” 시간 변화

치료군 (평가 시험대상자 수)	최종 평가 시점 - 베이스라인 ^a (시간)	위약군과의 비교 ^b	
		군 간 변화의 차이 [95%CI, Lower, Upper]	P-값
위약 (n=136)	-0.17 ± 0.26	—	—
사피나미드 50 mg (n=131)	1.22 ± 0.26	1.39 [0.67, 2.11]	0.0002
사피나미드 100 mg (n=128)	1.49 ± 0.26	1.66 [0.93, 2.39]	< 0.0001

a: LS 평균 ± 표준오차

b: 반응 변수로서 베이스라인 대비 변화, 고정 효과로서 치료군, 평가 시점 및 치료군과 평가 시점 간 교호작용, 그리고 공변량으로서 베이스라인 값을 가진 반복 측정 혼합 모델 (MMRM)

위약군 대비 이 약 50 mg 및 100 mg 투여군에서 베이스라인 대비 최종 평가 시점까지 UPDRS Part III (운동 검사) (“On” 시기 동안)의 변화에 있어서 통계적으로 유의한 감소가 있었다 (두 군 모두 $p < 0.0001$).

표 7. 베이스라인으로부터 최종 평가 시점까지 UPDRS Part III (“On” 시기 동안)의 변화

치료군 (평가 시험대상자 수)	최종 평가 시점 - 베이스라인 ^a	위약군과의 비교 ^b	
		군 간 변화의 차이 [95%CI, Lower, Upper]	P-값
위약 (n=136)	-1.17 ± 0.53	—	—
사피나미드 50 mg (n=131)	-5.24 ± 0.53	-4.06 [-5.54, -2.59]	< 0.0001
사피나미드 100 mg (n=128)	-5.35 ± 0.53	-4.18 [-5.66, -2.69]	< 0.0001

a: LS 평균 ± 표준오차

b: 반응 변수로서 베이스라인 대비 변화, 고정 효과로서 치료군, 평가 시점 및 치료군과 평가 시점 간 교호작용, 그리고 공변량으로서 베이스라인 값을 가진 반복

측정 혼합 모델 (MMRM)

위약군 대비 이 약 50 mg 및 100 mg 투여군에서 베이스라인 대비 최종 평가 시점까지 UPDRS Part II (일상 생활 활동) (“Off” 시기 동안)의 변화에 있어서 통계적으로 유의한 감소가 있었다 (두 군 모두 $p=0.0002$).

표 8. 베이스라인으로부터 최종 평가 시점까지 UPDRS Part II (“Off” 시기 동안)의 변화

치료군 (평가 시험대상자 수)	최종 평가 시점 - 베이스라인 ^a	위약군과의 비교 ^b	
		군 간 변화의 차이 [95%CI, Lower, Upper]	P-값
위약 (n=136)	-0.33 ± 0.38	—	—
사피나미드 50 mg (n=131)	-2.34 ± 0.37	-2.01 [-3.06, -0.97]	0.0002
사피나미드 100 mg (n=128)	-2.38 ± 0.38	-2.05 [-3.10, -1.00]	0.0002

a: LS 평균 ± 표준오차

b: 반응 변수로서 베이스라인 대비 변화, 고정 효과로서 치료군, 평가 시점 및 치료군과 평가 시점 간 교호작용, 그리고 공변량으로서 베이스라인 값을 가진 반복 측정 혼합 모델 (MMRM)

베이스라인으로부터 최종 평가 시점까지 UPDRS Part I (정신 기능/행동/감정) 총 점수의 변화에 있어 위약군 대비 차이는 50 mg 군에서 -0.24 ($P=0.0575$) 및 100 mg 군에서 -0.28 ($P=0.0244$)였다.

③ 일본인 대상 3상 시험

레보도파 함유 제제로 치료 받고 있으며, 약효 소진 현상을 나타내는 일본인 파킨슨병 환자에서 한 공개 라벨, 장기 시험에서, 이 약 50 - 100mg/일에 의한 베이스라인 대비 평균 일일 “on” 시간의 변화 (평균±표준편차)는 제4주에 1.05 ± 1.74 시간 ($n=193$)이었고, 제52주 (LOCF)에 0.80 ± 3.07 시간 ($n=194$)으로, 장기 치료 후 지속적인 효과를 보였다.

④ QT 간격에 대한 영향

이 약 100mg 및 350mg을 건강한 시험대상자에게 1일 1회 6일 간 투여했을 때, QTc 간격이 투여 후 최소 1시간에 달했고, 위약군 대비 각각 -5.4 msec, -15.5 msec의 차이를 보였다. 이 효과는 이 약의 혈중 농도와 관련된다 (비-일본인 자료).

4) 독성시험 정보

① 망막 독성

사람에서의 최대 권장 투여용량(MRHD)인 100mg/kg/일의 복용량의 혈장 노출보다

낮은 노출에서 알비노 및 색소 랫트의 망막에서 광 수용체 세포의 변성 및 손실이 관찰되었다. 동 결과는 용량 및 시간 의존적이었으며, 사피나미드로 1 년의 경구 투여 후 최소 손실에서 심각한 외부 핵 세포 층 손실로 진행되었다. 2 년의 연구에서 전체 망막 위축 및 홍터 및 수정체 불투명도(백내장)가 시험 된 모든 경구 용량 (0, 25, 50 및 100 mg/kg/일)에서 관찰되었다.

사피나미드 단독으로 또는 프라미펙솔과 함께 경구 투여 한 랫트에서의 연구에서 25 mg/kg/일의 투여용량에서는 망막 변화를 일으키지 않으나, 50 mg/kg/일의 투여용량에서는 사피나미드 단독 투여군에서도 색소 및 알비노 랫트 둘 다에서 망막 병리가 악화되었다. 독성시험에서는 망막 독성의 원인을 확인할 수 없었으며, 사람과의 관련성은 알려져 있지 않다.

② 유전독성

시험관 내 (Ames, 마우스 림프종) 및 생체 내 (마우스 미세 핵) 시험에서 유전 독성에 대해 음성이었다.

③ 생식독성

암컷의 짝짓기 전과 짝짓기 기간 및 임신 초기에 계속해서 수컷과 암컷에게 사피나미드 (0, 50, 100, 150 mg/kg/일)를 경구 투여 한 랫트의 수태능 연구에서, 생식 기능에 대한 부작용은 수컷 (정자 이상)과 암컷 모두에서 관찰되었다.

동물 시험에서 임신한 랫트에서 기관형성 기간에 이 약의 투여는 이소성 고환, 비뇨기적 변화 (세뇨관 확장 및 신우 확장) 및 태아의 골격 이상을 유발했다. 또한, 레보도파/카비도파와의 병용 투여는 골격 기형 (견갑골 휨 및 장골의 짧아짐/휨/두꺼워짐)의 발생 증가를 야기했다. 토끼에서, 레보도파/카비도파와의 병용 투여는 레보도파/카비도파 단독에서 관찰되었던 심혈관 기형 (심실중격결손증 및 심장으로 직행하는 1개의 혈관의 확장)의 발생 증가 및 배아 또는 태아의 사산률 증가를 야기했다. 출산 전후에 이 약을 투여 받은 모체 (랫트)에서의 연구는 새끼에서 사망률 증가 및 간담도 장애와 관련된 변화 (피부 및 두개골의 노란색/주황색 변색)를 보였다.

생식에 대한 무 영향 복용량 독성 (50 mg/kg/일)은 체표 면적(mg/m²) 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여용량(MRHD)의 약 5 배이다.

④ 발암성

마우스 및 랫트에서의 발암성 연구에서, 사피나미드는 2년 동안 각각 0, 50, 100 및 200 mg/kg/일 및 0, 25, 50 및 100 mg/kg/일의 경구 용량으로 투여되었다. 두 종 모두에서 시험 된 최고 용량은 체표 면적(mg/m²) 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여용량(MRHD)의 약 10 배였다. 어느 종에서도 발암원성의 가능성에 대한 증거는

관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 사피나미드메실산염

○ 등록번호 : 수140-6-ND

○ 제조소 명칭 : Merck KGaA

○ 소재지 : Frankfurter Straße 250 D-64293 Darmstadt, Germany

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년(2020.06.24. ~ 2026.06.23.)

