目次

2.7.2 臨床薬理の概要 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1 臨床薬理試験 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 73
2.7.2.3.1 In vitro 薬物相互作用試験 73
2.7.2.3.2 基本的な薬物動態プロファイル 77
2.7.2.3.3 ヒト薬物動態試験 77
2.7.2.3.4 内因性要因 87
2.7.2.3.5 外因性要因 100
2.7.2.3.6 薬力学 105
2.7.2.4 特別な試験 107
2.7.2.5 付録 108

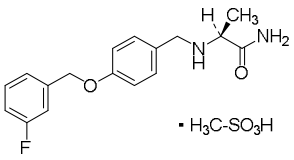
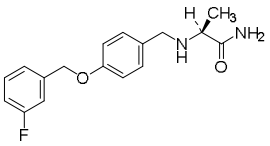
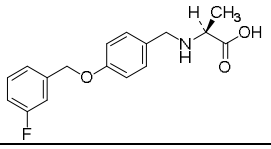
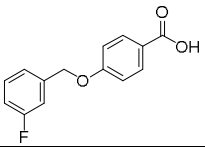
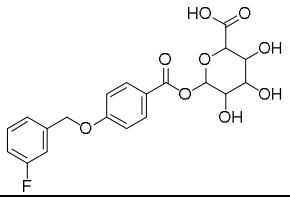
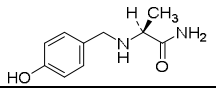
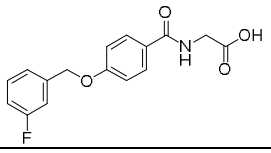
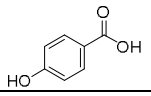
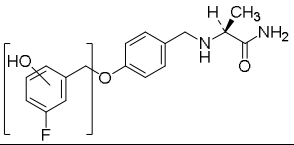
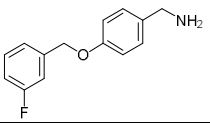
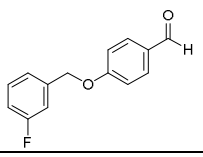
略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
Ae_{0-t}	amount of drug excreted into urine from time zero to t last	0 時間から t 時間までの累積尿中排泄量
AG	acyl glucuronide	アシルグルクロニド
AhR	aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
ALDH	aldehyde dehydrogenase	アルデヒド脱水素酵素
AMT	active motor threshold	活動時運動閾値
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
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CAR	constitutively active/androstane receptor	恒常的活性化／アンドロスタン受容体
CL/F	apparent body clearance	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum measured plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	trough concentration	トラフ濃度
CSP	cortical silent period	－
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
dn-	dose normalized-	用量補正
ED_{50}	half effective dose	50%有効量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMG	electromyography	表面筋電検査法
FAAH	fatty acid amide hydrolase	脂肪酸アミド加水分解酵素
hCE	human carboxylesterase	ヒトカルボキシルエステラーゼ
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC_{50}	inhibitory concentration exerting 50% inhibition	50%阻害濃度
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
K_i	intrinsic inhibition constant that defines the affinity of an inhibitor for an enzyme (Michaelis-Menten)	阻害物質の酵素に対する親和性を決定する固有の阻害定数
K_I	maximal rate of enzyme inactivation at saturating concentrations of inhibitor	阻害物質の飽和濃度での酵素不活化の 50%阻害濃度
K_{inact}	maximal rate of enzyme inactivation at saturating concentrations of inhibitor	最大不活化速度
MAO-A	monoamine oxidase A	モノアミン酸化酵素 A
MAO-B	monoamine oxidase B	モノアミン酸化酵素 B
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤及び毒物排出トランスポーター
MEP	motor evoked potential	運動誘発電位
Met A	*N*-dealkylated amine of safinamide	サフィナミドの *N*-脱アルキル化アミン
Met X	*N*-dealkylated aldehyde of safinamide	サフィナミドの *N*-脱アルキル化アルデヒド
MHPG	3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol	3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA

略語一覧（続き）

略語	省略しない用語	説明又は定義
MRR	motor response recruitment	運動反応動員
NADPH	reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PC	positive control	陽性対照
PEA	phenethylamine	フェネチルアミン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PhIP	2-amino-1-methyl-6-phenylimidazole[4,5-*b*]pyridine	2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾール[4,5-*b*]ピリジン
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QTc using the Bazett formula	Bazett の補正式により算出された QT 間隔
QTcF	QTc using the Fridericia formula	Fridericia の補正式により算出された QT 間隔
QTcI	QTc using an individual factor formula	被験者別に推定した補正値を用いて算出した QT 間隔
RMT	resting motor threshold	安静時運動閾値
SULT	sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TDI	time dependent inhibition	時間依存的阻害
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSF	tyramine sensitivity factor	チラミン反応性比
Tyr30	dose of tyramine producing an increase of systolic blood pressure of at least 30 mmHg compared to daily defined baseline systolic blood pressure	ベースラインの収縮期血圧から 30 mmHg 上昇させるチラミン投与量
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
Vd/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
wn-	weight normalized-	体重補正

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
NW-1199		代謝物
NW-1689 グリシン抱合体		代謝物
p-水酸化安息香酸 （*p*-hydroxybenzoic acid）		代謝物
サフィナミド水酸化体		代謝物
Met A		代謝物
Met X		代謝物

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた種々の in vitro 試験により、サフィナミドの吸収、分布、代謝及び薬物相互作用（薬物代謝酵素の阻害／誘導、薬物トランスポーター相互作用）を検討した。実施したヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示した。個々の試験の詳細な結果は、「2.6.4 薬物動態試験の概要文」に記載した。

吸収

サフィナミドの Caco-2 細胞を用いた膜透過性は高かった。

分布

サフィナミドのヒト血漿蛋白結合率は 89%であり、動物と同様に高かった。

代謝

ヒトのサフィナミドの代謝は、NW-1153 への経路と血中主要代謝物 NW-1689 への経路の 2 つの主要な代謝経路が存在すると考えられた（図 2.7.2-32）。サフィナミドから NW-1153 の生成には、関与する可能性のある酵素の 1 つとして、ヒト脂肪酸アミド加水分解酵素（fatty acid amide hydrolase; FAAH）が特定されたが、主には FAAH 以外の非特異的な細胞質アミダーゼが関与していると考えられた。NW-1153 から NW-1689 が生成する代謝経路が存在することは、NW-1153 を基質とした in vitro 代謝試験、及び NW-1153 をラットに経口投与した in vivo 試験で確認されているが、その代謝経路に関与する代謝酵素は十分に特定されてはいない。一方、NW-1153 を経ずに NW-1689 に代謝される経路は、中間代謝物として、*N*-脱アルキル化アミン（Met A）及び *N*-脱アルキル化アルデヒド（Met X）を介すると推定された。Met A の生成には CYP3A4 が、Met X の生成にはモノアミン酸化酵素 A（monoamine oxidase A; MAO-A）が、そして最後の Met X から NW-1689 への代謝には各種のアルデヒド脱水素酵素（aldehyde dehydrogenase; ALDH）分子種（ALDH1A1、ALDH1B1、ALDH2、ALDH7A1）が関与することが示唆された。NW-1689 は、さらにグルクロン酸抱合され、NW-1689 アシルグルクロニド（NW-1689 AG）に代謝されるが、NW-1689 から NW-1689 AG への代謝は、UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyl transferase; UGT）1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A9 及び UGT2B15 が関与することが明らかとなった。

薬物相互作用

薬物代謝に関する相互作用として、サフィナミドは、CYP1A2 阻害能及び誘導能を有し、臨床血中濃度付近で CYP2B6 を誘導する可能性、高濃度では CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された。薬物トランスポーターに関する相互作用では、サフィナミドは、breast cancer resistance protein（BCRP）を阻害する可能性が示唆された。これらの結果を踏まえ、各種臨床薬理試験でその影響を検討した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

試験の種類	試験系	被験物質	表題	試験番号	申請資料中の該当箇所
血球移行性	血液	^{14}C-サフィナミド ^{14}C-NW-1153 NW-1689	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの全血におけるサフィナミド、NW-1153 及び NW-1689 の分布	DMPK126-07	【2.6.4.4.1】 4.2.2.3-03
血漿蛋白同定	血漿 ヒト血清アルブミン α1-酸性糖蛋白質 酸性糖蛋白質 超低密度リポ蛋白 低密度リポ蛋白 高密度リポ蛋白	^{14}C-サフィナミド NW-1689	サフィナミド及び NW-1689 のヒト血漿結合蛋白の同定	DMPK127-07	【2.6.4.4.8】 【2.6.4.4.9】 4.2.2.3-13
血漿蛋白結合	血漿	^{14}C-サフィナミド ^{14}C-NW-1153 ^{14}C-NW-1689	ウサギ、ミニブタ、イヌ、サル及びヒト血漿におけるサフィナミド、NW-1153 及び NW-1689 の蛋白結合率評価	DMPK162-07	【2.6.4.4.8】 4.2.2.3-14
血漿蛋白結合	血漿	NW-1689 AG	ヒト及びサル血漿における NW-1689 AG の蛋白結合率評価	DMPK20-11	【2.6.4.4.8】 4.2.2.3-15
血漿蛋白結合	血漿	サフィナミド NW-1153 NW-1689	マウス、ラット及びヒトにおけるサフィナミド、NW-1689 及び NW-1153 の血漿蛋白結合率評価	NWR/12	【2.6.4.4.8】 4.2.2.3-16
in vitro 代謝	肝細胞、肝ミクロソーム	^{14}C-サフィナミド	マウス、ラット、サル及びヒト肝細胞におけるサフィナミドの代謝試験	NWR/03	【2.6.4.5.1】 4.2.2.4-03
in vitro 代謝	肝細胞	^{14}C-サフィナミド	マウス、ラット、サル及びヒト肝細胞におけるサフィナミドの主要代謝物の同定	NWR/05	【2.6.4.5.1】 4.2.2.4-04
in vitro 代謝	肝細胞	^{14}C-サフィナミド	ヒト肝細胞におけるサフィナミドの固有クリアランス評価	DMPK30-08	【2.6.4.5.3】 4.2.2.4-07
in vitro 代謝	肝ミクロソーム	^{14}C-サフィナミド	ヒト肝ミクロソームにおけるサフィナミドの代謝に関与する CYP 分子種の同定	NWR/04	【2.6.4.5.4】 4.2.2.4-08
in vitro 代謝	肝細胞、Supersomes	^{14}C-サフィナミド	ヒト肝細胞における CYP3A4 及びモノアミンオキシダーゼのサフィナミド代謝への関与の検討	NWR/14	【2.6.4.5.4】 4.2.2.4-09
in vitro 代謝	肝ミクロソーム幹細胞及びその他	^{14}C-サフィナミド	サフィナミドから NW-1689 への代謝経路の検討	DMKP123-07	【2.6.4.5.5】 4.2.2.4-10
in vitro 代謝	ALDH	サフィナミド NW-1153 NW-1689 NW-1689 AG NW-1199	サフィナミドから NW-1689 への代謝に対する ALDH の関与の検討	DMPK125-07	【2.6.4.5.6】 【2.6.4.7.2.1】 4.2.2.4-11
in vitro 代謝	肝細胞	^{14}C-サフィナミド ^{14}C-NW-1153	サフィナミドから NW-1153 への代謝経路の検討	DMPK124-07	【2.6.4.5.7】 【2.6.4.5.8】 4.2.2.4-12
in vitro 代謝	遺伝子組換え体発現 UGT、肝ミクロソーム	NW-1689	NW-1689 の *O*-グルクロン酸抱合に関与する UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼの分子種同定	XT104133 (DMPK 145-10)	【2.6.4.5.9】 4.2.2.4-13
in vitro 分布	ヒト血清	^{14}C-NW-1689 AG	ヒト血清アルブミンへの NW-1689 AG 反応性	DMPK164-07	【2.6.4.5.10】 4.2.2.4-14
CYP 阻害	肝ミクロソーム	サフィナミド	ヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対するサフィナミドの阻害能評価	IPAS MET/99/04	【2.6.4.7.1.1】 4.2.2.6-01
CYP 阻害	肝ミクロソーム	サフィナミド NW-1689 NW-1153	ヒト CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対するサフィナミド、NW-1689 及び NW-1153 の阻害能評価	NWR/17	【2.6.4.7.1.2】 4.2.2.6-02

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	表題	試験番号	申請資料中の該当箇所
CYP 阻害	肝ミクロソーム	^{14}C-サフィナミド NW-1689 NW-1153	ヒト CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19, CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対するサフィナミド、NW-1153 及び NW-1689 の阻害能評価	XT075070 (DMPK 121-07)	【2.6.4.7.1.3】 4.2.2.6-03
CYP 阻害	肝ミクロソーム	サフィナミド	ヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 に対するサフィナミドの時間依存性阻害性評価	XT085009 (DMPK 10-08)	【2.6.4.7.1.4】 4.2.2.6-04
CYP 阻害	肝ミクロソーム	NW-1689 AG	ヒト CYP2C8 に対する NW-1689 AG の阻害能評価	XT105058 (DMPK 89-10)	【2.6.4.7.1.5】 4.2.2.6-05
CYP 誘導	ヒト HEP G2 細胞	サフィナミド	CYP3A4 に対するサフィナミドの誘導能評価	030242	【2.6.4.7.3.4】 4.2.2.6-09
CYP 誘導	肝細胞	サフィナミド	CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対するサフィナミドの誘導能評価	DMPK-122-07 (MSO1)	【2.6.4.7.3.5】 4.2.2.6-10
CYP 誘導	肝細胞	サフィナミド	CYP2B6 に対するサフィナミドの誘導能評価	DMPK-42-09 (MS-042009-01)	【2.6.4.7.3.6】 4.2.2.6-11
CYP、UGT、SULT 誘導	肝細胞	サフィナミド	CYP1A2 及び CYP2B6、UGT1A1 及び SULT2A1 に対するサフィナミドの誘導能評価	DMPK-31-10 (MS-032010-02)	【2.6.4.7.3.7】 4.2.2.6-12
膜透過性	Caco-2 細胞	^{14}C-サフィナミド	サフィナミドの Caco-2 細胞単層膜透過性評価	DIXG1000	【2.6.4.7.4.1】 4.2.2.6-13
BCRP、OATP、OCT、MATE 基質性/阻害	MDCKII-BCRP 細胞	サフィナミド NW-1153	BCRP、OATP1A2、OATP1B1/3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K に対するサフィナミド及び NW-1153 の基質性・阻害能評価	HLS-16-02Apr2014	【2.6.4.7.4.2】 【2.6.4.7.4.3】 【2.6.4.7.4.4】 【2.6.4.7.5.9】 4.2.2.6-14
肝細胞取込み	肝細胞	^{14}C-サフィナミド	ヒト肝細胞へのサフィナミド取込み	DMPK15-10	【2.6.4.7.4.5】 4.2.2.6-15
P-gp 阻害	Caco-2/TC7 細胞	^{14}C-サフィナミド ^{14}C-NW-1153 ^{14}C-NW-1689	P-gp に対するサフィナミド、NW-1153 及び NW-1689 の阻害能評価	DMPK120-07	【2.6.4.7.5.1】 4.2.2.6-16
P-gp 阻害	Caco-2/TC7 細胞	NW-1689 AG	P-gp に対する NW-1689 AG の阻害能評価	DMPK145-11	【2.6.4.7.5.2】 4.2.2.6-23
BCRP 阻害	MDCKII 細胞 MDCKII-BCRP 細胞	^{14}C-サフィナミド ^{14}C-NW-1153 NW-1689 ^{14}C-NW-1689 AG NW-1199	BCRP に対するサフィナミド、NW-1153、NW-1689、NW-1689 AG 及び NW-1199 の阻害能評価	DMPK103-10	【2.6.4.7.5.3】 4.2.2.6-17
BSEP 阻害	BSEP-Sf9 小胞	サフィナミド NW-1153 NW-1689 NW-1689 AG NW-1199	BSEP に対するサフィナミド、NW-1153、NW-1689、NW-1689 AG 及び NW-1199 の阻害能評価	DMPK55-09	【2.6.4.7.5.4】 4.2.2.6-18
OATP1B1 阻害	HEK-OATP1B1 細胞 HEK-Co/418 細胞	サフィナミド NW-1153 NW-1689 NW-1689 AG NW-1199	OATP1B1 に対するサフィナミド、NW-1153、NW-1689、NW-1689 AG 及び NW-1199 の阻害能評価	DMPK84-08	【2.6.4.7.5.5】 4.2.2.6-19
OATP1B3 阻害	遺伝子導入 HEK 細胞	サフィナミド NW-1153 NW-1689 NW-1689 AG NW-1199	OATP1B3 に対するサフィナミド、NW-1153、NW-1689、NW-1689 AG 及び NW-1199 の阻害能評価	DMPK142-10	【2.6.4.7.5.6】 4.2.2.6-20
OCT2 阻害	hOCT2-HEK 細胞	サフィナミド	OCT2 に対するサフィナミドの阻害能評価	DMPK166-07	【2.6.4.7.5.7】 4.2.2.6-21
OAT1/3/4 阻害	遺伝子導入 HEK 細胞	サフィナミド NW-1153 NW-1689 NW-1689 AG NW-1199	OAT1、OAT3 及び OAT4 に対するサフィナミド、NW-1153、NW-1689、NW-1689 AG 及び NW-1199 の阻害能評価	DMPK53-10	【2.6.4.7.5.8】 4.2.2.6-22

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

健康被験者又は患者に、サフィナミドを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学特性を検討するため、種々の臨床薬理試験を実施した。実施した臨床薬理試験の概要を表 2.7.2-2 に要約した。

健康成人を対象とした薬物動態試験

ヒトでのサフィナミドの基本的な薬物動態を健康成人で検討した。サフィナミドのヒト初回投与試験として、外国人健康成人を対象とした単回経口投与試験（2.5、5 及び 10 mg/kg）を実施し、忍容性、薬物動態及び血小板モノアミン酸化酵素（monoamine oxidase B; MAO-B）阻害活性を確認した（IPAS-194 試験）。サフィナミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態、さらに低用量単回経口投与時の薬物動態及び血小板 MAO-B 阻害活性を確認するため、外国人健康成人を対象とした単回（25～150 μg/kg）及び反復経口投与試験（1.25～5 mg/kg）の 2 試験を実施した（IPAS-215 試験、IPAS-231 試験）。日本人でのサフィナミドの薬物動態の検討及び外国人との比較を目的に、日本人健康成人を対象としたサフィナミド 50、100 及び 200 mg の単回及び反復経口投与試験を実施した（ME2125-1 試験）。サフィナミドの薬物動態及び代謝物のマスバランスを検討するため、外国人健康成人を対象に ^{14}C-サフィナミドの単回経口投与試験を実施した（CRO-033 試験）。代謝物の薬物動態は、幾つかの日本人及び外国人の臨床薬理試験で検討した（28778 試験、28559 試験、ME2125-1 試験）。

