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AUC_t及びC_{max}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、AUC_tが増加する傾向がみられた。

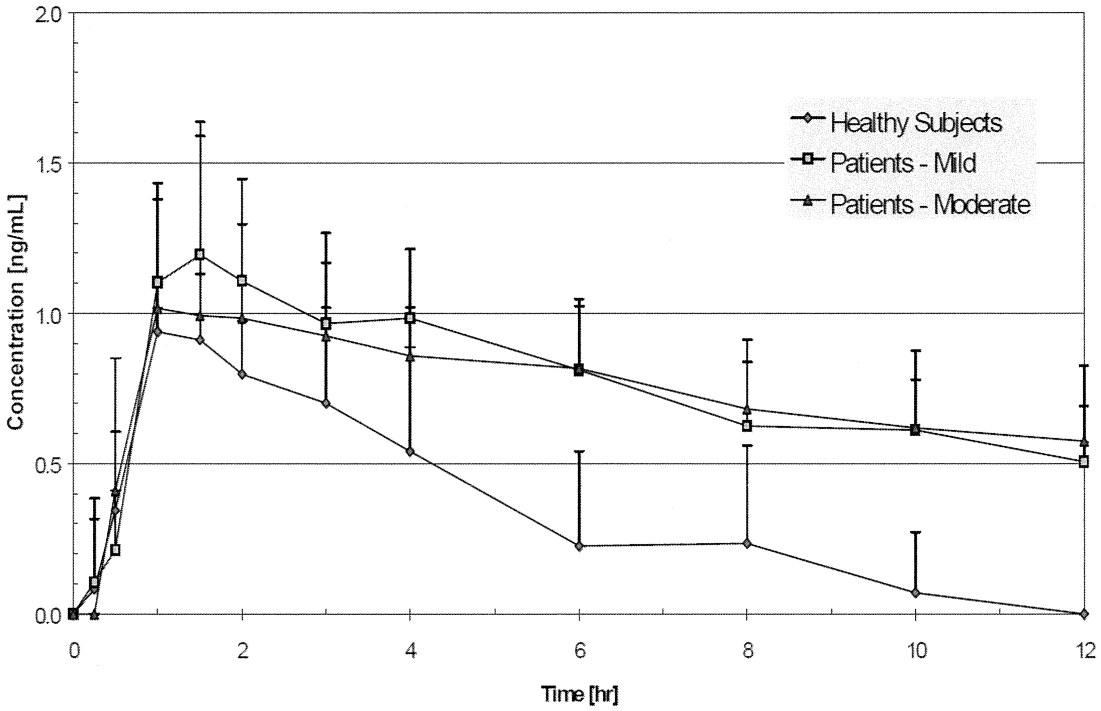


図 2.7.6.7-3　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（投与 12 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.7-7　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/hr	$t_{1/2}$ hr	AUC_t ng·hr/mL	AUC_{inf} ng·hr/mL	CL/F L/hr
Group 1	2.19	1.0	0.0949	10.5	4.36	13.39	95.9
Group 2	1.81	1.3	0.0430	19.7	10.11	27.83	42.4
Group 3	2.00	1.1	0.0471	17.7	10.07	25.37	44.1

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 2.7.6.7-8　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	156.5 – 342.2%	231.4%
C_{max}	96.7 – 149.1%	120.1%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	157.3 – 306.1%	231.7%
C_{max}	97.1 – 143.9%	120.5%
t_{max}	10.3 – 155.4%	82.9%
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	158.6 – 346.8%	234.5%
C_{max}	89.2 – 137.5%	110.7%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	156.6 – 305.4%	231.0%
C_{max}	86.0 – 132.7%	109.4%
t_{max}	18.9 – 164.0%	91.4%

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 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-4 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.7-9 に、分散分析の結果を表 2.7.6.7-10 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 242.1%（183.0% – 320.3%）及び 136.3%（116.3% – 159.8%）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 259.7%（196.3% – 343.5%）及び 127.8%（109.0% – 149.8%）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 AUC_t 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 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 88.0%（72.5% – 106.8%）及び 71.3%（58.7% – 86.5%）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 132.0%（63.1% – 200.9%）及び 108.0%（39.1% – 176.9%）であった。

年齢、体重及びクレアチニンクリアランスと AUC_t 及び C_{max} の相関について検討した結果、年齢及び体重と AUC_t 及び C_{max} 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、AUC_t 及び C_{max} が増加する傾向がみられた。

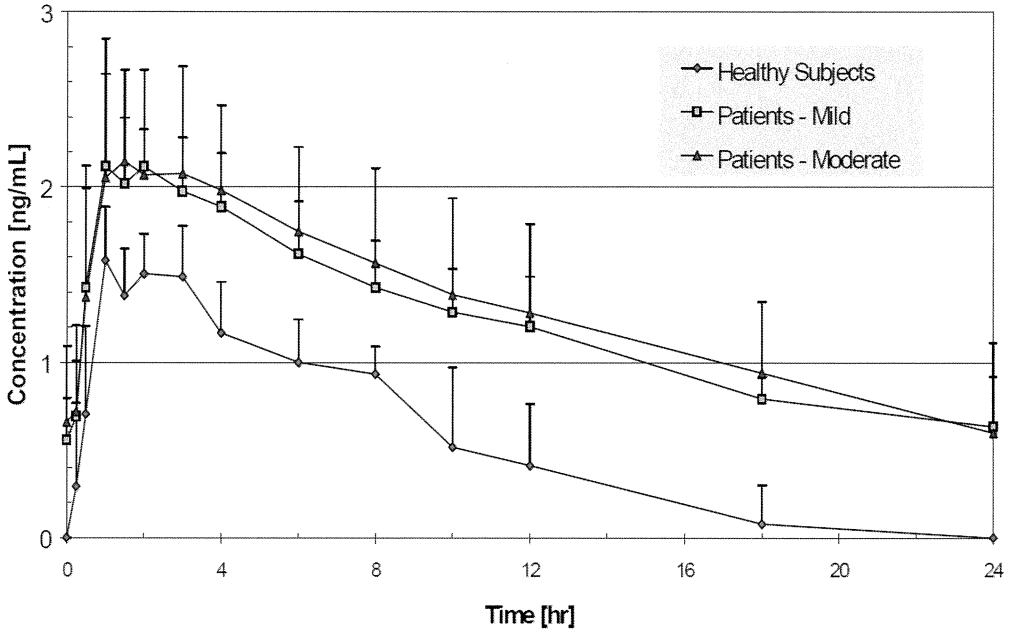


図 2.7.6.7-4　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（最終投与 24 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.7-9　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/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	1.56	1.74	0.0992	7.6	12.27	16.96	19.75	167.3	61.0
Group 2	2.06	2.39	0.0458	16.0	29.03	29.93	45.59	145.8	34.5
Group 3	1.69	2.26	0.0423	19.1	34.47	32.01	55.24	118.2	33.8

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 2.7.6.7-10　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	183.0 – 320.3%	242.1%
C_{max}	116.3 – 159.8%	136.3%
Fluctuation	72.5 – 106.8%	88.0%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	147.0 – 326.2%	236.6%
C_{max}	115.2 – 159.8%	137.5%
t_{max}	63.1 – 200.9%	132.0%
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	196.3 – 343.5%	259.7%
C_{max}	109.0 – 149.8%	127.8%
Flucutation	58.7 – 86.5%	71.3%
	平均値比の両側 90%CI	平均値比の点推定値
AUC_t	191.3 – 370.5%	280.9%
C_{max}	107.5 – 152.1%	129.8%
t_{max}	39.1 – 176.9%	108.0%

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

本剤の代謝及び排泄について、健康成人、軽度及び中等度腎機能障害患者のさらなる比較を行うため、単回及び反復投与したときの1-アミノインダン（AUC_t）／ラサギリン（AUC_t）の比、ラサギリン及び1-アミノインダンの反復投与（AUC_t）／単回投与（AUC_t）の比、並びにラサギリン及び1-アミノインダンのクリアランスを検討した。

③ 単回及び反復投与したときの1-アミノインダン（AUC_t）／ラサギリン（AUC_t）の比

本剤を単回及び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_t、並びに1-アミノインダン（AUC_t）／ラサギリン（AUC_t）の比を表2.7.6.7-11に示した。

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AUC_tは、軽度腎機能障害患者と中等度腎機能障害患者で大きな違いはみられなかった。また、1-アミノインダンのAUC_tは、単回投与したときと比較して反復投与したときで増加する傾向がみられた。1-アミノインダンは、特に軽度及び中等度腎機能障害患者においてAUC_tの増加傾向がみられたことから、1-アミノインダンは主に腎臓を介して排泄されると考えられた。

本剤を単回及び反復投与したときのラサギリンのAUC_tは、健康成人及び軽度腎機能障害患者と比較して、中等度腎機能障害患者で低下がみられた。腎機能障害の程度に伴って、1-アミノインダン／ラサギリンの比が増加する傾向がみられた。

表2.7.6.7-11　本剤を単回及び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_t、並びに1-アミノインダン（AUC_t）／ラサギリン（AUC_t）の比

Group	単回投与したときのAUC_t			反復投与したときのAUC_t		
	ラサギリン	AI	Ratio(AI/R)	ラサギリン	AI	Ratio(AI/R)
1	2.46	4.36	1.77	3.44	12.27	3.57
2	2.60	10.11	3.89	4.99	29.03	5.82
3	1.51	10.07	6.67	2.47	34.47	13.96

AI：1-アミノインダン、Ratio(AI/R)：1-アミノインダン／ラサギリンの比
AUC_tの単位：ng·hr/mL
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

④ ラサギリン及び1-アミノインダンの反復投与（AUC_t）／単回投与（AUC_t）の比

本剤を単回及び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_t、並びにラサギリン及び1-アミノインダンの反復投与（AUC_t）／単回投与（AUC_t）の比を表2.7.6.7-12に示した。

本剤を単回及び反復投与したときのラサギリン及び1-アミノインダンの反復投与（AUC_t）／単回投与（AUC_t）の比について、軽度腎機能障害患者と中等度腎機能障害患者の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.7-12　本剤を単回及び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_t、並びにラサギリン及び 1-アミノインダンの反復投与（AUC_t）／単回投与（AUC_t）の比

Group	ラサギリンの AUC_t			1-アミノインダンの AUC_t		
	単回投与	反復投与	Ratio M/S	単回投与	反復投与	Ratio M/S
1	2.46	3.44	1.40	4.36	12.27	2.81
2	2.60	4.99	1.92	10.11	29.03	2.87
3	1.51	2.47	1.64	10.07	34.47	3.42

Ratio M/S：反復投与／単回投与の比
AUC_t の単位：ng·hr/mL
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

⑤ ラサギリン及び 1-アミノインダンのクリアランス

本剤を単回及び反復投与したときのラサギリン及び 1-アミノインダンのクリアランスを表 2.7.6.7-13 に示した。

ラサギリンについて、本剤を単回投与したときの血漿中クリアランスは、いずれの被験者においても算出できなかった。本剤を健康成人、軽度及び中等度腎機能障害患者に反復投与したときの血漿中クリアランスは、それぞれ 295.3、224.4 及び 372.2 L/h であった。

1-アミノインダンについて、本剤を健康成人に単回及び反復投与したときの血漿中クリアランスは、それぞれ 95.9 及び 61.0 L/h であった。軽度腎機能障害患者ではそれぞれ 42.4 及び 34.5 L/h、中等度腎機能障害患者ではそれぞれ 44.1 及び 33.8 L/h であった。

表 2.7.6.7-13　本剤を単回及び反復投与したときのラサギリン及び 1-アミノインダンのクリアランス

Group	ラサギリンのクリアランス[L/h]		1-アミノインダンのクリアランス[L/h]	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
1	nc	295.3	95.9	61.0
2	nc	224.4	42.4	34.5
3	nc	372.2	44.1	33.8

nc：not calculable
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）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.7-14 に示した。

24 例中 13 例に有害事象がみられ、健康成人は 4 例、軽度腎機能障害患者は 4 例及び中等度腎機能障害患者は 5 例であった。

有害事象の程度は、健康成人でみられた下痢、頭痛（2 例）、チック、放屁（2 例）、悪心、腹痛及び軟便、軽度腎機能障害患者でみられた下痢、便秘及び腹部膨満並びに中等度腎機能障害患者でみられた上腹部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 2.7.6.7-14　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	1	-
	筋肉痛	-	-	1
	下痢	-	-	1
	関節痛	-	-	1
	腹部膨満	-	-	1
	筋痙縮	-	-	1
関連あるかもしれない	腹部膨満	-	2	-
	下痢	1	1	-
	浮動性めまい	-	-	1
	筋肉痛	-	-	1
	便秘	-	1	-
	有痛性排尿困難	-	1	-
	チック	1	-	-
	頭痛	1	-	-
	放屁	2	-	-
	悪心	1	-	-
	腹痛	1	-	-
	視力障害	1	-	-
	上腹部痛	-	-	1
多分関連なし	頭痛	1	-	-
関連なし	鼻咽頭炎	-	-	1

数値：例数
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
有害事象名：総括報告書（5.3.3.3-2）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（5.3.5.4-5）

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

臨床検査について、軽度及び中等度腎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、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

・ラサギリンの薬物動態について、単回及び反復投与したときの AUC_t 及び C_{max} は、健康成人と比較して軽度腎機能障害患者で大きな違いはみられなかった。中等度腎機能障害患者では AUC_t 及び C_{max} の低下がみられた。

・1-アミノインダンの薬物動態について、単回及び反復投与したときの C_{max} は健康成人と比較して軽度及び中等度腎機能障害患者で大きな違いはみられなかった。AUC_t は腎機能障害患者ではクリアランスが低かったため、健康成人と比較して軽度及び中等度腎機能障害患者で増加がみられた。

・安全性について、健康成人と比較して腎機能障害患者の1-アミノインダンの血漿中濃度の増加がみられたものの、有害事象の発現例数が増加する傾向はみられなかった。

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）：添付資料番号 5.3.3.3-3（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： TVP-1012（以下、本剤）1 mg を反復経口投与（1 日 1 回 8 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）について、健康成人と中等度腎機能障害患者を比較する。 副目的： 中等度腎機能障害患者に、本剤を反復経口投与（1 日 1 回 8 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 3 分の 1 以上になるようにする。 (2) 年齢：25 歳以上 70 歳以下 (3) 女性の場合は以下のいずれかに該当 ・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（ホルモン付加子宮内避妊具、禁欲、卵管結紮術又は男性パートナーの精管切除術）を用い、スクリーニング時及び治験薬初回投与前（Day-1）の妊娠検査の結果が陰性 (4) 体重：60～110 kg（男性）、48～90 kg（女性）、BMI：18～32 kg/m^2 (5) 尿中コチニン濃度が 500 ng/mL 未満の非喫煙者 (6) 治験参加に同意する意思があり、同意取得可能な者 〔中等度腎機能障害患者〕 (1) 多発性嚢胞腎等の慢性腎疾患を有する者 (2) 中等度腎機能障害患者：Cockcroft-Gault の式で求めた推定クレアチニンクリアランスが 30～49 mL/min (3) 治験責任医師の記録に基づき、治験薬初回投与前 2 ヵ月以上、腎機能が安定している者 グループ間で、年齢及び体重は可能な限り一致するようにする（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 2.7.6.8-1　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 125 mL） (4) 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 (5) スクリーニング前 6 ヵ月以内に喫煙した者 (6) 違法薬物乱用の既往歴を有する者 (7) 過去 3 ヵ月以内に献血をした者、又は本治験期間中若しくは本治験終了後 1 ヵ月以内に献血を行う予定がある者 (8) 以下に示す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） (9) HIV 陽性の者 (10) 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） (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 (12) 妊娠中若しくは授乳中の女性又は妊娠の可能性があり経口避妊薬を使用している女性。適切な避妊方法を用いる意思のない又は用いることができない女性。 〔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) 安静時（臥位）収縮期血圧が 91 mmHg 未満及び 159 mmHg 超、並びに安静時拡張期血圧が 51 mmHg 未満及び 99 mmHg 超〔JNC VII（The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure）に規定された重度の高血圧〕 (3) 臥位と立位の収縮期血圧の差が 20 mmHg 以上の者 (4) 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 (5) 治験薬初回投与前 2 週以内に処方薬又は市販薬を使用した者。ただし、パラセタモール（3 g/日以下）は除く。 (6) 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 〔中等度腎機能障害患者〕 (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（1 型又は 2 型糖尿病等）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合併症は組入れ可とする。他の合併症は、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を有する者 (3) 安静時（臥位）収縮期血圧が 91 mmHg 未満及び 180 mmHg 超、並びに安静時拡張期血圧が 51 mmHg 未満及び 105 mmHg 超（JNC VII に規定された重度の高血圧） (4) スクリーニング時のヘモグロビンが 9 g/dL 未満の者 (5) AST 及び／又は ALT の 2 倍を超える増加が認められた者 (6) 腎機能障害に関連する併用薬の投与は可とした。 (7) チトクロム P450（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）及び 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。 (8) HBs 抗原が陽性である者。HBc 抗体が陽性（免疫グロブリン M 陰性、免疫グロブリン G が陽性の場合は可）である者については治験責任医師の判断により、組入れ可とした。

表 2.7.6.8-1　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>最大 36 例（各グループ 18 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤 1 mg 錠を 1 日 1 回 8 日間、一晩（10 時間）絶食後に 240 mL の水とともに経口投与した。被験者は本剤投与前 10 時間から絶食し、投与 0.5 時間後に軽食を摂取した。Day8 のみは投与 4 時間後まで絶食した。食事はすべてチラミン含有量の低いものとし、アルコール又はキサンチン含有飲料の摂取は禁止した。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Screening
-21 - -2</th><th>Day
-1</th><th>Day
1</th><th>Day
2 - 3</th><th>Day
4</th><th>Day
5 - 6</th><th>Day
7</th><th>Day
8</th><th>Day
9</th><th>Day
10</th><th>FU</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴、合併症 [1]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></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>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長、体重</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体温</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査 [2]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>クレアチニンクリアランス（血清）</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>クレアチニンクリアランス（尿）</td><td></td><td>X</td><td></td><td></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）</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図 [3]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン [4]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</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[5]</td><td></td><td></td><td>X[5]</td><td>X[5]</td><td>X[5]</td><td>X[5]</td><td>X[5]</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査</td><td>X[8]</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X[6]</td><td></td><td>X[6]</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>X[6]</td><td></td><td>X[6]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>入院 [7]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</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><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><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
1. Day-1、Day4 及び Day7：健康状態の変化
2. スクリーニング時、Day1 投与前、Day8 投与前及びフォローアップ時（FU）
3. スクリーニング時、Day-1、Day4（投与前、投与 30 及び 60 分後）、Day8（投与前、投与 1 及び 4 時間後）及びフォローアップ時
4. バイタルサイン（臥位）：スクリーニング時、Day-1、Day2（投与前、投与 30 及び 60 分後）、Day4（投与前、投与 30 及び 60 分後）、Day8（投与前、投与 0.5、1、2 及び 4 時間後）、Day10 及びフォローアップ時。血圧（立位）：スクリーニング時、Day-1、Day2（投与前、投与 30 及び 60 分後）及び Day8（投与前、投与 30 及び 60 分後）
5. Day1、Day6 及び Day7 は投与前、Day8 は投与前、投与 10、20、30、40、50、60、80、100、120 分後、2.5、3、4、6、8、12 及び 18 時間後、Day9 は投与 24 及び 36 時間後、並びに Day10 は投与 48 時間後。非結合分画は Day1 の投与前
6. Day3～6 のいずれかの評価時点及び Day7 入院時
7. Day-1 から Day2 の朝及び Day7 の晩から Day10
8. コチニン及び血清検査
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1　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 (1) 主要な薬物動態学的パラメータ AUC_{τ}、C_{max} (2) 副次的な薬物動態学的パラメータ AUC_{last}、AUC_{0-48}、AUC_{expol}、AUC_{inf}、$AUC_{\%expol}$、AUC_{inf}/D、C_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、t_{last}、λ_z、CL/F、Vz、MRT_{last}、MRT (3) その他の薬物動態学的パラメータ $\lambda_{z\cdot lower}$、$\lambda_{z\cdot upper}$、Rsq ·ラサギリン及び1-アミノインダンの蛋白結合率 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 薬物動態学的パラメータを被験者ごとに表に示し、要約統計量（平均値、標準偏差、幾何平均値、変動係数、最小値、中央値及び最大値）を算出した。主要な薬物動態学的パラメータはAUC_{τ}及びC_{max}とした。C_{max}は測定値、AUC_{τ}は線形台形法を用いて算出した。AUC及びC_{max}について、乗法モデルに基づき分散分析を実施した。対数変換したラサギリン及び1-アミノインダンの主要な薬物動態学的パラメータについて、中等度腎機能障害患者と健康成人の差とその標準誤差及び両側90%CIを算出した。 健康成人に対する中等度腎機能障害患者の比の両側90%CIについて、AUC_{τ}が80%～125%の範囲内、C_{max}が70%～143%の範囲内の場合、中等度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、総括報告書作成時は有害事象を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、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） 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

被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示した。

33 例がスクリーニングされ、このうち 24 例が組み入れられた。

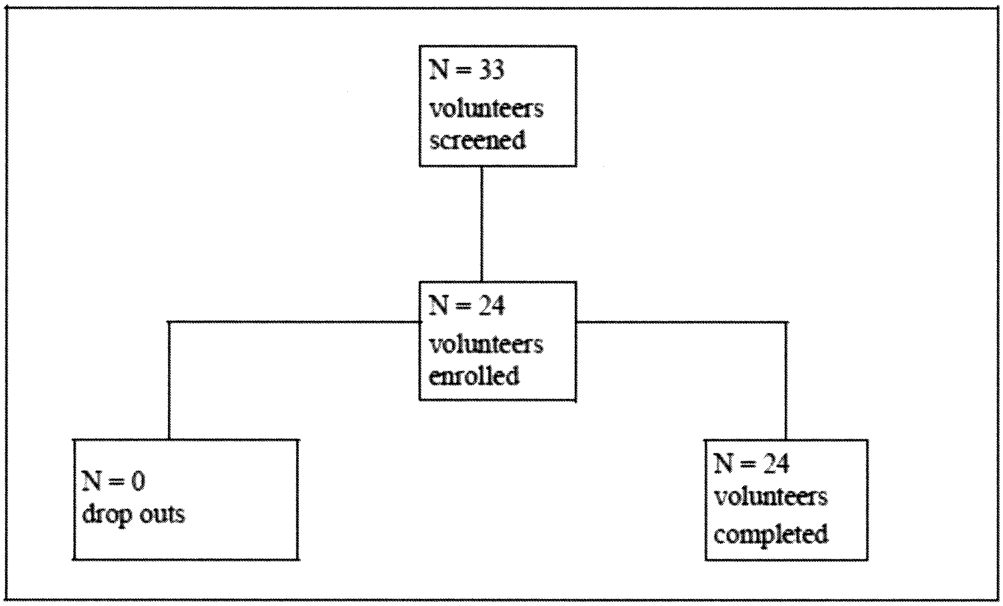


図 2.7.6.8-1　被験者の内訳

② 解析したデータセット

24 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 2.7.6.8-2 に示した。

組み入れられた被験者の年齢の中央値は 63.5 歳（範囲：33～70 歳）、BMI の平均値は 26.0 kg/m^2（範囲：18.6～31.1 kg/m^2）、身長の中央値は 174.0 cm（範囲：159～190 cm）、体重の中央値は 79.3 kg（範囲：60.4～109.1 kg）であった。人種はすべて白人であった。

表 2.7.6.8-2　人口統計学的特性

		健康成人 N=12	中等度腎機能障害患者 N=12	計 N=24
年齢（歳）	平均値 ± SD	57.8 ± 9.0	59.8 ± 11.7	58.8 ± 10.28
	中央値	60.5	64.5	63.5
	最小値, 最大値	40.0, 68.0	33.0, 70.0	33, 70
身長（cm）	平均値 ± SD	174.5 ± 9.1	173.4 ± 8.4	174.0 ± 8.58
	中央値	173.0	174.5	174.0
	最小値, 最大値	160.0, 190.0	159.0, 188.0	159, 190
体重（kg）	平均値 ± SD	80.7 ± 9.4	76.9 ± 12.8	78.8 ± 11.13
	中央値	81.9	76.2	79.3
	最小値, 最大値	63.3, 95.1	60.4, 109.1	60.4, 109.1
BMI (kg/m^2)	平均値 ± SD	26.6 ± 2.9	25.5 ± 3.0	26.0 ± 2.97
	中央値	26.6	25.9	25.9
	最小値, 最大値	22.5, 31.1	18.6, 30.9	18.6, 31.1

2）薬物動態の評価

① ラサギリン

本剤 1 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-2 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.8-3 に、分散分析の結果を表 2.7.6.8-4 に、蛋白結合率を表 2.7.6.8-5 に示した。

健康成人及び中等度腎機能障害患者ともに、ラサギリンの血漿中濃度は急速に上昇し、投与 20 分後に最大値を示した。その後、血漿中濃度は急速に低下した。投与 80 分後以降、ラサギリンの血漿中濃度推移は健康成人と中等度腎機能障害患者で大きな違いはみられなかった。ラサギリンの血漿中濃度は、健康成人では投与 4 時間後まで、中等度腎機能障害患者では投与 8 時間後まで定量可能であった。

健康成人及び中等度腎機能障害患者の C_{max} の平均値（以下同様）はそれぞれ 6.68 及び 5.49 ng/mL、t_{max} は 0.40 及び 0.41 hr であった。t_{max} は健康成人と中等度腎機能障害患者で大きな違いはみられなかったが、C_{max} は健康成人と比較して中等度腎機能障害患者で低かった。また、AUC_{τ} は 5.52 及び 5.65 ng·hr/mL、AUC_{last} は 4.96 及び 5.04 ng·hr/mL であり、健康成人と中等度腎機能障害患者で大きな違いはみられなかった。AUC_{τ} の変動係数（%CV）はそれぞれ 29.3%及び 56.8%であり、中等度腎機能障害患者で変動が大きかった。

分散分析の結果、健康成人と中等度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比の両側 90%CI は、それぞれ 59.1%～105.7%及び 68.5%～125.2%であり、生物学的同等性の基準（C_{max}：70%～143%、AUC：80%～125%）に含まれなかった。AUC について幾何平均値の比の点推定値が約 92%であり、健康成人と比較して中等度腎機能障害患者でわずかに低かったことを考慮すると、生物学的同等性の基準に含まれなかった原因として、信頼区間が広かったことが考えられた。特に、中等度腎機能障害患者では、ラサギリンの血漿中濃度のばらつきが大きく信頼区間が広くなった。

ラサギリンの蛋白結合率について、健康成人では 81.1%、中等度腎機能障害患者では 78.8%であり、大きな違いはみられなかった。

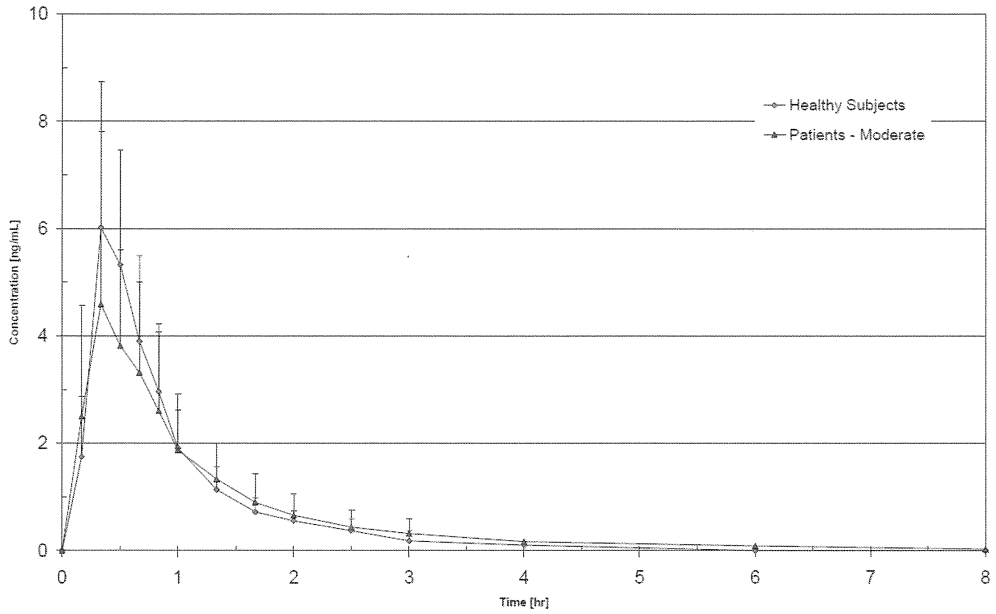


図 2.7.6.8-2　本剤を反復投与したときの治験薬最終投与後のラサギリンの血漿中濃度推移（投与 8 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.8-3　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

	単位	Group 1	Group 2
t_{max}	hr	0.40 ± 0.15	0.41 ± 0.15
C_{max}	ng/mL	6.68 ± 2.19	5.49 ± 2.77
$t_{1/2}$	hr	1.23 ± 0.73	1.37 ± 0.81
AUC_{τ}	ng·hr/mL	5.52 ± 1.62	5.65 ± 3.21
AUC_{last}	ng·hr/mL	4.96 ± 1.44	5.04 ± 2.87
AUC_{inf}	ng·hr/mL	5.52 ±1.62	5.66 ± 3.23
t_{last}	hr	3.00 ± 0.80	3.77 ± 1.95
C_{last}	ng/mL	0.34 ± 0.08	0.31 ± 0.05

平均値 ± 標準偏差
Group 1：健康成人、Group 2：中等度腎機能障害患者

表 2.7.6.8-4　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

	単位	幾何平均値比*	幾何平均値比の両側 90%CI	
			下限	上限
C_{max}	ng/mL	79.0	59.1	105.7
AUC_{last}	ng·hr/mL	91.6	67.4	124.6
AUC_{τ}	ng·hr/mL	92.6	68.5	125.2
AUC_{0-48}	ng·hr/mL	92.7	68.5	125.4
AUC_{inf}	ng·hr/mL	92.8	68.6	125.5

*中等度腎機能障害患者／健康成人

表 2.7.6.8-5　ラサギリンの蛋白結合率

	Group 1	Group 2
平均値（ng/mL）	1.89	2.12
SD (ng/mL)	0.25	0.23
蛋白非結合率（%）	18.9	21.2
蛋白結合率（%）	81.1	78.8

Group 1：健康成人、Group 2：中等度腎機能障害患者

② 1-アミノインダン

本剤 1 mg を 1 日 1 回 8 日間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 2.7.6.8-3 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.8-6 に、分散分析の結果を表 2.7.6.8-7 に、蛋白結合率を表 2.7.6.8-8 に示した。

健康成人及び中等度腎機能障害患者ともに、1-アミノインダンの血漿中濃度は急速に上昇した。中等度腎機能障害患者では明らかなピークを検出できず、プラトーであった。健康成人では、投与 50 分後に最大値を示した。その後、投与 6 時間後まで緩やかに低下した。1-アミノインダンの血漿中濃度推移は、投与 48 時間後まで、健康成人及び中等度腎機能障害患者で大きな違いはみられなかった。また、1-アミノインダンの血漿中濃度は、健康成人及び中等度腎機能障害患者ともに投与 48 時間後まで定量可能であった。

健康成人及び中等度腎機能障害患者の C_{max} の平均値（以下同様）は 2.12 及び 2.42 ng/mL、t_{max} は 1.56 及び 1.74 hr であった。AUC_{τ} は 25.38 及び 35.65 ng·hr/mL、AUC_{last} は 26.05 及び 44.63 ng·hr/mL であり、中等度腎機能障害患者で高かった。

