目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

[1] Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. Pharmacotherapy. 2004;24:1295-305.

[2] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. 2012 June.

[3] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord. 2008; 23:2129-70.

[4] 藤本健一、村田美穂、服部信孝、近藤智善．大規模患者調査で明らかになったパーキンソン病の薬物治療の実態．BRAIN and NERVE．2016;68:1087-98.

[5] 柳澤信夫．厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班 1995 年度研究報告書．1996.

[6] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-4

[7] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol 1999;56:33-9.

[8] 難病情報センター．パーキンソン病（指定難病 6）．[redacted]年[redacted]月[redacted]日閲覧．http://www.nanbyou.or.jp/entry/169.

[9] Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. Neuroepidemiology. 2009;32:263-9.

[10] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006;5:525-35.

[11] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編集．日本神経学会監修．パーキンソン病治療ガイドライン 2011．医学書院．2011．（添付なし）

[12] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:5-15.

[13] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66:983-95.

[14] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology. 2001;56:S1-S88.

[15] 日本神経学会治療ガイドライン．パーキンソン病治療ガイドライン 2002．（添付なし）

[16] 永井将弘．薬剤承認用量、使用量の国際的相違．臨床薬理．2011;42:59-60.

[17] Mizuno Y, Kondo T, the Japanese Istradefylline Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28:1138-41.

[18] Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R, et al. Zonisamide improves wearing-off in parkinson's disease: a randomized, double-blind study. Mov Disord. 2015;30:1343-50.

[19] The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004;351:2498-508.

[20] 三輪英人. プラセボの効果-特にパーキンソン病における効果について-. 臨床薬理. 2009;40:145-50.

[21] Strelow JM. A perspective on the kinetics of covalent and irreversible inhibition. J Biomol Screen. 2017;22:3-20.

[22] Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The "ON-OFF" phenomenon in Parkinson's disease relation to levodopa absorption and transport. N Engl J Med. 1984;310:483-8.

[23] 山本光利. レジデントのためのパーキンソン病ハンドブック. 中外医学社. 2014. (添付なし)

[24] 山本光利. GP・レジデントのためのパーキンソン病テキストブック. アルタ出版. 2012. (添付なし)

[25] 協和発酵キリン株式会社. パーキンソン病サポートネット. [redacted]年[redacted]月[redacted]日閲覧. http://www.kyowa-kirin.co.jp/parkinsons/qa/q04_1.html.

[26] 澤田康文、佐田宏子、大谷壽一. 食が薬の作用部位での働きを減弱させる a) 薬と高蛋白食 (アミノ酸). 医薬ジャーナル. 2004;40:1019-22.

[27] Hauser RA, Auinger P; Parkinson Study Group. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26:813-8.

[28] Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. Parkinsons Dis. 2014;2014:467131.

[29] Rasagiline mesylate. [Approval letter]. Food and drug administration. 2004 July.

[30] Rasagiline mesylate. [EU Risk Management Plan (EU-RMP)]. Haarlem, The Netherlands:Teva B.V., 2017 March.

[31] エフピーOD 錠 2.5 添付文書 エフピー株式会社 2015 年 12 月改訂 (第 9 版). (添付なし)

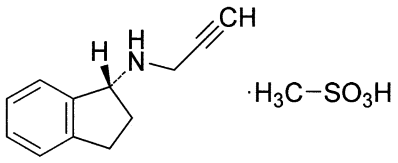
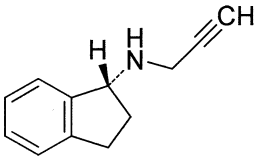
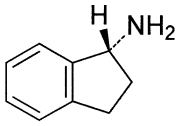
目次

略号一覧表 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 食事の影響試験／海外（TVP-1012/421 試験）（参考資料） 10
2.7.6.2 バイオアベイラビリティ試験／海外（TVP-1012/423 試験）（参考資料） 19
2.7.6.3 生物学的同等性試験／海外（TVP-1012/427 試験）（評価資料） 29
2.7.6.4 薬物動態に及ぼす人種の影響の検討／海外（TVP-1012-PK-10002 試験）（評価資料） 40
2.7.6.5 吸収、分布、代謝、排泄の検討／海外（TVP-1012/422 試験）（参考資料） 71
2.7.6.6 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験／海外（TVP-1012/424 試験）（参考資料） 81
2.7.6.7 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験／海外（TVP-1012/425 試験）（参考資料） 93
2.7.6.8 中等度腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験／海外（TVP-1012/433 試験）（参考資料） 108
2.7.6.9 シプロフロキサシンとの薬物相互作用試験／海外（TVP-1012/426 試験）（参考資料） 119
2.7.6.10 テオフィリンとの薬物相互作用試験／海外（TVP-1012/430 試験）（参考資料） 128
2.7.6.11 レボドパ／カルビドパとの薬物相互作用試験／海外（TVP-1012/PD-201 試験）（参考資料） 142
2.7.6.12 QT/QTc 評価試験／海外（TQT-TVP-1012-121 試験）（評価資料） 155
2.7.6.13 チラミンを併用投与したときの収縮期血圧への影響を検討する臨床薬理試験／海外（TVP-1012/P94159 試験）（参考資料） 173
2.7.6.14 チラミンの影響及び TVP-1012 の MAO-B 選択的阻害性を評価する臨床薬理試験／海外（TVP-1012-120-TYR 試験）（参考資料） 186
2.7.6.15 レボドパ投与中のパーキンソン病患者におけるチラミンとの薬力学的薬物相互作用試験／海外（TVP-1012/132 試験）（参考資料） 226
2.7.6.16 第 2 相用量設定試験／海外（TVP-1012/112 試験）（参考資料） 243
2.7.6.17 第 2 相試験／海外（TVP-1012/231 試験）（参考資料） 256
2.7.6.18 第 2/3 相検証試験／国内（TVP-1012/CCT-002 試験）（評価資料） 272
2.7.6.19 第 3 相検証試験／海外（TVP-1012/133 試験）（評価資料） 395
2.7.6.20 第 3 相検証試験／海外（TVP-1012/122 試験）（評価資料） 607
2.7.6.21 第 3 相検証試験／国内（TVP-1012/CCT-001 試験）（評価資料） 752
2.7.6.22 第 3 相検証試験／海外（TVP-1012/232 試験）（参考資料） 818
2.7.6.23 ドパミンアゴニストとの併用試験／海外（TVP-1012/PM103 試験）（参考資料） 913
2.7.6.24 第 3 相継続長期投与試験／海外（TVP-1012/135 試験）（参考資料） 938
2.7.6.25 第 3 相継続長期投与試験／海外（TVP-1012/123 試験）（参考資料） 967

目次（続き）

2.7.6.26 第 3 相長期投与試験／国内（TVP-1012/OCT-002 試験）（評価資料） 998
2.7.6.27 第 3 相継続長期投与試験／海外（TVP-1012/135A 試験）（参考資料） 1157
2.7.6.28 第 3 相継続長期投与試験／海外（TVP-1012/124 試験）（参考資料） 1219
2.7.6.29 第 3 相継続長期投与試験／国内（TVP-1012/OCT-001 試験）（評価資料） 1235
2.7.6.30 第 3 相継続長期投与試験／海外（TVP-1012/233 試験）（参考資料） 1289

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TVP-1012	Rasagiline Mesylate ラサギリンメシル酸塩 （JAN）		原薬
ラサギリン	Rasagiline ラサギリン		フリー体
1-アミノインダン	-		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ADL	activities of daily living〔日常生活動作〕
AIDS	acquired immune deficiency syndrome〔後天性免疫不全症候群〕
ALP	alkaline phosphatase 〔アルカリホスファターゼ〕
ALT	alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
AST	aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AUC	area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
BDI	beck depression inventory〔ベックうつ評価尺度〕
BMI	body mass index〔体格指数〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL	total body clearance〔全身クリアランス〕
C_{max}	maximum observed plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
C_{min}	minimum observed plasma concentration〔最小血漿中濃度〕
COMT	catechol-*O*-methyltransferase〔カテコール-*O*-メチル基転移酵素〕
COSTART	coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms
CPMP	committee on proprietary medicinal products〔欧州共同体専売医薬品委員会〕
CV	coefficient of variation〔変動係数〕
CYP	cytochrome P450〔チトクローム P450〕
DHPG	dihydroxyphenylglycol〔ジヒドロキシフェニルグリコール〕
DSM-IV	diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition 〔精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版〕
ECG	electrocardiogram〔心電図〕
FDA	food and drug administration〔米国食品医薬品局〕
FSH	follicle stimulating hormone〔卵胞刺激ホルモン〕
GCP	good clinical practice〔医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令〕
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase〔ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ〕
HBc	hepatitis B core〔B 型肝炎コア〕
HBs	hepatitis B surface〔B 型肝炎表面〕
HBV	hepatitis B virus〔B 型肝炎ウイルス〕
hCG	human chorionic gonadotropin〔ヒト絨毛性ゴナドトロピン〕
HCV	hepatitis C virus〔C 型肝炎ウイルス〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
ICH	international conference on harmonisation〔日米 EU 医薬品規制調和国際会議〕
ITT	intention-to-treat
IV	intravenous injection〔静脈内投与〕
JAN	japanese accepted name〔（日本の）医薬品一般的名称〕
K_{el}	elimination rate constant〔消失速度定数〕
λ_z	terminal elimination rate constant〔見かけの消失相の消失速度定数〕
ln	logarithm natural〔自然対数〕
LOCF	last observation carried forward
LS mean	least squares mean〔調整済み平均値〕
MAO	monoamine oxidase〔モノアミン酸化酵素〕
MAO-A	monoamine oxidase type A〔モノアミン酸化酵素-A〕
MAO-B	monoamine oxidase type B〔モノアミン酸化酵素-B〕
MAV	markedly abnormal value
Max	maximum〔最大値〕
MDS	movement disorders society〔パーキンソン病・運動障害疾患学会〕
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities/japanese version 〔ICH 国際医薬用語集日本語版〕
Min	minimum〔最小値〕
MMSE	mini-mental state examination〔ミニメンタルステート検査〕
MRT	mean residence time〔平均滞留時間〕
NYHA	new york heart association〔ニューヨーク心臓協会〕

略号	略していない表現又は説明
PDQ-39	parkinson's disease questionnaire-39〔パーキンソン病 生活の質に関する質問票〕
PD-QUALIF	parkinson's disease quality of life scale
PPS	per protocol set〔治験実施計画書に適合した対象集団〕
PT	preferred term〔基本語〕
PTE	pretreatment event〔同意取得後、治験薬の投与開始までに患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと〕
QOL	quality of life〔生活の質〕
QTc	QT interval corrected for heart rate〔心拍数で補正した QT 間隔〕
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the bazett method〔Bazett 式で補正した QT 間隔〕
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the fridericia method〔Fridericia 式で補正した QT 間隔〕
QTcI	QT interval corrected for heart rate using the individual method〔被験者ごとの心拍数で補正した QT 間隔〕
R	accumulation ratio〔累積係数〕
SAE	serious adverse event〔重篤な有害事象〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SE	standard error〔標準誤差〕
SEM	standard error of the mean〔平均値の標準誤差〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
SOP	standard operating procedures〔標準業務手順書〕
SS	steady state〔定常状態〕
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life〔見かけの消失相の消失半減期〕
t_{max}	time to reach C_{max}〔最高血漿中濃度到達時間（Cmax に到達する時間）〕
TYR	tyramine〔チラミン〕
TYR30	tyramine dose associated with an increase from baseline in SBP of ≥ 30 mmHg maintained for at least 3 consecutive measurements in a period of 10 minutes or more〔3 回連続測定した収縮期血圧が 10 分以上にわたりベースラインから 30 mmHg 以上上昇したときのチラミンの用量〕
UPDRS	unified parkinson's disease rating scale〔パーキンソン病統一スケール〕
V_z	volume of distribution〔分布容積〕
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration〔消失相における見かけの分布容積〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	実施地域	相	試験番号（評価／参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法 用量	例数	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	添付資料番号
1	海外	1	421 （参考）	食事の影響試験	健康成人	無作為化 非盲検 2×2クロスオーバー	TVP-1012 2 mg 1日1回 朝食後又は絶食下投与	19例	2日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.1.1-1
2	海外	1	423 （参考）	バイオアベイラビリティ試験	健康成人	無作為化 非盲検 2×2クロスオーバー	TVP-1012 2 mg 1日1回 絶食下投与 経口又は静脈内投与	14例	2日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.1.1-2
3	海外	1	427 （評価）	生物学的同等性試験	健康成人	無作為化 非盲検 2×2クロスオーバー	TVP-1012 2 mg 1日1回 絶食下投与	24例	2日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.1.2-1
4	海外	1	PK-10002 （評価）	薬物動態に及ぼす人種の影響の検討	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	TVP-1012 0.5, 1, 2 mg プラセボ 1日1回 絶食下投与	64例	10日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.3.1-1
5	海外	1	422 （参考）	吸収、分布、代謝、排泄の検討	健康成人	非盲検 単回投与	^{14}C-ラサギリン 2 mg 1日1回 絶食下投与	8例	1日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.3.1-2
6	海外	1	424 （参考）	肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	軽度又は中等度肝機能障害患者、健康成人	非盲検 反復投与 並行群間	TVP-1012 1 mg 1日1回 絶食下投与	25例	7日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.3.3-1
7	海外	1	425 （参考）	腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	軽度又は中等度腎機能障害患者、健康成人	非盲検 反復投与 並行群間	TVP-1012 1 mg 1日1回 絶食下投与	24例	7日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.3.3-2
8	海外	1	433 （参考）	中等度腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	中等度腎機能障害患者、健康成人	非盲検 反復投与 並行群間	TVP-1012 1 mg 1日1回 絶食下投与	24例	8日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.3.3-3
9	海外	1	426 （参考）	シプロフロキサシンとの薬物相互作用試験	健康成人	非盲検 反復投与	Day1～13：TVP-1012 2 mg 1日1回 Day9～13： シプロフロキサシン 500 mg 1日2回 絶食下投与	13例	13日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.3.4-1
10	海外	1	430 （参考）	テオフィリンとの薬物相互作用試験	健康成人	二重盲検 反復投与	Day1～18：テオフィリン 250～1000 mg 1日2回（Day18は1回） Day9～25：TVP-1012 1 mg、プラセボ 1日1回 絶食下投与	25例	17日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.3.4-2

番号	実施地域	相	試験番号（評価／参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法 用量	例数	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	添付資料番号
11	海外	2	PD-201 （参考）	レボドパ／カルビドパとの薬物相互作用試験	パーキンソン病患者	非盲検	第1期：TVP-1012 1 mg 1日1回 第2期：TVP-1012 1 mg 1日1回 レボドパ 100～200 mg、カルビドパ 25 mg 1日2回又は3回	26例	35日	5	[redacted]～[redacted]	5.3.3.4-3
12	海外	1	TQT-121 （評価）	QT/QTc評価試験	健康成人	無作為化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間	TVP-1012 1, 2 ,6 mg プラセボ モキシフロキサシン 400 mg 1日1回	250例	10日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.4.1-1
13	海外	1	P94159 （参考）	チラミンを併用投与したときの収縮期血圧への影響を検討する臨床薬理試験	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与 並行群間	第1期：プラセボ チラミン 50～800 mg 第2期：TVP-1012 1, 2 mg セレギリン 10 mg プラセボ チラミン 50～800 mg 絶食下投与	27例	10日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.4.1-2
14	海外	1	120-TYR （参考）	チラミンの影響及びTVP-1012のMAO-B選択的阻害性を評価する臨床薬理試験	健康成人	無作為化（各群内） 二重盲検 プラセボ対照 陽性対照 反復投与	第1期：チラミン 25～800 mg 漸増投与 絶食下投与 第2期：フェネルジン 15 mg 1日1～3回 セレギリン 5 mg 1日2回 TVP-1012 1, 2, 4, 6 mg 1日1回 絶食下投与 第3期：第2期に投与した治験薬 チラミン 5～800 mg 漸増投与 絶食下投与	179例	14又は30日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.4.1-3
15	海外	2	132 （参考）	レボドパ投与中のパーキンソン病患者におけるチラミンとの薬力学的薬物相互作用試験	レボドパ／カルビドパ投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	TVP-1012 1, 2 mg プラセボ 1日1回 朝食30分前投与 チラミン 25～75 mg 絶食下投与	20例	70日	1	[redacted]～[redacted]	5.3.4.2-1
16	海外	2	112 （参考）	用量設定試験	レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジド投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 0.5, 1, 2 mg プラセボ 1日1回 朝食30分前投与	70例	12週	12	[redacted]～[redacted]	5.3.5.1-1
17	海外	2	231 （参考）	第2相試験	レボドパの投与を受けていないパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 1, 2, 4 mg プラセボ 1日1回 朝食30分前投与	56例	10週	9	[redacted]～[redacted]	5.3.5.1-2

番号	実施地域	相	試験番号（評価／参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法 用量	例数	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	添付資料番号
18	国内	2/3	CCT-002（ブリッジング試験）（評価）	検証試験	Wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 0.5, 1 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食前又は朝食後投与	404 例	26 週	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-3
19	海外	3	133（ブリッジング対象試験）（評価）	検証試験	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 0.5, 1 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	472 例	26 週	57	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-4
20	海外	3	122（評価）	検証試験	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 ダブルダミー プラセボ対照 エンタカポン 参考対照 並行群間	TVP-1012 1 mg エンタカポン 200 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	687 例	18 週	74	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-5
21	国内	3	CCT-001（評価）	検証試験	早期パーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 1 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食前又は朝食後投与	244 例	26 週	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-6
22	海外	3	232（参考）	検証試験	早期パーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	〔プラセボ対照期〕 TVP-1012 1, 2 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	404 例	26 週	32	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-7
							〔実薬投与期〕 TVP-1012 1, 2 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	380 例	26 週			
23	海外	4	PM103（参考）	ドパミンアゴニストとの併用試験	ドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 1 mg プラセボ 1 日 1 回	328 例	18 週	69	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-8
24	海外	3	135（参考）	継続長期投与試験	TVP-1012/133 試験を完了した被験者	無作為化 二重盲検	TVP-1012 0.5, 1 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	363 例	6 ヵ月	52	[redacted] ～ [redacted]（データベースの cut-off date）	5.3.5.1-9
25	海外	3	123（参考）	継続投与試験	TVP-1012/122 試験を完了した被験者	無作為化 二重盲検 ダブルダミー	TVP-1012 1 mg エンタカポン 200 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	511 例	9 ヵ月	65	[redacted] ～ [redacted]（データベースの cut-off date）	5.3.5.1-10

番号	実施地域	相	試験番号（評価／参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法 用量	例数	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	添付資料番号
26	国内	3	OCT-002（評価）	長期投与試験	レボドパ投与中のパーキンソン病患者	非盲検	TVP-1012 1 mg 1日1回 朝食前又は朝食後投与	222例	52週	25	[redacted]～[redacted]	5.3.5.2-1
27	海外	3	135A（参考）	継続長期投与試験	TVP-1012/135試験を完了した被験者	非盲検	TVP-1012 1 mg 1日1回 朝食30分前投与	254例	12ヵ月以上	46	[redacted]～[redacted]	5.3.5.2-2
28	海外	3	124（参考）	継続長期投与試験	TVP-1012/123試験を完了した被験者	非盲検	TVP-1012 1 mg 1日1回 朝食30分前投与	23例	48～72ヵ月	9	[redacted]～[redacted]	5.3.5.2-3
29	国内	3	OCT-001（評価）	継続長期投与試験	TVP-1012/CCT-001試験を完了した被験者	非盲検	TVP-1012 1 mg 1日1回 朝食前又は朝食後投与	198例	26週	68	[redacted]～[redacted]	5.3.5.2-4
30	海外	3	233（参考）	継続長期投与試験	TVP-1012/232試験を完了した被験者	非盲検	TVP-1012 2 mg 1日1回 朝食30分前投与	306例	8年間以上	32	[redacted]～[redacted]	5.3.5.2-5

2.7.6.1 食事の影響試験／海外（TVP-1012/421 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	TVP-1012（以下、本剤）2 mg を空腹時及び食後投与したときのラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータにより、本剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する。
治験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、2×2 クロスオーバー試験
治験の種類	第 1 相
対　　象	1.　対象 健康成人 2.　選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1)　年齢：18 歳以上 35 歳以下 (2)　男性 (3)　白人 (4)　同意書に署名できる者 (5)　フランスの生命倫理法（Huriet Law: No. 88. 1138-20.12.88）に基づき French Social Security に登録済の者 (6)　メトロポリタンライフ生命保険会社により規定されている理想体重の 10%以内の者 (7)　総合的な臨床評価（既往歴及び身体所見）により正常と判断され、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）が基準値範囲内又は臨床的に問題とならない異常値と判断された者 (8)　治験開始前 2 週以上及び治験期間に喫煙しない非喫煙者（又は喫煙本数が 10 本／日未満） (9)　食習慣が正常である者 (10)　[redacted]健康ボランティアパネルのメンバーである者 3.　除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1)　（症例報告書の既往歴質問票を用いた問診により）本治験への組入れにリスクを伴う既往歴若しくは手術歴がある者、又は治験薬の取扱いを変更しうる者 (2)　急性又は慢性の全身性疾患を有する者 (3)　胃腸障害、過敏性大腸、排便異常又は下剤服用の既往歴がある者 (4)　喘息、湿疹、その他臨床的に問題となるアレルギーの既往歴がある者、又は薬物に対して臨床的に問題となる過敏症の既往歴がある者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	(5) 鎮静薬、睡眠薬、精神安定薬若しくはその他の依存性薬剤を常用している者、又は慢性的に薬物療法を行っている者 (6) 治験開始前の臨床検査及び身体所見に臨床的に問題となる異常が認められた者。12 誘導心電図が正常で、すべての臨床検査が基準値範囲内でなければならない。 (7) アルコール又は薬物乱用の既往歴がある者 (8) 1 日あたり 500 mg 超のカフェイン（コーヒーで約 5 カップ／日、又は紅茶で 8 カップ／日）を摂取している者 (9) HIV、HBs 抗原又は HCV が陽性の者 (10) 治験開始前 1 年以内に輸血又は血液製剤を投与された者 (11) 治験開始前 3 ヵ月以内に献血若しくは成分献血した者、又は治験終了後 3 ヵ月以内に献血若しくは成分献血を行う予定がある者 (12) 治験開始前 2 週以内に処方薬又は市販薬の投与を受けた者。治験開始前 1 週以内の疼痛症状軽減を目的としたパラセタモールの使用は許容する。 (13) 治験開始前 3 ヵ月以内に肝ミクロソーム酵素を誘導又は阻害する薬剤（アロプリノール、アミノピリン、ビスヒドロキシクマリン、クロラムフェニコール、シメチジン、クロフィブラート、ジプロピル酢酸、ジスルフィラム、イソニアジド、ケトコナゾール、ノルトリプチリン、経口避妊薬、オキシフェンブタゾン、フェンプロクモン、フェニラミドール、スルファジアジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルチアム、バルビツール酸塩、カルバマゼピン、クロルプロマジン、ジフェニルヒダントイン、グルテチミド、フェニルブタゾン、リファンピシン、スピロノラクトン、テストステロン）を使用した者 (14) 治験開始前 3 ヵ月以内に臨床試験に参加した者 (15) 行政的若しくは法的、又は後見人の管理下により自由でない者
計画被験者数	18 例
投与方法・投与量及び投与期間	Treatment A： 標準的な朝食を開始した 15 分後に、水 150 mL とともに本剤 2 mg 錠を 1 錠投与した。立位で投与し、投与 1 分後まで直立を持続した。 Treatment B： 空腹時に水 150 mL とともに本剤 2 mg 錠を 1 錠投与した。立位で投与し、投与 1 分後まで直立を持続した。 10 時間以上絶食後、Treatment A 又は B の方法で投与した。なお、A から B 又は B から A の順で投与し、各期の間に 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
観察・検査・評価項目及び時期	第 1 期及び第 2 期共通

	Pre-study examination	Day0	Day1											
時間	-	19:00	7:00	8:00	8:10	8:20	8:30	8:45	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00
投与後時間	-2weeks	-13	-1	0	0.17	0.33	0.50	0.75	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
入院／退院	Visit	入院	起床												
既往歴	X														
身体所見	X			X[1]											
併用薬	X														
治験薬投与				X											
食事		X		X[2]											
12 誘導心電図	X														
臨床検査	X														
バイタルサイン	X														
尿検査	X														
薬物乱用検査	X														
有害事象				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態のための検体採取				X[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	Day1					Washout[3]	14-day-follow-up[4]	Early discontinuation[5]
時間	13:00	14:00	16:00	18:00	20:00			
投与後時間	5	6	8	10	12			
入院／退院					退院		Visit	
身体所見							X	X
食事		X			X			
12 誘導心電図							X	
臨床検査							X	X
バイタルサイン							X	
尿検査							X	X
有害事象	X	X	X	X	X			
薬物動態のための検体採取	X	X	X	X	X			

1. 投与直前に実施した
2. Treatment A のみ
3. 第 1 期と第 2 期の間に 2 週間の期間を設けた
4. 第 2 期における最終の検体採取 2 週間後に実施した
5. 有害事象による中止時に実施した

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1.　薬物動態 (1)　主要評価項目 t_{max}、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$ (2)　副次評価項目 $t_{1/2}$、F_{rel} 2.　安全性 有害事象 3.　忍容性 身体所見、バイタルサイン、臨床検査
解析方法	1.　薬物動態 C_{max}及びAUCの解析は、対数変換後のデータに基づき、分散分析により実施した。持ち越し効果の検定は、有意水準を5%とし、被験者間誤差に基づき順序効果の検定を行うことにより実施した。相対的な群間差の90%CIは、C_{max}及びAUCの個体内比を対数変換した値に基づく幾何平均値から算出し、AUCについては生物学的同等性の許容範囲である0.80～1.25、C_{max}についてはより広い許容範囲である0.70～1.43を基準として用いた。 t_{max}の解析は、ノンパラメトリックなWilcoxonの符号付き順位検定を用いて実施した。 2.　安全性及び忍容性 本治験では、総括報告書作成時の有害事象は報告者が使用した用語を用いたが、本モジュールではMedDRA/J ver[redacted]を用いて読み替えた。忍容性の評価項目における要約統計量は、平均値、標準偏差、標準誤差、最小値及び最大値を用いて示した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり（Definite） 時間的な相関関係があり、治験薬に既知又は予測される反応があり、投与中止又は減量により回復し、再投与で再発する場合。 多分関連あり（Probable） 時間的な相関関係があり、治験薬に既知又は予測される反応があり、投与中止又は減量により回復し、被験者の臨床症状により合理的な説明ができない場合。 関連あるかもしれない（Possible） 時間的な相関関係があり、治験薬に既知又は予測される反応があるが、他の要因により容易に起こる可能性がある場合。 多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があり、治験薬に既知又は予測される反応があるが、被験者の臨床症状により合理的な説明ができる場合。 関連なし（Not related） 上記に該当せず、その事象の因果関係について治験薬による後遺症でないことを説明できる十分な情報がある場合。 不明（Not possible to judge） 因果関係判定が不可能な場合。判定するための情報が不十分である場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 1施設（フランス）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(2) 試験成績

1) 被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

23例がスクリーニングされ、そのうち4例が除外基準に抵触したため不適格と判定された。18例が無作為化されたが、1例が第1期の治験薬投与後に有害事象（鼻咽頭炎、治験薬との

因果関係は「関連なし」）が発現したため治験を中止し、新たに1例が無作為化された。中止した1例について、安全性評価は継続して実施し、14日後に中止時検査も実施した。

② 解析したデータセット

治験薬を投与された全例を安全性の解析に用いた。また、中止した1例を除く18例を薬物動態の解析に用いた。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢の平均値（範囲、以下同様）は24.2（20～33）歳、体重は71.4（56～88）kg及び身長は177.3（165～186）cmであった。

2）薬物動態の評価

① ラサギリン

本剤2 mgを空腹時又は食後に単回経口投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図2.7.6.1-1に、薬物動態学的パラメータを表2.7.6.1-2に示した。

本剤2 mgを空腹時又は食後に単回経口投与した後、ラサギリンの血漿中濃度は急速な増加がみられ、t_{max}は0.17～3.00 hであった。ラサギリンの血漿中濃度は二相性の低下がみられ、$t_{1/2}$の平均値は0.8 hであった。また、ラサギリンの血漿中濃度は、食後投与8時間後及び空腹時投与6時間後までにすべての被験者で定量下限未満となった。

C_{max}の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約60%低下がみられ（$p < 0.001$）、空腹時投与と食後投与の比の90%CIは、生物学的同等性基準の範囲外であった。t_{max}の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で0.3時間遅延したが、その差は有意ではなかった。AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ約23%及び約22%低下がみられた（いずれも$p < 0.001$）。AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$における空腹時投与と食後投与の比の90%CIは、生物学的同等性基準の範囲外であった（AUC_{0-t}[0.69, 0.83]及び$AUC_{0-\infty}$[0.71, 0.85]）。相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）の平均値は、0.81であった。

$t_{1/2}$の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で有意な差はみられなかった。一方、MRTの平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約70%増加がみられた（$p < 0.001$）。

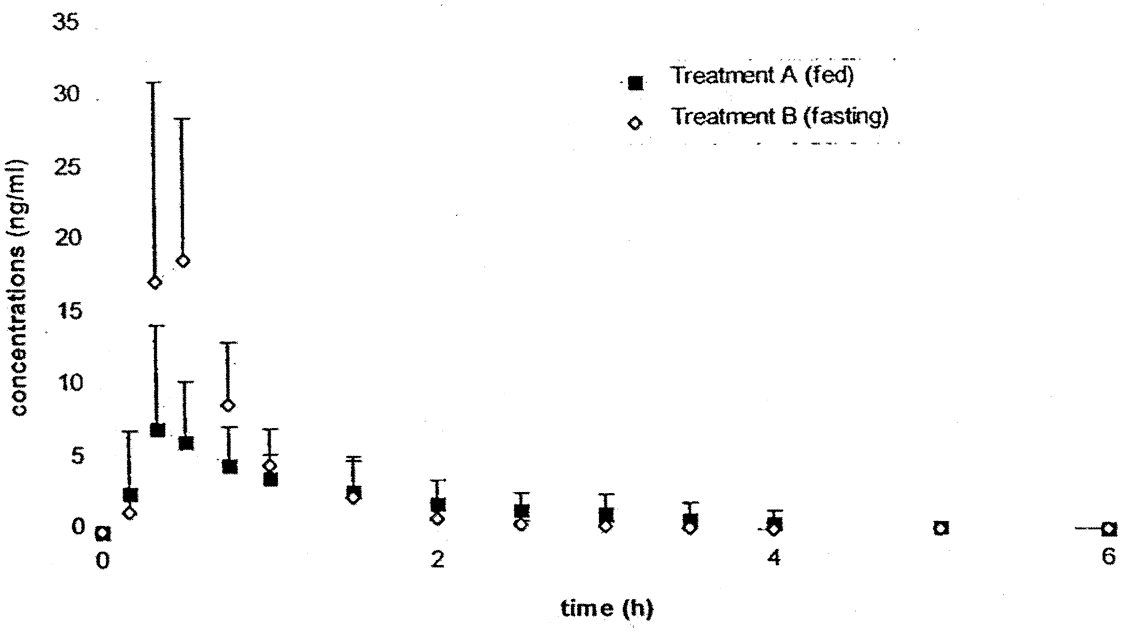


図 2.7.6.1-1　本剤 2 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.1-2　ラサギリンの薬物動態学的パラメータ