サフィナミドは経口投与後に速やかに吸収され、t_{max} は投与後 2～4 時間であった（ME2125-1 試験、IPAS-194 試験、IPAS-215 試験、28778 試験、EMR-021 試験、EMR-022 試験）。吸収後は 22～26 時間の $t_{1/2}$ で消失した（ME2125-1 試験、28778 試験、EMR-021 試験、EMR-022 試験）。絶対的バイオアベイラビリティは非常に高く（95%、2.7.1 参照）、サフィナミドは経口投与後、ほぼ完全に吸収され、初回通過効果の影響を受けないことが示唆された。単回及び反復経口投与時の C_{max} 及び AUC は、単回投与の高用量（350 mg 以上）で僅かに用量の増加を上回る上昇が認められたが、おおむね用量相関性が認められた（EMR-022 試験、EMR-021 試験、IPAS-194 試験、IPAS-231 試験、28559 試験、IPAS-215 試験、ME2125-1 試験）。反復投与時のトラフ濃度から、1 日 1 回の経口投与では、5～6 日で定常状態に達すると考えられた（IPAS-215 試験、IPAS-231 試験及び ME2125-1 試験）。また、反復投与による蓄積性は認められなかった（ME2125-1 試験）。

単回及び反復投与時の血漿中サフィナミドの C_{max} 及び AUC は、外国人に比べて日本人で僅かに高い傾向が認められた。しかし、その要因の一部には、日本人と外国人間の体重差が起因していると推察され、日本人と外国人間で顕著な薬物動態の人種差はないと考えられた（ME2125-1 試験、ME2125-2 試験、ME2125-5 試験）。

マスバランス試験（CRO-033 試験）の結果、経口投与した ^{14}C-サフィナミドの放射能は大部分が尿中に排泄され（投与量の 76%）、糞中への排泄は僅かであった（投与量の 1.5%）。血漿中には未変化体のほか、主要代謝物として NW-1689、NW-1153 が検出され、微量の代謝物として NW-1689 AG が検出された。なお、NW-1689 AG は血漿中で不安定であり、加水分解により NW-1689 に変換されることが明らかとなったため、血漿検体を安定化して評価したところ（28778 試験、28559 試験、ME2125-1 試験）、NW-1689 AG も血漿中主要代謝物であることが明らかとなった。また、血漿中に (*R*)-サフィナミドは検出されず、生体内で光学異性体への変換は起こらないことが確認された。尿中の主要代謝物は NW-1153 及び NW-1689 AG であり、未変化体は僅かであった。

代謝物の定量的な評価（28559 試験）では、サフィナミド反復投与時の血漿中に最も多く認められた代謝物は NW-1689 であり、定常状態での AUC は、未変化体より 1.67 倍高かった。一方、NW-1689 AG 及び NW-1153 は少なく、未変化体の AUC と比較して、それぞれ 16%及び 10%であった。サフィ

ナミド単回経口投与時の尿中の主要代謝物は、NW-1153（投与量の 20.3%）及び NW-1689 AG（投与量の 10.6%）であり、NW-1689 は検出されなかった。尿中に排泄された未変化体は、投与量の 4.3%であり僅かであった（28778 試験）。

内因性要因を検討した薬物動態試験

内因性要因として、外国人を対象とした、腎機能低下の影響（EMR-025 試験）、肝機能低下の影響（28696 試験）、及び年齢（加齢）の影響（IPAS-254 試験）を検討する臨床薬理試験を実施した。性別の影響は、外国人男女が組み入れられた複数の臨床薬理試験での薬物動態の結果を比較して検討した（EMR-022 試験、28778 試験、28559 試験）。

腎機能低下は、サフィナミドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、肝機能低下者のサフィナミドの C_{max} は、肝機能正常者と比較して大きな差は認められなかったが、$t_{1/2}$ は肝機能障害の程度に伴って延長し、軽度及び中等度肝機能低下者の $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常者と比較して、それぞれ 32%及び 82%増加した。サフィナミドの薬物動態に、加齢及び性別の影響は認められなかった。

外因性要因を検討した薬物動態試験

サフィナミドの薬物動態に及ぼす食事の影響は、海外 2 試験（IPAS-257 試験、EMR-022 試験）及び国内 1 試験（ME2125-5 試験）で検討した。In vitro 試験より、サフィナミドの代謝には CYP3A4 が関与すると考えられたことから、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールがサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響を外国人健康成人で検討した（28778 試験）。CYP3A4 誘導剤の影響は、開発初期の外国人てんかん患者での抗てんかん薬とサフィナミドの併用データから考察した（010 試験）。また、in vitro 試験より、サフィナミドが CYP1A2 阻害作用、並びに CYP1A2 及び CYP3A4 誘導作用を有する可能性が示唆されたため、CYP1A2 の基質であるカフェイン及び CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に対するサフィナミド併用の影響について、外国人健康成人で検討した（EMR-026 試験）。サフィナミドと併用されるレボドパ製剤の薬物動態に対するサフィナミドの影響は、外国人健康高齢者（EMR-027 試験）及び外国人パーキンソン病患者（28780 試験）を対象とした 2 試験で検討した。また、サフィナミドとの併用が想定され、CYP1A2 が代謝に関与するロピニロールの薬物動態に及ぼすサフィナミドの影響を海外第 III 相試験でのロピニロール併用患者のデータから考察した（MOTION 試験）。In vitro 試験より、サフィナミドは、BCRP トランスポーターを阻害する可能性が示唆されたため、BCRP の基質であるジクロフェナク及びロスバスタチンの薬物動態に対するサフィナミド併用の影響を外国人健康成人で検討した（CRO-296 試験、CRO-318 試験）。

国内申請製剤（　申請製剤*　）の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、サフィナミドの C_{max} と AUC_{0-t} は、絶食時と摂食時でほとんど差が認められず、t_{max} 及び $t_{1/2}$ も差がなかった（ME2125-5 試験）。

ケトコナゾールの併用投与は、サフィナミドの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。その理由は、サフィナミドの代謝は単一代謝経路ではなく、CYP3A4 以外に非特異的細胞質アミダーゼが関与しているためであると考えられた。サフィナミド単回併用投与により、カフェインの AUC は僅かに増加したが、その程度は、サフィナミド反復投与時の併用では低下した。これは、反復併用時にはサフィナミドの CYP1A2 阻害作用に加え、CYP1A2 誘導作用が寄与したことによると推察された。また、サフィナミド反復投与時のミダゾラムの併用では、ミダゾラムの AUC は僅かに低下したことから、サフィナミドは弱い CYP3A4 誘導作用を示すことが示唆された。サフィナミドは、レボドパ及びロピニロールの薬物動態には影響を及ぼさなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

サフィナミドの併用投与により、ジクロフェナクの薬物動態はほとんど変化しなかったが、BCRPの基質特異性がより高いロスバスタチンの薬物動態への影響は僅かに認められた（AUC が 21%増加）ことから、サフィナミドは弱い BCRP 阻害活性を示す可能性が示唆された。

薬力学試験

複数の臨床薬理試験及び臨床試験で、健康成人及び高齢者（IPAS-215 試験、IPAS-231 試験、IPAS-254 試験、ME2125-1 試験）、並びに患者（004 試験、012 試験及び 013 試験）でのサフィナミドの血小板 MAO-B 阻害活性を検討した。また、サフィナミドが QT/QTc 間隔に及ぼす影響（28559 試験）、サフィナミドがチラミンの昇圧作用に及ぼす影響（IPAS-268 試験、CRO-101 試験、28558 試験）について検討した。サフィナミドの薬理作用の機序を検討する目的で、サフィナミドの運動皮質への経頭蓋磁気刺激後の電気生理学的現象に及ぼす影響を検討した（006 試験）。

サフィナミドは、血小板 MAO-B 活性を低用量（25 μg/kg = 約 1.75 mg）から阻害した。臨床用量付近（50～200 mg）の反復経口投与では、投与 72 時間後までその活性を完全に阻害したが、投与 168 時間後にはその阻害は回復する傾向が認められた。MAO-A 活性は、臨床用量を超える用量（10 mg/kg = 約 700 mg）でも阻害されなかった。

サフィナミドは QT/QTc 間隔を延長しなかったが、QT/QTc 間隔を短縮する傾向を示した。この短縮作用はサフィナミドの血漿中濃度と相関性を示した。

サフィナミドを臨床用量及び高用量（100 mg 及び 350 mg）投与したとき、チラミンによる昇圧作用を僅かに増強したが、その作用はセレギリンに比べて弱かった。

サフィナミド投与により、活動状態及び安静状態における経頭蓋磁気刺激後の運動誘発電位の低下傾向が認められ、これはナトリウムチャネルの遮断作用によるものと推察された。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要

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 （薬物動態解析対象被験者数）	報告書掲載箇所
ME2125-1： 日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回及び反復投与試験	日本人健康成人男性 20～34 歳	50、100、200 mg、プラセボ 単回経口投与 50、100、200 mg、プラセボ 1 日 1 回 7 日間反復投与	60 名 （47 名）	5.3.3.1-01
IPAS-194： 外国人健康成人を対象とした単回投与試験	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増単回投与、5 期クロスオーバー試験	外国人健康成人男性 18～45 歳	2.5、5.0、10.0 mg/kg、プラセボ 5 回（プラセボ 2 回）の単回経口投与（休薬期間各 7 日間）	8 名 （8 名）	5.3.3.1-02
IPAS-215： 外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験	単施設、非盲検、単回及び反復投与試験	外国人健康成人男性 18～45 歳	25、50、75、150 µg/kg 単回経口投与 2.5 及び 5.0 mg/kg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与	16 名 （16 名）	5.3.3.1-03
IPAS-231： 外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験	単施設、非盲検、単回及び反復投与試験	外国人健康成人男性 18～45 歳	25、50、75、150 µg/kg 単回経口投与 1.25 mg/kg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与	9 名 （8 名）	5.3.3.1-04
CRO-033： 外国人健康成人を対象とした ^{14}C-サフィナミド単回投与時のマスバランス試験	単施設、非盲検、単回投与試験	外国人健康成人男性 18～45 歳	400 mg 単回経口投与	6 名 （6 名）	5.3.3.1-05
EMR-025： 外国人腎機能低下者を対象としたサフィナミド薬物動態に及ぼす腎機能の影響評価試験	単施設、非盲検、並行群間、単回投与試験	腎機能正常者、中等度腎機能低下者、重度腎機能低下者　男女 18～75 歳	50 mg 単回経口投与	24 名 （24 名）	5.3.3.3-01
28696： 外国人肝機能低下者を対象としたサフィナミド薬物動態に及ぼす肝機能の影響評価試験	単施設、非盲検、並行群間、単回投与試験	肝機能正常者、軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者　男女 18～75 歳	50 mg 単回経口投与	24 名 （24 名）	5.3.3.3-02
IPAS-254： 外国人健康高齢者を対象とした単回投与試験	単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー単回投与試験	外国人健康高齢男性 55～65 歳	300、600 µg/kg、プラセボ 3 回の単回経口投与（休薬期間 14 日間）	7 名 （6 名）	5.3.3.3-03
28778： 外国人健康成人を対象としたケトコナゾールとの相互作用試験	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 18～45 歳	サフィナミド 100 mg 2 回の単回経口投与（休薬期間 21 日間以上） ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）6 日間反復経口投与	14 名 （14 名）	5.3.3.4-01

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要（続き）

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 （薬物動態解析対象被験者数）	報告書掲載箇所
EMR-026： 外国人健康成人を対象としたカフェイン及びミダゾラムとの相互作用試験	単施設、非盲検、連続逐次投与試験	外国人健康成人男女 18～55 歳	サフィナミド 100 mg 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 Day -2、Day 1 及び Day 14 にカフェイン 200 mg 単回経口投与 Day -2 及び Day 14 にミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与	16 名 （15 又は 16 名）	5.3.3.4-02
28780： 外国人パーキンソン病患者を対象としたレボドパとの相互作用試験	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験	外国人パーキンソン病患者男女 30 歳以上	サフィナミド 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 Day 1 及び Day 6 を除き、レボドパ／カルビドパ速放性製剤（レボドパ 100 mg／カルビドパ 25 mg）を 1 日 3～5 回反復経口投与 （休薬期間 14 日間以上）	24 名 （22 又は 23 名）	5.3.3.4-03
EMR-027： 外国人健康高齢者を対象としたレボドパとの相互作用試験	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験	外国人健康高齢者男女 55～80 歳	サフィナミド 100 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 レボドパ／カルビドパ：100 mg/25 mg 速放性製剤 1 錠を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与 （休薬期間 14 日間以上）	24 名 （24 名）	5.3.3.4-04
CRO-296： 外国人健康成人を対象としたジクロフェナクとの相互作用試験	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 25～55 歳	サフィナミド 200 mg 単回経口投与 ジクロフェナク 50 mg 単回経口投与 （休薬期間 7 日間以上）	24 名 （22 名）	5.3.3.4-05
CRO-318： 外国人健康成人を対象としたロスバスタチンとの相互作用試験	単施設、非盲検試験	外国人健康成人男女 25～55 歳	サフィナミド 100 mg 1 日 1 回 11 日間反復経口投与 ロスバスタチン 20 mg 単回経口投与を 2 回	24 名 （24 名）	5.3.3.4-06
28559： 外国人健康成人を対象とした QT/QTc 間隔にサフィナミドが及ぼす影響	単施設、無作為化、陽性対照及びプラセボ対照、二重盲検、並行群間試験 （陽性対照は非盲検）	外国人健康成人男女 18～45 歳	サフィナミド 100、350 mg、プラセボ 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与	240 名 （177 名）	5.3.4.1-01
IPAS-268： 外国人健康成人を対象としたサフィナミド単回経口投与時のチラミン静脈内投与の昇圧作用試験	単施設、プラセボ対照、2 期、非盲検試験	外国人健康成人男性 18～45 歳	サフィナミド 2 mg/kg 及びプラセボ単回経口投与 （休薬期間 3 日間以上） チラミン 0.5～6.0 mg まで単回漸増静脈内投与	8 名 （8 名）	5.3.4.1-02

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要（続き）

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 （薬物動態解析対象被験者数）	報告書掲載箇所
CRO-101： 外国人健康成人を対象としたサフィナミド反復経口投与時のチラミン経口投与の昇圧作用試験	単施設、非対照、非盲検試験	外国人健康成人男女 45～65 歳	サフィナミド 300 mg を 1 日 1 回 6 又は 7 日間反復経口投与（Day 1～Day 6 又は Day 7） チラミン 50、100、200 mg 1 日 1 回反復漸増経口投与（Day 5～Day 6 又は Day 7）	20 名 （20 名）	5.3.4.1-03
28558： 外国人健康成人を対象としたサフィナミド反復経口投与時のチラミン経口投与の昇圧作用試験	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、陽性対照（フェネルジン）、比較対照（セレギリン）、二重盲検、並行群間試験	外国人健康成人男女 18～70 歳	サフィナミド 100 mg、350 mg、プラセボ 1 日 1 回 フェネルジン（陽性対照） 15 mg 1 日 2 回（30 mg/日） セレギリン（比較対照）5 mg 1 日 2 回（10 mg/日） 各薬剤最長 16 日間（Day 1～Day 16）反復経口投与 チラミン 6.25～200 mg（フェネルジン群）又は 25～700 mg（サフィナミド、セレギリン及びプラセボ群）1 日 1 回最長 10 日間（Day 7～Day 16）反復漸増経口投与	89 名 （88 名）	5.3.4.1-04
006： 外国人健康成人を対象としたサフィナミド単回及び反復投与時の経頭蓋磁気刺激に対する影響試験	単回投与：単施設、プラセボ対照、二重盲検、4 期クロスオーバー試験 反復投与：単施設、非盲検試験	外国人健康成人男性 18～45 歳	サフィナミド 0.5、1、2、4 mg/kg 又はプラセボ単回経口投与（休薬期間 7 日間以上） サフィナミド 1、2 mg/kg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（休薬期間 7 日間以上）	12 名 （12 名）	5.3.4.1-05

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床薬理試験

2.7.2.2.1.1 日本人の薬物動態

2.7.2.2.1.1.1 日本人健康成人男性を対象とした単回及び反復経口投与試験（ME2125-1 試験：5.3.3.1-01）

サフィナミドを単回又は反復経口投与したときの薬物動態、薬力学（血小板 MAO-B 阻害活性、QT/QTc 間隔）及び安全性について、日本人健康成人男性を対象に、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験により検討した。本試験は 6 つのステップで構成され、ステップ 1～3 では単回経口投与、ステップ 4～6 では反復経口投与を行った。各ステップに 10 名（計 60 名）を組み入れ、8 名をサフィナミド投与群、2 名をプラセボ投与群に無作為に割り付けた。

ステップ 1～3 では、以下の用量のサフィナミド又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。

- ステップ 1：サフィナミド 50 mg 又はプラセボ
- ステップ 2：サフィナミド 100 mg 又はプラセボ
- ステップ 3：サフィナミド 200 mg 又はプラセボ

ステップ 4～6 では、以下の用量のサフィナミド又はプラセボを食後（Day 7 のみ空腹時）に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。

- ステップ 4：サフィナミド 50 mg 又はプラセボ
- ステップ 5：サフィナミド 100 mg 又はプラセボ
- ステップ 6：サフィナミド 200 mg 又はプラセボ

本試験に参加した 60 名のうち、ステップ 5（100 mg 反復投与群）の 1 名が試験を中止し、59 名が試験を完了した。サフィナミドを投与された 48 名のうち、ステップ 5 で試験を中止した 1 名を除く 47 名を薬物動態解析対象集団とした。また、サフィナミド又はプラセボを投与された 60 名のうち、ステップ 5 で試験を中止した 1 名を除く 59 名を血小板 MAO-B 活性解析対象集団とした。また、反復投与を受けた 30 名のうち、ステップ 5 で試験を中止した 1 名を除く 29 名を QT 間隔の評価対象集団とした。

薬物動態（単回投与）

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に、サフィナミド代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$のサフィナミドに対する比率を表 2.7.2-4 に示した。また、サフィナミド及びサフィナミド代謝物の投与 96 時間後までの累積尿中排泄率を表 2.7.2-5 に示した。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を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 t_{max} は、それぞれ 3.5、1.0 及び 1.5 時間であった。C_{max} は、それぞれ 463.02、1006.71 及び 2172.88 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 14343.2、24440.0 及び 53845.3 ng·hr/mL であり、投与量の増加に伴い上昇した。$t_{1/2}$ は、それぞれ 24.16、22.39 及び 20.44 時間であり、用量間で同程度であった。投与 96 時間後までのサフィナミドの累積尿中排泄率は、それぞれ 4.94%、4.52%及び 4.94%と用量間で同程度であった。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中サフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の t_{max} は、それぞれ 1.0～1.5 時間、10.0～11.0 時間及び 10.0 時間であった。いずれの代謝物も投与量の増加に伴い C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は上昇した。投与量別の

NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の $AUC_{0-\infty}$のサフィナミドに対する比率は、NW-1153 がそれぞれ 0.103、0.104 及び 0.101、NW-1689 が 1.135、1.145 及び 0.977、NW-1689 AG が 0.170、0.163 及び 0.172 であり、NW-1689 が最も高く、いずれの代謝比率も用量間で同程度であった。NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の $t_{1/2}$は、それぞれ 21.27～28.95 時間、22.74～26.49 時間及び 22.66～26.86 時間であり、用量間で同程度であった。サフィナミド代謝物の累積尿中排泄率は、いずれも投与 96 時間後までにほぼ一定値に到達し、NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG でそれぞれ 31.49～34.32%、0.22～0.25%及び 28.44～32.82%であった。また、サフィナミド及びサフィナミド代謝物の合計の累積尿中排泄率は、65.10～69.51%であった。

サフィナミド及びサフィナミド代謝物の血漿中薬物動態パラメータの用量相関性を回帰分析により検討した結果、50～200 mg の用量範囲で用量相関性が示された。また、サフィナミド代謝物でも同様の結果であった。

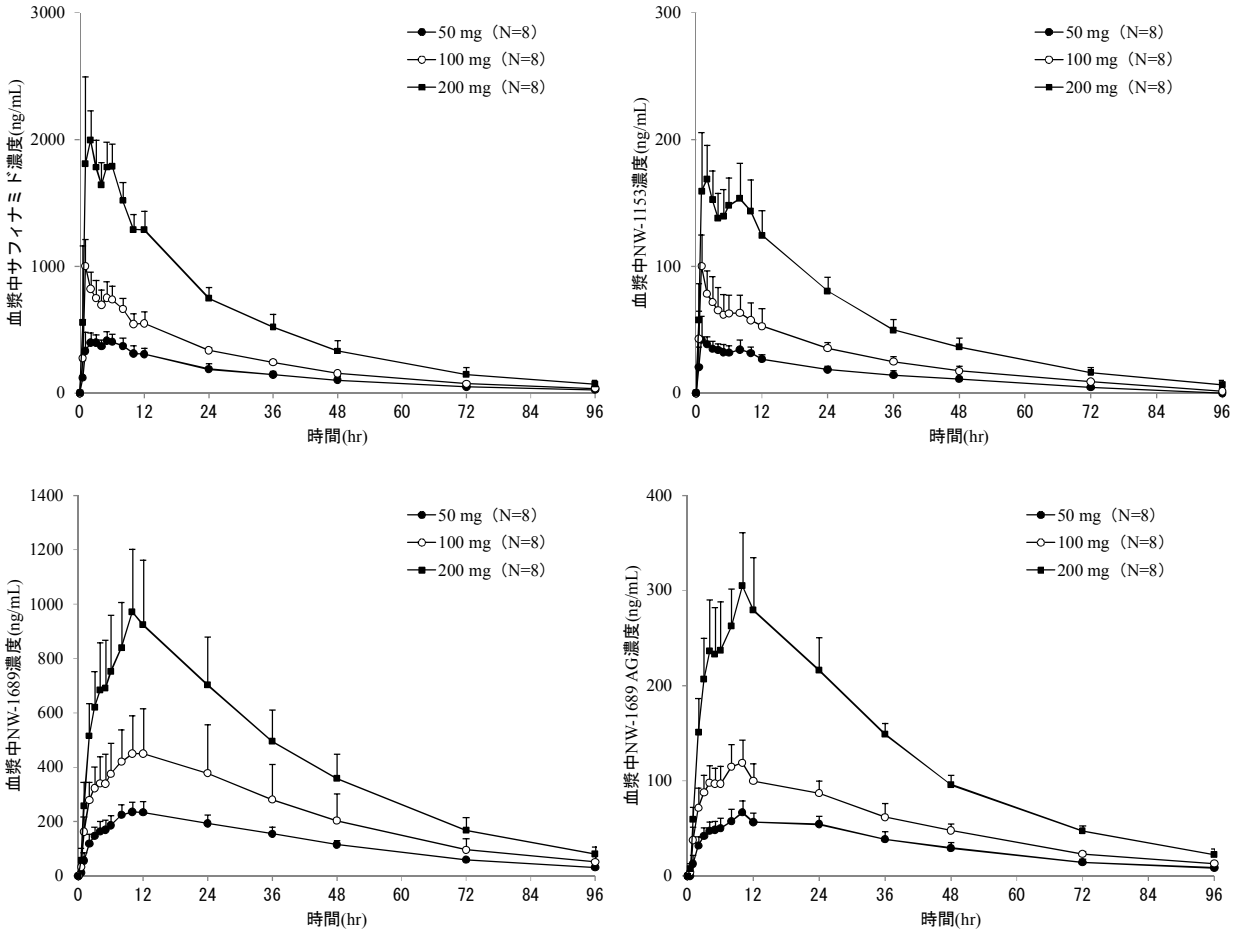


図 2.7.2-1 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物の血漿中濃度推移

平均値 + 標準偏差

左上：サフィナミド、右上：NW-1153、左下：NW-1689、右下：NW-1689 AG

表 2.7.2-3 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

化合物	サフィナミド投与量	薬物動態パラメータ（単位）				
		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
サフィナミド	50 mg (n = 8)	3.5 (1.0 - 6.0)	463.02 ± 52.54	13393.6 ± 2718.1	14343.2 ± 3085.4	24.16 ± 2.37
	100 mg (n = 8)	1.0 (1.0 - 5.0)	1006.71 ± 209.13	23223.3 ± 2216.9	24440.0 ± 2178.2	22.39 ± 2.36
	200 mg (n = 8)	1.5 (1.0 - 5.0)	2172.88 ± 298.69	51688.2 ± 7679.8	53845.3 ± 8751.0	20.44 ± 2.85
NW-1153	50 mg (n = 8)	1.0 (1.0 - 2.0)	47.56 ± 10.66	1167.2 ± 219.3	1445.3 ± 198.6	28.95 ± 5.82
	100 mg (n = 8)	1.0 (1.0 - 3.0)	102.33 ± 24.66	2267.1 ± 475.4	2547.0 ± 437.8	24.49 ± 2.15
	200 mg (n = 8)	1.5 (1.0 - 10.0)	187.42 ± 24.38	5103.0 ± 602.2	5357.7 ± 612.2	21.27 ± 2.85
NW-1689	50 mg (n = 8)	10.0 (8.0 - 12.0)	242.28 ± 38.24	11555.3 ± 1568.6	12773.8 ± 1506.1	26.49 ± 2.97
	100 mg (n = 8)	11.0 (8.0 - 24.0)	468.37 ± 163.66	21374.9 ± 8842.3	23190.3 ± 9415.6	24.78 ± 2.21
	200 mg (n = 8)	10.0 (8.0 - 12.0)	982.02 ± 238.18	39759.7 ± 8885.7	42453.6 ± 9374.0	22.74 ± 3.60
NW-1689 AG	50 mg (n = 8)	10.0 (10.0 - 12.0)	67.05 ± 12.25	2988.0 ± 552.8	3324.9 ± 663.2	26.86 ± 2.51
	100 mg (n = 8)	10.0 (8.0 - 24.0)	122.64 ± 26.30	5049.5 ± 693.4	5544.1 ± 717.2	26.52 ± 2.72
	200 mg (n = 8)	10.0 (8.0 - 10.0)	306.31 ± 55.04	11841.9 ± 1321.4	12613.0 ± 1151.9	22.66± 4.22

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-4 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときのサフィナミド代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ のサフィナミドに対する比率

代謝物	サフィナミド投与量	薬物動態パラメータ	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
NW-1153	50 mg (n = 8)	0.103 ± 0.024	0.103 ± 0.019
	100 mg (n = 8)	0.101 ± 0.015	0.104 ± 0.015
	200 mg (n = 8)	0.086 ± 0.009	0.101 ± 0.015
NW-1689	50 mg (n = 8)	0.647 ± 0.107	1.135 ± 0.252
	100 mg (n = 8)	0.563 ± 0.120	1.145 ± 0.386
	200 mg (n = 8)	0.554 ± 0.122	0.977 ± 0.202
NW-1689 AG	50 mg (n = 8)	0.106 ± 0.027	0.170 ± 0.030
	100 mg (n = 8)	0.089 ± 0.018	0.163 ± 0.018
	200 mg (n = 8)	0.102 ± 0.021	0.172 ± 0.033

平均値 ± 標準偏差

分子量換算値より算出した。

表 2.7.2-5 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物の投与 96 時間後までの累積尿中排泄率

サフィナミド投与量	累積尿中排泄率（投与量%）				
	サフィナミド	NW-1153	NW-1689	NW-1689 AG	合計 a)
50 mg (n = 8)	4.94 ± 1.35	31.49 ± 3.68	0.25 ± 0.10	32.82 ± 4.05	69.51 ± 3.94
100 mg (n = 8)	4.52 ± 1.40	31.93 ± 7.92	0.22 ± 0.15	28.44 ± 7.45	65.10 ± 15.33
200 mg (n = 8)	4.94 ± 0.74	34.32 ± 4.30	0.24 ± 0.10 b)	28.51 ± 4.98 b)	68.19 ± 9.30 b)

平均値 ± 標準偏差
a) サフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の合計
b) n = 7

薬物動態（反復投与）

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後のサフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-2 に、投与日別のサフィナミドの薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に、サフィナミド代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2-7 に、サフィナミド代謝物の C_{max} 及び AUC のサフィナミドに対する比率を表 2.7.2-8 に示した。また、サフィナミド及び代謝物の各投与日の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率を表 2.7.2-9 に示した。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg 反復投与時の Day 7（最終投与時）のサフィナミドの t_{max} は、全ての用量で 1.0 時間であり、単回投与時の値とも類似していた。Day 7 のサフィナミドの C_{max} 及び AUC は、投与量の増加に伴い上昇した。Day 1、Day 6 及び Day 7 のサフィナミドの C_{max} は、いずれの投与量とも Day 1 と比較して Day 6 及び Day 7 で上昇した。同様に、サフィナミドの AUC（Day 1 及び Day 6 の AUC_{0-t} 並びに Day 7 の AUC_{0-24}）は、いずれの投与量とも Day 1 と比較して Day 6 及び Day 7 で上昇した。Day 7 における C_{max} 及び AUC_{0-24} の Day 1 に対する比（累積係数）は、1.9～2.0 であった。各投与量の反復投与 Day 1～6 のトラフ値は、反復投与の経過に伴って上昇し、Day 6 までにほぼ一定値に到達した。Day 7 のサフィナミドの $t_{1/2}$ は、それぞれ 21.61、21.56 及び 20.39 時間であり、単回投与時と類似していた。投与日ごとの投与 24 時間後までのサフィナミドの累積尿中排泄率は、反復投与 Day 1、Day 6 及び Day 7 でそれぞれ 2.63～2.90%、4.82～5.59%及び 4.84～5.14%であり、Day 1 と比較して Day 6 及び Day 7 で上昇した。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中サフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の Day 7 での t_{max} は、それぞれ 1.0～2.0 時間、8.0～10.0 時間及び 5.0～8.0 時間であり、単回投与時と類似していた。Day 7 の各代謝物の C_{max} 及び AUC は、投与量の増加に伴い上昇した。Day 1、Day 6 及び Day 7 の各代謝物の C_{max} は、いずれの投与量とも Day 1 と比較して Day 6 及び Day 7 で上昇した。同様に、各代謝物の AUC（Day 1 及び Day 6 の AUC_{0-t} 及び Day 7 の AUC_{0-24}）は、いずれの投与量とも Day 1 と比較して Day 6 及び Day 7 で上昇した。反復投与 Day 1～6 の各代謝物のトラフ値は、いずれの代謝物でも反復投与の経過に伴って上昇し、Day 6 までにほぼ一定値に到達した。各投与量の Day 7 での $AUC_{0-\infty}$のサフィナミドに対する代謝比率は、NW-1153 がそれぞれ 0.108、0.100 及び 0.102、NW-1689 が 1.648、1.546 及び 2.167、NW-1689 AG が 0.227、0.168 及び 0.210 であり、単回投与と同様に反復投与でも NW-1689 が最も高く、いずれの代謝比率も用量間で同程度であった。Day 7 の各代謝物の $t_{1/2}$ は、それぞれ 22.64～24.45 時間、24.41～25.63 時間及び 25.05～26.32 時間であり、単回投与時と類似していた。投与日ごとの投与 24 時間後までの各代謝物の累積尿中排泄率は、いずれの代謝物でも Day 1 と比較して Day 6 及び Day 7 で上昇

し、Day 7 では単回投与と同様 NW-1153 及び NW-1689 AG が多く排泄され（それぞれ 34.27～36.74% 及び 34.47～38.31%）、NW-1689 の排泄は僅かであった（0.17～0.28%）。

サフィナミド及びサフィナミド代謝物の血漿中薬物動態パラメータの用量相関性を回帰分析により検討した結果、50～200 mg の用量範囲で用量相関性が示された。また、血漿中サフィナミド代謝物もサフィナミドと同様に 50～200 mg の用量範囲で用量相関性が示された。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を反復経口投与したときの反復投与 Day 1 及び Day 6 の血漿中サフィナミド及びサフィナミド代謝物濃度の薬物動態パラメータ（C_{max} 及びトラフ値）の蓄積性を分散分析により検討した結果、サフィナミド及びサフィナミド代謝物とも、蓄積する傾向は認められなかった。

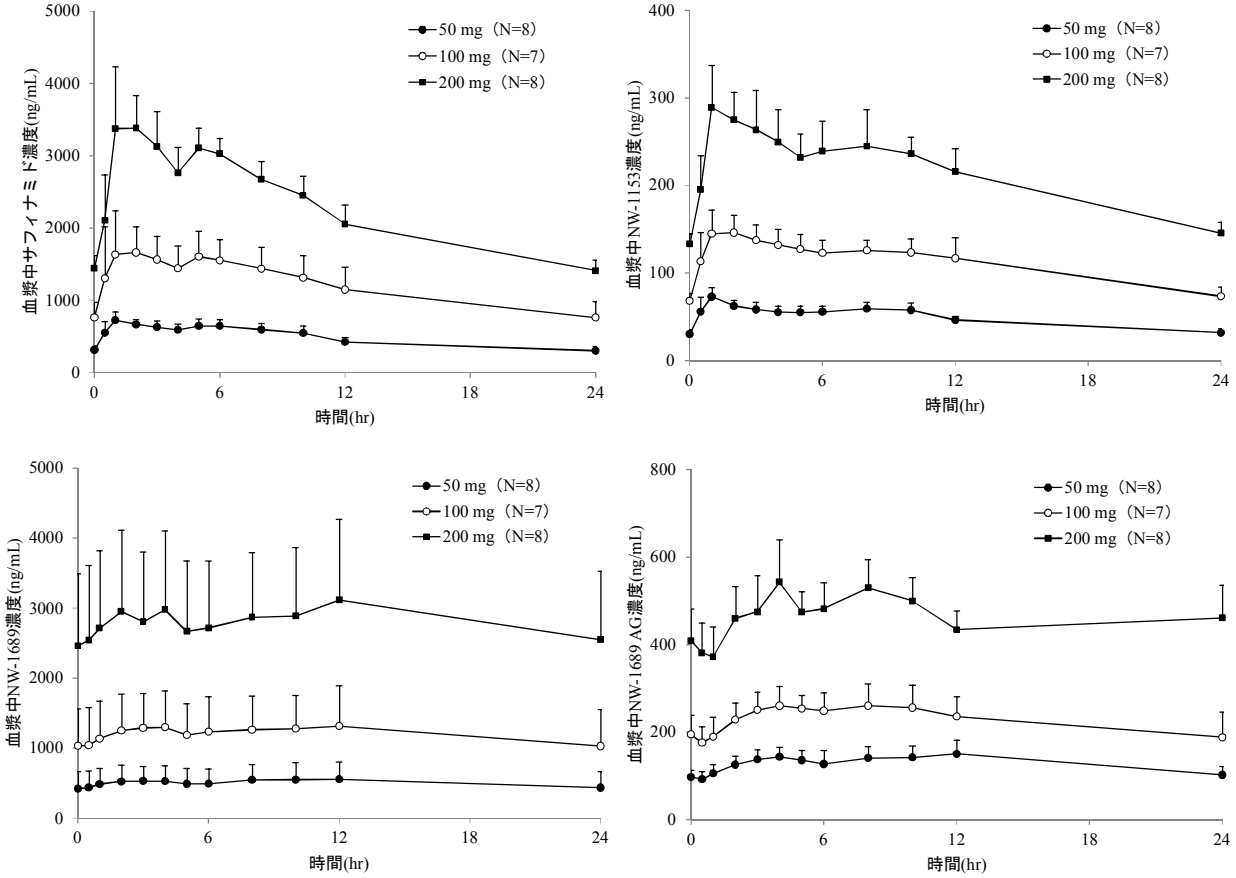


図 2.7.2-2 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後のサフィナミド及びサフィナミド代謝物の血漿中濃度推移

平均値 + 標準偏差

左上：サフィナミド、右上：NW-1153、左下：NW-1689、右下：NW-1689 AG

表 2.7.2-6 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与日別のサフィナミドの血漿中薬物動態パラメータ

サフィナミド投与量	投与日	薬物動態パラメータ（単位）					
		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50 mg (n = 8)	第 1 日	3.0 (0.5 - 4.0)	398.51 ± 72.98	-	5647.5 ± 793.8	-	18.67 ± 2.97
	第 6 日	3.0 (2.0 - 8.0)	730.64 ± 130.30	-	12001.9 ± 1844.7	-	18.39 ± 2.48
	第 7 日	1.0 (1.0 - 6.0)	745.84 ± 93.40	11434.4 ± 1758.3	20363.4 ± 3875.3	21395.0 ± 4324.6	21.61 ± 1.92
100 mg (n = 7)	第 1 日	4.0 (3.0 - 5.0)	936.06 ± 154.02	-	13989.5 ± 2325.7	-	18.90 ± 3.52
	第 6 日	3.0 (1.0 - 8.0)	1807.17 ± 208.45	-	28898.5 ± 5944.0	-	17.48 ± 2.68
	第 7 日	1.0 (0.5 - 6.0)	1819.01 ± 451.92	28754.7 ± 7215.5	50749.2 ± 15580.2	53440.6 ± 17550.7	21.56 ± 2.91
200 mg (n = 8)	第 1 日	3.0 (2.0 - 4.0)	1842.86 ± 214.24	-	26595.0 ± 2479.9	-	18.16 ± 1.45
	第 6 日	3.0 (2.0 - 5.0)	3655.20 ± 392.62	-	54601.2 ± 6073.8	-	17.74 ± 2.18
	第 7 日	1.0 (1.0 - 5.0)	3632.43 ± 547.66	53976.0 ± 5553.3	93108.4 ± 11972.1	96946.2 ± 13620.6	20.39 ± 2.16

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

AUC_{0-t}：最終実測時点（第 1 日、第 6 日は次投与までの最終実測時点）までの AUC 値

表 2.7.2-7 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与日別のサフィナミド代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