分散分析の結果、健康成人と中等度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比の両側 90%CI は、それぞれ 99.2%～135.5%及び 115.3%～172.2%であった。C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比の点推定値（それぞれ 115.9%及び 140.9%）及び両側 90%CI は、健康成人と比較して中等度腎機能障害患者で高かった。

1-アミノインダンの蛋白結合率について、健康成人では 33.6%、中等度腎機能障害患者では 29.7%であり、大きな違いはみられなかった。

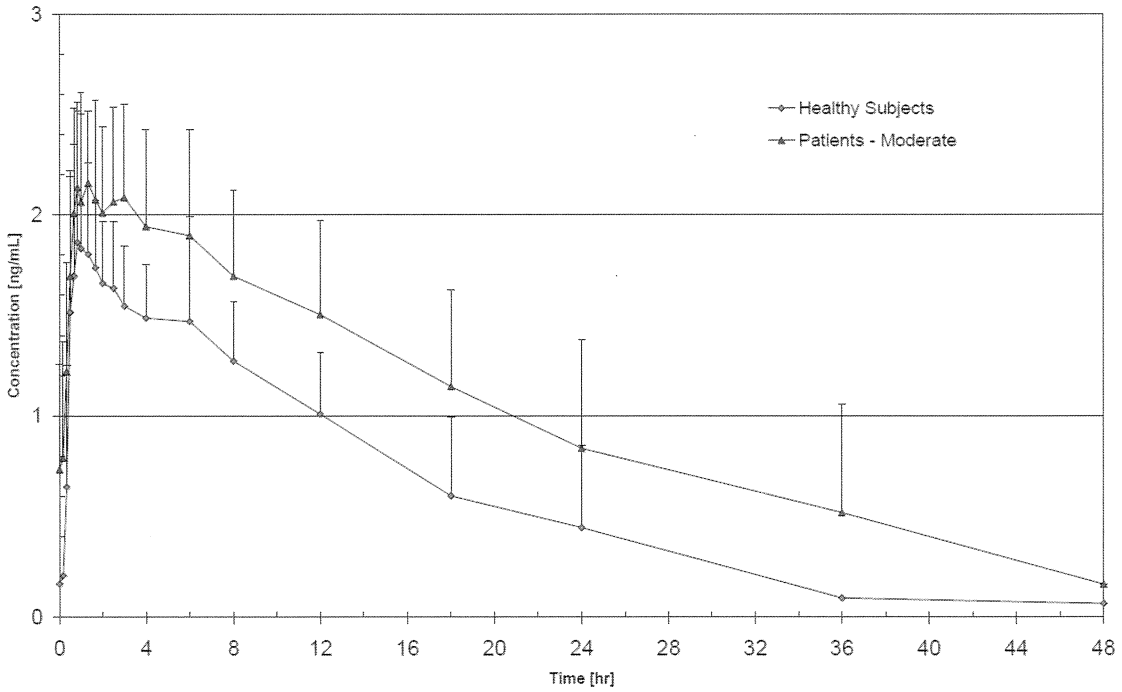


図 2.7.6.8-3　本剤を反復投与したときの治験薬最終投与後の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（投与 48 時間後まで）（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.8-6　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

	単位	Group 1	Group 2
t_{max}	hr	1.56 ± 1.54	1.74 ± 1.15
C_{max}	ng/mL	2.12 ± 0.49	2.42 ± 0.41
$t_{1/2}$	hr	15.72 ± 7.96	19.00 ± 6.92
AUC_{τ}	ng·hr/mL	25.38 ± 6.97	35.65 ± 10.48
AUC_{last}	ng·hr/mL	26.05 ± 12.28	44.63 ± 22.55
AUC_{inf}	ng·hr/mL	41.67 ±18.47	65.32 ± 33.70
t_{last}	hr	23.50 ± 10.06	32.01 ± 10.34
C_{last}	ng/mL	0.66 ± 0.14	0.71 ± 0.16

平均値 ± 標準偏差
Group 1：健康成人、Group 2：中等度腎機能障害患者

表 2.7.6.8-7　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

	単位	幾何平均値比*	幾何平均値比の両側 90%CI	
			下限	上限
C_{max}	ng/mL	115.9	99.2	135.5
AUC_{last}	ng·hr/mL	170.6	121.8	238.9
AUC_{τ}	ng·hr/mL	140.9	115.3	172.2
AUC_{0-48}	ng·hr/mL	150.1	115.5	194.9
AUC_{inf}	ng·hr/mL	155.8	111.0	218.8

*中等度腎機能障害患者／健康成人

表 2.7.6.8-8　1-アミノインダンの蛋白結合率

	Group 1	Group 2
平均値（ng/mL）	1.33	1.41
SD (ng/mL)	0.10	0.07
蛋白非結合率（%）	66.4	70.3
蛋白結合率（%）	33.6	29.7

Group 1：健康成人、Group 2：中等度腎機能障害患者

3）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.8-9 に示した。

24 例中 13 例に 40 件の有害事象がみられ、健康成人は 7 例、中等度腎機能障害患者は 6 例であった。

有害事象の程度は、中等度腎機能障害患者でみられた急性胆嚢炎（1 例）は高度、健康成人でみられた頭痛（3 例）、背部痛、腹痛、発熱及び丘疹性皮疹（各 1 例）、並びに中等度腎機能障害患者でみられた頭痛、胃腸炎、膵炎及び背部痛（各 1 例）は中等度であったが、その他の有害事象は軽度であった。高度の有害事象である急性胆嚢炎について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。すべての有害事象の転帰は回復であった。

表 2.7.6.8-9　有害事象の要約

	健康成人	中等度腎機能障害患者	計
	12 例	12 例	24 例
有害事象の発現例数	7	6	13
有害事象の発現件数	18	22	40
頭痛	4	4	8
悪心	2	1	3
傾眠	0	3	3
放屁	2	0	2
浮動性めまい	1	1	2
白血球増加症	1	1	2
膵炎	0	2	2
腹痛	1	0	1
背部痛[1]	1	0	1
下痢	1	0	1
疲労[2]	1	0	1
血中ビリルビン増加	1	0	1
丘疹性皮疹	1	0	1
疲労[3]	1	0	1
急性胆嚢炎	0	1	1
背部痛[4]	0	1	1
胸部不快感	0	1	1
体位性めまい	0	1	1
発熱	1	0	1
胃腸炎	0	1	1
多汗症	0	1	1
発疹	0	1	1
顔面腫脹	0	1	1
水疱性皮膚炎	0	1	1
末梢性浮腫	0	1	1

1：報告事象名は backache
2：報告事象名は fatigue
3：報告事象名は tiredness
4：報告事象名は backpain
有害事象名：総括報告書（5.3.3.3-3）Tab.10 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（5.3.5.4-6）

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

死亡例及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

重篤な有害事象は、中等度腎機能障害患者の 1 例で急性胆嚢炎が発現した。治験薬最終投与 5 日後に発現し、転帰は回復であった。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

臨床検査について、健康成人の 1 例で総ビリルビン、白血球数及び好中球数の増加がみられた。当該被験者は、有害事象として白血球増加症及び血中ビリルビン増加が報告され、同時期に腹痛、頭痛、発熱及び浮動性めまいが報告された。これらの検査項目は、フォローアップ時には基準値範囲内であった。その他、投与後に臨床的に意義のある異常値や変化はみられなかった。

④ バイタルサイン、身体所見及び他の安全性関連項目

バイタルサインについて、投与後に臨床的に意義のある異常値や変化はみられなかった。

身体所見について、投与後に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

⑤ 心電図

心電図について、投与後に臨床的に意義のある異常値や変化はみられなかった。

(3) 結論

ラサギリンの薬物動態について、分散分析の結果、健康成人と中等度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比の両側 90%CI は、いずれも生物学的同等性の基準に含まれなかった。AUC について幾何平均値の比の点推定値が約 92%であり、健康成人と比較して中等度腎機能障害患者でわずかに低かったことを考慮すると、生物学的同等性の基準に含まれなかった原因として、信頼区間が広かったことが考えられた。特に、中等度腎機能障害患者では、ラサギリンの血漿中濃度のばらつきが大きく信頼区間が広くなった。

1-アミノインダンの薬物動態について、分散分析の結果、C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI は、健康成人と比較して中等度腎機能障害患者で高かった。

本治験の結果は、腎機能障害患者と健康成人を対象とした臨床薬理試験（TVP-1012/425 試験）の結果を裏付けるものであった。本治験及び TVP-1012/425 試験のいずれにおいても、ラサギリンの C_{max} は健康成人と比較して中等度腎機能障害患者で低かったが、AUC の差はわずかであった。1-アミノインダンの C_{max} 及び AUC は、健康成人と比較して中等度腎機能障害患者で高かった。

本治験では、TVP-1012/425 試験と比較して腎機能障害患者でのラサギリンの C_{max} 及び AUC のばらつきが大きかったため、信頼区間が広くなった。

本剤 1 mg を投与したときの忍容性は良好であった。中等度腎機能障害患者では 1-アミノインダンの血漿中濃度が高かったが、有害事象の発現例数が増加する傾向はみられなかった。中等度腎機能障害患者 1 例において、程度が高度の有害事象として急性胆嚢炎がみられたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。有害事象の発現例数について、中等度腎機能障害患者と健康成人の間に大きな違いはみられなかった。

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）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	TVP-1012（以下、本剤）とシプロフロキサシンを併用投与したときのラサギリンの薬物動態を検討する。
治験デザイン	単施設、非盲検、反復投与
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) 20 歳以上 55 歳以下の健康成人男性 (2) BMI：19 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下 (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の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 週以内に、薬剤（市販薬を含む）を投与された者。鎮痛剤（パラセタモール等）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 1 ヵ月以内に献血又は大量の失血をした者 (7) 治験前 1 ヵ月以内に既承認薬を投与された又は治験前 3 ヵ月以内に未承認薬を投与された者 (8) 治験への組入れに適さないうつ病又は他の精神疾患を有する者 (9) 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 (10) スクリーニング時に HIV 陽性の者 (11) スクリーニング時に HBs 抗原又は C 型肝炎抗体が陽性である者 (12) スクリーニング時に臨床的に問題となる合併症を有する者、又は医師により不適格と判断された者 (13) 治験薬又は類薬（セレギリン等）に対してアレルギー又は不耐性を有する者 (14) 心血管系疾患、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を有する者

表 2.7.6.9-1　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>(15) 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〕
・直近の 6 ヵ月以内の問題となる虚血性心疾患又は脳血管疾患（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
(16) 被験者の健康状態及び／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
(17) 治験責任医師により、不適格と判断された者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>13 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤 1 mg 錠×2 錠を Day1 から Day13 まで 1 日 1 回、朝に経口投与した。シプロフロキサシン 500 mg を Day9 から Day13 まで 1 日 2 回、本剤投与と同時及び 12 時間後に経口投与した。本剤及びシプロフロキサシンは、座位にて 180 mL の水とともに経口投与した。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Pre-study</th><th colspan="8">Study period, Day</th><th>Post-study</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>-1</th><th>1 to 6</th><th>7 (PK)</th><th>8 (PK)</th><th>9</th><th>10 to 12</th><th>13 (PK)</th><th>14</th><th></th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></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><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></td><td>X</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>体温</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン[1]</td><td>X</td><td></td><td>X</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>臨床検査[2]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>ウイルス検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>適格性確認</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与（午前）</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>シプロフロキサシン投与（午前及び午後）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></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[3]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>Pre-dose</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>X</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>退院</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
PK：薬物動態評価日
1.　臥位及び立位血圧、脈拍数
2.　血液学的検査、血液生化学検査、尿検査
3.　投与前、投与 5、10、20、30、45 分、1、1.5、2、3、4、8、12 及び 24 時間後
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.9-1　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 C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、k_{el} 及び $t_{1/2}$ 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 すべての薬物動態学的パラメータについて、Day7、8 及び 13 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。本剤単独投与時（Day8）とシプロフロキサシン併用投与時（Day13）の比較に用いる主な薬物動態学的パラメータは AUC_{0-24} 及び C_{max} とした。$AUC_{0-\infty}$、k_{el}、$t_{1/2}$ 及び t_{max} は、副次的な薬物動態学的パラメータとした。C_{max}、AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$の解析は、対数変換した各薬物動態学的パラメータを応答、投与方法を要因、被験者を変量効果とした分散分析モデルに基づき行った。各投与方法（Day8 及び Day13）の平均値の比の両側 90%CI は、分散分析から得られた残差平均二乗誤差を用いて算出した。t_{max} については、Hodges-Lehmann 推定量に基づく各投与方法の中央値の比の両側 90%CI を算出した。 2. 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。臨床検査及びバイタルサインについては要約統計量（平均値、中央値、最小値、最大値及び標準偏差）を算出し、既往歴、身体所見及び有害事象については件数及び割合を算出した。また、得られたすべてのデータを一覧表に示した。 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） 既往歴、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]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 2.7.6.9-1 に示した。

13 例が本治験に組み入れられ、全例が治験を完了した。

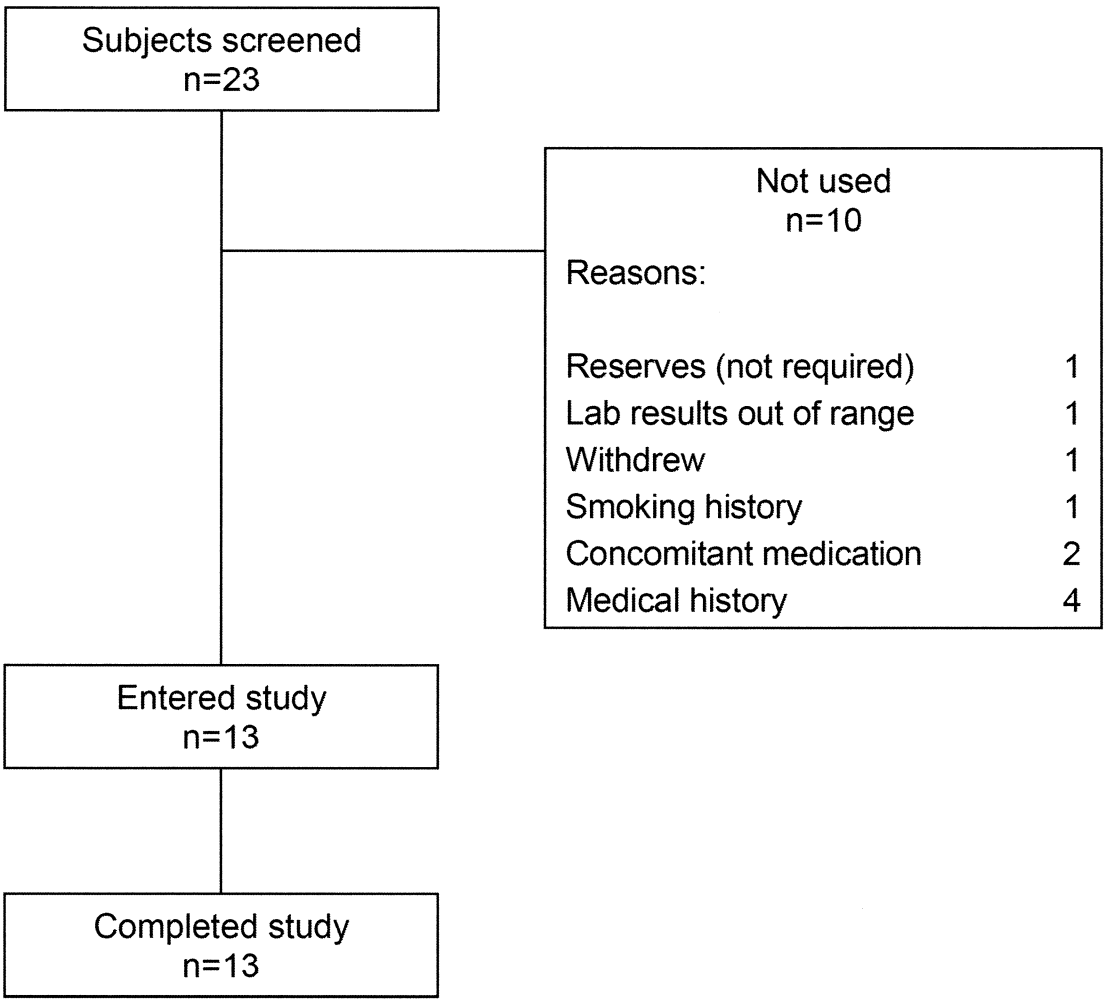


図 2.7.6.9-1　被験者の内訳

② 解析したデータセット

13 例全例が治験を完了し、薬物動態の解析に用いた。また、13 例全例を安全性の解析に用いた。

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 2.7.6.9-2 に示した。

組み入れられた被験者は全例が白人であった。

表 2.7.6.9-2　人口統計学的特性

	性別	人種	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI (kg/m^2)
平均値 ± SD	男性 (n=13)	白人 (n=13)	28.6 ± 6.75	176.5 ± 7.49	73.10 ± 7.118	23.55 ± 2.713
範囲（最小値 – 最大値）			(20 - 41)	(162 - 187)	(63 - 91)	(20 - 29)

2）薬物動態の評価

① ラサギリン

本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時のラサギリンの血漿中濃度推移を図2.7.6.9-2に、薬物動態学的パラメータを表2.7.6.9-3に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表2.7.6.9-4に示した。

Day7及び8における本剤投与前のラサギリンの血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータを比較した結果、シプロフロキサシン投与前に定常状態に達していることが示された。

C_{max}について、本剤単独投与時（Day8）とシプロフロキサシン併用投与時（Day13）の平均値の比（Day13/Day8）とその両側90%CIは98.2%（[79.2%, 121.9%]）であり、大きな違いはみられなかった。AUC_{0-24}及び$AUC_{0-\infty}$について、本剤単独投与時とシプロフロキサシン併用投与時のAUC_{0-24}及び$AUC_{0-\infty}$の平均値の比とその両側90%CIは、それぞれ197.5%（[176.8%, 220.6%]）及び183.4%（[166.2%, 202.4%]）であり、シプロフロキサシンとの併用によりいずれも増加がみられた。k_{el}の平均値の比とその両側90%CIは92.7%（[76.0%, 109.5%]）であり、大きな違いはみられなかった。

t_{max}について、本剤単独投与時とシプロフロキサシン併用投与時の中央値の比とその両側90%CIは166.7%（[83.3%, 258.3%]）であった。

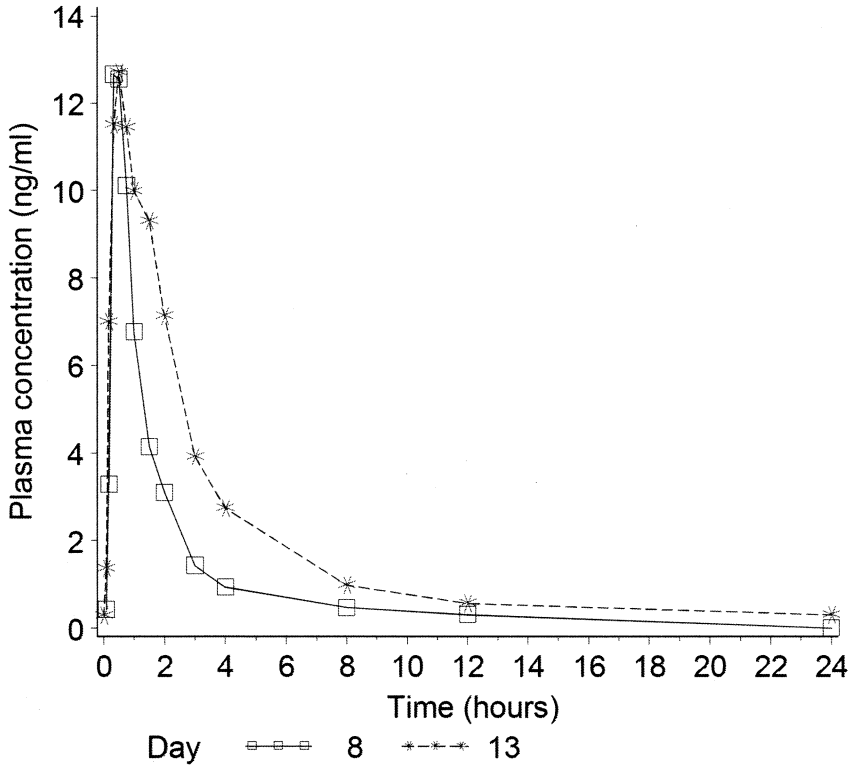


図2.7.6.9-2　本剤単独投与時（Day8）及びシプロフロキサシン併用投与時（Day13）のラサギリンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.6.9-3　本剤単独投与時（Day7, 8）及びシプロフロキサシン併用投与時（Day13）のラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	単位	Day7	Day8	Day13
C_{max}	ng/mL	16.1 ± 5.8	16.9 ± 6.1	16.2 ± 4.7
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	17.1 ± 5.6	20.6 ± 6.1	40.1 ± 10.9
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	20.6 ± 5.5	23.5 ± 4.8	41.1 ± 11.6
k_{el}	/hr	0.2327 ± 0.0979	0.2150 ± 0.0377	0.2215 ± 0.0686
$t_{1/2}$	hr	3.31 ± 0.95	3.30 ± 0.49	3.55 ± 1.70
t_{max}	hr	0.42 ± 0.15 （中央値：0.35）	0.58 ± 0.47 （中央値：0.50）	0.87 ± 0.60 （中央値：0.75）

平均値±標準偏差、t_{max} は上段が平均値±標準偏差、下段が中央値
Day7 では 6 例、Day8 では 4 例、Day13 では 1 例で消失相が十分に得られなかったため、当該被験者の k_{el}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は算出できなかった。したがって、各測定日の被験者数はそれぞれ n=7、n=9 及び n=12 である。

表 2.7.6.9-4　本剤単独投与時（Day8）及びシプロフロキサシン併用投与時（Day13）のラサギリンの薬物動態学的パラメータの比較

	単位	N	Day13 幾何平均値	Day8 幾何平均値	幾何平均値比 [a]	両側 90%CI 下限	両側 90%CI 上限
C_{max} [b]	ng/mL	13	15.5	15.8	98.2%	79.2%	121.9%
AUC_{0-24} [b]	ng·hr/mL	13	38.8	19.6	197.5%	176.8%	220.6%
$AUC_{0-\infty}$ [b]	ng·hr/mL	9	39.7	21.7	183.4%	166.2%	202.4%
k_{el}	/hr	9	0.2215	0.2150	92.7%	76.0%	109.5%
t_{max} [c]	hr	13	0.75	0.50	166.7%	83.3%	258.3%

a 投与方法の比（併用／単独）を百分率で示した
b 対数変換したデータの平均値及び両側 90%CI を逆変換して示した
c t_{max} は中央値、中央値の比について Hodges-Lehmann 推定量とその両側 90%CI を示した（大標本近似）

② 1-アミノインダン

本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.9-3 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.9-5 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.9-6 に示した。

Day7 及び 8 における本剤投与前の 1-アミノインダンの血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータを比較した結果、シプロフロキサシン投与前に定常状態に達していることが示された。

C_{max} 及び AUC_{0-24} について、本剤単独投与時（Day8）とシプロフロキサシン併用投与時（Day13）の平均値の比とその両側 90%CI は、それぞれ 71.1%（[66.7%, 75.9%]）及び 79.3%（[76.8%, 81.9%]）であり、シプロフロキサシンとの併用によりいずれも低下がみられた。k_{el} の平均値の比とその両側 90%CI は 117.9%（[106.1%, 129.6%]）であった。

t_{max} について、本剤単独投与時とシプロフロキサシン併用投与時の中央値の比とその両側 90%CI は 225.0%（[116.7%, 316.7%]）であった。

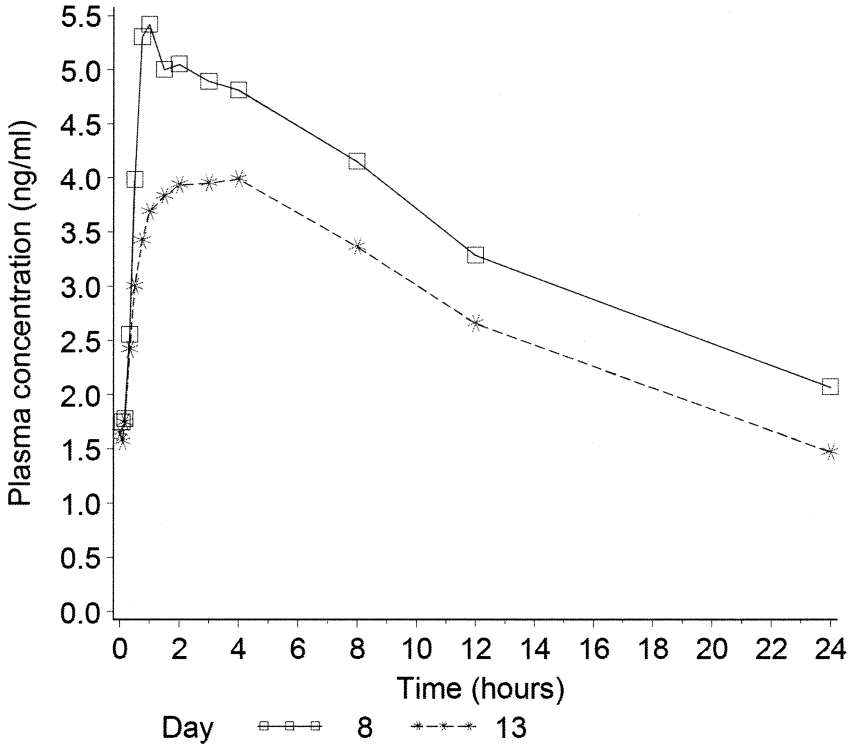


図 2.7.6.9-3　本剤単独投与時（Day8）及びシプロフロキサシン併用投与時（Day13）の1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.6.9-5　本剤単独投与時（Day7, 8）及びシプロフロキサシン併用投与時（Day13）の1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

	単位	Day7	Day8	Day13
C_{max}	ng/mL	5.8 ± 1.4	6.1 ± 1.5	4.3 ± 0.7
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	80.3 ± 22.0	83.5 ± 21.5	65.9 ± 15.9
k_{el}	/hr	0.0487 ± 0.0096	0.0435 ± 0.0090	0.0505 ± 0.0111
$t_{1/2}$	hr	14.61 ± 2.23	16.44 ± 2.65	14.22 ± 2.55
t_{max}	hr	1.30 ± 0.97 （中央値：1.00）	1.58 ± 1.12 （中央値：1.00）	2.52 ± 1.37 （中央値：2.02）

平均値±標準偏差、t_{max}は上段が平均値±標準偏差、下段が中央値

表 2.7.6.9-6　本剤単独投与時（Day8）及びシプロフロキサシン併用投与時（Day13）の1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの比較

	単位	N	Day13 幾何平均値	Day8 幾何平均値	幾何平均値比 [a]	両側 90%CI 下限	 上限
C_{max} [b]	ng/mL	13	4.2	5.9	71.1%	66.7%	75.9%
AUC_{0-24} [b]	ng·hr/mL	13	64.3	81.1	79.3%	76.8%	81.9%
k_{el}	/hr	13	0.0505	0.0435	117.9%	106.1%	129.6%
t_{max} [c]	hr	13	2.00	1.00	225.0%	116.7%	316.7%

a 投与方法の比（併用／単独）を百分率で示した
b 対数変換したデータの平均値及び両側 90%CI を逆変換して示した
c t_{max}は中央値、中央値の比について Hodges-Lehmann 推定量とその両側 90%CI を示した（大標本近似）

3）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.9-7 に示した。

本治験では 9 例 21 件の有害事象がみられた。このうち、本剤単独投与時（Day1-8）にみられた有害事象は 6 例 20 件、シプロフロキサシン併用投与時（Day9-13）にみられた有害事象は 4 例 6 件、Follow-up にみられた有害事象は 2 例 2 件であった（有害事象の発現例数及び発現件数は、本剤単独投与時、シプロフロキサシン併用投与時及び Follow-up の各時期に有害事象がみられている場合はそれぞれ 1 例又は 1 件とした）。

治験薬との因果関係について、「関連あるかもしれない」が 6 件、「多分関連なし」が 14 件、「関連なし」が 1 件であった。程度は中等度が 2 件、その他の有害事象はすべて軽度であり、高度の有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.9-7　有害事象の要約

	程度		治験薬との因果関係		
	軽度	中等度	関連あるかもしれない	多分関連なし	関連なし
咳嗽	1	-	-	1	-
湿疹	-	1	-	1	-
鼻出血	1	-	-	1	-
発熱	1	-	-	1	-
頭痛	4	-	1	3	-
喀血	1	-	-	1	-
麦粒腫	1	-	-	1	-
筋肉痛	1	-	-	1	-
悪心	2	-	2	-	-
腹痛[1]	2	-	1	-	1
鼻炎	2	1	-	3	-
嗜眠	1	-	1	-	-
味覚異常	1	-	1	-	-
頻尿	1	-	-	1	-

数字は件数
1：報告事象名は Abdominal pain 及び Abdominal discomfort
-：該当せず
有害事象名：総括報告書（5.3.3.4-1）Table 5 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（5.3.5.4-7）

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及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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及び変化はみられなかった。

④ バイタルサイン、身体所見及び他の安全性関連項目

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及び変化はみられなかった。

身体所見について、投与後に臨床的に問題となる所見はみられなかった。

心電図について、投与後に異常所見はみられなかった。

（3）結論

本剤とシプロフロキサシンを併用投与したとき、ラサギリンの代謝に対するシプロフロキサシンの影響がみられた。シプロフロキサシンとの併用投与により、ラサギリンのAUCは、80%以上増加がみられたが、C_{max}及びk_{el}に大きな違いはみられなかった。また、1-アミノインダンのC_{max}及びAUCの低下がみられたため、シプロフロキサシンがラサギリンの代謝を阻害したことが考えられた。

本剤をシプロフロキサシンと併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、有害事象の発現頻度が増加する傾向や程度が悪化する傾向はみられなかった。

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）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： TVP-1012（以下、本剤）及びテオフィリンを併用投与したときのラサギリン及びテオフィリンの薬物動態を検討する。 副目的： 本剤及びテオフィリンを反復併用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、二重盲検、反復投与
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) 20 歳以上 55 歳以下の健康成人 (2) BMI：19 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下 (3) 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、ウイルス検査、血液学的検査及び尿検査）の結果、良好な健康状態の者。治験開始前 3 週以内の検査結果が基準値範囲内又は健康成人として臨床的に許容される者 (4) 女性の場合は以下のいずれかに該当 閉経後（最終月経から 2 年以上経過）又は不妊手術後 妊娠の可能性のある女性は二重バリア法を用いる意思があり、スクリーニング時及び治験薬投与前（Day-1）の妊娠検査の結果が陰性 (5) 治験開始前 21 日以内及び各評価時点の薬物乱用検査の結果が陰性の者 (6) 治験薬投与期間（26 日間）に、キサンチン（コーヒー、紅茶、コーラ、ココア、チョコレート）及びアルコール含有飲料の摂取を控える意思がある者 (7) 治験の内容を理解し、同意取得可能な者