ラサギリン（N=18）	C_{max} ($ng \cdot mL^{-1}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} ($ng \cdot mL^{-1} \cdot h$)	$AUC_{0-\infty}$ ($ng \cdot mL^{-1} \cdot h$)	$t_{1/2}$ (h)
Treatment A					
本剤 2 mg 食後投与					
平均値	10.01	0.80	10.02	10.52	0.82
SD	5.90	0.78	3.35	3.37	0.23
中央値	8.97	0.50	9.37	9.71	0.79
Treatment B					
本剤 2 mg 空腹時投与					
平均値	24.86	0.50	13.02	13.42	0.81
SD	10.83	0.27	3.85	3.96	0.34
中央値	20.88	0.50	12.79	12.99	0.76
食後投与／空腹時投与比					
平均値	0.49	-	0.80	0.81	-
SD	0.47	-	0.25	0.24	-
中央値	0.30	-	0.73	0.77	-
Statistics	$p < 0.001$[1]	N.S.[2]	$p < 0.001$[1]	$p < 0.001$[1]	N.S.[2]
両側 90%CI	0.28-0.50	-	0.69-0.83	0.71-0.85	-

N.S.：not significant
1：対数変換したデータに対する分散分析
2：未変換データに対する Wilcoxon の符号付き順位検定
-：該当せず

② 1-アミノインダン

本剤 2 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-3 に示した。

$AUC_{0-\infty}$の外挿部分の割合の平均値（±標準偏差）は食後投与で 55.86±9.54%、空腹時投与で 50.09±12.12%であり、$AUC_{0-\infty}$は $t_{1/2}$ 同様偏りがみられたため、これらのパラメータについては解析を実施しなかった。

本剤 2 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの C_{max} は 2.48～7.22 ng/mL の範囲であり、t_{max} は 0.50～4.00 h の範囲であった。その後、1-アミノインダンの血漿中濃度は緩やかな低下がみられ、投与 12 時間後も検出可能であった。

C_{max} の空腹時投与と食後投与の比の 90%CI は、生物学的同等性基準の範囲内であった。AUC_{0-t} の空腹時投与と食後投与の比の 90%CI も、生物学的同等性基準の範囲内であり、変動係数はそれぞれ 22%及び 20%で同程度であった。

t_{max} の平均値は、食後投与（1.96 h）と比較して空腹時投与（1.25 h）で短く、その差は有意であった（$p < 0.05$）。

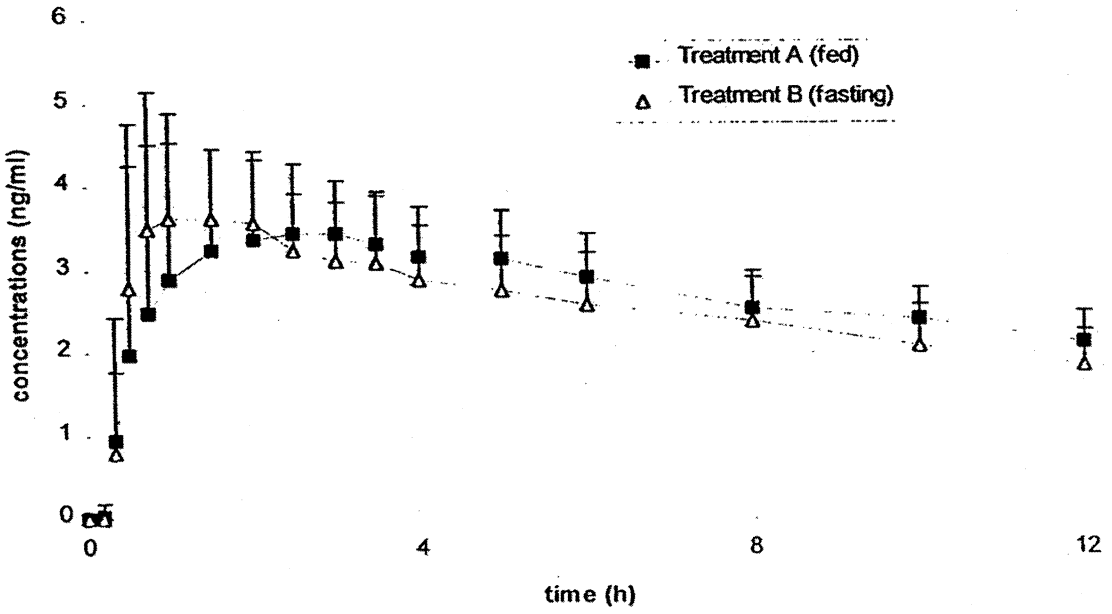


図 2.7.6.1-2　本剤 2 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.1-3　1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

1-アミノインダン（N=18）	C_{max} ($ng \cdot mL^{-1}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} ($ng \cdot mL^{-1} \cdot h$)	$AUC_{0-\infty}$* ($ng \cdot mL^{-1} \cdot h$)	$t_{1/2}$* (h)
Treatment A					
本剤 2 mg 食後投与					
平均値	4.16	1.96	32.58	76.34	14.14
SD	1.17	1.13	6.58	19.71	4.31
中央値	4.14	2.00	33.36	72.88	13.83
Treatment B					
本剤 2 mg 空腹時投与					
平均値	4.50	1.25	30.83	66.35	12.88
SD	1.23	0.80	6.78	25.21	6.78
中央値	4.41	0.88	29.70	61.31	10.19
Statistics	N.S.[1]	$p < 0.05$[2]	N.S.[1]	-	-
両側 90%CI	0.83-1.04	-	0.99-1.13	-	-

N.S.：not significant
*：外挿した AUC の割合が高かったため、本パラメータは解析に含めなかった
1：対数変換したデータに対する分散分析
2：未変換データに対する Wilcoxon の符号付き順位検定
-：該当せず

3）安全性の評価

① 有害事象

食後投与では、有害事象が 1 例 1 件（頭痛）発現した。治験終了時に発現し、程度は中等度であったが、パラセタモール投与により回復し、治験を継続した。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。

空腹時投与では、有害事象が 2 例 2 件（頭痛 1 件、鼻咽頭炎 1 件）発現した。1 例で発現した頭痛は第 1 期の Day 1（投与 3 時間 40 分後）に発現し、程度は軽度であり無処置にて 45 分後に自然に消失したため、治験を継続した。治験薬との因果関係は「不明」と判定された。1 例で発現した鼻咽頭炎は第 1 期終了時に発現し、治験を中止した。程度は中等度で、適切な処置（アモキシシリン、パラセタモール、イブプロフェン及び点鼻薬）により回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、空腹時投与 8 日後に報告された。

② 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。空腹時投与で 1 例が鼻咽頭炎により治験を中止したが、程度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

③ 臨床検査

鼻咽頭炎を発現した 1 例において AST 及び ALT が基準値範囲外となったが、これは鼻咽頭炎によるものと考えられ、適切な処置により回復し、いずれも治験薬投与 37 日後には基準値範囲内となった。

その他、臨床検査について、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

④ バイタルサイン

バイタルサインについて、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

⑤ 身体所見

身体所見について、投与後に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

⑥ 心電図

心電図について、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

（3）結論

ラサギリンの C_{max} 及び AUC は、空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ約 60%及び約 20%低下がみられた。一方、1-アミノインダンの C_{max} 及び AUC_{0-t} における空腹時投与と食後投与の比の 90%CI は、生物学的同等性基準の範囲内であった。t_{max} は、空腹時投与と比較して食後投与で遅延がみられた。

本剤の空腹時投与又は食後投与における忍容性はいずれも良好であり、投与条件間で大きな違いはみられなかった。

2.7.6.2 バイオアベイラビリティ試験／海外（TVP-1012/423 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-2（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	健康成人を対象に、TVP-1012（以下、本剤）2 mg の単回経口投与の絶対的バイオアベイラビリティを検討する。 本剤を静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、2×2 クロスオーバー試験
治験の種類	第 1 相
対　　象	1. 対象 18 歳以上 45 歳以下の健康成人 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 同意書に署名できる者 (2) 18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性 (3) BMI：18～30 kg/m^2 (4) フランスの生命倫理法（Huriet Law：No. 88. 1138－20.12.88）に基づき French Social Security に登録済の者 (5) 施設への宿泊、採血及び採尿等、治験実施計画書に規定された要件を遵守できる者 (6) 6 ヵ月以上禁煙している者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 問診及び身体所見により臨床的に問題となる急性疾患又は慢性疾患（HIV、HBV 及び HCV への感染又は感染疑い等）が認められた者 (2) 治験開始前の臨床検査及び身体所見に臨床的に問題となる異常が認められた者 (3) フランス保健省の健康成人の国内登録に規定された除外期間以内に他の治験薬の投与を受け、3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者 (4) 行政的若しくは法的、又は後見人の管理下により自由でない者 (5) 同意の意思がない者 (6) HBs 抗原、HIV1 抗体、HIV2 抗体及び HCV 抗体が陽性であった者 (7) 本剤又は MAO-B 阻害薬に対してアレルギー若しくは不耐性の既往がある者 (8) 重篤なアレルギー、喘息、アレルギー性発疹又は薬剤過敏性の既往がある者 (9) アルコール若しくは薬物中毒又は中毒の疑いのある者 (10) 尿中薬物検査が陽性（アヘン、バルビツレート、アンフェタミン、大麻）の者 (11) 治験開始前 1 ヵ月以内に外科的手術又は献血を行った者 (12) 治験薬初回投与前 1 週間以内に、3 g/day 以下のパラセタモールを除く、処方薬又は市販薬（制酸剤を含む）の投与を受けた者 (13) 治験薬初回投与前 1 ヵ月以内に肝代謝に影響を及ぼすフェノバルビタールの投与を受けた者 (14) 治験薬初回投与前 1 ヵ月以内に肝代謝に影響を及ぼす薬剤（シメチジン、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン等）の投与を受けた者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(15) 治験薬初回投与前 8 週間以内に腎尿細管分泌に影響を及ぼす薬剤（プロベネシド、β-ラクタム系抗生物質等）の投与を受けた者 (16) 治験薬初回投与前 8 週間以内に胃酸産生に影響を及ぼす薬剤（シメチジンやラニチジン等の H2 阻害薬、オメプラゾールやランソプラゾール等のプロトンポンプ阻害薬）の投与を受けた者 (17) 治験薬初回投与前 8 週間以内に消化管運動に影響を及ぼす薬剤（メトクロプラミド、ロペラミド、プロパンテリン等）の投与を受けた者 (18) 以下のような臨床的に問題となる又は不安定な血管系若しくは心血管系疾患を有する者 ・治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈若しくは心臓弁膜症 ・うっ血性心不全〔New York Heart Association（NYHA）分類 2 度以上〕 ・重大な虚血性心疾患又は脳血管疾患（6 ヵ月以内の不安定狭心症、脳卒中若しくは心筋梗塞等） ・重度の高血圧 ・臨床的に問題となる起立性低血圧（収縮期血圧の 30 mmHg を超える変動） ・過去 2 年以内の臨床的に問題となる低血圧を伴う失神 (19) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患が認められた者 (20) 治験責任医師により不適格と判断された臨床状態又は前治療を有する者 (21) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に SSRI（選択的セロトニン再取込み阻害剤）の投与を受けた者
計画被験者数	14 例
投与方法・投与量及び投与期間	10 時間以上絶食後、以下の方法で投与した。なお、A→B 又は B→A の順で投与し、投与間に 3 週間のウォッシュアウト期間を設けた。 Treatment A（経口投与）： 座位又は臥位で 150 mL の水とともに本剤 1 mg 錠 2 錠を投与し、投与 2 時間後まで座位又は臥位を持続した。 Treatment B（静脈内投与）： 座位で、治験責任医師により本剤 2 mg/mL（1 mL）を静脈内投与された。投与時間は 2 分とした。投与 2 時間後まで座位又は臥位を持続した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Screening[1]</th><th>Day-1</th><th>Day1</th><th>Day2</th><th>Day22</th><th>Day23</th><th>Follow-up Visit[1]</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HIV, HbsAg, HCV</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td colspan="7">From informed consent to post study</td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン[4]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図[4]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血液学的検査[3]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血液生化学検査[3]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿検査[3]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態のための検体採取（血漿）[2]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態のための検体採取（尿）[5]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>退院</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
1.　スクリーニング：治験薬初回投与前 2 週間以内、フォローアップ：治験薬最終投与後 6～9 日
2.　– 静脈内投与の場合、投与前及び投与 5、10、15、20、30、45、60 及び 90 分、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0 及び 24.0 時間後
– 経口投与の場合、投与前及び投与 10、20、30、45、60、80 及び 100 分、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0 及び 24.0 時間後
3.　臨床検査：スクリーニング時、各投与前及び各投与 24 時間後及びフォローアップ
4.　バイタルサイン及び心電図：各投与前及び各投与 5、15、30 及び 45 分、1、1.5、2、4 及び 24 時間後
5.　採尿：投与前、投与 0-4、4-12、12-24 時間
</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>1. 安全性及び忍容性
有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）

2. 薬物動態
薬物動態学的パラメータ〔C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、F_{abs}、CL、Vd（Vdβ 及び Vd_{ss}）〕</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法	1. 解析対象集団 「安全性データの解析対象集団」は、無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した。 2. 薬物動態 薬物動態学的パラメータの平均値、標準偏差、CV(%)、最小値、最大値、中央値及び幾何平均値を投与方法ごとに算出した。変数として投与方法、投与期、投与順序でネストした被験者及び投与順序を含めた分散分析を対数変換した $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}に適用し、投与方法の比（経口投与 AUC／静脈内投与 AUC）の点推定値及び両側 90%CI を算出した。 3. 安全性及び忍容性 本治験では、総括報告書作成時は有害事象を WHO-ART dictionary release[redacted]を用いて読み替えたが、本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータは、要約統計量及び基準値範囲外の割合を算出した。また、被験者ごとに一覧表に示した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probably） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白な場合。 関連あるかもしれない（Possibly） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。 多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。 関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 1 施設（フランス）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(2) 試験成績

1) 被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

17 例がスクリーニングされ、このうち 3 例が不適格と判定された（臨床検査異常 2 例、個人的な理由 1 例）。適格と判定された 14 例の被験者はすべての選択基準を満たし、治験を完了した。

② 解析したデータセット

薬物動態及び安全性の解析は、治験実施計画書に従い治験薬投与を受け、治験を完了した 14 例全例を対象とした。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.2-2 に示した。

年齢は 19 歳から 45 歳であった。9 例が白人、4 例が黒人、1 例がその他の人種（マダガスカル人）であった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的特性

	投与順序	N	平均値	SD	SE	最小値	最大値
年齢（歳）	AB	7	32.4	10.2	3.9	19	45
	BA	7	28.6	5.6	2.1	20	37
	計	14	30.5	8.1	2.2	19	45
体重（kg）	AB	7	72.47	12.29	4.64	56.0	88.2
	BA	7	74.81	8.68	3.28	59.5	86.0
	計	14	73.64	10.29	2.75	56.0	88.2
身長（cm）	AB	7	172.1	8.7	3.3	160	183
	BA	7	180.7	6.0	2.3	173	189
	計	14	176.4	8.5	2.3	160	189
BMI (kg/m^2)	AB	7	24.39	3.20	1.21	20.9	29.8
	BA	7	22.97	3.05	1.15	18.0	26.5
	計	14	23.68	3.09	0.83	18.0	29.8

Treatment A：本剤 2 mg 経口投与
Treatment B：本剤 2 mg 静脈内投与

2）薬物動態の評価

① ラサギリン

本剤 2 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの、ラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、薬物動態学的パラメータ及び分散分析の結果を表 2.7.6.2-3 に示した。

本剤 2 mg を単回経口投与したときの、投与 10 分から 20 分後でラサギリンは血漿中に検出され、投与 10 分から 45 分後で C_{max}（平均値±標準偏差：10.34 ± 4.35 ng/mL）に達した。その後、血漿中濃度は低下し、$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 0.92 ± 0.75 hr であった。ラサギリンの血漿中濃度は、投与 4 時間後に 2 例を除くすべての被験者で定量下限（0.25 ng/mL）未満となり、投与 12 時間後にはすべての被験者で定量下限未満となった。

本剤 2 mg/mL を単回静脈内投与したときの、投与 5 分後で C_{max}（平均値±標準偏差：87.51 ± 32.45 ng/mL）に達した。その後、血漿中濃度は低下し、$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 1.88 ± 1.50 hr であった。ラサギリンの血漿中濃度は、投与 4 時間後で 14 例中 10 例において定量可能であった。投与 12 時間後にはすべての被験者で定量下限未満となった。

経口投与及び静脈内投与の各 1 例において、ラサギリンの血漿中濃度が最終 2 時点で上昇した。そのため、適切な終末相を得ることができず、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、CL_{tot} 及び Vd を算出できなかった。

分散分析の結果、C_{max} 及び AUC のいずれにおいても投与順序の効果は有意でなかったが、経口投与及び静脈内投与間の投与方法の効果は有意であった（$p<0.0001$）。

単回経口投与及び単回静脈内投与に $AUC_{0-\infty}$ を算出できなかった各 1 例を除く 12 例の $AUC_{0-\infty}$ に基づき、本剤 2 mg 単回静脈内投与に対する本剤 2 mg 単回経口投与（本剤 1 mg 錠を 2 錠）の比の点推定値及び両側 90%CI は 0.3500（90%CI [0.316, 0.388]）であった。全 14 例の AUC_{0-t} の本剤 2 mg 単回静脈内投与に対する本剤 2 mg 単回経口投与の比の点推定値及び両側 90%CI は 0.3350（90%CI [0.308, 0.366]）であった。

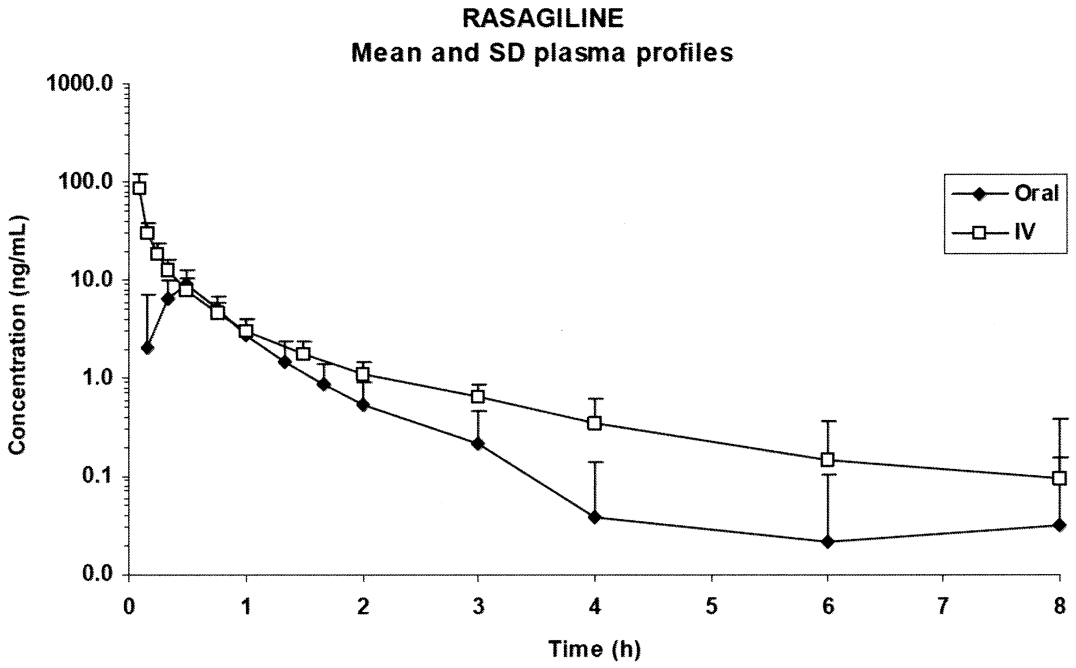


図 2.7.6.2-1　本剤 2 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.6.2-3　本剤 2 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ及び分散分析の結果

ラサギリン	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	Vdβ (L)	Vd_{ss} (L)	CL_{tot} (mL/min)	F_{abs}
経口投与										
幾何平均値	9.53	0.46	6.47	6.84*	0.73*	0.98*	-	-	-	
平均値	10.34	0.50#	6.66	7.06*	0.92*	1.08*	-	-	-	
SD	4.35	0.17-0.75##	1.63	1.86*	0.75*	0.52*	-	-	-	
CV (%)	42	31	24	26*	82*	49*	-	-	-	
静脈内投与										
幾何平均値	82.09	0.08	19.30	20.73*	1.55*	0.84*	215.63*	81.23*	1607.79*	0.33**
平均値	87.51	0.08#	20.04	21.54*	1.88*	0.94*	242.57*	86.69*	1668.26*	0.36**
SD	32.45	0.08-0.08##	5.86	6.41*	1.50*	0.53*	161.68*	38.97*	466.56*	0.16**
CV (%)	37	0	29	30*	80*	57*	67*	45*	28*	44**
Statistics										
ANOVA	p<0.0001		p<0.0001	p<0.0001**						
90%CI			0.308-0.366	0.316-0.388**						
点推定値			0.3350	0.3500**						

N=14、*：N=13、**：N=12
#：中央値、##：最小値-最大値

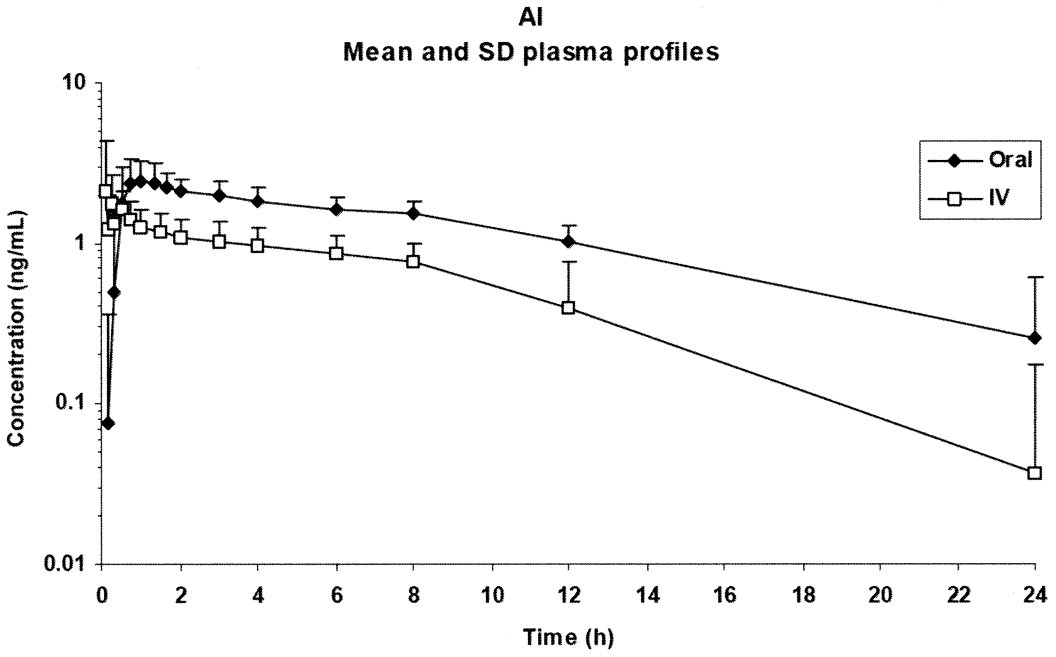
② 1-アミノインダン

本剤 2 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの、1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.2-4 に示した。

本剤 2 mg を単回経口投与したときの、投与 10 分から 45 分後でラサギリンの主要代謝物である 1-アミノインダンは血漿中に検出され、投与 20 分から 3 時間後で C_{max}（平均値±標準偏差：2.91 ± 0.82 ng/mL）に達した。その後、血漿中濃度は低下し、$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）

は 9.62 ± 3.25 hr であった。1-アミノインダンの血漿中濃度は、投与 24 時間後に 5 例を除くすべての被験者で定量下限（0.50 ng/mL）未満となった。

本剤 2 mg/mL を単回静脈内投与したときの、投与直後から 15 分後で 1-アミノインダンは血漿中に検出され、投与 5 分から 45 分後で C_{max} に達した。その後、血漿中濃度は低下し、$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 13.76 ± 6.39 hr であった。1-アミノインダンの血漿中濃度は、投与 24 時間後で 1 例を除くすべての被験者で定量下限未満となった。



AI：1-アミノインダン

図 2.7.6.2-2　本剤 2 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.6.2-4　本剤 2 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

1-アミノインダン	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	F_{met}
経口投与							
幾何平均値	2.80	1.04	22.11	33.07	9.11	13.66	4.65*
平均値	2.91	1.00#	23.47	34.42	9.62	14.31	4.89*
SD	0.82	0.33-3.00##	8.46	10.43	3.25	4.46	1.64*
CV (%)	28	69	36	30	34	31	33*
静脈内投与							
幾何平均値	2.47	0.20	9.56	21.58	12.43	17.67	1.03*
平均値	2.81	0.17#	10.58	22.26	13.76	19.47	1.05*
SD	1.68	0.08-0.75##	5.60	5.76	6.39	8.99	0.22*
CV (%)	60	82	53	26	46	46	21*

N=14、*：N=13
#：中央値、##：最小値-最大値

3）安全性の評価

① 有害事象

有害事象一覧を表 2.7.6.2-5 に示した。

14 例中 4 例に 10 件の有害事象がみられた。

単回経口投与したときには 4 例 7 件、単回静脈内投与したときには 2 例 3 件の有害事象がみられた。

最も多くみられた有害事象は頭痛であり、単回経口投与及び単回静脈内投与したときに各 2 例（単回経口投与と単回静脈内投与したときにみられた頭痛は同一被験者）であった。また、嘔吐が単回経口投与及び単回静脈内投与したときに各 1 例にみられた。その他、腹痛、下痢、悪心及び耳感染が各 1 例にみられた。治験薬との因果関係について、耳感染は「関連なし」、腹痛及び下痢は「多分関連なし」、他の有害事象は「関連あるかもしれない」と判定された。すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であった。耳感染を除く有害事象は、無処置にて回復した。耳感染は、イブプロフェン、セファドロキシル及びポリミキシン B ネオマイシンが投与され、回復した。なお、これらの処置はウォッシュアウト期間中に行われたため、当該被験者の第 2 期の開始を 2 週間延期した。

表 2.7.6.2-5　有害事象一覧

器官別大分類	基本語	投与方法	被験者番号	投与後時間 (DD/HH:Min)	発現期間 (DD/HH:Min)	程度	治験薬との因果関係	重篤／非重篤	転帰
感染症および寄生虫症	耳感染	経口投与	[redacted]	<= 15 Day(s)	<= 12 Day(s)	中等度	関連なし	非重篤	回復
神経系障害	頭痛	経口投与	[redacted]	0/08:13	0/13:00	中等度	関連あるかもしれない	非重篤	回復
神経系障害	頭痛	経口投与	[redacted]	0/05:06	0/08:00	中等度	関連あるかもしれない	非重篤	回復
神経系障害	頭痛	静脈内投与	[redacted]	0/12:13	0/11:30	中等度	関連あるかもしれない	非重篤	回復
神経系障害	頭痛	静脈内投与	[redacted]	0/03:59	0/07:30	中等度	関連あるかもしれない	非重篤	回復
胃腸障害	腹痛	経口投与	[redacted]	1/04:13	1/09:00	軽度	多分関連なし	非重篤	回復
胃腸障害	下痢	経口投与	[redacted]	1/04:13	1/09:00	軽度	多分関連なし	非重篤	回復
胃腸障害	悪心	経口投与	[redacted]	0/05:06	0/07:00	軽度	関連あるかもしれない	非重篤	回復
胃腸障害	嘔吐	経口投与	[redacted]	0/10:13	0/03:00	中等度	関連あるかもしれない	非重篤	回復
胃腸障害	嘔吐	静脈内投与	[redacted]	0/03:44	0/00:55	中等度	関連あるかもしれない	非重篤	回復

有害事象名：総括報告書（5.3.1.1-2）Table6 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]で読み替えた（5.3.5.4-2）

② 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

③ 臨床検査

血液学的検査、血液生化学検査について、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

尿検査について、1 例でスクリーニングから治験終了時まで血尿がみられ、1 例で治験終了時に尿蛋白がみられたが、その他、投与後に臨床的に問題となる異常はみられなかった。

④ バイタルサイン

バイタルサインについて、治験期間中、14 例中 8 例で拡張期血圧及び脈拍数が高値となった。このうち 1 例は、スクリーニングから治験終了時まで拡張期血圧が高値を示した。高値がみられた被験者について、臨床的に問題となる異常値ではないと判断された。その他、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

⑤ 身体所見

身体所見について、投与後に臨床的に問題となる異常はみられなかった。

⑥ 心電図

心電図パラメータについて、3 例を除くすべての被験者で基準値範囲内であった。2 例で PR 間隔が高値を示した。これらの異常値はいずれも第 1 度房室ブロックであり、臨床的に問題となる異常値ではないと判断された。1 例で第 2 期の Day2 に QTc 間隔が高値（471 ms）となったが、再読後の QT 間隔及び QTcB 間隔は基準値範囲内であった（それぞれ 320 ms 及び 362 ms）。その他、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

（3）結論

・薬物動態について、本剤 2 mg 単回静脈内投与に対する本剤 2 mg 単回経口投与（本剤 1 mg 錠を 2 錠）の $AUC_{0\text{-}U}$ の比の点推定値に基づく絶対的バイオアベイラビリティは 35%であった。