- 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 (총리령) 제22조제1항제1호가목

○ (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
-----	------	------------------	------------------	---------------------	------------------

신청일자	2019.07.29.	2019.08.22.	2019.07.30.	2019.07.30.	2019.07.30.
보완요청 일자	2019.10.23.	2019.09.23.	2019.10.02.	2019.09.17.	2019.10.08.
보완접수 일자	2020.04.06.	2020.04.16.	2020.04.14.	2020.01.20.	2020.04.14.
최종처리 일자	2020.06.24.	2020.04.20.	2020.05.15.	2020.02.11.	2020.05.18.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제7호 및 [별표1] 제1부 I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 주1)																																			
		1	2								3				4						5				6		7	8	비 고								
			가								나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나				다	라	가	나				
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)																2)	1)	2)	
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 파킨슨병 치료 목적으로 개발된 MAO(monoamine oxidase) B 억제제임.
- 임상시험 1상 24건, 2상 10건, 2/3상 및 3상 9건을 제출하여 검토함
 - 미국/유럽에서 임상시험이 실시된 이후에 일본에서 추가적 임상시험을 실시하였으며, 동 허가신청에 제출된 자료는 일본 허가 신청 시 제출 자료 및 일본 허가 신청사항을 근거로 함 (미국/유럽) 1상 21건, 2상 10건, 3상 8건, (일본) 1상 3건, 2/3상 1건, 3상 1건),
- 핵심 2/3상 및 3상은 3건임 (SETTLE 시험/016 시험/ME2125-3 시험)
- 3건의 핵심 임상시험(SETTLE 시험/016 시험/ME2125-3 시험)에서 모두 ‘약동학 분석’을 실시하였으며, SETTLE 시험에서 100mg*1정 투여 받은 환자와 016 시험과 ME2125-3 시험에서 50mg*2정 투여 받은 환자의 약동학 결과를 비교함으로써, 한국인에서 50mg*2정 용법의 타당성을 인정함

[약어 및 정의]

- COMT catechol-O-methyltransferase
- MAO monoamine oxidase
- PD Parkinson’s Disease
- UPDRS Unified Parkinson’s Disease Rating Scale

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 중추신경용약 (분류번호 : 119)
- 약리작용 기전 : 선택적이고 가역적인 MAO(monoamine oxidase) B 억제제
 - 국내 허가된 MAO-B 억제제로 라사길린과 셀레길린이 있음

1.2. 기원 및 개발경위

- PD 증상은 주로 도파민 신경 세포의 퇴화 및/또는 상실에 따른 피질-기저 신경절 고리 내측 담창구의 과잉 활성화로 유발되는 과도한 운동 활동 억제와 관련됨. 레보도파는 도파민 작용성 항 PD 약물로서 기저 신경절 내 도파민 신경 세포의 퇴화 및/또는 상실로 인해 감소한 도파민 함량을 보충하고 내측 담창구와 관련된 운동 활동의 과도한 억제를 제어함으로써 항파킨슨 효과를 발휘하나 장기 사용 시 약효 소진 현상 및 운동이상증을 유도하는 것으로 알려짐. 도파민 효능제 및 도파민 관련 제제는 (COMT 억제제, MAO-B 억제제) 약효 소진 현상 및 운동이상증이 있는 진행성 PD 환자에게 사용됨.
- 사피나미드는 가역적이고 선택적인 MAO-B 억제제임 (MAO-A에 비해 >1000-배 선택적임). MAO-B 억제제는 인체에서 주요 도파민 대사 효소를 억제하며, 뇌에서 도파민성 전달을 개선시켜 PD의 손상된 도파민 기능을 회복시킴.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 레보도파제제 (레보도파), 도파민 효능제 (브로모크립틴, 로피니롤, 프라미펙솔, 로티고틴), 항콜린제제 (트리헥시페니딜, 벤즈트로핀, 프로싸이클리딘), COMT 효소 억제제 (엔타카폰), MAO-B 효소 억제제 (셀레길린, 라사길린), 기타 (아만타딘) 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

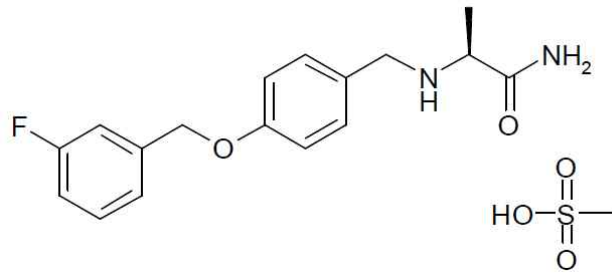
- 임상시험계획승인 : 임상승인번호 12201 임상시험일련번호 201005466 승인일자 2012.10.04
[27919] 레보도파의 안정용량으로 치료를 받고 있으며, 운동성동요를 가진 특발성 파킨슨병피험자 대상, 부가요법으로서, 50~100/일 용량범위의 사피나마이드에 대해 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제 3상, 이중눈가림, 위약조절, 무작위배정 임상시험)
- 임상시험계획승인 : 임상승인번호 12201 임상시험일련번호 201005467 승인일자 2012.10.04
[28850] 파킨슨병 환자를 대상으로 사피나마이드의 장기간 안전성을 평가하기 위한 공개시험(3상)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 사피나미드메실산염
- 일반명 : Safinamide Mesilate
- 분자식 : $C_{17}H_{19}FN_2O_2 \cdot CH_4O_3S$ M.W. 398.45
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☒ 중금속 ☒ 기타(사피나미드 이성체(R-enantiomer), 메탄설폰산 에스테르 (MSA ester), 백금)		
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
☐ 특수시험 ☐ 기타시험	■ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액	
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타)	■ 건조감량/수분	
☐ 특수시험 ☐ 기타시험	■ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액	
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		
제제시험		
■ 봉해/용출시험	■ 질량(용량)편차/제제균일성시험	☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험	☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험	
☐ 무균시험	☐ 미생물한도시험	☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험	☐ 엔도독신/발열성물질시험	☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀폐용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 60개월
- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PE 백 / PE 백 / 드럼	기준 내 적합함
	30℃/65% RH	PE 백 / PE 백 / 드럼	
가속시험	40℃/75% RH	PE 백 / PE 백 / 드럼	기준 내 적합함

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 포장(PVC 필름, 알루미늄 호일)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	블리스터 포장(PVC 필름, 알루미늄 호일)	기준 내 적합함

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월
- 외국의 허가현황
 - (2015.04.24.) Xadago, EMA 허가
 - (2015.11.12.) Xadago, 스위스 허가
 - (2017.03.21.) Xadago, 미국 허가

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여경로, 용량 혹은 농도	GLP
단회투여 독성시험		SD rat	- po 0, 500, 1000, 1500, 2000mg/kg	O
			- iv 0, 25, 40, 70, 100 mg/kg	O
반복투여 독성시험	SD rat	4주 + 4주 회복	- po 0, 20, 60, 100, 500mg/kg/일	O
		13주 + 4주 회복	- po 0, 15, 30, 80mg/kg/일	O
		26주 + 6주 회복	- po 0, 60, 120, 180mg/kg/일	O
		26주 + 8주 회복	- po 0, 5, 15, 45mg/kg/일	O
		레보도파/ 카르비도파 병용 13주 + 4주 회복	- po - Vehicle - 병용군(25, 75, 125mg/kg/일 + 레보도파/카르비도파 80/20mg/kg/일) - 사피나미드 단독 125mg/kg/일 - 레보도파/카르비도파 단독 80/20mg/kg/일	O
		프라미펙솔 병용 13주 + 4주 회복	- po - Vehicle - 병용군(5, 15, 50mg/kg/일 + 프라미펙솔 25mg/kg/일) - 사피나미드 단독 15, 50mg/kg/일 - 프라미펙솔 단독 25mg/kg/일	O
	원숭이	4주 + 2주 회복	- po 0, 20, 40, 80, 120mg/kg/일	O
		13주 + 6주 회복	- po 0, 10, 20, 50mg/kg/일	O
		26/39주 + 8주 회복	- po 0, 30, 50, 70mg/kg/일	O
		레보도파/ 카르비도파 병용 13주 + 4주 회복	- po - Vehicle - 병용군(20, 50mg/kg/일 + 레보도파/카르비도파 40/10mg/kg/일) - 사피나미드 단독 50mg/kg/일 - 레보도파/카르비도파 단독 40/10mg/kg/일	O
		프라미펙솔 병용 13주 + free 회복	- po - Vehicle	O

시험종류		종 및 계통	투여경로, 용량 혹은 농도	GLP
			· 병용군(10, 50mg/kg/일 + 프라미펙솔 2mg/kg/일) · 사피나미드 단독 50mg/kg/일 · 프라미펙솔 단독 2mg/kg/일	
유전독성 시험	복귀돌연변이	S typhimurium E coli	· 17~5000ug/plate (S9 혼합물 존재/부재)	O
	염색체 이상	랫드 간 세포	· 20~5000ug/mL(S9 O) · 39~625ug/mL(S9 X)	O
	소핵	CD1 마우스 (M6, F6)	· po (단회투여) · 0, 250, 500, 1000 mg/kg	O
생식· 발생 독성시험	Seg I (SD rat)	SD rat · M : PM4주 ~교배기간 F: PM2주 ~GD6	· po · 0, 50, 100, 150mg/kg/일	O
	Seg II	SD rat (GD6~GD15)	· po · 0, 50, 100, 150mg/kg/일	O
			· po · Vehicle · 병용군(25, 50, 100mg/kg/일 + 레보도파/카르비도파 80/20mg/kg/일) · 사피나미드 단독 100mg/kg/일 · 레보도파/카르비도파 단독 80/20mg/kg/일	O
		NZW 토끼 (GD6~GD18)	· po · 0, 25, 50, 100mg/kg/일	O
			· po · Vehicle · 병용군(4, 12, 40mg/kg/일 + 레보도파/카르비도파 80/20mg/kg/일) · 사피나미드 단독 40mg/kg/일 · 레보도파/카르비도파 단독 80/20mg/kg/일	O
	Seg III	SD rat · GD6~LD20	· po · 0, 4, 12.5, 37.5mg/kg/일	O
발암성시험		CD1 마우스 (104주)	· po · 0, 50, 100, 200mg/kg/일	O
		SD rat (104주)	· po · 0, 25, 50, 100mg/kg/일	O
기계적시험 (mechanistic study) - 망막 퇴화		알비노 랫드, 색소 침착 랫드 13주 + 4주 회복	· po · Vehicle · 병용군(25, 75, 125mg/kg/일 + 레보도파/카르비도파 80/20mg/kg/일)	O