代謝物	サフィナミド投与量	投与日	薬物動態パラメータ（単位）					
			t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
NW-1153	50 mg (n = 8)	第 1 日	4.0 (4.0 - 8.0)	31.73 ± 5.20	-	537.6 ± 87.2	-	20.36 ± 4.17
		第 6 日	3.5 (2.0 - 8.0)	65.78 ± 9.34	-	1174.3 ± 152.7	-	16.28 ± 3.82
		第 7 日	1.0 (1.0 - 1.0)	72.93 ± 10.53	1152.4 ± 137.5	2058.8 ± 350.9	2303.8 ± 388.1	24.45 ± 3.86
	100 mg (n = 7)	第 1 日	4.0 (3.0 - 8.0)	77.53 ± 14.98	-	1245.9 ± 198.2	-	19.27 ± 1.27
		第 6 日	4.0 (3.0 - 10.0)	148.25 ± 21.12	-	2561.5 ± 305.6	-	16.70 ± 3.06
		第 7 日	2.0 (1.0 - 3.0)	157.68 ± 19.53	2666.0 ± 372.1	4848.3 ± 764.3	5140.5 ± 907.6	22.80 ± 3.52
	200 mg (n = 8)	第 1 日	4.0 (2.0 - 8.0)	149.13 ± 20.14	-	2509.9 ± 296.1	-	18.95 ± 3.64
		第 6 日	4.0 (3.0 - 10.0)	301.09 ± 33.60	-	5053.1 ± 628.8	-	15.97 ± 2.90
		第 7 日	1.0 (1.0 - 3.0)	301.38 ± 37.49	5074.3 ± 521.9	9309.5 ± 840.0	9847.1 ± 967.7	22.64 ± 2.86
NW-1689	50 mg (n = 8)	第 1 日	10.0 (10.0 - 24.0)	224.08 ± 80.16	-	4181.6 ± 1624.1	-	107.44 ± 92.02
		第 6 日	8.0 (4.0 - 10.0)	566.83 ± 247.69	-	11523.4 ± 5573.9	-	45.77 ± 35.64
		第 7 日	9.0 (3.0 - 12.0)	567.20 ± 243.08	12172.5 ± 5650.7	26018.3 ± 14266.1	28014.3 ± 15313.3	24.41 ± 2.29
	100 mg (n = 7)	第 1 日	10.0 (8.0 - 12.0)	548.38 ± 157.48	-	9878.0 ± 2820.0	-	53.84 ± 22.37
		第 6 日	10.0 (8.0 - 12.0)	1361.54 ± 528.80	-	27713.0 ± 11573.1	-	71.46 ± 91.46
		第 7 日	8.0 (3.0 - 12.0)	1349.70 ± 555.97	28969.2 ± 12605.6	62056.1 ± 33375.6	67628.7 ± 38285.7	24.88 ± 3.32
	200 mg (n = 8)	第 1 日	12.0 (10.0 - 24.0)	1318.56 ± 411.23	-	24717.2 ± 6738.3	-	246.69 ± 237.05
		第 6 日	8.0 (3.0 - 12.0)	3197.70 ± 1117.93	-	64732.9 ± 23400.2	-	95.19 ± 120.04
		第 7 日	10.0 (2.0 - 12.0)	3221.27 ± 1214.15	68046.1 ± 24934.7	154423.4 ± 61569.4	168481.0 ± 67380.8	25.63 ± 2.84
NW-1689 AG	50 mg (n = 8)	第 1 日	10.0 (10.0 - 24.0)	57.40 ± 15.96	-	1015.6 ± 285.3	-	63.17 ± 29.45
		第 6 日	10.0 (8.0 - 10.0)	150.29 ± 29.15	-	2856.5 ± 545.7	-	26.51 ± 7.22
		第 7 日	8.0 (4.0 - 12.0)	156.10 ± 26.54	3114.2 ± 571.4	6162.7 ± 1128.0	6706.9 ± 1337.6	26.32 ± 3.15
	100 mg (n = 7)	第 1 日	10.0 (8.0 - 24.0)	116.38 ± 15.43	-	1983.0 ± 245.6	-	57.67 ± 61.49
		第 6 日	10.0 (8.0 - 12.0)	266.91 ± 40.18	-	5337.6 ± 884.5	-	67.46 ± 66.34
		第 7 日	5.0 (4.0 - 10.0)	274.99 ± 46.71	5457.7 ± 1091.4	11416.3 ± 3271.0	12486.7 ± 4062.3	25.30 ± 3.98
	200 mg (n = 8)	第 1 日	11.0 (8.0 - 24.0)	231.64 ± 32.02	-	4093.6 ± 633.7	-	3685.39 ± 8108.32
		第 6 日	9.0 (6.0 - 12.0)	561.99 ± 61.27	-	10861.1 ± 1295.7	-	58.78 ± 46.08
		第 7 日	6.0 (2.0 - 10.0)	558.77 ± 83.38	11118.6 ± 1093.1	25928.0 ± 3796.3	28239.0 ± 4336.3	25.05 ± 1.38

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

AUC_{0-t}：最終実測時点（第 1 日、第 6 日は次投与までの最終実測時点）までの AUC 値

表 2.7.2-8 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与日別のサフィナミド代謝物の C_{max} 及び AUC のサフィナミドに対する比率

代謝物	サフィナミド投与量	投与日	薬物動態パラメータ		
			C_{max}	AUC [a)]	$AUC_{0-\infty}$
NW-1153	50 mg (n = 8)	第 1 日	0.080 ± 0.011	0.095 ± 0.011	―
		第 6 日	0.091 ± 0.009	0.098 ± 0.009	―
		第 7 日	0.098 ± 0.010	0.101 ± 0.010	0.108 ± 0.007
	100 mg (n = 7)	第 1 日	0.084 ± 0.016	0.090 ± 0.017	―
		第 6 日	0.083 ± 0.014	0.090 ± 0.015	―
		第 7 日	0.090 ± 0.020	0.095 ± 0.016	0.100 ± 0.016
	200 mg (n = 8)	第 1 日	0.082 ± 0.015	0.094 ± 0.012	―
		第 6 日	0.083 ± 0.012	0.093 ± 0.013	―
		第 7 日	0.084 ± 0.016	0.095 ± 0.015	0.102 ± 0.014
NW-1689	50 mg (n = 8)	第 1 日	0.692 ± 0.247	0.900 ± 0.310	―
		第 6 日	0.977 ± 0.483	1.195 ± 0.639	―
		第 7 日	0.941 ± 0.433	1.321 ± 0.653	1.648 ± 1.035
	100 mg (n = 7)	第 1 日	0.725 ± 0.208	0.876 ± 0.253	―
		第 6 日	0.928 ± 0.351	1.187 ± 0.448	―
		第 7 日	0.919 ± 0.314	1.246 ± 0.456	1.546 ± 0.635
	200 mg (n = 8)	第 1 日	0.901 ± 0.342	1.160 ± 0.375	―
		第 6 日	1.111 ± 0.520	1.479 ± 0.587	―
		第 7 日	1.111 ± 0.457	1.563 ± 0.602	2.167 ± 0.931
NW-1689 AG	50 mg (n = 8)	第 1 日	0.104 ± 0.028	0.129 ± 0.035	―
		第 6 日	0.150 ± 0.036	0.172 ± 0.031	―
		第 7 日	0.151 ± 0.030	0.197 ± 0.037	0.227 ± 0.037
	100 mg (n = 7)	第 1 日	0.091 ± 0.018	0.103 ± 0.018	―
		第 6 日	0.106 ± 0.008	0.134 ± 0.016	―
		第 7 日	0.110 ± 0.012	0.138 ± 0.016	0.168 ± 0.015
	200 mg (n = 8)	第 1 日	0.091 ± 0.014	0.111 ± 0.016	―
		第 6 日	0.112 ± 0.022	0.143 ± 0.018	―
		第 7 日	0.113 ± 0.028	0.149 ± 0.023	0.210 ± 0.029

平均値 ± 標準偏差

a) 第 1 日、第 6 日は AUC_{0-t}、第 7 日は AUC_{0-24}

―：算出せず

表 2.7.2-9 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物の各投与日の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率

サフィナミド投与量	投与日	累積尿中排泄率（投与量%）			
		サフィナミド	NW-1153	NW-1689	NW-1689 AG
50 mg (n = 8)	第 1 日	2.63 ± 0.57	16.64 ± 2.55	0.10 ± 0.05	13.38 ± 2.27
	第 6 日	4.82 ± 1.17	35.06 ± 3.47	0.17 ± 0.04	34.54 ± 3.29
	第 7 日	4.84 ± 1.19	36.74 ± 2.97	0.28 ± 0.11	38.31 ± 2.69
100 mg (n = 7)	第 1 日	2.63 ± 0.41	16.52 ± 2.50	0.07 ± 0.03	13.40 ± 1.79
	第 6 日	5.00 ± 0.76	31.59 ± 3.87	0.13 ± 0.04	31.85 ± 3.83
	第 7 日	5.14 ± 0.75	34.27 ± 3.95	0.17 ± 0.08	35.57 ± 4.76
200 mg (n = 8)	第 1 日	2.90 ± 0.85	16.98 ± 2.06	0.09 ± 0.04	12.39 ± 2.24
	第 6 日	5.59 ± 1.21	34.11 ± 1.58	0.17 ± 0.04	31.08 ± 2.52
	第 7 日	4.87 ± 0.77	34.74 ± 2.15	0.22 ± 0.06	34.47 ± 3.70

平均値 ± 標準偏差

血小板 MAO-B 活性

血小板 MAO-B 活性阻害率の推移を図 2.7.2-3（単回投与）及び図 2.7.2-4（反復投与）に示した（付録 表 2.7.2-93）。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの血小板 MAO-B 活性は、50 mg では投与 2 時間後で、100 及び 200 mg では投与 1 時間後で 100%阻害された。その後、サフィナミド 50 mg では投与 48 時間後まで、100 及び 200 mg では投与 72 時間後まで 100%の阻害が維持されたが、投与 168 時間後で血小板 MAO-B 活性（% of basal）は 20.8～50.5%に回復した。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を反復経口投与したときの血小板 MAO-B 活性は、50 mg では Day 1 の投与 3 時間後で、100 及び 200 mg では Day 1 の投与 2 時間後で 100%阻害された。その後、いずれの投与量とも Day 10（最終投与 72 時間後）まで 100%の阻害が維持されたが、Day 14（最終投与 168 時間後）で血小板 MAO-B 活性（% of basal）は 23.8～52.9%に回復した。

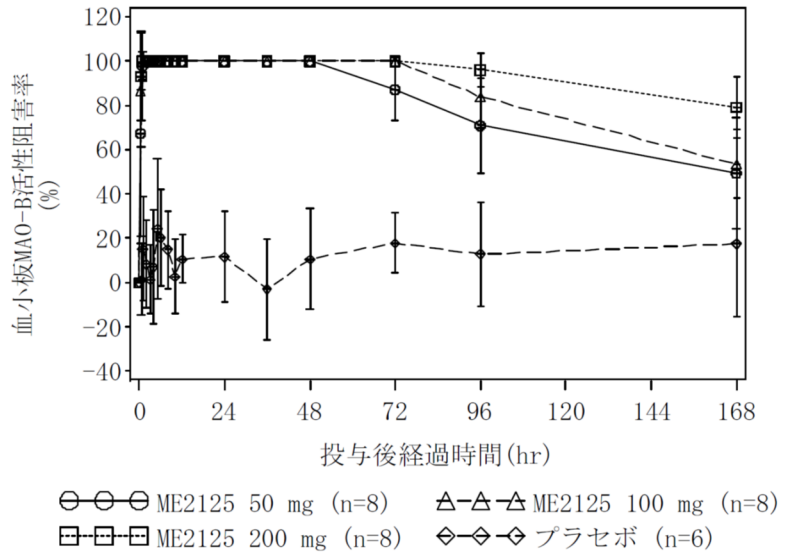


図 2.7.2-3 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg 又はプラセボを単回経口投与後の血小板 MAO-B 活性阻害率の推移

平均値 ± 標準偏差

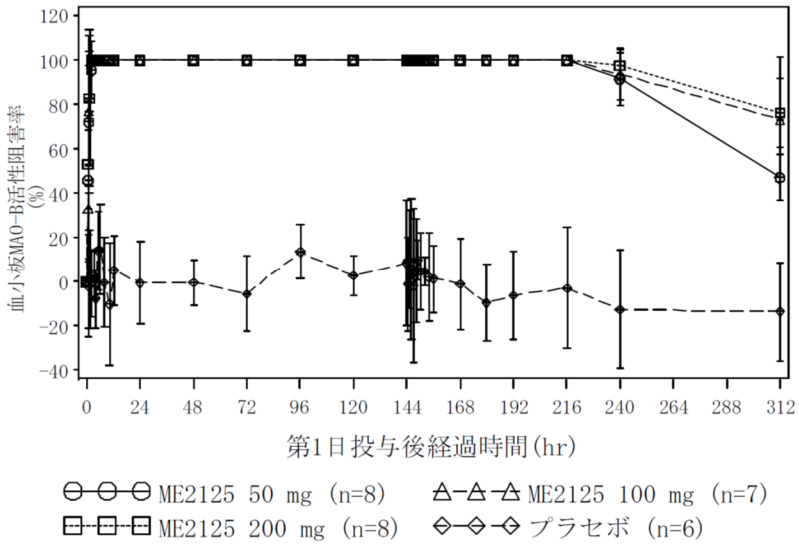


図 2.7.2-4 日本人健康成人男性にサフィナミド 50、100 及び 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の血小板 MAO-B 活性阻害率の推移

平均値 ± 標準偏差
最終投与は 144 時間後

QT/QTc への影響

サフィナミド反復投与による QT/QTc 間隔への影響を測定値及びベースラインからの変化量のカテゴリー解析、並びに QT/QTc 間隔と血漿中サフィナミド及びサフィナミド代謝物濃度の関係を用いて検討した。

サフィナミド投与群とプラセボ投与群の QTcF 間隔の分散分析を行った結果、QTcF 間隔の延長傾向は認められなかったが、短縮傾向を示す時点が認められた。

QT/QTc 間隔延長に関して、Day -1（投与前日）の同一時点をベースラインとするサフィナミド投与後の QTcF 間隔の変化量をカテゴリー解析した結果、いずれの被験者、いずれの測定時点でも「30 msec 以下の増加」に該当した（5.3.3.1-01、CSR 表 12.6-5）。一方、QT/QTc 間隔短縮に関するカテゴリー解析では、QTcF 間隔が 100 mg 群の投与 1 時間後で 14.3%、200 mg 群の投与 2 時間後で 12.5%の被験者が「30 msec 超 60 msec 以下の減少」のカテゴリーに分類されたが、それ以外はいずれの被験者、いずれの測定時点でも、「30 msec 以下の減少」のカテゴリーに該当した（5.3.3.1-01、CSR 表 12.6-6）。

サフィナミド反復経口投与時の QTcF 間隔の Day -1（投与前日）をベースラインとする変化量のプラセボ投与との差（ΔΔQTcF 間隔）と血漿中サフィナミド濃度の散布図を図 2.7.2-5 に示した。

血漿中サフィナミド濃度の増加に伴い、QTcF 間隔の短縮傾向が認められた。

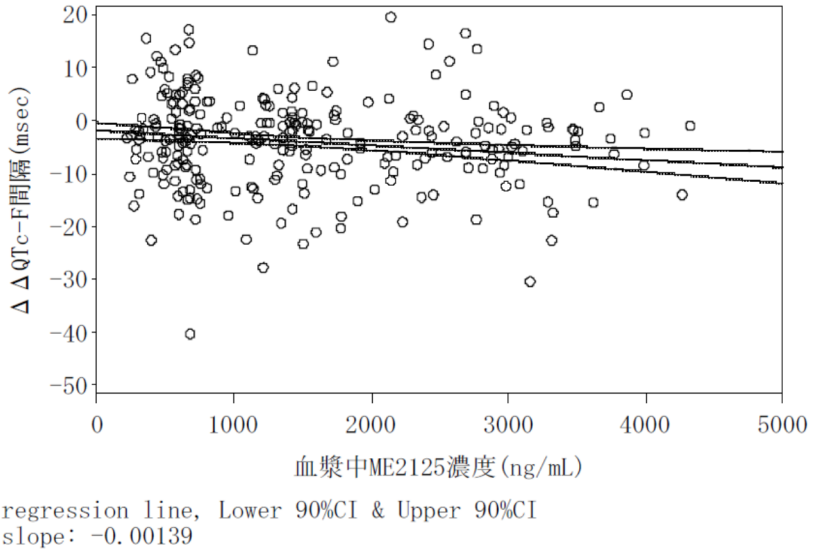


図 2.7.2-5 サフィナミド反復経口投与投与時の QTcF 間隔の Day -1（投与前日）をベースラインとする変化量のプラセボ投与との差（ΔΔQTcF 間隔）と血漿中サフィナミド濃度の散布図

2.7.2.2.1.2 外国人の薬物動態

2.7.2.2.1.2.1 外国人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（IPAS-194 試験：5.3.3.1-02）

サフィナミドを単回漸増投与したときの忍容性、薬物動態及び薬力学（血小板 MAO-B 及び MAO-A の阻害活性）について、外国人健康成人男性を対象に、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、5 期クロスオーバー試験により検討した。被験者 8 名を以下の 8 つの投与順序に無作為に割り付け、クロスオーバー法により、以下に示した投与順序に従って各期の Day 1 にサフィナミド 2.5、5、10 mg/kg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。各投与期の間には 7 日間の休薬期間を設けた。組み入れられた 8 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 8 名を薬物動態及び薬力学評価対象とした。

	投与順序				
被験者番号	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	第 5 期
[redacted]	2.5	プラセボ	5	10	プラセボ
[redacted]	プラセボ	2.5	5	10	プラセボ
[redacted]	2.5	5	10	プラセボ	プラセボ
[redacted]	2.5	5	プラセボ	10	プラセボ
[redacted]	2.5	5	10	プラセボ	プラセボ
[redacted]	2.5	5	プラセボ	10	プラセボ
[redacted]	2.5	5	10	プラセボ	プラセボ
[redacted]	2.5	プラセボ	5	10	プラセボ

単位：mg/kg

サフィナミド 2.5、5 及び 10 mg/kg 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を図 2.7.2-6 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2-10 に示した。

サフィナミド 2.5、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与したとき、サフィナミドは血漿中で速やかに検出され、投与 0.33 時間後に検出された被験者は、2.5 mg/kg で 8 名中 1 名、5 mg/kg で 8 名中 3 名、

10 mg/kg で 8 名中 7 名であった。投与 0.33 時間後に検出されなかった場合も投与 0.67 時間後には全ての被験者で検出された。血漿中サフィナミド濃度の t_{max} は、1.83～2.83 時間であった。その後、血漿中サフィナミド濃度は、全被験者の全ての用量で最終測定時点（投与 48 時間後）にかけて低下し、$t_{1/2}$ は、3 用量で同程度の値（約 20～23 時間）であった。C_{max} 及び AUC は、用量に比例して増加した。

