目次

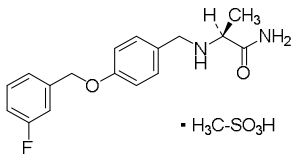
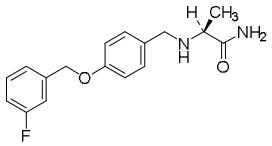
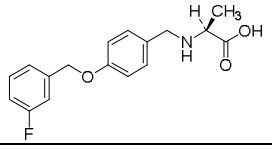
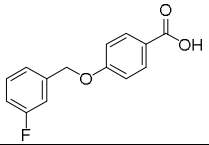
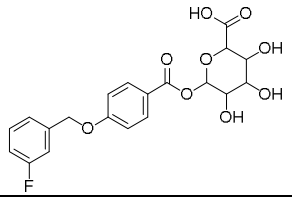
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概略 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験 4
2.7.1.1.3 海外における臨床試験製剤及び市販製剤 6
2.7.1.1.4 国内における臨床試験製剤及び申請製剤 7
2.7.1.1.5 製剤間のブリッジング 8
2.7.1.1.6 分析法及びバリデーション 9
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.1.2.1 製剤A* 100 mg と 製剤B* 100 mg の生物学的同等性試験（EMR-021 試験：5.3.1.2-02） 13
2.7.1.2.2 製剤D* 50 mg と 製剤E* 50 mg の生物学的同等性試験（ME2125-2 試験：5.3.3.1-01） 14
2.7.1.2.3 国内申請製剤（ 申請製剤* 50 mg）の食事の影響試験（ME2125-5 試験：5.3.1.1-01） 15
2.7.1.2.4 サフィナミド 50 mg 単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（ 製剤D* ）の検討（EMR-022 試験：5.3.1.1-02） 17
2.7.1.2.5 カプセル剤の食事の影響試験（900 µg/kg 経口投与）（IPAS-257 試験：5.3.1.1-03） 20
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.1.3.1 製剤間のブリッジング 22
2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ 23
2.7.1.3.3 食事の影響 23
2.7.1.4 付録 24

＊新薬情報提供時に置き換えた。

略号一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
AG	acyl glucuronide	アシルグルクロニド
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t last	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum measured plasma concentration	最高血漿中濃度
dn-	dose normalized-	用量補正
DOPAC	dihydroxyphenylacetic acid	ジヒドロキシフェニル酢酸
F	absolute bioavailability given in percent	絶対的バイオアベイラビリティ
FaSSIF	fasted state simulated intestinal fluid	空腹時人工腸液
FeSSIF	fed state simulated intestinal fluid	摂食時人工腸液
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
3MT	3-methoxytyramine	3-メトキシチラミン
QTc	corrected QT	補正 QT 値
$t_{1/2}$	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{SS}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_{SS}/F	apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積
V_z	volume of distribution during the terminal phase	最終相における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase	最終相における見かけの分布容積

化合物一覧

一般名又は略称	構造式	由来
サフィナミドメシル酸塩 Safinamide Mesilate (JAN)		原薬
サフィナミド		フリー体
NW-1153		代謝物
NW-1689		代謝物
NW-1689 AG		代謝物

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

サフィナミドの海外開発では、開発初期の一部の臨床薬理試験はサフィナミド粉末を使用し、その後の初期の臨床薬理試験等にカプセル剤を使用した。その後、[redacted]を考慮し、錠剤開発を開始した。初期の錠剤として製剤A*を開発し、海外主要試験（016 試験、018 試験及び SETTLE 試験等）ではこの 製剤A*を使用した。さらに、[redacted]を考慮し、[redacted]を変更した　製剤B*　を開発し、一部の臨床薬理試験で使用した。海外市販製剤として、　製剤B*　から[redacted]を変更し、最終的には[redacted]　製剤D*　を開発した。

サフィナミドの国内開発では、最初の第 I 相試験（ME2125-1 試験）は海外市販製剤である　製剤D*　を使用した。その後、[redacted]を指向し、[redacted]を目的として初期製剤である　製剤E*　を開発した。さらに、[redacted]を目的として、　製剤E*　から[redacted]を変更した　申請製剤*　を開発し、最終製剤として、第 II/III 相試験及び第 III 相試験（ME2125-3 試験及び ME2125-4 試験）で使用した。

海外及び国内における製剤開発及び製剤間のブリッジングの詳細は、2.7.1.1.5 に示した。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

ヒトを対象とした生物薬剤学試験として、異なる製剤間の生物学的同等性試験を 2 試験実施した（EMR-021 試験、ME2125-2 試験）。EMR-021 試験では 製剤A*と　製剤B*　の生物学的同等性を、ME2125-2 試験では　製剤D*　と　製剤E*　の生物学的同等性を検討した。食事の影響は、開発初期のカプセル剤（IPAS-257 試験）、海外市販製剤（EMR-022 試験）及び国内申請製剤（ME2125-5 試験）の 3 試験で検討した。EMR-022 試験では静脈内投与も実施し、サフィナミドのバイオアベイラビリティを評価した。

実施した生物薬剤学試験を表 2.7.1-1 に示した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-1 生物薬剤学試験の概要

試験番号： 試験内容	試験デザイン	対象被験者 年齢	用法用量	組入れ被験者数 （薬物動態解析対象）	報告書掲載箇所
EMR-021： 外国人健康成人を対象とした製剤A* 100 mgと　製剤B*　100 mgの生物学的同等性試験	単施設、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験	外国人健康成人男女 18～55歳	100 mg 2回の単回経口投与 （休薬期間17日以上）	30名 （29名）	5.3.1.2-02
ME2125-2： 日本人健康成人を対象とした 製剤D*　50 mgと　製剤E*　50 mgの生物学的同等性試験	単施設、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験	日本人健康成人男性 20～34歳	50 mg 2回の単回経口投与 （休薬期間14日間）	24名 （23名）	5.3.1.2-01
ME2125-5： 日本人健康成人を対象とした国内申請製剤（　申請製剤*　50 mg）の食事の影響試験	単施設、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験	日本人健康成人男性 20～39歳	50 mg 2回の単回経口投与 （休薬期間14日間）	8名 （8名）	5.3.1.1-01
EMR-022： 外国人健康成人を対象としたサフィナミド50 mg単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（ 製剤D*　）の検討	単施設、無作為化、非盲検、3期クロスオーバー試験	外国人健康成人男女 18～55歳	50 mg 2回の単回経口投与 50 mg 1回の単回静脈内投与 （休薬期間17日以上）	14名 （14名）	5.3.1.1-02
IPAS-257： 外国人健康成人を対象としたカプセル剤の食事の影響試験	単施設、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験	外国人健康成人男性 18～45歳	900 μg/kg 2回の単回経口投与 （休薬期間14日間）	6名 （6名）	5.3.1.1-03

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.1.1.3 海外における臨床試験製剤及び市販製剤

1) 粉末製剤

開発初期の臨床薬理試験（IPAS-215 試験及び IPAS-231 試験）では、0.025～0.15 mg/kg の低用量を体重に応じて個別に用量調節するため、サフィナミドの粉末製剤を使用した。ヒトマスバランス試験（CRO-033 試験）においてもこの剤形を使用した。

粉末製剤の使用状況を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-2 粉末製剤の使用状況

試験番号	治験の相	用量	試験内容
IPAS-215	I	0.025、0.05、0.075、0.15 mg/kg	単回／反復投与試験（高用量範囲）
IPAS-231	I	0.025、0.05、0.075、0.15 mg/kg	単回／反復投与試験（低用量範囲）
CRO-033	I	400 mg	^{14}C マスバランス試験

2) カプセル剤

サフィナミド含量 10、50 及び 150 mg のカプセル剤を開発し、開発初期の第 I 相試験（IPAS-194 試験、IPAS-215 試験、IPAS-231 試験、IPAS-257 試験、IPAS-254 試験、IPAS-268 試験、CRO-101 試験、006 試験）で使用した。ほとんどの試験で 10 mg カプセル及び 50 mg カプセルを使用し、150 mg カプセルは 2 試験（IPAS-194 試験及び IPAS-215 試験）で使用した。

カプセル製剤の使用状況を表 2.7.1-3 示した。

表 2.7.1-3 カプセル製剤の使用状況

試験番号	治験の相	含量（mg）	試験内容
IPAS-194	I	50、150	単回投与試験
IPAS-215	I	50、150	単回／反復投与試験（高用量範囲）
IPAS-231	I	10、50	単回／反復投与試験（低用量範囲）
IPAS-257	I	10	食事の影響試験（900 μg/kg）
IPAS-254	I	10	高齢者薬物動態試験
IPAS-268	I	10、50	チラミン昇圧作用への影響
CRO-101	I	50	チラミン昇圧作用への影響
006	I	10、50	経頭蓋磁気刺激

3) 錠剤

海外の錠剤開発では、最初に 製剤A*、その後　製剤B*　が開発された。また、一部のプラセボ対照試験用に　製剤B*　と同一組成であるが着色が異なる白色の　製剤C*　も開発された。その後、海外市販製剤として、　製剤D*　が開発された。

海外臨床試験における錠剤の使用状況を表 2.7.1-4 に示した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-4 海外臨床試験における錠剤の使用状況

試験番号	治験の相	製剤	含量（mg）	試験内容
28558	I	製剤A*	50、100	チラミン昇圧作用への影響
28559	I	製剤A*	50、100	QT/QTc 間隔への影響
28778	I	製剤A*	100	薬物相互作用試験（ケトコナゾール）
28696	I	製剤A*	50	肝機能低下の影響
28780	I	製剤A*	100	薬物相互作用試験（レボドパ）
016	III	製剤A*	50	パーキンソン病患者を対象とした低用量及び高用量サフィナミドの二重盲検試験
018	III	製剤A*	50	パーキンソン病患者を対象とした低用量及び高用量サフィナミドの長期投与試験
SETTLE	III	製剤A*	50、100	パーキンソン病患者を対象とした低用量及び高用量サフィナミドの二重盲検試験
EMR-021	I	製剤A* 製剤B*	100	製剤A*と　製剤B*　の生物学的同等性
EMR-022	I	製剤D*	50	バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験
EMR-025	I	製剤D*	50	腎機能低下の影響
EMR-026	I	製剤D*	100	薬物相互作用試験（カフェイン、ミダゾラム）
CRO-296	I	製剤D*	100	薬物相互作用試験（ジクロフェナク）
CRO-318	I	製剤D*	100	薬物相互作用試験（ロスバスタチン）
EMR-027	I	製剤C*	100	薬物相互作用試験（レボドパ）

4) 静脈内投与製剤

サフィナミドのバイオアベイラビリティ検討用の製剤として、静脈内投与製剤を使用した（EMR-022 試験）。サフィナミド 100 mg を含む 50 mL の無菌溶液（濃度 2 mg/mL）を 1 回分の投与液として調製した。

5) 放射性標識製剤

^{14}C-サフィナミド凍結乾燥粉末を水に溶解して、ヒトマスバランス試験（CRO-033 試験）に使用した。放射性標識原薬を非放射性標識サフィナミドと混合し、必要な比放射能に調製した。63 μCi のサフィナミド遊離塩基 303.53 mg（メシル酸塩として 400 mg）を使用した。

2.7.1.1.4 国内における臨床試験製剤及び申請製剤

国内開発では、第 I 相試験（単回及び反復投与試験、ME2125-1 試験）に海外市販製剤である　製剤D*　を使用した。その後、[redacted]を指向して　製剤E*　50 mg を開発し、ME2125-2 試験で　製剤D*　50 mg と　製剤E*　50 mg の生物学的同等性を確認した。国内二重盲検比較試験（ME2125-3 試験）、長期投与試験（ME2125-4 試験）及び食事の影響試験（ME2125-5 試験）では、　申請製剤*　50 mg を使用した。

国内で使用した臨床試験製剤の一覧を表 2.7.1-5 に示した。

表 2.7.1-5 国内臨床試験における錠剤の使用状況

試験番号	治験の相	製剤	含量（mg）	試験内容
ME2125-1	I	製剤D*	50、100	単回/反復投与試験
ME2125-2	I	製剤D* 製剤E*	50	生物学的同等性試験
ME2125-3	II/III	申請製剤*	50	二重盲検比較試験
ME2125-4	III	申請製剤*	50	長期投与試験
ME2125-5	I	申請製剤*	50	食事の影響試験