・安全性について、本剤 2 mg を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.3 生物学的同等性試験／海外（TVP-1012/427 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： ラサギリン及び代謝物である 1-アミノインダンについて、標準製剤と申請製剤のバイオアベイラビリティを比較検討する。 副目的： 治験期間中の有害事象を評価する。
治験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、2×2 クロスオーバー試験
治験の種類	第 1 相
対　　象	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 18 歳以上 55 歳以下の白人の健康成人 (2) 治験開始前 3 週以内の既往歴、臨床評価、12 誘導心電図及び臨床検査（血液生化学検査、ウイルス学的検査、血液学的検査及び尿検査）の結果、基準値範囲内又は臨床的に問題とならない異常値と判断された者 (3) 非喫煙者又は治験開始前 3 ヵ月以上禁煙している者 (4) メトロポリタンライフ生命保険会社により規定されている理想体重の 15%以内の者 (5) 女性の場合、以下のいずれかに該当する者 ・閉経後（最終月経から 2 年以上経過）又は避妊手術を受けた者 ・妊娠する可能性のある女性は適切な避妊方法（経口避妊薬とバリア法の併用）を用い、スクリーニング時及び治験薬の各期の投与前における入院時の妊娠検査（尿検査）の結果が陰性 (6) 治験開始前 21 日以内、及び治験薬の各投与前の尿中薬物検査の結果が陰性の者 (7) 治験開始前 14 日以内に、経口又は経鼻のアヘン、ペチジン、セントジョーンズワート、ゲンタマイシン又は交感神経に作用する市販の感冒薬（デキストロメトルファン、プソイドエフェドリン等）を常用していない者。アセトアミノフェンの頓用は除く。 (8) 治験を完了できる者 (9) 治験参加に同意する者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある胃腸障害の既往歴がある者 (2) 治験開始前 90 日以内に MAO-B 阻害薬を使用した者 (3) 治験開始前 90 日以内に選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRIs）、神経弛緩薬又は三環系／四環系抗うつ薬を使用した者 (4) 治験開始前 3 週以内にチトクロム P450 活性を阻害又は誘導する薬剤を使用した者 (5) 過去 12 ヵ月以内に輸血又は血漿製剤の投与を受けた者 (6) 薬物乱用又はアルコール依存の既往歴がある者 (7) 食習慣が異常である者 (8) HIV、HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者 (9) 妊娠中、授乳中又は妊娠検査（尿検査）が陽性の者 (10) 治験責任医師と十分なコミュニケーションが取れない者（言語障害、精神未発達又は脳障害等） (11) 過去 12 週以内に他の治験薬の投与を受けた者 (12) 過去 12 週以内に 450 mL 以上の献血を行った者 (13) 治験期間中（ウォッシュアウト期間を含む）、激しい運動をする可能性がある者 (14) TVP-1012（以下、本剤）又は賦形剤に対して過敏症又は特異体質の既往歴がある者 (15) 治験責任医師により、治験を遵守できない又は協力できない可能性があると判断された者 (16) 緊急時に連絡の取れない者
計画被験者数	24 例
投与方法・投与量及び投与期間	製剤 1（A）：本剤 1 mg 錠×2 錠（申請製剤）、製剤 2（B）：本剤 1 mg 錠×2 錠（標準製剤） 10 時間以上絶食後、A→B 又は B→A の順で、水 240 mL とともに経口投与した。各期の投与間に 21 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
観察・検査・評価項目及び時期	STUDY SCHEDULE [a]

	Pre Study	Pre Dose	Time Post-Dose (h) 0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3
同意取得	X										
既往歴	X										
身体所見	X										
身長	X										
体重	X										
臨床検査	X [c]										
選択基準／除外基準の確認	X										
治験薬投与			X								
薬物動態のための検体採取		X [b]		X	X	X	X	X	X	X	X
血圧及び脈拍数（臥位）	X	X [b]							X [e]		
12 誘導心電図	X	X [b]									
薬物乱用検査	X	X [d]									
アルコール検査		X [d]									
妊娠検査 [g]	X	X [d]									
併用薬	X	On-going									
有害事象		On-going									

	Time Post-Dose (h) 4	5	6	8	10	12	18	24	36	48	Post Study
同意取得											
既往歴											
身体所見											X
身長											
体重											X
臨床検査											X [c]
選択基準／除外基準の確認											
治験薬投与											
薬物動態のための検体採取	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血圧及び脈拍数（臥位）	X [e]		X [e]					X [e]		X [e]	X
12 誘導心電図	X [f]							X [f]		X [f]	X
薬物乱用検査											
アルコール検査											
妊娠検査 [g]											
併用薬	On-going										
有害事象	On-going										

a. 投与前から投与 48 時間後までは各期で共通
b. 投与前 1 時間以内
c. 血液生化学検査、血液学的検査、血清検査及び尿検査
d. 各期の治験薬投与前日の夜
e. 規定時点の±15 分
f. 規定時点の±20 分
g. 妊娠する可能性のある女性のみ

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 薬物動態 ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度より、以下の薬物動態学的パラメータを算出した。 C_{max}、T_{max}、AUC_T、AUC_I、k_{el}、$T_{1/2}$、F_{rel} 2. 安全性 有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数）、心電図、身体所見
解析方法	1. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」は本治験を完了した被験者とした。ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度について、標準製剤と申請製剤のバイオアベイラビリティに差がないことを仮説検証した。各製剤投与後における各評価時点のラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度について、平均値及び被験者ごとに表に示した。また、要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値及び例数）を算出した。要約統計量の算出にあたり、定量下限未満の場合は 0 とした。血漿中濃度推移（平均値及び被験者ごと）は、線形スケール及び片対数スケールで示した。 各製剤投与時の被験者ごとのラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ、平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を表に示した。 ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_T 及び AUC_I）を血漿中濃度から算出し、解析を行った。AUC_I、AUC_T 及び C_{max} は、対数変換した値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び製剤をモデルに含めた分散分析を行った。分散分析から得られた残差平均二乗誤差を用いて、ラサギリン及び 1-アミノインダンについて、製剤間の差の点推定値及びその 90%CI を算出した。また、差の点推定値及びその 90%CI を逆変換して製剤間の幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した。T_{max} の解析には、Wilcoxon の順位和検定を用いた。 ラサギリン及び 1-アミノインダンの AUC_T（可能な場合 AUC_I も含む）について、逆変換した 90%CI が 80.00%～125.00%の範囲内である場合に 2 つの製剤が生物学的に同等と判定した。ラサギリン及び 1-アミノインダンの C_{max} について、逆変換した 90%CI が 70.00%～143.00%の範囲内である場合に 2 つの製剤が生物学的に同等と判定した。 2. 安全性 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者とした。 治験を中止した時期及びその理由を記録した。治験期間中に発現した有害事象は、MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替えた。すべての有害事象を被験者ごとに一覧表に示した。また、製剤、程度、治験薬との因果関係及び MedDRA の器官別大分類ごとに表で示した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probably） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白な場合。 関連あるかもしれない（Possibly） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。 多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。 関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]） 1 施設（イスラエル）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

24 例が本治験に組み入れられた。このうち、22 例（男性 18 例、女性 4 例）が治験を完了した。治験を中止した 2 例のうち 1 例は第 2 期開始前の尿中薬物検査が陽性、残りの 1 例は第 2 期の投与 6 時間後の採血後に自己都合のため治験を中止した。

② 解析したデータセット

治験薬が投与された 24 例すべてを安全性データの解析対象集団とした。本治験を完了した 22 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.3-2 に示した。

男性 20 例の年齢の平均値は 27.2 歳、体重は 72.5 kg、身長は 1.78 m であった。また、女性 4 例の年齢の平均値は 24.8 歳、体重は 53.5 kg、身長は 1.57 m であった。

表 2.7.6.3-2　人口統計学的特性

		Male N=20	Female N=4
年齢（歳）	平均値	27.2	24.8
	SD	5.0	3.6
	最小値	21	22
	最大値	41	30
身長（m）	平均値	1.78	1.57
	SD	0.06	0.02
	最小値	1.68	1.55
	最大値	1.92	1.60
体重（kg）	平均値	72.5	53.5
	SD	9.1	4.2
	最小値	58.0	48.0
	最大値	91.1	58.0

2）薬物動態の評価

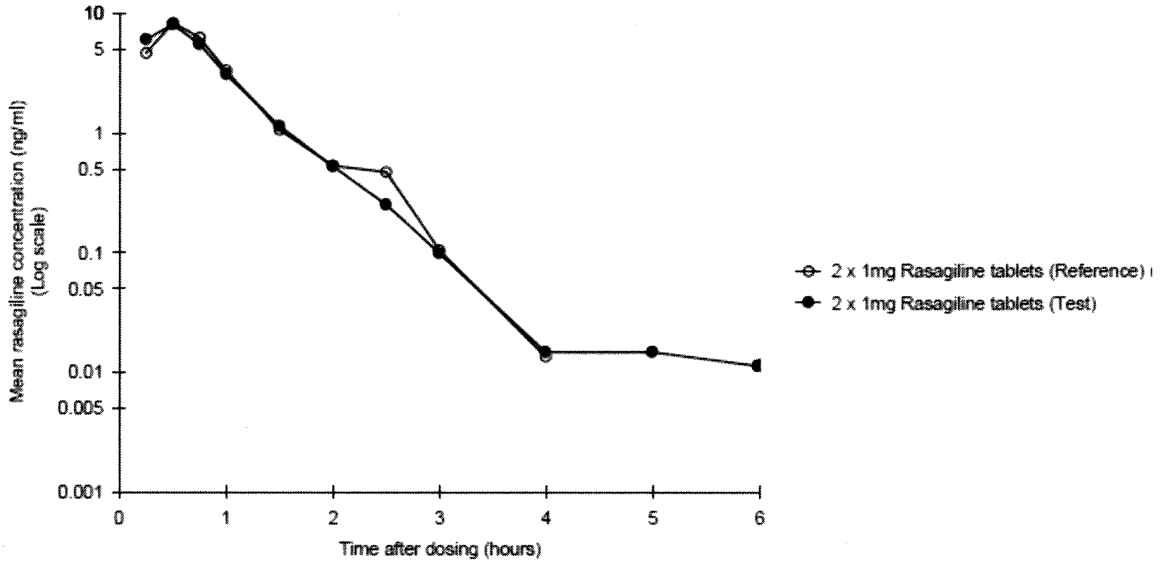
治験中止となった 2 例のデータは薬物動態学的パラメータの算出に用いなかった。また、その他の 1 例は標準製剤を投与した後、ラサギリンの消失相を十分に示すことができなかったため、L_z、$T_{1/2}$、AUC_I 及び AUC_{ext} を算出できなかった。さらに、1 例は標準製剤の投与 2.5 時間後のラサギリンの血漿中濃度が外れ値と考えられたため、当該時点のラサギリンの血漿中濃度を除外して L_z、$T_{1/2}$、AUC_T、AUC_I 及び AUC_{ext} を算出した。

① ラサギリン

申請製剤又は標準製剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移について、片対数スケール及び線形スケールの血漿中濃度推移（平均値）をそれぞれ図 2.7.6.3-1 及び図 2.7.6.3-2 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-3 に、分散分析の結果を表 2.7.6.3-4 に示した。

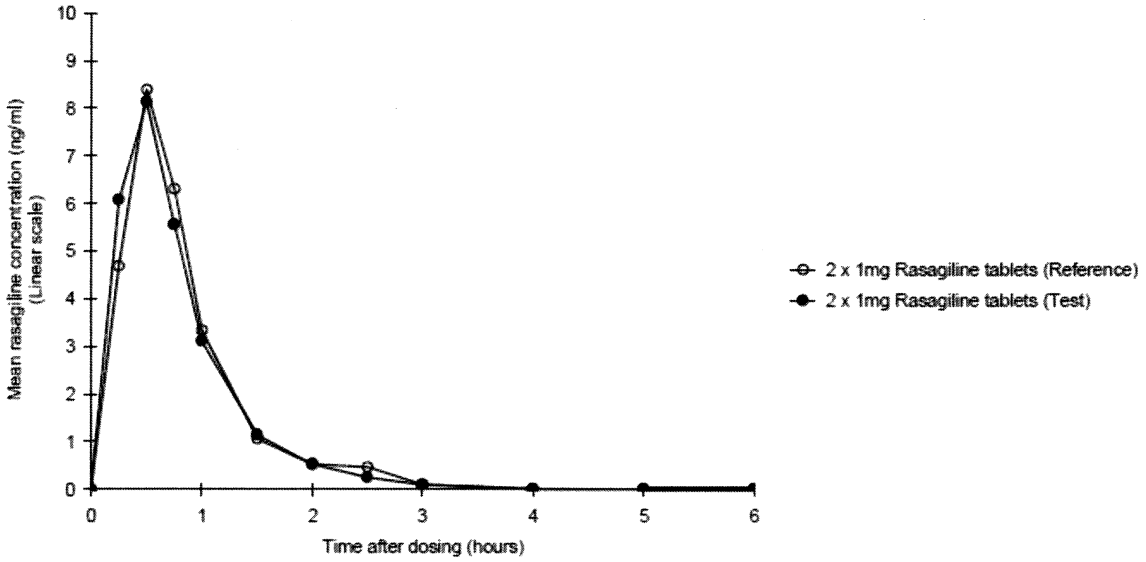
申請製剤又は標準製剤を単回投与したときの C_{max} の平均値はそれぞれ 10.50 及び 10.54 ng/ml、AUC_I の平均値はそれぞれ 7.30 及び 7.60 ng.h/ml、AUC_T の平均値はそれぞれ 7.04 及び 7.15 ng.h/ml であった。T_{max} の中央値はいずれも 0.50 h であった。

申請製剤と標準製剤の C_{max} の比の点推定値とその 90%CI は、101.69%（[87.05%, 118.79%]）であった。また、申請製剤における AUC_I 及び AUC_T の相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 94.99%（[86.57%, 104.23%]）及び 97.50%（[88.93%, 106.91%]）であった。T_{max} について、製剤間で有意な差はみられなかった（p=0.2151）。



Reference：標準製剤、Test：申請製剤

図 2.7.6.3-1　申請製剤又は標準製剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値）（片対数スケール）



Reference：標準製剤、Test：申請製剤

図 2.7.6.3-2　申請製剤又は標準製剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値）（線形スケール）

表 2.7.6.3-3　ラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	申請製剤 N=22	標準製剤 N=22
C_{max} (ng/ml)	10.50 ± 3.66	10.54 ± 5.18
T_{max} (h)	0.50 (0.25, 0.75)	0.50 (0.25, 0.78)
L_z (h-1)	1.5315 ± 0.5130	1.5857 ± 0.7265[a]
$T_{1/2}$ (h)	0.55 ± 0.40	0.54 ± 0.28 [a]
AUC_T (ng.h/ml)	7.04 ± 1.88	7.15 ± 1.88
AUC_I (ng.h/ml)	7.30 ± 1.94	7.60 ± 2.09 [a]
AUC_{ext} (%)	3.78 ± 1.95	4.72 ± 5.80 [a]

数値：平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（範囲）

[a] N=21

表 2.7.6.3-4　ラサギリンの分散分析の結果

	申請製剤	標準製剤	申請製剤／標準製剤比 (%)	90%CI
幾何平均値				
C_{max} (ng/ml)	9.89	9.73	101.69	[87.05, 118.79]
AUC_T (ng.h/ml)	6.78	6.95	97.50	[88.93, 106.91]
AUC_I (ng.h/ml)	7.04	7.42	94.99	[86.57, 104.23]
中央値				
T_{max} (h)	0.50	0.50	(p=0.2151)*	

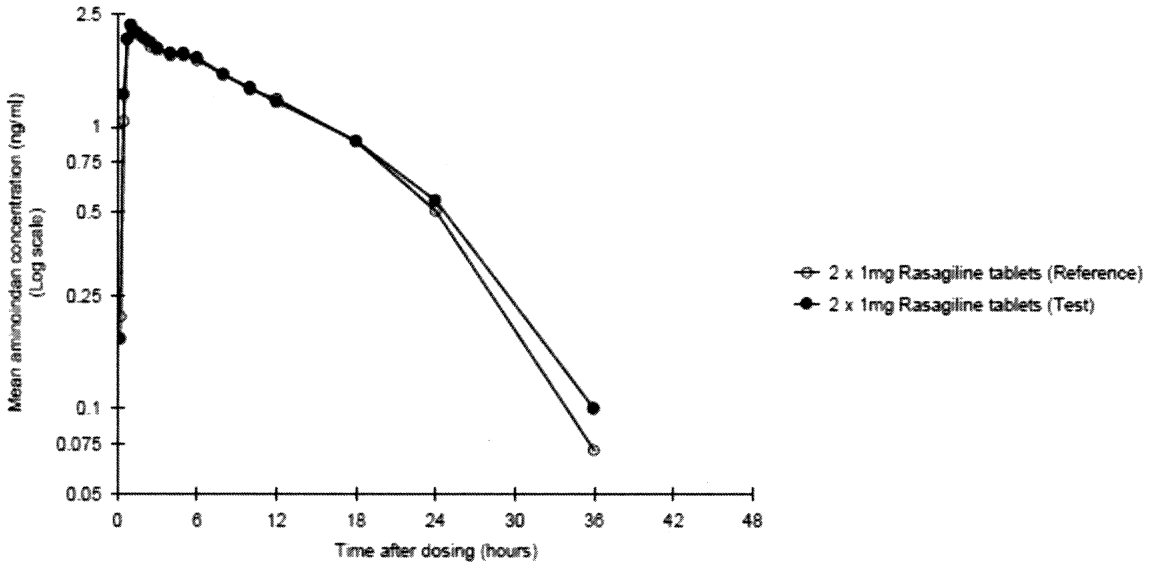
* Wilcoxon の順位和検定

② 1-アミノインダン

申請製剤又は標準製剤を単回投与したときの1-アミノインダンの血漿中濃度推移について、片対数スケール及び線形スケールの血漿中濃度推移（平均値）をそれぞれ図2.7.6.3-3及び図2.7.6.3-4に示した。また、薬物動態学的パラメータを表2.7.6.3-5に、分散分析の結果を表2.7.6.3-6に示した。

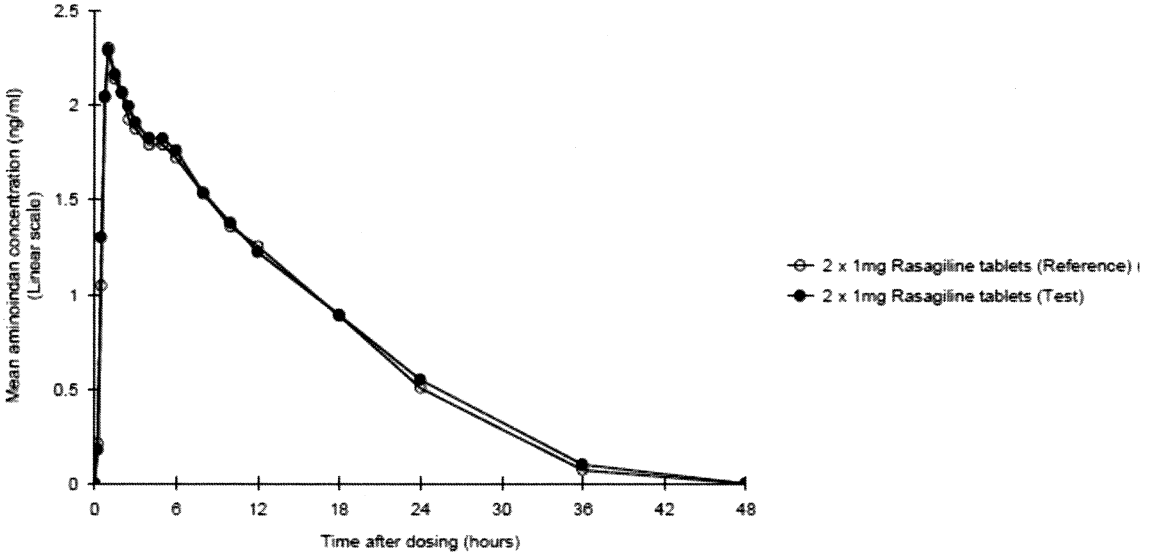
申請製剤又は標準製剤を単回投与したときのC_{max}の平均値はそれぞれ2.64及び2.59 ng/ml、AUC_Iの平均値はそれぞれ43.76及び44.46 ng.h/ml、AUC_Tの平均値はそれぞれ31.44及び30.57 ng.h/mlであった。T_{max}の中央値はいずれも1.00 hであった。

申請製剤と標準製剤のC_{max}の比の点推定値とその90%CIは、102.37%（[94.57%, 110.80%]）であった。また、申請製剤におけるAUC_I及びAUC_Tの相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ99.11%（[93.78%, 104.74%]）及び102.97%（[96.82%, 109.50%]）であった。T_{max}について、製剤間で有意な差はみられなかった（p=0.8183）。



Reference：標準製剤、Test：申請製剤

図2.7.6.3-3　申請製剤又は標準製剤を単回投与したときの1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値）（片対数スケール）



Reference：標準製剤、Test：申請製剤

図 2.7.6.3-4　申請製剤又は標準製剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値）（線形スケール）

表 2.7.6.3-5　1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

	申請製剤 N=22	標準製剤 N=22
C_{max} (ng/ml)	2.64 ± 0.78	2.59 ± 0.78
T_{max} (h)	1.00 (0.50, 5.00)	1.00 (0.50, 5.03)
L_z (h-1)	0.0537 ± 0.0115	0.0548 ± 0.0164
$T_{1/2}$ (h)	13.46 ± 2.78	13.94 ± 4.79
AUC_T (ng.h/ml)	31.44 ± 9.90	30.57 ± 9.55
AUC_I (ng.h/ml)	43.76 ± 10.90	44.46 ± 12.25
AUC_{ext} (%)	28.94 ± 6.52	30.76 ± 11.69

数値：平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（範囲）

表 2.7.6.3-6　1-アミノインダンの分散分析の結果

	申請製剤	標準製剤	申請製剤／標準製剤比 (%)	90%CI
		幾何平均値		
C_{max} (ng/ml)	2.54	2.48	102.37	[94.57, 110.80]
AUC_T (ng.h/ml)	30.08	29.22	102.97	[96.82, 109.50]
AUC_I (ng.h/ml)	42.51	42.89	99.11	[93.78, 104.74]
		中央値		
T_{max} (h)	1.00	1.00	(p=0.8183)*	

* Wilcoxon の順位和検定

3）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-7 に示した。

有害事象は 35 件みられ、申請製剤投与後で 6 例 15 件、標準製剤投与後で 8 例 20 件であった。

程度が高度の有害事象はみられなかった。程度が中等度の有害事象は 6 件（申請製剤投与後 3 件、標準製剤投与後 3 件）みられたが、転帰はいずれも回復であった。その他の有害事象の程度はいずれも軽度であった。

最も発現頻度の高い有害事象は頭痛であり、申請製剤投与後に 2 例 5 件、標準製剤投与後に 5 例 7 件であった。程度は中等度又は軽度であった。転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.6.3-7　有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	申請製剤		標準製剤		計	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
胃腸障害	3	5	4	9	7	14
腹部不快感	0	0	1	1	1	1
腹痛 NOS	1	1	1	1	2	2
下痢 NOS	2	2	3	3	5	5
歯肉痛	0	0	1	2	1	2
悪心	0	0	2	2	2	2
嘔吐 NOS	2	2	0	0	2	2
全身障害および投与局所様態	1	1	1	1	2	2
疲労	0	0	1	1	1	1
発熱	1	1	0	0	1	1
臨床検査	1	1	1	1	2	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1	1	2	2
神経系障害	4	7	6	9	10	16
浮動性めまい	1	1	1	1	2	2
頭痛	2	5	5	7	7	12
意識消失	0	0	1	1	1	1
血管迷走神経性発作	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	1	1
咽頭炎	1	1	0	0	1	1
計	10	15	12	20	22	35

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]　総括報告書 Table 12.4, Table 12.5 から引用

② 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡及びその他重篤な有害事象はみられなかった。

③ 臨床検査

血液生化学検査について、有害事象としてアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 2 件（申請製剤投与後 1 件、標準製剤投与後 1 件）みられた。治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判定されたが、程度はいずれも軽度であった。その他、臨床検査について、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

④ バイタルサイン

バイタルサインについて、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

⑤ 心電図

心電図について、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

（3）結論

ラサギリン及び1-アミノインダンの血漿中濃度について、C_{max}の申請製剤と標準製剤の比の90%CIは70.00%～143.00%の範囲内、AUCの申請製剤と標準製剤の比の90%CIは80.00%～125.00%の範囲内であり、生物学的に同等であった。T_{max}について、製剤間で有意な差はみられなかった。

安全性について、重篤な有害事象はみられず、程度が高度の有害事象もみられなかった。程度が中等度の有害事象6件（申請製剤投与後3件、標準製剤投与後3件）を除き、いずれも軽度であった。申請製剤及び標準製剤投与時の忍容性は良好であった。

2.7.6.4 薬物動態に及ぼす人種の影響の検討／海外（TVP-1012-PK-10002 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 日本人及び白人の健康成人に、TVP-1012（以下、本剤）0.5、1 及び 2 mg を単回及び反復投与したときの、ラサギリンの薬物動態を検討する。 副目的： 日本人及び白人の健康成人において、以下に示す本剤の薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する。 ・本剤の主要代謝物である 1-アミノインダンの血漿中濃度 ・本剤を反復投与したときの薬力学的作用（血小板 MAO-B 活性） ・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、併用薬
治験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
治験の種類	第 1 相
対　　象	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 英語又は日本語を読むこと、話すこと及び書くことができる者 (2) 治験の要件（例えば、食事、運動、タバコ及びアルコール制限）を理解し、それに従う意思があり、かつ同意書に署名できる者 (3) 20 歳以上 50 歳以下の男性又は女性 (4) BMI：18.0～28.0 kg/m^2 (5) 既往歴、心電図、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査の結果、臨床的に問題のない者 (6) 妊娠する可能性のある女性の場合、スクリーニング時の β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（以下、hCG）検査及び入院時の尿 hCG 検査が陰性で、スクリーニング時から治験終了時まで、以下に示す医学的に許容された二重バリア法のうち 1 つの避妊方法を用いる意思があり、かつ用いることができる者 ・ホルモンを用いない子宮内避妊器具とコンドーム ・ペッサリーとコンドーム ・コンドームと殺精子剤 閉経後の女性（最終月経から 1 年経過）は、卵胞刺激ホルモンが 35 U/L を超えている、又は外科的に妊娠できない者 (7) 治験薬投与開始前 4 週以内に、スクリーニングを実施することができる者 (8) 治験期間中、治験の要件に従う意思があり、それに従うことができ、施設に入院可能で、治験実施計画書で規定されているフォローアップのために来院する意思のある者 日本人被験者は、以下の追加条件を満たす者を対象とした。 (9) 日本で生まれ、有効な日本のパスポートを有している者 (10) インタビューにより、両親及び祖父母がいずれも日本人であることが確認された者 (11) インタビューにより、日本以外での生活が 10 年以下であることが確認された者 白人被験者は、以下の追加条件を満たす者を対象とした。 (12) インタビューにより、両親及び祖父母が日本人の家系でないことが確認された者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 妊娠している又は授乳中の女性 (2) 臨床的に問題のある食品若しくは薬物アレルギーを有する者、又は本剤、本剤の誘導体若しくは賦形剤に対してアレルギー若しくは過敏症を有する者 (3) 治験薬投与開始 7 日前から治験終了時まで、過度の運動（ウエイトリフティング、ランニング、サイクリング等の激しい又は不慣れな運動）を控える意思のない者 (4) スクリーニング前又はスクリーニング時から治験薬投与開始までの間、以下のいずれかに該当する者 ・過去 2 ヵ月の重度の外傷又は手術 ・過去 2 週間の急性感染 ・過去 5 年以内の悪性腫瘍 (5) 結核の既往歴がある者 (6) 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす疾患を有する者 (7) 心血管、呼吸器、肝、腎、消化器、内分泌、神経、免疫若しくは精神障害のうち、いずれかを有している、臨床的に問題となる既往歴がある、又は治験責任医師により、結果に影響を及ぼす若しくは治験に参加することでリスクが生じる可能性があると考えられる何らかの既往歴がある者 (8) HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体が陽性である者 (9) 高血圧、散発的な血圧上昇又は血管構造異常の既往歴がある者 (10) スクリーニング時、座位収縮期血圧が 80～139 mmHg 又は座位拡張期血圧が 45～89 mmHg（5 分間以上安静後）の範囲外となった者。血圧は 5 分間隔で 2 回の再測定を可とした。収縮期血圧又は拡張期血圧のいずれかが全 3 回の評価で基準値範囲外である場合、血圧は一定とする。 (11) 以下のいずれかの併用禁止薬又は食品を使用していた者 ・治験薬投与開始前 1 ヵ月以内に他の治験薬（新規化学物質）を使用 ・治験薬投与開始前 42 日以内に選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRIs）、三環系又は四環系抗うつ薬等の抗うつ薬を使用 ・治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に、レセルピン及びメチルドパ等の MAO 阻害薬を使用 ・治験薬投与開始前 14 日以内に薬剤（市販薬、ビタミン、ハーブ又は栄養補助食品等）を使用。ただし、治験薬投与開始前 24 時間までの、アセトアミノフェン又はイブプロフェンの頓用は除く。 ・治験薬投与開始前 14 日以内にチトクロム P450（CYP）1A を顕著に阻害することが知られている薬剤を使用、又は治験薬投与開始前 28 日以内に CYP1A を顕著に誘導することが知られている薬剤を使用 ・治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に、1 日あたり 4 杯以上のアルコール摂取（ビール、ワイン若しくは蒸留酒等）、又はアルコール乱用の既往歴 ・治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に、過度（1 日あたり 7 杯以上）のコーヒー、お茶、コーラ又は他のカフェイン含有飲料の摂取 ・治験薬投与開始 14 日前から最終の薬物動態用検体の採取までに、グレープフルーツ、ダイダイ、ザボン又はそれらを原料とした生産物の摂取 (12) スクリーニング時若しくは入院時の尿中薬物検査〔コカイン、アンフェタミン、バルビツール、アヘン、ベンゾジアゼピン、テトラヒドロカンナビノール、フェンシクリジン若しくはニコチン（尿中コチニンの検出）〕が陽性、又は入院時の呼気中のエタノール検査が陽性である者 (13) 過去 3 ヵ月以内に、タバコ、ニコチン含有製品（パッチ、ガム等）を使用した者、治験期間中に喫煙開始を予定している者、又はスクリーニング若しくは入院時のコチニン検査で陽性である者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(14) 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内の献血若しくは輸血、治験薬投与開始前 12 ヵ月以内の 3 回以上献血、又は治験期間中若しくは治験終了後 3 ヵ月以内に献血を行う予定がある者
(15) 医師又は治験責任医師により、以下のいずれかの理由で治験参加できない、又は治験を完了することができないと判断された者
・精神的若しくは法律的に同意能力がない、又は何らかの理由で同意できない
・行政若しくは法的判断により拘留されている、監督下にある、又は療養所若しくは社会的機関に入院している
・緊急時に連絡が取れない
・治験責任医師が治験参加に影響を及ぼす可能性があると考える何らかの疾患を有する</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>64 例（日本人：32 例、白人：32 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤 0.5、1、2 mg 又はプラセボを、10 時間以上絶食後に、240 mL の水とともに、1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th>Procedures and assessments</th><th>Visit1</th><th colspan="6">Visit2</th></tr>
<tr><th></th><th>Screening (days -28 to -2)</th><th>Day-1</th><th>Day1</th><th>Day2</th><th>Day3</th><th>Day4</th><th>Day5</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択基準／除外基準の確認</td><td>X</td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴、前治療薬</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HBs 抗原、HCV 及び HIV 検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>妊娠検査（妊娠の可能性のある女性）[b]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>アルコール検査</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査[c]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン[e]</td><td>X</td><td>X</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X[f]</td><td></td><td></td><td>X[d]</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与[g]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態のための検体採取[h]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬力学的作用のための検体採取[i]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>PGx のための同意取得[j]／検体採取[k]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>Procedures and assessments</th><th colspan="7">Visit2</th></tr>
<tr><th></th><th>Day6</th><th>Day7</th><th>Day8</th><th>Day9</th><th>Day10</th><th>Day11</th><th>Day12 or Early Termination</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択基準／除外基準の確認</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴、前治療薬</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HBs 抗原、HCV 及び HIV 検査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>妊娠検査（妊娠の可能性のある女性）[b]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>アルコール検査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査[c]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X[d]</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン[e]</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X[d]</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬投与[g]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態のための検体採取[h]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬力学的作用のための検体採取[i]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>PGx のための同意取得[j]／検体採取[k]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
観察・検査・評価項目及び時期（続き）	PGx：pharmacogenetics [a] 選択基準／除外基準を確認し、必要に応じて更新した。 [b] 妊娠検査（血液）は、スクリーニング及び治験終了時に実施した。妊娠検査（尿）は、入院時（Day-1）に実施した。 [c] 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査とした。 [d] 臨床検査及び／又は 12 誘導心電図は投与 0.5 時間後に測定した。 [e] バイタルサインは、座位血圧、脈拍数、体温、体重及び呼吸数を測定した。呼吸数及び体重は、スクリーニング及び治験終了時又は中止時のみ測定した。 [f] バイタルサイン及び／又は 12 誘導心電図は投与前、投与 0.5 時間後に測定した。 [g] 10 時間以上絶食し、朝に治験薬を投与した。 [h] 薬物動態用血液検体は、Day1 は投与前 90 分以内、投与 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間後（Day2）、Day8 及び 9 は投与前 5 分以内、Day10 は投与前 5 分以内、投与 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24（Day11）、36（Day11）及び 48 時間後（Day12）に採取した。 [i] 薬力学的作用用検体は Day1 の投与前、Day10 の投与前及び投与 24 時間後（Day11）に採取した [j] PGx 試験への同意は任意であり、PGx 試験への参加に同意しない場合も、本治験への参加は可とした。 [k] PGx 試験の同意を取得した被験者のみ検体を採取した。PGx 用検体はベースライン又は治験期間中のいずれかの時点で採取した。
評価項目及びその評価基準	1. 薬物動態 単回投与時：C_{max}、t_{max}、AUC_t、AUC_{0-24}、AUC_∞、$AUC_{\%ext}$、λ_z、$t_{1/2}$ 反復投与時：$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、AUC_τ、$C_{min,ss}$、$C_{av,ss}$、定常状態における変動〔$(C_{max,ss} - C_{min,ss})/C_{av,ss}$により算出〕、$\lambda_z$、$t_{1/2,ss}$、$R_{ss}$ (AUC_τ/AUC_∞)、CL/F_{ss}、V_{ss}/F 2. 薬力学的作用 血小板 MAO-B 活性 3. 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法	1. 解析対象集団 「無作為化された全例」は、治験薬を投与されたか否かにかかわらず、いずれかの群に無作為化されたすべての被験者、「安全性データの解析対象集団」は、無作為化された全例のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者、「薬物動態データの解析対象集団」は、安全性データの解析対象集団のうち、本剤の薬物動態学的パラメータを算出するための十分なデータを有する被験者、「薬力学的データの解析対象集団」は、安全性データの解析対象集団のうち、本剤の薬力学的パラメータを算出するための十分なデータを有する被験者と定義した。 2. 欠測データの取扱い 欠測値は補完しなかった。 3. 薬物動態 すべての薬物動態学的パラメータについて、要約統計量〔例数、平均値、標準偏差、幾何平均値、CV（該当する場合）、中央値、最小値及び最大値〕を群及び人種別に示した。 単回投与したときのラサギリン及び 1-アミノインダンの AUC（AUC_∞及び AUC_t）及び C_{max} は以下のモデルを用いて解析した。 $\log(AUC \text{ or } C_{max}) = \mu + \beta \cdot \log(Dose)$　注）log は自然対数 このモデルは通常パワーモデルと呼ばれ、両辺の指数をとると以下のように表される。 $AUC \text{ (or } C_{max}) = e^{\mu} \cdot Dose^{\beta}$ パワーモデルにおけるべき係数 β の推定値は用量比例性を評価するための指標であり、解析は人種ごとに実施された。β の推定値に対して、正式な統計学的推論は行われなかった。回帰直線の傾き及びべき係数 β の両側 95%CI の推定値を求めるため、線形回帰モデルが当てはめられた（SAS の PROC REG を用いて）。傾きの推定値が 1 に近い場合、用量比例性があると判断した。単回及び反復投与したときの回帰分析の結果は、ラサギリン及び 1-アミノインダンそれぞれについて要約した。 ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態について、用量比例性が示された場合、日本人と白人を比較するため、共分散分析モデルを構築した。このモデルでは、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} を従属変数、人種、性別及び BMI を説明変数として用いた。いずれかの人種において用量比例性が示されなかった場合、用量ごとに人種差を評価した。 4. 薬力学的作用 薬力学的作用として、ベースラインの血小板 MAO-B 活性から反復投与したときの血小板 MAO-B 阻害率を算出した。ベースラインは Day1 の治験薬投与前とした。 注）血小板 MAO-B 阻害率：〔（治験薬投与後の MAO-B 活性－ベースラインの MAO-B 活性）／ベースラインの MAO-B 活性〕·100 血小板 MAO-B 活性は、群、被験者、日数及び評価時点ごとに一覧表に示した。一覧表には人種、検体採取日時、阻害率も示した。測定値及び変化率を群及び人種ごとに要約統計量を算出した。 5. 安全性 計量値は要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出した。計数値は被験者数及び割合を算出した。有害事象は、MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり（Reasonable possibility） 治験薬との関連性を除外できない、又は治験薬による可能性が高い。 関連なし（No reasonable possibility） 他の原因（疾患、環境等）であることが明らか、又は治験薬とは関連なしと判断される。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 1 施設（米国）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-2 に示した。