시험종류	종 및 계통	투여경로, 용량 혹은 농도	GLP
		· 사피나미드 단독 125mg/kg/일 · 레보도파/카르비도파 단독 80/20mg/kg/일	
		· po · Vehicle · 병용군(5, 15, 50mg/kg/일 + 프라미펙솔 25mg/kg/일) · 사피나미드 단독 15, 50mg/kg/일 · 프라미펙솔 단독 25mg/kg/일	O
의존성	원숭이	· Cocaine → Saline → Test Compound (Safinamide) → Saline → Cocaine	X
	랫드	· po · Saline · 사피나미드 25, 50, 100mg/kg · 알프라졸람 0.25, 0.5, 1.0, 1.5mg/kg · 미다졸람 0.5, 1.0, 1.5mg/kg	X

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드에서 단회 경구 또는 정맥 투여 독성 평가, 투여군에서의 투여 관련 임상 징후는 호흡 곤란, 과소 활동, 불안정한 걸음걸이임

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 랫드(26주), 원숭이(26/39주) 반복투여 독성시험 실시함
- 랫드 26주 반복투여 독성시험에서 60, 120, 180mg/kg/일로 투여 시 용량 의존적으로 포말성 대식세포의 폐 침습 병변이 확인되었으며, NOAEL 45mg/kg/일. 안과 검사에서 망막 위축이 관찰됨
- 원숭이 26/39주 반복투여 독성시험에서 70mg/kg/일 투여군 10마리 중 1마리 암컷에서 사망이 발생함. 균형 상실, 간대성 연축 및 동공 산대와 같은 중증 중추신경계 징후를 나타낸 뒤 사망함. 병리학 검사에서 표적 장기의 변화가 관찰되지 않았으므로 사망 원인은 신경 독성으로 판단. 그 외 동일 투여군에서 구토, 연변 및 설사, 체중 증가 둔화가 관찰되었으나, 투여 중단 시 회복됨

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 시험관내 박테리아 복귀돌연변이 시험 및 인간 림프구 염색체 이상 분석이나 생체내 마우스 소핵시험에서 돌연변이 유발 잠재성을 나타내는 증거 관찰되지 않았음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 랫드에서 암컷, 수컷 독성 및 수태능과 초기배 발생에 유해한 결과는 관찰되지 않음

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 랫드에서 50mg/kg/일 이상으로 노출된 태자에서 이소성 고환 발생률 증가, 100mg/kg/일 이상으로 노출된 태자에서 극단적인 요관 확대 및 요관 꼬임 발생률 증가, 소수의 태자에서 극단적인 골반 확장 관찰
 - 레보도파/카르비도파 병용 투여군에서 골격 이상 발생률이 증가
- 토끼에서 모체, 모체의 생식 또는 차세대 발달에서 사피나미드의 영향은 발견되지 않음
 - 레보도파/카르비도파 단독 투여군에서 중증 심혈관계 이상 발생률이 증가하였으며, 병용 투여군에서도 비슷한 소견이 관찰됨

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 37.5mg/kg/일 이상에서 자손 사망률이 높았음. 자손의 행동 및 기능 또는 생식에 대한 평가에서 독성 소견이 발견되지 않음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 마우스와 랫드의 2년 발암성 시험에서 시험물질 투여와 관련된 것으로 간주되는 신생물 및 비신생물은 발견되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 기계적 시험 (망막퇴화), 의존성시험 (자가 투여 시험, 약물 감별 시험), 대사체 시험 (NW-1689, NW-1153), 불순물 시험, 광독성 시험 실시

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여 독성시험에서 산출된 NOAEL 수치와 인체에서 전신 노출에 대한 안전역을 계산하였을 때, 안전성 마진이 크지는 않음
- 레보도파/카르비도파 병용 시에 독성이 증가하는 경향은 관찰되지 않음
- 생식독성에 대한 허가사항 반영 필요
- 유전독성/발암성/의존성에 대한 우려는 적음
- 대사체와 불순물이 사피나미드의 안전성에 영향을 미칠 가능성은 낮은 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 모노아민 산화 효소, 다양한 수송체 및 도파민 수용체에 대한 도파민성 작용과 나트륨 채널, 칼슘 채널, 및 글루타민산 염 분비와 관련된 비-도파민성 기전에 대한 in vitro 및 in vivo 시험 실시

5.2. 효력시험

- 일차 약력학시험으로 in vitro MAO-B 억제, 나트륨 채널 억제를 통한 글루타민산 염 방출 억제 시험, in vivo 시험으로 MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 유도 마우스 흑질 변성 모델, 6-OHDA(6-hydroxydopamine) 유도 랫드 내측 전뇌 속 단축 변성 모델, MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 유도 원숭이 흑질 변성 모델, 랫드 턱 떨림 모델에서 효력 평가됨

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계
 - 마우스에 100~1000 mg/kg 및 랫트에 30~200 mg/kg 단회 경구 투여 후 일시적이고 용량 의존적인 진정이 유도됨. 원숭이에 ≥ 50 mg/kg을 경구 투여한 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 중추신경계 영향과 일치하며, 50 mg/kg 용량은 MPTP 투여 LID 원숭이 모델의 최소 유효량 3 mg/kg의 16배가 넘는 수준으로 유효량 근처에서는 진정이 관찰되지 않았음.
- 심혈관계
 - hERG 이온 채널 전류에 대한 억제 활성이 관찰($IC_{50} = 27 \mu M$) 되었으나, 인체에 100 mg/kg을 7일 간 반복 투여 시 혈장 농도 ($0.66 \mu M$)에 대한 안전성 한계는 40배가 넘을 것으로 예상됨. In vitro 시험에서 활동 전위 지속 시간 (action potential duration, APD)이 용량 의존적으로 짧아지고, 불응기가 감소했으며, 수축능이 낮아짐. In vivo 시험에서 QT 간격 감소가 관찰됨.
 - 마취한 원숭이에 대한 시험에서 마취 상태 동물의 혈압이 현저히 낮았음. 의식 있는 원숭이는 혈압이 낮아지지 않았으며 현저한 신경 영향을 나타낸 뒤 사망했는데, 이는 중추신경계 증상에 기인한 것으로 평가됨. 내약 가능한 용량 범위에서 혈압에 영향을 미칠 가능성은 낮다고 판단됨.
- 호흡기계/위장관계/신장계
 - 호흡계, 신장계, 위장관계 기능에서 변화가 발견되지 않았음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- Sprague Dawley 랫트 및 시노몰거스 원숭이에서 사피나미드는 신속하게 흡수되었으며 (t_{max} : 1~2 시간) 높은 절대 생체이용률을 나타냄 (랫트: 92%, 원숭이: 80%). 두 종 모두 혈장 노출이 용량 비례보다 높은 수준으로 증가하는 경향이 있었고, 반복 투여 후 최대 2 배 축적됨

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 랫트 및 원숭이의 큰 분포 용적은 (약 2~5 L/kg) 광범위한 혈관 외 분포를 나타냄. 마우스, 랫트, 및 원숭이에서 사피나미드는 광범위하게 뇌로 침투했으며, 뇌/혈장 AUC 비는 9-16 범위임.
- 랫트에 14C-Safinamide mesilate을 정맥 또는 경구 투여 시 눈, 눈물샘, 갈색 지방, 및 피부 같은 멜라닌 함유 조직의 색소 침착 부위에서 높은 방사능이 검출되었으나 시간이 경과함에 따라 감소함. 사피나미드 또는 대사체는 멜라닌에 결합하며 결합은 가역적인 것으로 판단됨.
- 사피나미드 혈장 단백질 결합은 농도 의존적이지 않으며 동물 (마우스, 랫트, 개, 및 원숭이)과 사람 사이에 종에 따른 차이는 없었음 (약 90%). 주요 대사체 중 하나인 NW-1689의 혈장 단백질 결합은 4개 동물 종 및 사람에서 $\geq 98\%$ 로 높게 나타남.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 마우스, 랫트, 개, 원숭이, 및 사람의 간 세포를 사용한 in vitro 시험에서 amide 기의 가수분해 (NW-1153) 및 산화성 N-dealkylation (NW-1689)에서 비롯된 2개 공통 주요 대사체가 확인됨. NW-1689는 부분적으로 glucuronic acid와 O-결합을 통해 NW-1689AG를 형성하며, O-debenzylated safinamide (NW-1199) 형성도 관찰됨
- 14C-Safinamide mesilate 400 mg 단회 투여 시 인체 혈장 내 대부분의 방사능에 safinamide (총 방사능 AUC의 약 30%) 및 NW-1689 (약 30%)가 포함되어 있으며, NW-1199 (약 2%) 및 NW-1153 (약 1%)이 혈장에서 검출됨.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 거의 전량이 대사된 뒤 주로 소변을 통해 대사체로 배설되며 대변으로 배설되는 양은 사람을 포함한 모든 종에서 적었음. 평가한 거의 모든 동물 종에서 (랫트, 개, 및 원숭이) 방사능 배설률은 투여 후 96~240 시간 동안 70~97%로 나타남