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.1.1.5 製剤間のブリッジング

海外 Pivotal 試験で使用した 製剤A*（50 mg 及び 100 mg）、一部の臨床薬理試験で使用した　製剤B*（100 mg）、海外市販製剤である　　製剤D*　　（50 mg 及び 100 mg）、国内試験で使用した 製剤E*　（50 mg）及び　申請製剤*　（50 mg）の製剤間ブリッジング相関を図 2.7.1-1 に示した。

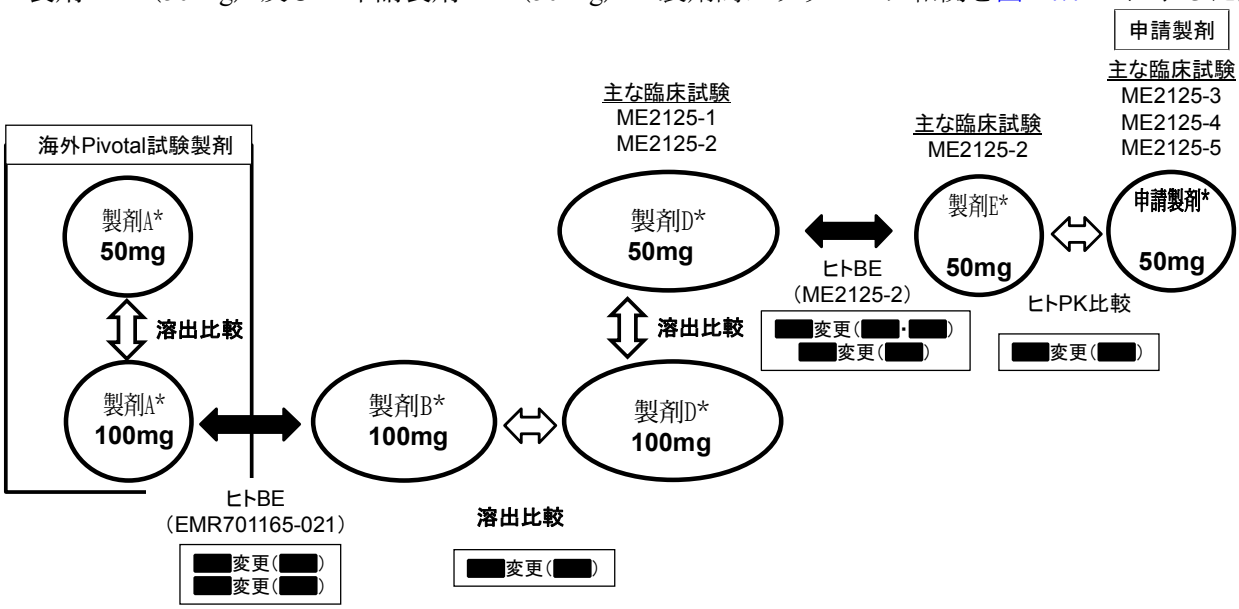


図 2.7.1-1 製剤間ブリッジング相関図

以下に各錠剤の生物学的同等性（製剤間ブリッジング）について考察した（2.3.P.2.2.1.4）。

1) 「製剤A* 100 mg」と「　製剤B*　100 mg」の生物学的同等性と製剤の溶出プロファイルに関する考察
製剤A* 100 mg と　製剤B*　100 mg のヒト生物学的同等性試験（EMR-021 試験）を実施し、薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）が生物学的に同等であることを確認した（2.7.1.2.1）。一方、[redacted]（pH 1.2）、[redacted]（pH 4.5）及び[redacted]（pH 6.8）における両剤の溶出プロファイルをパドル法、[redacted]回転で評価した結果、溶出率比較時点を[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]分とした際の f2 関数はそれぞれ[redacted]、[redacted]及び[redacted]であり、いずれの試験液でも 製剤A* 100 mg と　製剤B*　100 mg は異なる溶出プロファイルを示した。本剤は[redacted]への溶解性が高く、膜透過性も良好であり（2.6.4.7.4.1）、絶対バイオアベイラビリティが 95%と経口吸収性が非常に良好な製剤である（2.7.1.2.4）。以上を踏まえ、適切な試験条件で溶出プロファイルの同等性又は類似性を確認することで、開発段階で用いられた各製剤間の生物学的同等性が評価可能であると考えられた。

2) 「製剤A* 50 mg」と「製剤A* 100 mg」の生物学的同等性に関する考察
製剤A* 50 mg 及び 製剤A* 100 mg の[redacted]（pH 1.2）、[redacted]（pH 4.5）及び[redacted]（pH 6.8）における溶出挙動をパドル法、[redacted]回転で評価した。溶出率比較時点を[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]分とした際の f2 関数は pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8 でそれぞれ[redacted]、[redacted]及び[redacted]であり、いずれの試験液でも 製剤A* 50 mg と 製剤A* 100 mg の溶出プ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

ロファイルは同等又は類似であると考えられた。以上より、製剤A* 50 mg 及び 製剤A* 100 mg は生物学的に同等とみなせると考えた。

3) 「　製剤B*　100 mg」と「　製剤D*　100 mg」の生物学的同等性に関する考察

製剤B*　100 mg 及び　製剤D*　100 mg の[redacted]（pH 1.2）、[redacted]（pH 4.5）及び[redacted]（pH 6.8）における溶出挙動をパドル法、[redacted]回転で評価した。

pH 1.2 及び pH 4.5 において、溶出率比較時点を[redacted]分とした際の f2 関数はそれぞれ[redacted]及び[redacted]であり、両剤の溶出プロファイルは同等であると考えられた。

pH 6.8 において、溶出率比較時点を[redacted]分とした際の f2 関数は[redacted]であり、両剤の溶出プロファイルは同等であると考えられた。

以上より、　製剤B*　100 mg 及び　製剤D*　100 mg は生物学的に同等とみなせると考えた。

4) 「　製剤D*　50 mg」と「　製剤D*　100 mg」の生物学的同等性に関する考察

製剤D*　50 mg 及び　製剤D*　100 mg の[redacted]回転における溶出プロファイルを評価した。溶出率比較時点を[redacted]分とした際の f2 関数は[redacted]であり、両剤の溶出プロファイルは同等であると考えられた。以上より、　製剤D*　50 mg 及び　製剤D*　100 mg は生物学的に同等とみなすことができると考えた。

5) 「　製剤D*　50 mg」と「　製剤E*　50 mg」の生物学的同等性に関する考察

製剤D*　50 mg 及び　製剤E*　50 mg のヒト生物学的同等性試験（ME2125-2）を実施し、薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）が生物学的に同等であることを確認した（2.7.1.2.2）。

6) 「　製剤E*　50 mg」と「　申請製剤*　50 mg」の生物学的同等性に関する考察

製剤E*　50 mg と　申請製剤*　50 mg は[redacted]が同一であり、[redacted]である。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参考に、　製剤E*　50 mg を標準製剤、　申請製剤*　50 mg を試験製剤として日局溶出試験第 1 液（pH 1.2）、[redacted]（pH 5.0）、日局溶出試験第 2 液（pH 6.8）及び日局精製水（水）を試験液とし、パドル法[redacted]回転で溶出試験を実施した。標準製剤及び試験製剤について、[redacted]の[redacted]分時点の平均溶出率はいずれも[redacted]%以上であったことから、[redacted]は溶出に影響せず、処方変更水準は[redacted]水準であると判断した。また、試験製剤の[redacted]分時点における平均溶出率は[redacted]%以上であったが、個々の溶出率については平均溶出率±[redacted]%を超えるものが[redacted]個中[redacted]個以下であったものの、±[redacted]%を超えるものが[redacted]個中[redacted]個（[redacted]%）であり、ガイドラインの基準をわずかに満たさなかった。

一方で、　製剤E*　と　申請製剤*　のヒト薬物動態パラメータを比較した結果、両製剤の薬物動態に臨床上影響を及ぼすような顕著な差は無いと考えられた（2.7.1.3.1）。

2.7.1.1.6 分析法及びバリデーション

2.7.1.1.6.1 ヒト血漿中サフィナミド及び代謝物の分析法

開発初期の臨床薬理試験におけるヒト血漿中サフィナミド濃度測定のために、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法による定量法を確立し（70/99 試験）、その後、定量下限（LLOQ）を下げた定量法を確立した（78/99 試験）。また、サフィナミドの光学変換の有無を確認する目的で、エナンチオマー（(*R*)-体及び(*S*)-体）の分離測定法も確立した（844464 試験）。サフィ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

ナミドの蛋白結合を評価するために、蛋白非結合画分のサフィナミド定量法を確立した（Q-28102B 試験、8244034 試験）。

サフィナミドに加え、血漿中主要代謝物（NW-1153 及び NW-1689）の定量を目的とし、複数の濃度測定施設で LLOQ の向上も含めた複数の定量法バリデーション試験を実施した（R-173/04 試験、Q-27175 試験、28875 試験、8203838 試験、Q-29081 試験、RF4370 試験、8244033 試験）。

NW-1689 アシルグルクロニド（NW-1689 AG）は血漿中で不安定であり、NW-1689 に変換することが明らかとなったため、血漿の酸性化処理により NW-1689 AG を安定化したうえで、NW-1689 と NW-1689 AG を定量する分析系を確立した（DMPK36-08 試験、8214594 試験、8244036 試験）。

国内臨床試験での血漿中サフィナミド及び代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）測定のため、サフィナミド及び NW-1153 分析用の定量法、並びに NW-1689 及び NW-1689 AG 分析用の定量法をそれぞれ確立した（S20221 試験、S20223 試験）。測定施設の変更に伴い、サフィナミド測定のパーシャルバリデーションを実施した（S21012 試験）。

2.7.1.1.6.2 ヒト尿中サフィナミド及び代謝物の分析法

サフィナミド及び代謝物の尿中濃度を測定するため、複数の施設で LLOQ の向上も含めた LC-MS/MS 法による尿中サフィナミド及び代謝物（NW-1153 及び NW-1689）の定量法を確立した（29066 試験、Q-28103 試験、8253226 試験）。血漿と同様に、NW-1689 AG については酸性化処理により安定化した定量法を確立した（DMPK110-08 試験）。

国内臨床試験での尿中サフィナミド及び代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）測定のため、サフィナミド及び NW-1153 分析用の定量法、並びに NW-1689 及び NW-1689 AG 分析用の定量法をそれぞれ確立した（S20222 試験、S20224 試験）。

実施された定量法バリデーション試験の一覧を表 2.7.1-6 に、血漿中及び尿中濃度測定のバリデーション試験の結果の要約を表 2.7.1-23 に示した。

いずれの分析法においても、真度及び精度は設定濃度の± 15%（LLOQ は± 20%）であった。

表 2.7.1-6 ヒト生体試料中のサフィナミド及びその代謝物に関するバリデーション試験の概要

試験番号 [測定施設]	ヒト生体試料	測定化合物	LLOQ	検出法	報告書作成時期	報告書掲載箇所
70/99 [ ]	血漿	サフィナミド	20 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-01
78/99 [ ]	血漿	サフィナミド	0.5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-02
844464 [ ]	血漿	(*S*)-サフィナミド (*R*)-サフィナミド	10 ng/mL 10 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-03
R-173/04 [ ]	血漿	サフィナミド NW-1153 NW-1689	20 ng/mL 20 ng/mL 20 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-04
Q-27175 [ ]	血漿	サフィナミド NW-1153 NW-1689	15.2 ng/mL 20 ng/mL 20 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-05
28875 (RE7810) [ ]	血漿	サフィナミド NW-1153 NW-1689	5 ng/mL 5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-06
8203838 [ ]	血漿	サフィナミド NW-1153	5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-07
Q-29081 [ ]	血漿	サフィナミド NW-1153 NW-1689	5 ng/mL 5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-08
RF4370 [ ]	血漿	サフィナミド	5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-09
8244033 (DMPK 66-11) [ ]	血漿	サフィナミド NW-1153	0.5 ng/mL 0.5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-10
S20221 [ ]	血漿	サフィナミド NW-1153	5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-12
S21012 [ ]	血漿	サフィナミド	5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-13
DMPK 36-08 [ ]	酸性化血漿	NW-1689 NW-1689 AG	5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-14
8214594 (DMPK 84-09) [ ]	酸性化血漿	NW-1689 NW-1689 AG	5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-16
8244036 (DMPK 68-11) [ ]	酸性化血漿	NW-1689 NW-1689 AG	0.5 ng/mL 0.5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-17
S20223 [ ]	酸性化血漿	NW-1689 NW-1689 AG	5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-18
Q-28102b [ ]	血漿及び緩衝液	非結合サフィナミド画分	5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-19
8244034 (DMPK 67-11) [ ]	緩衝液	非結合サフィナミド画分	5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-20
29066 (RE8670) [ ]	尿	サフィナミド NW-1153 NW-1689	5 ng/mL 5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-21
Q-28103 [ ]	尿	サフィナミド NW-1153	3.8 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-22
8253226 (DMPK 158-11) [ ]	尿	サフィナミド NW-1153	5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-23
S20222 [ ]	尿	サフィナミド NW-1153	5 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-24
DMPK 110-08 [ ]	酸性化尿	NW-1689 NW-1689 AG	10 ng/mL 10 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-25
S20224 [ ]	酸性化尿	NW-1689 NW-1689 AG	10 ng/mL 10 ng/mL	LC-MS/MS		5.3.1.4-26