表 2.7.6.10-1　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) 治験薬投与前 3 週以内にチトクロム P450（CYP）活性を阻害又は誘導する可能性がある薬物を使用した者 (3) 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のニコチン含有製品を使用した者 (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) 治療が必要な喘息の合併症又は既往歴がある者 (7) てんかん発作の既往歴がある者 (8) 治験薬投与前 2 週以内に、薬剤〔経口又は経鼻の鎮静薬、ペチジン、セントジョーンズワート、ゲンタマイシン、交感神経様作用のある市販の感冒薬（デキストロメトルファン、プソイドエフェドリン等）〕を投与された者。鎮痛剤（パラセタモール等）は、治験責任医師の判断により可とした。 (9) 治験前 1 ヵ月以内に既承認薬を投与された又は治験前 3 ヵ月以内に未承認薬を投与された者 (10) 治験前 3 ヵ月以内に献血又は大量の失血をした者 (11) 治験への組入れに適さないうつ病又は他の精神疾患を有する者 (12) 経口避妊薬を使用している又は授乳中の女性、若しくは治験期間中に二重バリア法の使用に同意しない女性 (13) 治験薬又は他の類薬（セレギリン等）に対してアレルギー又は不耐性を有する者 (14) スクリーニング時に臨床的に問題となる合併症を有する又は医師により不適格と判断された者 (15) 被験者の健康状態及び／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 (16) 治験期間中（Follow-up 含む）、激しい運動を控える意思のない者 (17) 治験責任医師により、治験手順を遵守できない又は協力できない、若しくは不適格と判断された者 (18) 緊急時に連絡がとれない者
計画被験者数	24 例
投与方法・投与量及び投与期間	テオフィリンカプセルを Day1 から Day18 まで 1 日 2 回（12 時間間隔で朝、夕、Day18 は朝のみ）経口投与した。テオフィリンは、250 mg の 1 日 2 回から投与開始し、テオフィリンの血漿中濃度が 8～12 mg/L になるよう Day1 から Day8 まで投与量を増減し（最大 500 mg の 1 日 2 回投与）、Day9 から Day18 は Day8 と同じ投与量で投与を継続した。 本剤 1 mg 錠又はプラセボ錠を Day9 から Day25 まで 1 日 1 回（朝）投与した。本剤及びテオフィリンは、180 mL の水とともに経口投与した。

表 2.7.6.10-1　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

	スクリーニング	治験期間							
		Day-1	Day1	Day2 to Day3	Day4	Day5 to Day6	Day7	Day8 (PK day)	Day9
同意取得	X								
既往歴	X								
身体所見	X								
12 誘導心電図[1]	X							X	X
体温（口腔）	X		X				X	X	X
バイタルサイン[2]	X		X	X	X	X	X	X	X
臨床検査[3]	X								X
薬物動態（テオフィリン）のための検体採取（治験薬及びテオフィリン投与前）[4]				X	X	X			
ウイルス検査	X								
薬物乱用検査	X	X					X		
妊娠検査（女性のみ）	X	X							
入院		X					X		
退院			X						
適格性確認		X							
治験薬投与									X
テオフィリン投与（午前及び午後）			X	X	X	X	X	X	X
薬物動態のための検体採取[5]								X	
併用薬			X	X	X	X	X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X

	治験期間							Post-study follow-up
	Day10 to Day17	Day18 (PK day)	Day19	Day20 to Day23	Day24	Day25 (PK day)	Day26	
同意取得								
既往歴								
身体所見								X
12 誘導心電図[1]	X	X				X		X
体温（口腔）	X							X
バイタルサイン[2]	X	X	X	X	X	X		X
臨床検査[3]			X				X	X
薬物動態（テオフィリン）のための検体採取（治験薬及びテオフィリン投与前）[4]	X	X						
ウイルス検査								
薬物乱用検査					X			
妊娠検査（女性のみ）								X
入院					X			
退院			X				X	
適格性確認								
治験薬投与	X	X	X	X	X	X		
テオフィリン投与（午前及び午後）	X	am only						
薬物動態のための検体採取[5]		X				X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X

1. Day9 から 17 までの朝の投与 2 及び 4 時間後、Day8、18 及び 25 の朝の投与 1、2、4、6、8、12 時間後
2. 投与日朝の投与前の臥位及び立位の血圧、脈拍数
3. Day9、19 及び 26 の投与前の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査
4. Day2、3、4、5、6、10、12、14、16 及び 18 の朝の投与前
5. Day8：投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 及び 12 時間後、Day18：投与前、投与 10、20、30、45 分後、投与 1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12 及び 24 時間後、Day25：投与前、投与 10、20、30、45 分後、投与 1、1.5、2、3、4、8、12 及び 24 時間後

表 2.7.6.10-1　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：C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、k_{el}、$t_{1/2}$ テオフィリン：C_{max}、AUC_{0-12}、t_{max} 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、テオフィリンの血漿中濃度
解析方法	1. 薬物動態 テオフィリン、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。テオフィリンについては Day8 及び 18、ラサギリン及び 1-アミノインダンについては Day18 及び 25 の結果を示した。 ラサギリン及び 1-アミノインダン：C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、k_{el}、$t_{1/2}$ テオフィリン：C_{max}、AUC_{0-12}、t_{max} すべての薬物動態学的パラメータについて、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。 ラサギリン及び 1-アミノインダンについて、本剤単独投与時（Day25）と本剤及びテオフィリン併用投与時（Day18）を比較するときの主な薬物動態学的パラメータは、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} とした。テオフィリンについて、テオフィリン単独投与時（Day8）と本剤及びテオフィリン併用投与時（Day18）を比較するときの主な薬物動態学的パラメータは、AUC_{0-12} 及び C_{max} とした。k_{el}、$t_{1/2}$ 及び t_{max} は、副次的な薬物動態学的パラメータとした。 本剤を投与した被験者を対象に、C_{max}、AUC_{0-12}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、対数変換した各薬物動態学的パラメータを応答、投与方法を要因、被験者を変量効果とした分散分析モデルに基づき行った。なお、AUC_{0-t} についてはラサギリン及び 1-アミノインダン、AUC_{0-24} については 1-アミノインダンのみ算出し、$AUC_{0-\infty}$は算出しなかった。各投与方法の比の両側 90%CI は、分散分析から得られた残差平均二乗誤差を用いて算出した。t_{max} については、Hodges-Lehmann 推定量に基づく各投与方法の中央値の比の両側 90%CI を算出した。 2. 安全性 治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性の解析に用いた。すべての有害事象を一覧表にし、投与方法、程度及び治験薬との因果関係別に集計した。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。 既往歴、身体検査及び有害事象について例数及び割合を算出した。 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）を一覧表で示し、各パラメータの要約統計量を投与期（テオフィリン単独投与期、併用投与期及び本剤／プラセボ単独投与期）及び来院日ごとに群別（本剤及びプラセボ）に算出した。心電図の各パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）及びバイタルサインについては要約統計量を投与期及び来院日ごとに群別に算出した。また、心電図所見を投与期及び来院日ごとに群別に示した。バイタルサインについては投与前、心電図についてはスクリーニング時からの変化量を示した。 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） 既往歴、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（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 2.7.6.10-1 に示した。

25 例が本治験に組み入れられ、23 例が治験を完了した。2 例が治験中止となり、1 例（本剤群）は、心室性期外収縮のため本剤投与前の Day8 に治験を中止した。心臓専門医及び治験責任医師は、8 ヵ月前に動悸があったことから、心室性期外収縮は合併症であり、有害事象とは判定しなかった。スクリーニング時及びベースラインの心電図では、心室性期外収縮はみられなかった。この被験者の代わりに新たに 1 例が追加され、治験を完了した。また、別の 1 例（プラセボ群）は、治験実施計画書からの逸脱（二重バリア法の不遵守）のため Day22 に治験を中止した。代わりの被験者は追加しなかった。

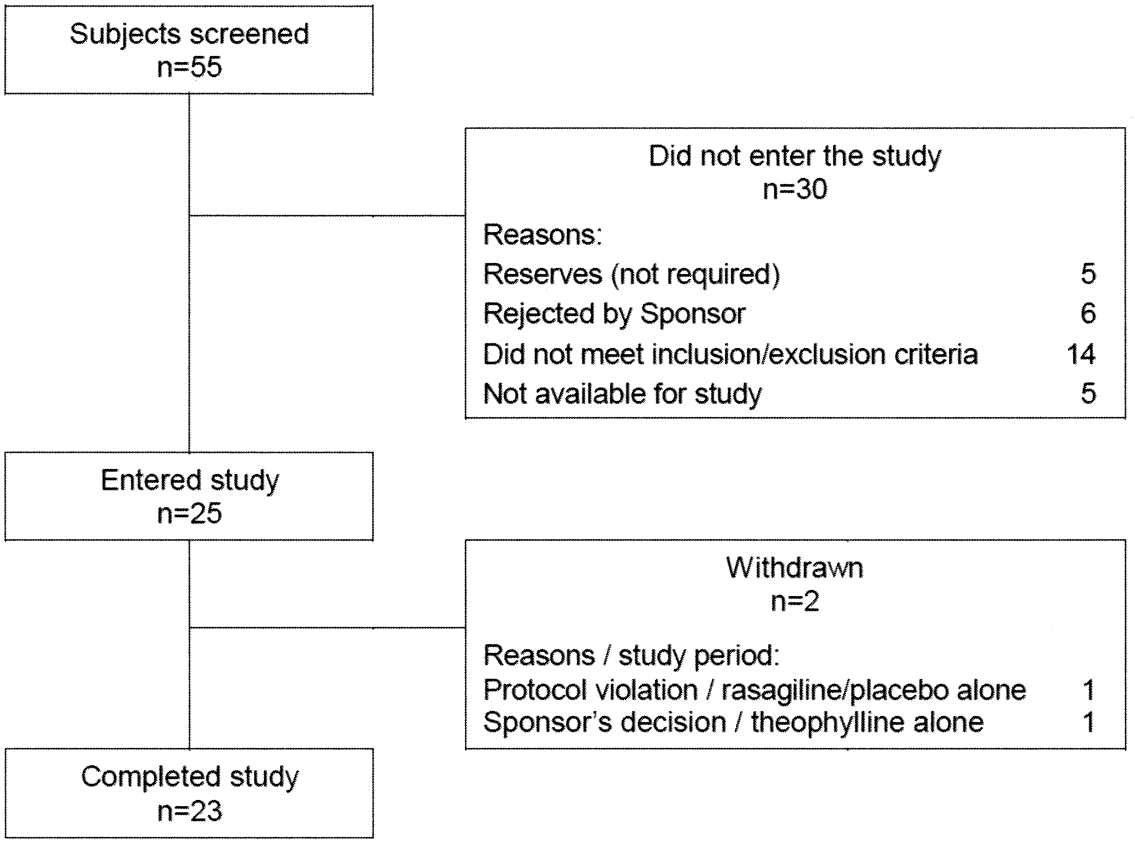


図 2.7.6.10-1　被験者の内訳

② 解析したデータセット

本治験に組み入れられた全 25 例を薬物動態の解析に用いた。ラサギリン及び 1-アミノインダンの比較対照データとして 18 例、テオフィリンの比較対照データとして 24 例を用いた。

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 2.7.6.10-2 に示した。

組み入れられた被験者の性別は男性が 11 例、女性が 14 例であり、人種は白人が 24 例、アジア人が 1 例であった。年齢（平均値、以下同様）は 36.1 歳、身長は 170.4 cm、体重は 72.12 kg、BMI は 24.76 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.10-2　人口統計学的特性

	性別	人種	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI (kg/m^2)
プラセボ	男性 (n = 4)	白人 (n = 6)	29.0 ± 7.8	175.3 ± 7.6	76.78 ± 11.03	24.88 ± 2.25
	女性 (n = 2)		(20-43)	(166-183)	(62.1-90.8)	(22.5-27.4)
本剤 1 mg	男性 (n = 7)	白人 (n = 18)	38.4 ± 11.7	168.9 ± 10.0	70.65 ± 10.22	24.73 ± 2.45
	女性 (n = 12)	アジア人 (n = 1)	(21-55)	(156-187)	(54.8-95.2)	(20.7-28.8)
計	男性 (n = 11)	白人 (n = 24)	36.1 ± 11.5	170.4 ± 9.8	72.12 ± 10.53	24.76 ± 2.36
	女性 (n = 14)	アジア人 (n = 1)	(20-55)	(156-187)	(54.8-95.2)	(20.7-28.8)

平均値 ± 標準偏差、年齢、身長、体重及び BMI の（）内は最小値-最大値

2）薬物動態の評価

① ラサギリン

本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時のラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.10-3 に、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時のラサギリンの薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.10-4 に示した。

C_{max} について、本剤単独投与時（Day25）及びテオフィリン併用投与時（Day18）の平均値の比（Day18/Day25）とその両側 90%CI は 93.0%（[79.5%, 108.9%]）であり、大きな違いはみられなかった。

AUC_{0-t} について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の平均値の比とその両側 90%CI は 89.9%（[83.4%, 96.9%]）であり、大きな違いはみられなかった。

t_{max} について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の中央値の比とその両側 90%CI は 133.3%（[100.0%, 150.8%]）であった。

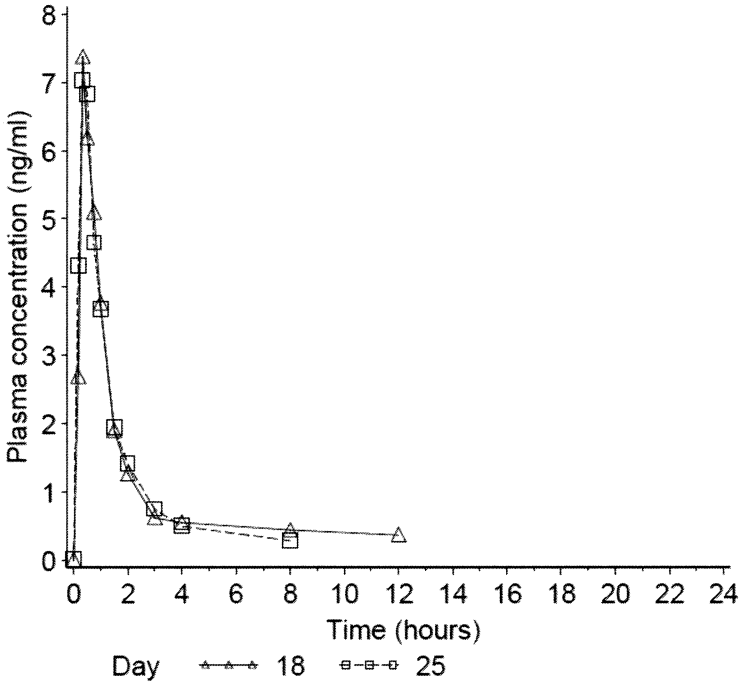


図 2.7.6.10-2　本剤単独投与時（Day25）及びテオフィリン併用投与時（Day18）のラサギリンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.6.10-3　本剤単独投与時（Day25）及びテオフィリン併用投与時（Day18）のラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	単位	Day18 (n=18)	Day25 (n=18)
C_{max}	ng/mL	8.22 ± 2.70	8.82 ± 2.98
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	8.03 ± 2.96	8.72 ± 2.32
t_{max}	hr	0.50	0.42

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値

表 2.7.6.10-4　本剤単独投与時（Day25）及びテオフィリン併用投与時（Day18）のラサギリンの薬物動態学的パラメータの比較

	単位	N	Day18 幾何平均値	Day25 幾何平均値	幾何平均値比 [a]	両側 90%CI 下限	両側 90%CI 上限
C_{max} [b]	ng/mL	18	7.77	8.35	93.0%	79.5%	108.9%
AUC_{0-t} [b]	ng·hr/mL	18	7.57	8.41	89.9%	83.4%	96.9%
t_{max} [c]	hr	18	0.50	0.42	133.3%	100.0%	150.8%

a 投与方法の比（併用／単独）を百分率で示した
b 対数変換したデータの平均値及び両側 90%CI を逆変換して示した
c t_{max} は中央値、中央値の比について Hodges-Lehmann 推定量とその両側 90%CI を示した（大標本近似）

② 1-アミノインダン

本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-3 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.10-5 に、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.10-6 に示した。

C_{max}について、本剤単独投与時（Day25）及びテオフィリン併用投与時（Day18）の平均値の比（Day18/Day25）とその両側90%CIは95.5%（[86.6%, 105.4%]）であり、大きな違いはみられなかった。

AUC_{0-24}について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の平均値の比とその両側90%CIは83.9%（[79.5%, 88.6%]）であり、テオフィリンとの併用により低下がみられた。

AUC_{0-t}について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の平均値の比とその両側90%CIは76.8%（[69.5%, 84.8%]）であり、テオフィリンとの併用により低下がみられた。

k_{el}について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の平均値の比とその両側90%CIは135.5%（[121.7%, 149.43%]）であり、テオフィリンとの併用により増加がみられた。

t_{max}について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の中央値の比とその両側90%CIは104.2%（[70.8%, 170.2%]）であった。

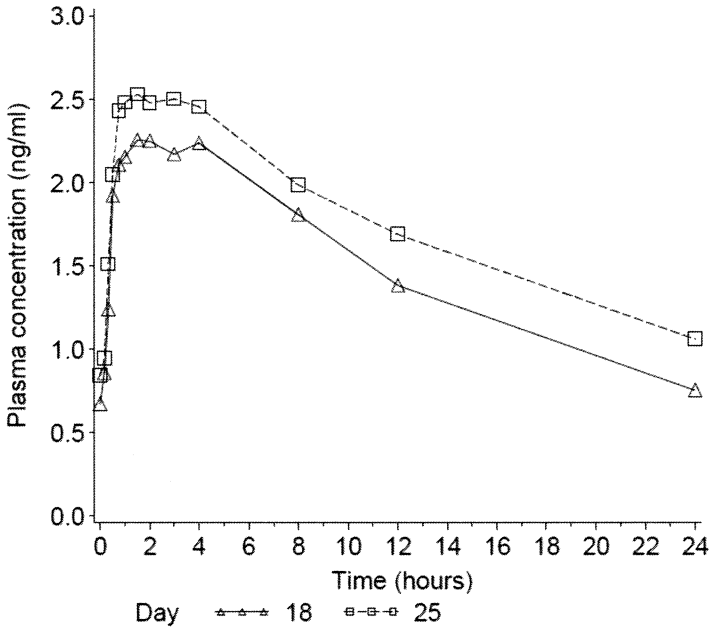


図 2.7.6.10-3　本剤単独投与時（Day25）及びテオフィリン併用投与時（Day18）の1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.6.10-5　本剤単独投与時（Day25）及びテオフィリン併用投与時（Day18）の1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

	単位	Day18 (n=18)	Day25 (n=18)
C_{max}	ng/mL	2.70 ± 0.72	2.84 ± 0.87
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	31.21 ± 10.58	40.48 ± 14.38
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	35.08 ± 10.79	41.67 ± 12.57
k_{el}	/hr	0.0574 ± 0.0107	0.0434 ± 0.0068
$t_{1/2}$	hr	12.46 ± 2.23	16.37 ± 2.67
t_{max}	hr	1.25	2.00

平均値 ± 標準偏差、t_{max}は中央値

表 2.7.6.10-6　本剤単独投与時（Day25）及びテオフィリン併用投与時（Day18）の1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの比較

	単位	N	Day18 幾何平均値	Day25 幾何平均値	幾何平均値比 [a]	両側 90%CI 下限	上限
C_{max} [b]	ng/mL	18	2.61	2.73	95.5%	86.6%	105.4%
AUC_{0-t} [b]	ng·hr/mL	18	29.13	37.94	76.8%	69.5%	84.8%
AUC_{0-24} [b]	ng·hr/mL	18	33.67	40.13	83.9%	79.5%	88.6%
k_{el}	/hr	18	0.0574	0.0434	135.5%	121.7%	149.43%
t_{max} [c]	hr	18	1.25	2.00	104.2%	70.8%	170.2%

a 投与方法の比（併用／単独）を百分率で示した
b 対数変換したデータの平均値及び両側 90%CI を逆変換して示した
c t_{max} は中央値、中央値の比について Hodges-Lehmann 推定量とその両側 90%CI を示した（大標本近似）

③ テオフィリン

本剤群におけるテオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時のテオフィリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-4 に、テオフィリン単独投与時及びプラセボ又は本剤併用投与時のテオフィリンの薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.10-7 及び表 2.7.6.10-8 に、テオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時のテオフィリンの薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.10-9 に示した。

Day8 と Day18 における本剤投与前のテオフィリンの血漿中濃度を比較した結果、定常状態に達していることが示された。

C_{max} について、テオフィリン単独投与時（Day8）及び本剤併用投与時（Day18）の平均値の比（Day18/Day8）とその両側 90%CI は 93.4%（[87.2%, 100.0%]）であり、大きな違いはみられなかった。

AUC_{0-12} について、テオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時の平均値の比とその両側 90%CI は 93.3%（[87.8%, 99.1%]）であり、大きな違いはみられなかった。

t_{max} について、テオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時の中央値の比とその両側 90%CI は 105.8%（[97.5%, 116.9%]）であった。

なお、本剤を投与した被験者における定常状態のテオフィリンの C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、Day8 が 14.73 ± 3.09 μg/mL、Day18 が 13.71 ± 2.96 μg/mL であった。テオフィリンの治療域は 10～20 μg/mL であるため、本治験におけるテオフィリンの投与量は適切であったと考えられた。

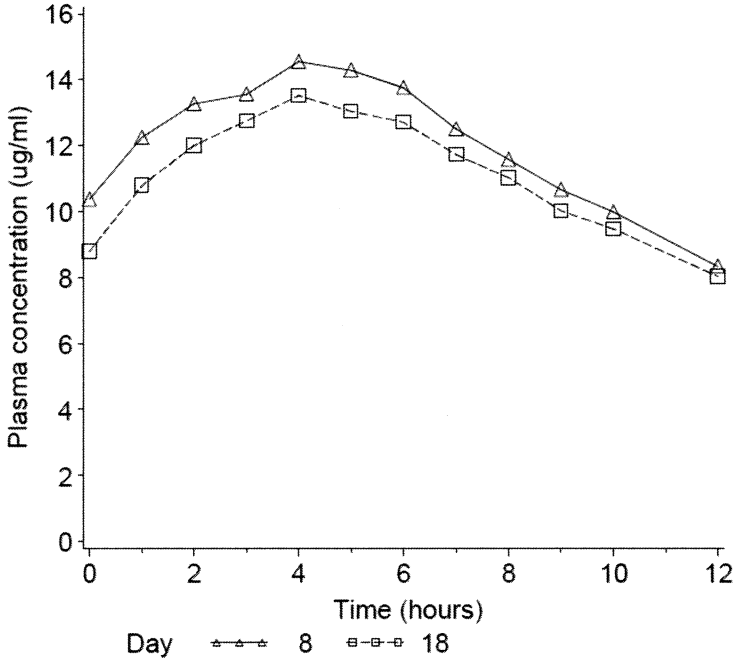


図 2.7.6.10-4　テオフィリン単独投与時（Day8）及び本剤併用投与時（Day18）の
テオフィリンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.6.10-7　テオフィリン単独投与時（Day8）及びプラセボ併用投与時（Day18）の
テオフィリンの薬物動態学的パラメータ

	単位	Day8 (n=6)	Day18 (n=6)
C_{max}	μg/mL	14.82 ± 1.81	14.58 ± 2.80
AUC_{0-12}	μg·hr/mL	148.59 ± 21.53	146.28 ± 29.96
t_{max}	hr	5.00	4.51

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値

表 2.7.6.10-8　テオフィリン単独投与時（Day8）及び本剤併用投与時（Day18）の
テオフィリンの薬物動態学的パラメータ

	単位	Day8 (n=19)	Day18 (n=18)
C_{max}	μg/mL	14.73 ± 3.09	13.71 ± 2.96
AUC_{0-12}	μg·hr/mL	143.95 ± 27.61	134.19 ± 28.78
t_{max}	hr	4.00	4.00

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値

表 2.7.6.10-9　テオフィリン単独投与時（Day8）及び本剤併用投与時（Day18）のテオフィリンの薬物動態学的パラメータの比較

	単位	N	Day8 平均値	Day18 平均値	幾何平均値比 [a]	両側 90%CI 下限	上限
C_{max} [b]	μg/mL	18	14.49	13.53	93.4%	87.2%	100.0%
AUC_{0-12} [b]	μg·hr/mL	18	142.76	133.17	93.3%	87.8%	99.1%
t_{max} [c]	hr	18	4.00	4.00	105.8%	97.5%	116.9%

a 投与方法の比（併用／単独）を百分率で示した
b 対数変換したデータの平均値及び両側 90%CI を逆変換して示した
c t_{max} は中央値、中央値の比について Hodges-Lehmann 推定量とその両側 90%CI を示した（大標本近似）

3）安全性の評価

① テオフィリン及び本剤の曝露状況

24 例が Day18（Day17 までは 1 日 2 回、Day18 は 1 日 1 回）までテオフィリンを投与された。テオフィリンは Day1 から Day8 まで用量調整し、Day9 から Day18 はテオフィリンの血漿中濃度が定常状態となるよう一定の投与量を投与された。なお、心室性期外収縮のため治験を中止した 1 例は、Day8 までテオフィリンを 1 日 2 回投与され、本剤投与前に中止した。

治験期間中のテオフィリンの総曝露量の要約を表 2.7.6.10-10 に示した。

表 2.7.6.10-10　治験期間中のテオフィリンの総曝露量の要約

テオフィリンの投与量	4.0–5.9 g	6.0–7.9 g	8.0–9.9 g	10.0–11.9 g	12.0–13.9 g	14.0–15.9 g	> 16.0 g
N	1	4	5	5	7	2	1

24 例のうち 18 例は本剤 1 mg を、5 例がプラセボを Day9 から Day25 までの 17 日間投与された。治験実施計画書からの逸脱（二重バリア法の不遵守）のため中止した 1 例は、Day22 までプラセボを投与された。

② 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.10-11 に示した。

本治験において、発現頻度が最も高い有害事象は頭痛であった。また、振戦の発現頻度は、テオフィリン単独投与時は本剤群で 36.8%（7/19 例）のみであり、テオフィリン併用投与時の本剤群で 15.8%（3/19 例）及びプラセボ群で 16.7%（1/6 例）、本剤単独投与時の本剤群で 10.5%（2/19 例）であり、テオフィリン併用投与時と本剤単独投与時で大きな違いはみられず、本剤群とプラセボ群の間でも大きな違いはみられなかった。有害事象の程度はすべて軽度であった。

表 2.7.6.10-11　有害事象の発現頻度

		テオフィリン単独投与		テオフィリン併用投与		本剤単独投与	
器官別大分類	基本語	本剤 1 mg (n=19)	プラセボ (n=6)	本剤 1 mg (n=19)	プラセボ (n=6)	本剤 1 mg (n=19)	プラセボ (n=6)
心臓障害	動悸	2 (10.5)	1 (16.7)	1 (5.3)	–	–	–
	頻脈	–	–	1 (5.3)	–	–	–
耳および迷路障害	耳垢栓塞	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	耳痛	1 (5.3)	–	1 (5.3)	–	1 (5.3)	–
眼障害	眼乾燥	–	–	–	1 (16.7)	–	–
	眼痛	–	–	1 (5.3)	–	–	–
胃腸障害	腹部不快感	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	腹痛	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	便秘	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	下痢	3 (15.8)	1 (16.7)	–	1 (16.7)	–	–
	口内乾燥	2 (10.5)	1 (16.7)	–	–	–	–
	消化不良	–	–	1 (5.3)	–	–	–
	放屁	–	1 (16.7)	1 (5.3)	1 (16.7)	–	–
	胃食道逆流性疾患	1 (5.3)	–	1 (5.3)	–	–	–
	口腔内潰瘍形成	2 (10.5)	1 (16.7)	–	–	–	–
	悪心	7 (36.8)	2 (33.3)	3 (15.8)	1 (16.7)	–	–
	口腔内痛	–	–	1 (5.3)	–	–	–
	歯痛	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	嘔吐	1 (5.3)	1 (16.7)	–	–	–	–
一般・全身障害および投与部位の状態	カテーテル留置部位疼痛	–	–	–	–	1 (5.3)	–
	胸部不快感	–	–	–	1 (16.7)	–	–
	胸痛	1 (5.3)	1 (16.7)	1 (5.3)	–	–	–
	悪寒	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	運動耐性低下	–	1 (16.7)	–	–	–	–
	顔面痛	1 (5.3)	–	–	1 (16.7)	–	–
	冷感	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	酩酊感	–	1 (16.7)	–	–	–	–
	熱感	1 (5.3)	–	1 (5.3)	–	–	–
	空腹	–	–	1 (5.3)	–	–	–
	注入部位内出血	–	–	1 (5.3)	–	–	–
	局所腫脹	1 (5.3)	–	–	–	1 (5.3)	–
感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス	1 (5.3)	–	2 (10.5)	–	–	–
	鼻炎	–	–	–	–	2 (10.5)	1 (16.7)
	尿路感染	–	–	–	–	1 (5.3)	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	–	1 (16.7)	–	1 (16.7)	–	–
	擦過傷	–	–	–	–	1 (5.3)	–
	頭部損傷	–	1 (16.7)	–	–	–	–
	靭帯捻挫	–	–	–	–	1 (5.3)	–
	肉離れ	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	歯牙破折	–	–	–	1 (16.7)	–	–
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (10.5)	–	–	–	–	–

数字は例数、（）内は%
-：該当せず
有害事象名：総括報告書（5.3.3.4-2）Table 9.3.4 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（5.3.5.4-8）

表 2.7.6.10-11　有害事象の発現頻度（続き）

		テオフィリン単独投与		テオフィリン併用投与		本剤単独投与	
器官別大分類	基本語	本剤 1 mg (n=19)	プラセボ (n=6)	本剤 1 mg (n=19)	プラセボ (n=6)	本剤 1 mg (n=19)	プラセボ (n=6)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2 (10.5)	–	–	1 (16.7)	–	–
	関節ロック	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	筋痙縮	1 (5.3)	1 (16.7)	1 (5.3)	1 (16.7)	–	–
	筋攣縮	–	1 (16.7)	–	–	–	–
	筋骨格系胸痛	1 (5.3)	–	1 (5.3)	–	–	1 (16.7)
	筋肉痛	2 (10.5)	–	2 (10.5)	–	3 (15.8)	–
	四肢痛	1 (5.3)	1 (16.7)	–	1 (16.7)	–	–
神経系障害	平衡障害	–	1 (16.7)	–	1 (16.7)	–	–
	浮動性めまい	7 (36.8)	–	3 (15.8)	1 (16.7)	1 (5.3)	1 (16.7)
	頭痛	12 (63.2)	1 (16.7)	7 (36.8)	3 (50.0)	14 (73.7)	4 (66.7)
	嗜眠	–	1 (16.7)	1 (5.3)	1 (16.7)	2 (10.5)	–
	錯感覚	2 (10.5)	1 (16.7)	–	2 (33.3)	–	–
	感覚障害	2 (10.5)	–	–	–	–	–
	振戦	7 (36.8)	–	3 (15.8)	1 (16.7)	2 (10.5)	–
精神障害	不安	1 (5.3)	–	1 (5.3)	–	–	–
	恐怖	–	–	1 (5.3)	–	–	–
	過覚醒	–	2 (33.3)	–	–	–	–
	不眠症	3 (15.8)	1 (16.7)	–	–	–	–
	悪夢	–	–	–	–	–	1 (16.7)
腎および尿路障害	多尿	2 (10.5)	–	–	–	–	–
生殖系および乳房障害	月経困難症	–	1 (16.7)	–	–	–	–
	月経過多	1 (5.3)	1 (16.7)	–	–	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	–	1 (16.7)	–	–	–	–
	呼吸困難	1 (5.3)	–	–	–	–	1 (16.7)
	鼻出血	–	–	2 (10.5)	1 (16.7)	–	–
	しゃっくり	–	–	–	1 (16.7)	1 (5.3)	–
	口腔咽頭痛	1 (5.3)	1 (16.7)	1 (5.3)	1 (16.7)	1 (5.3)	–
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	–	–	1 (5.3)	–	–	–
	毛髪障害	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	汗疹	–	–	–	–	1 (5.3)	–
	そう痒症	–	–	2 (10.5)	–	–	–
	発疹	–	1 (16.7)	–	–	–	–
	紅斑性皮疹	–	–	–	–	1 (5.3)	–
血管障害	潮紅	1 (5.3)	–	–	–	–	–
	起立性低血圧	–	–	1 (5.3)	–	–	–