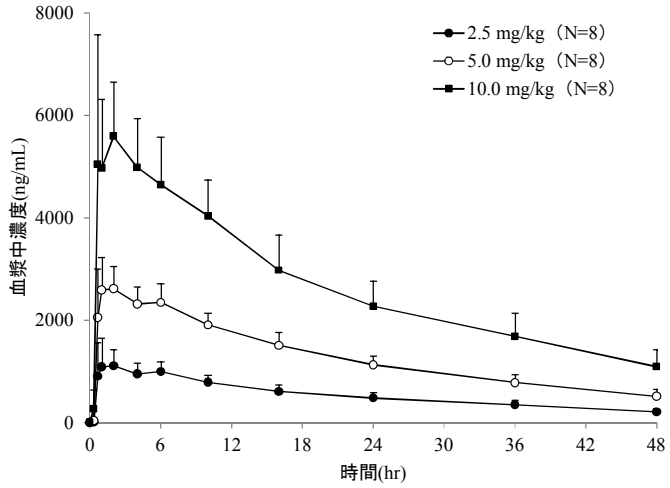


図 2.7.2-6 外国人健康成人男性にサフィナミド 2.5、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-10 外国人健康成人男性にサフィナミド 2.5、5 及び 10 mg/kg を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	サフィナミド 2.5 mg/kg (n = 8)	サフィナミド 5 mg/kg (n = 8)	サフィナミド 10 mg/kg (n = 8)
t_{max}	hr	2.83 ± 2.21	1.83 ± 1.76	2.75 ± 2.30
C_{max}	ng/mL	1255.76 ± 400.41	2943.28± 322.49	6315.74± 1488.82
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	26015 ± 5227	61859 ± 7832	127983 ± 24696
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	32492 ± 7320	77803 ± 12983	166134 ± 38046
$t_{1/2}$	hr	20.63 ± 3.83	20.22 ± 3.02	23.39 ± 4.37

平均値 ± 標準偏差

サフィナミド 2.5、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血小板 MAO-B 活性は投与 1 時間後にはほぼ完全に阻害され、投与 48 時間後まで高い阻害活性は維持された（付録 表 2.7.2-93）。

MAO-B 活性の阻害の間接的な指標として、尿中フェネチルアミン（phenethylamine; PEA）排泄量を検討した。尿中 PEA 排泄量を表 2.7.2-11 に示した。

サフィナミドの投与により、尿中 PEA 排泄量は投与前と比較して Day 1 及び Day 2 ともに増加した。

表 2.7.2-11 尿中 PEA 排泄量

用量 (mg/kg)	総排泄量（μg）		
	投与前	Day 1	Day 2
プラセボ	24.28	25.87 (1.07)	7.93 (0.33)
2.5	2.77	93.13 (33.6)	55.98 (20.2)
5	19.71	211.85 (10.7)	143.66 (7.29)
10	35.85	169.61 (4.73)	105.46 (2.94)

平均値（投与前からの増加倍率）

MAO-A 活性の阻害能を最高用量の 10 mg/kg でのみ血漿中 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール（3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol; MHPG）濃度に基づき検討した結果、プラセボと比較して血漿中 MHPG 濃度に変化は認められず、統計学的有意差は認められなかった（5.3.3.1-02、CSR 13.5.3）。

2.7.2.2.1.2.2 外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復経口投与試験（IPAS-215 試験：5.3.3.1-03）

サフィナミドを反復経口投与したときの忍容性及び薬物動態、並びに低用量のサフィナミドを単回経口投与したときの薬物動態及び血小板 MAO-B 阻害活性について、外国人健康成人男性を対象に、単施設、非盲検試験により検討した。本試験は、run-in 期（14 日間）、単回投与期（2 日間（Day -2～-1））、反復投与期（9 日間（Day 1～9））の計 25 日間で構成され、単回投与期の Day -1 にサフィナミド 25、50、75 及び 150 μg/kg を空腹時に単回経口投与した（各群 4 名）。その後、反復投与期の Day 1～7 にサフィナミド 2.5 及び 5.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（最終投与時のみ空腹時投与）した（各群 8 名）。組み入れられた 16 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 16 名を薬物動態及び薬力学評価対象とした。

サフィナミド 25、50、75 及び 150 μg/kg を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 2.7.2-7 に示した。

血漿中サフィナミド濃度は、投与 2～4 時間後（範囲：1～6 時間）に t_{max} に達し、その後低下したが、投与 24 時間後でも全投与量の全被験者で検出された。

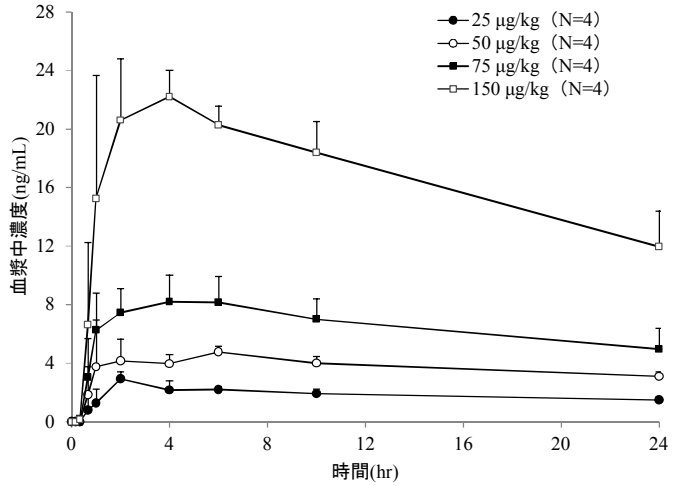


図 2.7.2-7 外国人健康成人男性にサフィナミド 25、50、75 及び 150 μg/kg を単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

サフィナミド 2.5 及び 5.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後（Day 7）の血漿中サフィナミド濃度推移を図 2.7.2-8 に示した。

Day 1～7 の血漿中サフィナミド濃度のトラフ値は、定常状態に向けて上昇し、Day 5～6 に定常状態に達した。

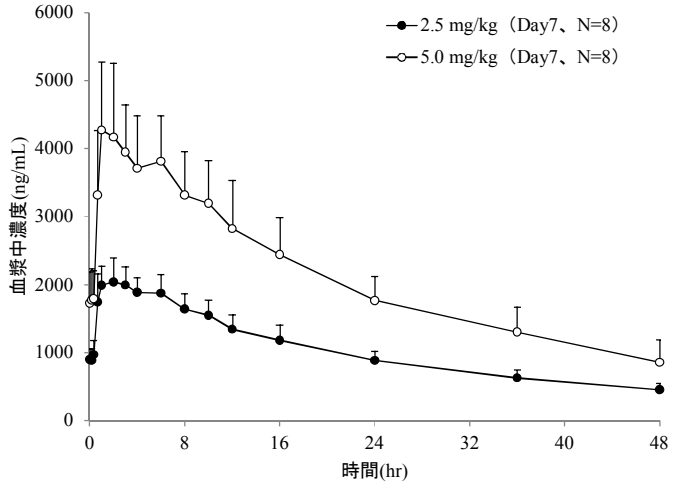


図 2.7.2-8 外国人健康成人男性にサフィナミド 2.5 及び 5.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後のサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

サフィナミド単回経口投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2-12 に、反復投与時の Day 7 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-13 に示した。

単回及び反復投与時の C_{max} 及び AUC は、用量に比例して増加した。$t_{1/2}$ は、いずれの投与量でもほぼ同様であった。

表 2.7.2-12 外国人健康成人男性にサフィナミド 25、50、75 及び 150 μg/kg を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	25 μg/kg (n = 4)		50 μg/kg (n = 4)		75 μg/kg (n = 4)		150 μg/kg (n = 4)	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
t_{max}	hr	2.00	0.00	3.50	2.89	4.00	1.63	3.50	1.00
C_{max}	ng/mL	2.92	0.51	5.54	1.44	8.81	1.62	22.54	2.39
$AUC_{0\text{-}24}$	ng·hr/mL	43.91	6.87	89.23	9.78	154.92	34.30	397.91	55.03

表 2.7.2-13 外国人健康成人男性にサフィナミド 2.5 及び 5.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 7 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	2.5 mg/kg (n = 8)		5.0 mg/kg (n = 8)	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
t_{max}	hr	2.17	1.75	2.25	1.83
C_{max}	ng/mL	2158.36	225.93	4522.40	1030.01
C_{min}	ng/mL	855.31	147.12	1657.78	356.38
AUC_{0-24} a)	ng·hr/mL	36907	4226	72954	12348
$t_{1/2}$	hr	24.08	3.35	21.07	3.57

a) 投与量 2.5 又は 5.0 mg/kg に補正した AUC_{0-24}

血小板 MAO-B 活性の阻害は、最低用量の 25 µg/kg 群でも認められた（付録 表 2.7.2-93）。75 µg/kg 以上の投与量（75 及び 150 µg/kg 投与群）では、ベースラインからの血小板 MAO-B 活性の統計学的に有意な低下が認められた。血小板 MAO-B 阻害効果は可逆的であり、25、50 及び 75 µg/kg 投与群では、血小板 MAO-B 活性は、投与 24 時間後にはベースライン付近まで回復した。血小板 MAO-B 阻害率は、サフィナミドの t_{max} 時点が最も高かった。

2.7.2.2.1.2.3 外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復経口投与試験（IPAS-231 試験：5.3.3.1-04）

サフィナミドを反復経口投与したときの忍容性及び薬物動態、並びに低用量のサフィナミドを単回経口投与したときの薬物動態及び血小板 MAO-B 阻害活性について、外国人健康成人男性を対象に、単施設、非盲検試験により検討した。本試験は、スクリーニング期（14 日間）、単回投与期（2 日間：Day -2～-1）、反復投与期（9 日間：Day 1～9）の計 25 日間で構成され、単回投与期の Day -1 にサフィナミド 25 µg/kg を 3 名、50 µg/kg を 3 名、75 µg/kg を 1 名、150 µg/kg を 1 名に空腹時に単回経口投与した。その後、反復投与期の Day 1～7 に、全被験者にサフィナミド 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（最終投与時のみ空腹時投与）した。組み入れられた 8 名の被験者のうち 1 名が試験を中止したため、1 名を追加で組み入れた。追加で組み入れた 1 名を含む計 8 名を薬物動態及び薬力学評価対象とした。

サフィナミド 25、50、75 及び 150 µg/kg 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を図 2.7.2-9 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-14 に示した。

サフィナミド 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したとき、血漿中サフィナミドは、投与 0.17～2 時間後に検出され、1～6 時間後に C_{max} に達した。血漿中サフィナミドはその後低下したが、投与 24 時間後でも全被験者で検出された。C_{max} 及び AUC_{0-24} は、投与量の増加に伴って増加する傾向が認められた。

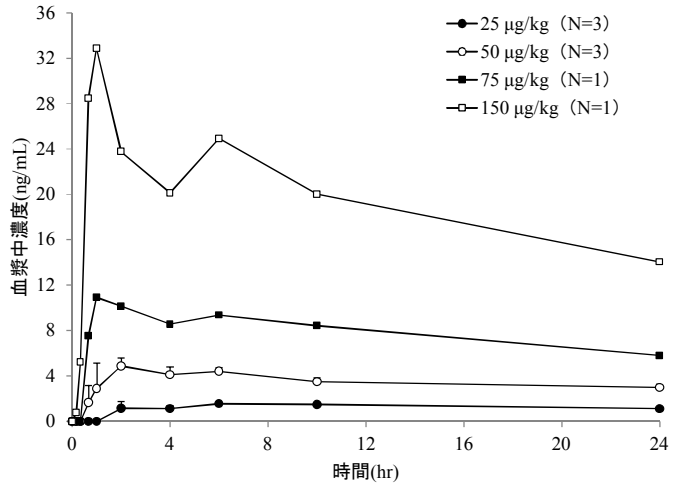


図 2.7.2-9 外国人健康成人男性にサフィナミド 25、50、75 及び 150 μg/kg を単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-14 外国人健康成人男性にサフィナミド 25、50、75 及び 150 μg/kg を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	25 μg/kg (n = 3)		50 μg/kg (n = 3)		75 μg/kg (n = 1)	150 μg/kg (n = 1)
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	（1 名の値）	（1 名の値）
t_{max}	hr	6.00	4.00	1.67	0.58	1.00	1.00
C_{max}	ng/mL	1.69	0.15	5.36	0.12	10.92	32.89
$AUC_{0\text{-}24}$	ng·hr/mL	29.78	0.10	83.50	6.65	186.80	462.21

サフィナミド 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後の血漿中サフィナミド濃度推移を図 2.7.2-10 に、サフィナミドの薬物動態パラメータを表 2.7.2-15 に示した。

サフィナミド 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中サフィナミド濃度は、Day 5～6 に定常状態に達した。定常状態到達後の Day 7 では、サフィナミドの血漿中濃度は、投与 2.63 時間後に t_{max} に達した。血漿中サフィナミドはその後低下したが、投与 48 時間後でも全被験者で検出された。

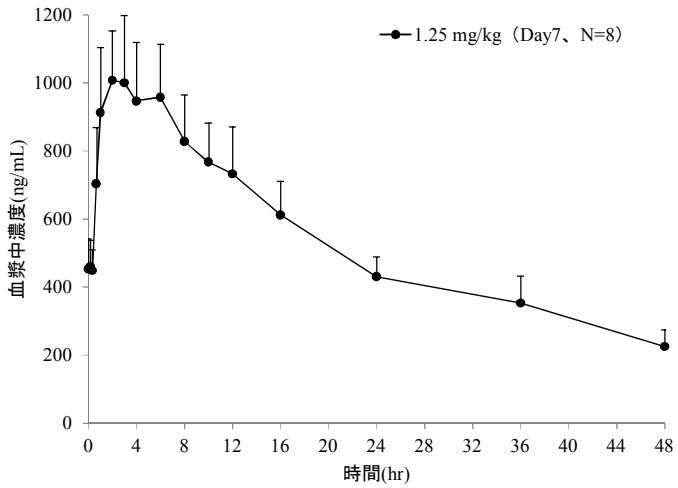


図 2.7.2-10 外国人健康成人男性にサフィナミド 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後のサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値＋標準偏差

表 2.7.2-15 外国人健康成人男性にサフィナミド 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復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	1.25 mg/kg (n = 8)	
		平均値	標準偏差
t_{max}	hr	2.63	0.92
C_{max}	ng/mL	1049.26	157.37
C_{min}	ng/mL	423.91	66.55
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	17203	2651
$t_{1/2}$	hr	24.15	4.16

血小板 MAO-B 活性の阻害は、最低用量の 25 µg/kg 群でも認められた（付録 表 2.7.2-93）。75 及び 150 µg/kg 投与群では、ベースラインからの血小板 MAO-B 活性の統計学的に有意な低下が認められた。血小板 MAO-B 阻害作用は可逆的であり、25、50 及び 75 µg/kg 投与群では、血小板 MAO-B 活性は、投与 24 時間後にはベースライン値付近まで回復した。

2.7.2.2.1.2.4 外国人健康成人男性を対象とした ^{14}C-サフィナミド単回経口投与によるマスバランス試験（CRO-033 試験：5.3.3.1-05）

^{14}C-サフィナミドを単回経口投与したときの放射能の血漿及び全血中濃度推移、尿中及び糞中回収率（マスバランス）、サフィナミドエナンチオマー（(*S*)-サフィナミド及び(*R*)-サフィナミド）の薬物動態、並びにサフィナミドの代謝経路について、外国人健康成人男性を対象に、単施設、非盲検試験により検討した。本試験は Visit 1（スクリーニング（Day -14～-1）：14 日間）、Visit 2（Day 0（入院日、治験薬投与前日）：1 日間）、Visit 3（治験薬投与日（Day 1）を含む最長 9 日間）、Visit 4（治験終了時評価、退院日）及び後観察期間（1 週間）で構成され、被験者は、Day 0 に治験実施医療機関に入院し、少なくとも Day 7 まで 8 日間入院した。Day 1 の朝の空腹時に ^{14}C-サフィナミド 400 mg（^{14}C を 63 µCi、メシル酸塩として 400 mg、メシル酸遊離塩基として 303.53 mg を含有）を単回経口投与した。組み入れられた 6 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 6 名を薬物動態解析対象とした。

血漿中総放射能及び未変化体（(*S*)-サフィナミド）濃度、並びに全血中総放射能濃度

Day 1 に ^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中放射能濃度推移を図 2.7.2-11 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-16 に示した。

放射能の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、血漿中と比較して全血中で高く、それぞれ 1.21、1.24 及び 1.29 倍であった。なお、スクリーニング時の血球分画の割合は、全血中の 38.2～45.4%（平均値：40.8%）であった。血漿中及び全血中の総放射能はいずれも二相性の消失を示し、初期相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 39.6 及び 46.6 時間、終末相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 77.4 及び 81.1 時間であった。

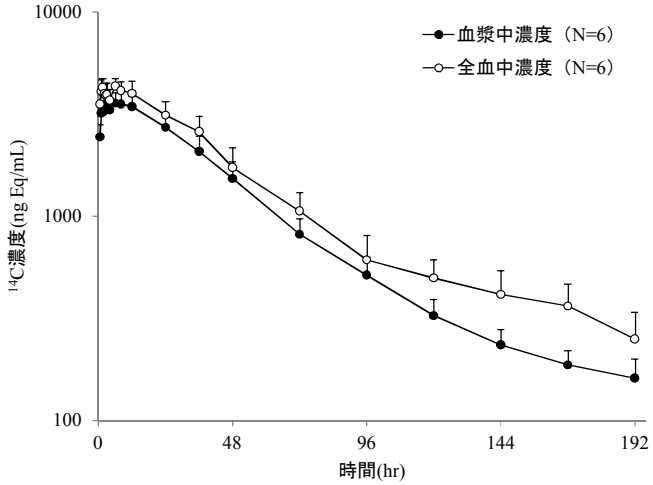


図 2.7.2-11 外国人健康成人男性に ^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中の放射能濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-16 外国人健康成人男性に ^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中の放射能の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ngEq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ngEq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ngEq·hr/mL)	初期相の $t_{1/2}$ (hr)	終末相の $t_{1/2}$ (hr)
血漿中	3722.0 ± 436.3	7.67 ± 3.88	197808 ± 28286	215911 ± 33410	39.6 ± 2.1	77.4 ± 24.6
全血中	4459.4 ± 423.7	3.25 ± 2.98	244850 ± 39976	277901 ± 55342	46.6 ± 3.2	81.1 ± 33.0

平均値 ± 標準偏差
n = 6

^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体（(*S*)-サフィナミド）及び血漿中総放射能の比較について、血漿中濃度推移を図 2.7.2-12 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-17 に示した。