2.7.1.1.6.3 ヒト血漿中の併用薬の分析法

サフィナミドの一部の臨床試験における併用薬の血漿中濃度を測定するため、併用薬の定量法バリデーション試験を実施した。その概要を表 2.7.1-7 に示した。

いずれの分析法においても、真度及び精度は設定濃度の± 15%（LLOQ は± 20%）であった。

表 2.7.1-7 ヒト血漿中のサフィナミドとの併用化合物に関するバリデーション試験の概要

試験番号 ［測定施設］	ヒト生体試料	測定化合物	LLOQ	検出法	報告書 掲載箇所
Q-10050 [redacted]	血漿	ロピニロール	0.2 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4-27
8253873 (DMPK 159-11) [redacted]	血漿	ロピニロール	0.2 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4-28
Q-28180 [redacted]	血漿	モキシフロキサシン	1 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4-29
0153-2011 (RF3960) [redacted]	血漿	レボドパ	10 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4-30
0109-2009 (RE9930) [redacted]	血漿	レボドパ	10 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4-31
0177-2009 (RE1210) [redacted]	血漿	カルビドパ ドパミン DOPAC HVA 3MT	50 ng/mL 5 ng/mL 50 ng/mL 50 ng/mL 5 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4-32
Q-28095 [redacted]	血漿	チラミン	1 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4-38
8244039 (DMPK110-11) EMR-026 治験総括報告書 Appendix 16.1.13 [redacted]	血漿	カフェイン パラキサンチン ミダゾラム 1-水酸化ミダゾラム	25 ng/mL 25 ng/mL 0.1 ng/mL 0.1 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.3.4-02
RE7820 (28876) [redacted]	血漿	ロピニロール	0.1 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4-39
R15047 CRO-296 治験総括報告書 Appendix 16.2.5 [redacted]	血漿	ジクロフェナク	10 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.3.4-05
N-X-BIO-17-005 CRO-318 治験総括報告書 Appendix 16.1.11 [redacted]	血漿	ロスバスタチン	0.1 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.3.4-06

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 製剤A* 100 mg と　製剤B*　100 mg の生物学的同等性試験（EMR-021 試験：5.3.1.2-02）

製法の異なる錠剤（製剤A* 100 mg 及び　製剤B*　100 mg）の生物学的同等性について、外国人健康成人男女を対象に、単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。本試験は各期 5 日間（Day 1～5）の 2 期で構成され、各期の間に 17 日間以上の休薬期間を設けた。被験者を 2 群に無作為に割り付け、投与順序 T→R では、第 I 期の Day 1 に試験製剤（　製剤B*　100 mg）1 錠、第 II 期の Day 1 に標準製剤（製剤A* 100 mg）1 錠を空腹時に単回経口投与し、投与順序 R→T では、試験製剤と標準製剤の投与順序を逆にして同一の投与を行った。組み入れられた 30 名のうち、第 I 期終了後に試験製剤及び標準製剤の各 1 名が試験を中止し第 II 期の投与を受けなかったため、両製剤ともに 29 名のデータを薬物動態解析対象解析した。

製剤A* 100 mg 及び　製剤B*　100 mg を単回経口投与したときの血漿中サフィナミドの濃度推移を図 2.7.1-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-8 に、生物学的同等性の解析結果を表 2.7.1-9 に示した。

試験製剤（　製剤B*　100 mg）及び標準製剤（製剤A* 100 mg）を単回経口投与したときの平均血漿中サフィナミド濃度推移及び薬物動態パラメータは両製剤間で類似していた。C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）はいずれもほぼ 1.00 であり、その 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であった。

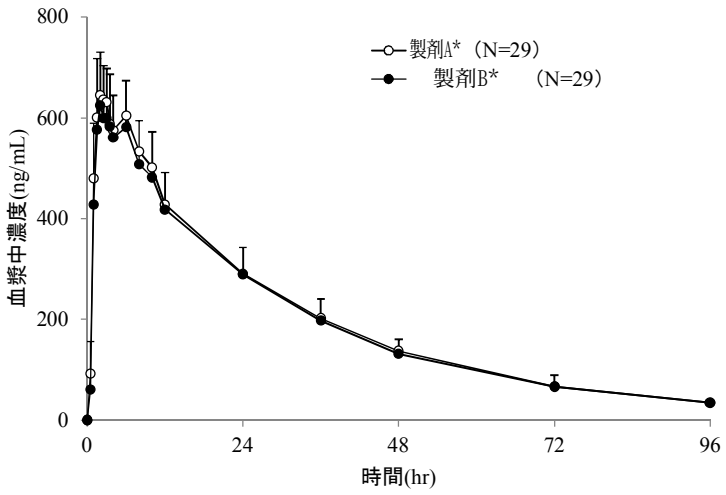


図 2.7.1-2 外国人健康成人男女に 製剤A* 100 mg 及び　製剤B*　100 mg を単回経口投与したときの血漿中サフィナミド濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-8 外国人健康成人男女に 製剤A* 100 mg 及び 製剤B* 100 mg を単回経口投与したときの血漿中サフィナミドの薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	試験製剤 (製剤B* 100 mg)	標準製剤 (製剤A* 100 mg)
t_{max} a)	hr	2.0 (1.5 - 6.0)	2.0 (1.0 - 6.0)
C_{max}	ng/mL	646 (17.8) (396 - 889)	685 (19.3) (461 - 1080)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	18113 (20.1) (9785 - 24263)	18583 (19.6) (10801 - 28661)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	19245 (21.3) (10177 - 27574)	19715 (20.7) (11305 - 30035)
$t_{1/2}$	hr	23.4 (14.1) (19.2 - 32.0)	23.1 (15.2) (16.9 - 34.8)

幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
n = 29
a) 中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.1-9 生物学的同等性の解析結果

パラメータ	単位	試験製剤 (製剤B*)	標準製剤 (製剤A*)	比 (試験製剤／標準製剤)	90%信頼区間
		(最小二乗幾何平均値)			
C_{max}	ng/mL	656.0	684.5	95.84%	92.77%～99.01%
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	18385	18353	100.17%	98.25%～102.12%

n = 30

2.7.1.2.2 製剤D* 50 mg と 製剤E* 50 mg の生物学的同等性試験（ME2125-2 試験：5.3.3.1-01）

製剤E* 50 mg 及び 製剤D* 50 mg（海外市販製剤）の生物学的同等性について、日本人健康成人男性を対象に、単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。被験者を A 群又は B 群のいずれかに無作為に割り付け、A 群には 製剤D* 50 mg（標準製剤）1 錠→ 製剤E* 50 mg(試験製剤)1 錠、B 群には 製剤E* 50 mg(試験製剤)1 錠→ 製剤D* 50 mg（標準製剤）1 錠の投与順序で、第 I 期及び第 II 期にそれぞれ空腹時に単回経口投与した。各投与期の間には 14 日間の休薬期間を設けた。組み入れられた 24 名のうち 1 名が試験を中止した。その結果、23 名を生物学的同等性の評価対象とした。

製剤E* 50 mg 及び 製剤D* 50 mg を単回経口投与したときの血漿中サフィナミドの濃度推移を図 2.7.1-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-10 に、生物学的同等性の解析結果を表 2.7.1-11 に示した。

薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）対数変換データの平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(1.0499)～log(1.1795)及び log(0.9921)～log(1.0214)であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 log(0.80)～log(1.25)の範囲内に含まれていたことから、 製剤E* 50 mg と 製剤D* 50 mg は生物学的に同等であった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

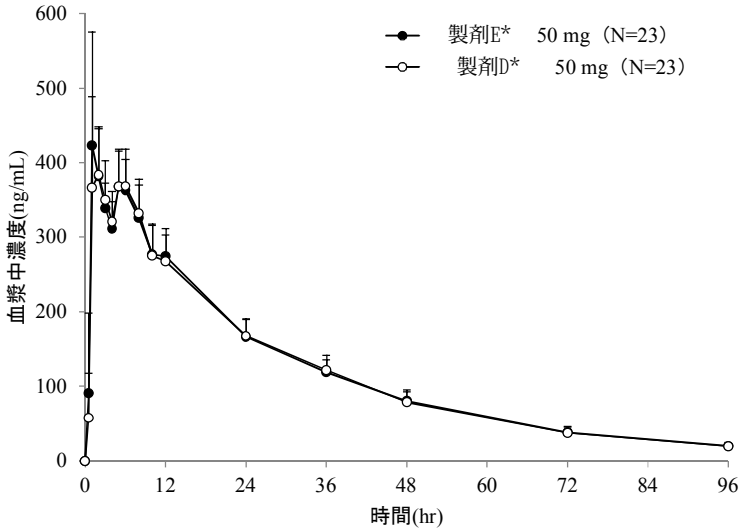


図 2.7.1-3 日本人健康成人男性に　製剤E*　50 mg 及び　製剤D*　50 mg を単回経口投与したときの血漿中サフィナミド濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.1-10 日本人健康成人男性に　製剤E*　50 mg 及び　製剤D*　50 mg を単回経口投与したときの血漿中サフィナミドの薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	製剤E*　50 mg	製剤D*　50 mg
		n = 23	n = 23
t_{max}	hr	1.61 ± 1.20	2.35 ± 1.82
C_{max}	ng/mL	469.93 ± 80.16	422.10 ± 73.30
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	11455.3 ± 1618.3	11395.1 ± 1576.1
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	12124.1 ± 1768.7	12059.4 ± 1737.9
$t_{1/2}$	hr	23.04 ± 1.30	23.14 ± 1.81

平均値 ± 標準偏差

表 2.7.1-11 生物学的同等性の解析結果

薬物動態パラメータ	平均値の比（　製剤E*　50 mg／製剤D*　50 mg）	90%信頼区間（実数値）	
		下限	上限
C_{max}	1.1128	1.0499	1.1795
AUC_{0-t}	1.0067	0.9921	1.0214

2.7.1.2.3 国内申請製剤（　申請製剤*　50 mg）の食事の影響試験（ME2125-5 試験：5.3.1.1-01）

申請製剤*　50 mg（国内申請製剤）投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響について、日本人健康成人男性を対象に、単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。被験者を A 群又は B 群のいずれかに無作為に割り付け、　申請製剤*　50 mg 1 錠を A 群には空腹時→食後、B 群には食後→空腹時の順で第 I 期及び第 II 期にそれぞれ単回経口投与した。各投与期の間には 14 日間の休薬期間を設けた。食後投与では、投与 30 分前から投与 10 分前までに、高脂肪食（900 kcal 以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上）を摂取した。組み入れられた 8 名全てが治験を完了し、全 8 名を薬物動態評価対象とした。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

申請製剤*　50 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中サフィナミドの濃度推移を図 2.7.1-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-12 に、食事の影響の比較結果を表 2.7.1-13 に示した。

食後投与のサフィナミドの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、空腹時投与に比べてそれぞれ 7%及び 3%高かったが、その差は僅かであった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ にも差は認められなかった。