数字は例数、（）内は%
-：該当せず
有害事象名：総括報告書（5.3.3.4-2）Table 9.3.4 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（5.3.5.4-8）

③ 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及びその他の重要な有害事象はみられなかった。

④ 臨床検査

血液学的検査及び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及び変化はみられなかった。

尿検査について、有害事象として尿路感染が2例（本剤群及びプラセボ群の各1例）報告された。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、程度は軽度であった。その他、投与後に臨床的に問題となる異常値及び変化はみられなかった。

⑤ バイタルサイン、身体所見及び他の安全性関連項目

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及び変化はみられなかった。

身体所見について、投与後に臨床的に問題となる所見はみられなかった。

⑥ 心電図

心電図について、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。なお、いずれの異常値又は異常変動も本剤投与前にみられたものであり、テオフィリンとの併用によりみられたものではなかった。

（3）結論

本剤とテオフィリンを併用投与したとき、本治験ではラサギリンの血漿中濃度が消失相に移行する前に定量下限未満となったためラサギリンの消失を明確にできなかったものの、ラサギリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対するテオフィリンの影響はみられなかった。また、本剤とテオフィリンを併用したときの1-アミノインダンの血漿中濃度は、本剤単独投与時と比較してわずかに低かった。本剤とテオフィリンの併用投与による1-アミノインダンのAUCの低下（約23%）に起因して、1-アミノインダンは本剤単独投与時と比較して速く消失する可能性が考えられるが、この違いは臨床的に大きな問題はないと考えられた。また、本剤はテオフィリンの血漿中濃度に大きな影響を及ぼさず、本剤とテオフィリンを併用投与する場合、用量調節の必要はないことが示された。

本剤とテオフィリンを併用投与したとき、それぞれを単独投与したときと比較して有害事象の発現頻度の増加や程度が悪化する傾向はみられなかった。

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）：添付資料番号 5.3.3.4-3（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	定常状態におけるラサギリンの薬物動態に及ぼすレボドパ／カルビドパの影響を検討する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検
治験の種類	第 2 相
対　　象	1. 対象 パーキンソン病患者 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。 (1) スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の男性又は女性 (2) スクリーニング時にパーキンソン病の主症状（安静時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断された者 (3) スクリーニング時に抗パーキンソン病薬の追加が必要な臨床状態の者 (4) 治験開始前に同意の意思があり、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) スクリーニング前 2 ヵ月以内にセレギリンを投与された者 (2) スクリーニング前 1 ヵ月以内にレボドパを投与された者 (3) スクリーニング前 2 週以内にラサギリン以外の抗パーキンソン病薬を投与された者 (4) 被験者の安全性及び治験完了を妨げるような臨床的に問題となる、不安定又は術後状態である者。これらの病状には、既往歴、身体所見、臨床検査又は心電図により診断された心血管、肺、肝、腎、代謝性疾患又は悪性腫瘍を含む。 (5) スクリーニング前 2 ヵ月以内にラサギリン以外の治験薬を投与された者 (6) スクリーニング前 1 週以内に交感神経刺激薬（市販薬を含む点鼻薬又は経口薬）、デキストロメトルファン、ペチジン又はセント・ジョーンズ・ワートを投与された者 (7) スクリーニング前 6 週以内に抗うつ薬を投与された者 (8) スクリーニング前 3 週以内にチトクロム P450 活性を阻害又は誘導する可能性のある薬剤（CYP1A2 阻害薬及び基質を含む）を投与された者 (9) 喫煙者、又はスクリーニング前 4 ヵ月以内に喫煙若しくはタバコ以外のニコチン含有製品を使用した者 (10) スクリーニング前 3 ヵ月以内に MAO 阻害薬、レセルピン又はメチルドパ等を投与された者 (11) スクリーニング前 6 ヵ月以内にドパミンアンタゴニスト作用を有する制吐剤又は抗精神病薬を投与された者 (12) スクリーニング時の皮膚検査でメラノーマと診断された者。ベースライン時にメラノーマを疑う病変があり、生検を実施していない者 (13) 閉経前の女性の場合、不妊手術を実施していない又は適切な避妊法を用いない女性 (14) スクリーニング時の妊娠検査（血清 β-HCG）が陽性又は授乳中の女性 (15) 治験手順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

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(16) 以下のいずれかの理由により、規定の採血（2 回で計約 350 mL）が不可能な者： 低体重（50 kg 未満） 低血圧（スクリーニング時の安静時血圧が 3 回連続 100/60 mmHg 未満） 代償機構の欠落（例：スクリーニング時の安静時心拍数が 3 回連続 60 bpm 未満の β 遮断薬投与中の患者等） 低ヘモグロビン（スクリーニング時に 10 gr%未満） その他、治験責任医師の判断 (17) スクリーニング前 3 ヵ月以内に献血をした者
計画被験者数	24 例 〔計画被験者数の設定根拠〕 TVP-1012（以下、本剤）単独投与時と本剤及びレボドパ／カルビドパ併用投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%CI が 0.80～1.25 の範囲であった場合に違いがないと結論付けるとすると、検出力 80%を確保するためには 24 例が必要となる。
投与方法・投与量及び投与期間	第 1 期（Day1～14）： 本剤 1 mg を 1 日 1 回朝、14 日間投与した。 第 2 期（Day15～35）： 本剤 1 mg を 1 日 1 回朝、21 日間投与した。 レボドパ／カルビドパ（レボドパ：100 mg、カルビドパ：25 mg）を 1 日 2 回又は 3 回、本剤と 21 日間併用投与した。また、レボドパは、第 2 期の第 3 週までは 200 mg／日以上、Day35 の薬物動態の採血前の朝は 100 mg 以上とした。 Day14 及び 35 は、前日から一晩絶食後に投与し、投与 2 時間後まで絶食とした。

表 2.7.6.11-1　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	

	スクリーニング	Days 1-14		Days 15-35	
		ベースライン	第1期	第2期	
Visit Number	-1	0	1	2	3
Day in Study	-14	1	14	15	35
同意取得	X				
選択基準／除外基準の確認	X	X			
パーキンソン病の診断	X				
被験者番号の付与	X				
皮膚検査（メラノーマのスクリーニング）	X				
薬剤番号の付与		X			
人口統計学的データ・既往歴	X				
併用薬・前治療薬	X	X	X		X
身長・体重	X				
身体所見	X				
バイタルサイン	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X				
治験薬の処方		X		X	
施設における治験薬投与		X	X1	X1	X1
有害事象	X	X	X	X	X
治験薬の服薬状況			X		
薬物動態のための空腹状態の確認			X		X
薬物動態のための治験薬投与状態の確認			X	X	X
臨床検査	X				
妊娠検査（血清）	X				
薬物動態のための検体採取（ラサギリン及びレボドパ）			X	X2	X

1. Day14、15 及び 35 の朝は、施設において治験責任医師又は治験協力者の監視下で治験薬を投与した。
2. 最終の薬物動態のための検体採取は初回から 24 時間後に採取した。被験者は Day15 及び 36 の朝、治験薬投与前の薬物動態のための検体採取のため再来院した。

ラサギリン（及び 1-アミノインダン）の薬物動態のための検体採取：Day14 及び 35 の投与前、投与 10、20、30、45 分後、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4、5、6 及び 24 時間後

レボドパの薬物動態のための検体採取：Day35 の投与前、投与 10、20、30、45 分後、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4、5 及び 6 時間後

表 2.7.6.11-1　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）	

	中止時	電話による追跡調査	規定外 Visit
Visit Number	4	5	
Day in Study	36	42	
同意取得			
選択基準／除外基準の確認			
パーキンソン病の診断			
被験者番号の付与			
皮膚検査（メラノーマのスクリーニング）			
薬剤番号の付与			
人口統計学的データ・既往歴			
併用薬・前治療薬	X	X	
身長・体重			
身体所見			
バイタルサイン	X		X
12 誘導心電図			
治験薬の処方			
施設における治験薬投与			
有害事象	X	X	X
治験薬の服薬状況	X		
薬物動態のための空腹状態の確認			
薬物動態のための治験薬投与状態の確認	X		
臨床検査			
妊娠検査（血清）	X		
薬物動態のための検体採取（ラサギリン及びレボドパ）	X[2]		

2.　最終の薬物動態のための検体採取は初回から 24 時間後に採取した。被験者は Day15 及び 36 の朝、治験薬投与前の薬物動態のための検体採取のため再来院した。

表 2.7.6.11-1　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：AUC_t、AUC_6、AUC_τ(又は AUC_{24})、C_{max}、t_{max}、C_{min}、$CL/F(CL_{ss}/F)$、λ_z、$t_{1/2}$、V_{ss}/F、V_z/F 2. 安全性 有害事象、身体所見、心電図、バイタルサイン
解析方法	1. 解析対象集団 薬物動態データの解析対象集団は、Day14 及び 35 のラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を適切に示すための十分な検体を有し、ラサギリンの薬物動態に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。3 回連続測定可能な検体がない、又は 4 回連続検体を採取できなかった場合、薬物動態の解析から除外した。また、いずれかの投与期で薬物動態の解析から除外された被験者は、統計解析から除外した。 2. 欠測データの取扱い 欠測値の補完は行わなかった。 3. 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について、要約統計量〔例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値及び変動係数（CV%）〕を被験者及び評価時点ごとに算出した。血漿中濃度推移（平均値及び被験者ごと）は、投与方法ごとに示した。レボドパの血漿中濃度は被験者及び評価時点ごとに表に示し、要約統計量を算出した。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、中央値、最大値、最小値、幾何平均値及び変動係数（CV%）〕を投与方法及び評価日ごとに算出した。 ラサギリン及び 1-アミノインダンに対するレボドパ／カルビドパの薬物相互作用は、Day14 及び 35 の薬物動態学的パラメータの比較により検討した。 対数変換した C_{max}、AUC_τ、AUC_6 及び AUC_t に対して、線形混合モデルを用いた共分散分析を実施した。本モデルでは、性別、年齢及び投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした。本剤単独投与時（Day14）とレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）の幾何平均値の比の両側 90%CI により、薬物相互作用を検討した。AUC_t、AUC_τ 及び C_{max} の各投与方法の幾何平均値の比の両側 90%CI が 0.80～1.25 の範囲に含まれない場合、薬物相互作用があるとした。 4. 安全性 有害事象を MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、基本語で要約した。バイタルサインについて、臨床的に問題となる異常値がみられた被験者の割合及び要約統計量を算出した。 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。 5. 有意水準 すべての解析における有意水準は、特に断りのない限り両側 5%とした。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他 5 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

被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示した。

26 例が本治験に組み入れられ、25 例が治験を完了した。第 1 期終了時に 1 例が採血困難のため治験を中止した。

表 2.7.6.11-2　被験者の内訳

	N	%
組み入れられた例数	26	100.0
治験完了例	25	96.2
治験中止例	1	3.8

② 解析したデータセット

ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態の解析から、それぞれ 5 例及び 4 例が除外された。解析から除外された理由は、3 回連続測定可能な薬物動態の検体がない、又は 4 回連続薬物動態の検体を採取できなかったためであった。

ラサギリンの薬物動態について、21 例（男性 12 例及び女性 9 例）を薬物動態データの解析対象集団とした。これらの被験者の年齢は 8 例が 45～60 歳、残りの 13 例が 61～75 歳であった。

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 2.7.6.11-3 に示した。

組み入れられた 26 例の内訳は、男性が 15 例及び女性が 11 例であった。年齢は、40～60 歳が 10 例（男性 7 例及び女性 3 例）及び 61～75 歳が 16 例（男性 8 例及び女性 8 例）であった。施設は 5 施設であったが、そのうち 1 施設では被験者の組入れがなかった。

組み入れられた被験者は、いずれも白人であった。男性及び女性の年齢の平均値（以下同様）は、それぞれ 61.0 歳及び 62.1 歳であった。身長は、それぞれ 172.2 cm 及び 159.6 cm、体重はそれぞれ 76.7 kg 及び 74.6 kg、並びに BMI はそれぞれ 25.8 kg/m^2 及び 29.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.11-3　人口統計学的特性

		N	%
計		26	100.0
人種			
白人		26	100.0
年齢			
40 歳以上 60 歳以下	計	10	38.5
	性別		
	男性	7	26.9
	女性	3	11.5
61 歳以上 75 歳以下	計	16	61.5
	性別		
	男性	8	30.8
	女性	8	30.8

2）薬物動態の評価

① ラサギリン

本剤単独投与時（Day14）及びレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）のラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.11-4 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.11-5 に示した。

本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時におけるラサギリンの血漿中濃度は急速な増加がみられ、t_{max} の中央値はいずれも 0.5 時間であった。その後低下がみられ、$t_{1/2}$ の平均値はいずれも約 2 時間であった。本剤単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用投与時のラサギリンの血漿中濃度の平均値に大きな違いはみられず、レボドパ／カルビドパがラサギリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

Day14 及び 35 の治験薬投与前及び治験薬投与 24 時間後におけるラサギリンの血漿中濃度は、本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時のいずれにおいても定量下限未満であった。

ラサギリンの C_{max}、AUC_6、AUC_t 及び AUC_{24} について、本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時の間にいずれも有意な差はみられなかった。

本剤単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用投与時の幾何平均値の比の両側 90%CI は、C_{max} が 0.959～1.211、AUC_6 が 0.990～1.150、AUC_t が 0.984～1.156、AUC_{24} が 0.976～1.157 であり、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

ラサギリンの C_{max}、AUC_6、AUC_t 及び AUC_{24} について、性別及び年齢による影響は有意ではなかった。

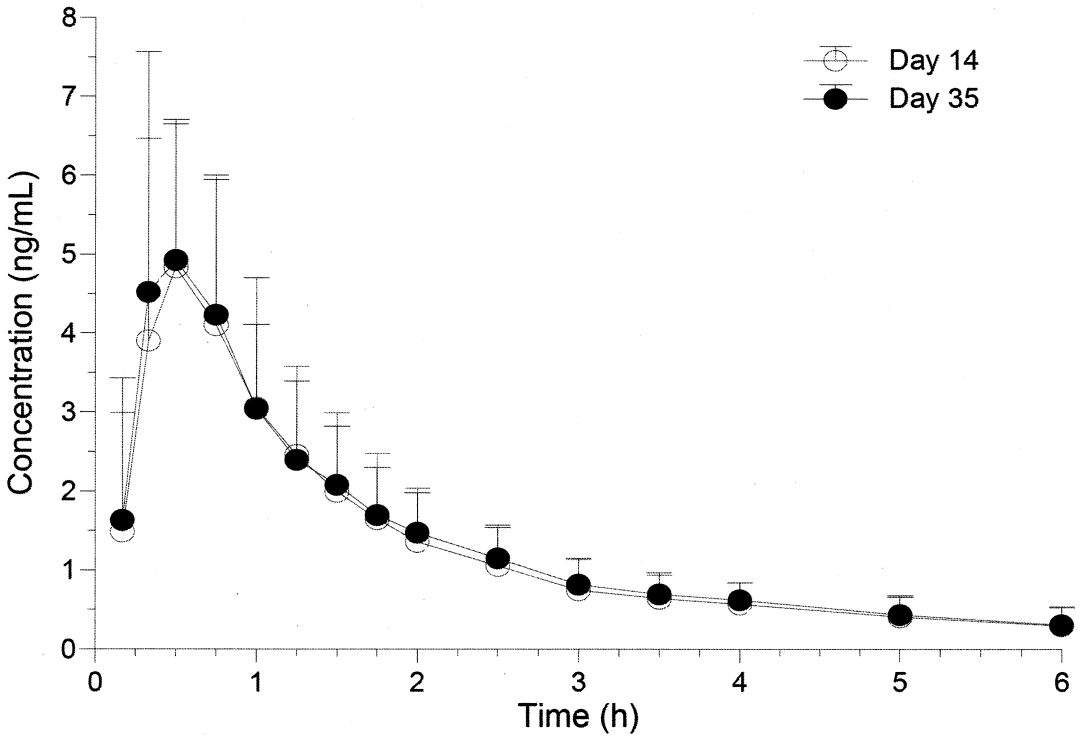


図 2.7.6.11-1　本剤単独投与時（Day14）及びレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）のラサギリンの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.11-4　本剤単独投与時（Day14）及びレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）のラサギリンの薬物動態学的パラメータ

Parameter	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_6 (ng·hr/mL)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)	V_{ss}/F (L)
Day14（本剤単独投与時）									
N	23	23	23	23	23	23	23	23	23
平均値	2.345	0.5283	5.825	8.22	8.13	9.51	118.2	388.6	193.8
SD	0.7382	0.1979	1.780	2.88	2.98	3.63	37.96	168.5	56.43
中央値	2.258	0.5000	6.150	7.61	7.61	8.38	119.4	352.4	193.5
最小値	0.8369	0.1700	2.770	4.65	4.20	5.41	53.49	178.7	105.2
最大値	3.845	0.9200	9.830	14.56	14.56	18.69	184.7	802.4	316.4
CV%	31.48	37.47	30.57	35.03	36.67	38.14	32.11	43.37	29.12
幾何平均値	2.223	0.4908	5.543	7.78	7.64	8.94	111.9	358.8	186.0
Day35（レボドパ／カルビドパ併用投与時）									
N	23	23	23	23	23	23	23	23	23
平均値	2.318	0.4952	6.119	8.62	8.48	9.87	110.8	355.1	185.1
SD	0.7536	0.1964	2.083	2.66	2.80	3.31	31.66	114.6	50.90
中央値	2.127	0.5000	6.000	7.65	7.65	9.02	110.9	342.1	187.2
最小値	1.311	0.1700	3.480	5.00	4.77	5.53	55.11	193.5	98.52
最大値	4.404	1.000	10.60	15.81	15.81	18.14	180.7	665.8	273.8
CV%	32.51	39.65	34.04	30.91	33.03	33.51	28.58	32.28	27.49
幾何平均値	2.217	0.4599	5.796	8.27	8.08	9.42	106.2	339.6	178.0

表 2.7.6.11-5　本剤単独投与時（Day14）及びレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）のラサギリンの薬物動態学的パラメータの比較

Analyte	Treatment		Logarithm Means		Central Values[a]		p 値[b]	Relative Ratio	
	Test	Reference	Test	Reference	Test	Reference		Point Estimate	90% CI
C_{max}									
	Day35	Day14	1.781	1.706	5.93	5.51	0.2794	1.078	0.959 - 1.211
AUC_{24}									
	Day35	Day14	2.265	2.205	9.63	9.07	0.2332	1.062	0.976 - 1.157
AUC_6									
	Day35	Day14	2.133	2.068	8.44	7.91	0.1481	1.067	0.990 - 1.150
AUC_t									
	Day35	Day14	2.110	2.045	8.25	7.73	0.1804	1.067	0.984 - 1.156

解析に用いた例数は 21 例
Test：本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）
Reference：本剤単独投与時（Day14）
CI：信頼区間
Point Estimate：幾何平均値の比（Test : Reference）
a：幾何平均値
b：共分散分析モデルを用いた t 検定に基づく p 値

② 1-アミノインダン

本剤単独投与時（Day14）及びレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.11-6 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.11-7 に示した。

本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時における 1-アミノインダンの血漿中濃度は急速な増加がみられ、t_{max} の中央値はいずれも 2 時間以内であった。その後低下がみられ、$t_{1/2}$ の平均値は約 15～19 時間であった。本剤単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用投与時の 1-アミノインダンの血漿中濃度に大きな違いはみられなかった。なお、1-アミノインダンの $t_{1/2}$ は、検体の採取間隔と近似しているため、結果の解釈には注意すべきである。

Day14 及び 35 の治験薬投与前及び治験薬投与 24 時間後における 1-アミノインダンの血漿中濃度は、本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時でそれぞれ約 0.8 ng/mL 及び 0.7 ng/mL であった。

1-アミノインダンの C_{max}、AUC_6、AUC_t 及び AUC_{24} について、本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時の間にいずれも有意な差はみられなかった。

本剤単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用投与時の幾何平均値の比の両側 90%CI は、C_{max} が 0.924～1.013、AUC_6 が 0.939～1.025、AUC_t が 0.719～1.079、AUC_{24} が 0.889～1.060 であり、AUC_t を除き、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

1-アミノインダンの AUC_6、AUC_t 及び AUC_{24} について、性別による影響は有意な差がみられ、男性と比較して女性では、それぞれ 12%、29%及び 21%高かった（それぞれ $p = 0.0192$、$p = 0.0139$ 及び $p = 0.0147$）。C_{max} について、性別による影響は有意ではなかった。C_{max}、AUC_6、AUC_t 及び AUC_{24} について、年齢による影響は有意ではなかった。

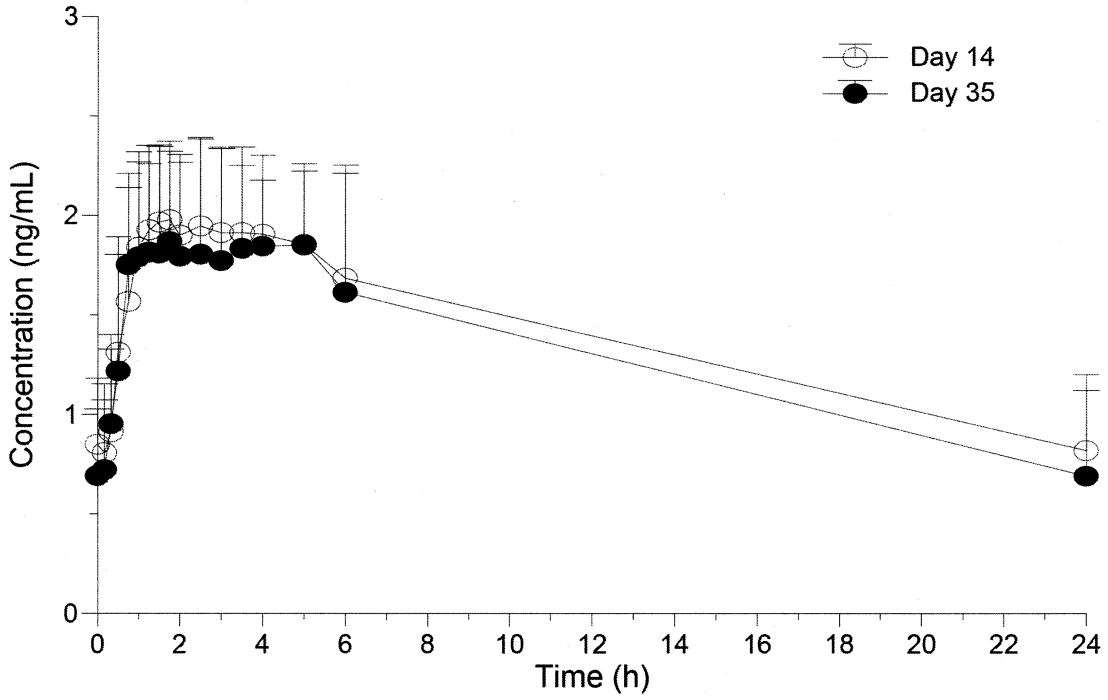


図 2.7.6.11-2　本剤単独投与時（Day14）及びレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）の1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.6.11-6　本剤単独投与時（Day14）及びレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）の1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

Parameter	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min}[$] (ng/mL)	C_{min}[$] (ng/mL)	AUC_6 (ng·hr/mL)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	AUC_{24} Ratio M/P[a]
Day14（本剤単独投与時）									
N	23	24	24	25	25	24	24	24	23
平均値	19.01	2.150	2.188	0.85	0.82	10.69	32.38	33.17	3.833
SD	16.91	1.359	0.4191	0.33	0.38	2.014	10.80	9.111	1.182
中央値	15.16	1.750	2.185	0.78	0.82	10.84	32.64	32.64	3.670
最小値	6.893	0.5000	1.470	0.55	0.52	6.730	6.730	15.33	1.600
最大値	22.47	6.000	3.120	1.69	1.8	14.96	54.25	54.25	6.545
CV%	88.97	63.20	19.15	39.07	46.69	18.84	33.37	27.47	30.82
幾何平均値	16.20	1.759	2.150	NC	NC	10.51	29.78	31.90	3.657
Day35（レボドパ／カルビドパ併用投与時）									
N	21	23	23	23	24	23	23	23	23
平均値	14.99	2.165	2.169	0.69	0.69	10.67	30.67	32.96	3.576
SD	3.809	1.443	0.4086	0.34	0.43	1.920	12.78	9.237	1.342
中央値	14.84	1.750	2.160	0.72	0.75	10.81	32.01	32.01	3.349
最小値	4.264	0.5000	1.500	0.53	0.51	7.064	7.064	13.04	1.658
最大値	20.83	6.030	3.110	1.28	1.7	14.73	58.04	58.04	7.196
CV%	25.42	66.67	18.84	48.7	62.41	17.99	41.68	28.02	37.54
幾何平均値	14.35	1.749	2.132	NC	NC	10.51	26.88	31.65	3.360

NC：not calculated
a：AUC_{24} のラサギリンに対する 1-アミノインダンの比
$：$C_{min}$ は Day14 及び 35 の投与前値及び投与 24 時間値

表 2.7.6.11-7　本剤単独投与時（Day14）及びレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）の1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの比較

	Treatment		Logarithm Means		Central Values[a]			Relative Ratio	
	Test	Reference	Test	Reference	Test	Reference	p 値 [b]	Point Estimate	90% CI
C_{max}									
	Day35	Day14	0.767	0.800	2.15	2.22	0.2266	0.967	0.924 - 1.013
AUC_{24}									
	Day35	Day14	3.474	3.504	32.28	33.26	0.5629	0.970	0.889 - 1.060
AUC_6									
	Day35	Day14	2.366	2.385	10.65	10.85	0.4666	0.981	0.939 - 1.025
AUC_t									
	Day35	Day14	3.323	3.449	27.74	31.48	0.2939	0.881	0.719 - 1.079

解析に用いた例数は 22 例
Test：本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与時（Day35）
Reference：本剤単独投与時（Day14）
CI：信頼区間
Point Estimate：幾何平均値の比（Test : Reference）
a：幾何平均値
b：共分散分析モデルに基づく p 値

3）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.11-8 に示した。

治験薬投与日数の平均値は、本剤が 35.2 日、レボドパ／カルビドパが 21.3 日であった。

第 1 期終了時に 1 例が採血困難のため治験を中止したことから、当該被験者は本剤のみの投与であった。また、治験を完了した 25 例のうち 1 例は、被験者都合により 7 日間来院日が遅れたため、本剤の投与日数が 42 日であった。

表 2.7.6.11-8　治験薬の曝露状況

本剤の投与日数	N	26
	平均値	35.2
	SD	4.7
	最小値	15.0
	中央値	35.0
	最大値	42.0
レボドパ／カルビドパの投与日数	N	25
	平均値	21.3
	SD	1.2
	最小値	20.0
	中央値	21.0
	最大値	25.0

② 有害事象の概要

第 1 期（本剤単独投与時）では 3 例 7 件及び第 2 期（レボドパ／カルビドパ併用投与時）では 5 例 7 件の有害事象がみられた。程度は、軽度が 8 件及び中等度が 6 件であった。

重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

③ 有害事象

有害事象の発現件数及び発現例数を表 2.7.6.11-9 に、有害事象一覧を表 2.7.6.11-10 に示した。

第 1 期には、関節痛が 2 例 2 件、並びに発熱、筋骨格痛、頭痛、失神寸前の状態及び口腔咽頭痛が各 1 例 1 件、第 2 期には、悪心及び上気道感染が各 2 例 2 件、並びに背部痛、重感及び失神寸前の状態が各 1 例 1 件に発現した。

いずれの有害事象も本剤との因果関係は「多分関連なし」又は「関連なし」と判定された。

レボドパ／カルビドパとの因果関係が「多分関連あり」と判定された有害事象は、悪心 2 件であり、程度は軽度が 1 件及び中等度が 1 件であった。また、レボドパ／カルビドパとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された有害事象は、重感 1 件であり、程度は中等度であった。その他の有害事象は、いずれもレボドパ／カルビドパとの因果関係が「多分関連なし」又は「関連なし」と判定された。

表 2.7.6.11-9　有害事象の発現件数及び発現例数

	本剤 1 mg (N=26)			本剤 1 mg + レボドパ／カルビドパ (N=25)		
	発現件数	発現例数	発現頻度（%）	発現件数	発現例数	発現頻度（%）
計（基本語）	7	3	11.5	7	5	20.0
悪心				2	2	8.0
発熱	1	1	3.8			
上気道感染				2	2	8.0
関節痛	2	2	7.7			
背部痛				1	1	4.0
筋骨格痛	1	1	3.8			
重感				1	1	4.0
頭痛	1	1	3.8			
失神寸前の状態	1	1	3.8	1	1	4.0
口腔咽頭痛	1	1	3.8			

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14 から引用

表 2.7.6.11-10　有害事象一覧

被検者番号	有害事象名（基本語）	程度	本剤との因果関係	レボドパ／カルビドパとの因果関係
[redacted]	背部痛	軽度	多分関連なし	多分関連なし
[redacted]	上気道感染	中等度	多分関連なし	多分関連なし
[redacted]	失神寸前の状態	中等度	多分関連なし	多分関連なし
	上気道感染	中等度	多分関連なし	多分関連なし
[redacted]	悪心	軽度	多分関連なし	多分関連あり
[redacted]	重感	中等度	関連なし	関連あるかもしれない
	悪心	中等度	関連なし	多分関連あり
[redacted]	頭痛	中等度	多分関連なし	関連なし
	失神寸前の状態	軽度	多分関連なし	関連なし
[redacted]	発熱	軽度	多分関連なし	多分関連なし
	関節痛	軽度	多分関連なし	多分関連なし
	筋骨格痛	軽度	多分関連なし	多分関連なし
	口腔咽頭痛	軽度	多分関連なし	多分関連なし
[redacted]	関節痛	軽度	多分関連なし	多分関連なし

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.3.4-3）Table 15 から引用

④ 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及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

⑤ 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。

（3）結論

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は、本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時で大きな違いはみられなかった。薬物動態学的パラメータについて、1-アミノインダンの AUC_t 以外の幾何平均値の比の両側90%CIが0.80～1.25の範囲内であったことから、本剤とレボドパ／カルビドパの薬物相互作用はないことが示された。

ラサギリンのAUC及び C_{max} について、性別による影響は有意ではなかった。1-アミノインダンのAUCは、男性と比較して女性で高かったが、C_{max} は性別による影響は有意ではなかった。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について、年齢による影響は有意ではなかった。