未変化体は、(*S*)-サフィナミドと(*R*)-サフィナミドを分離して測定したが、(*R*)-サフィナミドはいずれの時点でも血漿中に検出されず、サフィナミドの光学異性体の相互変換がないことが示された。血漿中(*S*)-サフィナミドの t_{max} は 1.08 時間であり、血漿中濃度はピークに達した後、一相性で低下し、消失相の $t_{1/2}$ は 22.20 時間であった。血漿中総放射能の C_{max}、AUC_{0-96} 及び $AUC_{0-\infty}$は、(*S*)-サフィナミドに比べ、それぞれ 1.60、2.77 及び 3.31 倍であった。

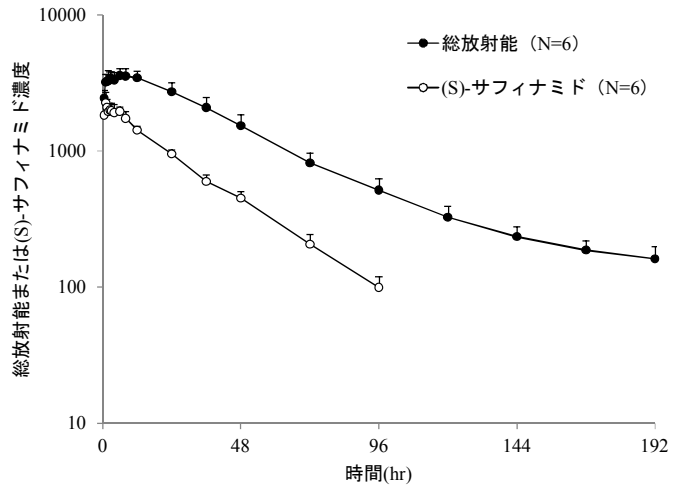


図 2.7.2-12 外国人健康成人男性に ^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能及び(*S*)-サフィナミドの濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差
単位：総放射能（ngEq/mL）、(*S*)-サフィナミド（ng/mL）

表 2.7.2-17 外国人健康成人男性に ^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能及び(*S*)-サフィナミドの薬物動態パラメータ

	C_{max}（ngEq/mL 又は ng/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{0-96}（ngEq·hr/mL 又は ng·hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ngEq·hr/mL 又は ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
総放射能	3722.0 ± 436.3	7.67 ± 3.88	171740 ± 24249	215911 ± 33410	77.4 ± 24.6
(*S*)-サフィナミド	2367.30 ± 382.2	1.08 ± 0.38	62701 ± 4347.6	65917 ± 4818.8	22.20 ± 1.38

平均値 ± 標準偏差
n = 6

尿中及び糞中総放射能排泄率

^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与後、試験終了時（尿中：投与 200 時間後、糞中：投与 192 時間後）までに尿中及び糞中に排泄された総放射能の排泄率の推移を図 2.7.2-13 に、排泄率の要約統計量を表 2.7.2-18 に示した。

投与 200 時間後以内に総放射能の 78%が尿及び糞中に排泄された（尿中に 76%、糞中に 1.5%）。

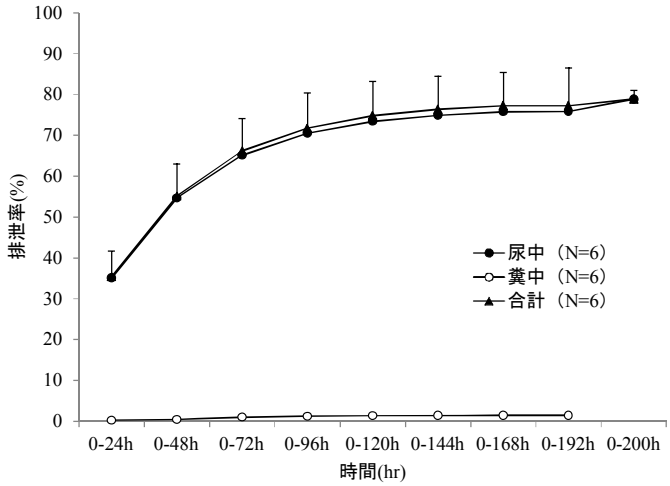


図 2.7.2-13 外国人健康成人男性に ^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したときの試験終了時（尿中：投与 200 時間後、糞中：投与 192 時間後）までの総放射能の排泄率（投与量%）の推移

平均値 ＋ 標準偏差
単位：投与量%

表 2.7.2-18 外国人健康成人男性に ^{14}C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したときの試験終了時（尿中：投与 200 時間後、糞中：投与 192 時間後）までの総放射能の排泄率（投与量%）

被験者番号	尿中 (%)	糞中 (%)	合計 (%)
[redacted]	58.07	1.70	59.77
	74.43	1.57	76.01
	80.11	0.80	80.92
	86.30	1.60	87.9
	77.32	1.81	79.13
	80.42	1.59	82.01
平均値	76.11	1.51	77.62
標準偏差	9.68	0.36	9.58

n = 6

血漿中、尿中及び糞中代謝物の同定

血漿中には未変化体のほか、主要代謝物として NW-1689、NW-1153 が検出され、微量の代謝物として NW-1689 AG が検出された。尿中の主要代謝物は、NW-1153 及び NW-1689 AG であり、投与 48 時間後までの尿中排泄率（投与放射能%）はそれぞれ 14.2 ± 2.0 及び 11.8 ± 6.2%であった（平均値 ± 標準偏差）。未変化体の尿中排泄は僅か（投与 48 時間後までの尿中排泄率：4.9 ± 2.1%）であった。微量な代謝物として、4 種のサフィナミドの水酸化体（メチレン側鎖及びフルオロベンゼン環の水酸化体と推測）、NW-1689 のグリシン抱合体、NW-1199 及び *p*-水酸化安息香酸（*p*-hydroxy benzoic acid）の構造が同定された。糞中には 9 種類の代謝物が認められ、未変化体は検出されなかった。

2.7.2.2.1.3 内因性要因

2.7.2.2.1.3.1 腎機能低下の影響（EMR-025 試験：5.3.3.3-01）

腎機能低下がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響について、単施設、非盲検、並行群間試験により検討した。被験者は、中等度腎機能低下（推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate; eGFR）30～59 mL/分）及び重度腎機能低下（eGFR < 30 mL/分で血液透析を必要としない）を有する外国人成人男女、並びに腎機能低下者と年齢、性別及び体格指数（body mass index; BMI）が一致する腎機能が正常（eGFR > 90 mL/分）な健康成人男女を対象とした。本試験は 15 日間（Day -1～14）で構成され、Day 1 の朝空腹時にサフィナミド 50 mg を単回経口投与した。組み入れられた 24 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 24 名（腎機能正常者：8 名、中等度腎機能低下者：9 名、重度腎機能低下者：7 名）を薬物動態解析対象とした。

外国人腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 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を図 2.7.2-14 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-19 に示した。

中等度及び重度腎機能低下者のサフィナミドの血漿中濃度は、腎機能正常者と同様に推移した。また、サフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者で同程度であった。

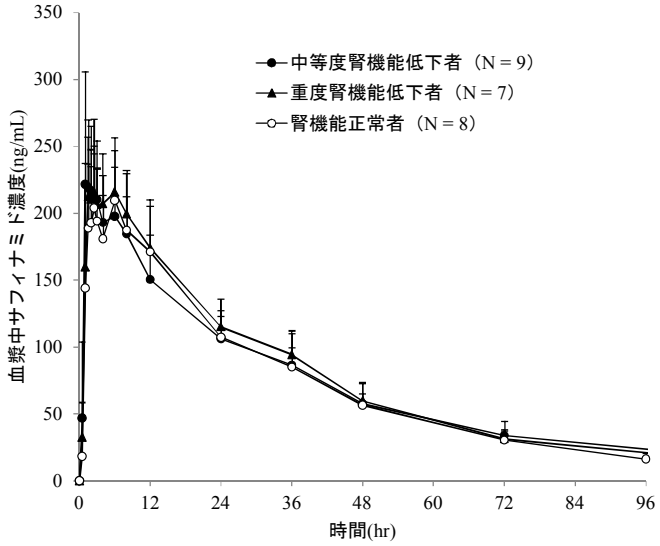


図 2.7.2-14 外国人腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-19 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を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	腎機能正常者（eGFR > 90 mL/分）n = 8	中等度腎機能低下者（eGFR 30～59 mL/分）n = 9	重度腎機能低下者（eGFR < 30 mL/分）n = 7
t_{max}	hr	4.25 (1.0 - 8.0)	1.50 (1.0 - 3.0)	4.00 (1.5 - 8.0)
C_{max}	ng/mL	237.8 (17.0) (173 - 308)	247.6 (24.7) (164 - 353)	238.6 (16.9) (187 - 284)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	8140.3 (15.0) (7024 - 9940)	8396.2 (23.5) (5639 - 11939)	8635.2 (18.0) (6518 - 10462)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	8235.8 (14.9) (7093 - 10056)	8516.1 (23.8) (5689 - 12053)	8734.1 (18.1) (6579 - 10605)
$t_{1/2}$	hr	62.91 (12.5) (47.8 - 70.2)	55.05 (29.1) (29.6 - 72.0)	56.46 (23.6) (37.8 - 76.6)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max}は中央値及び範囲（最小値－最大値）

サフィナミドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の腎機能正常者に対する腎機能低下者の比を表 2.7.2-20 に示した。
中等度腎機能低下者のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常者に比べ、それぞれ 4%及び 3%高かった。重度腎機能低下者のC_{max}の腎機能正常者に対する差は 1%以内、$AUC_{0-\infty}$は 6%高かった。

表 2.7.2-20 サフィナミドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の腎機能正常者に対する腎機能低下者の比

パラメータ	比	点推定値	90%信頼区間
C_{max}	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	104.09%	88.04%～123.07%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	100.32%	83.93%～119.91%
$AUC_{0-\infty}$	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	103.40%	87.95%～121.57%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	106.05%	89.26%～126.01%

サフィナミドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$と、eGFR を指標とした腎機能との関係を検討した。回帰直線の結果より、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$と腎機能との間に相関関係は認められなかった。また、腎機能の指標として Cockcroft-Gault 式に基づく eGFR 又は内因性クレアチニンクリアランスを用いた場合でも、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$と腎機能との間に相関関係は認められなかった（図 2.7.6.11-4、図 2.7.6.11-5）。

外国人腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-15 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-21、表 2.7.2-22 及び表 2.7.2-23 に示した。また、サフィナミド代謝物の薬物動態パラメータの腎機能正常者に対する腎機能低下者の比を表 2.7.2-24 に示した。
中等度及び重度腎機能低下者では、NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の平均血漿中濃度は、腎機能正常者と比較して高かった。中等度及び重度腎機能低下者では、腎機能正常者と比較してサフィナミド代謝物の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の AUC の増加が認められた。AUC の増加は NW-1689 AG が最も顕著であり、腎機能低下者では腎機能正常者と比較して$AUC_{0-\infty}$が約 4～5 倍、C_{max}が約 3～4 倍高かった。NW-1689 及び NW-1153 では、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$増加の程度は小さく、中等度及び重度腎機能低下者では、腎機能正常者と比較して 1.2～1.8 倍の範囲であった。

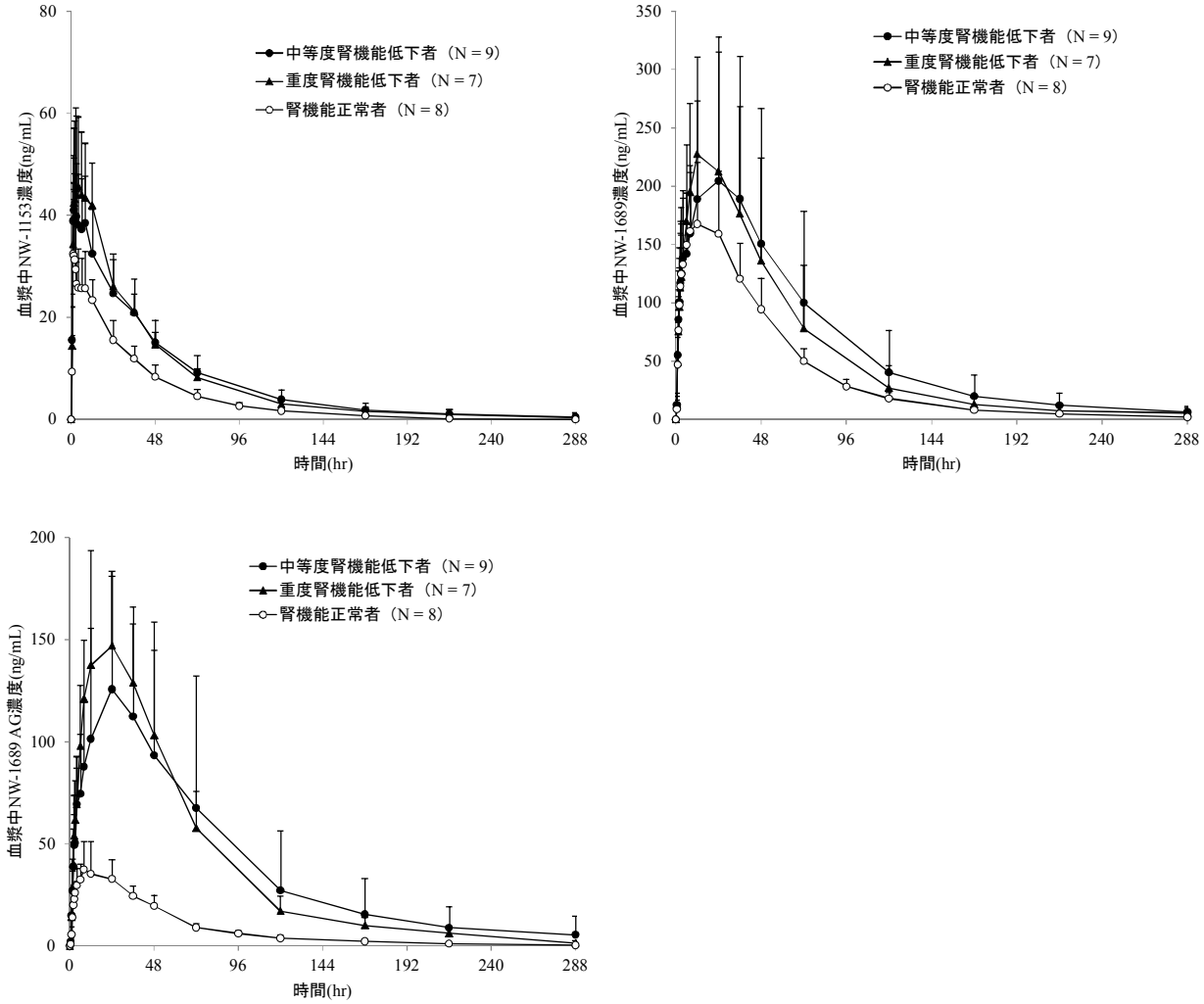


図 2.7.2-15 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミド代謝物の血漿中濃度推移

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

表 2.7.2-21 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの NW-1153 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者（eGFR > 90 mL/分）n = 8	中等度腎機能低下者（eGFR 30～59 mL/分）n = 9	重度腎機能低下者（eGFR < 30 mL/分）n = 7
t_{max}	hr	1.25 (1.0 - 2.0)	1.50 (1.0 - 8.0)	4.00 (2.0 - 12.0)
C_{max}	ng/mL	34.85 (27.5) (24.0 - 55.7)	45.94 (16.6) (38.3 - 63.0)	48.64 (24.4) (34.0 - 75.8)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	1142.9 (20.7) (963 - 1698)	1984.9 (33.4) (1095 - 3265)	2064.8 (21.7) (1528 - 2807)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	1176.6 (20.6) (1001 - 1756)	2041.6 (32.7) (1159 - 3400)	2105.4 (21.5) (1557 - 2851)
$t_{1/2}$	hr	38.33 (14.6) (31.8 - 50.6)	43.71 (31.7) (28.6 - 74.4)	41.06 (20.6) (30.6 - 53.5)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-22 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの NW-1689 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者（eGFR > 90 mL/分）n = 8	中等度腎機能低下者（eGFR 30～59 mL/分）n = 9	重度腎機能低下者（eGFR < 30 mL/分）n = 7
t_{max}	hr	10.00 (8.0 - 24.0)	24.00 (4.0 - 36.0)	12.00 (8.0 - 24.0)
C_{max}	ng/mL	166.3 (29.2) (99 - 274)	198.3 (55.5) (92.6 - 458)	226.5 (40.4) (138 - 405)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	10534.5 (26.7) (6466 - 15848)	14877.4 (57.9) (8700 - 44027)	13781.1 (53.3) (7448 - 32165)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	10729.3 (26.7) (6607 - 16058)	15375.8 (57.7) (8931 - 45672)	14001.6 (53.3) (7523 - 32580)
$t_{1/2}$	hr	68.41 (18.5) (44.9 - 80.4)	68.99 (19.9) (47.6 - 81.4)	53.29 (15.8) (40.9 - 66.0)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-23 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの NW-1689 AG の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者（eGFR > 90 mL/分）n = 8	中等度腎機能低下者（eGFR 30～59 mL/分）n = 9	重度腎機能低下者（eGFR < 30 mL/分）n = 7
t_{max}	hr	10.00 (6.0 - 12.0)	24.00 (4.0 - 48.0)	24.00 (12.0 - 36.0)
C_{max}	ng/mL	42.56 (24.9) (30.9 - 65.2)	123.2 (45.8) (70.3 - 249)	156.1 (16.5) (118 - 197)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	2198.0 (22.2) (1580 - 3052)	9236.3 (65.3) (3513 - 30480)	10115.0 (27.2) (6980 - 13912)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	2224.3 (22.5) (1596 - 3118)	9539.0 (66.6) (3658 - 32823)	10317.2 (28.5) (7032 - 14714)
$t_{1/2}$	hr	53.25 (23.3) (40.3 - 75.5)	59.28 (23.9) (35.5 - 74.7)	46.16 (25.7) (36.8 - 66.6)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max}は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-24 サフィナミド代謝物の薬物動態パラメータの腎機能正常者に対する腎機能低下者の比

パラメータ	比	点推定値	90%信頼区間
NW-1153			
C_{max}	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	131.80%	109.08%～159.26%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	139.56%	114.09%～170.72%
$AUC_{0-\infty}$	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	173.52%	140.08%～214.94%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	178.94%	142.46%～224.77%
NW-1689			
C_{max}	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	119.21%	84.20%～168.77%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	136.21%	94.06%～197.25%
$AUC_{0-\infty}$	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	143.31%	98.23%～209.06%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	130.50%	87.28%～195.11%
NW-1689 AG			
C_{max}	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	289.39%	222.05%～377.15%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	366.73%	276.59%～486.26%
$AUC_{0-\infty}$	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	428.86%	301.14%～610.75%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	463.84%	318.29%～675.95%