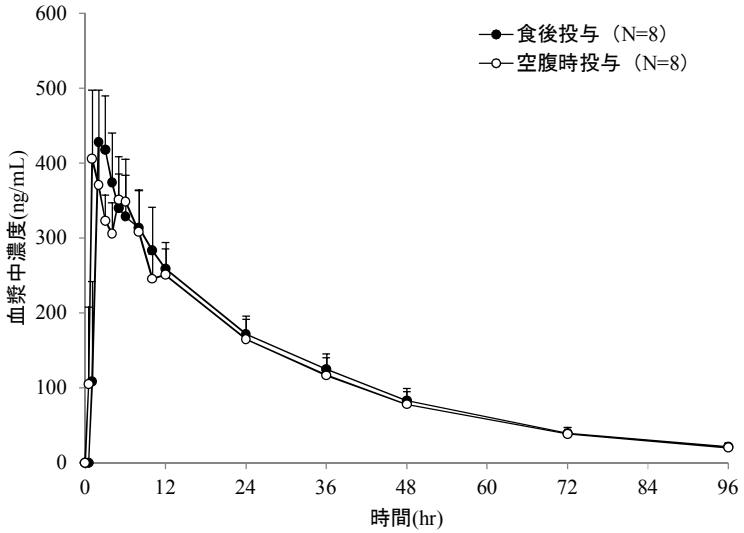


図 2.7.1-4 日本人健康成人男性にサフィナミド 50 mg（　申請製剤*　50 mg）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの血漿中サフィナミド濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.1-12 日本人健康成人男性にサフィナミド 50 mg（　申請製剤*　50 mg）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの血漿中サフィナミドの薬物動態パラメータ（薬物動態評価対象集団）

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

平均値 ± 標準偏差

表 2.7.1-13 食事の影響の比較結果

薬物動態パラメータ	平均値の比（食後投与／空腹時投与）	90%信頼区間（実数値）	
		下限	上限
C_{max}	1.0681	0.9469	1.2049
AUC_{0-t}	1.0322	1.0071	1.0580

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.1.2.4 サフィナミド 50 mg 単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（　製剤D*　）の検討（EMR-022 試験：5.3.1.1-02）

サフィナミド 50 mg（　製剤D*　50 mg）単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及びサフィナミドの薬物動態に及ぼす食事の影響について、外国人健康成人男女を対象に、単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験として実施した。本試験は、10 日間の 3 期（各期：Day 1～11）で構成され、各期の間に 17 日間以上の休薬期間を設けた。被験者を投与順序 A→C→B 又は B→C→A のいずれかに無作為に割り付け、各期の Day 1 にサフィナミド 50 mg 錠を空腹時（投与 A）及び食後（投与 B）に単回経口投与、並びにサフィナミド 50 mg 静脈内投与液を 30 分かけて単回静脈内投与した（投与 C）。空腹時投与及び静脈内投与では、10 時間以上絶食後にサフィナミドを投与した。食後投与では、投与 30 分前から 5 分前の間に標準的な高脂肪高カロリー食（約 800～1000 kcal、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は約 50%）摂取後にサフィナミドを投与した。組み入れられた 14 名全員が試験を完了し、全 14 名を薬物動態解析対象集団とした。

製剤D*　50 mg を空腹時及び食後に単回経口投与、並びにサフィナミド 50 mg を単回静脈内投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移を図 2.7.1-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-14 に示した。

サフィナミドの絶対的バイオアベイラビリティ（F）の平均値は空腹時及び食後投与ともに 95%であり、サフィナミドは良好な経口吸収性を示した。サフィナミド 50 mg 単回静脈内投与時のサフィナミドの定常状態での分布容積（V_{ss}）は 165 L と体容積の約 2.3 倍であり、高い分布容積を示した。また、サフィナミドの全身クリアランス（CL）は 4.6 L/hr であった。

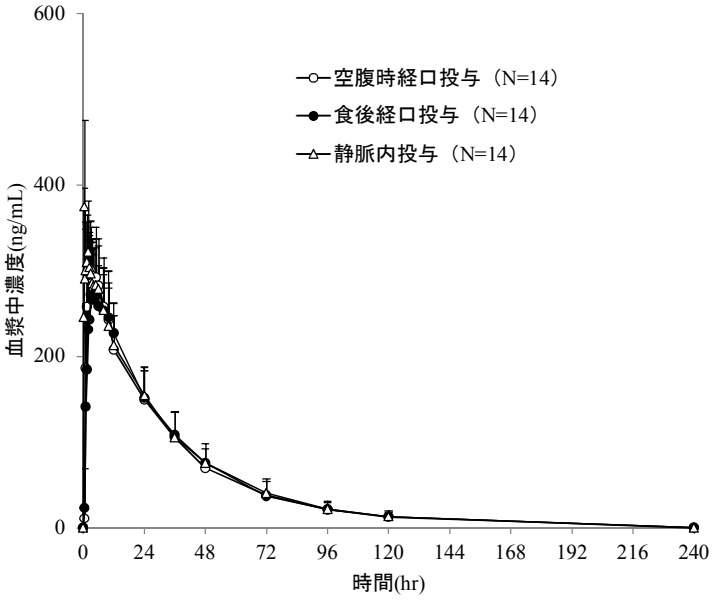


図 2.7.1-5 外国人健康成人男女にサフィナミド 50 mg（　製剤D*　50 mg）を空腹時又は食後に単回経口投与並びに単回静脈内投与したときの血漿中サフィナミドの濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-14 外国人健康成人男女にサフィナミド 50 mg（　製剤D*　50 mg）を空腹時又は食後に単回経口投与並びに単回静脈内投与したときの血漿中サフィナミドの薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	投与 A （空腹時投与） n = 14	投与 B （食後投与） n = 14	投与 C [a)] （静脈内投与） n = 14
t_{max}	hr	2.5 2.0 - 5.0	3.25 1.5 - 8.0	0.5 0.25 - 5.0
C_{max}	ng/mL	322.3 (17.9) 227.0 - 421.0	306.3 (21.9) 204.0 - 413.0	411.6 (18.8) 305.0 - 591.1
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	9811 (25.4) 6584 - 16737	9846 (25.5) 5862 - 14845	10340 (20.8) 7173 - 13815
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	10205 (26.0) 6779 - 17012	10230 (25.9) 6058 - 15107	10785 (22.0) 7314 - 14801
$t_{1/2}$	hr	26.2 (19.2) 20.0 - 40.8	26.0 (17.9) 19.4 - 40.8	26.0 (11.3) 20.7 - 30.7
CL/F [b)]	L/hr	4.9 (26.0) 2.9 - 7.4	4.9 (25.9) 3.3 - 8.3	4.6 (22.0) 3.4 - 6.8
V_z/F [c)]	L	185.0 (17.7) 142.9 - 260.5	183.7 (22.0) 132.8 - 292.2	174.1 (15.6) 146.6 - 222.7
V_{ss}/F [d)]	L	180.0 (16.6) 140.1 - 234.6	182.5 (18.9) 149.0 - 281.2	165.3 (13.0) 140.4 - 200.1
F	%	94.98 (8.79) 83.93 - 119.33	95.30 (9.53) 78.61 - 107.89	—

a) 1 名の被験者で投与量が規定用量に満たなかったため C_{max} と AUC は用量補正した値から算出した。
b) 投与 C（静脈内投与）については CL
c) 投与 C（静脈内投与）については V_z
d) 投与 C（静脈内投与）については V_{ss}
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F 及び V_{ss}/F については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} については中央値及び範囲（最小値－最大値）
F については平均値（標準偏差）及び範囲（最小値－最大値）

サフィナミドの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1-15（空腹時投与と食後投与）及び表 2.7.1-16（空腹時経口投与と静脈内投与）に示した。

空腹時投与に比べ、食後投与時のサフィナミドの C_{max} は 5%低く、$AUC_{0-\infty}$には変動は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の空腹時に対する食後の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、それぞれ 89～101%及び 95～105%であった。食後の t_{max} は空腹時に比べわずかに延長した（空腹時：2.5 時間、食後：3.25 時間）。

表 2.7.1-15 サフィナミドの薬物動態パラメータの比較（空腹時投与と食後投与）

パラメータ	単位	サフィナミド錠 空腹時投与	サフィナミド錠 食後投与	比 （食後／空腹時）	90%信頼区間
		（最小二乗幾何平均値）			
C_{max}	ng/mL	322.26	306.35	95.06%	89.21%～101.30%
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	10205.28	10229.68	100.24%	95.44%～105.28%

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-16 サフィナミドの薬物動態パラメータの比較（空腹時経口投与と静脈内投与）

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

製剤D*　　50 mg を空腹時及び食後に単回経口投与、並びにサフィナミド 50 mg を単回静脈内投与したときのサフィナミド代謝物の血漿中濃度推移を図 2.7.1-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-17 に示した。NW-1689 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は空腹時と食後投与で顕著な差はなかった。NW-1153 及び NW-1689 AG の C_{max} 及び AUC_{0-t} は空腹時投与に比べ食後投与ではわずかに低かった。

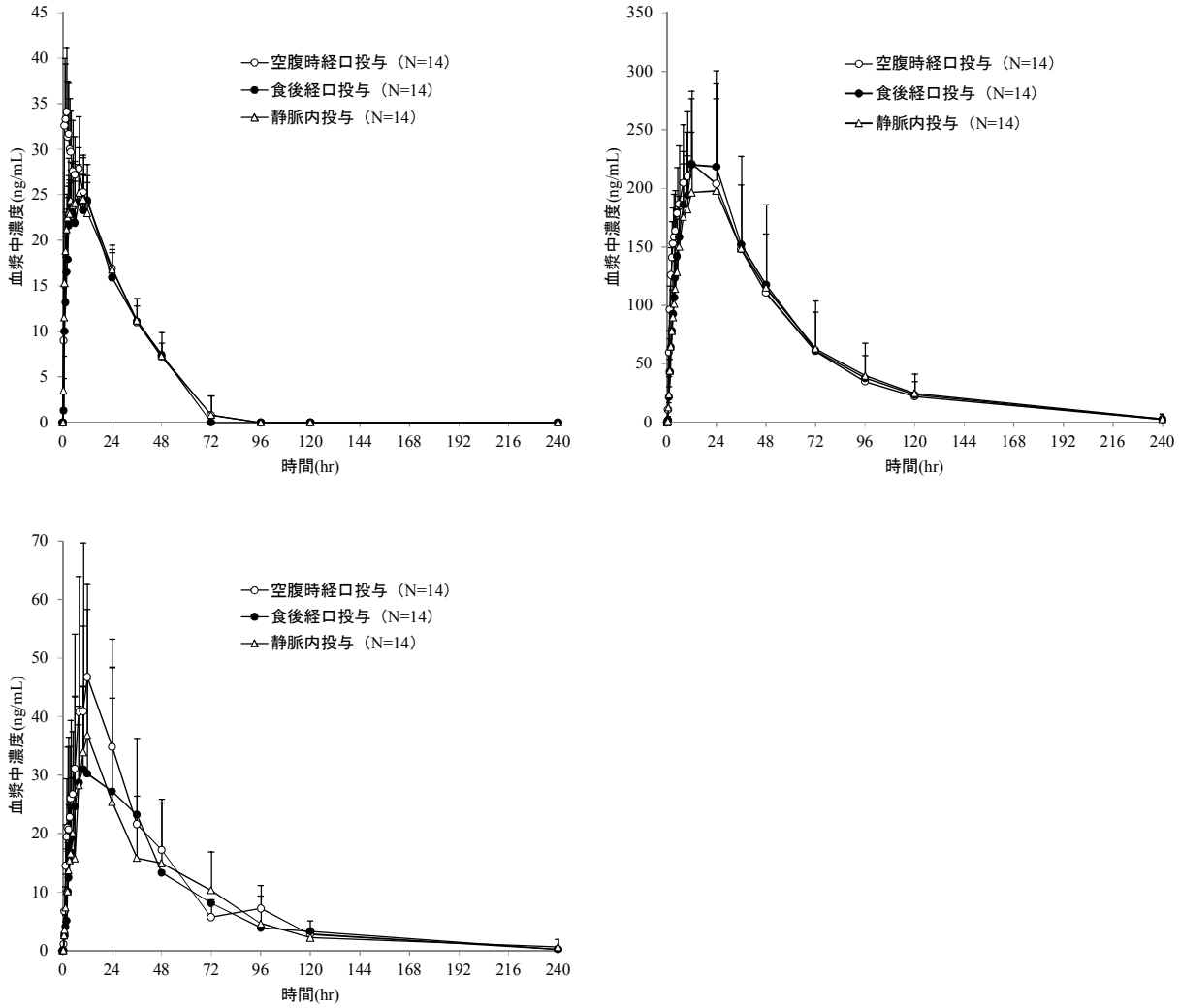


図 2.7.1-6 外国人健康成人男女にサフィナミド 50 mg（　　製剤D*　　50 mg）を空腹時又は食後に単回経口投与並びに単回静脈内投与したときの血漿中サフィナミド代謝物の濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差
左上：NW-1153、右上：NW-1689、左下：NW-1689 AG