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험 : In vitro study와 In vivo study를 통해 모노아민 산화 효소, 도파민 수용체에 대한 도파민성 작용과 나트륨 채널, 칼슘 채널 및 글루타민산 염 분비와 관련된 비-도파민성 기전을 확인할 수 있으며, MPTP 투여 마카크 원숭이에 레보도파를 투여한 파킨슨병 모델에서 (LID) 사피나미드는 레보도파 투여가 파킨슨병에 미치는 치료 효과의 지속 시간을 연장하는 동시에 레보도파로 유도되는 운동이상증을 방지함을 확인함
- 안전성약리시험: 필수시험(중추신경계, 호흡기계, 심혈관계)을 포함해서 위장관계, 신장계를 관찰하였을 때, 중추신경계와 관련하여 일시적이지만 용량 의존적인 진정작용을 유도함 확인함. 심혈관계 관련해서 In vitro 시험에서 활동 전위 지속 시간 (action potential duration, APD)이 용량 의존적으로 짧아지고, 불응기가 감소했으며, 수축능이 낮아졌으며, In vivo 시험에서 QT 간격 감소가 관찰되었으나, 의식 있는 랫트, 개, 원숭이에 대한 시험에서 혈압 또는 심박 수의 현저한 변화가 나타나지 않았으므로 심혈관계에 영향을 미칠 가능성은 낮다고 판단됨
- 흡수·분포·대사·배설: 사피나미드메실산염은 신속하게 흡수되었으며 (tmax: 1~2 시간) 높은 절대 생체이용률을 나타냄 (랫트: 92%, 원숭이: 80%). 마우스, 랫트, 및 원숭이에서 광범위한 혈관 외 분포를 나타냈으며, 신속하고 광범위하게 뇌로 침투함. 뇌/혈장 AUC 비는 9-16 범위임. 인체에서 주요 대사체는 산화성 N-dealkylation (NW-1689)임

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: (미국/유럽) 1상 21건, 2상 10건, 3상 8건, (일본) 1상 3건, 2/3상 1건, 3상 1건)
- 한국인이 참여한 임상시험은 SETTLE study 임(한국인 52명, 전체 시험대상자 대비 9.5%)

단계	임상시험번호; 시험목적	시험디자인	투여용법	시험자 수
일본에서 실시한 임상시험				
1상	ME2125-1: 건강한 시험대상자를 대상으로 생체이용률 및 안전성 평가	단일기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조	50, 100, 200mg 또는 위약을 단회투여, 반복투여(7일)	60명
1상	ME2125-2: 건강한 시험대상자에서 2가지 제형에 대해 생물학적동등성	단일기관, 무작위, 공개, 2X2	50mg, 단회, 경구 투여	24명
1상	ME2125-5: 건강한 시험대상자에서 음식의 영향 평가	단일기관, 무작위, 공개, 2X2	공복 또는 식후조건에서 50mg, 단회, 경구 투여	8명
2/3상	ME2125-3: 약효소진 현상을 나타내는 PD 환자를 대상으로 Safinamide의 유효성과 안전성	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군	50, 100mg 또는 위약을 총 24주 경구 투여	406명
3상	ME2125-4: 장기간 연장시험	다기관, 공개	최대 5주까지 50mg 경구투여 후 100mg으로 증량할 수 있음 (총 52주)	203명
미국/유럽에서 실시한 임상시험				
1상	EMR-022: 건강한 지원자에서 생체이용률 및 음식의 영향	단일기관, 무작위, 공개, 3X3	50mg, 단회, 경구 또는 정맥 투여	14명
1상	IPAS-257: 건강한 지원자에서 음식의 영향	단일기관, 무작위, 공개, 2X2	공복 또는 식후조건에서 50mg, 단회, 경구 투여	6명
1상	EMR-021: 건강한 지원자에게 2가지 제형에 대해 생물학적동등성	단일기관, 무작위, 공개, 2X2	100mg, 단회, 경구 투여	30명
1상	IPAS-194: 건강한 지원자에게 약동학, 약력학(MAO-A 및 MAO-B 억제), 내약성	단일기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 5X5	2.5, 5, 10mg/kg 또는 위약을 단회 경구 투여	8명
1상	IPAS-215: 건강한 지원자에게 약동학, 약력학(MAO-B 억제), 내약성	단일기관, 공개	25, 50, 75, 150ug/kg 단회투여 2.5, 5mg/kg을 반복(7일) 경구 투여	16명
1상	IPAS-231: 건강한 지원자에게 약동학, 약력학(MAO-B 억제), 내약성	단일기관, 공개	25, 50, 75, 150ug/kg 단회투여 1.25mg/kg을 반복(7일) 경구 투여	9명
1상	CRO-033: 건강한 지원자에게 질량 균형, 약동학 및 대사경로	단일기관, 공개	400mg ¹⁴ C-사피나미드 단회, 경구 투여	6명

1상	EMR-025: 신장애 환자에서 약동학 평가	단일기관, 공개, 평행군	50mg, 단회, 경구 투여	24명
1상	28696: 간장애 환자에서 약동학 평가	단일기관, 공개, 평행군단회투여	50mg, 단회, 경구 투여	24명
1상	IPAS-254: 건강한 고령자 지원자에게 약 동학, 약력학(MAO-B 억제 및 콜린에스테 라아제 활성), 내약성	단일기관, 무작위, 공개, 3X3	300, 600ug/kg, 위약 단회, 경구 투여	7명
1상	28778: 건강한 지원자를 대상으로 케토코 나졸과의 약물상호작용 평가	단일기관, 무작위, 공개, 2X2	A; 1일 사피나미드 100mg, 단회, 경구 투여 B; 1일 사피나미드 100mg 단회투여 -2일부터 4일까지 총 6일간 케토코나졸 1일 2회 200mg 반복	14명
1상	EMR-026: 건강한 지원자를 대상으로 카 페인과 미다졸람과의 약물상호작용 평가	단일기관, 순차적 디자인의 공개시험	1일~14일간 사피나미드 100m 반복 투여, 카페인 200mg -2일, 1일, 14일 단회 투여, 미다졸람 -2일, 14일 단회 투여	16명
1상	EMR-027: 건강한 고령자 지원자를 대상 으로 레보도파와의 약물상호작용 평가	단일기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 2X2	100mg 레보도파/25mg 카르비도파 TID 6일 반복투여/ 사피나미드 100mg 또는 위약 6일 반복투여	24명
1상	CRO-296: 건강한 지원자를 대상으로 디 클로페낙과의 약물상호작용 평가	단일기관, 무작위, 공개, 2X2	디클로페낙 50mg 단일투여군 대비 디클로페낙 50mg + 사피나미드 200mg 병용투여군	24명
1상	CRO-318: 건강한 지원자를 대상으로 로 수바스타틴과의 약물상호작용 평가	단일기관, 공개	1일 로수바스타틴 20mg 단회투여 5~15일 사피나미드 100m 반복투여 12일 로수바스타틴 20mg + 사피나미드 100m 단회투여	24명
1상	28559: 건강한 지원자를 대상으로 QTc 간격 연장 평가	단일기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 활성대조약은 공개로 진행	사피나미드 100, 350mg, 위약을 1~6일 반복투여, 목시플록사신은 1~5일간 위약 투여 후 6일째 400mg 단회투여	240명
1상	IPAS-268: 건강한 지원자를 대상으로 Tryamine pressor 영향에 대한 증강 효과	단일기관, 공개, 2기간, 위약대조	기간 1: 위약 투여 기간 2: 사피나미드 2mg/kg 단회 투여 - 매 기간 후 3시간에 0.5~6.0mg Tryamine 정맥 투여	8명
1상	CRO-101: 건강한 지원자를 대상으로 Tryamine pressor 영향에 대한 증강 효과	단일기관, 공개	사피나미드 300mg 6일 또는 7일간 반복투여, 5~7일에 50~200mg Tryamine 경구 투여	21명
1상	28558: 건강한 지원자를 대상으로	단일기관, 무작위,	사피나미드 100,	89명