サフィナミドの血漿蛋白非結合率を表 2.7.2-25 に示した。

中等度及び重度腎機能低下者のサフィナミドの血漿蛋白非結合率の平均値は、腎機能正常者と同程度であり、血漿中サフィナミドの血漿蛋白結合率に対する腎機能低下の影響は認められなかった。

表 2.7.2-25 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの血漿中サフィナミドの血漿蛋白非結合率（%）

	腎機能正常者 （eGFR > 90 mL/分） n = 8	中等度腎機能低下者 （eGFR 30～59 mL/分） n = 9	重度腎機能低下者 （eGFR < 30 mL/分） n = 7
投与 2.5 時間後	7.9 (0.8) (7.2 - 9.7)	7.9 (1.3) (6.5 - 10.6)	7.9 (1.2) (6.0 - 9.7)
投与 4 時間後	8.5 (1.7) (7.1 - 12.4)	8.0 (1.5) (4.9 - 9.5)	7.8 (0.7) (6.3 - 8.4)
投与 24 時間後	7.5 (0.5) (6.7 - 8.1)	6.8 (2.8) (0.0 - 9.7)	7.2 (0.7) (6.1 - 8.2)

平均値（標準偏差）及び範囲（最小値－最大値）

外国人腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの尿中サフィナミド及びサフィナミド代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2-26 に示した。

腎機能正常者では、投与 72 時間後までにサフィナミドの投与量の 4.8%が未変化体のまま、37.0%が代謝物として尿中に排泄された。腎機能低下者のサフィナミドの尿中排泄率は、中等度腎機能低下者で 4.3%、重度腎機能低下者で 4.9%と腎機能正常者（4.8%）と同程度であった。一方、代謝物の累積尿中排泄率は、中等度腎機能低下者で 26.7%、重度腎機能低下者で 22.9%であり、腎機能正常者（36.9%）より低かった。

表 2.7.2-26 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物の尿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者 （eGFR > 90 mL/分） n = 8	中等度腎機能低下者 （eGFR 30～59 mL/分） n = 9	重度腎機能低下者 （eGFR < 30 mL/分） n = 7
サフィナミド				
$Ae_{0\text{-}72}$	% dose	4.8 (55.6) (1.9 - 8.5)	4.3 (54.6) (2.5 - 10.4)	4.9 (22.6) (3.5 - 7.4
CL_R	L/hr	0.357 (44.5) (0.176 - 0.597)	0.325 (65.5) (0.167 - 0.805)	0.348 (15.8) (0.281 - 0.465)
NW-1153				
$Ae_{0\text{-}72}$	% dose	17.6 (19.6) (12.0 - 22.2)	10.2 (59.0) (2.9 - 16.8)	6.9 (40.2) (4.3 - 12.2)
CL_R	L/hr	9.3 (33.8) (4.6 - 13.1)	3.4 (78.7) (0.7 - 6.3)	2.1 (42.4) (1.2 - 3.9)
NW-1689				
$Ae_{0\text{-}72}$	% dose	0.10 (104.3) [a] (0.03 - 0.21) [a]	0.24 (73.0) [b] (0.10 - 0.51) [b]	0.31 (25.8) [c] (0.23 - 0.43) [c]
CL_R	L/hr	0.007 (125.1) [a] (0.002 - 0.020) [a]	0.013 (78.5) [b] (0.005 - 0.037) [b]	0.016 (58.2) [c] (0.009 - 0.037) [c]
NW-1689 AG				
$Ae_{0\text{-}72}$	% dose	19.2 (12.8) (15.2 - 23.4)	16.3 (40.3) (8.9 - 25.3)	15.7 (20.8) (12.1 - 19.7)
CL_R	L/hr	5.9 (26.3) (3.5 - 8.5)	1.3 (91.5) (0.3 - 3.2)	1.1 (46.8) (0.6 - 1.8)

幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）

a) 被験者番号 [redacted] は解析から除外した。

b) 被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は解析から除外した。

c) 被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は解析から除外した。

2.7.2.2.1.3.2 肝機能低下の影響（28696 試験：5.3.3.3-02）

肝機能低下がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響について、単施設、非盲検、並行群間試験により検討した。被験者は、軽度肝機能低下（Child-Pugh A）及び中等度肝機能低下（Child-Pugh B）を有する外国人成人男女、並びに肝機能低下者と年齢、性別及び BMI が一致する肝機能が正常な健康成人男女を対象とした。本試験は、14 日間（Day -2～12）で構成され、Day 1 の朝空腹時にサフィナミド 50 mg を単回経口投与した。組み入れられた 24 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 24 名（肝機能正常者 8 名、軽度肝機能低下者 8 名、中等度肝機能低下者 8 名）を薬物動態解析対象集団とした。

肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を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 2.7.2-16 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-27 に示した。また、サフィナミドの薬物動態パラメータの肝機能正常者に対する肝機能低下者の比を表 2.7.2-28 に示した。

軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドの C_{max} は、肝機能正常者に比べてそれぞれ 4.6%及び 1.8%低かった。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 32%及び 82%高く、$t_{1/2}$ は軽度肝機能低下者で 31.47 時間、中等度肝機能低下者で 46.53 時間であり、肝機能正常者（26.80 時間）に比べて延長した。

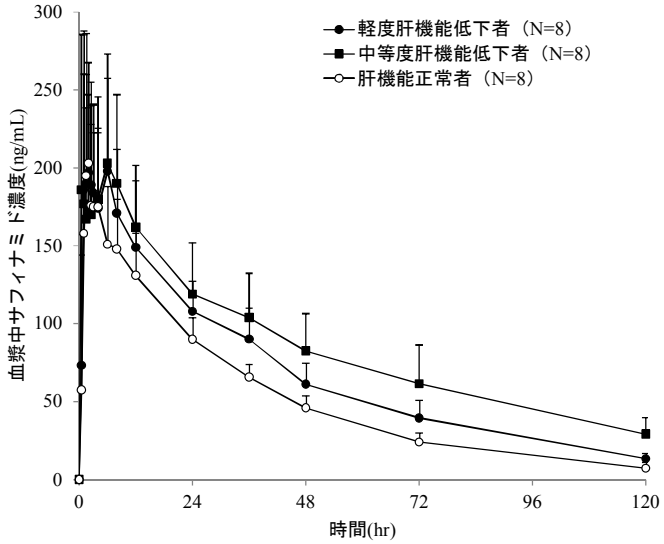


図 2.7.2-16 外国人肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-27 外国人肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を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	肝機能正常者 n = 8	軽度肝機能低下者 (Child-Pugh A) n = 8	中等度肝機能低下者 (Child-Pugh B) n = 8
t_{max}	hr	1.75 (0.5 - 4.0)	2.00 (1.0 - 6.0)	6.0 (0.5 - 12.0)
C_{max}	ng/mL	218.7 (33.0) (156 – 408)	208.6 (36.0) (142 - 375)	214.7 (38.1) (120 - 311)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6086.6 (13.4) (5019 – 7294)	7986.2 (17.5) (6152 - 11546)	10587.9 (27.6) (8135 - 18289)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6447.8 (14.9) (5322 - 7856)	8520.0 (16.8) (6634 - 12176)	11735.5 (25.6) (8828 - 19199)
$t_{1/2}$	hr	26.80 (21.4) (18.9 - 35.6)	31.47 (22.4) (24.7 - 48.2)	46.53 (22.1) (34.6 - 67.6)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max}は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-28 サフィナミドの薬物動態パラメータの肝機能正常者に対する肝機能低下者の比

パラメータ	比	点推定値	90%信頼区間
C_{max}	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	95.40%	70.80%～128.54%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	98.16%	72.85%～132.27%
$AUC_{0-\infty}$	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	132.14%	111.81%～156.16%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	182.01%	154.01%～215.10%

肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミド代謝物（NW-1153 及び NW-1689）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-17 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-29 及び表 2.7.2-30 に示した。また、サフィナミド代謝物の薬物動態パラメータの肝機能正常者に対する肝機能低下者の比を表 2.7.2-31 に示した。

肝機能低下は、代謝物の NW-1689 及び NW-1153 の薬物動態にも影響した。主要代謝物である NW-1689 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、肝機能正常者に比べ、軽度肝機能低下者ではそれぞれ 32%及び 26%、中等度肝機能低下者ではそれぞれ 38%及び 10%低下した。NW-1153 は、肝機能正常者に比べ、C_{max}は減少（軽度肝機能低下者：15%減少、中等度肝機能低下者：31%減少）したが、AUC_{0-t}は増加（軽度肝機能低下者：9%増加、中等度肝機能低下者：69%増加）した。

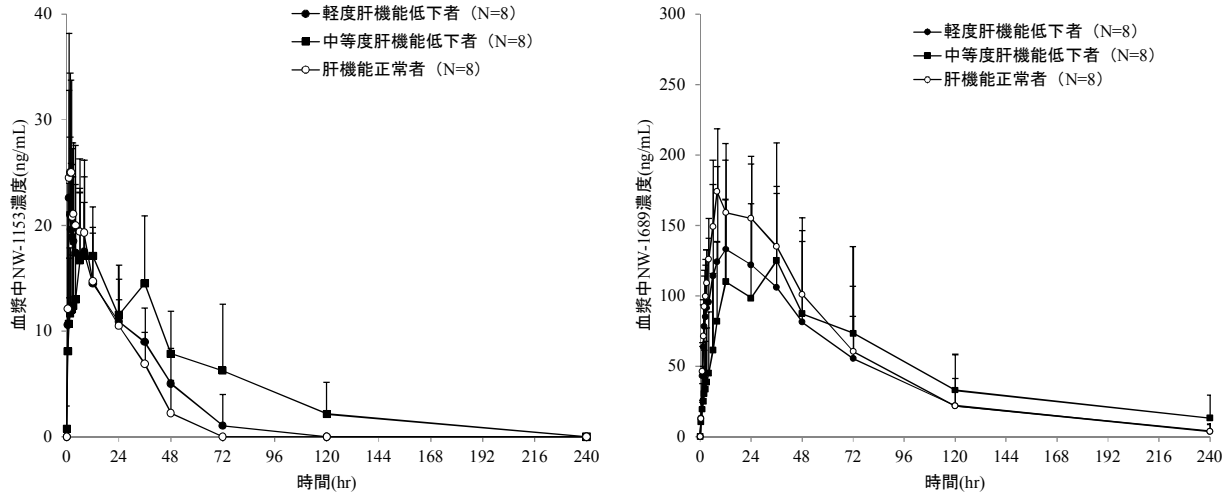


図 2.7.2-17 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミド代謝物の血漿中濃度推移

平均値 + 標準偏差
左：NW-1153、右：NW-1689

表 2.7.2-29 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの NW-1153 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	肝機能正常者 n = 8	軽度肝機能低下者 （Child-Pugh A） n = 8	中等度肝機能低下者 （Child-Pugh B） n = 8
t_{max}	hr	1.25 (0.5 - 2.0)	1.00 (1.0 - 8.0)	10.00 (2.5 - 36.0)
C_{max}	ng/mL	27.38 (35.2) (18.7 - 54.1)	23.38 (33.3) (14.7 - 35.1)	18.92 (28.2) (13.2 - 27.5)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	481.0 (35.4) (266 - 865)	522.0 (48.8) (271 - 1053)	810.8 (61.9) (342 - 1732)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	706.7 (26.1) (438 - 1058)	871.6 (29.5) (568 - 1494)	1267.3 (53.3) (549 - 2347)
$t_{1/2}$	hr	22.37 (30.0) (14.0 - 31.8)	34.10 (43.7) (15.1 - 52.0)	48.56 (50.1) (24.5 - 102.8)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-30 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの NW-1689 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	肝機能正常者 n = 8	軽度肝機能低下者 (Child-Pugh A) n = 8	中等度肝機能低下者 (Child-Pugh B) n = 8
t_{max}	hr	16.00 (8.0 - 24.0)	12.0 (2.0 - 24.0)	12.00 (12.0 - 36.0)
C_{max}	ng/mL	175.6 (26.8) (119 – 255)	120.06 (60.5) (63.8 - 240.0)	108.64 (75.0) (36.6 - 291.0)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	10311.1 (42.6) (4731 - 16758)	7493.2 (82.7) (3324 - 20730)	8953.4 (74.4) (3863 - 27691)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	10981.5 (41.3) (5036 - 17272)	8126.3 (76.4) (3870 - 21073)	9841.7 (75.8) (4317 - 33509)
$t_{1/2}$	hr	35.42 (26.8) (24.6 - 57.1)	37.32 (31.0) (25.8 - 65.5)	56.08 (27.2) (36.1 - 80.7)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-31 サフィナミド代謝物の薬物動態パラメータの肝機能正常者に対する肝機能低下者の比

パラメータ	比	点推定値	90%信頼区間
NW-1689			
C_{max}	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	68.38%	43.53%～107.43%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	61.88%	39.39%～97.21%
$AUC_{0-\infty}$	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	74.00%	44.26%～123.73%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	89.62%	53.60%～149.84%
NW-1153			
C_{max}	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	85.40%	65.11%～112.01%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	69.10%	52.69%～90.63%
AUC_{0-t}	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	108.53%	72.60%～162.26%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	168.58%	112.76%～252.03%

肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドの血漿蛋白非結合率を表 2.7.2-32 に示した。

軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドの血漿蛋白非結合率は、肝機能正常者と同程度であり、サフィナミドの血漿蛋白結合率に対する肝機能低下の影響は認められなかった。

表 2.7.2-32 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの血漿中サフィナミドの血漿蛋白非結合率（%）

	肝機能正常者 n = 8	軽度肝機能低下者 (Child-Pugh A) n = 8	中等度肝機能低下者 (Child-Pugh B) n = 8
投与 2.5 時間後	11.0 (1.2) (9.0 - 13.0)	9.9 (1.8) (7.5 - 13.4)	12.8 (4.8) (7.8 - 19.9)
投与 4 時間後	10.7 (0.9) (9.6 - 12.3)	9.6 (1.9) (6.8 - 12.8)	12.5 (3.7) (7.7 - 18.0)
投与 24 時間後	10.5 (1.0) (9.0 - 12.2)	9.6 (1.9) (7.0 - 12.9)	12.4 (3.1) (7.9 - 17.1)

平均値（標準偏差）及び範囲（最小値－最大値）

尿中サフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の薬物動態パラメータを表 2.7.2-33 に示した。

投与 48 時間後までのサフィナミドの累積尿中排泄率は、肝機能正常者では 6.6%であるのに対して、軽度及び中等度肝機能低下者ではそれぞれ 4.0%及び 2.9%に低下した。同様に、肝機能低下者の未変化体と代謝物を合計した累積尿中排泄率は、肝機能正常者の 40.7%に対して、軽度肝機能低下者 34.2%、中等度肝機能低下者 24.4%と低下したが、尿中の未変化体及び代謝物の相対量に変化はなかった。

表 2.7.2-33 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物の尿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	肝機能正常者 n = 8	軽度肝機能低下者 （Child-Pugh A） n = 8	中等度肝機能低下者 （Child-Pugh B） n = 8
サフィナミド				
Ae_{0-48}	% dose	6.6 (39.4) (4.6 - 12.9)	4.0 (38.0) (2.2 - 5.8)	2.9 (76.8) (1.0 - 7.4)
CL_R a)	L/hr	0.715 (52.8) (0.360 - 1.707)	0.364 (50.6) (0.147 - 0.659)	0.244 (74.1) (0.095 - 0.608)
NW-1153				
Ae_{0-48}	% dose	22.5 (17.8) (17.3 - 29.2)	16.2 (58.8) (7.1 - 26.1)	13.8 (49.9) (7.8 - 27.4)
CL_R a)	L/hr	23.4 (37.0) (12.5 - 42.9)	16.0 (72.9) (4.2 - 31.7)	11.7 (91.1) (4.8 - 40.1)
NW-1689				
Ae_{0-48}	% dose	0.032 (43.7) (0.02 - 0.07)	0.098 (40.1) (0.06 - 0.16)	NC (NC) (0.00 - 0.26)
CL_R a)	L/hr	0.0025 (57.0) (0.001 - 0.006)	0.011 (70.2) (0.005 - 0.036)	NC (NC) (0.000 - 0.076)
NW-1689 AG				
Ae_{0-48}	% dose	11.6 (27.0) (7.1 -18.5)	13.9 (38.1) (7.1 - 22.0)	7.7 (29.1) (5.3 - 12.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
NC：算出せず
a) Ae_{0-48} / AUC_{0-48} に基づく。

2.7.2.2.1.3.3 年齢（加齢）の影響（IPAS-254 試験：5.3.3.3-03）

サフィナミドを単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学（血小板 MAO-B 阻害活性、コリンエステラーゼ活性）について、外国人健康高齢男性を対象に、単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験により検討した。本試験は、第 I 期～第 III 期の 3 期（各期：Day -1～6）で構成され、各投与期の間に 14 日間の休薬期間を設けた。組み入れられた被験者 6 名を以下の 6 つの投与順序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期の Day 1 にサフィナミド 300、600 μg/kg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。

	投与順序		
被験者番号	第 I 期	第 II 期	第 III 期
[redacted] a)	600 µg/kg	プラセボ	300 µg/kg
[redacted]	300 µg/kg	600 µg/kg	プラセボ
[redacted]	プラセボ	600 µg/kg	300 µg/kg
[redacted]	プラセボ	300 µg/kg	600 µg/kg
[redacted]	300 µg/kg	プラセボ	600 µg/kg
[redacted]	600 µg/kg	300 µg/kg	プラセボ

a) 1 名（被験者番号 [redacted]）が試験を中止したため、被験者番号 [redacted] に交替した。

組み入れられた 6 名のうち 1 名が試験を中止したため、1 名を追加で組み入れた。組み入れられた被験者の年齢は 53～61 歳（平均 57 歳）であった。追加で組み入れた 1 名を含む計 6 名を薬物動態及び薬力学評価対象とした。

サフィナミド 300 及び 600 µg/kg を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 2.7.2-18 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-34 に示した。

サフィナミド 600 µg/kg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、300 µg/kg 投与時の約 2 倍であった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、300 µg/kg 投与時と 600 µg/kg 投与時で大きな差はなかった。