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-17 外国人健康成人男女にサフィナミド 50 mg（　製剤D*　50 mg）を空腹時又は食後に単回経口投与並びに単回静脈内投与したときの血漿中サフィナミド代謝物の薬物動態パラメータ

パラメータ	投与 A （空腹時投与） n = 14	投与 B （食後投与） n = 14	投与 C [a)] （静脈内投与） n = 14
NW-1153			
C_{max} (ng/mL)	37.2 (19.9) (25.1 - 49.2)	26.9 (18.9) (21.4 - 41.1)	27.0 (15.3) (21.2 - 35.6)
t_{max} (hr)	1.5 (1.0 - 8.0)	6.5 (2.5 - 12.0)	8.0 (2.5 - 12.0)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	853 (14.4) (688 - 1174)	747 (10.7) (622 - 902)	794 (17.7) (506 - 1019)
$t_{1/2}$ (hr)	20.5 (23.7) (12.9 - 31.9)	21.3 (23.4) (14.7 - 31.2)	22.5 (23.8) (14.8 - 31.0)
NW-1689			
C_{max} (ng/mL)	223.9 (27.3) (168.0 - 343.0)	227.5 (30.3) (152.0 - 378.0)	214.5 (31.3) (144.0 - 392.0)
t_{max} (hr)	12.0 (8.0 - 24.0)	18.0 (10.0 - 24.0)	18.0 (8.0 - 24.0)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	11744 (40.5) (7849 - 24246)	11697 (44.1) (7162 - 25042)	11150 (52.0) (6352 - 27631)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	12296 (39.5) (8263 - 24924)	12308 (42.4) (7867 - 25537)	11721 (49.6) (6721 - 28447)
$t_{1/2}$ (hr)	31.1 (26.9) (22.9 - 48.1)	31.6 (25.3) (21.2 - 46.2)	32.9 (20.5) (24.9 - 45.0)
NW-1689 AG			
C_{max} (ng/mL)	54.5 (32.3) (37.7 - 132.0)	42.5 (38.3) (22.3 - 84.0)	45.4 (41.1) (18.9 - 90.9)
t_{max} (hr)	12.0 (6.0 - 24.0)	11.0 (5.0 - 48.0)	10.0 (4.0 - 48.0)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1790 (35.5) (1121 - 3894)	1456 (41.0) (606 - 3083)	1386 (79.7) (177 - 2881)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1890 (35.1) (1289 - 3904)	1557 (40.6) (689 - 3289)	1440 (79.8) (181 - 2902)
$t_{1/2}$ (hr)	27.3 (24.4) (18.2 - 41.5)	26.9 (40.7) (15.1 - 58.1)	23.7 (37.8) (12.9 - 39.9)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} については中央値及び範囲（最小値－最大値）
a) 1 名の被験者で投与量が規定用量に満たなかったため C_{max} と AUC は用量補正した値から算出した。

2.7.1.2.5 カプセル剤の食事の影響試験（900 μg/kg 経口投与）（IPAS-257 試験：5.3.1.1-03）

サフィナミド（カプセル剤）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの食事の影響について、外国人健康成人男性を対象に、単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。本試験は、4 日間（Day −1～3）の 2 期で構成され、各期の間に 14 日間の休薬期間を設けた。被験者を 2 つの投与順序（空腹時投与→食後投与又は食後投与→空腹時投与）のいずれかに無作為に割り付け、クロスオーバー法により、投与順序に従って各投与期の Day 1 にサフィナミドカプセルを 900 μg/kg の投与量で単回経口投与した。食後投与では、標準的な高脂肪食（約 1000 kcal、脂肪量約

＊新薬情報提供時に置き換えた。

50 g）を 20 分間で摂取し、食事終了 10 分後に治験薬を投与した。組み入れられた 6 名の被験者全員が試験を完了し、6 名全員を薬物動態解析対象とした。

サフィナミド（カプセル剤）900 μg/kg を空腹時及び食後に単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移を図 2.7.1-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-18 に、食事の影響の比較結果を表 2.7.1-19 示した。

サフィナミドの t_{max} は空腹時投与（1.5 時間）に比べ、食後投与（4.8 時間）で遅延し、用量で補正した C_{max}（dn-C_{max}）は空腹時投与に比べ食後投与で 16%低かった。一方、dn-AUC は食後投与と空腹時投与で顕著な差はなかった。

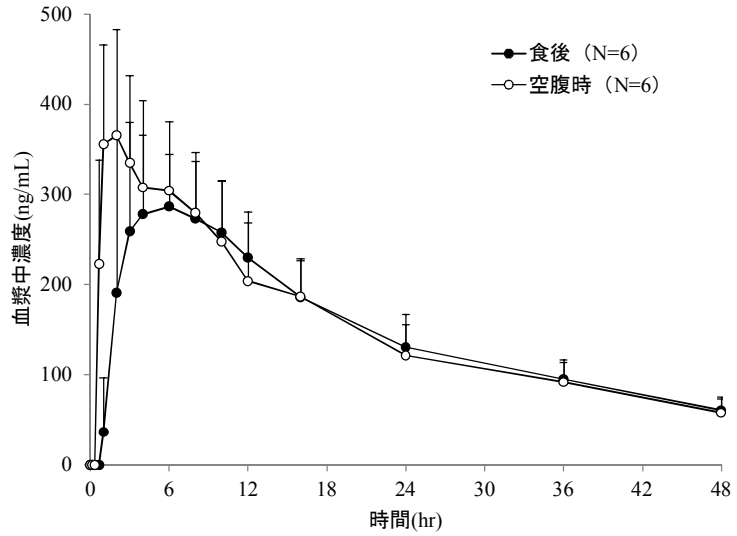


図 2.7.1-7 外国人健康成人男性にサフィナミド（カプセル剤）900 μg/kg を空腹時及び食後に単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.1-18 外国人健康成人男性にサフィナミド（カプセル剤）900 μg/kg を空腹時及び食後に単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	食後投与 (n = 6)		空腹時投与 (n = 6)	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
t_{max}	hr	4.83	2.23	1.50	0.55
C_{max}	ng/mL	319.18	90.33	380.83	108.60
dn-C_{max} a)	ng/mL	343.51	104.84	409.30	123.44
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	7141.64	1727.52	7527.91	1972.54
dn-AUC_{0-t} a)	ng·hr/mL	7659.33	1937.53	8079.34	2222.53
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	9032.78	2108.85	9264.11	2464.18
dn-$AUC_{0-\infty}$ a)	ng·hr/mL	9690.62	2389.94	9944.51	2792.23
$t_{1/2}$	hr	21.22	4.53	20.46	2.62

a) 投与量 900 μg/kg で補正した値

表 2.7.1-19 食事の影響の比較結果

PK パラメータ	幾何平均、食後	幾何平均、空腹時	食後／空腹時　比	90%信頼区間
dn-C_{max} a)	329.45	392.25	0.84	0.77～0.92
dn-AUC_{0-t} a)	7425.43	7780.27	0.95	0.90～1.01
dn-$AUC_{0-\infty}$ a)	9389.80	9544.36	0.98	0.95～1.02

n = 6

a) 投与量 900 µg/kg で補正した値

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤間のブリッジング

臨床開発初期の 製剤A*から　製剤E*　に至るまでの製剤間の生物学的同等性は、以下により確認された。

- 製剤A*と　製剤B*　：100 mg 製剤間のヒト生物学的同等性試験
- 製剤B*　と　製剤D*　：100 mg 製剤間の溶出試験
- 製剤D*　と　製剤E*　：50 mg 製剤間のヒト生物学的同等性試験

製剤E*　と　申請製剤*　については、溶出試験では「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準をわずかに満たさなかったことから、両製剤を健康成人に投与した 2 試験（ME2125-2 試験及び ME2125-5 試験）から、製剤間の薬物動態の差異を検討した。

表 2.7.1-20 に示した ME2125-2 試験における　製剤E*　50 mg 投与時の薬物動態と ME2125-5 試験における　申請製剤*　50 mg 投与時の薬物動態を比較した。

表 2.7.1-20 ME2125-2 試験と ME2125-5 試験の概略

	ME2125-2	ME2125-5
対象被験者	日本人健康成人男性	
試験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー（休薬期間 14 日）	
目標被験者数	24 名	8 名
用法用量	製剤E*　50 mg 1 錠又は　製剤D* 50 mg 1 錠を絶食下単回経口投与	申請製剤*　50 mg 1 錠を絶食下又は摂食下単回経口投与
採血時点	投与前、投与 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72 及び 96 時間後の計 16 時点	
被験者背景	年齢：26.3 ± 4.1 歳 BMI：20.90 ± 1.87 kg/m^2	年齢：24.9 ± 4.4 歳 BMI：20.81 ± 1.57 kg/m^2

ME2125-2 試験は絶食下で投与された試験であることから、ME2125-2 試験の　製剤E*　投与群（23 名）と ME2125-5 試験の絶食投与群（n = 8）の結果を比較した。

表 2.7.1-21 に ME2125-2 試験及び ME2125-5 試験の薬物動態パラメータの比較を示した。
両試験の薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-21 ME2125-2 試験と ME2125-5 試験の薬物動態パラメータの比較

試験	投与製剤	n	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
ME2125-2	製剤E* 50 mg 投与群	23	1.61 ± 1.20	469.93 ±80.16	11455.3 ±1618.3	12124.1 ±1768.7	23.04 ± 1.30
ME2125-5	申請製剤* 50 mg 絶食投与群	8	2.38 ± 1.77	429.62 ± 77.17	11062.0 ± 1780.8	11778.4 ± 2003.3	24.14 ± 1.16

平均値 ± 標準偏差

以上のように、異なる試験間の比較ではあるものの、 製剤E* と 申請製剤* 投与時の薬物動態に臨床上影響を及ぼすような顕著な差はないと考えられた。

また、海外製剤である 製剤A*及び 製剤D* は、臨床試験で 50 mg と 100 mg の 2 種類の含量の製剤が使用されたが、それらの生物学的同等性は溶出試験により確認した。

したがって、海外のブリッジング対象試験（016 試験）及び外挿試験（SETTLE 試験）と、国内のブリッジング試験（ME2125-3 試験）では異なる製剤（それぞれ 製剤A*と 申請製剤* ）が用いられたが、生物薬剤学的にも海外試験の結果の外挿性には影響がないと考えられた。また、海外で実施された各種臨床薬理試験も、製剤の違いによらず一貫した本剤の薬物動態及び薬力学的特性が評価可能と考えられた。

2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ

サフィナミド 50 mg を単回静脈内投与及び単回経口投与した試験（EMR-022 試験）からサフィナミドのバイオアベイラビリティを算出した結果、95%であり、経口吸収性は良好であった。

2.7.1.3.3 食事の影響

食事の影響は、開発初期にカプセル剤（投与量 900 µg/kg）で検討し（IPAS-257 試験）、その後、海外市販製剤（ 製剤D* 、投与量 50 mg）で検討した（EMR-022 試験）。さらに、国内最終製剤の食事の影響試験は、国内申請製剤（ 申請製剤* 、投与量 50 mg）で検討した（ME2125-5 試験）。

カプセル剤では、空腹時に比べて食後でサフィナミドの C_{max} が 16%低かったが、AUC_{0-t} はほとんど差がなかった（食後に 5%の低下）。また、t_{max} は空腹時で 1.5 時間であったが、食後で 4.8 時間に遅延した。

海外市販製剤（ 製剤D* ）では、サフィナミドの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$は食事の影響をほとんど受けず（空腹時に比べ食後でそれぞれ 5%及び 0.2%低下）、t_{max} も大きな差はなかった（空腹時：2.5 時間、食後：3.25 時間）。

国内申請製剤でも海外市販製剤と同様に、サフィナミドの C_{max} と AUC_{0-t} は食事の影響をほとんど受けず（空腹時に比べ食後でそれぞれ 7%及び 3%上昇）、t_{max} も変化がなかった（空腹時及び食後ともに 2.38 時間）。

以上のように、開発初期のカプセル剤では食事の影響がわずかに認められたが、少数（n = 6）のパイロット試験としての位置づけで実施した試験であり、その後の錠剤（国内申請製剤及び海外市販製剤）での試験結果を考慮すると、食事の摂取はサフィナミドの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-22 生物薬剤学試験の概要表