安全性について、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2.7.6.12 QT/QTc 評価試験／海外（TQT-TVP-1012-121 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 臨床用量である本剤 1 mg 及び治療において予想される最大曝露量の相当倍の用量である本剤 2 及び 6 mg が QTc 間隔に及ぼす影響を検討する。 副目的： ICH E14 ガイドラインに準拠して分析感度を確立するため、モキシフロキサシン 400 mg についてプラセボを対照に検討する。
治験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間
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) 18～45 歳の男性又は女性 (2) BMI：19～30 kg/m^2 (3) 女性の場合、以下の条件をすべて満たす者を対象とした。 ・ 閉経後（最終月経から 2 年以上と定義）で FSH 値が 30 mIU/mL 以上である。 ・ 避妊手術を受けた者 ・ 妊娠する可能性のある女性の場合、治験期間中及び治験薬投与後少なくとも 1 ヵ月は、ホルモン避妊薬（経口避妊薬、TDS、リング等）、子宮内避妊具又は適切な二重バリア法（ペッサリーとコンドーム、コンドームと殺精子剤又はペッサリーと殺精子剤）の使用に同意した者。また、治験薬投与前の妊娠検査が陰性であった者。 (4) 既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（先天性非溶血性高ビリルビン血症は可）の結果、臨床的に問題のない者。スクリーニング時に心電図異常がみられた被験者の組入れには、治験責任医師及び治験依頼者の合意が必要であり、臨床的に問題のない者。 (5) 治験の要件（食事、運動及びアルコール制限等）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. 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) スクリーニング時の安静時 QTc 間隔が 300 ms 未満、及び／又は男性では 450 ms 超若しくは女性では 470 ms 超の者 (2) 心室内伝導遅延（QRS が 120 ms 超）及び完全脚ブロック等の QT 間隔の評価に影響を及ぼす心電図異常を有する者 (3) スクリーニング時の臥位心拍数（10 分以上安静後）が 45～90 bpm の範囲外である者 (4) スクリーニング時の臥位収縮期血圧（10 分以上安静後）が 80～140 mmHg 又は臥位拡張期血圧（10 分以上安静後）が 50～80 mmHg の範囲外である者。血圧は、5 分間隔で 2 回再測定することを可とした。3 回測定後に収縮期血圧又は拡張期血圧のいずれかが基準値を超えた場合、血圧上昇が持続していると判断し、無作為化は行わないこととした。 (5) 不整脈、突然死又は QT 延長症候群の家族歴を含む、トルサード ド ポアン（心不全、低カリウム血症等）の危険因子の既往歴を有する者 (6) 治験責任医師により臨床的に問題になると判断される電解質異常（ナトリウム、カルシウム、カリウム及びマグネシウム）、全血球数異常又は臨床検査異常を有する者

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	(7) 治験薬投与前 2 週以内に、CYP450 1A2 阻害薬又は誘導薬を使用した者（女性のホルモン避妊薬、パラセタモール／アセトアミノフェン及びイブプロフェンの頓用は除く） (8) 治験薬投与前 2 週以内に、鎮静薬、ペチジン／メペリジン、セントジョーンズワート、交感神経様作用薬又は市販の感冒薬（例：デキストロメトルファン、プソイドエフェドリン）を使用した者。鎮痛薬は治験責任医師の判断により使用可とした。 (9) 治験薬投与前 5 週以内に、選択的セロトニン再取込み阻害薬、三環系及び四環系抗うつ薬（アミトリプチリン 50 mg／日以下、トラゾドン 100 mg／日以下、シタロプラム 20 mg／日以下、セルトラリン 100 mg／日以下、パロキセチン 30 mg／日以下又はエスシタロプラム 10 mg／日以下の単独療法は除く）を使用した者 (10) 治験薬投与前 1 ヵ月以内に、QT 延長作用を有する薬剤を使用した者 (11) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に、レセルピン及びメチルドパ等の MAO 阻害薬を使用した者 (12) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、他の治験薬（新規化合物）を使用した者 (13) 過去 3 ヵ月以内の献血、治験薬投与前 12 ヵ月以内の 3 回以上の献血を行った者、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 (14) 本剤、モキシフロキサシン及びこれらの誘導体に対してアレルギー若しくは過敏症を有する者、又は本剤若しくはモキシフロキサシンの禁忌に該当する者 (15) 臨床的に問題となるアレルギー性疾患（症状のない花粉症を除く）を有する者 (16) 薬物又は食物に対して複数及び／又は重度のアレルギー又は不耐性の既往歴を有する者 (17) 違法薬物を常用（娯楽目的を含む）又は薬物（アルコールを含む）乱用の既往歴を有する者 (18) アルコールの過剰摂取〔1 日あたりアルコール飲料（ビール、ワイン、蒸留酒）を 4 杯以上〕又は治験期間中アルコール摂取を制限する意思のない者 (19) 治験薬投与前 2 週以内に、コーヒー、紅茶、コーラ又は他のカフェイン含有飲料を過剰摂取（1 日あたり 5 杯以上）した者 (20) 治験薬投与前 2 週以内に、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取した者 (21) 過去 6 ヵ月以内に喫煙した者、治験期間中に喫煙を開始する予定の者、又はスクリーニング時及び／又は Day-2 のコチニン検査が陽性の者 (22) 高血圧、耐糖能異常、糖尿病、腎機能障害、浮腫、脳卒中若しくは神経疾患、リウマチ疾患（関節炎、関節又は腱異常等）、肺疾患（喘息等）、心血管障害（冠動脈性心疾患、うっ血性心不全、心筋症、心臓弁膜疾患等）、肝機能障害（Child Pugh スコアにより軽度の肝機能障害等）、腫瘍性疾患の合併若しくは既往歴を有する者、又は治験責任医師により臨床試験結果に影響を及ぼす、若しくは治験参加により被験者の安全性に影響を及ぼすと考えられる何らかの疾患の既往歴を有する者 (23) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍と診断された者、又は臨床的に問題となる胃十二指腸出血の既往歴を有する者 (24) スクリーニング前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、手術又は外傷があった者 (25) 血清肝炎、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎抗体のキャリアである者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性である者 (26) 何らかの感染症の既往歴を有する者、又は免疫抑制若しくは免疫不全になりやすい状態である者 (27) 治験責任医師により、治験手順の遵守及び／又は治験完了ができない可能性が高いと判断された者 (28) 治験責任医師により、治験への参加が不適当と判断された者 (29) 精神的、法律上又は何らかの理由により同意取得できない者 (30) 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者 (31) 緊急時に連絡がとれない者 (32) 治験責任医師、治験分担医師、モニター、薬剤師、治験協力者又は治験実施に関与するその他のスタッフである者

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><td>項　　目</td><td>内　　容</td></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(33) 妊娠中又は授乳中の女性
(34) 妊娠検査が陽性の女性</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>250 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>Treatment A：本剤 1 mg 錠と本剤のプラセボ 2 錠を 1 日 1 回 10 日間（Day1～10）経口投与、モキシフロキサシンのプラセボカプセルを Day10 に単回投与
Treatment B：本剤 2 mg 錠と本剤のプラセボ 2 錠を 1 日 1 回 10 日間（Day1～10）経口投与、モキシフロキサシンのプラセボカプセルを Day10 に単回投与
Treatment C：本剤 6 mg（2 mg 錠を 3 錠）を 1 日 1 回 10 日間（Day1～10）経口投与、モキシフロキサシンのプラセボカプセルを Day10 に単回投与
Treatment D：本剤のプラセボ 3 錠を 1 日 1 回 10 日間（Day1～10）経口投与、モキシフロキサシンのプラセボカプセルを Day10 に単回投与
Treatment E：本剤のプラセボ 3 錠を 1 日 1 回 10 日間（Day1～10）経口投与、モキシフロキサシン 400 mg カプセルを Day10 に単回投与</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>スクリーニング</td><td>入院日</td><td>ベースライン</td><td colspan="2">治験薬投与期間</td><td>治験終了時又は中止時</td><td>追跡調査</td></tr>
<tr><td></td><td>Day-28 to Day-3</td><td>Day-2</td><td>Day-1</td><td>Day1</td><td>Days2-10</td><td>Day11</td><td>Day17 (± 2days)</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>適格性確認（選択基準／除外基準）</td><td>X</td><td>X[b]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>前治療薬／併用薬</td><td>X</td><td>X[b]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>既往歴</td><td>X</td><td>X[b]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td>X[c]</td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、HBsAg、HCV 抗体、HIV 抗体、尿検査）</td><td>X</td><td>X[d]</td><td></td><td></td><td></td><td>X[d]</td><td>X[d]</td></tr>
<tr><td>ファーマコゲノミクス検査（該当する場合）</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>妊娠検査（女性のみ）</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X[h]</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>FSH（必要に応じて閉経の有無）</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査、アルコール検査、コチニン検査（尿）</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導ホルター心電図</td><td></td><td></td><td>X[e]</td><td>X[e]</td><td>X[e]</td><td>X[e]</td><td></td></tr>
<tr><td>安全性 12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td></td><td></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</td><td></td><td></td><td></td><td>X[g]</td><td>X[g]</td><td>X[g]</td><td></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>
a：スクリーニングのみ
b：更新及び／又は確認
c：血圧及び心拍数はスクリーニング時、Day-2（入院日）、Day-1（Day1 の投与時刻前）、Days1-10（投与前、投与 1、2 及び 4 時間後）、Day11 及び Day17（追跡調査）、呼吸数及び口腔温はスクリーニングのみ
d：血液学的検査、血液生化学検査、尿検査
e：Day-1 及び Day10 の投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、20 及び 23.5 時間後の約 7 分以内に 12 誘導心電図をフラッシュカードから 4 通りダウンロード
f：安全性 12 誘導心電図は、投与前、投与 1 及び 4 時間後
g：薬物動態のための検体採取は投与前（最大 90 分前）、投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、20 及び 23.5 時間後
h：妊娠検査は Day3
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.12-1　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. 薬力学的作用 12 誘導ホルター心電図 2. 薬物動態 本剤及び 1-アミノインダンの血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-tau}、C_{max}、C_{min}、T_{max}、Kel、$T_{1/2}$、V_z/F、CL/F） 3. 安全性 有害事象、臨床検査、12 誘導心電図（安全性 12 誘導心電図）、身体所見及びバイタルサイン
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した。「薬物動態データの解析対象集団」は、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血漿中濃度データを有する被験者とした。 2. 薬力学的作用 主要評価項目は、QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量とした。また、QTcF 間隔及び QTcB 間隔についても算出した。 主解析は、QTc 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差に基づいて行った。ICH E14 ガイドラインに準拠して、いずれの評価時点においても、両側 90%CI の上限が 10 ms を超えない場合、本治験は陰性であるとした。 また、QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のモキシフロキサシン群とプラセボ群の群間差の両側 90%CI の下限が少なくとも 1 時点で 5 ms を超えた場合、本治験は分析感度があるとした。 3. 薬物動態／薬力学的作用 QTc 間隔（QTcI、QTcF 及び QTcB）の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差とラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度の関連性を探索的に検討した。QTc 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差とラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度の関連性の傾きとその標準誤差を推定するため、QTc 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差を目的変数とし、血漿中濃度を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた。傾きの p 値が 0.05 未満となった場合、QTc 間隔と血漿中濃度の間に一次の関係が示されたとし、本剤各群における C_{max} の平均値の最大効果及び片側 95%CI を算出した。 4. 薬物動態 薬物動態学的パラメータの要約統計量〔例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び CV(%)〕を群ごとに算出した。 5. 安全性 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。 臨床検査は群ごとに要約統計量を示した。バイタルサイン、心電図（安全性 12 誘導心電図）、身体所見並びに人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、要約統計量を示すとともに一覧表に示した。 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。 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

被験者の内訳を表 2.7.6.12-2 に示した。

281 例がスクリーニングされ、このうち 250 例（男性 117 例、女性 133 例）が組み入れられた。組み入れられた 250 例のうち、246 例が治験を完了した。中止理由は、本剤 1 mg 群の 1 例が後観察期間中のヘモグロビンの再測定に来院せず、その後追跡不能となった。本剤 2 mg 群の 2 例は有害事象のため同意撤回となった。また、モキシフロキサシン群の 1 例が治験責任医師の判断により中止となり追跡不能となった。なお、本剤 6 mg 群の 1 例が後観察期間中に妊娠し、追跡不能となった。

組み入れられた 250 例のうち、158 例がファーマコゲノミクス検査を実施した。

表 2.7.6.12-2　被験者の内訳

		本剤 1 mg (N=51)	本剤 2 mg (N=49)	本剤 6 mg (N=49)	プラセボ (N=50)	モキシフロキサシン (N=51)	計 (N=250)
治験完了例		50 (98.04%)	47 (95.92%)	49 (100.0%)	50 (100.0%)	50 (98.04%)	246 (98.40%)
治験中止例	有害事象		2 (4.08%)				2 (0.80%)
	追跡不能	1 (1.96%)					1 (0.40%)
	その他					1 (1.96%)	1 (0.40%)

総括報告書（5.3.4.1-1）Post-Text Table 1 から引用

② 解析したデータセット

治験を完了した 246 例（本剤 1 mg 群 50 例、本剤 2 mg 群 47 例、本剤 6 mg 群 49 例、プラセボ群 50 例、モキシフロキサシン群 50 例）のデータを主解析に用いた。また、薬物動態データの解析対象集団には 147 例（本剤 1 mg 群 51 例、本剤 2 mg 群 47 例、本剤 6 mg 群 49 例）のデータを用いた。

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 2.7.6.12-3 に示した。

表 2.7.6.12-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

		本剤 1 mg (N=51)	本剤 2 mg (N=49)	本剤 6 mg (N=49)	プラセボ (N=50)	モキシフロキサシン (N=51)	計 (N=250)
年齢（歳）	N	51	49	49	50	51	250
	平均値 (SD)	23.5 (6.02)	22.4 (4.28)	23.7 (6.58)	23.8 (6.15)	21.8 (4.99)	23.0 (5.67)
BMI (kg/m^2)	N	51	49	49	50	51	250
	平均値 (SD)	24.6 (2.87)	23.5 (2.69)	24.6 (2.84)	24.7 (2.83)	24.1 (2.99)	24.3 (2.86)
身長 (cm)	N	51	49	49	50	51	250
	平均値 (SD)	171.1 (8.66)	171.2 (8.19)	173.0 (9.48)	171.0 (8.82)	171.4 (8.57)	171.5 (8.72)
体重 (kg)	N	51	49	49	50	51	250
	平均値 (SD)	72.2 (11.34)	69.1 (11.01)	73.9 (11.86)	72.8 (12.11)	70.9 (10.96)	71.8 (11.49)
性別 n (%)	男性	24 (47.1%)	23 (46.9%)	23 (46.9%)	23 (46.0%)	24 (47.1%)	117 (46.8%)
	女性	27 (52.9%)	26 (53.1%)	26 (53.1%)	27 (54.0%)	27 (52.9%)	133 (53.2%)
民族 n (%)	ヒスパニック系又はラテンアメリカ系	3 (5.9%)	4 (8.2%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	4 (7.8%)	13 (5.2%)
	上記以外	48 (94.1%)	45 (91.8%)	48 (98.0%)	49 (98.0%)	47 (92.2%)	237 (94.8%)
人種 n (%)	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	-	3 (6.1%)	1 (2.0%)	-	4 (7.8%)	8 (3.2%)
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民（白人）	-	-	-	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)
	アジア人	3 (5.9%)	2 (4.1%)	-	-	2 (3.9%)	7 (2.8%)
	アジア人、ハワイ先住民又は太平洋諸島在住者（白人）	-	-	-	-	1 (2.0%)	1 (0.4%)
	アジア人（白人）	-	2 (4.1%)	1 (2.0%)	-	-	3 (1.2%)
	黒人又はアフリカ系米国人	3 (5.9%)	3 (6.1%)	2 (4.1%)	1 (2.0%)	3 (5.9%)	12 (4.8%)
	黒人又はアフリカ系米国人（白人）	1 (2.0%)	-	-	-	-	1 (0.4%)
	ハワイ先住民又は太平洋諸島在住者	-	-	1 (2.0%)	-	-	1 (0.4%)
	白人	44 (86.3%)	39 (79.6%)	44 (89.8%)	48 (96.0%)	40 (78.4%)	215 (86.0%)

2）薬力学的作用の評価（12 誘導ホルター心電図）

① 主要評価項目

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群又はモキシフロキサシン群とプラセボ群の群間差の点推定値及び両側 90%CI の上限（モキシフロキサシン群は下限）を表 2.7.6.12-4 に示した。また、QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群又はモキシフロキサシン群とプラセボ群の群間差の点推定値及び両側 90%CI を図 2.7.6.12-1 に示した。

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の両側 90%CI の上限は、いずれの本剤群においてもすべての評価時点で 10 ms 未満であった。

モキシフロキサシン群では、プラセボ群との群間差の点推定値が 5 ms を超えた評価時点が 13 評価時点中 12 評価時点、両側 90%CI の下限が 5 ms を超えた評価時点が 13 評価時点中 11 時点（両側 90%CI の下限の範囲：5.5～11.9 ms）みられ、分析感度があることが示された。

表 2.7.6.12-4　Mixed Model ANOVA に基づく時間を一致させた QTcI 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差

	本剤 1 mg (N=51)		本剤 2 mg (N=47)		本剤 6 mg (N=49)		モキシフロキサシン (N=50)	
	点推定値 [1]	上限[2]	点推定値 [1]	上限 [2]	点推定値 [1]	上限[2]	点推定値 [1]	下限[2]
0.5 hr	1.6	4.0	0.2	2.8	2.4	4.9	2.4	-1.1
1 hr	1.6	4.0	0.9	3.4	3.9	6.4	9.0	5.5
1.5 hr	4.4	6.8	1.9	4.4	2.9	5.4	10.8	7.3
2 hr	2.2	4.6	1.3	3.8	4.1	6.6	13.4	9.9
3 hr	3.1	5.5	1.3	3.8	5.6	8.1	14.1	10.7
4 hr	0.9	3.4	1.1	3.7	2.2	4.7	15.4	11.9
6 hr	1.6	4.1	1.6	4.1	2.7	5.2	9.3	5.8
8 hr	2.4	4.8	3.1	5.7	4.0	6.5	10.0	6.5
10 hr	1.3	3.7	2.1	4.7	4.0	6.5	11.9	8.5
12 hr	2.5	4.9	4.0	6.5	5.0	7.5	10.3	6.8
16 hr	4.2	6.7	3.6	6.2	6.1	8.6	13.7	10.2
20 hr	3.6	6.0	4.4	7.0	4.9	7.4	11.1	7.6
23.5 hr	2.3	4.7	1.3	3.9	3.0	5.5	6.8	3.3
平均値	2.4	4.2	2.1	3.9	3.9	5.7	10.6	8.1

[1] 群、性別、時間、時間と群の交互作用項を因子とした Mixed Model ANOVA に基づく
[2] 両側 90%CI の上側限界、モキシフロキサシン群では両側 90%CI の下側限界
単位：ms

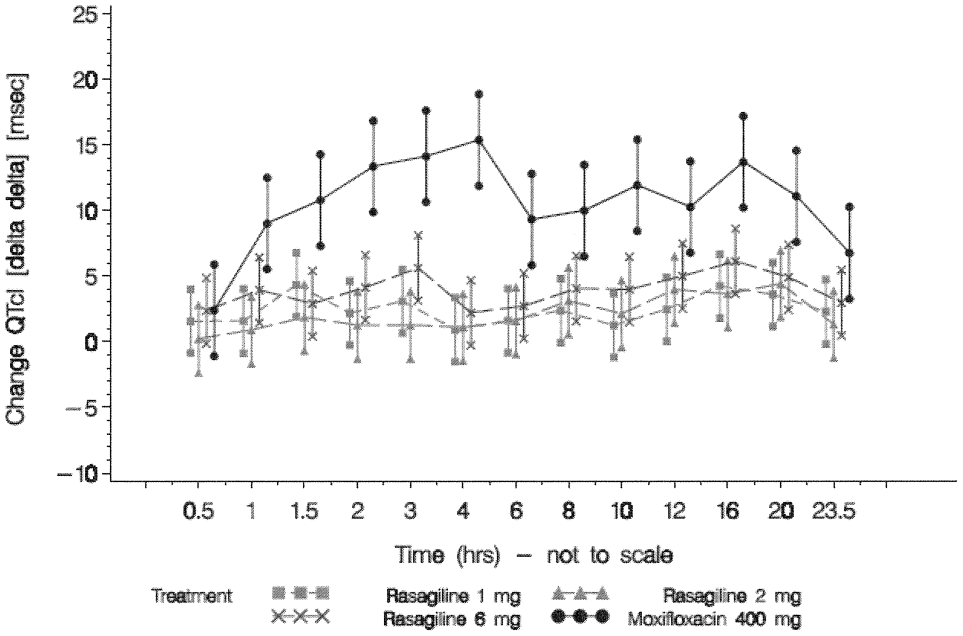


図 2.7.6.12-1　プラセボ補正した QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量

② 心電図パラメータ

各心電図パラメータの時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値及びカテゴリカル解析の結果を表 2.7.6.12-5 に示した。

心拍数の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1、2、6 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.0、1.4、0.8 及び 1.8 bpm であった。心拍数の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の平均値は、本剤 1、2 及び 6 mg 群でそれぞれ-1.8、-0.4 及び-1.0 bpm であった。徐脈がみられた被験者の割合は、本剤各群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。頻脈がみられた被験者の割合は、本剤 2 mg 群で 4%（2 例）、本剤 6 mg 群で 2%（1 例）みられたが、いずれも偽陽性と考えられた。

PR 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1、2、6 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.8、2.2、2.8 及び 3.0 ms であった。PR 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の平均値は、本剤 1、2 及び 6 mg 群でそれぞれ-0.2、-0.8 及び-0.2 ms であった。PR 間隔が外れ値となった被験者はみられなかった。

QRS 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1、2、6 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.1、0.6、0.7 及び-0.5 ms であった。QRS 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の平均値は、本剤 1、2 及び 6 mg 群でそれぞれ 0.4、1.1 及び 1.2 ms であった。QRS 間隔が外れ値となった被験者はみられなかった。

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1、2、6 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-4.5、-4.8、-3.0 及び-6.9 ms であった。QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の平均値は、本剤 1、2 及び 6 mg 群でそれぞれ 2.4、2.1 及び 3.9 ms であった。

治験薬投与後のQTcI間隔が500 ms超、及びQTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量が60 ms超の被験者はみられなかった。QTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量が30 ms超60 ms以下の被験者は、本剤1 mgで1例、本剤6 mg群で2例モキシフロキサシン群で1例、及びプラセボ群で1例みられたが、これらは偶発的な変動と考えられた。

治験薬投与後にU波が波形異常となった被験者はみられなかった。

治験薬投与後の形態学的変化は、ST低下及びT波の波形異常とした。ST低下が本剤各群に各1例みられ、T波の波形異常が本剤2 mg群で2例にみられた。これらの形態学的変化は有害事象と判定されず、バイタルサインの異常もみられなかった。

表2.7.6.12-5　各心電図パラメータの時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値及びカテゴリカル解析

	本剤1 mg (N=51)	本剤2 mg (N=47)	本剤6 mg (N=49)	モキシフロキサシン (N=50)	プラセボ (N=50)
心拍数 (bpm) [a]	0.0	1.4	0.8	1.0	1.8
頻脈 N (%)	0	2 (4%)	1 (2%)	0	0
徐脈 N (%)	1 (2%)	0	0	1 (2%)	1 (2%)
PR間隔 (ms) [a]	2.8	2.2	2.8	0.4	3.0
PR間隔外れ値 N (%)	0	0	0	0	0
QRS間隔 (ms)[a]	-0.1	0.6	0.7	-0.4	-0.5
QRS間隔外れ値 N (%)	0	0	0	0	0
QT間隔 (ms)[a]	-4.9	-8.2	-4.7	1.4	-10.6
QT間隔 new > 500 ms N (%)	0	0	0	0	0
QTcI間隔 (ms)[a]	-4.5	-4.8	-3.0	3.8	-6.9
QTcI間隔 new >500 ms N (%)	0	0	0	0	0
QTcI間隔 new >480 ms N (%)	0	0	0	0	0
QTcI間隔 new 30-60 ms [a] N (%)	1 (2%)	0	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)
QTcI間隔 new >60 ms [a] N (%)	0	0	0	0	0
QTcF間隔 (ms) [a]	-4.7	-5.1	-2.6	3.4	-6.7
QTcF間隔 new >500 ms N (%)	0	0	0	0	0
QTcF間隔 new >480 ms N (%)	0	0	0	0	0
QTcF間隔 new 30-60 ms [a] N (%)	1 (2%)	0	2 (4%)	1 (2%)	0
QTcF間隔 new >60 ms [a] N (%)	0	0	0	0	0
QTcB間隔 (ms) [a]	-4.7	-3.6	-1.7	4.4	-4.8
QTcB間隔 new >500 ms N (%)	0	0	0	0	0
QTcB間隔 new >480 ms N (%)	0	0	0	0	0
QTcB間隔 new 30-60 ms [a] N (%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	6 (12%)	1 (2%)
QTcB間隔 new >60 ms [a] N (%)	0	0	0	0	0
New U波波形異常 N (%)	0	0	0	0	0
New ST低下 N (%)	1 (2%)	1 (2.1%)	1 (2%)	0	0
New T波波形異常 N (%)	0	2 (4.3%)	0	1 (2%)	1 (2%)
New 2度及び3度心ブロック 完全RBBB & LBBB, MI N (%)	0	0	0	0	0

Bpm：beats per minute、ms：milliseconds、QTcI：個体別補正法を用いて心拍数で補正されたQT間隔、QTcB：Bazett法を用いて心拍数で補正されたQT間隔、QTcF：Fridericia法を用いて心拍数で補正されたQT間隔、RBBB：右脚ブロック、LBBB：左脚ブロック、MI：心筋梗塞、"new"はベースライン後にみられた症例、PR間隔外れ値：PR間隔が200 ms超かつベースラインからの変化率が25%超、QRS間隔外れ値：QRS間隔が100 ms超かつベースラインからの変化率が25%超
a ベースラインからの変化量

③ 性別での解析

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差について、性別の効果は有意ではなかった（p>0.05）。

④ 薬物動態／薬力学的作用

本剤 1、2 及び 6 mg 群のラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差について、薬物動態／薬力学的作用モデルの結果をそれぞれ表 2.7.6.12-6 及び表 2.7.6.12-7 に、散布図をそれぞれ図 2.7.6.12-2 及び図 2.7.6.12-3 に示した。

ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差について、薬物動態／薬力学的作用モデルでの解析の結果、傾きは負方向であり、心室再分極に対する本剤の影響がないことが示された。

Cmax における QTcI 間隔の平均値及び片側 95%CI の上限は、臨床用量である本剤 1 mg 群ではそれぞれ2.7110及び3.7542 msであった。本剤2 mg群ではそれぞれ2.1496及び3.2605 ms、本剤 6 mg 群ではそれぞれ 0.0779 及び 1.9490 ms であった。また、1-アミノインダンについても、ラサギリンと同様の結果であった。

表 2.7.6.12-6　ラサギリンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差（線形混合効果モデル）

QT Parameter	Overall Model Fit	傾き	標準誤差		p 値	
QTcI	< 0.0001	-0.0743	0.0254		0.0035	
QTcF	< 0.0001	-0.0571	0.0262		0.0291	
QTcB	< 0.0001	-0.0893	0.0345		0.0097	
QT	< 0.0001	0.0163	0.0470		0.7288	
	本剤 1 mg		本剤 2 mg		本剤 6 mg	
QT Parameter	C_{max} (5.42 ng/ml) における推定値	95% CI 上限	C_{max} (12.98 ng/ml) における推定値	95% CI 上限	C_{max} (40.88 ng/ml) における推定値	95% CI 上限
QTcI	2.7110	3.7542	2.1496	3.2605	0.0779	1.9490
QTcF	2.5295	3.5718	2.0975	3.2116	0.5031	2.4132
QTcB	1.3076	2.3616	0.6323	1.8070	-1.8597	0.4977
QT	4.8526	6.8074	4.9758	7.0542	5.4302	8.9048

表2.7.6.12-7　1-アミノインダンの血漿中濃度とQTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差（線形混合効果モデル）

QT Parameter	Overall Model Fit	傾き	標準誤差		p 値	
QTcI	< 0.0001	-0.0505	0.0684		0.4607	
QTcF	< 0.0001	-0.0638	0.0700		0.3620	
QTcB	< 0.0001	-0.0861	0.0867		0.3206	
QT	< 0.0001	0.0886	0.1265		0.4838	
	本剤 1 mg		本剤 2 mg		本剤 6 mg	
QT Parameter	C_{max} (2.17 ng/ml) における推定値	95% CI 上限	C_{max} (5.04 ng/ml) における推定値	95% CI 上限	C_{max} (15.08 ng/ml) における推定値	95% CI 上限
QTcI	2.9899	4.0818	2.8451	3.8847	2.3385	3.8656
QTcF	2.8138	3.9124	2.6352	3.6745	1.9944	3.5408
QTcB	1.7185	2.8507	1.4714	2.5216	0.6069	2.3713
QT	4.5612	6.6091	4.8156	6.7680	5.7054	8.5509

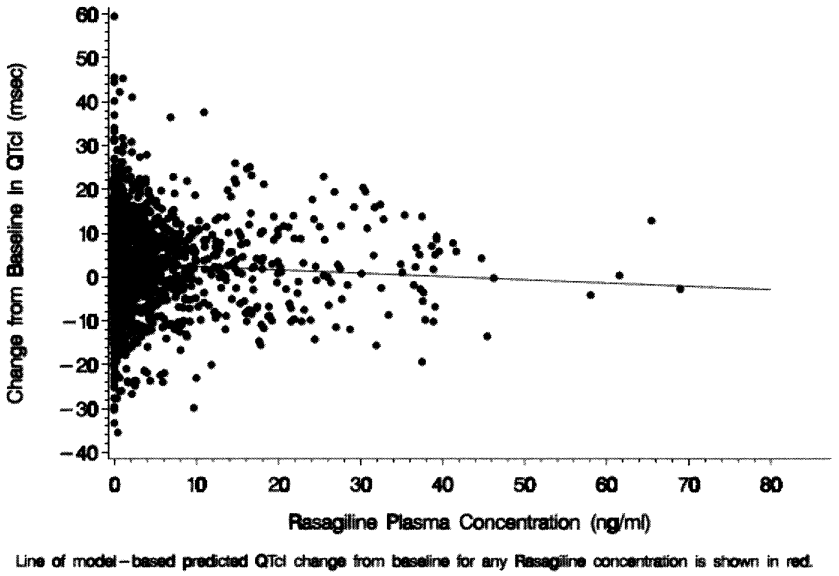


図 2.7.6.12-2　ラサギリンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差との散布図

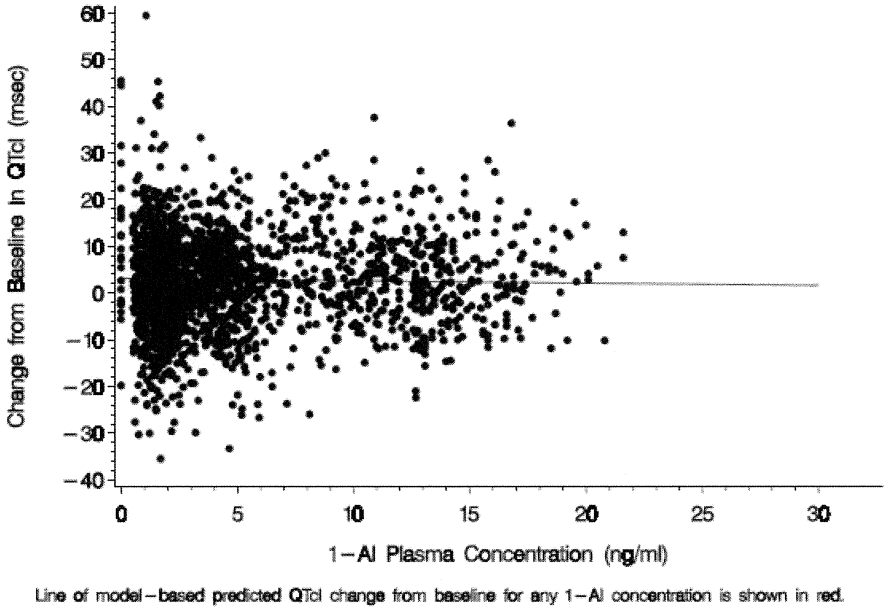


図2.7.6.12-3　1-アミノインダンの血漿中濃度とQTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差の散布図

3）薬物動態の評価

① ラサギリン

本剤1、2又は6 mgを投与したときの投与最終日におけるラサギリンの血漿中濃度推移を図2.7.6.12-4に、薬物動態学的パラメータを表2.7.6.12-8に示した。