	Tryamine pressor 영향에 대한 증강 효과	이중눈가림, 위약 및 활성대조, 평행군	350mg, 위약, 활성대조(페넬진, 셀레길린)을 1~16일 반복투여, 1~16일에 100~700mg Tryamine 경구 투여	
1상	006: 건강한 지원자를 대상으로 경두개 자기 자극법 후 운동피질에서 전기생리학적 현상에 대한 조절 작용	파트A: 단일기관, 이중눈가림, 위약대조, 4X4 파트B: 단일기관, 공개	사피나미드 0.5, 1, 2, 4mg/kg, 위약 단회투여 사피나미드 1, 2mg/kg 7일 반복투여	12명
1상	IPAS-302: 건강한 지원자를 대상으로 파라세타몰과 비교한 진통제 활성	단일기관, 무작위, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 3X3	사피나미드 1.5mg/kg, 위약, 파라세타몰 단회투여	6명
2a상	28780: 파킨슨병 환자를 대상으로 레보도파와의 약물상호작용 평가	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 2X2	100mg 레보도파/25mg 카르비도파 TID 6일 반복투여/ 사피나미드 100mg 또는 위약 6일 반복투여	24명
2a상	EMR-023: 파킨슨병 환자를 대상으로 레보도파로 유도된 운동이상증 평가	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군	사피나미드 (100~300mg) 또는 위약 66일 반복투여	26명
2상	28849: 파킨슨병 환자를 대상으로 도파민 수송체 점유율 평가	단일기관, 공개	사피나미드 (100~300mg) 6주 반복투여	5명
2상	004: 파킨슨병 환자를 대상으로 위약 대조 탐색적 유효성 평가	단일기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조	사피나미드 0.25, 0.5, 0.75mg/kg, 위약 12주 반복투여	24명
2상	009: 초기 파킨슨병 환자를 대상으로 위약 대조 탐색적 유효성 평가	다기관, 다국가, 무작위, 이중눈가림, 위약대조	사피나미드 0.5, 1.0mg/kg, 위약 12주 반복투여	168명
2상	012: 파킨슨병 환자를 대상으로 약동학, 내약성 및 안전성 평가	단일기관, 공개	100, 150 또는 200mg을 titration 6주, 연장 96주 경구 투여	25명
2상	005: 뇌전증 수술을 기다리는 시험대상자를 대상으로 내약성 평가	단일기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조	사피나미드 1.0mg/kg 또는 위약, 1주 반복투여	5명
2상	010: 뇌전증 수술을 기다리는 시험대상자를 대상으로 내약성 및 항경련제와의 잠재적 상호작용 평가	다기관, 공개, 용량 증가 시험	사피나미드 50, 100, 200 또는 300mg을 titration 8주, 유지 4주 경구 투여	43명
2상	013: 특발성 하지불안 증후군 시험대상자 대상으로 안전성 및 내약성 평가	단일기관, 공개, 비대조 고정 용량 시험	사피나미드 100mg, 2주 반복투여	10명
2상	EMR-024: 파킨슨병 환자를 대상으로 위약 대조 임상시험	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험	사피나미드 100mg 또는 위약, 24주 반복투여	103명
3상	016: 운동동요가 있는 파킨슨병 환자를 대상으로 유효성 및 안전성 평가	다기관, 다국가, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험	사피나미드 50, 100mg 또는 위약, 24주 반복투여	669명
3상	SETTLE: 운동동요가 있는 파킨슨병 환자를 대상으로 유효성 및 안전성 평가	다기관, 다국가, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군	사피나미드 50~100mg 또는 위약,	549명 -한국인

	* 한국인 참여	위약대조, 평행군 시험	24주 반복투여	52명
3상	015: 초기 파킨슨병 환자를 대상으로 유효성 및 안전성 평가	다기관, 다국가, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험	사피나미드50~100mg, 150~200mg 또는 위약, 24주 반복투여	270명
3상	017: 015 시험의 연장시험	다기관, 다국가, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 12개월 연장	사피나미드50~100mg, 150~200mg 또는 위약, 12개월 반복투여	227명
3상	MOTION: 초기 파킨슨병 환자를 대상으로 유효성 및 안전성 평가	다기관, 다국가, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험	사피나미드50, 100mg 또는 위약, 24주 반복투여	679명
3상	MOTION-EXT: MOTION 시험의 연장시험	다기관, 다국가, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험	사피나미드50, 100mg 또는 위약, 78주 반복투여	507명
3상	018: 016 시험의 연장시험	다기관, 다국가, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험	사피나미드50, 100mg 또는 위약, 78주 반복투여	544명
3상	Open Label Extension: 018, MOTION-EXT, SETTLE, EMR-024, EMR-023 또는 28780에 대한 연장시험	다기관, 다국가, 공개		964명

6.3. 생물약제학시험

- 일본 개발 프로그램에는 비-일본 시장 제형인 RC candurin 정제를 첫 제1상 시험에 사용했다 (ME2125-1). 이후 일본 시장 신청을 위해 BE용 Meiji 정제를 개발함. 또한 안정성을 개선하기 위해 BE용 Meiji 정제에서 필름 코팅 방식을 변경해 신청용 Meiji 정제를 개발하고 제2/3상 및 제3상 시험에 최종 제형으로 사용함 (ME2125-3 및 ME2125-4).

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 흡수 : 단회 및 반복 경구 투여 후 사피나미드는 신속하게 흡수되어 공복 상태에서 투여 후 1.8-2.8시간 사이에 t_{max}에 도달함. 절대 생체이용률이 높아 (약 95%) 경구 투여 후 사피나미드가 거의 완벽하게 흡수되며 초회 통과 대사는 미미하였음. 사피나미드의 높은 흡수율로 인해 사피나미드는 고투과성 약물로 분류됨
- 분포 : 정상 상태 분포 용적 (V_{ss})은 165 L (V_z 174 L)로서 혈량의 2.3배(평균 체중 71 kg의 근사값). 이는 사피나미드가 전신에 널리 분포함을 의미함. 이는 사피나미드의 지질 친화성과 높은 세포막 투과성, 그리고 후속 리소좀 트래핑 (lysosomal trapping)과 일치함(EMR701165-022). 사피나미드 및 3개 대사체 NW-1153, NW-1689 및 NW-1689 AG의 비공유 혈장 단백질 결합을 in vitro 동물 및 인간 혈장에서 평가 시 평가한 농도 범위는 임상 배경에서 관찰되는 in vivo 혈장 농도를 포함함. 인간 혈장에서 단백질 결합 정도는 농도 독립적이었으며 미결합 분율은 11-12% (사피나미드), 25-29% (NW-1153), ≤0.2% (NW-1689) 및 2.6% (NW-1689 acyl glucuronide, NW-1689 AG)였음
- 대사 : 혈장 추출물에서 주요 방사성 요소는 사피나미드 모체로서 AUC₀₋₂₄가 총 방사능 AUC₀₋₂₄(AUCTR)의

~30%를 차지함. 주요 순환 대사체는 NW-1689로 확인되었으며 AUCTR의 ~30%를 차지함. 2개 부수적인 대사체 NW-1199 및 NW-1153이 확인되었으며 각각 AUCTR의 ~2% 및 ~1%를 차지함. 투여량의 5-7%만 48-72시간 내에 소변에서 미변화체로 확인됨

- 배설 : 총 클리어런스가 4.6 L/h로 결정되었으므로 사피나미드는 낮은 청소율 약물로 분류됨(EMR701165-022). 배설 반감기가 20-26 h 범위 내에 있으므로 1일 1회 투여 가능. mass balance시험에서 약 78%의 방사능이 192시간 내 회수됨(소변 76%, 대변 1.5%). 사피나미드는 광범위하게 대사됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령, 성별, 인종에 따른 임상적으로 유의한 영향은 확인되지 않음
- 신장에 환자 : 사피나미드 50 mg 단회 경구 투여 약동학을 정상 신 기능 시험대상자 (eGFR >90 mL/min), 중등증 신 장애 시험대상자 (eGFR 30~59 mL/min), 및 중증 신 장애 시험대상자 (eGFR <30 mL/min 및 혈액 투석을 요하지 않음)에서 비교함 (시험 EMR-025). 중등증 및 중증 신 장애 시험대상자에서 C_{max} 및 AUC_{0-∞}는 정상 신 기능 시험대상자와 동등하여, 신 장애가 사피나미드의 약동학에 영향을 미치지 않음을 확인함
- 간장애 환자 : 사피나미드 총 노출(AUC)은 간장애 정도에 따라 증가했으나 C_{max} 값은 간장애 시험대상자와 건강한 시험대상자에서 동등했음(간장애 환자에서 반감기가 더 길고 전신 청소율이 더 낮게 나타남). 경증 간장애 환자(Child-Pugh A)는 용량 조절이 필요하지 않으나 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)에서 사피나미드 노출이 80% 증가하여 낮은 용량을 투여할 것이 권장됨

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 식이, 약물 상호작용(DDI) 평가에서 임상적으로 유의한 영향은 확인되지 않음.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 3개의 3상 임상시험에서 간헐적 샘플링을 통하여 약동학 자료 분석 (016, 27918(MOTION), 27919(SETTLE))한 결과, 개별 TEAE발생률, 활력징후, ECG, 실험실 파라미터 등 변화는 위약과 비교해서 사피나미드군에서 임상적으로 의미 있는 영향은 없었음, 집단 약동학 모델에서 추정된 환자에서 사피나미드의 경구 청소율 및 겔보기 분포용적은 건강한 자원자에서 얻은 값과 동등함(각각 4.7-5.8L/h, 150-200L 범위)

6.4.5. 약력학시험(PD)