試験番号	治験薬/Batch No.	試験内容	試験デザイン 用法用量	対象（年齢） 被験者数（男女）	投与群（被験者数）	薬物動態パラメータ				平均値の比（90%信頼区間）		報告書の掲載箇所
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}	AUC	
ME2125-2	サフィナミド 製剤D* 50 mg/ Batch [redacted] サフィナミド 製剤E* 50 mg/ Batch [redacted]	製剤D* と 製剤E* の生物学的同等性試験	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験（休薬期間 14 日） サフィナミド 50 mg 単回経口投与	日本人健康成人男性（20～34 歳） 24 名（男 24 名）	試験製剤 サフィナミド 製剤E* 50 mg (n = 23)	469.93 (± 80.16)	1.61 (± 1.20)	11455.3 (± 1618.3)	23.04 (± 1.30)	試験製剤/標準製剤 1.1128 (1.0499 - 1.1795)	試験製剤/標準製剤 1.0067 (0.9921 - 1.0214)	5.3.1.2-01
					標準製剤 サフィナミド 製剤D* 50 mg (n = 23)	422.10 (± 73.30)	2.35 (± 1.82)	11395.1 (± 1576.1)	23.14 (± 1.81)			
EMR-021	サフィナミド 製剤B* 100 mg/ Batch [redacted] サフィナミド 製剤A* 100 mg/ Batch [redacted]	製剤B* と 製剤A*の生物学的同等性試験	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験（休薬期間 17 日以上） サフィナミド 100 mg 単回経口投与	外国人健康成人男女（18～55 歳） 30 名（男 15 名、女 15 名）	試験製剤 サフィナミド 製剤B* 100 mg (n = 29)	646 (17.8)	2.0 (1.5 - 6.0)	18113 (20.1)	23.4 (14.1)	試験製剤/標準製剤 95.84 (92.77 - 99.01)	試験製剤/標準製剤 100.17 (98.25 - 102.12)	5.3.1.2-02
					標準製剤 サフィナミド 製剤A* 100 mg (n = 29)	685 (19.3)	2.0 (1.0 - 6.0)	18583 (19.6)	23.1 (15.2)			

ME2125-2：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は AUC_{0-t}
EMR-021：C_{max}、AUC、$t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）、AUC は AUC_{0-t}

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-22 生物薬剤学試験の概要表（続き）

試験番号	治験薬/Batch No.	試験内容	試験デザイン 用法用量	対象（年齢） 被験者数（男女）	投与群（被験者数）	薬物動態パラメータ					平均値の比（90%信頼区間）		報告書の掲載箇所
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	F (%)	C_{max}	AUC	
EMR-022	サフィナミド 50 mg 錠/ Batch [redacted] サフィナミド 静脈内投与用 Vial 100 mg/50 mL/ Batch [redacted]	絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の評価	非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験（休薬期間 17 日以上） 経口投与：サフィナミド 50 mg 単回投与 静脈内投与：サフィナミド 50 mg/25mL 単回投与（30 分間点滴静注）	外国人健康成人男女（18～55 歳） 14 名（男 7 名、女 7 名	空腹時投与群 (n = 14)	322.3 (17.9)	2.5 (2.0 - 5.0)	9811 (25.4)	26.2 (19.2)	94.98 (9.25)	食後/空腹時 95.06 (89.21 - 101.30)	食後/空腹時 100.36 (95.24 - 105.77)	5.3.1.1-02
					食後投与群 (n = 14)	306.3 (21.9)	3.25 (1.5 - 8.0)	9846 (25.5)	26.0 (17.9)	95.30 (10.0)			
					静脈内投与群 (n = 14)	411.6* (18.8)	0.5 (0.25 - 5.0)	10340* (20.8)	26.0 (11.3)	-		静脈内/空腹時 94.89 (90.04 - 99.99)	

EMR-022：C_{max}、AUC、$t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）、F は算術平均値（変動係数）、AUC は AUC_{0-t}

*) 50 mg に換算した用量補正値

表 2.7.1-22 生物薬剤学試験の概要表（続き）

試験番号	治験薬/Batch No.	試験内容	試験デザイン 用法用量	対象（年齢） 被験者数（男女）	投与群（被験者数）	薬物動態パラメータ				平均値の比（90%信頼区間）		報告書の掲載箇所
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}	AUC	
ME2125-5	サフィナミド 申請製剤* 50 mg/ Batch [redacted]	申請製剤*の食事の影響試験（最終製剤の食事の影響試験）	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験（休薬期間 14 日） サフィナミド 50 mg 単回経口投与	日本人健康成人男性（20～39 歳） 8 名（男 8 名）	空腹時投与群 (n = 8)	429.62 (± 77.17)	2.38 (± 1.77)	11062.0 (± 1780.8)	24.14 (± 1.16)	食後/空腹時 1.0681 (0.9469 - 1.2049)	食後/空腹時 1.0322 (1.0071 - 1.0580)	5.3.1.1-01
					食後投与群 (n = 8)	454.25 (± 52.31)	2.38 (± 0.92)	11407.5 (± 1703.8)	23.76 (± 1.43)			
IPAS-257	サフィナミド 10 mg カプセル/ Batch [redacted]	食事の影響の評価	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験（休薬期間 14 日以上） サフィナミド 900 µg/kg 単回経口投与	外国人健康成人男性（18～45 歳） 6 名（男 6 名）	食後投与群 (n = 6)	343.51 a) (± 104.84)	4.83 (± 2.23)	7659.33 a) (± 1937.53)	21.22 (± 4.53)	食後/空腹時 0.84 (0.77 - 0.92)	食後/空腹時 0.95 (0.90 - 1.01)	5.3.1.1-03
					空腹時投与群 (n = 6)	409.30 a) (± 123.44)	1.50 (± 0.55)	8079.34 a) (± 2222.53)	20.46 (± 2.62)			

ME2125-5：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は AUC_{0-t}
IPAS-257：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は AUC_{0-t}
a) 900 µg/kg に換算した用量補正値

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約

略語表

CV%	percent coefficient of variation
CV% ACC%	percent coefficient of variation of percent accuracy
%Bias	relative error
RE%	percent relative error of measurement
RSD%	percent relative standard deviation

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 70/99					
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-01					
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド					
バリデーション項目			ヒト血漿		
直線性	定量範囲		20-20000 ng/mL	20-20000 ng/mL	20-20000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9990	0.9982	0.9999
定量下限	LLOQ		20 ng/mL	20 ng/mL	20 ng/mL
再現性	分析単位内真度-%Diff (n = 6)	6000 ng/mL	3.5%	5.1	0.1
		600 ng/mL	1.2%	-0.7	-0.3
		60 ng/mL	-6.9%	-3.8	3.0
		LLOQ: 20 ng/mL	-5.1%	-3.9	2.0
	分析単位内精度-CV% (n = 6)	6000 ng/mL	4.1%	4.0	0.8
		600 ng/mL	2.1%	3.2	1.4
		60 ng/mL	4.4%	2.8	3.9
		LLOQ: 20 ng/mL	2.6%	5.3	5.9
	分析単位間真度-%Diff (n = 18)	6000 ng/mL	2.9%	-	-
		600 ng/mL	-1.4%	-	-
		60 ng/mL	-2.3%	-	-
	分析単位間精度-CV% (n = 18)	6000 ng/mL	4.0%	-	-
		600 ng/mL	3.9%	-	-
		60 ng/mL	5.8%	-	-

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 78/99			
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-02			
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド			
バリデーション項目			ヒト血漿
直線性	定量範囲		0.5-20 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9983
定量下限	LLOQ		0.5 ng/mL
再現性	分析単位内真度-%Diff (n = 6)	15 ng/mL 7.5 ng/mL 1.5 ng/mL LLOQ: 0.5 ng/mL	4.0% 3.2% -0.7% 0%
	分析単位内精度-CV% (n = 6)	15 ng/mL 7.5 ng/mL 1.5 ng/mL LLOQ: 0.5 ng/mL	3.7% 3.2% 5.5% 7.6%
	分析単位間真度-%Diff (n = 18)	15 ng/mL 7.5 ng/mL 1.5 ng/mL	2.9% 1.5% -1.3%
	分析単位間精度-CV% (n = 18)	15 ng/mL 75 ng/mL 1.5 ng/mL	2.6% 4.7% 4.9%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 844464				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-03				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/(*S*)-サフィナミド、(*R*)-サフィナミド				
バリデーション項目			ヒト血漿	
			(*S*)-サフィナミド	(*R*)-サフィナミド
直線性	定量範囲		10.0-2000 ng/mL	10.0-2000 ng/mL
	決定係数(r^2)		≥ 0.9940	≥ 0.9917
	重み付け条件		$1/y^2$	$1/y^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 3 batches)		96.0-108.7%	98.3-107.8%
	分析単位内精度-CV% (3 batches)		1.9-5.5%	1.9-4.0%
	分析単位間真度-Mean% (n = 18)		NC	NC
	分析単位間精度-CV% (n = 18)		NC	NC
分析単位内再現性	真度-RE% (n = 3 batches)	1200 ng/mL 200 ng/mL 50 ng/mL	100.9-102.6% 99.0-104.9% 98.2-103.0%	104.0-104.9% 104.6-110.0% 102.4-105.1%
	精度-CV% (n = 3 batches)	1200 ng/mL 200 ng/mL 50 ng/mL	3.5-7.2% 0.8-3.7% 2.2-6.4%	3.2-6.7% 1.5-4.6% 1.6-5.8%
分析単位間再現性	真度-RE% (n = 18)	1200 ng/mL 200 ng/mL 50 ng/mL	NC NC NC	NC NC NC
	精度-CV% (n = 18)	1200 ng/mL 200 ng/mL 50 ng/mL	NC NC NC	NC NC NC

NC: not calculated

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: R-173/04					
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-04					
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド・NW-1153・NW-1689					
バリデーション項目			ヒト血漿		
			サフィナミド	NW-1153	NW-1689
直線性	定量範囲		20-10000 ng/mL	20-10000 ng/mL	20-10000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9979	≥ 0.9995	≥ 0.9969
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
再現性	分析単位内真度-%Diff (n = 6)	6000 ng/mL	-0.3%	-1.2%	0.1%
		1200 ng/mL	3.6%	-2.5%	-2.6%
		60 ng/mL	-1.0%	-7.2%	-7.5%
		LLOQ: 20 ng/mL	-5.5%	-2.0%	-3.5%
	分析単位内精度-CV% (n = 6)	6000 ng/mL	1.4%	1.5%	1.9%
		1200 ng/mL	1.6%	1.1%	2.6%
		60 ng/mL	1.6%	1.7%	4.2%
		LLOQ: 20 ng/mL	3.5%	5.1%	10.2%
	分析単位間真度-%Diff (n = 18)	6000 ng/mL	-1.3%	-2.3%	-0.2%
		1200 ng/mL	2.1%	-3.5%	-1.8%
		60 ng/mL	1.5%	-3.7%	-6.0%
		LLOQ: 20 ng/mL	0%	0%[a]	1.0%[a]
	分析単位間精度-CV% (n = 18)	6000 ng/mL	2.1%	1.6%	2.9%
		1200 ng/mL	2.7%	1.3%	3.0%
		60 ng/mL	3.9%	3.4	5.7%
		LLOQ: 20 ng/mL	7.7%	6.4%[a]	9.8%[a]

a) n = 17

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: Q-27175					
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-05					
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド・NW-1153・NW-1689					
バリデーション項目			ヒト血漿		
			サフィナミド	NW-1153	NW-1689
直線性	定量範囲		15.2-7600 ng/mL[a]	20-10000 ng/mL	20-10000 ng/mL
	決定係数(r^2)		≥ 0.9990	≥ 0.9996	≥ 0.9984
	重み付け条件		$1/x^2$	1/x	1/x
定量下限再現性	分析単位内精度-CV% (n = 3 batches)		2.5%	2.8%	5.7%
	分析単位間真度-Diff% (n = 18)		-4.3%	-8.0%	-9.7%
	分析単位間精度-CV% (n = 18)		3.0%	5.1%	5.8%
再現性	分析単位内精度-CV% (n = 3 batches)	7600[a] / 10000 ng/mL 5700[a] / 7500 ng/mL 912[a] / 1200 ng/mL 45.6[a] / 60 ng/mL	1.9% 2.3% 1.3% 1.7%	2.6% 1.5% 2.1% 2.0%	2.2% 2.1% 2.5% 2.7%
	分析単位間真度-Diff% (n = 18)	7600[a] / 10000 ng/mL 5700[a] / 7500 ng/mL 912[a] / 1200 ng/mL 45.6[a] / 60 ng/mL	-1.1% -5.1% -3.2% -4.8%	-3.4% -5.9% -2.3% -3.3%	-3.4% -4.4% 2.6% -0.5%
	分析単位間精度-CV% (n = 18)	7600[a] / 10000 ng/mL 5700[a] / 7500 ng/mL 912[a] / 1200 ng/mL 45.6[a] / 60 ng/mL	1.8% 2.4% 1.7% 2.1%	2.8% 1.6% 5.6% 2.3%	3.8% 3.9% 4.8% 3.4%