106 例がスクリーニングされ、このうち 64 例が組み入れられた。組み入れられなかった理由は、選択基準違反、除外基準に抵触、同意撤回及び予備被験者であった。

組み入れられたすべての被験者に治験薬が投与された。3 例が治験を中止した。中止理由は、本剤 2 mg 群の日本人 1 例及びプラセボ群の白人 1 例は同意撤回のため、プラセボ群の日本人 1 例は有害事象のため、治験を中止した。

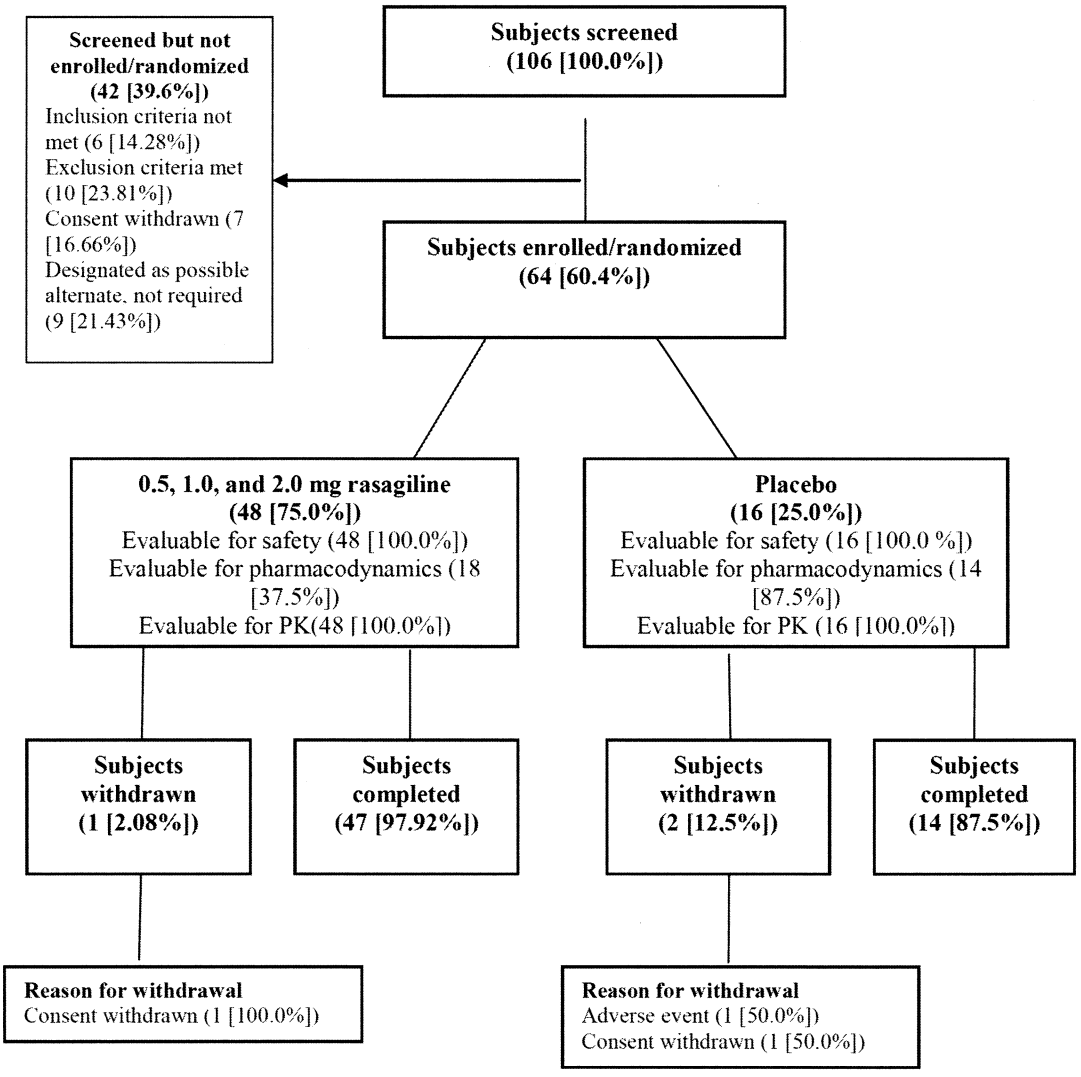


図 2.7.6.4-1　被験者の内訳

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳

	本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg		プラセボ	
	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)
組み入れられた例数	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
治験完了例	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)
治験中止例	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
中止理由								
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
自発的な中止	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0
治験実施計画書不遵守	0	0	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書からの重大な逸脱	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0

N：治験薬投与例数
n：例数
%：[n/N]·100

② 解析したデータセット

無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された 64 例を安全性データの解析対象集団に含めた。また、本剤を投与された 48 例を薬物動態データの解析対象集団に含めた。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-3 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性について、各群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

		本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg		プラセボ	
		白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8
年齢（歳）	n	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値（SD）	32.5 (9.47)	36.5 (6.91)	32.1 (8.13)	35.4 (8.38)	33.9 (8.22)	32.4 (9.36)	33.1 (8.31)	33.8 (8.48)
身長（cm）	n	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値（SD）	169.9 (6.38)	163.9 (7.36)	170.9 (6.22)	168.0 (7.25)	173.4 (14.21)	164.9 (9.43)	170.6 (13.48)	168.0 (7.86)
体重（kg）	n	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値（SD）	68.75 (10.259)	64.06 (12.275)	71.39 (7.104)	65.13 (9.464)	68.74 (8.825)	59.85 (8.389)	69.46 (12.741)	67.10 (11.350)
BMI (kg/m^2)	n	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値（SD）	23.79 (2.913)	23.63 (2.717)	24.40 (1.624)	22.98 (1.920)	22.96 (2.430)	21.89 (0.952)	23.71 (2.020)	23.64 (2.697)
性別〔例数（%）〕	男性	5 (62.5)	5 (62.5)	4 (50.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)
	女性	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)

N：治験薬投与例数
n：例数
%：[n/N]·100

2）薬物動態の評価

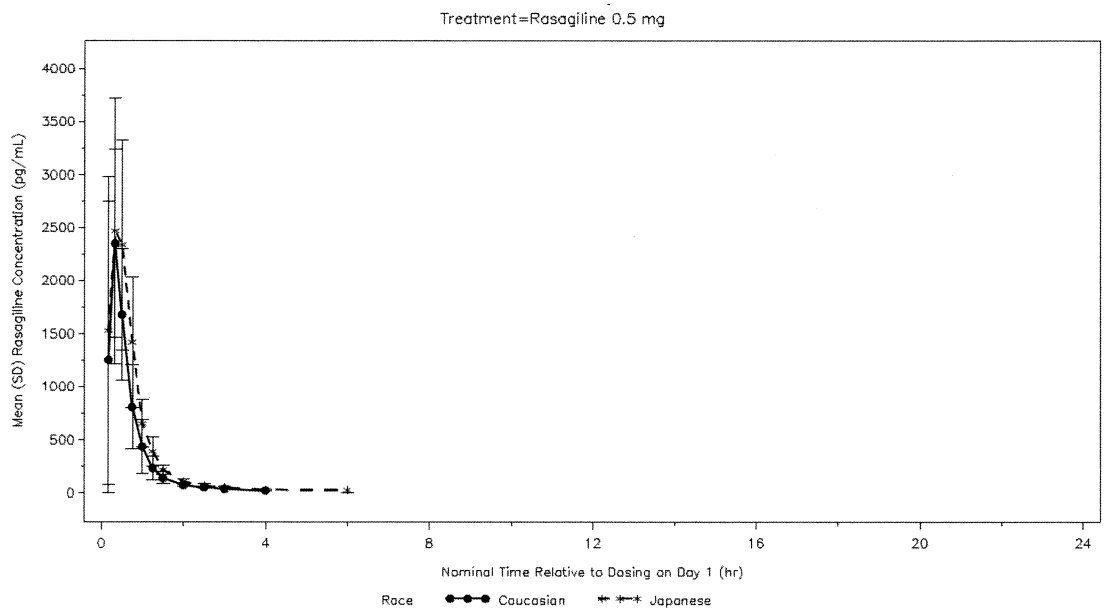
① ラサギリン

本剤を単回及び反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.4-2 及び図 2.7.6.4-3 に、薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.6.4-4 及び表 2.7.6.4-5 に示した。

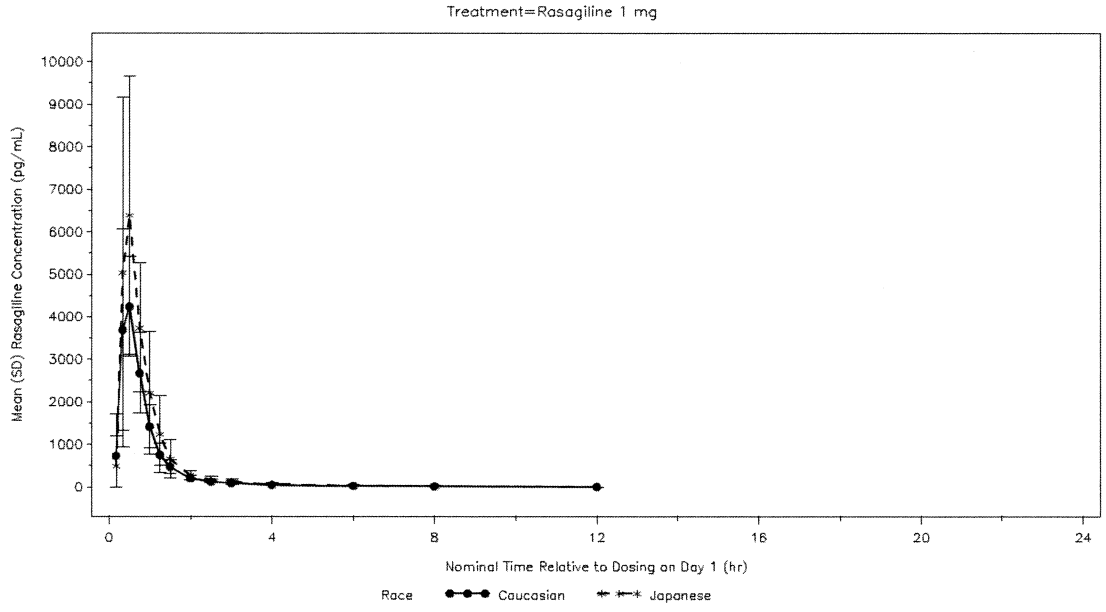
本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移は白人と日本人で大きな違いはみられず、t_{max} の中央値は 0.33～0.50 h であった。本剤 0.5 mg を単回投与したときの C_{max} の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 3071 及び 2608 pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 14615 及び 14686 pg/mL まで増加した。C_{max} の幾何変動係数（以下、Geo CV%）は、31.2%～52.3%であった。本剤 0.5 mg を単回投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 1965 及び 1424 h·pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 9744 及び 8906 h·pg/mL まで増加した。$AUC_{0\text{-}24}$ の Geo CV%は、19.9%～45.1%であった。

本剤 0.5 mg を単回投与したときの AUC_t の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 1916 及び 1389 h·pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 9667 及び 8834 h·pg/mL まで増加した。本剤 0.5 mg を単回投与したときの AUC_∞ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 1965 及び 1424 h·pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 9760 及び 8920 h·pg/mL まで増加した。AUC_t 及び AUC_∞ の Geo CV%は 19.8%～45.4%であった。$t_{1/2}$ の平均値は約 1.2～2.9 h であった。

本剤 0.5 mg を反復投与したときの AUC_τ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 3826 及び 2659 h·pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 29797 及び 27161 h·pg/mL まで増加した。本剤 0.5 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 3815 及び 3580 pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 20208 及び 19310 pg/mL まで増加した。$t_{max,ss}$ の中央値は 0.33～0.50 hr であった。CL/F_{ss} の平均値は、日本人では 70～138 L/h、白人では 77～195 L/h であった。V_{ss}/F の平均値は、日本人では 607～762 L、白人では 701～813 L であった。$t_{1/2,ss}$ の平均値は、日本人では 3.7～6.1 h、白人では 3.0～7.0 h であった。本剤 0.5 mg を反復投与したときの R_{ss} は、日本人及び白人でそれぞれ 2.0 及び 1.9、本剤 1 mg ではそれぞれ 2.6 及び 3.1、本剤 2 mg ではそれぞれ 3.1 及び 3.2 であり、ラサギリンの血漿中濃度の蓄積性は、日本人と白人で大きな違いはなかった。

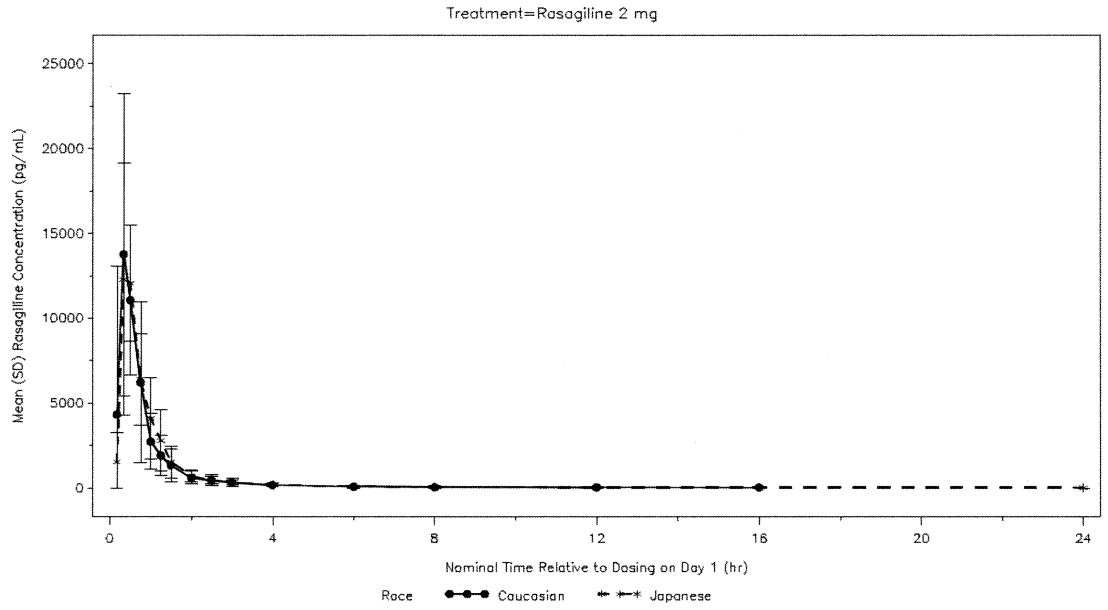


Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.



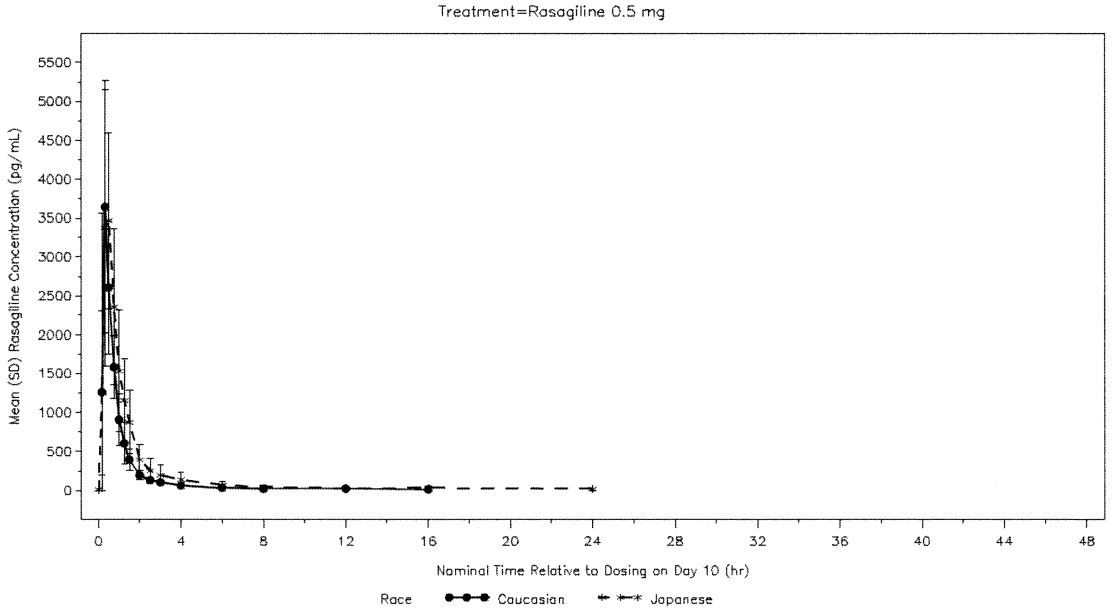
Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

図 2.7.6.4-2　本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



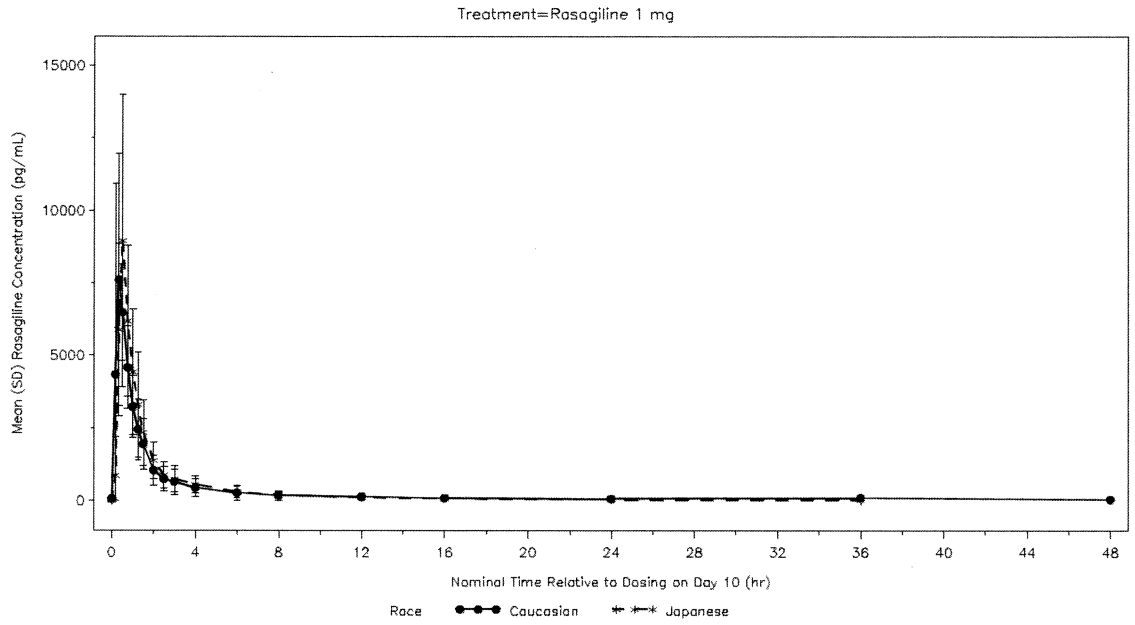
Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

図 2.7.6.4-2　本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（続き）

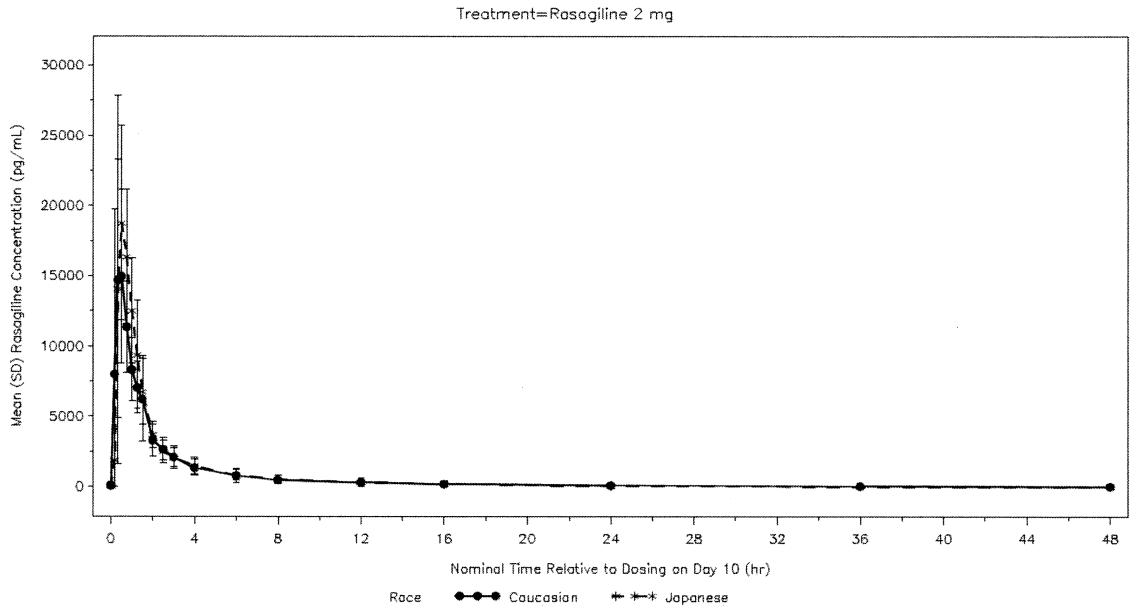


Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

図 2.7.6.4-3　本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.



Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.
Subject 037 dropped out after Day 6.