本剤投与後のラサギリンの血漿中濃度は速やかな増加がみられ、Tmaxの中央値はいずれの群においても約0.5 hrであった。T1/2の平均値は、本剤1 mg群と比較して本剤2及び6 mg群で延長がみられ、1.80～6.93 hrであった。ラサギリンの血漿中濃度は用量の増加とともに増加がみられた。Cmaxは用量比例的な増加がみられたが、AUC0-tauは本剤1及び2 mg群で用量比例性はみられなかった。

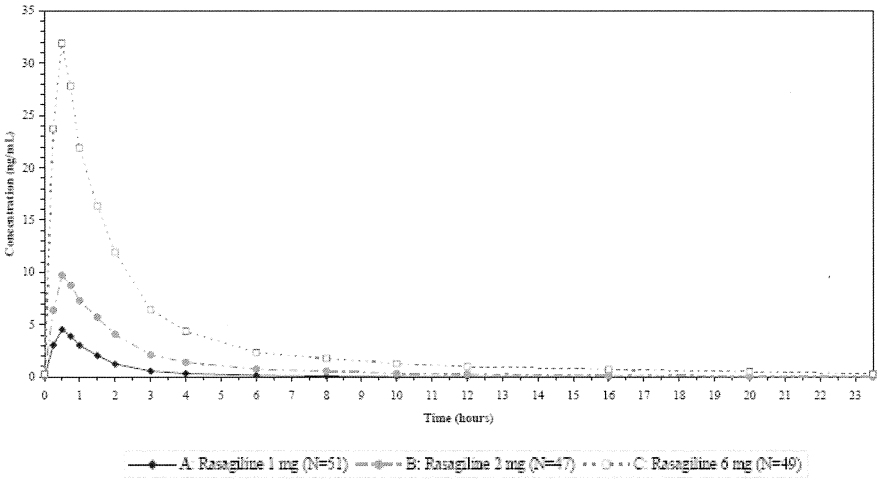


図2.7.6.12-4　ラサギリンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.6.12-8　ラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	Treatment A: 本剤 1 mg (N=51)	Treatment B: 本剤 2 mg (N=47)	Treatment C: 本剤 6 mg (N=49)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	7.32 (3.20)	23.38 (7.79)	77.86 (22.52)
AUC_{0-tau} (ng·hr/mL)	7.62 (3.28)	23.87 (7.83)	78.28 (22.45)
C_{max} (ng/mL)	5.42 (1.66)	12.98 (5.79)	40.88 (14.27)
C_{min} (ng/mL)	0.00 (0.00)	0.01 (0.05)	0.25 (0.26)
T_{max} (hr) [a]	0.50 (0.25–1.50)	0.52 (0.25–2.00)	0.50 (0.25–2.00)
Kel (1/hr)	0.6568 (0.40)	0.1987 (0.13)	0.1160 (0.06)
$T_{1/2}$ (hr)	1.80 (1.88) [b]	4.98 (3.27) [c]	6.93 (2.12)
CL/F (L/hr)	154.49 (61.90)	91.86 (28.59)	82.17 (20.66)
V_z/F (L)	353.75 (323.57)	849.48 (1611.81)	813.77 (329.37)

平均値（標準偏差）
a 中央値（最小値-最大値）
b N=50
c N=45

② 1-アミノインダン

本剤 1、2 又は 6 mg を投与したときの投与最終日における 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-5 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.12-9 に示した。

T_{max} の中央値及び $T_{1/2}$ の平均値は各群で同程度であった。1-アミノインダンの血漿中濃度は用量の増加とともに増加がみられた。C_{max} 及び AUC_{0-tau} は用量比例的な増加がみられた。

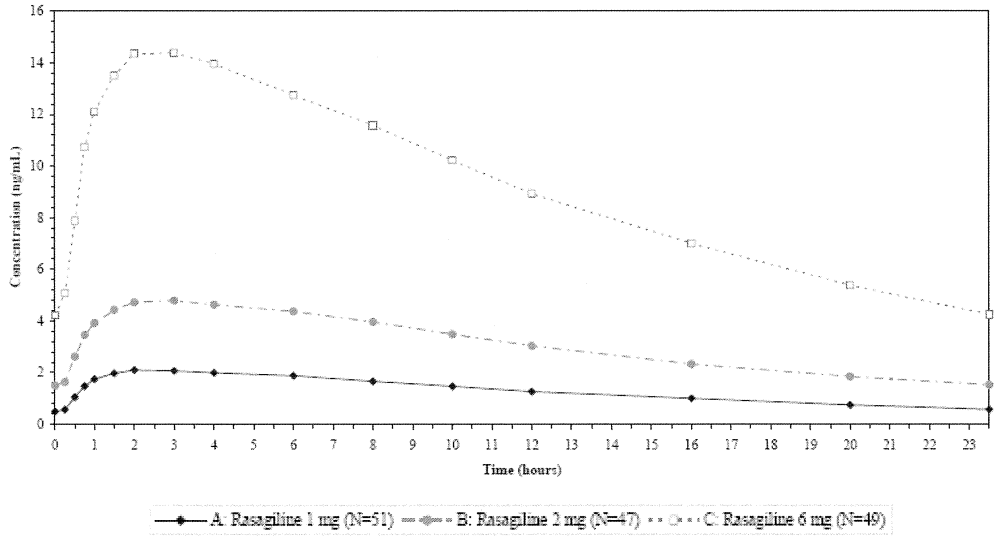


図 2.7.6.12-5　1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.6.12-9　1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

	Treatment A: 本剤 1 mg (N=51)	Treatment B: 本剤 2 mg (N=47)	Treatment C: 本剤 6 mg (N=49)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	30.59 (8.13)	72.87 (13.59)	215.27 (46.32)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·hr/mL)	31.15 (7.95)	73.61 (13.78)	217.35 (46.93)
C_{max} (ng/mL)	2.17 (0.37)	5.04 (0.86)	15.08 (2.76)
C_{min} (ng/mL)	0.45 (0.39)	1.42 (0.40)	3.95 (1.32)
T_{max} (hr) [a]	2.00 (0.52 – 6.00)	2.05 (0.75 – 8.00)	2.00 (0.75 – 4.00)
Kel (1/hr)	0.0625 (0.02)	0.0631 (0.01)	0.0673 (0.01)
$T_{1/2}$ (hr)	11.95 (3.31)	11.31 (1.98)	10.67 (2.01)

平均値（標準偏差）
a 中央値（最小値-最大値）

4）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.12-10 に示した。

本治験では、72 例 178 件の有害事象がみられた。有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群 25.5%（13/51 例）、2 mg 群 32.7%（16/49 例）、6 mg 群 28.6%（14/49 例）、プラセボ群 36.0%（18/50 例）、モキシフロキサシン群 21.6%（11/51 例）であった。器官別大分類の「神経系障害」の有害事象の発現頻度がいずれの群においても最も高かった。頭痛は、本剤 1 mg 群 11.8%（6/51 例）、2 mg 群 16.3%（8/49 例）、6 mg 群 14.3%（7/49 例）、プラセボ群 16.0%（8/50 例）、モキシフロキサシン群 7.8%（4/51 例）であった。浮動性めまいは、本剤 2 mg 群 4.1%（2/49 例）、6 mg 群 6.1%（3/49 例）、プラセボ群 10.0%（5/50 例）、モキシフロキサシン群 2.0%（1/51 例）であった。その他の「神経系障害」の有害事象は、いずれの群においても 1 例のみの発現であった。

有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.12-10　有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg (N=51)	本剤 2 mg (N=49)	本剤 6 mg (N=49)	プラセボ (N=50)	モキシフロキサシン (N=51)
有害事象発現件数	34	39	46	38	21
1 件以上有害事象が発現した被験者数	13 (25.5%)	16 (32.7%)	14 (28.6%)	18 (36.0%)	11 (21.6%)
心臓障害			1 (2.0%)		
動悸			1 (2.0%)		
耳および迷路障害			1 (2.0%)		
耳鳴			1 (2.0%)		
眼障害	2 (3.9%)				1 (2.0%)
眼の異常感	1 (2.0%)				
眼痛					1 (2.0%)
流涙増加	1 (2.0%)				
眼充血	1 (2.0%)				
胃腸障害	4 (7.8%)	7 (14.3%)	6 (12.2%)	5 (10.0%)	2 (3.9%)
下腹部痛					1 (2.0%)
上腹部痛	2 (3.9%)	4 (8.2%)	2 (4.1%)	4 (8.0%)	
下痢		1 (2.0%)	3 (6.1%)		
痔核			1 (2.0%)		
悪心	1 (2.0%)	2 (4.1%)	2 (4.1%)		1 (2.0%)
胃不快感	1 (2.0%)		1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
嘔吐	1 (2.0%)	3 (6.1%)			
全身障害および投与局所様態	4 (7.8%)	3 (6.1%)	1 (2.0%)	6 (12.0%)	3 (5.9%)
無力症				1 (2.0%)	
胸部不快感	1 (2.0%)	1 (2.0%)			1 (2.0%)
胸痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (4.0%)	
悪寒				1 (2.0%)	
冷感				1 (2.0%)	
熱感	2 (3.9%)	2 (4.1%)		1 (2.0%)	
びくびく感					1 (2.0%)
疼痛		1 (2.0%)			
腫脹				1 (2.0%)	
血管穿刺部位疼痛					1 (2.0%)
感染症および寄生虫症	1 (2.0%)	1 (2.0%)		1 (2.0%)	2 (3.9%)
真菌感染					1 (2.0%)
ウイルス性胃腸炎					1 (2.0%)
鼻咽頭炎		1 (2.0%)			
咽頭炎	1 (2.0%)				
上気道感染				1 (2.0%)	
傷害、中毒および処置合併症				2 (4.0%)	
挫傷				2 (4.0%)	
臨床検査	1 (2.0%)			1 (2.0%)	
血中カリウム増加				1 (2.0%)	
ヘモグロビン減少	1 (2.0%)				
代謝および栄養障害		1 (2.0%)			
食欲不振		1 (2.0%)			
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0%)	3 (6.1%)	4 (8.2%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)
関節痛			2 (4.1%)		
背部痛	1 (2.0%)	2 (4.1%)		1 (2.0%)	1 (2.0%)
筋骨格系胸痛		1 (2.0%)			1 (2.0%)
頚部痛		1 (2.0%)			
四肢痛			2 (4.1%)	1 (2.0%)	

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、総括報告書（5.3.4.1-1）Post-Text Table 25 から引用

表 2.7.6.12-10　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg (N=51)	本剤 2 mg (N=49)	本剤 6 mg (N=49)	プラセボ (N=50)	モキシフロキサシン (N=51)
神経系障害	6 (11.8%)	10 (20.4%)	8 (16.3%)	11 (22.0%)	6 (11.8%)
平衡障害			1 (2.0%)		
浮動性めまい		2 (4.1%)	3 (6.1%)	5 (10.0%)	1 (2.0%)
頭痛	6 (11.8%)	8 (16.3%)	7 (14.3%)	8 (16.0%)	4 (7.8%)
感覚鈍麻			1 (2.0%)		
錯感覚			1 (2.0%)		
精神運動亢進					1 (2.0%)
失神				1 (2.0%)	
振戦			1 (2.0%)		
視野欠損				1 (2.0%)	
妊娠、産褥および周産期の状態			1 (2.0%)		
妊娠			1 (2.0%)		
精神障害		1 (2.0%)	1 (2.0%)		1 (2.0%)
抑うつ気分		1 (2.0%)			1 (2.0%)
不眠症			1 (2.0%)		
生殖系および乳房障害	3 (5.9%)	1 (2.0%)	2 (4.1%)		1 (2.0%)
月経困難症	3 (5.9%)	1 (2.0%)	2 (4.1%)		1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
咳嗽	1 (2.0%)				
呼吸困難				1 (2.0%)	
しゃっくり	1 (2.0%)				
鼻閉				1 (2.0%)	
咽喉頭疼痛		1 (2.0%)			1 (2.0%)
鼻漏			1 (2.0%)		
皮膚および皮下組織障害	3 (5.9%)		2 (4.1%)	1 (2.0%)	
冷汗	1 (2.0%)				
逆むけ	1 (2.0%)				
多汗症	1 (2.0%)			1 (2.0%)	
発疹			1 (2.0%)		
皮膚灼熱感			1 (2.0%)		
血管障害			1 (2.0%)		
潮紅			1 (2.0%)		

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、総括報告書（5.3.4.1-1）Post-Text Table 25 から引用

② 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

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表 2.7.6.12-11 に示した。

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は、本剤 1 mg 群 19.6%（10/51 例）、2 mg 群 26.5%（13/49 例）、6 mg 群 20.4%（10/49 例）、プラセボ群 30.0%（15/50 例）、モキシフロキサシン群 15.7%（8/51 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程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.12-11　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

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg (N=51)	本剤 2 mg (N=49)	本剤 6 mg (N=49)	プラセボ (N=50)	モキシフロキサシン (N=51)
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	10 (19.6%)	13 (26.5%)	10 (20.4%)	15 (30.0%)	8 (15.7%)
心臓障害			1 (2.0%)		
動悸			1 (2.0%)		
耳および迷路障害			1 (2.0%)		
耳鳴			1 (2.0%)		
眼障害	2 (3.9%)				
眼の異常感	1 (2.0%)				
流涙増加	1 (2.0%)				
眼充血	1 (2.0%)				
胃腸障害	4 (7.8%)	7 (14.3%)	5 (10.2%)	5 (10.0%)	2 (3.9%)
下腹部痛					1 (2.0%)
上腹部痛	2 (3.9%)	4 (8.2%)	1 (2.0%)	4 (8.0%)	
下痢		1 (2.0%)	3 (6.1%)		
悪心	1 (2.0%)	2 (4.1%)	2 (4.1%)		
胃不快感	1 (2.0%)		1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
嘔吐	1 (2.0%)	3 (6.1%)			
全身障害および投与局所様態	4 (7.8%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	5(10.0%)	1 (2.0%)
無力症				1 (2.0%)	
胸部不快感	1 (2.0%)	1 (2.0%)			
胸痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (4.0%)	
悪寒				1 (2.0%)	
冷感				1 (2.0%)	
熱感	2 (3.9%)	1 (2.0%)		1 (2.0%)	
びくびく感					1 (2.0%)
代謝および栄養障害		1 (2.0%)			
食欲不振		1 (2.0%)			
筋骨格系および結合組織障害		1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	
頚部痛		1 (2.0%)			
四肢痛			1 (2.0%)	1 (2.0%)	
神経系障害	6 (11.8%)	10 (20.4%)	7 (14.3%)	10 (20.0%)	6 (11.8%)
平衡障害			1 (2.0%)		
浮動性めまい		2 (4.1%)	3 (6.1%)	4 (8.0%)	1 (2.0%)
頭痛	6 (11.8%)	8 (16.3%)	6 (12.2%)	7 (14.0%)	4 (7.8%)
錯感覚			1 (2.0%)		
精神運動亢進					1 (2.0%)
失神				1 (2.0%)	
振戦			1 (2.0%)		
精神障害		1 (2.0%)	1 (2.0%)		1 (2.0%)
抑うつ気分		1 (2.0%)			1 (2.0%)
不眠症			1 (2.0%)		
生殖系および乳房障害			1 (2.0%)		
月経困難症			1 (2.0%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1 (2.0%)	
呼吸困難				1 (2.0%)	
皮膚および皮下組織障害	2 (3.9%)		1 (2.0%)	1 (2.0%)	
冷汗	1 (2.0%)				
多汗症	1 (2.0%)			1 (2.0%)	
発疹			1 (2.0%)		
血管障害			1 (2.0%)		
潮紅			1 (2.0%)		

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted] TVP-1012-121 (TQT) Incidence of Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Maximal Relation MedDRA version[redacted]（5.3.5.4-9）から引用

③ 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。治験薬投与中止に至った有害事象が本剤2 mg群の2例に発現した。1例は抑うつ気分、1例は筋骨格系胸痛、背部痛及び疼痛であった。治験薬との因果関係について、抑うつ気分は関連あり、他の有害事象は関連なしと判定された。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

その他、本剤6 mg群の1例は、治験薬投与終了後の妊娠検査が陽性となった。当該被験者は[redacted]年[redacted]月に健康児を出産した。その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降、追跡不能となった。

また、プラセボ群の1例で後観察期に失神が発現した。程度は中等度であり、臨床的に問題ないと判断され、治験を継続した。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 心電図

12誘導心電図（安全性12誘導心電図）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。

⑦ 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。

（3）結論

QTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の両側90%CIの上限は、いずれの本剤群においてもすべての評価時点で10 ms未満であった。モキシフロキサシン群では、プラセボ群との群間差の両側90%CIの下限が少なくとも1時点で5 msを超え、分析感度があることが示された。本剤は、心拍数、PR間隔、QRS間隔及び形態学的変化への明らかな影響はみられなかった。また、薬物動態／薬力学的作用の解析では血漿中濃度とQTcI間隔には負の関連がみられ、本剤は心室再分極に影響を及ぼさないことが示された。

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）

：添付資料番号 5.3.4.1-2（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 健康成人男性に TVP-1012（以下、本剤）1、2 mg 又はセレギリン 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した後のチラミン 50、100、200、400 又は 800 mg 経口投与による収縮期血圧への影響を検討する。 副目的： · 血小板 MAO-B 活性及びジヒドロキシフェニルグリコール（DHPG）の血漿中濃度により、本剤及びセレギリンの MAO-A 活性への影響を検討する。 · ラサギリン、1-アミノインダン及びチラミンの血漿中濃度を検討する。 · 本剤又はセレギリンの単独投与及びチラミンの用量を漸増して併用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、二重盲検、プラセボ対照、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 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 40 歳以下の健康成人 (2)　性別：男性 (3)　人種：白人 (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)　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 (6)　30 分安静後、臥位収縮期血圧を 5 分間隔で 30 分以上測定し、3 回連続の測定値の変動が 5 mmHg 以内の者 (7)　24 時間測定した心電図が正常な者 (8)　非喫煙者又は治験開始前 6 ヵ月以上禁煙しており、治験期間中も禁煙可能である者 (9)　食習慣が正常である者 (10)　少なくとも治験薬初回投与前 1 週間から治験薬最終投与後 2 週間まで、チーズ、ニシン、レバー、チョコレート、サラミ、ハム、ナッツ、アルコール、イースト及びイーストを含む製品、ソラマメ、バナナ、柑橘類及びカフェインの摂取を控える者 (11)　同意説明文書に署名できる者 (12)　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

表 2.7.6.13-1　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)　内科的疾患／精神疾患又は手術の既往歴や症状がある者で、治験責任医師により、リスクがある又は治験薬投与にあたり変更が生じる可能性があると判断された者 (2)　急性若しくは慢性の全身性疾患、又は障害を有する者 (3)　薬剤に対して過敏症の既往歴がある者（異常薬物反応、特異体質又は喘息） (4)　鎮静薬、睡眠薬、精神安定剤又はその他の依存性薬剤を常用している者 (5)　徴候、症状及び臨床検査に臨床的に問題がある異常を有する者 (6)　24 時間測定した心電図で心室性期外収縮が認められる者 (7)　アルコール、大麻、アヘン若しくはコカイン依存傾向（既往歴、急性又は慢性的な濫用）がある者、又は喫煙者 (8)　茶、コーヒー、チョコレート又はカフェインを含む飲料を過剰に摂取している者（1 日あたりのカフェイン摂取量が 1 カップ又は約 100 mg を超える） (9)　HIV、HBs 又は HCV 検査で陽性である者 (10)　治験開始前 1 年以内に血液製剤又は血漿製剤を投与された者 (11)　治験開始前 3 ヵ月以内に献血を行った者、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 (12)　血圧が不安定な者 (13)　治験開始前 3 ヵ月以内に肝ミクロソーム酵素誘導又は阻害作用を有する薬剤を投与された者 (14)　治験期間中に治験手順に従う又は協力する可能性が低いと治験責任医師により判断された者 (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 (16)　緊急時に連絡がとれない者
計画被験者数	27 例
投与方法・投与量及び投与期間	〔第 1 期〕 Day1～10 にプラセボを単盲検下で絶食後に投与し、Day8～10 にチラミンを以下に示すとおり、単盲検下で絶食後に投与した。 Day8：プラセボ投与 30 分後にチラミン 50 mg（50 mg の 1 カプセル）を投与 Day9：プラセボ投与 30 分後及び 3.5 時間後に、チラミン 100 mg（50 mg の 2 カプセル）及び 200 mg（200 mg の 1 カプセル）をそれぞれ投与 Day10：プラセボ投与 30 分後及び 3.5 時間後に、チラミン 400 mg（200 mg の 2 カプセル）及び 800 mg（200 mg の 4 カプセル）をそれぞれ投与 〔第 2 期〕 Day1～10 に本剤、セレギリン又はプラセボを以下に示すとおり、二重盲験下で絶食後に投与した。 Group 1：本剤 1 mg を 6 例に、プラセボを 3 例に 1 日 1 回投与 Group 2：本剤 2 mg を 6 例に、プラセボを 3 例に 1 日 1 回投与 Group 3：セレギリン 10 mg（5 mg の 2 錠）を 6 例に、プラセボを 3 例に 1 日 1 回投与 第 1 期と同様、Day8、9、10 にチラミンを以下に示すとおり絶食後に投与した。 Day8：本剤、セレギリン又はプラセボ投与 30 分後にチラミン 50 mg を投与 Day9：本剤、セレギリン又はプラセボ投与 30 分後及び 3.5 時間後に、チラミン 100 mg 及び 200 mg をそれぞれ投与 Day10：本剤、セレギリン又はプラセボ投与 30 分後及び 3.5 時間後に、チラミン 400 mg 及び 800 mg をそれぞれ投与 第 1 期と第 2 期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

表 2.7.6.13-1　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

	Screening	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11[6]	Follow up[7]
入院		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
既往歴	X													
治験薬投与[1]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
チラミン投与										X	X	X		
食事[2]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
身体所見	X													X
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X		X[8]	X[8]	X[8]	X[8]	X[8]	X[8]	X[8]	X[9]	X[10]	X[10]		X
心電図[3]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
臨床検査	X		X										X	X
薬力学的作用のための検体採取（チラミンの血漿中濃度）[4]										X	X	X		
薬物動態のための検体採取（ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度）[5]			X	X						X	X	X		
薬力学的作用のための検体採取（DHPG の血漿中濃度）										X[11]				
薬力学的作用のための検体採取（血小板 MAO-B 活性）									X[12]					
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

1. 第 1 期は、プラセボを投与した。第 2 期は、本剤、セレギリン又はプラセボを投与した。
2. Day1～7 は、第 1 期及び第 2 期の本剤、セレギリン又はプラセボ投与 1 時間後に朝食、投与 4 時間後に昼食、投与 12 時間後に夕食を摂取した。Day8～10 は、各期とも朝食はなし、投与 6 時間後に昼食、投与 12 時間後に夕食を摂取した。
3. スクリーニングでは 24 時間ホルター心電図を実施した。Day8、9、10 では、12 誘導心電図に加え Continuous ECG を実施した。Day1～7 では、12 誘導心電図を本剤、セレギリン又はプラセボ投与前、投与 1、2、4、8 及び 12 時間後に実施した。Day8 では、12 誘導心電図を本剤、セレギリン又はプラセボ投与前、投与 0.5、3、3.5、6、8 及び 12 時間後に実施し、Continuous ECG を本剤、セレギリン又はプラセボ投与後 3 時間まで実施した。Day9 及び 10 では、12 誘導心電図を本剤、セレギリン又はプラセボ投与前、投与 0.5、3、3.5、6、6.5、8 及び 12 時間後に実施し、Continuous ECG を本剤、セレギリン又はプラセボ投与後 6 時間まで実施した。
4. 薬力学的作用のための検体採取：Day8 のチラミン投与前、本剤、セレギリン又はプラセボ投与 1.5、3.5、4.5 及び 6 時間後、並びに Day9 及び 10 の 1 回目のチラミン投与前、本剤、セレギリン又はプラセボ投与 1.5、3.5（2 回目のチラミン投与前）、4.5 及び 6 時間後に採血した。
5. ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態のための検体採取（Group 1 及び 2 のみ）：第 2 期における Day1 の本剤投与前、投与 0.5、1、2、4、8 及び 12 時間後、Day2 の本剤投与前及び投与 1 時間後、Day8 の本剤投与前、並びに Day9 及び 10 の本剤投与前、投与 0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。
6. 第 1 期と第 2 期の間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
7. 本剤、セレギリン又はプラセボ最終投与 1 週間後に実施した。
8. 本剤、セレギリン又はプラセボ投与前、投与 1、2、4、8 及び 12 時間後に実施した。
9. 本剤、セレギリン又はプラセボ投与 30 分から 3 時間後まで、臥位にて 5 分間隔で実施した（チラミン投与直後から投与 2.5 時間後まで実施した）。
10. 本剤、セレギリン又はプラセボ投与 30 分から 6 時間後まで、臥位にて 5 分間隔で実施した（1 回目のチラミン投与直後から 2 回目のチラミン投与 2.5 時間後まで実施した）。
11. 本剤、セレギリン又はプラセボ投与前に採血した。
12. 本剤、セレギリン又はプラセボ投与 1 時間後に採血した。

表 2.7.6.13-1　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.　薬力学的作用 TYR30（臥位収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇したときのチラミンの用量） チラミン及び DHPG の血漿中濃度、血小板 MAO-B 活性 2.　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 3.　安全性 有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査
解析方法	1.　解析対象集団 「ITT 解析対象集団」は、無作為化されたすべての被験者と定義した。「治験を完了した対象集団」は、治験実施計画書に従って治験を完了したすべての被験者と定義した。 2.　主要評価項目 TYR30 を薬力学的作用として評価した。収縮期血圧の変化量は、チラミンの投与直前（Day8、9 及び 10）と投与後の測定値の差として算出した。以下の基準で主要評価項目を評価した。 1）収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇したときのチラミンの用量 2）収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇又は以下の条件に合致したときのチラミンの用量 ・同一期に 2 回 TYR30 に合致し、かつチラミンの用量が異なる場合、1 回目の TYR30 で心血管系障害がみられず、2 回目でみられた場合は、2 回目のチラミンの用量にて評価した。 ・複数回心血管障害がみられる又は 1 回目の TYR30 で心血管系障害がみられた場合は、1 回目のチラミン用量にて評価した。 ・TYR30 に合致しないが心血管系障害がみられ、かつ心血管系障害がみられたチラミン用量が最高用量であった場合は、当該用量にて評価した。 ・TYR30 に合致せず、心血管系障害もみられない場合、評価を実施しなかった。 (1)　チラミンの影響 TYR30 に合致した被験者の分布を群、チラミンの用量ごとに表に示した。TYR30 に達したときの第 2 期に対する第 1 期のチラミン用量の比として、TYR30 比を算出した。TYR30 比は以下の基準で評価した。 ・TYR30 に合致しない場合は、最高用量にて評価した。 ・TYR30 に合致せず、チラミンの最高用量である 400 mg 及び 800 mg を投与された場合、それぞれ 450 mg 及び 850 mg として評価した。 (2)　収縮期血圧 1）収縮期血圧の上昇（最大値） チラミン投与後、5 分間隔で収縮期血圧の上昇（最大値）を記録した。収縮期血圧の上昇（最大値）が 2 時点以上みられた場合、チラミン投与後から直近の評価時点を収縮期血圧の上昇（最大値）とした。 2）収縮期血圧の低下（最小値） チラミン投与後、5 分間隔で収縮期血圧の低下（最小値）を記録した。収縮期血圧の低下（最小値）が 2 時点以上みられた場合、チラミン投与後から最も後ろの評価時点を収縮期血圧の低下（最小値）とした。 3）収縮期血圧の最大-最小変化 収縮期血圧における最大-最小変化の振幅 4）収縮期血圧の上昇割合 収縮期血圧における最大-最小変化の振幅は収縮期血圧の上昇（最大値）がみられた評価時点で除することにより算出した。 5）収縮期血圧の変化量の AUC 収縮期血圧の変化量の AUC はチラミン投与 1.5 時間後とした。収縮期血圧の低下（最小値）はマイナス値となることもあるとした。 すべての評価項目はチラミンの用量、投与期ごとに表に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	3.　副次評価項目 (1)　薬力学的作用 第 1 期及び第 2 期におけるチラミン及び DHPG の血漿中濃度の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、標準誤差及び範囲）を算出した。血漿中 MAO-B 活性の要約統計量を算出した。 (2)　薬物動態 第 2 期におけるラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ（t_{max}、C_{max} 及び AUC）の要約統計量を算出した。 なお、本剤群（6 例／群）及びチラミンの各用量を投与した被験者数が少なかったため、要約統計量のみ示し、仮説検定は実施しなかった。 (3)　安全性 人口統計学的データ（年齢、体重、身長、性別及び人種）、既往歴、身体所見、併用薬、血圧、有害事象、心電図及び臨床検査を被験者ごとに一覧表にした。血圧、心電図パラメータ及び臨床検査は、要約統計量を算出した。血圧、心電図及び臨床検査の要約統計量は群及び評価時点ごとに示した。血圧、心電図及び臨床検査に関する基準値外の値は、基準値より高値又は低値として示した。 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、発現例数及び発現率を body system 及び preferred terminology 別に示したが、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。 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、被験者の臨床状態の特性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、被験者の臨床状態の特性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、治験薬による事象でないことを説明できる十分な根拠がある場合。 不明（Unknown） 治験との因果関係判定が不可能な場合。
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

27 例が無作為化された。このうち 3 例が治験を中止したため、新たに 3 例が追加された。27 例中 18 例に本剤又はセレギリンが、9 例にプラセボが投与され、全例が治験を完了した。治験を中止した 3 例はいずれも第 1 期でプラセボのみが投与され、中止理由は、個人的な理由（2 例）及び精神病性障害（1 例）であった。

② 解析したデータセット

本剤、セレギリン又はプラセボが 1 回以上投与された 30 例を安全性の解析に、27 例を薬力学的作用及び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

主な人口統計学的特性を表 2.7.6.13-2 に示した。

主な人口統計学的特性について、群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.13-2　主な人口統計学的特性

	本剤 1 mg (n = 6)	本剤 2 mg (n = 6)	セレギリン 10 mg (n = 7)	プラセボ (n = 11)
年齢（歳）	27.2 ± 3.0 (24.0-31.0)	23.0 ± 2.4 (20.0-26.0)	24.1 ± 2.6 (21.0-27.0)	25.5 ± 4.2 (19.0-32.0)
体重 (kg)	74.4 ± 7.4 (64.2-81.6)	69.4 ± 10.2 (61.4-88.0)	75.6 ± 9.2 (66.0-89.0)	75.7 ± 8.5 (59.6-89.2)
身長 (cm)	178.7 ± 4.7 (174-187)	174.8 ± 10.2 (165-190)	180.0 ± 6.5 (172-189)	177.9 ± 7.0 (168-188)

平均値 ± 標準偏差（最小値-最大値）

2）薬力学的作用

① バイタルサインへの影響

各期における収縮期血圧の上昇（最大値）及びその比を表 2.7.6.13-3 に示した。

いずれの群においても、第 1 期の収縮期血圧の上昇（最大値）と比較して、第 2 期では約 20~30%の収縮期血圧の上昇（最大値）がみられた。収縮期血圧に及ぼすチラミンの影響について、群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.13-3　各期における収縮期血圧の上昇（最大値）及びその比

	第 1 期 プラセボ	第 2 期 治験薬投与	第 2 期／第 1 期比
プラセボ	43.0 ± 10.4	45.8 ± 12.1	1.2 ± 0.4
本剤 1 mg	48.8 ± 15.4	53.0 ± 14.5	1.2 ± 0.2
本剤 2 mg	49.8 ± 9.8	53.5 ± 19.7	1.2 ± 0.4
セレギリン 10 mg	44.0 ± 12.5	49.2 ± 14.2	1.3 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差
単位：mmHg