- MAO-B 활성 억제 : 치료 용량과 가까운 50, 100, 및 200 mg의 사피나미드를 건강한 일본인 성인 시험대상자에 단회 투여 시 혈소판 MAO-B 활성이 신속하게 100% 억제됨. 이후 100% 억제는 50 mg 투여 후 48시간까지, 100 및 200 mg 투여 후 72시간까지 유지되었으나 50, 100, 및 200 mg 투여 후 168시간 무렵 억제는 각각 50.5%, 46.6%, 및 20.8%로 감소함. 사피나미드 50, 100, 및 200 mg 반복 투여로 혈소판 MAO-B 활성의 100 % 억제가 모든 용량에서 최종 투여 후 72시간까지 유지되었으나 최종 투여 후 168시간 무렵 억제는 각각 52.9%, 26.8%, 및 23.8%로 감소함 (시험 ME2125-1).
- 사피나미드가 혈소판 MAO-B 활성을 투여 후 즉시 용량 의존적이고 선택적인 방식으로 억제하며 시간이 경과하면서 혈장 농도가 감소하면 억제 효과도 사라짐을 보여줌
- QT/QTc 간격에 대한 영향 : 건강한 비-일본인 성인 시험대상자에 사피나미드 100 및 350 mg 반복 투여 시 QTc 간격이 길어지지 않았으며 QTc 간격이 짧아지는 경향이 있었음 (시험 28559). 가장 큰 QTc 간격의 단축

은 투여 후 1시간에 관찰되어 (각각 - 5.4 msec 및 - 15.5 msec) 효과의 용량 의존적인 증가를 나타냄. 사피나미드 50~100 mg을 건강한 일본인 성인 시험대상자에 반복 투여한 경우에도 QT/QTc 간격이 약간 단축됨 (시험 ME2125-1).

- 티라민과의 상호작용 : 사피나미드 100 및 350 mg의 MAO-A 억제제가 티라민 복용의 승압 효과에 미치는 영향을 위약군, 양성 대조군 (phenelzine 30 mg/day), 및 비교군 (selegiline 10 mg/day)을 이용해 평가함 (시험 28558). 사피나미드 100 및 350 mg 군에서 티라민 승압 효과가 위약군에 비해 각각 1.6 배 및 1.8 배 증가함. 사피나미드는 유효량 (100 mg) 인접 용량에서 티라민 승압 효과를 증가시킬 가능성이 있으며, 이 영향은 용량 의존성적인 경향을 나타냄.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 도파민 효현제 부가 요법에 대해 3상 2건, 레보도파 부가 요법과 관련하여 3상 2건, 2/3상 1건 실시함

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	N	투여 기간	평가항목	결과
§ Efficacy : 도파민 효현제에 대한 부가요법								
2/3a	NW-1015/009 (용량결정시험)	위약대조 이중맹검 용량결정 DA부가요 법 3-평행군 12주	초기PD환자 *운동동요없음	(고정용량) 0.5mg/kg/일 1.0mg/kg/일 위약	55 56 56	12주	1차: UPDRS III반응자 (30%이상 개선) (로지스틱회귀분석 이용) 2차: UPDRS III점수가48주 반응자(30%개선) UPDRS II 및 III평균변화 CGI-C 중증도 및 변화 HAMD 평균변화	ITT집단에서 반응자 비율은 1.0mg/kg/day투여군 이 위약에 비해 유 의하게 높음 mITT집단에서 UPDRS III 및 UPDRS II+III이 0.5 및 1.0 mg/kg/day 에서 위약과 비교시 통계적으로 유의한 개선 나타남
3상	NW-1015/015 저용량과 고용 량 범위의 사 피나미드 부가 요법의 안전성 및 유효성 평 가	위약대조 이중맹검 무작위배정 3-평행군	초기 PD환자, 운동동요 비 발현자	50-100mg/일 150-200mg/일 위약	90 89 90	24주	1차: UPDRS III 변화 (MMRM분석이용) 2차: CGI-C의 변화 UPDRS III(30%개선), CGI-C, 일상활동 (UPDRS II), 삶의질(EuroQoL)에 근거한 반응자 비율	50-100mg/day군은 UPDRS III 총점의 변 화에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으나 150-200mg군은 통계 적으로 유의하지 않 았음
3상 (연장)	NW-1015/017 (015시험의 연 장시험) 12개월 장기 안 전성 평가	위약대조 이중맹검 3-평행군	초기 PD환자, 운동동요 비 발현자	50-100mg/일 150-200mg/일 위약	80 69 78	48주	1차 : 치료를 필요로 하기까지의 시간(Cox proportional hazard model) 2차 : UPDRS III 변화 및 반응률, CGI-C 변화 등	50-100mg/day투여결 과 최대 1.5년 투여 후 운동증상, 일상활 동 및 삶의 질에서 유의한 개선 나타남
3상	27918 (MOTION) 저용량(50)과 고용 량(100)의 사피나미 드를 초기 특발성 PD환자에서 도파 민효현제 단독요법 에서 부가요법시 안전성유효성 평가	위약대조 이중맹검 DA부가요 법 무작위배정 3-평행군	초기 PD환자, 운동동요 비 발현자	50mg/day 100mg/day 위약	227 227 225	24주	1차: 기저치로부터 UPDRS III수치 변화(ANCOVA-LOCF 분석) · DA 단독군 하위그룹: 666명 2차: UPDRS II, 인지, CGI-S, CGI-C,	ITT분석: 100mg투여 군에서만 위약대비 통계적으로 유의하지 않은 개선 나타남 mITT분석: 100mg투 여군에서 위약대비 통계적으로 유의한 개선 나타남

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	N	투여 기간	평가항목	결과
							UPDRS III반응자, QoL(EQ-5D, PDQ-39)	
§ Efficacy : 레보도파에 대한 부가요법(레보도파 단독 또는 다른 PD약물과 레보도파의 병용요법에 대한)								
3상	NW-1015/016 저용량과 고용량의 사파나미드를 운동동요가 있는 특발성 PD환자에서 안정성용량의 레보도파와 도파민 효능제와 항콜린제에 대한 부가요법시 안전성유효성 평가	위약대조 이중맹검 L-도파 부가요법 무작위배정 3-평행군	중기-후기PD 환자, 운동동요발환자	50mg/day 100mg/day 위약	223 224 222	24주	1차: 기저치로부터 일일 “on time” 변화량 (MMRM 분석 이용: on-treatment) 2차: 일일 “OFF” 시간의 감소, 첫 아침 L-dopa 복용 후 “off” 시간, 인지, “on time” 시 DRS, “on time” 의 UPDRS II, III, IV, CGI-C, CGI-S. L-도파 용량 감소, PDQ-39	50 및 100mg/day투여군에서 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 큰 변화 나타남
3상 (연장)	NW-1015/018 (016의 연장 시험) 18개월 장기 안전성 및 유효성 평가 시험	위약대조 이중맹검 L-도파 부가요법 3-평행군	중기-후기PD 환자, 운동동요발환자	50mg/day 100mg/day 위약	189 180 175	18개월	1차: ON TIME 동안의 DRS변화 (MMRM) 2차 : Off time의 감소, On time의 UPDRS II, III 변화, CGI 개선 비율, PDQ-39 점수 변화	ITT: 50, 100mg/day 군에서 위약과 유의한 차이가 없었음 016/018통합분석: MMRM 및 ANCOVA 분석의 50, 100mg투여군에서 위약에 비해 on time에서 통계적으로 유의한 이익을 나타냄
3상	EMR27919 (SETTLE) * 한국인 참여 (한국인 52명, 전체 시험대상자 대비 9.5%)	이중맹검 위약대조 L-도파 부가요법 2-평행군	중기-후기PD 환자, 운동동요발환자	50-100mg/day 위약	274 275	24주	1차: 기저치로부터 일일on time의 변화(ANCOVA-LOCF) emd 2차: off time의 감소, 첫 아침 l-dopa 용량 후 off time, 인지, on time의 DRS, on time의 UPDRS II, III, CGI-C, CGI-S	평균 on time은 두 투여군 모두 시간경과에 따라 위약에 비해 증가함 off time 평균 및 아침 l-dopa 용량 후 off time, 평균 UPDRS III, CGI에서 위약대비 통계적으로 유의한 개선 나타남.
2/3상 일본	ME2125-3: 약 효소진 현상을 나타내는 PD 환자를 대상으로 Saffinamide의 유효성과 안전성	위약대조 이중맹검 L-도파 부가요법 3-평행군	중기-후기PD 환자, 운동동요발환자	50mg/day 100mg/day 위약	131 128 136	24주	1차 : 기저치로부터 일일 ON TIME의 변화 (ANCOVA-LOCF) 2차 : off time의 감소, on time의 UPDRS	평균 on time은 두 투여군 모두 시간경과에 따라 위약에 비해 증가함 off time, UPDRS III에서 위약대비 통계적으로 유의한 개선 나타남.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

: 레보도파 부가요법과 관련하여 미국/유럽에서 2건의 3상(016, SETTLE)을 실시하였으며, 일본에서 1건의 2/3상 (ME2125-3)을 실시함

1) ME2125-3 Study : A phase II/III, double-blind, placebo-controlled study of ME2125 in patients with Parkinson's disease with wearing off phenomenon (2015.11.24.~2017.12.26.)