a) サフィナミド濃度はフリー体換算値として表示

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 28875					
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-06					
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド・NW-1153・NW-1689					
バリデーション項目			ヒト血漿		
			サフィナミド	NW-1153	NW-1689
直線性	定量範囲		5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Bias% (n = 6)		11.3%	5.0%	3.0%
	分析単位内精度 (CV% ACC%) (n = 6)		9.4%	8.5%	6.7%
再現性	分析単位内真度-Bias% (n = 3 batches)	750 ng/mL 150 ng/mL 15.0 ng/mL	8.1-14.9% 4.4-8.2% 5.1-8.4%	0.6-3.4% 0.1-6.3% 0.9-5.1%	1.0-5.5% 0.3-6.2% 1.1-10.2%
	分析単位内精度-CV% ACC% (n = 3 batches)	750 ng/mL 150 ng/mL 15.0 ng/mL	1.3-4.1% 4.6-8.7% 3.0-4.2%	0.9-2.8% 2.3-4.1% 6.0-8.4%	3.1-5.8% 1.7-4.3% 3.0-5.1%

Bias%：相対誤差（%）

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 8203838 (DMPK 63-09)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-07				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド・NW-1153				
バリデーション項目			ヒト血漿	
			サフィナミド	NW-1153
直線性	定量範囲		5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9961	≥ 0.9991
	重み付け条件		$1/x^2$	1/x
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 3 batches)		90.4-103.6%	90.2-94.0%
	分析単位内精度-RSD% (n = 3 batches)		2.4-5.6%	2.3-6.9%
	分析単位間真度-Mean% (n = 18)		94.8%	91.8%
	分析単位間精度-RSD% (n = 18)		8.0%	5.2%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 3 batches)	800 ng/mL 400 ng/mL 15.0 ng/mL	96.4-100.1% 100.5-102.0% 98.0-102.0%	97.0-101.5% 97.5-101.8% 97.3-99.3%
	精度-RSD% (n = 3 batches)	800 ng/mL 400 ng/mL 15.0 ng/mL	1.5-3.1% 2.8-3.4% 2.1-3.2%	1.8-2.8% 2.0-9.4% 2.5-4.4%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 18)	800 ng/mL 400 ng/mL 15.0 ng/mL	98.3% 101.3% 100.0%	98.9% 99.8% 98.0%
	精度-RSD% (n = 18)	800 ng/mL 400 ng/mL 15.0 ng/mL	2.8% 3.0% 3.2%	2.9% 5.7% 3.6%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: Q-29081					
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-08					
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド・NW-1153・NW-1689					
バリデーション項目			サフィナミド	NW-1153	NW-1689
直線性	定量範囲		5-10000 ng/mL	5-10000 ng/mL	5-10000 ng/mL
	決定係数(r^2)		≥ 0.9934	≥ 0.9988	≥ 0.9941
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$	1/x
定量下限再現性	分析単位内精度-CV% (n = 3 batches)		11.4%	8.1%	12.2%
	分析単位間真度-Diff% (n = 18)		-6.1%	-16.7%	-2.7%
	分析単位間精度-CV% (n = 18)		14.1%	8.3%	12.2%
再現性	分析単位内精度-CV% (n = 3 batches)	7500 ng/mL 1000 ng/mL 15 ng/mL	1.8% 2.6% 4.1%	2.5% 2.1% 3.6%	2.1% 2.7% 3.2%
	分析単位間真度-Diff% (n = 18)	7500 ng/mL 1000 ng/mL 15 ng/mL	-5.8% -5.3% -4.3%	-6.1% -9.7% -4.3%	-4.0% -12.6% -3.0%
	分析単位間精度-CV% (n = 18)	7500 ng/mL 1000 ng/mL 15 ng/mL	2.0% 2.8% 4.4%	3.1% 2.3% 3.9%	2.4% 2.6% 3.4%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: RF4370			
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-09			
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド			
バリデーション項目			ヒト血漿
直線性	定量範囲		5-1000 ng/mL
	真度%		0.7-6.3%
定量下限	LLOQ		5 ng/mL
分析単位内再現性	真度-Bias% (n = 5)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL LLOQ: 5 ng/mL	-2.6% 6.2% 9.7% 4.8%
	精度-CV% (n = 5)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL LLOQ: 5 ng/mL	5.4% 6.6% 8.6% 9.8%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 8244033 (DMPK66-11)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-10				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド・NW-1153				
バリデーション項目			ヒト血漿	
			サフィナミド	NW-1153
直線性	定量範囲		0.5-500 ng/mL	0.5-500 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9972	≥ 0.9983
	重み付け条件		$1/x^2$	1/x
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 5/3 runs)		85.8-106.8%	98.6-112.4%
	分析単位内精度-RSD% (n = 5/3 runs)		5.0-11.5%	6.1-15.4%
	分析単位間真度-Mean% (n = 18)		97.0%	106.4%
	分析単位間精度-RSD% (n = 18)		12.1%	13.4%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 5/3 batches)	350 ng/mL 20 ng/mL 1.5 ng/mL	94.9-101.1% 92.0-102.5% 92.0-102.7%	94.3-107.1% 95.5-99.5% 95.3-98.7%
	精度-RSD% (n = 5/3 batches)	350 ng/mL 20 ng/mL 1.5 ng/mL	3.4-5.3% 4.3-9.7% 6.0-12.7%	4.9-5.3% 7.0-8.6% 10.1-13.9%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 18)	350 ng/mL 20 ng/mL 1.5 ng/mL	95.4% 95.5% 94.0%	99.4% 96.5% 96.7%
	精度-RSD% (n = 18)	350 ng/mL 20 ng/mL 1.5 ng/mL	4.1% 5.7% 9.5%	7.4% 7.6% 11.0%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: S20221 (JCL12093342)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-12				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド・NW-1153				
バリデーション項目			結果	
			サフィナミド	NW-1153
直線性	定量範囲		5-2500 ng/mL	5-2500 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9990	≥ 0.9986
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 5)		100.0%	110.4%
	分析単位内精度-CV% (n = 5)		9.0%	4.7%
	分析単位間真度-Mean% (n = 15)		102.8%	110.2%
	分析単位間精度-CV% (n = 15)		2.3%	7.8%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 5)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	92.2% 101.3% 98.5%	96.4% 100.3% 100.8%
	精度-RSD% (n = 5)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	3.7% 3.6% 2.2%	3.2% 4.2% 2.7%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 15)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	93.3% 101.8% 97.7%	98.3% 100.6% 100.1%
	精度-RSD% (n = 15)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	6.5% 6.2% 0.7%	5.4% 5.5% 1.4%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: S21012 (CB150050)			
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-13			
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/サフィナミド			
バリデーション項目			結果
			サフィナミド
直線性	定量範囲		5-2500 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9988
	重み付け条件		$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 5)		98.8%
	分析単位内精度-CV% (n = 5)		3.6%
	分析単位間真度-Mean% (n = 15)		96.6%
	分析単位間精度-CV% (n = 15)		3.7%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 5)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	89.9% 96.2% 99.5%
	精度-RSD% (n = 5)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	3.7% 2.5% 3.6%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 15)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	90.1% 95.8% 96.9%
	精度-RSD% (n = 15)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	2.6% 2.9% 3.9%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: DMPK36-08				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-14				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/NW-1689・NW-1689 AG（脱抱合後 NW-1689）				
バリデーション項目			ヒト血漿中 NW-1689	
			Aliquot A (before conversion)	Aliquot B (after conversion)
直線性	定量範囲		5-5000 ng/mL	5-5000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.997	≥ 0.996
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 5 batches)		90.5-103%	87.5-99.1%
	分析単位内精度-CV% (n = 5 batches)		2.43-9.56%	2.98-9.65%
	分析単位間真度-Mean% (n = 25)		96.9%	94.5%
	分析単位間精度-CV% (n = 25)		8.22%	7.45%
分析単位内再現性	真度-Mean% (5 batches)	4000 ng/mL 2000/4000 ng/mL 200/400 ng/mL 20/40 ng/mL	93.0-101% 93.5-101% 92.5-99.5% 94.5-100%	- 91.0-99.8% 88.0-97.3% 89.0-100%
	精度-CV% (5 batches)	4000 ng/mL 2000/4000 ng/mL 200/400 ng/mL 20/40 ng/mL	2.67-4.44% 1.89-2.68% 1.62-6.52% 3.44-7.29%	- 2.54-3.95% 1.51-3.35% 3.28-4.36%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 25)	4000 ng/mL 2000/4000 ng/mL 200/400 ng/mL 20/40 ng/mL	96.5% 97.0% 96.5% 96.5%	- 97.0% 94.3% 95.5%
	精度-CV% (n = 25)	4000 ng/mL 2000/4000 ng/mL 200/400 ng/mL 20/40 ng/mL	4.52% 3.25% 4.36% 5.94%	- 4.45% 4.55% 5.25%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 8214594(DMPK84-09)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-16				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/NW-1689・NW-1689 AG（脱抱合後 NW-1689）				
バリデーション項目			ヒト血漿中 NW-1689	
			Aliquots A (before conversion)	Aliquots B (after conversion)
直線性	定量範囲		5-5000 ng/mL	5-5000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9964	≥ 0.9976
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限	LLOQ		5 ng/mL	10 ng/mL
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 3 batches)		92.0-100.8%	88.0-102.0%
	分析単位内精度-RSD% (n = 3 batches)		8.3-9.5%	7.0-7.5%
	分析単位間真度-Mean% (n = 18)		96.0%	92.8%
	分析単位間精度-RSD% (n = 18)		9.1%	9.8%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 3 batches)	4000 ng/mL 2000 ng/mL 200/400 ng/mL[a] 15/30 ng/mL[a]	98.5-111.3% 99.0-114.5% 98.5-113.5% 92.0-108.7%	90.5-106.3% - 91.0-107.3% 88.0-107.7%
	精度-RSD% (n = 3 batches)	4000 ng/mL 2000 ng/mL 200/400 ng/mL[a] 15/30 ng/mL[a]	3.8-4.9% 2.0-5.6% 3.2-9.1% 3.4-10.6%	4.2-4.7% - 4.5-6.2% 2.3-10.4%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 17/18)	4000 ng/mL 2000 ng/mL 200/400 ng/mL[a] 15/30 ng/mL[a]	105.3% 105.0% 105.5% 100.0%	95.8% - 98.5% 96.0%
	精度-RSD% (n = 17/18)	4000 ng/mL 2000 ng/mL 200/400 ng/mL[a] 15/30 ng/mL[a]	6.6% 7.4% 8.2% 9.5%	9.0% - 8.6% 10.8%

-：評価せず

a) 変換後の検討には、高い濃度を用いた

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 8244036 (DMPK68-11)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-17				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/NW-1689・NW-1689 AG（脱抱合後 NW-1689）				
バリデーション項目			ヒト血漿中 NW-1689	
			Aliquot A (before conversion)	Aliquot B (after conversion)
直線性	定量範囲		0.5-500 ng/mL	0.5-500 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9992	≥ 0.9997
	重み付け条件		1/x	1/x
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 3 batches)		90.4-114.6%	84.5-93.8%
	分析単位内精度-RSD% (n = 3 batches)		4.4-8.7%	2.5-7.2%
	分析単位間真度-Mean% (n = 17/18)		104.0%	90.5%
	分析単位間精度-RSD% (n = 17/18)		16.7%	7.0%
分析単位内再現性	真度-Mean % (n = 3 batches)	350 ng/mL 175/350 ng/mL[a] 20/40 ng/mL[a] 1.5/3 ng/mL[a]	102.0-104.9% 101.7-103.4% 103.0-108.0% 100.0-105.3%	- 91.1-94.0% 91.8-94.3% 87.7-92.3%
	精度-RSD% (n = 3 batches)	350 ng/mL 175/350 ng/mL[a] 20/40 ng/mL[a] 1.5/3 ng/mL[a]	1.5-2.7% 2.3-3.3% 0.5-2.7% 3.5-5.5%	- 2.3-3.7% 2.2-5.0% 3.6-5.3%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 17/18)	350 ng/mL 175/350 ng/mL[a] 20/40 ng/mL[a] 1.5/3 ng/mL[a]	103.7% 102.9% 105.5% 102.7%	- 92.3% 93.0% 90.7%
	精度-RSD% (n = 17/18)	350 ng/mL 175/350 ng/mL[a] 20/40 ng/mL[a] 1.5/3 ng/mL[a]	2.3% 2.8% 2.8% 5.3%	- 3.4% 3.8% 4.8%