各期におけるチラミン投与後に収縮期血圧の上昇（最大値）がみられるまでの速度及びその比を表 2.7.6.13-4 に示した。

チラミン投与後に収縮期血圧の上昇（最大値）がみられるまでの速度は、変動が大きいものの、プラセボ群と比較して、本剤及びセレギリン群で速かった。

表 2.7.6.13-4　各期におけるチラミン投与後に収縮期血圧の上昇（最大値）がみられるまでの速度及びその比

	第 1 期 プラセボ	第 2 期 治験薬投与	第 2 期／第 1 期比
プラセボ	145.4 ± 105.9	161.3 ± 77.3	1.4 ± 0.9
本剤 1 mg	119.1 ± 40.3	173.8 ± 69.7	1.9 ± 1.5
本剤 2 mg	126.1 ± 55.2	184.5 ± 88.2	1.4 ± 0.5
セレギリン 10 mg	62.4 ± 6.8	91.3 ± 57.2	2.0 ± 1.0

平均値 ± 標準偏差
単位：mmHg/hr

各期における収縮期血圧の変化量の AUC 及びその比を表 2.7.6.13-5 に示した。
各期における収縮期血圧の変化量の AUC について、群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.13-5　各期における収縮期血圧の変化量の AUC 及びその比

	第 1 期 プラセボ	第 2 期 治験薬投与	第 2 期／第 1 期比
プラセボ	86.3 ± 6.7	87.5 ± 9.7	1.0 ± 0.1
本剤 1 mg	85.3 ± 9.6	84.2 ± 5.7	1.0 ± 0.1
本剤 2 mg	94.0 ± 8.4	85.6 ± 11.1	0.9 ± 0.1
セレギリン 10 mg	88.0 ± 2.1	96.7 ± 14.7	1.2 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差
単位：mmHg

TYR30 比（第 1 期の TYR30／第 2 期の TYR30）を表 2.7.6.13-6 に示した。
本剤 1 mg 群の TYR30 比は 1 であり、チラミンに対する感受性の増加はみられなかった。本剤 2 mg 群及びセレギリン 10 mg 群の TYR30 比は、それぞれ 2.7 及び 1.9 でありチラミンに対する感受性の増加がみられた。TYR30 比に群間で有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.13-6　TYR30 比

	TYR30 比
プラセボ	1.0 ± 0.5
本剤 1 mg	1.0 ± 0.05
本剤 2 mg	2.7 ± 1.0
セレギリン 10 mg	1.9 ± 1.2

平均値 ± 標準偏差

② チラミンの血漿中濃度

各期におけるチラミンの血漿中濃度及びその比を表 2.7.6.13-7 及び表 2.7.6.13-8 に示した。
各群及びチラミンの各用量において、チラミンの血漿中濃度の個体間変動及び個体内変動が大きい傾向がみられた。チラミンの血漿中濃度は、プラセボ群では第 1 期及び第 2 期で大きな違いはみられなかったが、本剤群及びセレギリン群の第 2 期で増加した。チラミンの血漿中濃度に及ぼす本剤の影響は用量依存的であり、本剤 2 mg 群とセレギリン 10 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.13-7　各期におけるチラミン投与 1 時間後のチラミンの血漿中濃度及びその比
（チラミン 50 mg 又は 100 mg）

	チラミン 50 mg			チラミン 100 mg		
	P1	P2	Ratio	P1	P2	Ratio
プラセボ (n=9)	1.48 ± 2.95	0.54 ± 0.13	0.98 ± 0.44	1.04 ± 0.71	1.38 ± 1.43	1.61 ± 1.43
本剤 1 mg (n=6)	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00	1.00 ± 0.00	0.61 ± 0.26	5.07 ± 6.25	9.66 ± 12.8
本剤 2 mg (n=6)	0.50 ± 0.00	1.78 ± 1.63	3.56 ± 3.26	0.51 ± 0.02	12.9 ± 6.36	25.4 ± 12.5
セレギリン 10 mg (n=6)	0.50 ± 0.00	4.86 ± 2.72	9.71 ± 5.43	0.71 ± 0.32	17.2 ± 10.2	24.4 ± 13.3

平均値 ± 標準偏差
P1=第 1 期、P2=第 2 期、Ratio=P2/P1 - ratio

表 2.7.6.13-8　各期におけるチラミン投与 1 時間後のチラミンの血漿中濃度及びその比
（チラミン 200 mg 又は 400 mg）

	チラミン 200 mg			チラミン 400 mg		
	P1	P2	Ratio	P1	P2	Ratio
プラセボ (n=9)	3.35 ± 4.07	2.34 ± 1.23	1.68 ± 1.46	19.9 ± 34.8	22.8 ± 23.2	2.80 ± 2.89
本剤 1 mg (n=6)	6.04 ± 3.71	10.1 ± 6.49	2.87 ± 2.89	7.97 ± 3.50	81.3 ± 51.2	11.4 ± 7.17
本剤 2 mg (n=6)	5.48 ± 3.33	34.1 ± 17.7	11.4 ± 11.2	23.1 ± 11.1	93.4 ± 79.7*	3.55 ± 2.57*
セレギリン 10 mg (n=6)	5.60 ± 3.81	44.6 ± 28.4	15.0 ± 17.8	18.4 ± 14.7	100 ± 49.2*	7.02 ± 5.86*

平均値 ± 標準偏差
P1=第 1 期、P2=第 2 期、Ratio=P2/P1 - ratio, *n=4

③ DHPG の血漿中濃度

各期における DHPG（MAO-A により生成されるノルアドレナリンの代謝物）の血漿中濃度及びその比を表 2.7.6.13-9 に示した。

本剤群では、第 1 期と比較して、第 2 期における DHPG の血漿中濃度に大きな違いはみられなかった。一方、セレギリン 10 mg 群では、第 1 期と比較して、第 2 期における DHPG の血漿中濃度のわずかな低下がみられ、MAO-A 活性を阻害する傾向がみられた。

表 2.7.6.13-9　各期における DHPG の血漿中濃度及びその比

	第 1 期 プラセボ	第 2 期 治験薬投与	第 2 期／第 1 期比
プラセボ	897 ± 205	931 ± 157	1.07 ± 0.27
本剤 1 mg	869 ± 143	949 ± 278	1.09 ± 0.26
本剤 2 mg	974 ± 323	945 ± 253	1.01 ± 0.31
セレギリン 10 mg	1039 ± 292	849 ± 195	0.86 ± 0.27

平均値 ± 標準偏差
単位：pg/mL

3）薬物動態

① ラサギリン

Day9 及び 10 におけるラサギリンの主な薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.13-10 及び表 2.7.6.13-11 に示した。

Day9 におけるラサギリンの C_{max} は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 7.49 ng/mL 及び 12.09 ng/mL、Day10 ではそれぞれ 5.82 ng/mL 及び 10.92 ng/mL であった。Day9 及び 10 のいずれにおいても C_{max} の増加は用量比例性をわずかに下回ったが、AUC は本剤 1 mg 群と比較

して、本剤 2 mg 群でそれぞれ約 4.3 倍及び約 4.2 倍増加がみられた。t_{max} は Day9 及び 10 ともに約 40 分であった。

表 2.7.6.13-10　ラサギリンの主な薬物動態学的パラメータ（Day9）

	本剤 1 mg	本剤 2 mg
t_{max} (h)	0.58 ± 0.20	0.58 ± 0.20
C_{max} (ng/mL)	7.49 ± 2.19	12.09 ± 3.88
AUC (ng/mL·h)	5.84 ± 0.98	24.68 ± 6.15

平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.13-11　ラサギリンの主な薬物動態学的パラメータ（Day10）

	本剤 1 mg	本剤 2 mg
t_{max} (h)	0.58 ± 0.20	0.67 ± 0.26
C_{max} (ng/mL)	5.82 ± 2.47	10.92 ± 3.75
AUC (ng/mL·h)	5.51 ± 1.83	23.01 ± 3.40

平均値 ± 標準偏差

② 1-アミノインダン

Day9 及び 10 における 1-アミノインダンの主な薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.13-12 及び表 2.7.6.13-13 に示した。

Day9 における 1-アミノインダンの C_{max} は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 2.51 及び 5.35 ng/mL、Day10 ではそれぞれ 2.37 及び 5.32 ng/mL であった。Day9 及び 10 ともに、C_{max} の増加は用量比例性を示す傾向がみられ、AUC は本剤 1 mg 群と比較して、本剤 2 mg 群でそれぞれ約 2.5 倍及び約 2.6 倍増加がみられた。t_{max} はラサギリンと比較して、いずれの群においても遅くなる傾向がみられた。

表 2.7.6.13-12　1-アミノインダンの主な薬物動態学的パラメータ（Day9）

	本剤 1 mg	本剤 2 mg
t_{max} (h)	1.67 ± 1.33	5.08 ± 3.38
C_{max} (ng/mL)	2.51 ± 0.72	5.35 ± 0.87
AUC (ng/mL·h)	14.81 ± 4.85	37.90 ± 6.54

平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.13-13　1-アミノインダンの主な薬物動態学的パラメータ（Day10）

	本剤 1 mg	本剤 2 mg
t_{max} (h)	2.08 ± 1.56	2.58 ± 1.63
C_{max} (ng/mL)	2.37 ± 0.54	5.32 ± 0.51
AUC (ng/mL·h)	14.21 ± 4.13	36.91 ± 3.96

平均値 ± 標準偏差

4）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.13-14～表 2.7.6.13-17 に示す。

第 1 期について、いずれの群においてもチラミン 400 及び 800 mg を投与したときの有害事象の発現頻度が高い傾向であった。第 2 期についても同様の傾向であった。

最も発現頻度が高かった器官別大分類の有害事象は心臓障害であった。心臓障害のうち、最も発現頻度が高かった有害事象は動悸であった。動悸の発現頻度について、群間で大きな違いはみられなかった。すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であり、高度の有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.13-14　有害事象の発現頻度（プラセボ群）

器官別大分類 基本語	チラミン 0 mg		チラミン 50 mg		チラミン 100 mg		チラミン 200 mg		チラミン 400 mg		チラミン 800 mg	
第 1 期／第 2 期	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
すべての有害事象	1 / 1	20 / 2	3 / 1	1 / 1	5 / 3			1 / 1	6 / 4	4 / 3	4 / 3	9 / 4
心臓障害								1 / 1	3 / 3	1 / 1	3 / 3	6 / 4
心不快感											1 / 1	1 / 1
動悸								1 / 1	3 / 3	1 / 1	2 / 2	5 / 3
胃腸障害		12 / 1		1 / 1						2 / 1		
腹部膨満		1 / 1										
腹痛		2 / 1										
下痢		4 / 1										
口内乾燥		5 / 1								1 / 1		
放屁				1 / 1						1 / 1		
一般・全身障害および投与部位の状態		5 / 1							1 / 1	1 / 1	1 / 1	
胸部不快感									1 / 1	1 / 1		
疲労		5 / 1										
熱感											1 / 1	
感染症および寄生虫症			1 / 1		1 / 1				1 / 1			
鼻炎			1 / 1		1 / 1				1 / 1			
臨床検査			1 / 1		1 / 1							
体温上昇			1 / 1		1 / 1							
神経系障害	1 / 1		1 / 1		2 / 2							1 / 1
浮動性めまい					1 / 1							1 / 1
頭痛	1 / 1		1 / 1		1 / 1							
精神障害		3 / 1			1 / 1				1 / 1			
不眠症		3 / 1							1 / 1			
妄想症					1 / 1							
呼吸器、胸郭および縦隔障害												1 / 1
呼吸困難												1 / 1
血管障害												1 / 1
ほてり												1 / 1

数字は件数／例数
有害事象名：総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15~17 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（5.3.5.4-10）

表 2.7.6.13-15　有害事象の発現頻度（本剤 1 mg 群）

器官別大分類 基本語	チラミン 0 mg		チラミン 50 mg		チラミン 100 mg		チラミン 200 mg		チラミン 400 mg		チラミン 800 mg	
第 1 期／第 2 期	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
すべての有害事象		1 / 1							7 / 3	8 / 4	5 / 3	3 / 2
心臓障害									3 / 3	4 / 4	3 / 3	2 / 2
心不快感									2 / 2	3 / 3	3 / 3	
動悸									1 / 1	1 / 1		2 / 2
胃腸障害									1 / 1	2 / 2		1 / 1
悪心									1 / 1	2 / 2		
口の錯感覚												1 / 1
一般・全身障害および投与部位の状態											1 / 1	
熱感											1 / 1	
神経系障害		1 / 1							2 / 2	2 / 2		
頭痛		1 / 1							2 / 2	2 / 2		
皮膚および皮下組織障害											1 / 1	
多汗症											1 / 1	
血管障害									1 / 1			
末梢冷感									1 / 1			

数字は件数／例数
有害事象名：総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15, 16, 18 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（5.3.5.4-10）

表 2.7.6.13-16　有害事象の発現頻度（本剤 2 mg 群）

器官別大分類 基本語	チラミン 0 mg		チラミン 50 mg		チラミン 100 mg		チラミン 200 mg		チラミン 400 mg		チラミン 800 mg	
第 1 期／第 2 期	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
すべての有害事象		8 / 2		2 / 1		6 / 3	1 / 1	1 / 1	1 / 1	10 / 4	7 / 4	
心臓障害								1 / 1		4 / 3	6 / 4	
動悸								1 / 1		4 / 3	6 / 4	
胃腸障害		3 / 1				3 / 2			1 / 1	3 / 2		
上腹部痛						2 / 2			1 / 1	2 / 2		
悪心		3 / 1				1 / 1				1 / 1		
一般・全身障害および投与部位の状態											1 / 1	
胸部不快感											1 / 1	
神経系障害		1 / 1								1 / 1		
頭痛		1 / 1								1 / 1		
皮膚および皮下組織障害		4 / 1		2 / 1		2 / 1						
紅斑		2 / 1		1 / 1		1 / 1						
そう痒症		2 / 1		1 / 1		1 / 1						
血管障害						1 / 1	1 / 1			2 / 2		
潮紅							1 / 1					
ほてり						1 / 1				1 / 1		
不安定血圧										1 / 1		

数字は件数／例数
有害事象名：総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15, 16, 19 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（5.3.5.4-10）

表 2.7.6.13-17　有害事象の発現頻度（セレギリン 10 mg 群）

器官別大分類 基本語	チラミン 0 mg		チラミン 50 mg		チラミン 100 mg		チラミン 200 mg		チラミン 400 mg		チラミン 800 mg	
第 1 期／第 2 期	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
すべての有害事象	2 / 2	3 / 1	1 / 1	1 / 1		1 / 1		2 / 1	4 / 3	6 / 4	1 / 1	2 / 1
心臓障害									2 / 2	4 / 3		1 / 1
動悸									2 / 2	4 / 3		1 / 1
胃腸障害		3 / 1						1 / 1				
上腹部痛								1 / 1				
便秘		3 / 1										
一般・全身障害および投与部位の状態									1 / 1			
疲労									1 / 1			
感染症および寄生虫症	1 / 1											
鼻炎	1 / 1											
神経系障害	1 / 1		1 / 1	1 / 1		1 / 1		1 / 1	1 / 1	2 / 2	1 / 1	1 / 1
浮動性めまい									1 / 1			1 / 1
頭痛	1 / 1		1 / 1					1 / 1		1 / 1	1 / 1	
失神				1 / 1		1 / 1				1 / 1		

数字は件数／例数
有害事象名：総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15, 16, 20 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（5.3.5.4-10）

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

重篤な有害事象が 1 例に 1 件（妄想症）発現した。当該事象は、第 1 期の Day9 に発現した。被験者は精神科病棟に 3 週間入院した。被験者にはプラセボ及びチラミン 50 mg のみが投与された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。本事象に関連する既往歴がなかったため、当該事象についてさらなる考察はできなかった。

その他、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

臨床検査について、チラミン及びチラミンと治験薬投与後に AST 又は ALT の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。また、B 型及び C 型肝炎又は HIV 検査は、いずれの被験者も陰性であった。

④ バイタルサイン

バイタルサインについて、スクリーニング時及び治験終了時で大きな違いはみられなかった。また、各期の 1～7 日目のバイタルサインについて、群間及び投与期間で大きな違いはみられなかった。

⑤ 身体所見

スクリーニング時、治験期間中及び治験終了時に、臨床的に問題となる所見はみられなかった。

⑥ 心電図

心電図について、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。

（3）結論

本剤1及び2 mgの忍容性は良好であり、本剤投与に起因する明らかな有害事象はみられなかった。本剤の忍容性は、プラセボ又はセレギリン10 mgと同程度であった。チラミン及びチラミンと治験薬投与後にAST又はALTの増加がみられたが、臨床的に意義のある変化はみられず、無処置にて回復した。バイタルサイン、心電図パラメータ及び他の臨床検査パラメータにも特定の影響はみられなかった。最も発現頻度が高かった有害事象は、昇圧薬でよくみられる動悸であり、これはチラミンの作用によるものと考えられた。

チラミン併用投与による収縮期血圧上昇について、群間で大きな違いはみられなかった。TYR30比について、プラセボ群及び本剤1 mg群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤2 mg群とセレギリン10 mg群ではチラミンに対する感受性の上昇がみられた。

チラミンの血漿中濃度に及ぼす曝露増加作用は、本剤2 mg群とセレギリン10 mg群で同程度であり、末梢における分解阻害によるものと考えられた。

本剤2 mg及びセレギリン10 mgの影響は同程度と考えられることから、以降の臨床試験では、チラミンに関する制限を設定することなく、本剤2 mg／日の投与が可能と考える。

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）

：添付資料番号 5.3.4.1-3（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： TVP-1012（以下、本剤）とチラミンを併用投与したときのチラミン感受性に基づく MAO-B に対する本剤の選択性を検討する。 副目的： 本剤を投与したときの立位血圧及び脈拍数を検討する。
治験デザイン	単施設、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
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) 性別：不問 (2) 年齢：40 歳以上 70 歳以下 (3) BMI：19.0～30.0 kg/m^2 (4) 同意説明文書に署名する意思がある者 (5) 治験実施計画書に規定されている期間入院する意思のある者 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) チラミンの初回投与前 8 週間以内に、治験責任医師により臨床的に問題のある疾患を有すると判断された者 (2) チラミンの初回投与前 8 週間以内に、治験責任医師により臨床的に問題となる手術が必要と判断された者 (3) スクリーニング時に臨床的に問題となる異常が認められた者 (4) 治験責任医師により、安全性及び治験完了に影響を及ぼす何らかの理由を有すると判断された者 (5) 臨床的に問題となる臨床検査値異常がある者 (6) スクリーニング時に B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 検査が陽性であった者 (7) 10 分以内に 3 回連続測定した臥位収縮期及び拡張期血圧の平均値がそれぞれ 140 mmHg 及び 90 mmHg を超える、又は血圧が不安定（臥位収縮期血圧の最高血圧と最低血圧の差が 10 mmHg を超える）であった者 (8) スクリーニング時の自転車運動負荷試験で、治験責任医師により臨床的に問題のある心電図異常、バイタルサイン異常若しくは心血管症状を有すると判断された者、又は何らかの心血管症状の基礎疾患が示唆された者 (9) スクリーニング前 1 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴を有する者 (10) スクリーニング前 6 ヵ月以内に、定期的に 24 単位／週を超えるアルコールを摂取していた者（1 単位=ワイン 150 mL、ビール 360 mL、40%アルコール 45 mL）

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	(11) スクリーニング前 3 ヵ月以内に大麻等のソフトドラッグを使用した者、スクリーニング前 1 年以内にコカイン、フェンシクリジン及びクラック等のハードドラッグを使用した者、又はスクリーニング時の尿中薬物若しくはアルコール検査が陽性であった者 (12) 本剤、フェネルジン、チラミン又はその他の関連薬剤に対してアレルギー反応の既往歴を有する者 (13) チラミンの初回投与前 30 日以内に、肝臓での薬物代謝を誘導又は阻害する薬剤（誘導薬：バルビツレート、カルバマゼピン、フェニトイン、グルココルチコイド、オメプラゾール、グリセオフルビン等、阻害薬：シメチジン、シプロフロキサシン、フルボキサミン、フラフィリン、メトズサレン、ジルチアゼム、マクロライド、イミダゾール、神経弛緩薬、ベラパミル、フルオロキノロン、抗ヒスタミン薬等）を使用した者 (14) 作用メカニズム若しくは半減期が不明な治験薬を使用した者、チラミンの初回投与前 90 日以内にヒトで初めての臨床試験に参加した者、又はチラミンの初回投与前 60 日以内若しくは治験薬の半減期の 5 倍の期間以内（いずれか長い方）に他の臨床試験に参加した者 (15) 臨床的に問題となる消化器疾患（例：慢性下痢、炎症性腸疾患）、未回復の消化器症状（例：下痢、嘔吐）、腎疾患又は薬剤の吸収、分布、代謝若しくは排泄を阻害することが知られているその他の疾患の既往歴又は合併症を有する者 (16) 臨床的に問題となる神経系疾患、内分泌疾患（例：糖尿病）、肺疾患、血液疾患、免疫疾患、精神疾患若しくは代謝性疾患の既往歴又は合併症を有する者 (17) チラミンの初回投与前 14 日以内に処方薬を使用した者、又はチラミンの初回投与前 7 日以内に市販薬を使用した者、特に交感神経様作用薬（経鼻又は経口の感冒薬、自然食サプリメント、ビタミン、サプリメントとしてのガーリック、デキストロメトルファン、ペチジン、セントジョーンズワート及びゲンタマイシン等）であり、全身吸収性のない外用薬又はホルモン避妊薬は除く。 (18) 第 1 期前 7 日以内にグレープフルーツ製品（例：果物、缶詰、冷凍）を摂取した者 (19) 治験薬の服用が困難な者 (20) 何らかの食物アレルギー若しくは食物過敏症がある、又は食事制限若しくは特別食の摂取を行っており、治験責任医師によって治験参加を禁止された者 (21) チラミンの初回投与前 3 ヵ月以内にホルモン避妊薬以外の薬剤のデポ注射又は埋め込みを行った者 (22) チラミンの初回投与前 3 ヵ月以内に 50 mL を超える献血を行った者 (23) 頭蓋内若しくは全身性の動脈瘤、頭蓋内出血又は褐色細胞腫の既往歴又は合併症を有する者 (24) チラミン含有食品の摂取により有害反応が認められた者 (25) 不整脈、心臓弁膜症、うっ血性心不全、虚血性心疾患又は虚血性脳血管障害等の臨床的に問題となる又は不安定な血管障害を有する者 (26) 過去 2 年以内に臨床的に問題となる低血圧に伴う失神の既往歴を有する者 (27) 起立性低血圧（及び／又は臥位収縮期血圧と比べて起立 2 分後の収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下）を有する者 (28) 肝疾患又は肝機能検査異常の既往歴を有する者 (29) チラミンの初回投与前 14 日以内に三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRIs）、選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬（SNRIs：治験実施計画書改訂後に組み入れられた Group 1、3、5、6 のみ該当）、チラミンの初回投与前 90 日以内に MAO 阻害薬、チラミンの初回投与前 5 週間以内にフルオキセチンを使用した者 (30) MAO 阻害薬と併用禁忌となっている薬剤の使用が必要な者 (31) 授乳中の者 (32) スクリーニング時の妊娠検査（尿検査）が陽性の者

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	(33) 妊娠可能な女性で、チラミンの初回投与前 14 日以内に、避妊手段を取らず男性パートナーと性交した者。以下に適切な避妊法を示した。 ・コンドーム+殺精子薬 ・ペッサリー+殺精子薬 ・子宮内避妊器具（チラミンの初回投与 4 週間以上前に留置） ・経口避妊薬（チラミンの初回投与 4 週間以上前に投与開始） ・避妊用インプラント（Norplant®）（チラミンの初回投与 4 週間以上前から使用開始） ・プロゲステロンの蓄積注射（Depo-Provera®）（チラミンの初回投与 4 週間以上前に投与開始） ・膣内避妊器具（Nuvaring®）（チラミンの初回投与 4 週間以上前に留置）
計 画 被 験 者 数	第 2 期の組入れ被験者数として 160 例

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>
〔第 1 期〕
Day1～10 に以下の用量のチラミンを空腹時に 240 mL の水とともに投与した。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 以上上昇した場合、チラミンの投与を中止した。
<table>
<tr><td>Day</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr>
<tr><td>チラミン総投与量 (mg)</td><td>25</td><td>50</td><td>100</td><td>200</td><td>300</td><td>400</td><td>500</td><td>600</td><td>700</td><td>800</td></tr>
<tr><td>錠数×力価(mg)</td><td>1×25</td><td>2×25</td><td>1×100</td><td>2×100</td><td>3×100</td><td>4×100</td><td>5×100</td><td>6×100</td><td>7×100</td><td>8×100</td></tr>
</table>
〔第 2 期〕
Group 1、2、3、4a、5 及び 6 は Day11～24 に、Group 4b は Day11～40 に、以下の通りフェネルジン、セレギリン、本剤又はプラセボを投与した。
Group 1：フェネルジン 15 mg を 240 mL の水とともに 1 日 3 回 14 日間投与した（Day 11 は 1 日 1 回、Day12 及び 13 は 1 日 2 回）。
Group 2：セレギリン 5 mg 又はプラセボを 240 mL の水とともに 1 日 2 回 14 日間投与した。
Group 3：本剤 1 mg 又はプラセボを 240 mL の水とともに 1 日 1 回 14 日間投与した。
Group 4a：本剤 2 mg 又はプラセボを 240 mL の水とともに 1 日 1 回 14 日間投与した。
Group 4b：本剤 2 mg 又はプラセボを 240 mL の水とともに 1 日 1 回 30 日間投与した。
Group 5：本剤 4 mg 又はプラセボを 240 mL の水とともに 1 日 1 回 14 日間投与した。
Group 6：本剤 6 mg 又はプラセボを 240 mL の水とともに 1 日 1 回 14 日間投与した。
〔第 3 期〕
Group 1 は Day25～35 に、フェネルジンと以下の用量のチラミンを、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 以上上昇するまで併用投与した。チラミンは午前中のフェネルジン投与 30 分後に 240 mL の水とともに投与した。
<table>
<tr><td>Day</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td><td>29</td><td>30</td><td>31</td><td>32</td><td>33</td><td>34</td><td>35</td></tr>
<tr><td>チラミン総投与量 (mg)</td><td>5</td><td>15</td><td>25</td><td>35</td><td>45</td><td>55</td><td>65</td><td>75</td><td>85</td><td>95</td><td>105</td></tr>
<tr><td>錠数×力価 (mg)</td><td>1×5</td><td>3×5</td><td>1×25</td><td>1×25
+ 2×5</td><td>1×25
+ 4×5</td><td>2×25
+ 1×5</td><td>2×25
+ 3×5</td><td>3×25</td><td>3×25
+ 2×5</td><td>3×25
+ 4×5</td><td>1×100
+ 1×5</td></tr>
</table>
Group 2、3、4a、5 及び 6 は Day25～35 に、Group 4b は Day41～51 に、第 2 期に投与した治験薬と以下の用量のチラミンを、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 以上上昇するまで併用投与した。チラミンは午前中の治験薬投与 30 分後に 240 mL の水とともに投与した。
<table>
<tr><td>Day</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td><td>29</td><td>30</td><td>31</td><td>32</td><td>33</td><td>34</td><td>35</td></tr>
<tr><td>Day *</td><td>41</td><td>42</td><td>43</td><td>44</td><td>45</td><td>46</td><td>47</td><td>48</td><td>49</td><td>50</td><td>51</td></tr>
<tr><td>チラミン総投与量 (mg)</td><td>12.5</td><td>25</td><td>50</td><td>100</td><td>200</td><td>300</td><td>400</td><td>500</td><td>600</td><td>700</td><td>800</td></tr>
<tr><td>錠数×力価 (mg)</td><td>1×12.5</td><td>1×25</td><td>2×25</td><td>1×100</td><td>2×100</td><td>3×100</td><td>4×100</td><td>5×100</td><td>6×100</td><td>7×100</td><td>8×100</td></tr>
</table>
* Group 4b のみ
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.14-1　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	

Visit	スクリーニング	入院	第 1 期	第 2 期
Study Day	-28～-1	-1	1～10	11～24 or 11～40 (Group 4b)
入院[1]		X	X	X
外来[1]	X			X (Groups 3 及び 4)
同意取得及び既往歴	X			
人口統計学的データ	X			
身体所見	X			
体温	X			
バイタルサイン[2]	X		X	X
立位血圧[3]	X	X		X
選択基準／除外基準の確認	X			
心電図（12 誘導）[4]	X		X	
心電図（3 誘導）[5]			X	
自転車運動負荷検査	X			
臨床検査	X	X	X（退院）	
薬物乱用検査、コチニン及びアルコール検査[6]	X	X		X (Day11, Day22 又は Day38[1])
HBs 抗原、HCV 及び HIV 検査	X			
妊娠検査（女性のみ）	X	X	X（退院）	X[12]
チラミン投与[7]			X	
治験薬投与[8]				X
前治療薬及び併用薬	X	X	X	X
薬物動態のための検体採取（チラミン）[9]			X (Days3～10)	
薬物動態のための検体採取(ラサギリン)[10]				X (Day23 又は 39)
薬力学的作用のための検体採取（DHPG）[11]			X (Day1)	X (Day24 又は 40)
有害事象	X	X	X	X
有害事象のフォローアップ				X (G4b のみ, Day25)

1. Group 3 及び Group 4a は Day22 の夜に入院し、Day36 に退院した（Day11 は通院）。Group 4b は Day38 の夜に入院し、Day52 に退院した。
2. 第 1 期及び第 3 期：臥位血圧及び心拍数はチラミン投与前 35 分間に約 5 分ごとに測定した。チラミン投与 5 分後から最低 2 時間は約 5 分ごと、更にその後 2 時間は約 15 分ごとに収縮期血圧及び心拍数を測定した。大幅な血圧上昇がみられた場合は 3 回連続測定した収縮期血圧のベースラインからの変化量が 30 mmHg 未満になるまで、心拍数低下がみられた場合は心拍数がベースラインの値に戻るまで、又は臨床的に重要なチラミン反応を示唆する有害事象がみられた場合は有害事象が消失するまで、収縮期血圧及び心拍数を約 5 分ごとに測定した。その後、治験実施計画書に規定されたバイタルサインのモニタリングを再開した。第 1 期の Day10 にチラミンの影響がみられなかった被験者（Group 1、3、5 及び 6 のみ）は、更に 2 時間、15 分ごとに臥位血圧及び心拍数を測定した。
   第 2 期：Day11～24（Group 4b では Day11～40）において、毎日本剤、フェネルジン、セレギリン又はプラセボ投与前、投与 1 及び 2 時間後に収縮期血圧及び心拍数を測定した（Group 3、4a 及び 4b の通院時は除く）。
3. 立位血圧及び脈拍数は 5 分間以上の臥位の後、立位に体位変換して 2 分後に測定した。
   Day-1（Group 1、3、4a、4b、5 及び 6）：測定間隔を約 10～20 分以内として 3 回測定した。
   Day23（Group 4a）及び Day39（Group 4b）：治験薬投与前に測定間隔を約 10～20 分以内として 3 回測定し、治験薬投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、3 及び 4 時間後に各 1 回測定した。
   Day23（Group 1、3、5 及び 6）：治験薬投与前に測定間隔を約 10～20 分以内として 3 回測定し、治験薬投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、8、12、16 及び 24 時間後に各 1 回測定した。
4. スクリーニング時、チラミン投与前及び投与 0.5、1、2 及び 4 時間後、並びに退院時。