図 2.7.6.4-3　本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（続き）

表 2.7.6.4-4　本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

		本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg	
		日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8
AUC_{0-24} (h·pg/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	1998.850	1467.020	4741.720	3374.650	10189.890	9765.590
	SD	394.5130	379.9010	1649.9940	918.2950	3549.6950	5168.9980
	CV (%)	19.7	25.9	34.8	27.2	34.8	52.9
	幾何平均値	1965.280	1424.180	4510.270	3266.190	9744.180	8906.460
	幾何 CV (%)	19.9	26.6	34.5	28.0	31.5	45.1
AUC_{∞} (h·pg/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	1999.030	1467.040	4743.260	3376.530	10211.670	9792.990
	SD	394.9150	379.8740	1651.1200	920.0550	3582.3320	5231.6740
	CV (%)	19.8	25.9	34.8	27.2	35.1	53.4
	幾何平均値	1965.410	1424.210	4511.780	3267.750	9760.240	8919.970
	幾何 CV (%)	19.9	26.6	34.5	28.0	31.7	45.4
AUC_t (h·pg/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	1948.540	1433.120	4667.370	3320.600	10117.420	9677.670
	SD	382.6630	381.5130	1634.1400	914.3680	3567.2280	5084.2560
	CV (%)	19.6	26.6	35.0	27.5	35.3	52.5
	幾何平均値	1916.030	1388.860	4435.340	3211.880	9666.630	8834.020
	幾何 CV (%)	19.8	27.4	34.9	28.2	31.8	45.0
C_{max} (pg/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	3196.340	2757.450	7431.030	4766.990	15335.150	16194.600
	SD	956.0930	933.3010	3122.0780	1697.0680	4564.0290	7167.0790
	CV (%)	29.9	33.8	42.0	35.6	29.8	44.3
	幾何平均値	3070.690	2608.030	6804.070	4527.890	14614.820	14685.900
	幾何 CV (%)	31.2	38.1	49.9	34.5	36.3	52.3
λ_z (1/h)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	0.580	0.610	0.400	0.520	0.300	0.360
	SD	0.1340	0.1080	0.1100	0.3180	0.1550	0.1670
	CV (%)	23.0	17.6	27.4	61.5	52.0	46.2
	幾何平均値	0.570	0.600	0.390	0.450	0.270	0.320
	幾何 CV (%)	26.6	19.4	27.1	56.1	54.2	58.8
$t_{1/2}$ (h)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	1.260	1.170	1.830	1.700	2.890	2.480
	SD	0.3760	0.2470	0.4860	0.7730	1.2950	1.5670
	CV (%)	29.9	21.2	26.6	45.5	44.8	63.1
	幾何平均値	1.220	1.150	1.770	1.530	2.610	2.150
	幾何 CV (%)	26.6	19.4	27.1	56.3	54.2	58.7
t_{max} (h)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	0.350	0.350	0.520	0.440	0.420	0.400
	SD	0.1060	0.1060	0.2090	0.0880	0.0910	0.1520
	CV (%)	30.2	30.2	40.1	20.2	21.9	37.7
	中央値	0.330	0.330	0.500	0.500	0.420	0.330
	最小値	0.17	0.17	0.33	0.33	0.33	0.33
	最大値	0.50	0.50	1.00	0.50	0.50	0.75
	幾何平均値	0.340	0.340	0.490	0.430	0.410	0.390
	幾何 CV (%)	34.4	34.4	35.3	21.8	22.5	31.3

N：各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n：例数

表 2.7.6.4-5　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

		本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg	
		日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8
AUC_{τ} (h·pg/mL)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	4105.130	2756.030	11867.340	10818.530	31238.830	28324.730
	SD	1871.9000	765.7160	5061.6420	6013.3510	11608.7500	8996.6460
	CV (%)	45.6	27.8	42.7	55.6	37.2	31.8
	幾何平均値	3825.580	2659.120	10946.850	9746.480	29797.010	27160.520
	幾何 CV (%)	39.3	29.7	45.1	48.9	32.1	31.5
$CL/F_{,ss}$ (mL/h)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	138194.960	195301.530	98752.630	111549.310	69653.350	76653.440
	SD	44778.0070	59058.3630	39924.8620	44914.2570	18012.9220	22768.9690
	CV (%)	32.4	30.2	40.4	40.3	25.9	29.7
	幾何平均値	130698.920	188032.180	91350.460	102601.100	67120.830	73636.280
	幾何 CV (%)	39.3	29.7	45.1	48.9	32.1	31.5
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	3950.430	3952.840	9846.010	8679.900	20828.170	20590.400
	SD	1167.1580	1793.1400	4400.2320	4152.6020	5610.7720	8138.3760
	CV (%)	29.5	45.4	44.7	47.8	26.9	39.5
	幾何平均値	3814.520	3580.400	9123.990	8081.860	20207.550	19309.900
	幾何 CV (%)	28.3	52.0	42.0	38.5	27.0	39.2
λ_z (1/h)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	0.240	0.320	0.130	0.160	0.120	0.120
	SD	0.1090	0.1580	0.0420	0.0930	0.0240	0.0610
	CV (%)	45.5	49.1	31.6	59.4	20.2	52.0
	幾何平均値	0.210	0.280	0.130	0.140	0.120	0.110
	幾何 CV (%)	57.3	67.7	36.2	61.4	20.5	45.8
$t_{1/2,ss}$ (h)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	3.710	2.980	5.850	5.840	6.130	6.990
	SD	2.1610	2.1210	2.2650	3.2820	1.2340	2.5670
	CV (%)	58.3	71.1	38.7	56.2	20.1	36.7
	幾何平均値	3.250	2.490	5.530	5.100	6.020	6.490
	幾何 CV (%)	57.3	67.6	36.2	61.4	20.5	45.7
$t_{max,ss}$ (h)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	0.450	0.350	0.530	0.350	0.550	0.570
	SD	0.1490	0.1060	0.2370	0.1380	0.1520	0.4030
	CV (%)	33.3	30.2	44.6	39.0	27.8	70.6
	中央値	0.420	0.330	0.500	0.330	0.500	0.420
	最小値	0.33	0.17	0.33	0.17	0.33	0.33
	最大値	0.75	0.50	1.00	0.50	0.75	1.50
	幾何平均値	0.430	0.340	0.490	0.330	0.530	0.490
	幾何 CV (%)	31.4	34.4	42.5	47.0	28.8	58.5

N：各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n：例数

表 2.7.6.4-5　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ（続き）

		本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg	
		日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8
V_{ss}/F (mL)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	633257.830	771262.170	762390.600	813191.330	607159.780	701158.330
	SD	196031.8380	467268.8440	237010.4140	391568.1790	185875.0710	124498.4150
	CV (%)	31.0	60.6	31.1	48.2	30.6	17.8
	幾何平均値	611771.380	674312.800	728003.400	754797.160	582939.270	689706.480
	幾何 CV (%)	27.4	58.1	34.3	39.9	31.7	20.5
R_{ss}	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	2.000	1.880	2.580	3.090	3.050	3.180
	SD	0.5240	0.1900	1.0800	0.9140	0.7780	1.0410
	CV (%)	26.2	10.1	41.8	29.6	25.6	32.8
	幾何平均値	1.950	1.870	2.430	2.980	2.960	3.050
	幾何 CV (%)	24.4	10.5	37.4	27.5	25.7	30.4

N：各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n：例数

本剤を単回及び反復投与したときのラサギリンの用量比例性の評価をそれぞれ表 2.7.6.4-6 及び表 2.7.6.4-7 に示した。

本剤 0.5～2 mg を単回投与したときの AUC_{∞}、AUC_t 及び C_{max} をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は、日本人ではそれぞれ 1.16、1.17 及び 1.13、白人ではそれぞれ 1.32、1.33 及び 1.25 と推定され、用量比を上回って増加することが示された。

本剤 0.5～2 mg を反復投与したときの AUC_{τ} 及び $C_{max,ss}$ をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は、日本人ではそれぞれ 1.48 及び 1.20、白人ではそれぞれ 1.68 及び 1.22 と推定され、用量比を上回って増加することが示された。

表 2.7.6.4-6　本剤を単回投与したときのラサギリンの用量比例性の評価

		N[a]	切片	傾き	傾きの 90%CI
白人	AUC_{∞} (h·pg/mL)	24	8.15	1.32	(1.12, 1.53)
	AUC_t (h·pg/mL)	24	8.13	1.33	(1.13, 1.54)
	C_{max} (pg/mL)	24	8.63	1.25	(0.98, 1.51)
日本人	AUC_{∞} (h·pg/mL)	24	8.39	1.16	(0.98, 1.33)
	AUC_t (h·pg/mL)	24	8.38	1.17	(0.99, 1.34)
	C_{max} (pg/mL)	24	8.81	1.13	(0.89, 1.36)

a：回帰分析に用いられた例数
切片及び傾きは、用量の対数変換値を独立変数、個々の AUC_t、AUC_{∞} 及び C_{max} の対数変換値を従属変数とする回帰モデルより算出した。用量は計量値として解析した。各用量における用量比例性は人種ごとに解析した。

表 2.7.6.4-7　本剤を反復投与したときのラサギリンの用量比例性の評価

		N[a]	切片	傾き	傾きの 90%CI
白人	AUC_{τ} (h·pg/mL)	24	9.09	1.68	(1.45, 1.90)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	24	9.02	1.22	(0.96, 1.47)
日本人	AUC_{τ} (h·pg/mL)	23	9.28	1.48	(1.24, 1.72)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	23	9.09	1.20	(1.00, 1.41)

a：回帰分析に用いられた例数
切片及び傾きは、用量の対数変換値を独立変数、個々の AUC_{τ} 及び C_{max} の対数変換値を従属変数とする回帰モデルより算出した。用量は計量値として解析した。各用量における用量比例性は人種ごとに解析した。

本剤 0.5～2 mg を単回又は反復投与したときの C_{max} 及び AUC について、日本人及び白人のいずれにおいても用量比例性は示されなかったため、薬物動態の人種差は用量ごとに評価した。

本剤を単回及び反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの人種の影響をそれぞれ表 2.7.6.4-8 及び表 2.7.6.4-9 に示した。

本剤 0.5 mg を単回投与したときの白人に対する日本人の AUC_{0-24}、C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.38、1.17 及び 1.38、本剤 1 mg ではそれぞれ 1.22、1.20 及び 1.22 であり、白人と比較して日本人で高かった。本剤 2 mg を単回投与したときの AUC_{0-24}、C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.02、1.00 及び 1.02 であり、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。本剤 0.5 mg の AUC_{0-24} 及び AUC_{∞} を除き、幾何平均値の比の 90%CI は 1 を含んでいた。

本剤 0.5 mg を反復投与したときの白人に対する日本人の $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比は 1.06 であり、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。AUC_{τ} の幾何平均値の比は 1.43 であり、白人と比較して日本人で高かった。AUC_{τ} 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比は、本剤 1 mg ではそれぞれ 1.06 及び 1.00、本剤 2 mg ではそれぞれ 1.09 及び 1.07 であり、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。本剤 0.5 mg の AUC_{τ} を除き、幾何平均値の比の 90%CI は 1 を含んでいた。

表 2.7.6.4-8　本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの人種の影響

		日本人	白人	日本人／白人
		幾何平均値	幾何平均値	幾何平均値の比（90%CI）
0.5 mg	AUC_{0-24} (h·pg/mL)	2002.07	1454.10	1.38 (1.13, 1.68)
	C_{max} (pg/mL)	3244.16	2761.02	1.17 (0.94, 1.47)
	AUC_{∞} (h·pg/mL)	2002.20	1454.13	1.38 (1.13, 1.68)
1 mg	AUC_{0-24} (h·pg/mL)	4163.29	3412.47	1.22 (0.88, 1.69)
	C_{max} (pg/mL)	5795.93	4815.39	1.20 (0.80, 1.80)
	AUC_{∞} (h·pg/mL)	4164.77	3414.30	1.22 (0.88, 1.69)
2 mg	AUC_{0-24} (h·pg/mL)	9572.46	9370.28	1.02 (0.71, 1.46)
	C_{max} (pg/mL)	14397.58	14432.28	1.00 (0.66, 1.50)
	AUC_{∞} (h·pg/mL)	9587.28	9389.56	1.02 (0.71, 1.47)

モデルに用いられた例数は各用量 16 例
BMI 及び性別で調整した人種間の差を検討するために、用量ごとに ANOVA モデルを用いて解析した。自然対数変換した AUC_{0-24}、C_{max} 及び AUC_{∞} を従属変数として用いた。

表 2.7.6.4-9　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの人種の影響

		日本人	白人	日本人／白人
		幾何平均値	幾何平均値	幾何平均値の比（90%CI）
0.5 mg	AUC_{τ} (h·pg/mL)	3964.96	2768.93	1.43 (1.10, 1.86)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	3991.36	3750.72	1.06 (0.76, 1.48)
1 mg	AUC_{τ} (h·pg/mL)	11005.65	10429.88	1.06 (0.70, 1.59)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	8625.89	8591.28	1.00 (0.67, 1.50)
2 mg	AUC_{τ} (h·pg/mL)	30950.41	28474.90	1.09 (0.87, 1.36)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	20439.25	19190.62	1.07 (0.75, 1.52)

モデルに用いられた例数は各用量 16 例、ただし本剤 2 mg は 15 例（Japanese：7 例、Caucasian：8 例）
BMI 及び性別で調整した人種間の差を検討するために、用量ごとに ANOVA モデルを用いて解析した。自然対数変換した AUC_{τ} 及び $C_{max,ss}$ を従属変数として用いた。

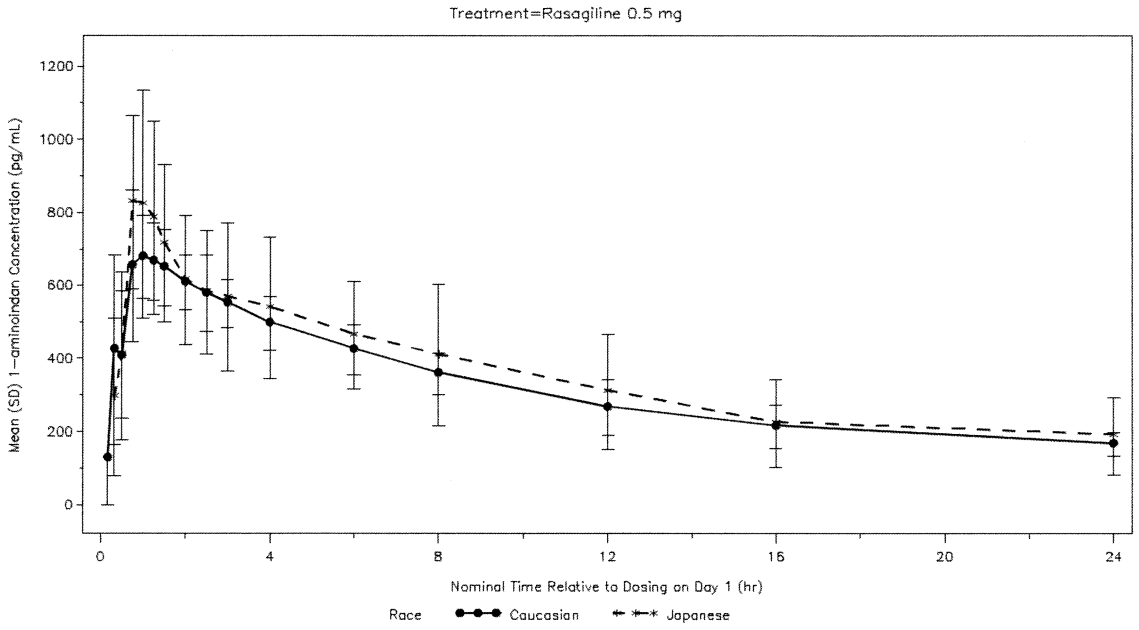
② 1-アミノインダン

本剤を単回及び反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-4 及び図 2.7.6.4-5 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-10 及び表 2.7.6.4-11 に示した。

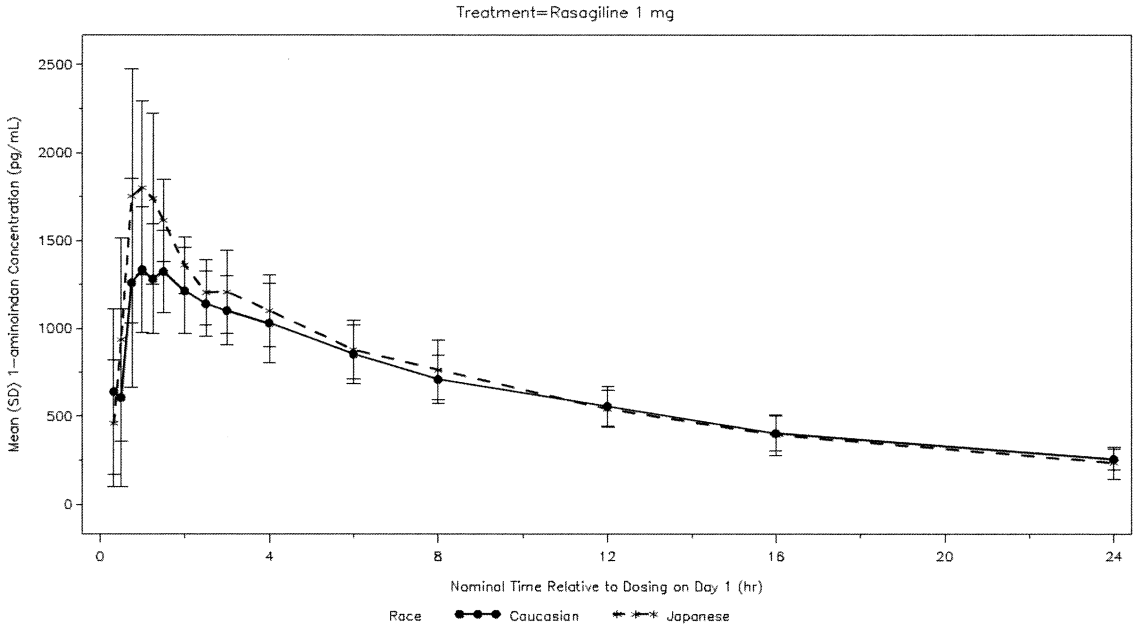
本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移は白人と日本人で大きな違いはみられず、t_{max} の中央値は 0.88～1.25 h であった。本剤 0.5 mg を単回投与したときの C_{max} の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 843 及び 739 pg/mL であり、本剤 2 mg では 4674 及び 3927 pg/mL まで増加した。C_{max} の Geo CV%は、11.0%～31.1%であった。本剤 0.5 mg を単回投与したときの AUC_{0-24} の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 7603 及び 6997 h·pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 39369 及び 36163 h·pg/mL まで増加した。AUC_{0-24} の Geo CV%は、17.2%～36.2%であった。

本剤 0.5 mg を単回投与したときの AUC_t の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 7121 及び 6184 h·pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 39323 及び 36117 h·pg/mL まで増加した。本剤 0.5 mg を単回投与したときの AUC_{∞} の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 8621 及び 8445 h·pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 46745 及び 43663 h·pg/mL まで増加した。AUC_t 及び AUC_{∞} の Geo CV%は 17.2%～44.0%であった。本剤 0.5～2 mg を単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は約 8.8～10.7 h であり、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

本剤 0.5 mg を反復投与したときの AUC_{τ} の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 19196 及び 14422 h·pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 79155 及び 80000 h·pg/mL まで増加した。本剤 0.5 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 1665 及び 1380 pg/mL であり、本剤 2 mg ではそれぞれ 7230 及び 6355 pg/mL まで増加した。$t_{max,ss}$ の中央値は 1.00～1.75 h であった。$t_{1/2,ss}$ の平均値は、日本人では 12.3～14.5 h、白人では 12.2～13.9 hr であった。本剤 0.5 mg を反復投与したときの R_{ss} は、日本人及び白人でそれぞれ 2.6 及び 2.1、本剤 1 mg ではそれぞれ 2.4 及び 2.5、本剤 2 mg ではそれぞれ 2.0 及び 2.2 であり、本剤の反復投与により 1-アミノインダンの血漿中濃度が蓄積することが示された。

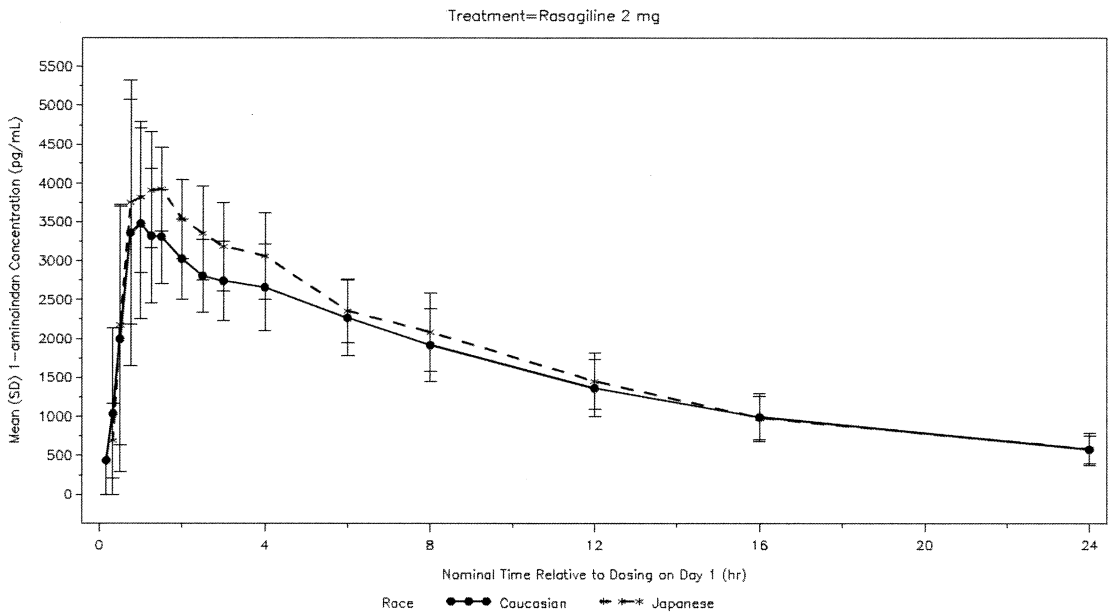


Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.



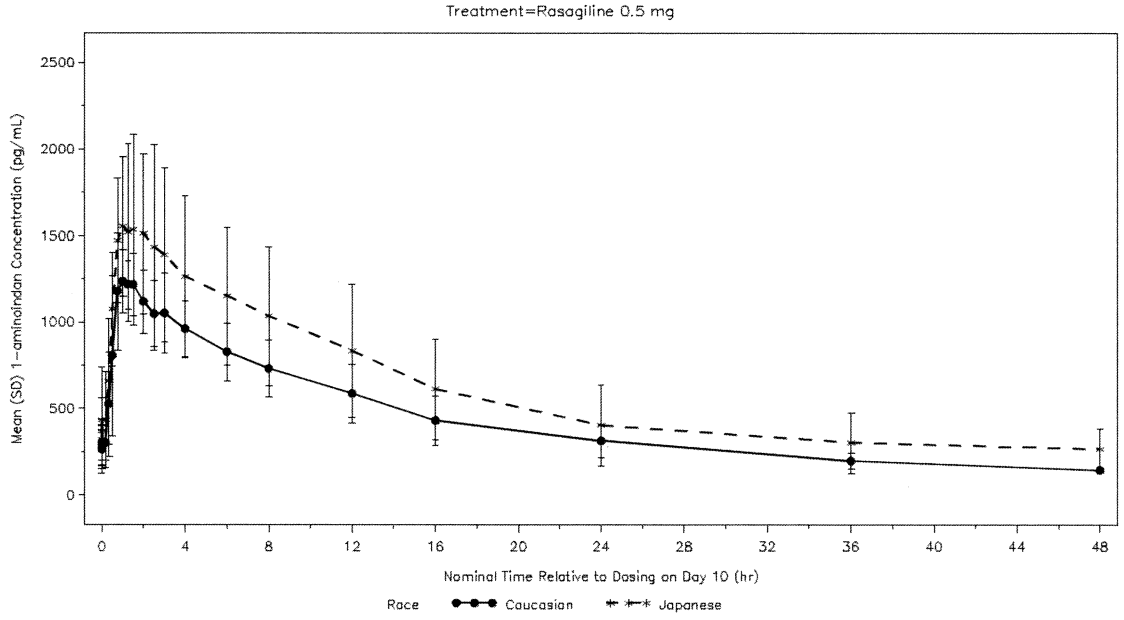
Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

図 2.7.6.4-4　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差）



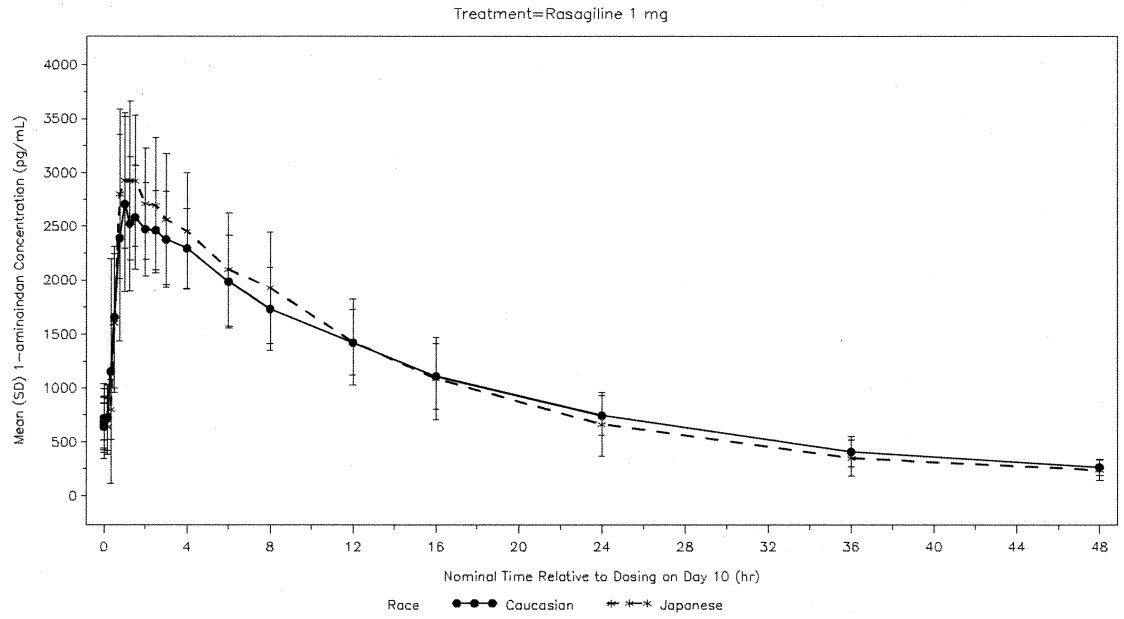
Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

図 2.7.6.4-4　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（続き）

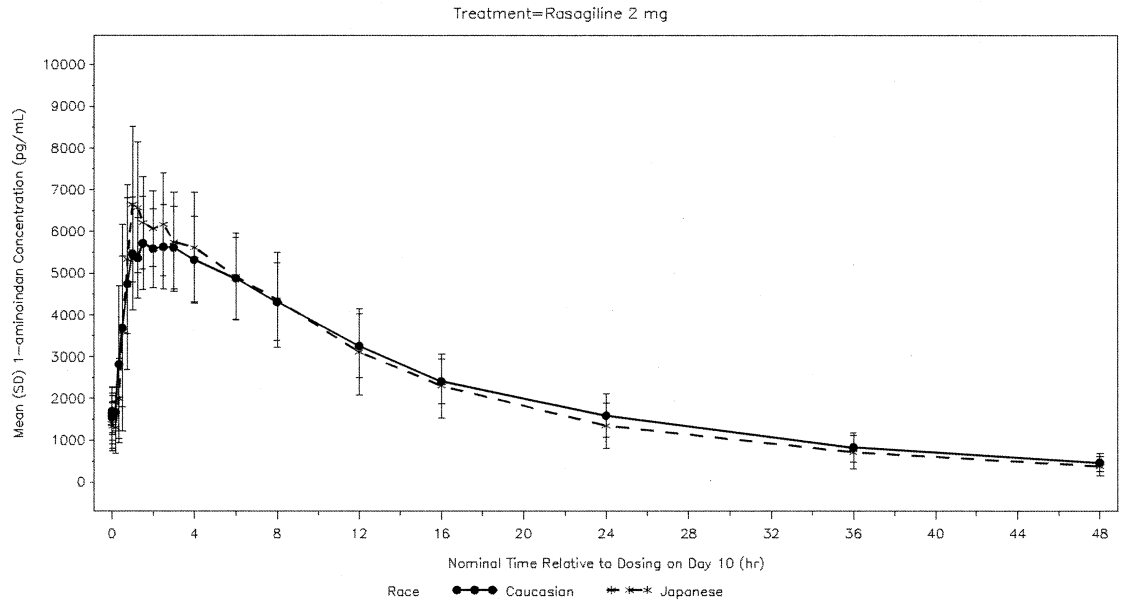


Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

図 2.7.6.4-5　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.



Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.
Subject 037 dropped out after Day 6.

図 2.7.6.4-5　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（続き）

表 2.7.6.4-10　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

		本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg	
		日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8
AUC_{0-24} (h·pg/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	8075.210	7098.990	15299.430	14566.300	39953.850	37022.960
	SD	3381.1630	1273.3280	2829.0530	2725.5910	7237.1170	8666.6520
	CV (%)	41.9	17.9	18.5	18.7	18.1	23.4
	幾何平均値	7603.390	6997.090	15079.290	14370.550	39369.440	36163.080
	幾何 CV (%)	36.2	18.5	18.2	17.2	18.7	23.4
AUC_{∞} (h·pg/mL)	n	6	5	8	8	8	8
	平均値	8865.820	8591.240	18525.150	18569.370	47772.150	44885.550
	SD	2159.0690	1707.2260	4939.3950	3572.1140	10808.6950	11165.6870
	CV (%)	24.4	19.9	26.7	19.2	22.6	24.9
	幾何平均値	8620.950	8444.520	17996.650	18286.130	46744.760	43663.250
	幾何 CV (%)	27.2	21.5	25.7	18.7	22.5	25.7
AUC_t (h·pg/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	7735.700	6408.730	15091.690	14545.230	39906.140	36975.520
	SD	3667.6370	1789.5920	3108.5570	2721.7280	7223.2760	8653.6380
	CV (%)	47.4	27.9	20.6	18.7	18.1	23.4
	幾何平均値	7121.280	6184.190	14810.170	14349.780	39323.170	36117.220
	幾何 CV (%)	44.0	29.5	21.1	17.2	18.6	23.4
C_{max} (pg/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	874.550	753.230	2102.790	1520.440	4700.240	4084.230
	SD	280.7010	156.8230	374.3170	333.1240	554.1090	1184.5060
	CV (%)	32.1	20.8	17.8	21.9	11.8	29.0
	幾何平均値	842.930	739.240	2071.240	1490.910	4674.370	3927.370
	幾何 CV (%)	28.2	20.9	19.2	21.1	11.0	31.1
$t_{1/2}$ (h)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	10.650	9.220	9.230	10.560	8.820	9.180
	SD	2.9180	3.1350	2.5920	2.1270	1.8800	1.6550
	CV (%)	27.4	34.0	28.1	20.1	21.3	18.0
	幾何平均値	10.280	8.770	8.930	10.360	8.660	9.040
	幾何 CV (%)	29.2	35.0	27.7	21.0	20.1	18.9
t_{max} (h)	n	8	8	8	8	8	8
	平均値	1.000	1.280	1.030	1.220	1.160	1.250
	SD	0.2670	0.5740	0.3390	0.4520	0.6130	0.5350
	CV (%)	26.7	44.8	32.9	37.1	52.9	42.8
	中央値	1.000	1.130	0.880	1.250	0.880	1.130
	最小値	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
	最大値	1.50	2.50	1.50	2.00	2.50	2.00
	幾何平均値	0.970	1.190	0.990	1.150	1.050	1.150
	幾何 CV (%)	25.9	42.2	32.6	39.4	46.6	44.4

N：各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n：例数

表 2.7.6.4-11　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

		本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg	
		日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8
AUC_τ (h·pg/mL)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	20448.510	14817.600	36801.560	35621.530	81200.220	81607.330
	SD	8330.7870	3410.0160	9866.2370	7788.6530	20140.4370	16856.2010
	CV (%)	40.7	23.0	26.8	21.9	24.8	20.7
	幾何平均値	19195.950	14422.130	35679.990	34885.140	79154.520	80000.350
	幾何 CV (%)	38.1	26.4	27.0	22.1	24.6	21.9
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	1716.260	1405.730	3247.760	2893.080	7348.260	6448.190
	SD	490.6630	284.6880	656.6470	718.1670	1446.6560	1218.6250
	CV (%)	28.6	20.3	20.2	24.8	19.7	18.9
	幾何平均値	1665.120	1379.800	3184.470	2817.900	7230.260	6355.170
	幾何 CV (%)	25.7	21.1	22.1	24.8	19.5	18.1
$t_{1/2,ss}$ (h)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	14.450	12.210	12.440	13.870	12.330	12.980
	SD	5.1190	4.1330	2.2200	3.2060	1.5610	2.1140
	CV (%)	35.4	33.8	17.8	23.1	12.7	16.3
	幾何平均値	13.540	11.560	12.250	13.550	12.250	12.830
	幾何 CV (%)	41.9	37.5	19.2	23.3	12.5	17.0
$t_{max,ss}$ (h)	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	1.130	1.160	1.310	1.470	1.360	1.780
	SD	0.5000	0.4990	0.5300	0.6330	0.4970	0.8810
	CV (%)	44.4	43.1	40.4	43.1	36.6	49.4
	中央値	1.000	1.130	1.250	1.250	1.250	1.750
	最小値	0.50	0.50	0.75	0.75	0.75	0.50
	最大値	2.00	2.00	2.50	2.50	2.00	3.00
	幾何平均値	1.030	1.060	1.240	1.350	1.280	1.540
	幾何 CV (%)	47.9	48.5	36.5	45.5	38.6	69.6
R_{ss}	n	8	8	8	8	7	8
	平均値	2.570	2.080	2.380	2.460	2.040	2.220
	SD	0.5400	0.3080	0.2710	0.4000	0.4380	0.2060
	CV (%)	21.0	14.8	11.4	16.3	21.5	9.3
	幾何平均値	2.530	2.060	2.370	2.430	2.000	2.210
	幾何 CV (%)	20.2	15.2	11.5	18.1	21.6	9.5