- 유효성 결과

- 1차 유효성평가변수인 '시험대상자 일지를 토대로 산출된 베이스라인 대비 24주 시점의 ON time 변화량' 에서 두 용량에서 유의한 효과 관찰됨(위약; -0.17시간, 50mg/d; 1.22시간, 100mg/d; 1.49시간).
- 2차 유효성평가변수인 '시험대상자 일지를 토대로 산출된 베이스라인 대비 DB 종료시점의 OFF time 변화량' 에서 두 용량에서 유의한 효과 관찰됨(위약; -0.01, 50mg/d; -1.25, 100mg/d; -1.73시간).

- 안전성 결과

- 23주 이상 투여받은 환자 비율은 위약군에서 80.1%, 50mg/d 투여군에서 90.2%, 100mg/d 투여군에서 88.6%이며, 모든 투여군에서 복약순응도는 90% 이상으로 산출됨
- 이상반응(AE) 발생률은 위약군에서 58.9%, 50mg/d 투여군에서 60.2%, 100mg/d 투여군에서 61.4%이며, 위약군 대비 2% 이상 차이를 보인 이상반응으로는 '구역, 운동이상증, 시각적 환각'이 있음
- 약물 이상반응(ADR)에서 위약군 대비 1% 이상 차이를 보인 이상반응으로는 '구역, 운동이상증, 두통, 졸음, 시각적 환각'이 있음
- 사망은 보고되지 않았으며, 약물 관련 SAE로는 위약군에서 2건, 50mg/d 투여군에서 1건(Hypoglycaemic unconsciousness), 100mg/d 투여군에서 1건(Gastric ulcer haemorrhage) 보고됨

2) 016 study : A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic

- 유효성 결과

- 1차 유효성평가변수인 '시험대상자 일지를 토대로 산출된 베이스라인 대비 24주 시점의 ON time 변화량' 에서 통계적으로 유의한 효과 관찰됨 (위약; 0.97시간, 50mg/d; 1.37시간, 100mg/d; 1.36시간)
- 2차 유효성평가변수인 '시험대상자 일지를 토대로 산출된 베이스라인 대비 DB 종료 시점의 OFF time 변화량' 에서 통계적으로 유의한 효과 관찰됨 (위약; -0.8, 50mg/d; -1.3, 100mg/d; -1.3시간).

- 안전성 결과

- 평균 노출기간은 170일(24주)이며, 모든 투여군에서 복약순응도는 99% 이상으로 산출됨
- 투여군별 AE는 유사한 비율로 관찰되며, ADR은 시험약 투여군에서 다소 증가하는 경향이 관찰되며, 100mg/d 투여군에서 SAE, AE로 인한 투여중단 비율, 사망자 수가 다소 높게 관찰됨
- 이상반응(AE) 발생률은 위약군에서 58.9%, 50mg/d 투여군에서 60.2%, 100mg/d 투여군에서 61.4%이며, 위약군 대비 2% 이상 차이를 보인 이상반응으로는 '운동이상증'이 있음
- 약물 이상반응(ADR)에서 위약군 대비 1% 이상 차이를 보인 이상반응으로는 '운동이상증'이 있으며, 1% 미만으로 차이를 보이지만 '백내장' 보고율이 다소 높음
- 총 7건의 사망이 보고되었으며, 시험약 투여군에서 약물과의 관련성이 있는 사망은 보고되지 않음

3) SETTLE Study : A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic

Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine

- 유효성 결과
 - 1차 유효성평가변수인 '시험대상자 일지를 토대로 산출된 베이스라인 대비 24주시점의 ON time 변화량'에서 통계적으로 유의한 효과 관찰됨(위약; 0.57시간, 50~100mg/d; 1.42시간)
 - 2차 유효성평가변수인 '시험대상자 일지를 토대로 산출된 베이스라인 대비 DB 종료시점의 OFF time 변화량'에서 통계적으로 유의한 효과 관찰됨(위약; -0.54, 50mg/d~100mg/d; -1.56시간, $p<0.001$).
- 안전성 결과
 - 평균 노출기간은 160일(22.9주)이며, 모든 투여군에서 복약순응도는 위약 99.5%, 시험약 100%로 산출됨
 - 시험약의 투여량을 확인하였을 때, 대부분의 환자들이 100mg/d 용량에서 유지하였음을 확인할 수 있음
 - 전반적으로 위약군과 시험약 투여군은 유사한 안전성 결과를 보임
 - 이상반응(AE) 발생률에서 위약군 대비 2% 이상 차이를 보인 이상반응으로는 '운동이상증, 낙상'이 있음
 - 약물 이상반응(ADR)에서 위약군 대비 1% 이상 차이를 보인 이상반응으로는 '운동이상증, 낙상, 상기도감염, 불면, 저마취, 소화불량'이 있음
 - 총 4건의 사망이 보고되었으며, 스크리닝 과정에서 보고된 1명을 제외한 3명의 경우에서 1명만 시험약을 투여 받았으며, 약물과의 관련성은 거의 없는 것으로 분석됨

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 간질, 특발성 하지 불안증 환자를 대상으로 2상 임상시험을 실시함

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 안전성 통합 분석 결과 실시
 - 가장 높게 보고된 이상반응은 '운동이상증'임
 - 일본 시험에서 사피나미드를 투여한 시험대상자 468명 중 1명이 (0.2%) 의사함. 사피나미드와는 관련성 없다고 평가함. 비-일본 시험에서 사피나미드를 투여한 시험대상자 1037명 중 41명이 사망함 (4.0%). 이 중 사피나미드와 관련 있다고 평가된 사망은 4 건으로서 2명 사망, 1명 빈혈, 폐 전이, 폐렴, 및 호흡 부전, 및 1명 돌연사였음
 - 중대한 이상반응 : 일본 시험에서 사피나미드를 투여한 시험대상자 468명 중 50명이 SAE를 경험함 (10.7%). 50명 중 10명이 중대한 ADR을 경험함 (2.1%). 중대한 ADR에는 운동이상증, PD 및 환시 각 2명 (0.4%) 및 위궤양, 출혈성 위궤양, 급성 간염, 수면 발작, 저혈당성 의식 불명, 망상, 불안 장애, 및 실금 각 1명 (0.2%)이 포함됨. 비-일본 시험에서 사피나미드를 투여한 시험대상자 1037명 중 214명이 SAE를 경험함 (20.6%). 이 214명 중 37명이 중대한 ADR을 경험함 (3.6%). 가장 흔한 ADR은 넘어짐 5명이었고 (0.5%), 이어 PD 3명 (0.3%) 및 사망; 과다 투여; 운동이상증; 환지; 및 물질 유도 정신 장애 각 2명임 (0.2%).

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 사피나미드는 2015년 2월 운동 동요가 있는 중기에서 말기의 특발성 PD 환자에 대한 레보도파 추가 요법을 적응증으로 하여 유럽에서 처음 승인되었고, 2018년 7월, 미국을 포함한 전 세계 15개 국에서 판매됨. 정기 안전성 업데이트 보고서 (조사 기간 2017년 8월 25일~2018년 2월 24일까지) 최신판에 따르면 시판 후 배경에서 사피나미드를 투여한 환자 수는 71,325 patient-years로 추정됨.
- 비-일본 시판 후 배경에서 2015년 2월 24일~2018년 2월 24일 사이 보고된 중대한 ADR은 355건임. 가장 흔한 반응은 상태 악화 (14건), 그 다음이 운동이상증 (11건) 및 넘어짐 및 PD (각 9건)이며 일본 시험과 비-일본 시험에서 비슷하게 나타남.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 3건의 위약 대조 확증 3상 시험(ME2125-3, 016, SETTLE)을 통해 파킨슨병 치료제의 유효성을 입증하였으며, 2건의 3상 임상시험(ME2125-4, 018)을 통해 24주의 DB 시험 종료 후 52주간의 공개, 장기간 유효성이 유지됨을 확인할 수 있음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 위약 대비 AE 보고율은 유사였으나, dyskinesia는 위약 대비 보고율이 높음. 기존 허가된 품목에 비하여 dyskinesia에 대한 안전성 우려가 크다고 판단하기는 어려움

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 3건의 3상 임상시험에서 유효성을 입증하였으며, 장기 안전성 시험을 통해 장기간 안전성 정보를 확보함, 신청품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- pivotal 임상시험인 SETTLE 시험에 한국인이 참여하였으므로, 동 결과를 토대로 가교자료설명서를 작성함 (한국인 52명 참여, 전체 시험대상자 대비 9.5%)