表 2.7.6.14-1　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）	5. チラミン投与 0.5 時間前から投与 4 時間後まで、製造元の仕様書及び[redacted]の SOP（Standard operating procedures）に基づいて測定した。 6. スクリーニング時、入院時、Day11（Group 1、2、5 及び 6）、Day22（Groups 3 及び 4a）、及び Day38（Group 4b）。 7. 第 1 期：チラミン漸増投与（25、50、100、200、300、400、500、600、700 及び 800 mg）。 第 3 期：Group 1 チラミン漸増投与（5、15、25、35、45、55、65、75、85、95 及び 105 mg）、Group 2～6 チラミン漸増投与（12.5、25、50、100、200、300、400、500、600、700 及び 800 mg）。 8. フェネルジン（Group 1）、セレギリン（Group 2）、本剤（Group 3～6）又はプラセボ（Group 2～6） 9. 第 1 期：Day3 から第 1 期のチラミン最終投与までの、チラミン投与前（投与前 60 分以内）、投与 5、15、30 及び 60 分後（Group 1、3、5 及び 6 のみ）。 第 3 期：第 3 期のチラミン初回投与からチラミン最終投与までの、チラミン投与前（投与前 60 分以内）、投与 35、45、60 及び 90 分後（Group 1、3、5 及び 6 のみ）。 10. 本剤投与前、投与 15、30、45 分、1、1.5、3 及び 4 時間後（Group 4a：Day23、Group 4b：Day39）。本剤投与前、投与 15、30、45 分、1、1.5、2、3、5、8、12、16 及び 24 時間後（Group 3、5 及び 6：Day23）。 11. Day1 のチラミン投与前及び投与 2 時間後、Day24 又は Day40 の治験薬投与 0.5 及び 2.5 時間後。Day1、Day24 又は Day40 でのサンプル採取時刻は同時刻とした。 12. Day22（Group 3 及び 4a）又は Day38（Group 4b）の入院時。

表 2.7.6.14-1　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（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>Visit</td><td>第 3 期</td><td>退院
(Follow-up)</td><td>Follow-up</td></tr>
<tr><td>Study Day</td><td>25～35 or
41～51 (Group 4b)</td><td>チラミン最終投与 24 時間後</td><td>36～42 or
52～58 (Group 4b)</td></tr>
<tr><td>入院[1]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>外来[1]</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>同意取得及び既往歴</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>人口統計学的データ</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>体温</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン[2]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>立位血圧[3]</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>選択基準／除外基準の確認</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図（12 誘導）[4]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>心電図（3 誘導）[5]</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>自転車運動負荷検査</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>薬物乱用検査、コチニン及びアルコール検査[6]</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></tr>
<tr><td>妊娠検査（女性のみ）</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>チラミン投与[7]</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与[8]</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>前治療薬及び併用薬</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（チラミン）[9]</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態のための検体採取（ラサギリン）[10]</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬力学的作用のための検体採取（DHPG）[11]</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象のフォローアップ</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table>
1. Group 3 及び Group 4a は Day22 の夜に入院し、Day36 に退院した（Day11 は通院）。Group 4b は Day38 の夜に入院し、Day52 に退院した。
2. 第 1 期及び第 3 期：臥位血圧及び心拍数はチラミン投与前 35 分間に約 5 分ごとに測定した。チラミン投与 5 分後から最低 2 時間は約 5 分ごと、更にその後 2 時間は約 15 分ごとに収縮期血圧及び心拍数を測定した。大幅な血圧上昇がみられた場合は 3 回連続測定した収縮期血圧のベースラインからの変化量が 30 mmHg 未満になるまで、心拍数低下がみられた場合は心拍数がベースラインの値に戻るまで、又は臨床的に重要なチラミン反応を示唆する有害事象がみられた場合は有害事象が消失するまで、収縮期血圧及び心拍数を約 5 分ごとに測定した。その後、治験実施計画書に規定されたバイタルサインのモニタリングを再開した。第 1 期の Day10 にチラミンの影響がみられなかった被験者（Group 1、3、5 及び 6 のみ）は、更に 2 時間、15 分ごとに臥位血圧及び心拍数を測定した。
第 2 期：Day11～24（Group 4b では Day11～40）において、毎日本剤、フェネルジン、セレギリン又はプラセボ投与前、投与 1 及び 2 時間後に収縮期血圧及び心拍数を測定した（Group 3、4a 及び 4b の通院時は除く）。
3. 立位血圧及び脈拍数は 5 分間以上の臥位の後、立位に体位変換して 2 分後に測定した。
Day-1（Group 1、3、4a、4b、5 及び 6）：測定間隔を約 10～20 分以内として 3 回測定した。
Day23（Group 4a）及び Day39（Group 4b）：治験薬投与前に測定間隔を約 10～20 分以内として 3 回測定し、治験薬投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、3 及び 4 時間後に各 1 回測定した。
Day23（Group 1、3、5 及び 6）：治験薬投与前に測定間隔を約 10～20 分以内として 3 回測定し、治験薬投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、8、12、16 及び 24 時間後に各 1 回測定した。
4. スクリーニング時、チラミン投与前及び投与 0.5、1、2 及び 4 時間後、並びに退院時。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.14-1　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）	5. チラミン投与 0.5 時間前から投与 4 時間後まで、製造元の仕様書及び[redacted]の SOP（Standard operating procedures）に基づいて測定した。 6. スクリーニング時、入院時、Day11（Group 1、2、5 及び 6）、Day22（Groups 3 及び 4a）、及び Day38（Group 4b）。 7. 第 1 期：チラミン漸増投与（25、50、100、200、300、400、500、600、700 及び 800 mg）。 第 3 期：Group 1 チラミン漸増投与（5、15、25、35、45、55、65、75、85、95 及び 105 mg）、Group 2～6 チラミン漸増投与（12.5、25、50、100、200、300、400、500、600、700 及び 800 mg）。 8. フェネルジン（Group 1）、セレギリン（Group 2）、本剤（Group 3～6）又はプラセボ（Group 2～6） 9. 第 1 期：Day3 から第 1 期のチラミン最終投与までの、チラミン投与前（投与前 60 分以内）、投与 5、15、30 及び 60 分後（Group 1、3、5 及び 6 のみ）。 第 3 期：第 3 期のチラミン初回投与からチラミン最終投与までの、チラミン投与前（投与前 60 分以内）、投与 35、45、60 及び 90 分後（Group 1、3、5 及び 6 のみ）。 10. 本剤投与前、投与 15、30、45 分、1、1.5、3 及び 4 時間後（Group 4a：Day23、Group 4b：Day39）。本剤投与前、投与 15、30、45 分、1、1.5、2、3、5、8、12、16 及び 24 時間後（Group 3、5 及び 6：Day23）。 11. Day1 のチラミン投与前及び投与 2 時間後、Day24 又は Day40 の治験薬投与 0.5 及び 2.5 時間後。Day1、Day24 又は Day40 でのサンプル採取時刻は同時刻とした。 12. Day22（Group 3 及び 4a）又は Day38（Group 4b）の入院時。
評価項目及びその評価基準	1. 主要評価項目 TYR30 比：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（TYR30）の第 3 期に対する第 1 期の比 2. 副次評価項目 本剤を投与したときの立位血圧 3. 薬力学的作用 ジヒドロキシフェニルグリコール（DHPG）の血漿中濃度 4. 薬物動態 チラミンの血漿中濃度、ラサギリンの血漿中濃度、1-アミノインダンの血漿中濃度、薬物動態学的パラメータ 5. 安全性及び忍容性 有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査、身体所見

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法	1. 解析対象集団 「主要な解析対象集団」は全 3 期を完了した被験者と定義した。「全投与集団」はチラミンを 1 回以上投与された被験者、「MAO 阻害薬投与集団」は MAO 阻害薬（フェネルジン、セレギリン又は本剤）又はプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者、「チラミンのみを投与された対象集団」は全投与集団のうち、MAO 阻害薬投与集団に含まれない被験者、「薬物動態データの解析対象集団」は本剤を投与され、薬物動態データが使用可能、かつ薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がない被験者と定義した。 2. 欠測データの取扱い 欠測値は補完しなかった。第 3 期に TYR30 に到達しなかった被験者では、TYR30 比の算出のため、チラミンの用量として 800 mg を用いた。 3. 主要評価項目 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について、第 3 期に対する第 1 期の割合として算出した TYR30 比を被験者ごとに示した。被験者ごとの TYR30 及び TYR30 比を、要約統計量（群ごとの被験者数、幾何平均値、最小値、中央値、最大値）とともに示した。 4. 副次評価項目 Group 3～6 での起立性低血圧は、臥位から立位に体位を変換したときに、収縮期血圧が 20 又は 40 mmHg 以上、かつ拡張期血圧が 10 又は 20 mmHg 以上変化したときと定義した。血圧は臥位となって 5 分後に、立位となって 2 分後に測定した。バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量について、群ごと及び本剤群を併合した要約統計量を示した。また、起立性低血圧の発現頻度を要約した。 5. 薬物動態／薬力学的作用 薬物動態は、モデルに依存しない解析法を用いて薬物動態学的パラメータを算出した。薬力学的作用は、主要な解析対象集団を対象に実施した。DHPG の血漿中濃度は一覧表にし、要約統計量を群及び時点ごとに示した。Group 4a 及び 4b の本剤群は、群ごと及び本剤群を併合したものを示した。 6. 安全性及び忍容性 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。臨床検査は、スクリーニング、第 1 期、第 3 期の測定値及びベースラインから治験終了時までの変化量について、要約統計量を示した。心電図は、測定値とベースラインからの変化量について、要約統計量を示し、更にシフトテーブルを作成した。 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（オランダ）
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

スクリーニングから第2期までの被験者の内訳を図2.7.6.14-1に、第1期以降のGroupごとの被験者の内訳を図2.7.6.14-2に示した。

509例がスクリーニングされ、このうち195例が組み入れられた。組み入れられなかった主な理由は、除外基準（7）（血圧に関する基準）に抵触したためであった。

組み入れられた195例のうち、179例が第1期を開始した。第1期では、23例が治験を中止した。第1期の主な中止理由は、チラミン800 mgを投与しても反応がみられなかったためであった。第2期では156例が無作為化された。第2期及び第3期では、7例が治験を中止した。第2期及び第3期の主な中止理由は、同意撤回及びベースラインの血圧高値であった。第3期を完了した149例を主要な解析対象集団とした。

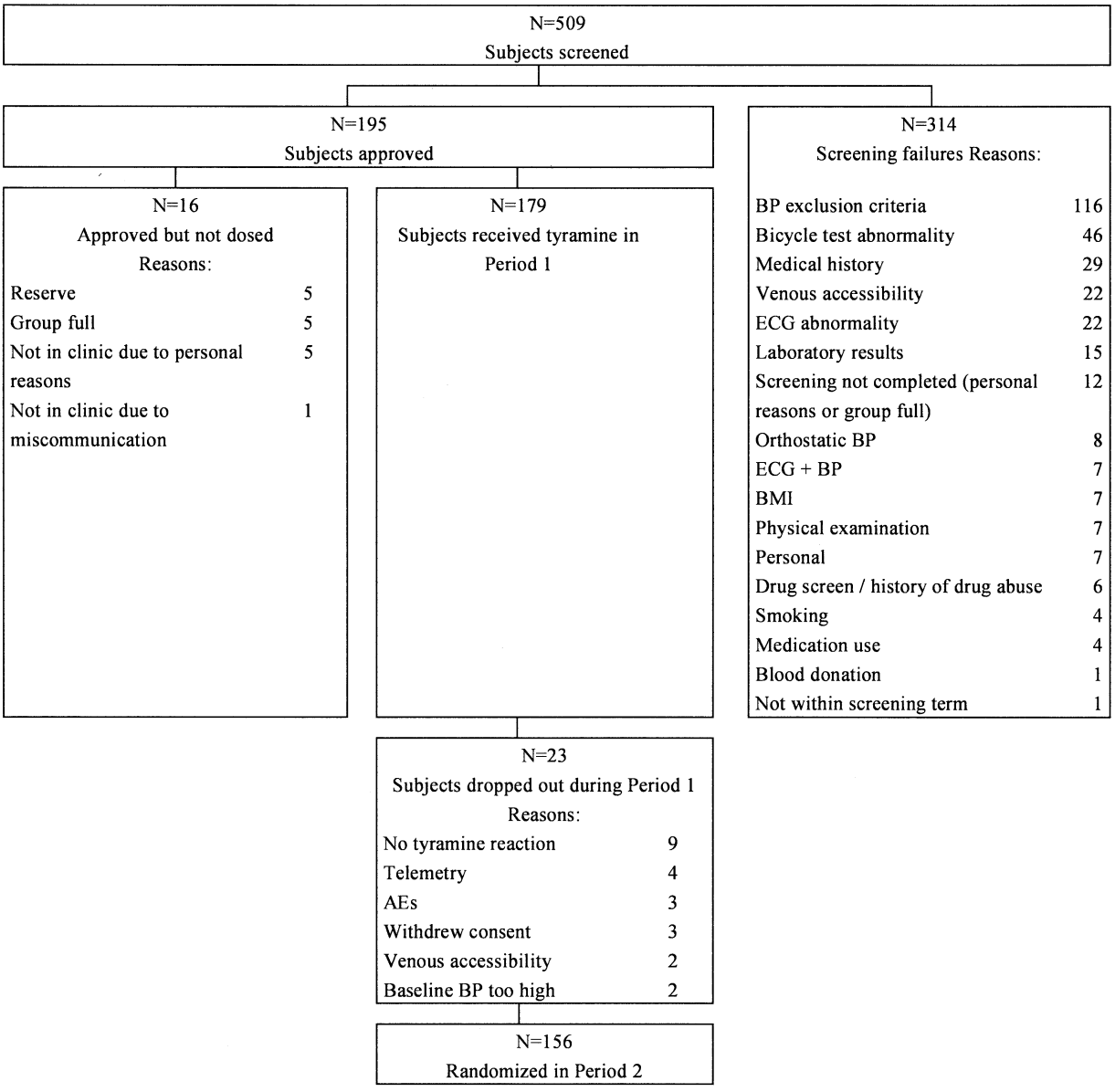


図2.7.6.14-1　被験者の内訳（スクリーニングから第2期への組入れまで）

Group	Period 1	Period 2	Period 3	Completed
1 (Phenelzine 15 mg)	n = 17 dosed n = 1 withdrawn - SAE (Subject[redacted]	n = 16 dosed phenelzine	n = 16 dosed phenelzine n = 1 withdrawn - Baseline BP (Subject[redacted]	n = 15 phenelzine
2 (Selegiline 5 mg)	n = 24 dosed n = 2 withdrawn - No tyramine reaction (Subject[redacted] - Telemetry (Subject[redacted]	n = 15 dosed selegiline n = 7 dosed placebo	n = 15 dosed selegiline n = 7 dosed placebo	n = 15 selegiline n = 7 placebo
3 (Rasagiline 1 mg)	n = 25 dosed n = 2 withdrawn - Venous accessibility (Subject[redacted] - Baseline BP (Subject[redacted]	n = 16 dosed rasagiline n = 7 dosed placebo	n = 16 dosed rasagiline n = 1 withdrawn - Baseline BP (Subject[redacted] n = 7 dosed placebo	n = 15 rasagiline n = 7 placebo
4a (Rasagiline 2 mg)	n = 28 dosed n= 4 withdrawn - No tyramine reaction (Subject[redacted] - Telemetry (Subject[redacted] - Baseline BP (Subject[redacted] - Withdrew consent (Subject[redacted]	n = 15 dosed rasagiline n = 1 withdrawn - Withdrew consent (Subject[redacted] n = 9 dosed placebo	n = 14 dosed rasagiline n = 1 withdrawn - Baseline BP (Subject[redacted] n = 9 dosed placebo	n = 13 rasagiline n = 9 placebo
4b (Rasagiline 2 mg, 30 days dosing)	n = 29 dosed n = 6 withdrawn - No tyramine reaction (Subjects[redacted] - Telemetry (Subject[redacted] - Withdrew consent (Subject[redacted]	n = 14 dosed rasagiline n = 9 dosed placebo	n = 14 dosed rasagiline n = 9 dosed placebo	n = 14 rasagiline n = 9 placebo
5 (Rasagiline 4 mg)	n = 27 dosed n = 3 withdrawn - No tyramine reaction (Subjects[redacted] - AE (Subject[redacted]	n = 17 dosed rasagiline n = 7 dosed placebo	n = 17 dosed rasagiline n = 7 dosed placebo	n = 17 rasagiline n = 7 placebo
6 (Rasagiline 6 mg)	n = 29 dosed n = 5 withdrawn - No tyramine reaction (Subject[redacted] - Withdrew consent (Subject[redacted] - Venous accessibility (Subject[redacted] - AE (Subject[redacted] - Telemetry (Subject[redacted]	n = 15 dosed rasagiline n = 1 withdrawn - Withdrew consent (Subject[redacted] n = 9 dosed placebo	n = 14 dosed rasagiline n = 2 withdrawn - Withdrew consent (Subject[redacted] - AE (Subject[redacted] n = 9 dosed placebo	n = 12 rasagiline n = 9 placebo
Overall	n = 179 dosed n = 23 withdrawn	n = 156 dosed n = 2 withdrawn	n = 154 dosed n = 5 withdrawn	n = 149

図 2.7.6.14-2　Group ごとの被験者の内訳（第 1 期から治験完了まで）

② 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.14-2 に示した。

表 2.7.6.14-2　解析対象集団の内訳

	対象集団				
	主要な解析対象集団	全投与集団	MAO 阻害薬投与集団	チラミンのみを投与された対象集団	薬物動態データの解析対象集団
Group 1	15	17	16	1	0
Group 2	22	24	22	2	0
Group 3	22	25	23	2	16
Group 4a	22	28	24	4	14
Group 4b	23	29	23	6	14
Group 5	24	27	24	3	17
Group 6	21	29	24	5	14
Total	149	179	156	23	75

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 2 期に無作為化された被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.14-3 に示した。

156 例が第 2 期に無作為化され、治験薬を投与された。人種は 90%以上が白人であり、その他、アジア人／東洋人、アフリカ系の黒人、ネイティブハワイアン又は太平洋諸島住民及びその他であった。年齢、身長、体重及び BMI の平均値は、群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.14-3　人口統計学的特性

		Group 1	Group 2			Group 3			Group 4a		
		フェネルジン	セレギリン	プラセボ	計	本剤 1 mg	プラセボ	計	本剤 2 mg	プラセボ	計
		N=16	N=15	N=7	N=22	N=16	N=7	N=23	N=15	N=9	N=24
年齢（歳）	平均値 (SD)	57 (8)	54 (9)	52 (8)	53 (8)	59 (8)	63 (6)	60 (8)	58 (7)	63 (6)	60 (7)
	範囲	40-68	40-68	41-63	40-68	45-69	54-69	45-69	44-70	54-69	44-70
体重 (kg)	平均値 (SD)	76.4 (9.3)	73.4 (10.7)	69.5 (5.6)	72.2 (9.4)	70.8 (8.8)	75.4 (10.6)	72.2 (9.4)	78.8 (12.0)	74.0 (11.1)	77.0 (11.7)
	範囲	60.8-89.3	52.5-89.4	59.6-75.0	52.5-89.4	59.9-90.7	55.3-90.4	55.3-90.7	57.9-100.9	53.6-86.5	53.6-100.9
身長 (cm)	平均値 (SD)	173 (8)	171 (10)	169 (7)	170 (9)	170 (7)	171 (8)	170 (7)	174 (10)	169 (12)	172 (11)
	範囲	158-191	155-186	162-183	155-186	157-185	163-180	157-185	164-192	150-192	150-192
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	25.6 (2.4)	25.2 (2.5)	24.5 (2.7)	24.9 (2.5)	24.6 (1.9)	25.7 (3.0)	24.9 (2.3)	25.9 (2.7)	25.9 (3.0)	25.9 (2.8)
	範囲	20.1-29.0	21.3-29.0	20.9-27.9	20.9-29.0	20.5-27.2	20.8-28.6	20.5-28.6	20.3-30.1	22.3-30.1	20.3-30.1
性別	女性	7 (43.8%)	8 (53.3%)	3 (42.9%)	11 (50.0%)	11 (68.8%)	3 (42.9%)	14 (60.9%)	5 (33.3%)	5 (55.6%)	10 (41.7%)
n (%)	男性	9 (56.3%)	7 (46.7%)	4 (57.1%)	11 (50.0%)	5 (31.3%)	4 (57.1%)	9 (39.1%)	10 (66.7%)	4 (44.4%)	14 (58.3%)

		Group 4b			Group 5			Group 6			プラセボ	プラセボ	計
		本剤 2 mg	プラセボ	計	本剤 4 mg	プラセボ	計	本剤 6 mg	プラセボ	計	Group 2, 3, 4a, 4b 5, 6	Group 2, 3, 4a, 5, 6	無作為化された被験者
		N=14	N=9	N=23	N=17	N=7	N=24	N=15	N=9	N=24	N=48	N=39	N=156
年齢（歳）	平均値 (SD)	61 (6)	61 (6)	61 (6)	54 (7)	56 (7)	55 (7)	56 (9)	58 (9)	57 (9)	59 (8)	59 (8)	58 (8)
	範囲	49-69	47-67	47-69	41-70	46-63	41-70	40-67	41-70	40-70	41-70	41-70	40-70
体重 (kg)	平均値 (SD)	71.2 (9.4)	79.2 (10.1)	74.3 (10.3)	72.8 (10.3)	69.9 (8.3)	71.9 (9.7)	76.9 (13.2)	72.8 (14.2)	75.4 (13.4)	73.7 (10.5)	72.4 (10.3)	74.1 (10.6)
	範囲	52.4-88.0	66.3-96.1	52.4-96.1	56.9-92.3	58.6-83.9	56.9-92.3	63.0-114.8	48.2-102.1	48.2-114.8	48.2-102.1	48.2-102.1	48.2-114.8
身長 (cm)	平均値 (SD)	169 (10)	173 (10)	171 (10)	172 (8)	170 (9)	171 (8)	173 (11)	173 (10)	173 (10)	171 (9)	170 (9)	171 (9)
	範囲	152-184	161-191	152-191	155-188	159-183	155-188	158-194	158-188	158-194	150-192	150-192	150-194
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	24.8 (2.2)	26.5 (1.7)	25.5 (2.1)	24.6 (2.8)	24.3 (2.4)	24.5 (2.6)	25.6 (3.0)	24.2 (2.7)	25.1 (2.9)	25.2 (2.6)	24.9 (2.7)	25.2 (2.5)
	範囲	21.0-28.3	24.4-29.3	21.0-29.3	21.2-30.7	22.1-29.4	21.2-30.7	20.1-30.5	19.3-28.9	19.3-30.5	19.3-30.1	19.3-30.1	19.3-30.7
性別	女性	8 (57.1%)	4 (44.4%)	12 (52.2%)	6 (35.3%)	4 (57.1%)	10 (41.7%)	7 (46.7%)	3 (33.3%)	10 (41.7%)	22 (45.8%)	18 (46.2%)	74 (47.4%)
n (%)	男性	6 (42.9%)	5 (55.6%)	11 (47.8%)	11 (64.7%)	3 (42.9%)	14 (58.3%)	8 (53.3%)	6 (66.7%)	14 (58.3%)	26 (54.2%)	21 (53.8%)	82 (52.6%)

2）主要評価項目

① TYR30 比

「主要な解析対象集団」における、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の第 3 期に対する第 1 期の比（TYR30 比）の要約を表 2.7.6.14-4 に示した。

TYR30 比の幾何平均値は、非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン群では、17.32 であり最も高かった。プラセボ群では 1.50 であり最も低かった。本剤 1 mg 群では 2.03 でありフェネルジン群と比べて低かった。本剤群のうち本剤 6 mg 群では 5.10 であり最も高かったが、フェネルジン群と比べて低かった。セレギリン群（5 mg を 1 日 2 回投与）では 2.47 であり、本剤 1 mg 群と同程度であった。

本剤群の TYR30 比の幾何平均値は、2.03～5.10 の範囲であり、用量に応じて増加する傾向がみられた。TYR30 比に基づき、本剤 2 mg を超える用量で、MAO-B に対する本剤の選択性が減少する傾向がみられた。

本剤 2 mg を 30 日間投与したときの TYR30 比の幾何平均値及び中央値はそれぞれ 2.45 及び 3 であり、本剤 2 mg を 14 日間投与したときの TYR30 比（それぞれ 3.33 及び 4）と比べて低かった。このことから、本剤の影響は投与 2 週間以内に定常状態に達することが示された。したがって、本剤 14 日間投与の結果を、更なる長期投与の結果に外挿可能と考えられた。

表 2.7.6.14-4　TYR30 比の要約

	平均値	幾何平均値	中央値
フェネルジン (Group 1)	20.14	17.32	17
セレギリン (Group 2)	3.87	2.47	2
本剤 1 mg (Group 3)	2.98	2.03	2
本剤 2 mg (Group 4a)	4.67	3.33	4
本剤 2 mg (Group 4b)	2.79	2.45	3
本剤 4 mg (Group 5)	8.22	4.50	4
本剤 6 mg (Group 6)	7.31	5.10	5
プラセボ (Group 4a, 2, 3, 5, 6)	4.98	1.50	1

② TYR30

TYR30 の要約を表 2.7.6.14-5 に示した。

第 3 期の TYR30 の幾何平均値は、非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン群では、27.0 mg であり最も低かった。プラセボ群では 314.0 mg であり最も高かった。本剤 1 mg 群では 218.6 mg でありフェネルジン群と比べて高かった。本剤群のうち本剤 6 mg 群では 89.9 mg であり最も低かったが、フェネルジン群と比べて高かった。セレギリン群（5 mg を 1 日 2 回投与）では 134.0 mg であった。

本剤群の TYR30 の幾何平均値は、89.9～218.6 mg の範囲であり、用量に応じて低下する傾向がみられた。

表 2.7.6.14-5　TYR30 の要約

	第 1 期			第 3 期		
	平均値	幾何平均値	中央値	平均値	幾何平均値	中央値
フェネルジン (Group 1)	481.3	463.4	450	31.0	27.0	25
セレギリン (Group 2)	396.7	331.3	400	182.5	134.0	200
本剤 1 mg (Group 3)	456.3	441.6	400	248.3	218.6	200
本剤 2 mg (Group 4a)	486.7	445.6	500	174.0	135.9	200
本剤 2 mg (Group 4b)	492.9	474.4	450	207.1	193.6	200
本剤 4 mg (Group 5)	511.8	480.4	500	144.1	106.7	200
本剤 6 mg (Group 6)	450.0	397.8	400	118.3	89.9	100
プラセボ (Group 4a, 2, 3, 5, 6)	505.1	473.2	500	415.8	314.0	400

③ 感度分析（$TYR30_2$ 比及び $TYR30_1$ 比）

2 回連続測定した収縮期血圧が 5 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（$TYR30_2$）の第 3 期に対する第 1 期の比（$TYR30_2$ 比）の要約を表 2.7.6.14-6 に示した。

TYR30 比と同様、$TYR30_2$ 比の幾何平均値は、フェネルジン群では、14.20 であり最も高かった。また、プラセボ群では 1.61 であり最も低かった。セレギリン群では 2.52 であり、本剤 1 mg 群（2.15）と同程度であった。本剤群の $TYR30_2$ 比の幾何平均値は用量に応じた増加がみられた。

表 2.7.6.14-6　$TYR30_2$ 比の要約

	平均値	幾何平均値	中央値
フェネルジン (Group 1)	18.25	14.20	18
セレギリン (Group 2)	3.58	2.52	2
本剤 1 mg (Group 3)	3.10	2.15	2
本剤 2 mg (Group 4a)	4.50	3.12	3
本剤 2 mg (Group 4b)	2.67	2.31	2
本剤 4 mg (Group 5)	9.39	4.95	4
本剤 6 mg (Group 6)	8.73	5.46	5
プラセボ (Group 4a, 2, 3, 5, 6)	5.96	1.61	1

少なくとも 1 回収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上上昇したときのチラミンの用量（$TYR30_1$）の第 3 期に対する第 1 期の比（$TYR30_1$ 比）の要約を表 2.7.6.14-7 に示した。

TYR30 比及び $TYR30_2$ 比と同様、$TYR30_1$ 比の幾何平均値は、フェネルジン群では、11.37 であり最も高かった。プラセボ群及び本剤 1 mg 群では、各 2.16 であり最も低かった。

表 2.7.6.14-7　$TYR30_1$ 比の要約

	平均値	幾何平均値	中央値
フェネルジン (Group 1)	15.34	11.37	16
セレギリン (Group 2)	5.37	2.76	2
本剤 1 mg (Group 3)	4.84	2.16	2
本剤 2 mg (Group 4a)	7.12	4.07	3
本剤 2 mg (Group 4b)	5.4	2.45	3
本剤 4 mg (Group 5)	6.12	2.67	3
本剤 6 mg (Group 6)	11.82	5.12	5
プラセボ (Group 4a, 2, 3, 5, 6)	6.01	2.16	1

3）副次評価項目

ベースラインのバイタルサインは、群間で同程度であった。治験薬投与後のバイタルサインについて、群間の差に一定の傾向はみられず、用量に応じた増加もみられなかった。

収縮期血圧が 20 mmHg 以上上昇した被験者の割合は、本剤 1 及び 2 mg 群並びにプラセボ群と比べて本剤 4 及び 6 mg 群で高かった。

起立性低血圧の発現頻度は本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。また、用量に応じた増加もみられなかった。

4）薬物動態／薬力学的作用の評価

① 薬物動態

i）チラミンの血漿中濃度

チラミンを単独投与した第 1 期と比べて、第 3 期ではプラセボ群で大きな違いはみられず、フェネルジン群、セレギリン群及び本剤群でチラミンの血漿中濃度の増加がみられた。

チラミンの薬物動態プロファイルを検討するには少ない測定ポイント数であったことに加えて欠測値が多かったため、チラミンの血漿中濃度の AUC の算出には適切ではなく、$t_{1/2}$ の算出はできなかった。また、C_{max} のばらつきは大きかった。

ii）ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度

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 2.7.6.14-3 及び図 2.7.6.14-4 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.14-8 に示した。

ラサギリンの血漿中濃度は、本剤投与後速やかに上昇し、t_{max} の中央値は 0.33～0.55 h であった。その後速やかに低下し、比較的緩やかな消失相が続いた。本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度は用量に応じた増加がみられた。また、本剤 2 mg を 13 日間及び 29 日間反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移はほぼ同様であった。

本剤 1～6 mg の用量範囲で、ラサギリンの C_{max} 及び AUC の平均値は用量に応じた増加がみられた。$t_{1/2}$ は高用量（本剤 4 及び 6 mg 群）で見かけ上延長した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 1.19～6.78 h であった。しかしながら、本剤 1 mg 群では、半数以上の被験者においてラサギリンの血漿中濃度が投与後 8 時間以内に定量下限未満まで低下した。また、本剤 2 mg 群（Group 4a 及び 4b）では、投与 4 時間後までしか検体を採取していないため、$t_{1/2}$ を正確に推定できていない。本剤 1 mg 群及び本剤 2 mg 群（Group 4a 及び 4b）では、$t_{1/2}$ を過小評価しており、AUC_{0-24} も過小評価している。

1-アミノインダンの血漿中濃度は、本剤投与後速やかに上昇し、t_{max} の中央値は 1.07～2.07 h であった。その後、徐々に低下した。1-アミノインダンの血漿中濃度は用量に応じた増加がみられた。

本剤 1～6 mg の用量範囲で、1-アミノインダンの C_{max} 及び AUC の平均値は用量に応じた増加がみられた。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 11.0～15.8 h であった。しかしながら、本剤 2 mg 群（Group 4a 及び 4b）では、投与 4 時間後までしか検体を採取していないため、$t_{1/2}$ を正確に推定できていない。

ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態プロファイルは、過去の試験でみられた薬物動態プロファイルと同様であった。