N：各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n：例数

本剤を単回及び反復投与したときの1-アミノインダンの用量比例性の評価をそれぞれ表2.7.6.4-12及び表2.7.6.4-13に示した。

本剤0.5～2 mgを単回投与したときのAUC_{∞}、AUC_t及びC_{max}をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は、日本人ではそれぞれ1.13、1.23及び1.24、白人ではそれぞれ1.18、1.27及び1.20と推定され、用量比を上回って増加することが示された。

本剤を反復投与したときの日本人のAUC_{τ}及び$C_{max,ss}$をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は1.02及び1.06、白人の$C_{max,ss}$をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は1.10であり、用量に比例して増加する傾向がみられた。白人のAUC_{τ}をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は1.24であり、用量比を上回って増加することが示された。

表2.7.6.4-12　本剤を単回投与したときの1-アミノインダンの用量比例性の評価

		N[a]	切片	傾き	傾きの90%CI
白人	AUC_{∞} (h·pg/mL)	24	9.85	1.18	(1.04, 1.33)
	AUC_t (h·pg/mL)	24	9.60	1.27	(1.13, 1.42)
	C_{max} (pg/mL)	24	7.40	1.20	(1.05, 1.36)
日本人	AUC_{∞} (h·pg/mL)	24	9.91	1.13	(0.94, 1.33)
	AUC_t (h·pg/mL)	24	9.68	1.23	(1.05, 1.41)
	C_{max} (pg/mL)	24	7.61	1.24	(1.11, 1.36)

a：回帰分析に用いられた例数
切片及び傾きは、用量の対数変換値を独立変数、個々のAUC_t、AUC_{∞}及びC_{max}の対数変換値を従属変数とする回帰モデルより算出した。用量は計量値として解析した。各用量における用量比例性は人種ごとに解析した。

表2.7.6.4-13　本剤を反復投与したときの1-アミノインダンの用量比例性の評価

		N[a]	切片	傾き	傾きの90%CI
白人	AUC_{τ} (h·pg/mL)	24	10.44	1.24	(1.09, 1.38)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	24	7.98	1.10	(0.97, 1.23)
日本人	AUC_{τ} (h·pg/mL)	23	10.54	1.02	(0.83, 1.21)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	23	8.12	1.06	(0.91, 1.20)

a：回帰分析に用いられた例数
切片及び傾きは、用量の対数変換値を独立変数、個々のAUC_{τ}及び$C_{max,ss}$の対数変換値を従属変数とする回帰モデルより算出した。用量は計量値として解析した。各用量における用量比例性は人種ごとに解析した。

本剤を単回又は反復投与したとき、用量比例性を示さないパラメータがみられたため、1-アミノインダンの薬物動態の人種差は用量ごとに評価した。

本剤を単回及び反復投与したときの1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの人種の影響を表2.7.6.4-14及び表2.7.6.4-15に示した。

本剤0.5 mgを単回投与したときの白人に対する日本人の$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ1.08、1.14及び1.15、本剤1 mgではそれぞれ0.99、1.24及び0.90、本剤2 mgではそれぞれ1.03、1.20及び1.01であった。本剤1 mgのC_{max}を除き、幾何平均値の比の90%CIは1を含んでいた。

本剤0.5 mgを反復投与したときの白人に対する日本人のAUC_{τ}及び$C_{max,ss}$の幾何平均値の比はそれぞれ1.33及び1.20であり、白人と比較して日本人で高かった。AUC_{τ}及び$C_{max,ss}$の幾何平均値の比は、本剤1 mgではそれぞれ0.94及び1.01、本剤2 mgではそれぞれ0.93及

び 1.15 であり、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。本剤 1 mg 及び 2 mg の幾何平均値の比の 90%CI は 1 を含んでいた。

表 2.7.6.4-14　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの人種の影響

		日本人	白人	日本人／白人
		幾何平均値	幾何平均値	幾何平均値の比（90%CI）
0.5 mg	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·pg/mL)	7811.80	7208.12	1.08 (0.86, 1.37)
	C_{max} (pg/mL)	876.07	767.94	1.14 (0.95, 1.37)
	AUC_{∞} (h·pg/mL)	9959.78	8691.20	1.15 (0.83, 1.58)
1 mg	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·pg/mL)	14742.44	14868.41	0.99 (0.84, 1.17)
	C_{max} (pg/mL)	1922.39	1546.25	1.24 (1.02, 1.52)
	AUC_{∞} (h·pg/mL)	17253.14	19150.10	0.90 (0.73, 1.11)
2 mg	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·pg/mL)	38579.02	37608.78	1.03 (0.84, 1.25)
	C_{max} (pg/mL)	4687.24	3896.59	1.20 (0.95, 1.52)
	AUC_{∞} (h·pg/mL)	45710.53	45106.20	1.01 (0.80, 1.28)

モデルに用いられた例数は各用量 16 例
BMI 及び性別で調整した人種間の差を検討するために、用量ごとに ANOVA モデルを用いて解析した。自然対数変換した $AUC_{0\text{-}24}$、C_{max} 及び AUC_{∞} を従属変数として用いた。

表 2.7.6.4-15　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの人種の影響

		日本人	白人	日本人／白人
		幾何平均値	幾何平均値	幾何平均値の比（90%CI）
0.5 mg	AUC_{τ} (h·pg/mL)	19694.53	14860.74	1.33 (1.02, 1.73)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	1717.66	1426.14	1.20 (1.02, 1.43)
1 mg	AUC_{τ} (h·pg/mL)	34417.27	36515.50	0.94 (0.74, 1.20)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	2992.88	2968.69	1.01 (0.81, 1.26)
2 mg	AUC_{τ} (h·pg/mL)	77747.93	83812.51	0.93 (0.75, 1.15)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	7303.80	6356.18	1.15 (0.94, 1.40)

モデルに用いられた例数は各用量 16 例、ただし本剤 2 mg は 15 例（Japanese：7 例、Caucasian：8 例）
BMI 及び性別で調整した人種間の差を検討するために、用量ごとに ANOVA モデルを用いて解析した。自然対数変換した AUC_{τ} 及び $C_{max,ss}$ を従属変数として用いた。

3）薬力学的作用の評価

検体の取扱いに関する技術的な問題のため、薬力学的作用の評価に使用可能な検体数は少なかった。そのため、薬力学的作用の結果の解釈には限界がある。

血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率を表 2.7.6.4-16 に示した。

Day10 の投与前及び Day11 の投与 24 時間後の本剤群での血小板 MAO-B 活性（平均値及び中央値）は、プラセボ群と比較して低かった。ベースラインからの血小板 MAO-B 活性の変化率（平均値及び中央値）は、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して本剤群で大きかった。ベースラインからの血小板 MAO-B 活性の変化率（平均値及び中央値）は、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 及び 2 mg 群で大きかった。

血小板 MAO-B 活性（平均値及び中央値）について、いずれの群又は評価時点においても、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.4-16　血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率

		本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg		プラセボ	
		日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8	日本人 N=8	白人 N=8
Day10 投与前	n	4	4	3	2	1	4	7	7
	平均値	−87.070	−77.330	−100.000	−100.000	−100.000	−100.000	−6.330	−18.970
	SD	15.1730	15.9350	0	0		0	39.9360	48.9140
	中央値	−88.720	−72.270	−100.000	−100.000	−100.000	−100.000	−6.090	−45.450
	最小値	−100.00	−100.00	−100.00	−100.00	−100.00	−100.00	−81.98	−63.35
	最大値	−70.83	−64.79	−100.00	−100.00	−100.00	−100.00	38.65	63.86
Day10 投与 24 時間後	n	4	5	2	5	0	4	4	7
	平均値	−87.870	−80.050	−100.000	−100.000		−100.000	−6.550	0.130
	SD	15.1450	9.0690	0	0		0	66.0060	45.6660
	中央値	−91.390	−84.190	−100.000	−100.000		−100.000	2.140	−22.950
	最小値	−100.00	−88.97	−100.00	−100.00		−100.00	−80.18	−53.81
	最大値	−68.69	−68.88	−100.00	−100.00		−100.00	49.69	65.06

4）安全性の評価

① 有害事象

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度をそれぞれ表2.7.6.4-17及び表2.7.6.4-18に示した。

日本人での有害事象の発現頻度は、本剤0.5 mg群25.0%（2/8例）、本剤1 mg群12.5%（1/8例）、本剤2 mg群12.5%（1/8例）及びプラセボ群25.0%（2/8例）であり、白人ではそれぞれ12.5%（1/8例）、25.0%（2/8例）、12.5%（1/8例）及び25.0%（2/8例）であった。有害事象の発現頻度に、群及び人種間で大きな違いはみられなかった。

日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤0.5 mg群12.5%（1/8例）、本剤1 mg群12.5%（1/8例）、本剤2 mg群12.5%（1/8例）及びプラセボ群12.5%（1/8例）であり、白人ではそれぞれ0%（0/8例）、12.5%（1/8例）、0%（0/8例）及び12.5%（1/8例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度に、群及び人種間で大きな違いはみられなかった。

程度が高度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は、プラセボ群の日本人1例でみられた肝酵素上昇及び消化不良が各1件であった。このうち、肝酵素上昇は治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

表 2.7.6.4-17　有害事象の発現頻度

	本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg		プラセボ	
器官別大分類 基本語	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
直腸出血	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
傾眠	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
振戦	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経過敏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)

N：治験薬投与例数
n：有害事象発現例数
%：n/N·100
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14.3.1.2 から引用

表 2.7.6.4-18　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度

	本剤 0.5 mg		本剤 1 mg		本剤 2 mg		プラセボ	
器官別大分類 基本語	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)	白人 N=8 n (%)	日本人 N=8 n (%)
胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
神経系障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
傾眠	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
振戦	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
神経過敏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)

N：治験薬投与例数

n：有害事象発現例数

%：n/N·100

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14.3.1.3 から引用

② 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象として、プラセボ群の日本人で肝酵素上昇1例が発現した。程度は中等度で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

③ 臨床検査

プラセボ群の日本人1例でみられた肝機能検査値（ALT、AST及びγ-GTP）の上昇は、臨床的に問題と考えられ、有害事象（肝酵素上昇）として報告された。その他、各群の平均値及びベースラインからの変化量について、いずれの臨床検査においても臨床的に意義のある変化はみられなかった。また、群及び人種間で大きな違いはみられなかった。

④ バイタルサイン

各群のバイタルサインの平均値及び中央値について、臨床的に意義のある変化はみられなかった。また、群及び人種間で大きな違いはみられなかった。

⑤ 心電図

本剤0.5 mg群の日本人1例で治験薬初回投与後にQTcFが450 msecを超えていた。当該被験者は、Day4の治験薬投与0.5時間後（435 msec）を除き、Day12までQTcFが450 msecを超えていたが、Day-1でも460 msecを超えていた。

QTcBが450 msecを超えた被験者は4例であった。

その他、各群の心電図パラメータの平均値及び中央値について、臨床的に意義のある変化はみられなかった。また、群及び人種間で大きな違いはみられなかった。

⑥ 身体所見

臨床的に問題となる所見はみられなかった。

（3）結論

本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータに及ぼす人種の影響を検討した結果、本剤0.5 mg及び1 mgのAUC及びC_{max}は白人と比較して日本人でわずかに高く、本剤2 mgではいずれも大きな違いはなかった。また、本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータを検討した結果、本剤0.5 mgのAUCは白人と比較して日本人でわずかに高く、本剤0.5 mgのC_{max}並びに本剤1 mg及び2 mgのAUC及びC_{max}では大きな違いはなかった。

本剤を単回投与したときの1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータに及ぼす人種の影響を検討した結果、いずれの用量においても日本人と白人で同程度であった。また、本剤を反復投与したときの1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータを検討した結果、本剤0.5 mgのAUC及びC_{max}は白人と比較して日本人でわずかに高く、本剤1 mg及び2 mgのAUC及びC_{max}では大きな違いはなかった。

日本人及び白人のいずれにおいても、本剤0.5～2 mgでラサギリン及び1-アミノインダンのAUC、C_{max}の用量比例性は示されなかった。また、本剤0.5～2 mgを反復投与したときの

ラサギリン及び1-アミノインダンのAUC、C_{max}の蓄積性は、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

ベースラインからの血小板MAO-B活性の変化率（平均値及び中央値）は、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して本剤群で大きかった。ベースラインからの血小板MAO-B活性の変化率（平均値及び中央値）は、本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg及び2 mg群で大きかった。血小板MAO-B活性（平均値及び中央値）について、いずれの群又は評価時点においても、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

本剤を日本人及び白人の健康成人に単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。また、人種特異的な安全性の懸念はみられなかった。

2.7.6.5 吸収、分布、代謝、排泄の検討／海外（TVP-1012/422 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 健康成人に 1.92 MBq/52 μCi 以下で放射性標識された ^{14}C-ラサギリン 2 mg を単回経口投与したときの吸収、薬物動態、血漿蛋白結合、代謝及び排泄を検討する。 副目的： ^{14}C-ラサギリン 2 mg の安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	単施設、非盲検、単回投与
治験の種類	第 1 相
対　　象	1.　対象 健康成人 2.　選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1)　40 歳以上 65 歳以下の健康成人男性 (2)　BMI：19～29 kg/m^2 (3)　治験の内容を理解し、同意取得可能な者 3.　除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1)　喫煙者、又は治験薬投与前 6 ヵ月以内に喫煙若しくはその他ニコチン含有製品を使用した者 (2)　治療が必要な喘息の合併症又は既往歴がある者 (3)　治験薬投与前 2 週間以内に、薬剤（市販薬含む）を使用した者。鎮痛剤（パラセタモール等）の単独投与は、治験責任医師の判断により可とした。 (4)　薬物乱用若しくは依存症の者、又は既往歴のある者 (5)　アルコール乱用若しくは依存症の者、又は既往歴のある者 (6)　治験前 3 ヵ月以内に献血又は大量の失血をした者 (7)　治験前 3 ヵ月以内に他の臨床試験に参加した者、又は未承認薬を投与された者 (8)　治験前 12 ヵ月以内に、何らかの理由により放射性同位体又は重大な放射線照射を受けた者 (9)　治験への組入れに適さない精神疾患を有する者 (10)　治験実施計画書を遵守する意思がない、又は遵守できない者 (11)　HIV 陽性の者 (12)　HBs 抗原又は C 型肝炎抗体が陽性である者 (13)　排便が不規則又は過去に消化管手術歴のある者 (14)　スクリーニング時に臨床的に問題となる疾患を有している、又は医師により不適格と判断された者 (15)　治験薬又は他の類薬に対してアレルギー又は過敏症を有する者 (16)　心血管系疾患、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を有する者 (17)　以下に示す臨床的に問題となる又は不安定な心血管系疾患を有する者 ・治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈又は心臓弁膜症 ・うっ血性心不全〔New York Heart Association（NYHA）分類 2 度以上〕

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	・臨床的に問題となる虚血性心疾患又は脳血管疾患（過去 6 ヵ月以内の不安定狭心症、脳卒中又は心筋梗塞等） ・重度の高血圧 ・臨床的に問題となる起立性低血圧（収縮期血圧の 30 mmHg を超える変化） ・過去 2 年以内の臨床的に問題となる低血圧に伴う失神 (18) 被験者の健康状態又は治験結果に影響を及ぼす可能性のある急性又は慢性疾患を有する者 (19) 治験責任医師により、不適格と判断された者
計画被験者数	6 例（治験実施計画書改訂により 2 例追加）、計 8 例
投与方法・投与量及び投与期間	Day1 に、^{14}C-ラサギリン 2 mg（≤ 1.92 MBq/52 μCi、ラサギリンメシル酸塩として 3.12 mg）を 50 mL の水に溶かし単回経口投与した。^{14}C-ラサギリン 2 mg は 10 時間以上絶食後に投与し（水の摂取は可）、投与 4 時間後まで座位又は臥位とし、その間絶食とした。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容

観察・検査・評価項目及び時期

Study assessments	Screen	Day -1	Day 1	Days 2-6	Day 7	Day 8	Days 9-14	Day 15	Days 18-19	Days 21-22	Days 24-25	Days 27-28	Days 30-31	Days 34-35	Days 38-39
同意取得	X														
既往歴	X														
身体所見[1]	X	X				X		X					X		
体重	X														
心電図[2]	X	X				X		X					X		
バイタルサイン[3]	X	X	X	X	X	X		X					X		
体温[4]	X	X				X		X					X		
臨床検査[5]	X					X							X		
ウイルス検査	X														
薬物乱用検査	X	X													
入院		X													
適格性確認			X												
治験薬投与			X												
薬物動態のための検体採取（血漿）[6]			X	X		X									
薬物動態のための検体採取（尿）[7]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態のための検体採取（便）[8]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Day8 以降のスケジュールは、2 例の追加被験者のみ評価

1. 全 8 例がスクリーニング時及び入院時に身体所見を実施した。6 例は Day8 の退院時に、2 例の追加被験者は Day15 及び Day31 の退院時に身体所見を実施した。
2. 全 8 例がスクリーニング時及び入院時に心電図を実施した。6 例は Day8 の退院時に、2 例の追加被験者は Day15 及び Day31 の退院時に心電図を実施した。
3. 臥位及び立位の血圧及び脈拍数は、スクリーニング時及び Day-1 にそれぞれ 2 回ずつ測定した。臥位血圧及び脈拍数は、0 時間（投与前）、投与 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に測定した。2 例の追加被験者は、投与 336 及び 720 時間後にも測定した。
4. 全 8 例がスクリーニング時及び入院時に口腔体温を測定した。6 例は Day8 の退院時に、2 例の追加被験者は Day15 及び Day31 の退院時に測定した。
5. 全 8 例がスクリーニング時に血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施した。6 例は Day8 の退院時に、2 例の追加被験者は Day31 の退院時に実施した。
6. 6 例は、0 時間（投与前）、投与 15、30 分、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120 及び 168 時間後に採血した。2 例の追加被験者は、投与 1、6 及び 24 時間後に採血した。
7. 全 8 例が 0 時間（投与前）、投与 0-4、4-8、8-12、12-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144 及び 144-168 時間の間隔で採尿した。2 例の追加被験者は、投与 168-192、192-216、216-240、240-264、264-288、288-312、312-336、408-432、480-504、552-576、624-648、696-720、792-816 及び 888-912 時間の間隔でも採尿した。
8. 全 8 例が-12-0 時間（投与前）、投与 0-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144 及び 144-168 時間の間隔で採便した。2 例の追加被験者は、投与 168-192、192-216、216-240、240-264、264-288、288-312、312-336、408-432、480-504、552-576、624-648、696-720、792-816 及び 888-912 時間の間隔でも採便した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1.　薬物動態 血漿中及び全血中総放射能濃度、尿中及び糞中総放射能排泄率、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度、総放射能の血漿蛋白結合率（Ex vivo）、ラサギリンの血漿蛋白結合率（In vitro） 2.　安全性 有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図、臨床検査
解析方法	1.　薬物動態 血漿中及び全血中総放射能濃度、ラサギリン及び 1-アミノインダンの C_{max} 及び T_{max} は、実測値を用いた。AUC_t は、線形台形法を用いて算出した。AUC は、以下の式より算出した。 $AUC = AUC_t + C_{last}/\lambda_z$ C_{last} は最終の採血時点における血漿中濃度、λ_z は消失速度定数とし、対数変換した血漿中濃度に対して線形回帰分析を当てはめることにより推定した。 $t_{1/2}$ は $\ln 2/\lambda_z$ として算出した。CL/F は、用量/AUC として算出し、V_z/F は用量/(AUC×λ_z) として算出した。 2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 治験薬を投与されたすべての被験者に関する人口統計学的データの要約統計量（平均値、中央値、最小値、最大値及び標準偏差）を算出した。また、得られたすべてのデータを一覧表に示した。 3.　安全性 本治験では、総括報告書作成時は有害事象を COSTART を用いて読み替えたが、本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、基本語で要約した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probably） 治験薬による可能性が高いと医学的に判定された場合。 関連あるかもしれない（Possibly） 治験薬との因果関係は多分ないが、完全に否定できないと医学的に判定された場合。 多分関連なし（Unlikely） 治験薬との因果関係がないと医学的に判定された場合。 関連なし（Unrelated） 外的要因（疾患、環境等）であることが明らかな場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]、[redacted]及び[redacted]） 1 施設（英国）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(2) 試験成績

1) 被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

12 例がスクリーニングされ、そのうち 6 例が適格と判定された。適格と判定された 6 例は投与 168 時間後までででは十分な放射能が回収できず、排泄された総放射能の平均値は 67%のみであった。そのため、治験実施計画書を改訂し、投与 42 日後まで尿及び糞便の採取を行うこととした。治験実施計画書改訂後に、追加で 4 例がスクリーニングされ、そのうち 2 例が適格と判定された。計 8 例に治験薬が投与され、全例が治験を完了した。

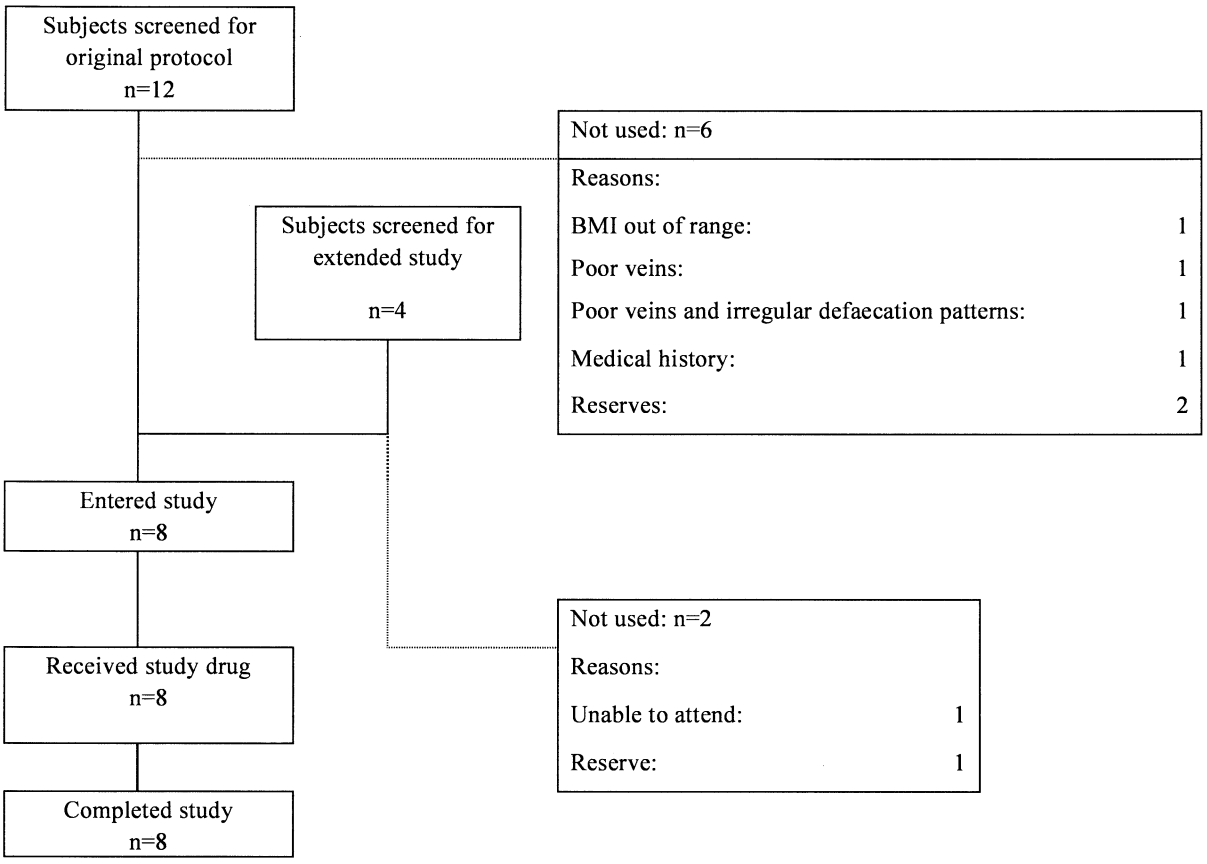


図 2.7.6.5-1　被験者の内訳

② 解析したデータセット

治験薬を投与された 8 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.5-2 に示した。

年齢は 41～65 歳及び BMI は 20.9～28.8 kg/m^2 であった。人種はいずれも白人であった。8 例中 6 例が非喫煙者で、2 例が喫煙経験者であった。被験者のアルコール摂取量は、1 週間に 1～10 単位であった。

表 2.7.6.5-2　人口統計学的特性

	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI (kg/m^2)
平均値	51.3	173.3	77.8	25.8
範囲（最小値-最大値）	41-65	164.0-179.0	56.1-90.2	20.9-28.8
SD	7.29	5.09	10.15	2.44

2）薬物動態の評価

血漿中及び全血中総放射能濃度、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度並びに血漿蛋白結合率は治験実施計画書改訂前に組み入れられた 6 例、尿中及び糞中総放射能排泄率は 6 例に加え、治験実施計画書改訂後に組み入れられた 2 例の結果を示した。

① 血漿中及び全血中総放射能濃度、並びにラサギリン及び1-アミノインダンの血漿中濃度

^{14}C-ラサギリンを単回経口投与したときの血漿中及び全血中総放射能濃度、並びにラサギリン及び1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図2.7.6.5-2に、薬物動態学的パラメータを表2.7.6.5-3に示した。

血漿中総放射能のC_{max}の平均値は24.6 ng equivalents/mLであり、T_{max}の中央値は1 hrであった。その後、血漿中総放射能濃度は低下し、$t_{1/2}$の平均値は23.2 hrであった。投与96時間後にすべての被験者で定量下限未満となった。AUC_t及びAUCの平均値はそれぞれ360及び444 ng equivalents·hr/mLであった。

全血中総放射能のC_{max}の平均値は16.3 ng equivalents/mLであり、T_{max}の中央値は血漿中総放射能同様、1 hrであった。その後、血漿中総放射能濃度と同様に低下した。$t_{1/2}$の平均値は24.2 hrであった。投与72時間後にすべての被験者で定量下限未満となった。AUC_t及びAUCの平均値はそれぞれ218及び380 ng equivalents·hr/mLであった。

全血中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度は、治験期間を通して0.8～0.9であり、AUC_tの平均値に基づく全血中総放射能／血漿中総放射能は0.6であった。また、これらの値から算出された治験期間中の血球中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度は0.1～1.2の範囲であった。全般的に血球中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度の平均値は約0.5（範囲：0.21～0.66）であることから、血球とラサギリン及び／又は1-アミノインダンとの結合は高くないと考えられた。

ラサギリンの血漿中濃度は、C_{max}に達した後、急速に低下し、投与8時間後にはすべての被験者で定量下限未満となった。ラサギリンのC_{max}の平均値は4.78 ng/mL、T_{max}の中央値は0.5 hrであり、$t_{1/2}$の平均値は0.6 hrであった。AUC_tの平均値は5.7 ng·hr/mLであり、総放射能の1.6%であった。血漿中総放射能のうちのラサギリンの割合の平均値は、投与15分後から投与3時間後までに、53%から3.5%まで急速に低下した。

1-アミノインダンの血漿中濃度は、C_{max}に達した後、緩やかに低下し、投与72時間後にすべての被験者で定量下限未満となった。1-アミノインダンのC_{max}の平均値は2.97 ng/mL、T_{max}の中央値は1.5 hrであり、$t_{1/2}$の平均値は14.7 hrであった。AUC_tの平均値は49.9 ng·hr/mLであり、総放射能の14%であった。血漿中総放射能のうちの1-アミノインダンの割合の平均値は、投与30分後から投与6時間後までに、8.6%から21%まで増加し、その後投与48時間後に9.7%まで低下した。

血漿中総放射能のうちのラサギリン及び1-アミノインダンの割合は、投与後30分で全身循環中の総放射能の約半分を占め、投与48時間後に約10%となり、その後定量下限未満となった。

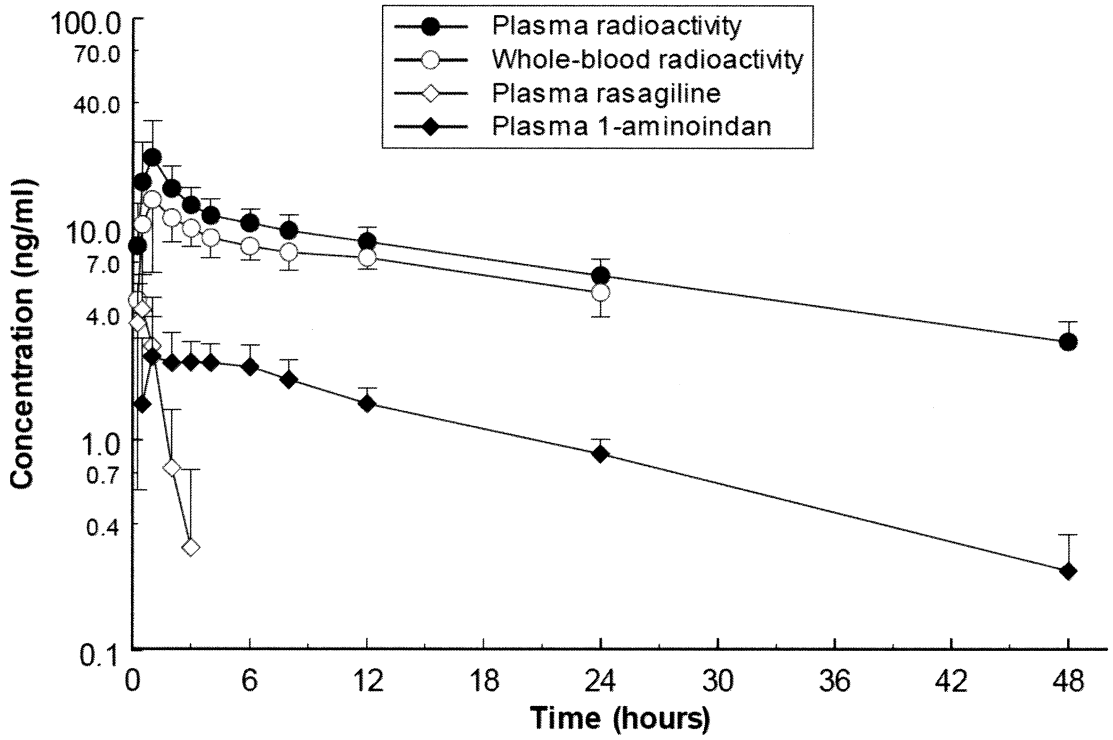


図 2.7.6.5-2　血漿中及び全血中総放射能濃度、並びにラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.6.5-3　血漿中及び全血中総放射能、並びにラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