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments																		
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	• 50mg~700mg 범위 내에서 Cmax 및 AUC∞는 선형적 • 치료용량 범위(50, 100mg)에서 단회투여시 Cmax 및 AUC∞는 용량 비례적으로 증가됨(근거 : study No. 022, 021)																		
			<table><tr><td>용량(mg)</td><td>50mg</td><td>100mg</td><td>2.5mg/kg/d (~175mg)</td><td>5.0mg/kg/d (~350mg)</td><td>10.0mg/kg (~700mg)</td></tr><tr><td>Cmax (ng/ml)</td><td>322</td><td>646</td><td>1201</td><td>2927</td><td>6170</td></tr><tr><td>AUC∞ (ng·h/mL)</td><td>10205</td><td>19245</td><td>31799</td><td>76917</td><td>162244</td></tr></table>	용량(mg)	50mg	100mg	2.5mg/kg/d (~175mg)	5.0mg/kg/d (~350mg)	10.0mg/kg (~700mg)	Cmax (ng/ml)	322	646	1201	2927	6170	AUC∞ (ng·h/mL)	10205	19245	31799	76917	162244
			용량(mg)	50mg	100mg	2.5mg/kg/d (~175mg)	5.0mg/kg/d (~350mg)	10.0mg/kg (~700mg)													
			Cmax (ng/ml)	322	646	1201	2927	6170													
			AUC∞ (ng·h/mL)	10205	19245	31799	76917	162244													
* 반감기: 20~24시간																					
• 1.25mg/kg/d(~88mg/d), 100mg/d, 2.5mg/kg/d(~175mg/d),																					

	Less	More likely	Comments
			5.0mg/kg/d(~350mg/d), 350mg/d 용량에서 반복투여 결과 선형적인 약물동태를 나타내고 축적도 나타내지 않음 (근거 : IPAS-NW/LD-231-00, IMP28559, IPASNW/SS-215-99)
Pharmacodynamic	Flat	Steep	· 초기 PD환자에서 50-100mg/day(목표용량 100mg) 투여시 운동증상 개선에서 유의한 우월성을 나타내었으며 용량 증가에 따른 임상적 효과의 변화율은 완만한 경향을 보이거나 150-200mg/day 투여군에서 위약과 차이가 없었음 (근거 : study No. 015/017) · 중기-후기 PD환자에서 50, 100mg/day를 병용요법으로 투여시 두 용량은 표준치료보다 우월하게 나타났으며 50mg 보다 100mg가 추가적인 치료적 유익성이 있었음 (근거 : study No. 016/018)
Therapeutic range	Wide	Narrow	· 임상시험에서 50~100mg/day 범위의 유효성이 입증되었으며 고용량인 150~200mg/day에서는 높은 탈락률로 인하여 유효성을 입증에 실패하였으므로 치료역은 넓은 편이라고 사료됨 · 신기능 장애에 영향을 받지 않지만 간손상 정도에 따라 영향을 받으므로 중등도 간장애 환자는 사피나미드 노출이 약 80% 증가하였으므로 낮은 용량인 50mg 투여 필요함 (근거 : study No. 28696)
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 혈장에서 모체는 총방사능(AUC _{TR})의 ~30%로 존재하며, 주요 대사체(~30%)인 NW-1689는 비마이크소솜 효소인 세포질 MAO-A를 통하여 생성되고(CYP3A4는 촉매역할을 하나 부수적 역할) NW-1153은 불특정 세포질 amidase에 의함 · 대사경로가 광범위하며 간 마이크로솜 효소를 거치지 않아 유전적 다형성 가능성 낮음 (근거 : study No. CRO-02-33, Module 2.6.4)
Bioavailability	high	Low	· 절대생체이용률 : ~95%(Module 2.7.1) · 단회 및 반복 경구투여 후 신속하게 흡수되어 1.8~2.8시간 내 t _{max} 에 도달하며 초회통과대사는 미미한 것으로 보임. (근거 : study No. IPAS-NW/SS-215-99, CRO-02-33, EMR701165-021, -022)
Protein binding	Low	High	· 혈장 단백 결합률은 사피나미드에서 약 88-89%로 비결합분율이 약 11-12%이나 분포용적은 165L(혈량의 2.3배)로 전신에 널리 분포 (단백결합률이 낮은 편은 아니라고 판단) (근거 : Module 2.6.4)
Drug interaction	Little	High	· 약물상호작용 가능성은 높지 않으나 주요 병용약물과의 상호작용은 유의하지 않았음 · cytochrome P450에 의해 주로 대사되지 않고, 임상적으로 유의한 영향을 주지 않음. (근거 : Module 2.6.4)
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 전신작용을 나타냄
Inappropriate use	Little potential	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용되므로 오용 가능성 낮음
Multiple	Little	High	· l-도파, 도파민효능제와의 병용요법을 목적으로 개발한

	Less	More likely	Comments
co-medication			약물이며 파킨슨병 치료를 위한 다른 약물과도 병용 투여될 가능성이 높음

6.6.3. 가교자료평가

- 인구통계학적 베이스라인 비교: SETTLE 시험에 참여한 한국인의 베이스라인은 환자의 평균 연령이 다소 낮았으며, UPDRS part III 베이스라인 점수가 작았고(운동 증상이 상대적으로 잘 조절됨) 병용약물 사용 패턴에서 차이가 있었음
- 유효성 결과: SETTLE 시험에 참여한 한국인의 유효성 결과는 UPDRS part III 결과를 제외하고, 일본 3상 임상시험의 100mg/d 결과와 유사한 정도의 개선된 결과를 보임
- 안전성 결과 : SETTLE 시험에 참여한 한국인의 안전성 결과에서, 사피나미드 투여군의 경우 다소 낮은 TEAE 보고율이 관찰되었으나, 3개 임상시험에서의 이상반응 보고율은 유사한 것으로 사료됨. 사피나미드 50mg/d와 사피나미드 100mg/d의 안전성 프로파일을 비교하였을 때, 용량이 증가함에 따라 노출이 2배 증가함에도 50 mg 및 100 mg 사피나미드의 안전성에 있어서 의미 있는 차이가 나타나지 않음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: ICH E5 Appendix D에 따른 종합적으로 평가 시 사피나미드는 민족적 감수성을 나타낼 가능성은 전반적으로 높지 않다고 사료됨
- SETTLE시험에 한국인과 전체 집단의 임상 결과를 비교하였을 때, 한국인에서 유효성 측면에서 더 큰 효과가 관찰되었으며, 안전성 측면에서 다소 낮은 TEAE 보고율이 관찰됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 3건의 위약 대조 확증 3상 시험(ME2125-3, 016, SETTLE)을 통해 파킨슨병 치료제의 유효성을 입증하였으며, 2건의 3상 임상시험(ME2125-4, 018)을 통해 24주의 DB 시험 종료 후 52주간의 공개, 장기간 유효성이 유지됨을 확인할 수 있음
- 기존에 허가받은 MAO-B억제제(라사길린, 셀레길린)와 비교할 때, MAO-A 억제 효과가 낮아 이로 인한 부작용 우려가 낮으며, 위약 대비 안전성 프로파일이 유사하며, 위약 대비 ‘운동이상증’에 대한 이상반응 보고율이 다소 높으나, 이에 대한 안전성 우려는 크지 않음
- 또한, 가교자료와 관련하여 한국인이 참여한 SETTLE 임상시험용 의약품에서 신청하고자 하는 신청품목 사이에서 원료약품 및 분량, 제조원, 제조방법(제조공정조건 등)에 대한 변경이 있어 이에 대한 제제 간의 동등성을 확인할 수 있는 자료를 보완하여 제출받았으며, 한국인이 참여한 SETTLE 임상시험에서의 용법과 신청 용법이 상이하므로, 50mg/d의 타당성과 50mg*2정 vs 100mg*1정의 생체이용률을 비교한 자료를 제출받음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가 (2017.3.21.)
- EMA 허가 (2015.2.24.)
- 일본 허가 (2019.11.20.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 셀레길린 (마오비정), 라사길린 (아질렉트정)과의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국에자이(주)	허가일	2020.06.24.
제품명	에퀴피나필름코팅정50mg (사피나미드메실산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 2.0
주성분 및 함량	1정 중 사피나미드메실산염 65.88 mg		
효능·효과	운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
운동이상증	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사	첨부분서, 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
최기형성, 사피나미드를 투여받은 파킨슨병 환자에서 망막 변성의 위험, 중증의 간장애에서의 사용, 충동 조절 장애, MAOIs, 세로토닌성 약물 및/또는 pethidine의 병용 사용	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사	첨부분서, 환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
과거 및/또는 현재 망막 질환이 있는 환자에서의 사용, 30세 미만 및 75세 초과 환자들에서 사피나미드의 사용, 과량	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사, 추가적 의약 품 감시 활동 (Drug Utilisation Study)	첨부분서, 환자용 설명서

투여의 영향, 중증의, 장애성, 최대 용량 운동이상증 또는 2상성 운동이상증이 있거나, 예측 불가능하거나 광범위한 변동성의 운동 동요가 있는 환자, 파킨슨병의 치료로 뇌정위수술을 받은 환자, 정신 질환, 특히 정신병, 양극성 장애 또는 중증 우울증 환자에 대한 사용, 3년 초과 장기간 사용, 사피나미드에서 NW-1153으로의 대사와 관련된 아미다아제의 특이적 억제가 사피나미드의 노출을 증가시킬 수 있는지 여부		
---	--	--

- * 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방 하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)