-：評価せず

a) 変換後の検討には、高い濃度を用いた

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: S20223(JCL12093344)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-18				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿/NW-1689・NW-1689 AG				
バリデーション項目			結果	
			NW-1689	NW-1689 AG
直線性	定量範囲		5-2500 ng/mL	5-2500 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9968	≥ 0.9989
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 5)		109.4%	101.2%
	分析単位内精度-CV% (n = 5)		7.5%	4.7%
	分析単位間真度-Mean% (n = 15)		102.0%	97.0%
	分析単位間精度-CV% (n = 15)		8.6%	3.9%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 5)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	104.0% 106.2% 103.5%	106.5% 107.0% 102.8%
	精度-RSD% (n = 5)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	4.4% 3.0% 5.0%	6.2% 3.1% 3.9%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 15)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	104.2% 105.0% 103.7%	107.8% 106.1% 104.1%
	精度-RSD% (n = 15)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	1.7% 3.4% 0.6%	1.0% 2.0% 1.8%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: Q-28102B				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-19				
マトリックス/測定化合物: ヒト血漿・緩衝液/サフィナミド				
バリデーション項目			validation samples in treated phosphate buffer saline pH 7.4	血漿 validation samples
直線性	定量範囲		5.00-1000 ng/mL	
	相関係数(r^2)		≥ 0.9950	
	重み付け条件		1/x	
定量下限再現性	分析単位間真度-Diff% (n = 18)		-5.5	
	分析単位間精度-CV% (n = 18)		11.9	
分析単位内再現性	精度-CV% (n = 3 batches)	1000 ng/mL 750 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	5.4 6.9 10.1 4.8	 8.1 7.2
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 18)	1000 ng/mL 750 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	-0.9 -5.2 -2.5 -2.7	
	精度-CV% (n = 18)	1000 ng/mL 750 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	7.1 9.0 13.0 8.8	 13.8 14.3

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 8244034 (DMPK67-11)			
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-20			
マトリックス/測定化合物: 緩衝液/サフィナミド			
バリデーション項目			Treated buffer solution
直線性	定量範囲		5-1000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9972
	重み付け条件		$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 3 batches)		90.4-97.2%
	分析単位内精度-RSD% (n = 3 batches)		4.3-12.7%
	分析単位間真度-Mean% (n = 17)		92.8%
	分析単位間精度-RSD% (n = 17)		8.9%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 3 batches)	750 ng/mL 100 ng/mL 15 ng/mL	89.5-107.2% 105.0-112.0% 105.3-106.7%
	精度-RSD% (n = 3 batches)	750 ng/mL 100 ng/mL 15 ng/mL	4.6-6.8% 3.9-7.4% 4.4-10.1%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 18)	750 ng/mL 100 ng/mL 15 ng/mL	98.1% 108.0% 108.0%
	精度-RSD% (n = 18)	750 ng/mL 100 ng/mL 15 ng/mL	9.4% 6.0% 10.7%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 29066 (RE8670)					
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-21					
マトリックス/測定化合物: ヒト尿/サフィナミド・NW-1153・NW-1689					
バリデーション項目			ヒト尿		
			サフィナミド	NW-1153	NW-1689
直線性	定量範囲		5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Bias% (n = 6)	5 ng/mL	9.7%	16.7%	12.3%
希釈妥当性	真度-Bias% (n = 6)	500000 ng/mL (DF = 1000)	10.8%	14.7%	12.3%
	精度-RSD% (n = 6)	500000 ng/mL (DF = 1000)	9.9%	6.8%	8.1%
-20ºC 保存条件下分析単位間再現性	真度-Bias% (n = 7-8)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL	-4.2% 0% 5.8%	-5.7% -0.5% 2.6%	-4.3% -3.9% 0%
	精度-CV% (n = 7-8)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL	5.9% 4.4% 4.7%	2.6% 5.1% 4.4%	6.5% 5.1% 5.2%
-80ºC 保存条件下分析単位間再現性	真度-Bias% (n = 7-8)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL	-7.1% -1.9% 2.5%	-2.5% -4.2% -0.6%	-1.7% -2.0% 0.3%
	精度-CV% (n = 7-8)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL	6.5% 4.0% 7.3%	5.5% 6.2% 6.2%	8.3% 2.7% 9.0%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: Q-28103				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-22				
マトリックス/測定化合物: ヒト尿/サフィナミド・NW-1153				
バリデーション項目			ヒト尿	
			サフィナミド	NW-1153
直線性	定量範囲		3.8-3800 ng/mL[a]	5-5000 ng/mL
	決定係数(r^2)		≥ 0.9994	≥ 0.9995
	重み付け条件		1/x	
定量下限再現性	分析単位内精度-CV% (n = 3 runs)		4.3%	7.2%
	分析単位間真度 -Diff% (n = 18)		-9.2	-1.6%
	分析単位間精度 CV% (n = 18)		6.6	8.3%
分析単位内再現性	精度-CV% (n = 18 or 24)	11.4[a]/15 ng/mL 380[a]/500 ng/mL 2850[a]/3750 ng/mL 3800[a]/5000 ng/mL	3.7% 2.9% 2.9% 3.4%	3.1% 3.0% 2.7% 3.7%
分析単位間再現性	真度-Diff% (n = 18 or 24)	11.4[a]/15 ng/mL 380[a]/500 ng/mL 2850[a]/3750 ng/mL 3800[a]/5000 ng/mL	5.9% -2.1% -1.8% 1.6%	-1.1% 1.0% 0.6% 1.8%
	精度-CV% (n = 18 or 24)	11.4[a]/15 ng/mL 380[a]/500 ng/mL 2850[a]/3750 ng/mL 3800[a]/5000 ng/mL	4.5% 5.4% 5.0% 5.2%	4.4% 7.1% 7.4% 4.4%

a) サフィナミド濃度はフリー体換算値として表示

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: 8253226 (DMPK158-11)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-23				
マトリックス/測定化合物: ヒト尿/サフィナミド・NW-1153				
バリデーション項目			結果	
			サフィナミド	NW-1153
直線性	定量範囲		5-1000 ng/mL	5-1000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9980	≥ 0.9961
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 4/5 batches)		85.6-109.8	94.6-109.0%
	分析単位内精度-CV% (n = 4/5 batches)		6.7-15.6	6.1-13.7%
	分析単位間真度-Mean% (n = 24/30)		96.8%	101.4%
	分析単位間精度-CV% (n = 24/30)		15.8%	11.5%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 4/5 batches)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL 5 ng/mL	88.8-97.5% 91.3-100.0% 87.3-101.3% 85.6-109.8%	94.8-98.9% 92.7-100.0% 94.0-99.3% 94.6-109.0%
	精度-RSD% (n = 4/5 batches)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL 5 ng/mL	1.1-6.0% 2.7-4.0% 2.6-6.8% 6.7-15.6%	1.4-7.3% 2.0-5.8% 4.0-10.8% 6.1-13.7%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 24)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL 5 ng/mL	93.1% 95.3% 92.7% 96.8%	96.5% 96.0% 96.0% 101.4%
	精度-RSD% (n = 24)	750 ng/mL 150 ng/mL 15 ng/mL 5 ng/mL	6.0% 4.8% 7.8% 15.8%	4.5% 4.7% 6.9% 11.5%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: S20222 (JCL12093343)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-24				
マトリックス/測定化合物: ヒト尿/サフィナミド・NW-1153				
バリデーション項目			結果	
			サフィナミド	NW-1153
直線性	定量範囲		5-2500 ng/mL	5-2500 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9989	≥ 0.9992
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 5)		107.4%	100.2%
	分析単位内精度-CV% (n = 5)		3.4%	4.8%
	分析単位間真度-Mean% (n = 15)		101.8%	95.8%
	分析単位間精度-CV% (n = 15)		4.9%	7.5%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 5)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	94.1% 102.9% 103.6%	101.8% 105.5% 99.4%
	精度-RSD% (n = 5)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	1.9% 1.8% 6.1%	2.2% 2.5% 3.3%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 15)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	93.2% 101.8% 101.9%	102.2% 105.2% 100.2%
	精度-RSD% (n = 15)	2000 ng/mL 200 ng/mL 15 ng/mL	0.8% 1.3% 1.4%	0.8% 2.1% 2.5%

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: DMPK110-08				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-25				
マトリックス/測定化合物: ヒト尿/NW-1689・NW-1689 AG（脱抱合後 NW-1689）				
バリデーション項目			ヒト尿中 NW-1689	
			抽出液 A (加水分解前)	抽出液 B (加水分解後)
直線性	定量範囲		10-20000 ng/mL	10-20000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.996	≥ 0.996
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 6 batches)		102-120%	93.5-119%
	分析単位内精度-CV% (n = 6 batches)		1.96-14.4%	6.51-11.7%
	分析単位間真度-Mean% (n = 29)		111%	108%
	分析単位間精度-CV% (n = 29)		9.64%	10.4%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 6 batches)	16000 ng/mL 8000/800 ng/mL 400/60 ng/mL 30/20 ng/mL	95.0-105% 93.9-102% 98.3-109% 105-116%	94.4-103% 97.5-106% 97.0-111% 93.5-119%
	精度-CV% (n = 6 batches)	16000 ng/mL 8000/800 ng/mL 400/60 ng/mL 30/20 ng/mL	1.60-4.71% 1.41-4.27% 1.94-5.15% 1.99-8.84%	0.726-3.15% 1.85-3.69% 2.59-5.19% 6.51-11.7%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 30)	16000 ng/mL 8000/800 ng/mL 400/60 ng/mL 30[a]/20 ng/mL	99.4% 98.8% 104% 110%	98.1% 102% 103% 108%
	精度-CV% (n = 30)	16000 ng/mL 8000/800 ng/mL 400/60 ng/mL 30[a]/20 ng/mL	4.57% 3.58% 4.76% 6.06%	3.39% 3.99% 6.10% 10.4%

a) n = 29

表 2.7.1-23 生体試料分析法バリデーション試験の要約（続き）

試験番号: S20224 (JCL12093345)				
報告書掲載箇所: 5.3.1.4-26				
マトリックス/測定化合物: ヒト尿/NW-1689・NW-1689 AG				
バリデーション項目			結果	
			NW-1689	NW-1689 AG
直線性	定量範囲		10-5000 ng/mL	10-5000 ng/mL
	相関係数(r)		≥ 0.9971	≥ 0.9986
	重み付け条件		$1/x^2$	$1/x^2$
定量下限再現性	分析単位内真度-Mean% (n = 5)		99.0%	101.0%
	分析単位内精度-CV% (n = 5)		8.3%	5.7%
	分析単位間真度-Mean% (n = 15)		97.2%	99.1%
	分析単位間精度-CV% (n = 15)		3.0%	4.6%
分析単位内再現性	真度-Mean% (n = 5)	4000 ng/mL 400 ng/mL 30 ng/mL	89.3% 103.9% 104.9%	105.1% 102.4% 104.7%
	精度-RSD% (n = 5)	4000 ng/mL 400 ng/mL 30 ng/mL	3.2% 0.9% 5.2%	2.1% 1.4% 3.8%
分析単位間再現性	真度-Mean% (n = 15)	4000 ng/mL 400 ng/mL 30 ng/mL	88.8% 98.1% 98.9%	105.5% 101.0% 101.5%
	精度-RSD% (n = 15)	4000 ng/mL 400 ng/mL 30 ng/mL	2.4% 5.2% 5.4%	1.1% 1.4% 3.2%