	血漿中総放射能	全血中総放射能	ラサギリン	1-アミノインダン
C_{max} [1)]	24.6	16.3	4.78	2.97
T_{max} (hr)	1	1	0.5	1.5
AUC_t [2)]	360	218	5.7	49.9
λ_z (hr^{-1})	0.0299	0.0286	1.2193	0.0471
$t_{1/2}$ (hr)	23.2	24.2	0.6	14.7
AUC [2)]	444	380	5.8	59.0
CL/F (mL/min)	-	-	7169	-
V_z/F (L)	-	-	400	-

T_{max} は中央値、その他は平均値

1) 血漿中総放射能及び全血中総放射能の単位は ng equiv/mL、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度の単位は ng/mL

2) 血漿中総放射能及び全血中総放射能の単位は ng equiv.hr/mL、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度の単位は ng·hr/mL

② 血漿蛋白結合率

Ex vivo における総放射能の血漿蛋白結合率は、投与 1 時間後で約 70%であり、投与 3～12 時間後では約 63%に低下したが、個体間変動がみられた。In vitro でのラサギリンの血漿蛋白結合率は、ヒト血漿中において 5～50 ng/mL の濃度範囲で 93%であったことから、ex vivo での血漿蛋白結合率は in vitro でのラサギリンの血漿蛋白結合率と比較して低かった。このことから、血漿蛋白結合率は、ラサギリンよりも代謝物で低いことが示された。

③ 放射能排泄

治験実施計画書改訂前に組み入れられた6例の尿中及び糞便中の総放射能排泄率を表2.7.6.5-4に、治験実施計画書改訂後に追加された2例の尿中及び糞便中の総放射能排泄率を表2.7.6.5-5に示した。なお、Days15～38で検体未採取日については、当該期間中の排泄速度に基づきデータを補完した。

治験実施計画書改訂前に組み入れられた6例では、^{14}C-ラサギリンの単回経口投与後7日間における総放射能排泄率の平均値は67.21%であった。このうち、尿中の総放射能排泄率の平均値は60.15%であり、糞便中の総放射能排泄率の平均値は7.06%であった。

放射能排泄が投与7日後まで持続したため、治験実施計画書を改訂のうえ、新たに2例を追加し、長期間の検体採取を行った。治験実施計画書改訂後に追加された2例の投与後38日間における総放射能排泄率の平均値は84.38%であった。このうち、尿中の総放射能排泄率の平均値は62.62%であり、糞便中の総放射能排泄率の平均値は21.76%であった。

表2.7.6.5-4　総放射能排泄率（治験実施計画書改訂前：6例）

投与後日数	尿中の総放射能排泄率	糞便中の総放射能排泄率	計
1-7	60.15	7.06	67.21

平均値

表2.7.6.5-5　総放射能排泄率（治験実施計画書改訂後：2例）

投与後日数	尿中の総放射能排泄率	糞便中の総放射能排泄率	計
1-7	57.13	8.33	65.46
8-14	2.48	6.17	8.65
15-38	3.01	7.26	10.27
0-38	62.62	21.76	84.38

平均値

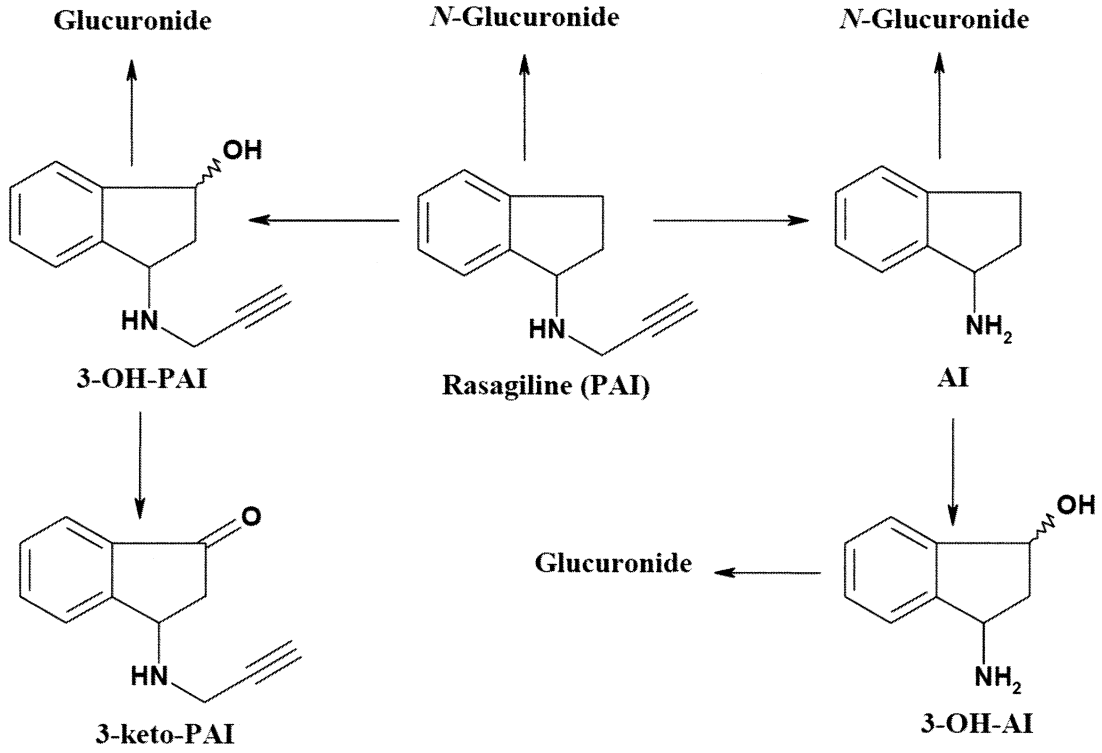
④ 代謝物のプロファイル

治験実施計画書改訂前に組み入れられた6例を対象として、排泄物及び血漿中の代謝物を定量した。推定代謝経路を図2.7.6.5-3に示した。

その結果、^{14}C-ラサギリンはラサギリンとしてほとんど排泄されなかった。

尿中における総放射能のうち、80%以上が10種類の放射性物質で構成されていた。また、各々の放射性物質は投与量の2%以上であった。これらの放射性物質の主な成分は、3-OH-PAI及び3-ケト-PAI（3-keto-PAI）、並びに1-アミノインダン及び3-OH-AIと推定され、これらは抱合体としても尿中に存在していた。さらに、投与直後の尿中において最も多く検出された放射性物質はラサギリンのN-グルクロン酸（又はN-カルバモイルグルクロン酸）抱合体であったが、その後減少した。

糞便及び血漿においては、代謝物のプロファイルに関するデータは得られなかった。



AI：1-アミノインダン、3-keto-PAI：3-ケト-ラサギリン

図 2.7.6.5-3　推定代謝経路

3）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.5-6 に示した。

本治験では 4 例 13 件の有害事象がみられた。

治験薬との因果関係について、「関連あるかもしれない」が 2 件、「多分関連なし」が 8 件、「関連なし」が 3 件であった。程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.5-6　有害事象の要約

	程度			因果関係			
	軽度	中等度	高度	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
腹痛	1	-	-	-	1	-	-
便習慣変化	1	-	-	-	-	1	-
下痢	2	-	-	-	1	1	-
鼻出血	1	-	-	-	1	-	-
紅斑	1	-	-	1	-	-	-
頭痛	3	-	-	-	3	-	-
筋肉痛	1	-	-	1	-	-	-
胸痛	1	-	-	1	-	-	-
咳嗽	2	-	-	-	2	-	-
計	13	0	0	3	8	2	0

数字は件数

有害事象名：総括報告書（5.3.3.1-2）Volume II Table 3 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]で読み替えた（5.3.5.4-3）

② 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。また、治験中止に至った有害事象もみられなかった。

③ 臨床検査

臨床検査について、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

④ バイタルサイン

バイタルサインについて、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

⑤ 心電図

心電図について、投与後に臨床的に問題となる異常値や変化はみられなかった。

⑥ 身体所見

Day15 の退院時に 1 例で腸雑音がみられたが、Day31 では正常であり、臨床的な問題はないと考えられた。その他、投与後に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（3）結論

^{14}C-ラサギリンを単回経口投与したとき、血漿中総放射能の C_{max} の平均値は 24.6 ng equivalents/mL であり、T_{max} の中央値は 1 hr であった。その後、血漿中総放射能濃度は低下し、$t_{1/2}$ の平均値は 23.2 hr であった。投与 96 時間後にすべての被験者で定量下限未満となった。

全血中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度は、治験期間を通して 0.8～0.9 であり、AUC_t の平均値に基づく全血中総放射能／血漿中総放射能は 0.6 であった。

Ex vivo における総放射能の血漿蛋白結合率（ラサギリン及び代謝物）は、投与 1 時間後で約 70%であり、投与 3～12 時間後では約 63%に低下したが、個体間変動がみられた。In vitro でのラサギリンの血漿蛋白結合率は、ヒト血漿中において 5～50 ng/mL の濃度範囲で 93%であったことから、ex vivo での血漿蛋白結合率は非常に低かった。

投与 38 日後までの総放射能排泄率について、検体未採取日の総放射能排泄率を排泄速度に基づきデータを補完して算出したところ、約 84%であった。

健康成人男性に ^{14}C-ラサギリン 2 mg を単回経口投与したとき、治験期間中における安全性及び良好な忍容性が示された。

2.7.6.6 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験／海外（TVP-1012/424 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 軽度及び中等度肝機能障害患者に、TVP-1012（以下、本剤）1 mg を単回及び反復経口投与（1 日 1 回 7 日間）したときの薬物動態（ラサギリン及び 1-アミノインダン）を、健康成人を対照として検討する。 副目的： 軽度及び中等度肝機能障害患者に、本剤 1 mg を反復経口投与（1 日 1 回 7 日間）したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	単施設、非盲検、反復投与、並行群間
治験の種類	第 1 相
対　　象	1. 対象 健康成人、軽度及び中等度肝機能障害患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 〔全被験者〕 (1) 性別：不問。各グループの男女比は同程度、かつ男女どちらも 2 例以上になるようにする。 (2) 年齢：25 歳以上 65 歳以下 (3) 女性の場合は以下のいずれかに該当する者 ・閉経後（最終月経から 2 年以上経過）又は不妊手術を受けた者 ・妊娠の可能性のある女性は適切な避妊方法（経口避妊薬ピルとバリア法の併用）を用い、スクリーニング時及び治験薬初回投与直前の妊娠検査の結果が陰性 (4) 体重：60～110 kg（男性）、50～90 kg（女性） BMI：18～32 kg/m^2 (5) 治験参加に同意する意思があり、同意取得可能な者 〔肝機能障害患者〕 (1) 肝硬変による肝機能障害を有し、肝機能が安定している者（過去に生検又は肝／脾臓のスキャンで肝硬変が確認され、臨床検査及び臨床所見により肝硬変の診断が支持される） (2) カルテにより肝機能が安定していることが確認できる者（スクリーニング前 3 ヵ月以内のいずれの生化学検査でも安定した結果を示している） (3) 総ビリルビン、血清アルブミン、腹水、肝性脳症及びプロトロンビン時間を用いた Child-Pugh 分類による重症度分類で、Class A（軽度肝機能障害：スコア 5～6）又は Class B（中等度肝機能障害：スコア 7～9）に該当する者 すべてのグループ間で、年齢、体重及び性別は可能な限り同様となるようにする（健康成人と肝機能障害患者の年齢差 5 歳以内及び体重差 10 kg 以内）。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 〔全被験者〕 (1) 臨床的に問題となるアレルギー、特に薬物過敏症の既往歴を有する者 (2) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された者 (3) MAO 阻害薬又は抗うつ薬による治療を必要とする合併症を有する者 (4) 1 日タバコ 5 本を超える又はそれに相当する喫煙者 (5) 違法薬物乱用の既往歴を有する者 (6) 過去 3 ヵ月以内に献血をした者、又は治験期間中若しくは治験終了後 1 ヵ月以内に献血を行う予定がある者 (7) 以下に示すような臨床的に問題となる又は不安定な、血管系又は心血管系障害を有する者 ・治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈又は心臓弁膜症 ・うっ血性心不全〔New York Heart Association（NYHA）分類 2 度以上〕 ・臨床的に問題となる虚血性心疾患又は脳血管疾患（直近 6 ヵ月以内の不安定狭心症、脳卒中又は心筋梗塞） ・重度の高血圧 ・臨床的に問題となる起立性低血圧（収縮期血圧が 30 mmHg を超える変化） ・過去 2 年以内の臨床的に問題となる低血圧に伴う失神 (8) HIV 陽性の者 (9) 医学的に不安定又は重篤な疾患を有する者（肝機能障害患者の肝機能障害を除く） (10) クレアチニンクリアランスにより腎機能障害が示唆される者〔クレアチニンクリアランス 80 mL/min 未満（Cockcroft 計算式）〕 (11) 治験責任医師により治験を完了できないと判断された者 〔健康成人〕 (1) 診察及び身体所見により、臨床的に問題となる疾患を有する者 (2) HBs 抗原若しくは HBc 抗体が陽性又は抗 C 型肝炎ウイルス検査〔多抗原エンザイムイムノアッセイ（EIA）〕が陽性である者 (3) 治験薬初回投与前 2 週以内に処方薬又は市販薬を投与された者。ただし、パラセタモール（3 g/日以下）は除く。 (4) 男性は週に 28 単位、女性は週に 21 単位を超えるアルコールを摂取する者（1 単位 = ビール 285 mL、スピリッツ 25 mL 又はワイン 1 杯 125 mL）。 (5) 治験開始前の臨床検査及び身体所見で臨床的に問題となる異常が認められた者 〔肝機能障害患者〕 (1) 既往歴、身体所見、臨床検査により臨床的に問題となる合併症（コントロール可能な高血圧及び肝機能障害に直接関連する合併症を除く）が認められた者。変形関節疾患等の安定した軽度の慢性疾患を合併している者は組入れ可とするが、組入れ前に治験依頼者と協議することとする。 (2) 肝機能障害により影響を受けるパラメータを除き、臨床的に問題となる臨床検査異常を有する者 (3) 肝機能障害に関連する以下の薬剤の投与は可とした。 ・抗高血圧薬（β 遮断薬、α1 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、ACE 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬）、利尿剤、コレステロール低下薬、キサンチンオキシダーゼ阻害薬及び H2 阻害薬（シメチジンを除く）。チトクロム P450（CYP）1A2 阻害薬及び MAO 阻害作用のある抗うつ薬又は抗パーキンソン病薬は併用禁止とした。治験依頼者は被験者への治験薬投与前にすべての併用薬が記録された文書を入手することとした。すべての併用薬を CRF に記録した。 (4) 肝性脳症の症状（Number connection test の結果が 90 秒を超える）を示す者 (5) 重度の腹水及び／又は胸水が認められる者 (6) 肝疾患の急な悪化を示す者〔肝機能障害の臨床症状の悪化、又は直近 3 ヵ月以内の 50%を超える総ビリルビン若しくはプロトロンビン時間の増加（測定結果を入手可能な場合）〕 (7) HBs 抗原が陽性の者。HBc 抗体が陽性の者については治験責任医師の判断により、組入れ可とする。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>24 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤 1 mg を 200 mL の水とともに 7 日間経口投与した。被験者は投与 10 時間前から投与 0.5 時間後まで絶食とした。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="6">第 2 期</td></tr>
<tr><td></td><td>Screening</td><td>Day0 admission</td><td>Day1</td><td>Day2</td><td>Days 3 - 6</td><td>Day6 evening</td><td>Day7</td><td>Day8</td><td>Day9/ Follow Up</td></tr>
<tr><td>既往歴／合併症</td><td>X[1]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X[2]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>カフェインクリアランス検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Child Pugh scoring</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>妊娠検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td>X[4]</td><td>X[6]</td><td></td><td></td><td>X[4]</td><td>X[11]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>アルコール検査</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血圧／心拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X[5]</td><td>X[7]</td><td></td><td></td><td>X[5]</td><td>X[12]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態のための検体採取</td><td></td><td></td><td>X[3]</td><td>X[8]</td><td>X[9]</td><td></td><td>X[3]</td><td>X[10]</td><td>X[13]</td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
</table>
1. Day1
2. 以下の検査はスクリーニング時のみ
- 網状赤血球数
- HBs 抗原、HBc 抗体及び HIV
3. 投与前並びに投与 15、30 分、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 18 時間後
4. 投与前並びに投与 1、4 及び 8 時間後
5. 投与前並びに投与 1、2、4、8 及び 12 時間後
6. 投与前のみ
7. 投与前のみ
8. Day2 では初回投与 24 時間後のみ
9. Day3 から Day6 では投与前
10. Day8 では投与 24 及び 36 時間後
11. 投与 24 時間後の薬物動態のための検体採取後
12. 投与 24 時間後の薬物動態のための検体採取後に仰臥位にて測定
13. Day9 では投与 48 時間後のみ
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 薬物動態 ラサギリン及び1-アミノインダンの以下の薬物動態学的パラメータ 単回投与：C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_t、AUC_∞、CL/F、V_z、MRT 反復投与：$C_{max,ss}$、t_{max}、PTF(peak-trough fluctuation)、AUC_t、AUC_τ、CL/F、V_z、MRT 2. 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見
解析方法	1. 薬物動態 FDA及びCPMPのガイダンスに従い、以下に示すラサギリン及び1-アミノインダンの主な薬物動態学的パラメータについて、分散分析を適用して、軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人の差の点推定値、標準誤差及び両側90%CIを算出した。 単回投与：対数変換したAUC_t及びC_{max}、対数変換していないt_{max} 反復投与：対数変換したAUC_t、$C_{max,ss}$及びPTF、対数変換していないt_{max} 本治験では、対数変換した値の差の点推定値及び信頼限界を逆変換した値を健康成人に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の比の点推定値及び信頼限界として%表示した。 健康成人に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の比の両側90%CIがAUC_tでは80%～125%の範囲内、C_{max}では70%～143%の範囲内の場合、肝機能障害患者と健康成人の間に差がないと判定した。 2. 安全性 本治験では、総括報告書作成時の有害事象は報告者が使用した用語を用いたが、本モジュールではMedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替えた。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probably） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白な場合。 関連あるかもしれない（Possibly） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。 多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。 関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 1施設（ドイツ）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(2) 試験成績

1) 被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

32例がスクリーニングされ、25例が本治験に組み入れられた。中等度肝機能障害患者1例（男性）が、有害事象（アルコール離脱症候群、治験薬との因果関係は「関連なし」）により治験中止となった。

② 解析したデータセット

治験中止となった1例は、解析対象集団から除外した。解析対象集団は各グループ8例であった（Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者）。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.6-2 に示した。

組み入れられた被験者の年齢（平均値、以下同様）は 53.4 歳、体重は 78.8 kg 及び身長は 171.3 cm であった。人種はすべて白人であった。治験実施計画書の規定通り、健康成人と肝機能障害患者との差は、年齢は 5 歳以内及び体重は 10 kg 以内であった。また、性別の割合も同じであった。

表 2.7.6.6-2　人口統計学的特性

	性別	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI (kg/m^2)
Group 1	男性 5 例、女性 3 例	52.4	173.4	80.9	26.8
Group 2	男性 5 例、女性 3 例	53.6	167.5	76.3	27.2
Group 3	男性 5 例、女性 3 例	54.3	173.1	79.0	26.1
計	-	53.4	171.3	78.8	-

年齢、身長、体重及び BMI は平均値
Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者

2）薬物動態の評価

① ラサギリン

i）単回投与

本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.6-3 に、分散分析の結果を表 2.7.6.6-4 に示した。

分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 115.0%（75.1% – 176.1%）及び 134.7%（86.6% – 209.5%）であった。中等度肝機能障害患者と健康成人の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 196.1%（128.0% – 300.3%）及び 217.8%（140.0% – 338.8%）であった。健康成人と比較して軽度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_t では大きな違いはみられず、中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_t ではいずれも増加がみられた。健康成人に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の幾何平均値の比の両側 90%CI は、いずれも AUC_t では 80%～125%の範囲外、C_{max} では 70%～143%の範囲外であった。また、軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人の t_{max} の平均値の比の点推定値（両側 90%CI）はいずれも 71.4%（48.7% – 94.2%）であった。

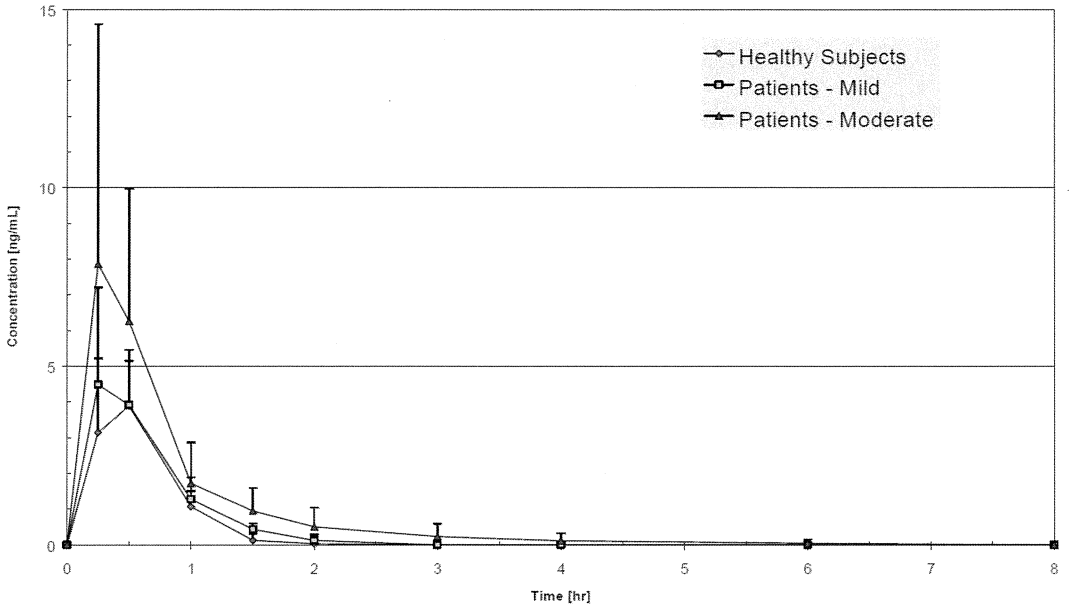


図 2.7.6.6-1　本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（投与 8 時間後まで）
（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.6-3　本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	λ_z 1/min	$t_{1/2}$ hr	AUC_t ng·hr/mL	AUC_{inf} ng·hr/mL	CL/F L/hr
Group 1	0.44	4.29	0.041	0.29	2.68	3.59	291.6
Group 2	0.31	4.96	0.032	0.40	3.41	3.61	298.5
Group 3	0.31	9.35	0.016	1.09	6.42	7.03	187.8

数値：平均値
Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者

表 2.7.6.6-4　本剤を単回投与したときのラサギリンの分散分析の結果

Group 2 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	86.6 – 209.5%	134.7%
C_{max}	75.1 – 176.1%	115.0%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	43.5 – 210.8%	127.2%
C_{max}	42.6 – 188.4%	115.5%
t_{max}	48.7 – 94.2%	71.4%
Group 3 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	140.0 – 338.8%	217.8%
C_{max}	128.0 – 300.3%	196.1%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	155.6 – 322.9%	239.3%
C_{max}	145.0 – 290.8%	217.9%
t_{max}	48.7 – 94.2%	71.4%

Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者
対数変換した AUC_t 及び C_{max} を用いた結果については幾何平均値の比の両側 90%CI を、対数変換していない AUC_t、C_{max} 及び t_{max} を用いた結果については平均値の比の両側 90%CI を算出した

ii）反復投与

本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-2 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.6-5 に、分散分析の結果を表 2.7.6.6-6 に示した。

分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 138.1%（96.3% – 198.2%）及び 180.2%（110.2% – 294.9%）であった。中等度肝機能障害患者と健康成人の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 183.2%（127.7% – 262.9%）及び 668.2%（408.4% – 1093.1%）であった。健康成人と比較して中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_t では増加がみられ、軽度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_t では中等度肝機能障害患者ほどではないものの増加がみられた。健康成人に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の幾何平均値の比の両側 90%CI は、いずれも AUC_t では 80%～125%の範囲外、C_{max} では 70%～143%の範囲外であった。軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人の PTF の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 78.1%（57.7% – 105.7%）及び 30.3%（22.4% – 41.0%）であった。また、軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人の t_{max} の平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 80.0%（59.1% – 101.0%）及び 66.7%（45.7% – 87.6%）であった。

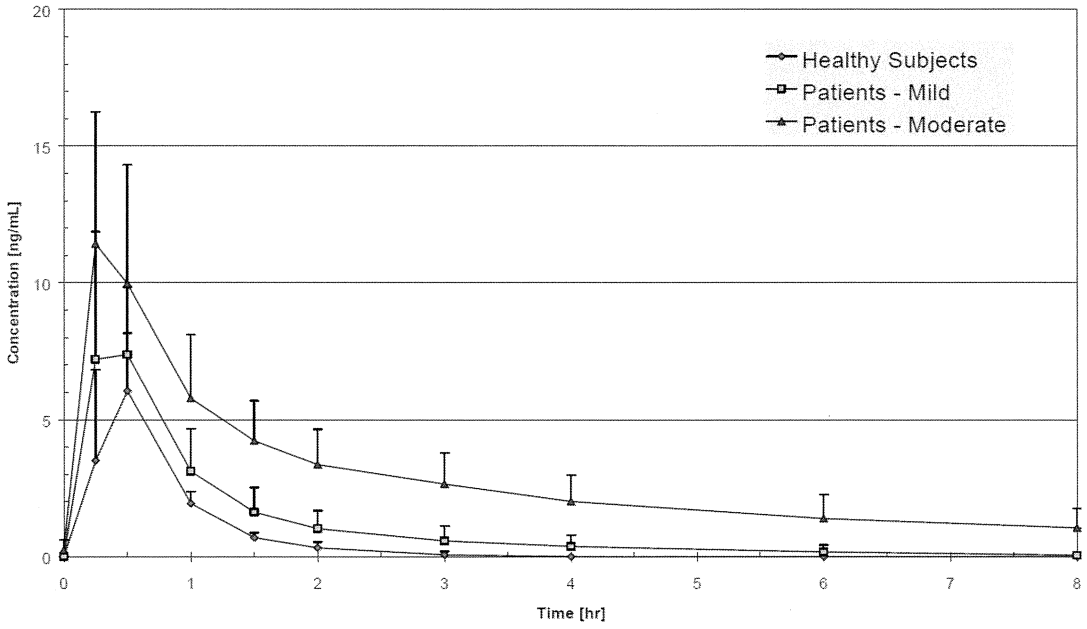


図 2.7.6.6-2　本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移
（最終投与 8 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.6-5　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	λ_z 1/min	$t_{1/2}$ hr	AUC_t ng·hr/mL	AUC_τ ng·hr/mL	AUC_{inf} ng·hr/mL	Fluct. %	CL/F L/hr
Group 1	0.47	6.24	0.026	0.54	4.75	5.01	5.01	2787	229.5
Group 2	0.38	8.60	0.012	1.75	9.19	9.89	9.95	2205	132.2
Group 3	0.31	11.65	0.002	11.33	35.76	33.35	41.74	947.0	41.3

数値：平均値
Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者

表 2.7.6.6-6　本剤を反復投与したときのラサギリンの分散分析の結果

Group 2 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	110.2 – 294.9%	180.2%
C_{max}	96.3 – 198.2%	138.1%
Fluctuation	57.7 – 105.7%	78.1%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	-46.8 – 434.0%	193.6%
C_{max}	87.2 – 188.4%	137.8%
t_{max}	59.1 – 101.0%	80.0%
Group 3 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	408.4 – 1093.1%	668.2%
C_{max}	127.7 – 262.9%	183.2%
Fluctuation	22.4 – 41.0%	30.3%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	512.8 – 993.7%	753.3%
C_{max}	136.0 – 237.2%	186.6%
t_{max}	45.7 – 87.6%	66.7%

Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者
対数変換した AUC_t、C_{max} 及び Fluctuation を用いた結果については幾何平均値の比の両側 90%CI を、対数変換していない AUC_t、C_{max} 及び t_{max} を用いた結果については平均値の比の両側 90%CI を算出した

② 1-アミノインダン

1-アミノインダンの血漿中濃度はすべての被験者において低かったため、結果の解釈には限界がある。

i）単回投与

本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-3 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.6-7 に、分散分析の結果を表 2.7.6.6-8 に示した。

分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 91.5%（73.3% – 114.3%）及び 164.1%（67.8% – 396.9%）であった。中等度肝機能障害患者と健康成人の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 99.6%（77.4% – 128.1%）及び 90.1%（33.1% – 245.4%）であった。健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者の C_{max} は大きな違いはみられなかったが、AUC_t では違いがみられた。健康成人に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の幾何平均値の比の両側 90%CI は、いずれも AUC_t では 80%～125%の範囲外、C_{max} では 70%～143%の範囲内であった。また、軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人の t_{max} の平均値の比の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ 141.7%（64.5% – 218.8%）及び 75.0%（-12.5% – 162.5%）であった。

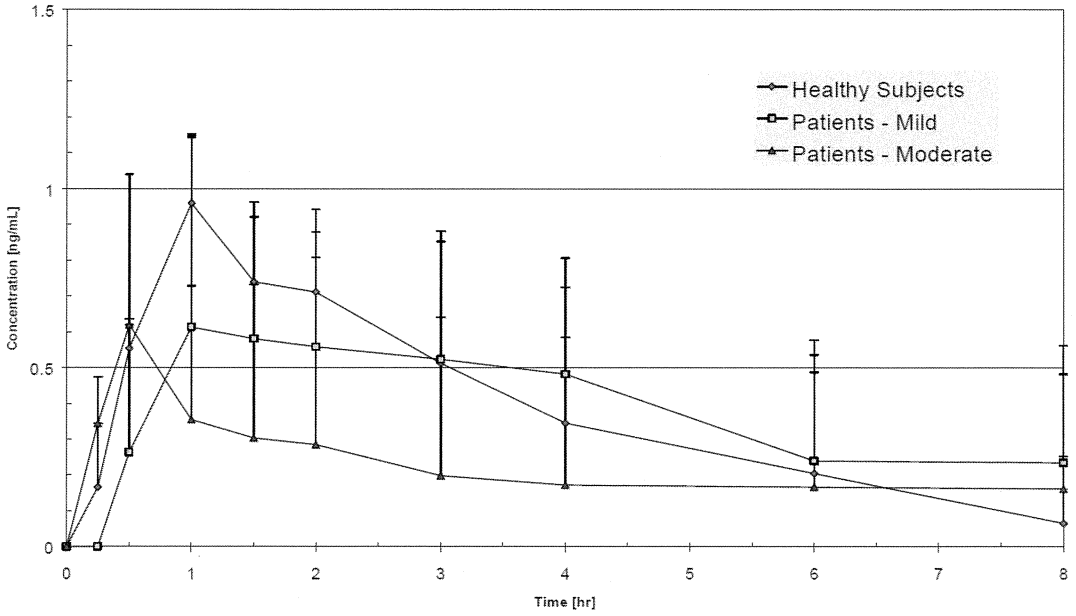


図 2.7.6.6-3　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（投与 8 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.6-7　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	λ_z 1/min	$t_{1/2}$ hr	AUC_t ng·hr/mL	AUC_{inf} ng·hr/mL	CL/F L/hr
Group 1	1.00	0.99	0.0023	7.04	2.91	8.38	145.6
Group 2	1.42	0.93	0.0012	13.06	5.05	15.36	87.2
Group 3	0.75	1.00	0.0013	11.1	4.57	14.42	96.3

数値：平均値
Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者

表 2.7.6.6-8　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの分散分析の結果

Group 2 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	67.8 – 396.9%	164.1%
C_{max}	73.3 – 114.3%	91.5%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	64.5 – 282.1%	173.3%
C_{max}	71.8 – 114.4%	93.1%
t_{max}	64.5 – 218.8%	141.7%
Group 3 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	33.1 – 245.4%	90.1%
C_{max}	77.4 – 128.1%	99.6%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	33.3 – 280.0%	156.7%
C_{max}	76.5 – 124.7%	100.6%
t_{max}	-12.5 – 162.5%	75.0%

Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者
対数変換した AUC_t 及び C_{max} を用いた結果については幾何平均値の比の両側 90%CI を、対数変換していない AUC_t、C_{max} 及び t_{max} を用いた結果については平均値の比の両側 90%CI を算出した

ii）反復投与

本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-4 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.6-9 に、分散分析の結果を表 2.7.6.6-10 に示した。

分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 99.3%（76.5% – 128.7%）及び 137.8%（90.9% – 208.7%）であった。中等度肝機能障害患者と健康成人の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 91.0%（70.2% – 118.1%）及び 237.6%（156.9% – 359.9%）であった。健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者の C_{max} は大きな違いはみられなかったが、AUC_t では違いがみられた。健康成人に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の幾何平均値の比の両側 90%CI は、いずれも AUC_t では 80%～125%の範囲外、C_{max} では 70%～143%の範囲内であった。軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人の PTF の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 76.0%（56.0% – 103.1%）及び 47.6%（35.1% – 64.7%）であった。また、軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人の t_{max} の平均値の比の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ 114.3%（40.7% – 187.9%）及び 128.6%（55.0% – 202.1%）であった。

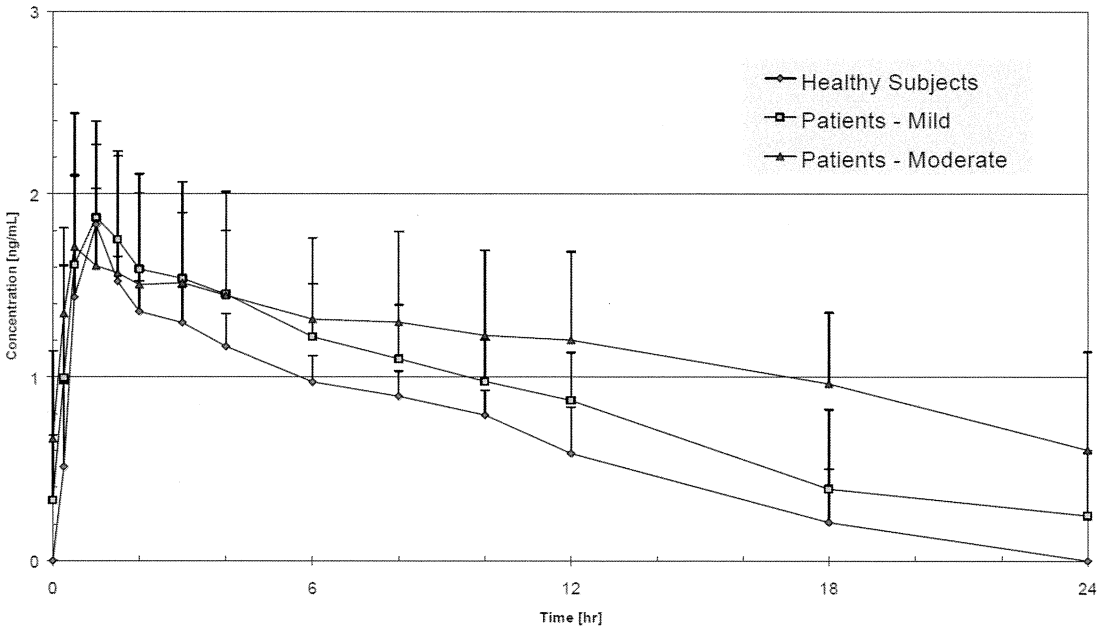


図 2.7.6.6-4　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（最終投与 24 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.6-9　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	λ_z 1/min	$t_{1/2}$ hr	AUC_t ng·hr/mL	AUC_τ ng·hr/mL	AUC_{inf} ng·hr/mL	Fluct. %	CL/F L/hr
Group 1	0.88	1.95	0.0012	10.1	13.9	18.1	22.6	185.1	56.2
Group 2	1.00	1.97	0.0009	17.8	20.5	23.1	38.0	141.1	46.2
Group 3	1.13	1.89	0.0005	36.2	38.0	28.1	73.0	95.4	40.5

数値：平均値
Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者

表 2.7.6.6-10　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの分散分析の結果

Group 2 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	90.9 – 208.7%	137.8%
C_{max}	76.5 – 128.7%	99.3%
Fluctuation	56.0 – 103.1%	76.0%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	60.6 – 235.6%	148.1%
C_{max}	76.9 – 124.8%	100.8%
t_{max}	40.7 – 187.9%	114.3%
Group 3 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	156.9 – 359.9%	237.6%
C_{max}	70.2 – 118.1%	91.0%
Flucutation	35.1 – 64.7%	47.6%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	186.3 – 361.3%	273.8%
C_{max}	72.8 – 120.7%	96.7%
t_{max}	55.0 – 202.1%	128.6%

Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者
対数変換した AUC_t、C_{max} 及び Fluctuation を用いた結果については幾何平均値の比の両側 90%CI を、対数変換していない AUC_t、C_{max} 及び t_{max} を用いた結果については平均値の比の両側 90%CI を算出した

3）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.6-11 に示した。

24 例中 13 例に有害事象がみられ、健康成人は 5 例、軽度肝機能障害患者は 5 例及び中等度肝機能障害患者は 3 例であった。なお、中等度肝機能障害患者 1 例（男性）が、有害事象（アルコール離脱症候群、治験薬との因果関係は「関連なし」）により治験中止となったが、当該被験者は解析対象集団からは除外した。

有害事象の程度は、健康成人でみられた筋痙縮、筋肉痛及び鼻咽頭炎並びに軽度肝機能障害患者でみられた頭痛は中等度であったが、その他の有害事象の程度は軽度であった。有害事象の転帰は、すべて回復であった。

表 2.7.6.6-11　有害事象の発現例数

治験薬との因果関係	有害事象	Group 1	Group 2	Group 3
多分関連あり	軟便	-	-	1
	筋痙縮	1	-	-
	筋肉痛	1	-	-
関連あるかもしれない	下痢	2[1)]	-	1
	収縮期血圧低下	-	1	-
	疲労	-	1	-
	浮動性めまい	-	-	1
	筋痙縮	1	-	-
	頭痛	1	1	-
	腹部膨満	3	-	-
	便秘	1	-	-
多分関連なし	疲労	-	1	-
	鼻出血	-	1	-
関連なし	坐骨神経痛	-	-	1
	鼻咽頭炎	1	-	-

数値：例数
1) 報告事象名は Loose stools 及び Diarrhoea
Group 1：健康成人、Group 2：軽度肝機能障害患者、Group 3：中等度肝機能障害患者
有害事象名：総括報告書（5.3.3.3-1）6 項から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]で読み替えた（5.3.5.4-4）

② 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

③ 臨床検査

臨床検査値について、軽度及び中等度肝機能障害患者においてスクリーニング時も含め異常値がみられ、また、健康成人も含め投与後に異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

④ バイタルサイン

バイタルサインについて、軽度肝機能障害患者の 1 例で収縮期血圧低下がみられた。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定されたが、程度は軽度であった。その他、投与後に変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

(3) 結論

本剤を単回投与したときのラサギリンについて、健康成人と比較して肝機能障害患者では C_{max} 及び AUC が増加することが示された。また、反復投与したときは、さらに増加することが示された。

本剤を単回及び反復投与したときの 1-アミノインダンの C_{max} について、健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者で大きな違いはみられなかった。しかし、肝機能障害患者ではクリアランスが低下しているため、AUC は健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者で増加することが示された。

安全性について、健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者で有害事象の発現例数に大きな違いはみられなかった。したがって、本治験の結果、肝機能障害患者においてラサギリンの血漿中濃度が高くなるものの、安全性に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.6.7 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験／海外（TVP-1012/425 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 軽度及び中等度腎機能障害患者に、TVP-1012（以下、本剤）1 mg を単回及び反復経口投与（1 日 1 回 7 日間）したときの薬物動態（ラサギリン及び 1-アミノインダン）を、健康成人を対照として検討する。 副目的： 軽度及び中等度腎機能障害患者に、本剤を反復経口投与（1 日 1 回 7 日間）したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	単施設、非盲検、反復投与、並行群間
治験の種類	第 1 相
対　　象	1. 対象 健康成人、軽度及び中等度腎機能障害患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 〔全被験者〕 (1) 性別：不問。各グループの男女比は同程度、かつ男女どちらも 2 例以上になるようにする。 (2) 年齢：25 歳以上 65 歳以下 (3) 女性の場合は以下のいずれかに該当する者 ・閉経後（最終月経から 2 年以上経過）又は不妊手術を受けた者 ・妊娠の可能性のある女性は適切な避妊方法（経口避妊薬ピルとバリア法の併用）を用い、スクリーニング時及び治験薬初回投与直前の妊娠検査の結果が陰性 (4) 体重：60～110 kg（男性）、50～90 kg（女性） BMI：18～30 kg/m^2 (5) 治験参加に同意する意思があり、同意取得可能な者 〔腎機能障害患者〕 (1) 多発性嚢胞腎等の腎機能障害を有する者（ネフローゼ症候群は除く） (2) グループ 2（軽度腎機能障害患者）：Cockcroft-Gault の式で求めたクレアチニンクリアランスが 50～80 mL/min (3) グループ 3（中等度腎機能障害患者）：Cockcroft-Gault の式で求めたクレアチニンクリアランスが 30～49 mL/min (4) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以上、腎機能が安定している者 スクリーニング期間中に測定した血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault の式で求めたクレアチニンクリアランスにより、被験者を分類した。治験薬初回投与前日の血清クレアチニン値が最初の値から 10%以上変動した場合は、2 回目の値を用いた。 すべてのグループ間で、年齢及び体重は可能な限り同様となるようにする（健康成人と腎機能障害患者の年齢差 10 歳以内及び体重差 10 kg 以内）。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 〔全被験者〕 (1) 臨床的に問題となるアレルギー、特に薬物過敏症の既往歴を有する者 (2) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された者 (3) 女性は週に 18 単位、男性は週に 24 単位を超えるアルコールを摂取する者（1 単位 = ビール 285 mL、スピリッツ 25 mL 又はワイン 1 杯） (4) スクリーニング時のヘモグロビンが 9%未満の者 (5) MAO 阻害薬又は抗うつ薬による治療が必要な合併症を有する者 (6) 1 日タバコ 5 本を超える又はそれに相当する喫煙者 (7) 違法薬物乱用の既往歴を有する者 (8) 過去 3 ヵ月以内に献血をした者、又は治験期間中若しくは治験終了後 1 ヵ月以内に献血を行う予定がある者 (9) 以下に示すような臨床的に問題となる又は不安定な、血管系又は心血管系障害を有する者 ・治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈又は心臓弁膜症 ・うっ血性心不全〔New York Heart Association（NYHA）分類 2 度以上〕 ・臨床的に問題となる虚血性心疾患又は脳血管疾患（直近 6 ヵ月以内の不安定狭心症、脳卒中又は心筋梗塞） ・重度の高血圧 ・臨床的に問題となる起立性低血圧（収縮期血圧が 30 mmHg を超える変化） ・過去 2 年以内の臨床的に問題となる低血圧に伴う失神 (10) HIV 陽性の者 (11) 医学的に不安定又は重篤な疾患を有する者（腎機能障害患者の腎機能障害を除く） (12) 治験責任医師により治験を完了できないと判断された者 〔健康成人〕 (1) 診察及び身体所見により、臨床的に問題となる疾患を有する者 (2) HBs 抗原若しくは HBc 抗体が陽性又は抗 C 型肝炎ウイルス検査〔多抗原エンザイムイムノアッセイ（EIA）〕が陽性である者 (3) 治験薬初回投与前 2 週以内に処方薬又は市販薬を投与された者。ただし、パラセタモール（3 g/日以下）は除く。 (4) 治験開始前の臨床検査及び身体所見で臨床的に問題となる異常が認められた者 〔腎機能障害患者〕 (1) 既往歴、身体所見、臨床検査により臨床的に問題となる合併症（コントロール可能な高血圧及び腎機能障害に直接関連する合併症を除く）が認められた者。変形関節疾患等の安定した軽度の慢性疾患を合併している者は組入れ可とするが、組入れ前に治験依頼者と協議することとする。 (2) 腎機能障害により影響を受けるパラメータを除き、臨床的に問題となる臨床検査異常が認められた者 (3) 腎機能障害に関連する以下の薬剤の投与は可とした。 抗高血圧薬（β 遮断薬、α1 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、ACE 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬）、利尿剤。 チトクロム P4501A2（CYP1A2）阻害薬（シメチジン、フルボキサミン、ザフィルルカスト、フラボノイド類、キノロン系抗生物質、オメプラゾール）、MAO 阻害作用のある他の薬剤、抗うつ薬又は抗パーキンソン病薬は併用禁止とした。治験依頼者は被験者への治験薬投与前にすべての併用薬の詳細を記載した文書を入手することとした。すべての併用薬を CRF に記録した。 (4) HBs 抗原が陽性の者。HBc 抗体が陽性の者については治験責任医師の判断により、組入れ可とする。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>24 例
被験者は以下の各グループに組み入れることとした。
<table>
<tr><th>Group</th><th>Creatinine Clearance*</th><th>Renal function</th><th>N</th></tr>
<tr><td>1</td><td>> 80 mL/min</td><td>健康成人</td><td>8</td></tr>
<tr><td>2</td><td>50 - 80 mL/min</td><td>軽度腎機能障害患者</td><td>8</td></tr>
<tr><td>3</td><td>30 - 49 mL/min</td><td>中等度腎機能障害患者</td><td>8</td></tr>
</table>
* Cockcroft-Gault の式により算出</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤 1 mg を 200 mL の水とともに 7 日間経口投与した。被験者は投与 10 時間前から投与 0.5 時間後まで絶食とした。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="2">第 1 期</th><th colspan="6">第 2 期</th></tr>
<tr><th></th><th>Screening</th><th>Day0
admission</th><th>Day1</th><th>Day2</th><th>Days
3 - 6</th><th>Day6
evening</th><th>Day7</th><th>Day8</th><th>Day9/
Follow Up</th></tr>
<tr><td>既往歴／合併症</td><td>X[1]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X[2]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>クレアチニンクリアランス</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>妊娠検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td>X[4]</td><td>X[6]</td><td></td><td></td><td>X[4]</td><td>X[11]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>アルコール検査</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血圧／心拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X[5]</td><td>X[7]</td><td></td><td></td><td>X[5]</td><td>X[12]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態のための検体採取</td><td></td><td></td><td>X[3]</td><td>X[8]</td><td>X[9]</td><td></td><td>X[3]</td><td>X[10]</td><td>X[13]</td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
</table>
1. Day1
2. 以下の検査はスクリーニング時のみ
- 網状赤血球数
- HBs 抗原、HBc 抗体及び HIV
3. 投与前並びに投与 15、30 分、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 18 時間後
4. 投与前並びに投与 1、4 及び 8 時間後
5. 投与前並びに投与 1、2、4、8 及び 12 時間後
6. 投与前のみ
7. 投与前のみ
8. Day2 では初回投与 24 時間後のみ
9. Day3 から Day6 では投与前
10. Day8 では投与 24 及び 36 時間後
11. 投与 24 時間後の薬物動態のための検体採取後に心電図
12. 投与 24 時間後の薬物動態のための検体採取後に仰臥位にて測定
13. Day9 では投与 48 時間後のみ</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 薬物動態 ラサギリン及び 1-アミノインダンの以下の薬物動態学的パラメータ 単回投与：C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_t、AUC_∞、CL/F、Vz、MRT 反復投与：$C_{max,ss}$、t_{max}、PTF(peak-through fluctuation)、AUC_t、AUC_τ、CL/F、Vz、MRT 2. 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見
解析方法	1. 薬物動態 FDA 及び CPMP のガイダンスに従い、以下に示すラサギリン及び 1-アミノインダンの主な薬物動態学的パラメータについて、分散分析を適用して、軽度及び中等度腎機能障害患者と健康成人の差の点推定値、標準誤差及び両側 90%CI を算出した。 単回投与：対数変換した AUC_t、C_{max} 及び対数変換していない t_{max} 反復投与：対数変換した AUC_t、$C_{max,ss}$ 及び PTF、対数変換していない t_{max} 本治験では、対数変換した値の差の点推定値及び信頼限界を逆変換した値を健康成人に対する軽度及び中等度腎機能障害患者の比の点推定値及び信頼限界として%表示した。 健康成人に対する軽度及び中等度腎機能障害患者の比の両側 90%CI が AUC_t では 80%～125%の範囲内、C_{max} では 70%～143%の範囲内の場合、腎機能障害患者と健康成人の間に差がないと判定した。 2. 安全性 本治験では、総括報告書作成時の有害事象は報告者が使用した用語を用いたが、本モジュールでは MedDRA/J ver[redacted]を用いて読み替えた。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probably） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白な場合。 関連あるかもしれない（Possibly） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。 多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。 関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 1 施設（ドイツ）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(2) 試験成績

1) 被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

35 例がスクリーニングされ、24 例が本治験に組み入れられた。

② 解析したデータセット

24 例全例が治験を完了し、薬物動態及び安全性の解析対象とした。解析対象集団は各グループ 8 例であった（Group 1：健康成人、Group 2：軽度腎機能障害患者、Group 3：中等度腎機能障害患者）。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.7-2 に示した。

組み入れられた被験者の年齢（平均値、以下同様）は 54.9 歳、身長は 175.3 cm 及び体重は 79.4 kg であった。治験実施計画書の規定通り、健康成人と腎機能障害患者との差は、年齢は 10 歳以内及び体重は 10 kg 以内であった。また、性別の割合も同じであった。

表 2.7.6.7-2　人口統計学的特性

	性別	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI (kg/m^2)
Group 1	男性 6 例、女性 2 例	56.3	175.1	82.0	26.8
Group 2	男性 6 例、女性 2 例	51.6	173.9	78.1	25.8
Group 3	男性 6 例、女性 2 例	56.9	176.9	78.0	25.0
計	-	54.9	175.3	79.4	25.9

年齢、身長、体重及び BMI は平均値
Group 1：健康成人、Group 2：軽度腎機能障害患者、Group 3：中等度腎機能障害患者

2）薬物動態の評価

① ラサギリン

i）単回投与

ラサギリンの血漿中濃度はすべての被験者において低かったため、結果の解釈には限界がある。

本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.7-3 に、分散分析の結果を表 2.7.6.7-4 に示した。

分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人の AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 104.2%（80.9% – 134.1%）及び 88.6%（64.1% – 122.4%）であった。中等度腎機能障害患者と健康成人の AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 60.2%（46.8% – 77.5%）及び 57.1%（41.4% – 78.9%）であった。健康成人と比較して軽度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_t では大きな違いはみられず、中等度腎機能障害患者の AUC_t 及び C_{max} ではいずれも低下がみられた。健康成人に対する軽度及び中等度腎機能障害患者の幾何平均値の比の両側 90%CI は、いずれも AUC_t では 80%～125%の範囲外、C_{max} では 70%～143%の範囲外であった。また、軽度及び中等度腎機能障害患者と健康成人の t_{max} の平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 136.4%（71.9% – 200.8%）及び 127.3%（62.9% – 191.7%）であった。

年齢、体重及びクレアチニンクリアランスと C_{max} 及び AUC_t の相関について検討した結果、年齢及び体重と C_{max} 及び AUC_t の間に相関はみられなかった。クレアチニンクリアランスの低下に伴い C_{max} 及び AUC_t が低下する傾向がみられたが、明らかな相関はみられなかった。

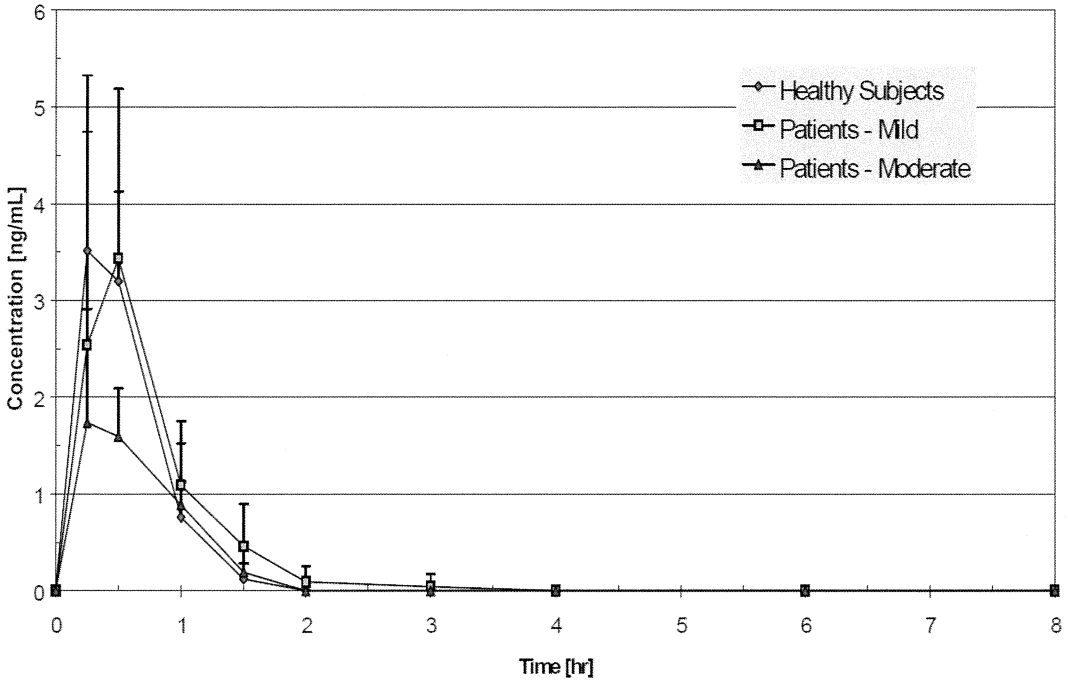


図 2.7.6.7-1　本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移
（投与 8 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.7-3　本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	λ_z 1/hr	$t_{1/2}$ hr	AUC_t ng·hr/mL	AUC_{inf} ng·hr/mL	CL/F L/hr
Group 1	0.34	4.1	nc	nc	2.46	nc	nc
Group 2	0.47	4.0	nc	nc	2.60	nc	nc
Group 3	0.44	2.3	nc	nc	1.51	nc	nc

nc：not calculable
数値：平均値
Group 1：健康成人、Group 2：軽度腎機能障害患者、Group 3：中等度腎機能障害患者

表 2.7.6.7-4　本剤を単回投与したときのラサギリンの分散分析の結果

Group 2 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	80.9 – 134.1%	104.2%
C_{max}	64.1 – 122.4%	88.6%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	84.6 – 126.8%	105.7%
C_{max}	69.4 – 123.1%	96.3%
t_{max}	71.9 – 200.8%	136.4%
Group 3 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	46.8 – 77.5%	60.2%
C_{max}	41.4 – 78.9%	57.1%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	40.3 – 82.6%	61.5%
C_{max}	29.4 – 83.1%	56.2%
t_{max}	62.9 – 191.7%	127.3%

Group 1：健康成人、Group 2：軽度腎機能障害患者、Group 3：中等度腎機能障害患者
対数変換した AUC_t 及び C_{max} を用いた結果については幾何平均値の比の両側 90%CI を、対数変換していない AUC_t、C_{max} 及び t_{max} を用いた結果については平均値の比の両側 90%CI を算出した

ii）反復投与

本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-2 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.7-5 に、分散分析の結果を表 2.7.6.7-6 に示した。

分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人の AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 138.1%（92.5% – 206.0%）及び 107.0%（74.1% – 154.3%）であった。中等度腎機能障害患者と健康成人の AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 66.5%（44.6% – 99.2%）及び 56.4%（39.1% – 81.4%）であった。健康成人と比較して軽度腎機能障害患者の AUC_t 及び C_{max} では大きな違いはみられず、中等度腎機能障害患者の AUC_t 及び C_{max} ではいずれも低下がみられた。健康成人に対する軽度及び中等度腎機能障害患者の幾何平均値の比の両側 90%CI は、いずれも AUC_t では 80%～125%の範囲外、C_{max} では 70%～143%の範囲外であった。軽度及び中等度腎機能障害患者と健康成人の PTF の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 77.6%（58.1% – 103.6%）及び 76.1%（56.4% – 102.6%）であった。また、軽度及び中等度腎機能障害患者と健康成人の t_{max} の平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 142.9%（85.1% – 200.7%）及び 100.0%（42.2% – 157.8%）であった。年齢、体重及びクレアチニンクリアランスと C_{max} 及び AUC_t の相関について検討した結果、年齢、体重及びクレアチニンクリアランスと C_{max} 及び AUC_t の間に相関はみられなかった。

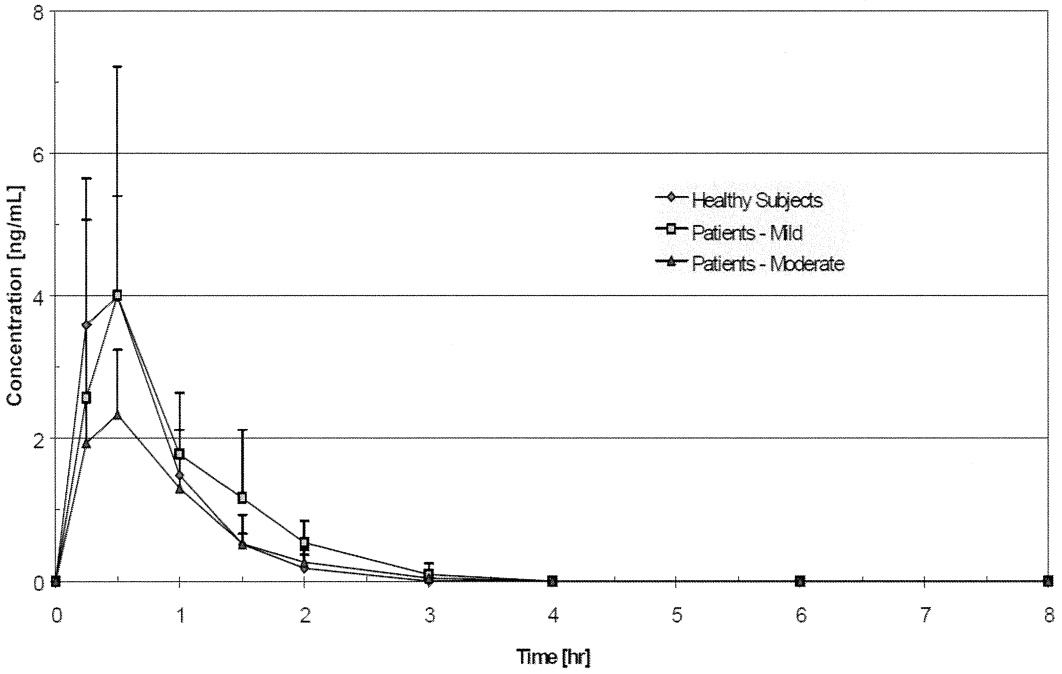


図 2.7.6.7-2　本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移
（最終投与 8 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.7-5　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	λ_z 1/hr	$t_{1/2}$ hr	AUC_t ng·hr/mL	AUC_τ ng·hr/mL	AUC_{inf} ng·hr/mL	Fluct. %	CLss/F L/hr
Group 1	0.44	4.74	1.969	0.38	3.44	3.64	3.64	2858	295.3
Group 2	0.63	5.29	1.378	0.59	4.99	5.30	5.32	2385	224.4
Group 3	0.44	2.77	1.544	0.61	2.47	3.02	3.02	2225	372.2

数値：平均値
Group 1：健康成人、Group 2：軽度腎機能障害患者、Group 3：中等度腎機能障害患者

表 2.7.6.7-6　本剤を反復投与したときのラサギリンの分散分析の結果

Group 2 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	92.5 – 206.0%	138.1%
C_{max}	74.1 – 154.3%	107.0%
Fluctuation	58.1 – 103.6%	77.6%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	108.0 – 182.2%	145.1%
C_{max}	81.6 – 141.6%	111.6%
t_{max}	85.1 – 200.7%	142.9%
Group 3 vs. Group 1	幾何平均値比の両側 90%CI	幾何平均値比の点推定値
AUC_t	44.6 – 99.2%	66.5%
C_{max}	39.1 – 81.4%	56.4%
Flucutation	56.4 – 102.6%	76.1%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	34.8 – 109.1%	72.0%
C_{max}	28.4 – 88.4%	58.4%
t_{max}	42.2 – 157.8%	100.0%

Group 1：健康成人、Group 2：軽度腎機能障害患者、Group 3：中等度腎機能障害患者
対数変換した AUC_t、C_{max} 及び Fluctuation を用いた結果については幾何平均値の比の両側 90%CI を、対数変換していない AUC_t、C_{max} 及び t_{max} を用いた結果については平均値の比の両側 90%CI を算出した

② 1-アミノインダン

i）単回投与

1-アミノインダンの血漿中濃度はすべての被験者において低かったため、結果の解釈には限界がある。

本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-3 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.7-7 に、分散分析の結果を表 2.7.6.7-8 に示した。

分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人の AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 231.4%（156.5% – 342.2%）及び 120.1%（96.7% – 149.1%）であった。中等度腎機能障害患者と健康成人の AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 234.5%（158.6% – 346.8%）及び 110.7%（89.2% – 137.5%）であった。健康成人と比較して軽度及び中等度腎機能障害患者の C_{max} では大きな違いはみられず、AUC_t では増加がみられた。健康成人に対する軽度及び中等度腎機能障害患者の幾何平均値の比の両側 90%CI は、いずれも AUC_t では 80%～125%の範囲外、C_{max} では中等度腎機能障害患者では 70%～143%の範囲内、軽度腎機能障害患者では 70%～143%の範囲外であった。また、軽度及び中等度腎機能障害患者と健康成人の t_{max} の平均値の比の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 82.9%（10.3% – 155.4%）及び 91.4%（18.9% – 164.0%）であった。