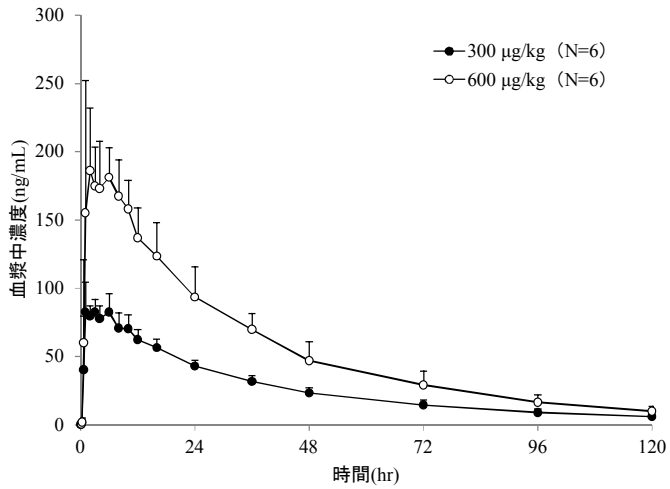


図 2.7.2-18 外国人健康高齢男性にサフィナミド 300 及び 600 µg/kg を単回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-34 外国人健康高齢男性にサフィナミド 300 及び 600 μg/kg を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	サフィナミド 300 μg/kg (n = 6)	サフィナミド 600 μg/kg (n = 6)
t_{max}	hr	3.17 ± 2.32	3.83 ± 2.40
C_{max} a)	ng/mL	103.64 ± 17.32	222.03 ± 56.88
AUC_{0-t} a)	ng·hr/mL	3422.55 ± 514.75	7621.37 ± 1962.87
$AUC_{0-\infty}$ a)	ng·hr/mL	3798.59 ± 668.79	7767.22 ± 1968.79
$t_{1/2}$	hr	38.4 ± 6.00	32.1 ± 2.94

平均値 ± 標準偏差

a) 規定投与量（300 又は 600 μg/kg）に補正した値

サフィナミド 300 及び 600 μg/kg を単回経口投与したとき、血小板 MAO-B 阻害活性は投与 3～12 時間後に最大となり、阻害率はそれぞれ 84%及び 92%であった（付録 表 2.7.2-93）。300 及び 600 μg/kg 投与では、統計学的に有意な低下がそれぞれ投与 0.17 及び投与 0.33 時間後から認められ、いずれの用量でも投与 120 時間後まで持続した。600 μg/kg 投与時の血小板 MAO-B 活性は、投与 168 時間後には完全に回復した。サフィナミド 300、600 μg/kg 及びプラセボを単回経口投与したとき、いずれも血清中コリンエステラーゼ活性に変化は認められなかった。

2.7.2.2.1.4 外因性要因

2.7.2.2.1.4.1 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（28778 試験：5.3.3.4-01）

ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）反復経口投与がサフィナミド単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響について、外国人健康成人男女を対象に、単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。本試験は、各期 14 日間（Day -3～11）の 2 期（第 I 期、第 II 期）で構成され、各期のサフィナミド投与の間に 21 日間以上の休薬期間を設けた。投与順序 A→B 又は投与順序 B→A のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。投与順序 A→B では、第 I 期の Day 1 にサフィナミド 100 mg を空腹時に単回経口投与した（投与 A）。21 日間以上休薬後の第 II 期の Day 1 にサフィナミド 100 mg を空腹時に単回経口投与し、Day -2～4 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回（400 mg/日）6 日間反復経口投与した（投与 B）。投与順序 B→A では、投与 A と B の投与順序を逆にして同一の投与を行った。なお、ケトコナゾールは、Day 1 の朝の投与（サフィナミド 100 mg との併用投与）のみ空腹時に投与した。組み入れられた 14 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 14 名を薬物動態解析対象集団とした。

サフィナミド 100 mg を単独又はケトコナゾール反復投与と併用で単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-19 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-35 ～表 2.7.2-38 に示した。また、サフィナミド、NW-1153 及び NW-1689 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対するサフィナミド併用の影響の比較結果を表 2.7.2-40 に示した。

サフィナミド及びサフィナミド代謝物の平均血漿中濃度の推移は、サフィナミド単独投与及びサフィナミドとケトコナゾールとの併用投与で類似していた。併用投与時のサフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、サフィナミド単独投与に比べて僅かに増加（それぞれ 6.6%及び 12.9%増加）した。NW-1153 及び NW-1689 は、併用投与により C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が僅かに増加（最大で 18.5%の増加、ただし NW-1153 の C_{max} は僅かに（10.8%）低下）した。NW-1689 AG の C_{max} 及び AUC は、単独投与及び併用投与間で顕著な差は認められなかった。

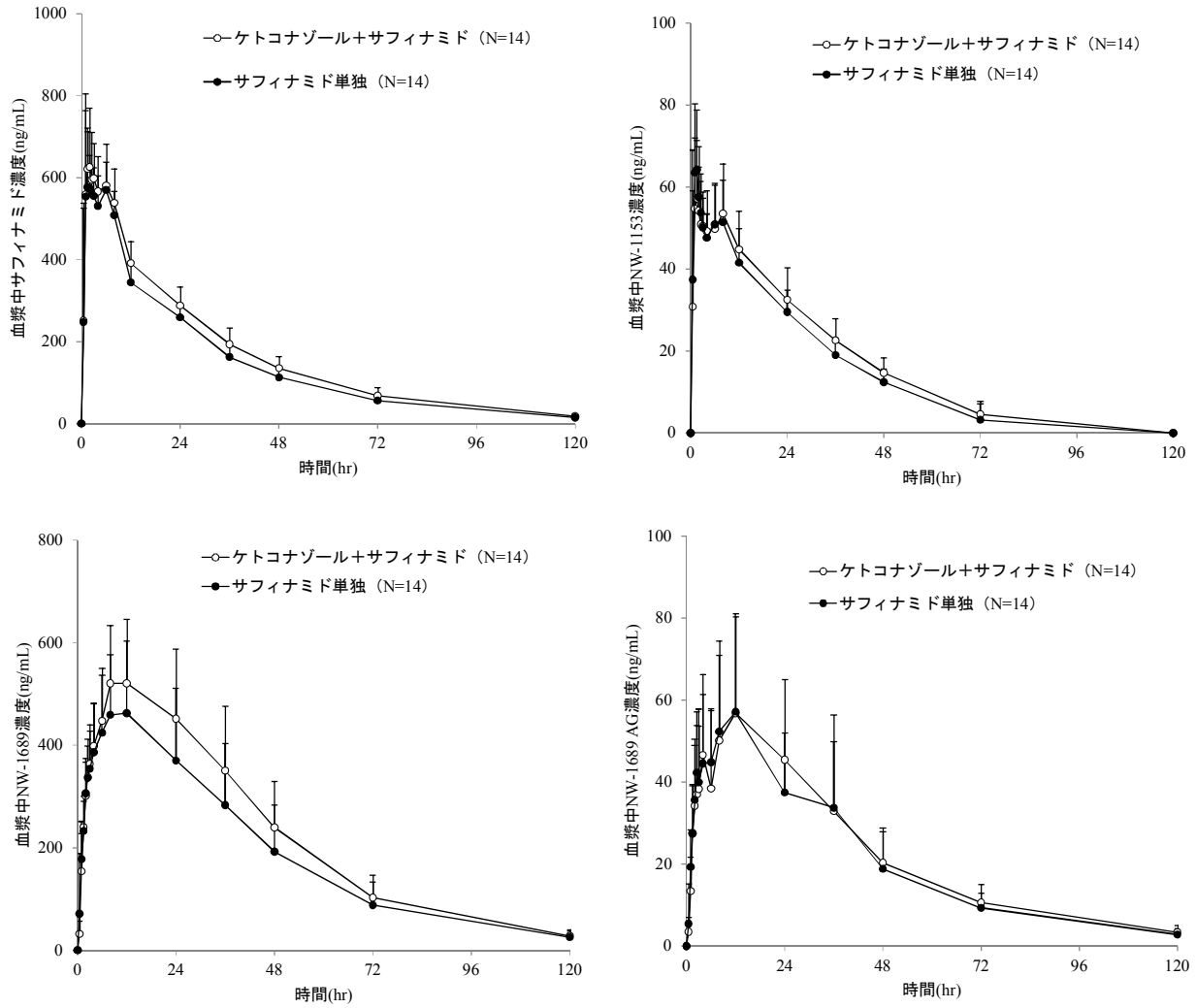


図 2.7.2-19 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 mg を単独又はケトコナゾール反復投与と併用で単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物の血漿中濃度推移

平均値 + 標準偏差
左上：サフィナミド、右上：NW-1153、左下：NW-1689、右下：NW-1689 AG

表 2.7.2-35 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 mg を単独又はケトコナゾール反復投与と併用で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	サフィナミド単独 (n = 14)	サフィナミド + ケトコナゾール (n = 14)
t_{max}	hr	1.5 (1.0 - 6.0)	1.5 (0.5 - 6.0)
C_{max}	ng/mL	666.8 (19.8) (470.1 - 946.4)	710.5 (14.3) (553.7 - 879.3)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	16786 (13.5) (12398 - 21239)	18928 (15.2) (13966 - 25303)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	17305 (14.0) (12802 - 22299)	19529 (15.9) (14399 - 26898)
$t_{1/2}$	hr	24.0 (14.3) (18.3 - 29.4)	23.8 (10.3) (19.6 - 29.1)

C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-36 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 mg を単独又はケトコナゾール反復投与と併用で単回経口投与したときの NW-1153 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	サフィナミド単独 (n = 14)	サフィナミド + ケトコナゾール (n = 14)
t_{max}	hr	1.0 (0.5 - 6.0)	1.5 (0.5 - 8.0)
C_{max}	ng/mL	73.4 (19.6) (57.6 - 109.5)	65.5 (21.1) (42.4 - 97.0)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	1555 (22.0) (1158 - 2093)	1726 (23.9) (1180 - 2435)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	1813 (18.5) (1346 - 2372)	1950 (19.4) (1376 - 2663)
$t_{1/2}$	hr	19.5 (15.0) (15.8 - 24.9)	18.7 (12.9) (15.5 - 26.2)

C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-37 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 mg 単独又はケトコナゾール反復投与と併用で単回経口投与したときの NW-1689 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	サフィナミド単独 (n = 14)	サフィナミド + ケトコナゾール (n = 14)
t_{max}	hr	10.0 (4.0 - 12.0)	8.0 (8.0 - 36.0)
C_{max}	ng/mL	471.9 (25.4) (296.0 - 781.0)	531.0 (22.9) (311.0 - 773.0)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	21006 (37.1) (13263 - 42334)	24912 (30.7) (14780 - 45969)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	21660 (36.1) (13949 - 42750)	25667 (30.2) (15277 - 46364)
$t_{1/2}$	hr	25.3 (19.2) (20.7 - 37.7)	24.1 (18.8) (19.5 - 35.0)

C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-38 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 mg 単独又はケトコナゾール反復投与と併用で単回経口投与したときの NW-1689 AG の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	サフィナミド単独 (n = 14)	サフィナミド + ケトコナゾール (n = 14)
t_{max}	hr	12.0 (2.0 - 36.0)	12.0 (2.0 - 24.0)
C_{max}	ng/mL	60.8 (27.9) (40.0 - 98.0)	61.9 (31.0) (33.0 - 101.0)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	2311 (34.3) (1236 - 4081)	2379 (41.0) (1052 - 4083)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	2384 (34.2) (1272 - 4168)	2494 (41.7) (1057 - 4179)
$t_{1/2}$	hr	26.5 (30.6) (18.4 - 46.1)	27.4 (27.2) (17.1 - 41.8)

C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

表 2.7.2-39 サフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153 及び NW-1689）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対するケトコナゾール併用の影響の比較結果

パラメータ	サフィナミド	NW-1153	NW-1689
	最小二乗幾何平均値の比（ケトコナゾール併用／サフィナミド単独） (90%信頼区間)		
C_{max} (ng/mL)	106.6% (101.0%～112.4%)	89.2% (83.6%～95.2%)	112.5% (108.1%～117.1%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	112.9% (109.8%～116%)	107.6% (104.1%～111.2%)	118.5% (111.5%～126.0%)

サフィナミド 100 mg を単独又はケトコナゾール反復投与と併用で単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.2-40 に示した。

サフィナミド及び NW-1689 AG の投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は、両群間で大きな差はなかった。NW-1153 の累積尿中排泄率は、サフィナミド単独投与時で 20.3%、ケトコナゾール併用投与時で 16.3%であり、ケトコナゾールの併用投与により、NW-1153 の尿中への排泄が僅かに減少した。

表 2.7.2-40 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 mg を単独又はケトコナゾール反復投与と併用で単回経口投与したときのサフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の尿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	サフィナミド単独 (n = 14)	サフィナミド + ケトコナゾール (n = 14)
サフィナミド			
Ae_{0-48}	% dose	4.3 (18.8) (3.0 - 6.2)	4.4 (23.8) (2.9 - 6.8)
CL_R	L/hr	0.32 (18.4) (0.25 - 0.47)	0.30 (28.4) (0.19 - 0.53)
NW-1153			
Ae_{0-48}	% dose	20.3 (16.8) (16.2 - 27.3)	16.3 (18.3) (11.2 - 23.4)
CL_R	L/hr	13.9 (24.7) (9.4 - 18.8)	10.4 (26.8) (6.5 - 14.8)
NW-1689			
Ae_{0-48}	% dose	NC (NC) (0.000 - 0.173)	0.044 (153.1) (0.002 - 0.148)
CL_R	L/hr	NC (NC) (0.000 - 0.016)	0.002 (156.7) (0.000 - 0.011)
NW-1689 AG			
Ae_{0-48}	% dose	10.6 (17.6) (7.9 - 13.6)	11.9 (15.4) (10.1 - 15.4)
CL_R	L/hr	6.2 (21.6) (4.1 - 9.2)	6.9 (34.4) (4.7 - 15.9)

幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
NC：算出せず

2.7.2.2.1.4.2 カフェイン及びミダゾラムとの薬物相互作用試験（EMR-026 試験：5.3.3.4-02）

サフィナミドを反復経口投与したときのカフェイン（CYP1A2 の基質）及びミダゾラム（CYP3A4 の基質）単回経口投与時の薬物動態への影響について、外国人健康成人男女を対象に、単施設、非盲検、逐次投与試験により検討した。本試験では、Day 1～14 にサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。また、Day -2、Day 1 及び Day 14 にはカフェイン 200 mg を単回経口投与し、また Day -2 及び Day 14 にはミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。カフェイン及びミダゾラム併用投与では、いずれの治験薬も空腹時に投与した。組み入れられた 16 名中 1 名が Day 1 の投与後に試験を中止し、15 名が試験を完遂した。試験を完了した 15 名を薬物解析対象とし、試験を中止した 1 名は Day 1 のカフェインの十分な薬物動態データが得られたことから、カフェインの Day 1 は 16 名を薬物動態解析対象とした。

カフェインの薬物動態に対する影響

カフェイン 200 mg を Day -2（サフィナミド非併用時）、Day 1（サフィナミド単回投与時）及び Day 14（サフィナミド反復投与時）に単回経口投与したときのカフェインの血漿中濃度推移を図 2.7.2-20 に、カフェインの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2-41 に示した。

カフェインの AUC_{0-t} は、Day -2 のカフェイン単独投与時と比較して、サフィナミドとの併用投与時（Day 1、Day 14）で増加し、その程度はサフィナミド反復投与時（Day 14：サフィナミドの反復投与 14 日目）に比べ、サフィナミド単回投与時（Day 1：サフィナミドの反復投与 1 日目）の方が大きかった。

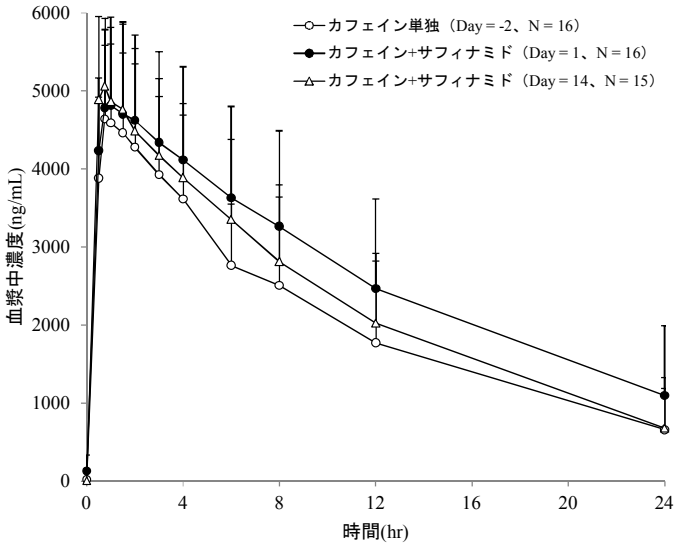


図 2.7.2-20 外国人健康成人男女にカフェイン 200 mg を Day -2（サフィナミド非併用時）、Day 1（サフィナミド単回投与時）及び Day 14（サフィナミド反復投与時）に単回経口投与したときのカフェインの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-41 カフェイン 200 mg を Day -2（サフィナミド非併用時）、Day 1（サフィナミド単回投与時）及び Day 14（サフィナミド反復投与時）に単回経口投与したときのカフェインの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	カフェイン単独投与（Day -2）（n = 16）	カフェイン+サフィナミド単回併用投与（Day 1）（n = 16）	カフェイン+サフィナミド反復併用投与（Day 14）（n = 15）
t_{max}	hr	0.750 (0.5 - 2.0)	0.875 (0.5 - 2.0)	0.500 (0.5 - 1.50)
C_{max}	ng/mL	4949.3 (17.3) (3690 - 7180)	4976.9 (20.2) (3650 - 7280)	5346.3 (18.2) (3860 - 7010)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	44933.9 (43.6) (24525 - 101365)	58395.9 (41.4) (29270 - 125690)	51237.2 (37.0) (27441 - 91965)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	41021.3 (40.2)[a] (25039 - 90041)	51583.6 (31.8) [b] (30637 - 83591)	53326.7 (41.0) [c] (28335 - 104909)
$t_{1/2}$	hr	5.587 (29.6)[a] (3.56 - 9.90)	7.150 (19.5) [b] (5.34 - 9.39)	6.708 (26.1) [c] (4.52 - 10.01)
代謝物比 [d]	NA	0.354 (47.1) (0.16 - 0.59)	0.279 (52.6) (0.11 - 0.51)	0.336 (35.5) (0.16 - 0.53)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、代謝物比及び AUC_{0-t} 比は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）

t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

NA：該当なし

a) n = 12、b) n = 10、c) n = 13

d) 1,7-ジメチルキサンチンの AUC_{0-t}／カフェインの AUC_{0-t}

カフェインの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果を表 2.7.2-42 及び表 2.7.2-43 に示した。

カフェインの C_{max} に対するサフィナミド併用の影響は、サフィナミド単回投与（Day 1）では影響がなく、反復投与（Day 14）では 7%の増加とその影響は小さかった。カフェインの AUC_{0-t} は、カフェイン単独投与時と比較してサフィナミド単回投与との併用時（Day 1）に 30%増加、サフィナミド反復投与との併用時（Day 14）に 13%増加した。

表 2.7.2-42 カフェインの C_{max} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果

Day	投与	C_{max} の最小二乗幾何平均値（ng/mL）	比（90%信頼区間）	
Day -2	カフェイン単独投与	4949		
Day 1	カフェイン ＋ サフィナミド単回併用投与	4977	Day 1 / Day -2	100.6% (94.5%～107.0%)
Day 14	カフェイン ＋ サフィナミド反復併用投与	5292	Day 14 / Day -2	106.9% (100.3%～114.0%)

表 2.7.2-43 カフェインの AUC_{0-t} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果

Day	投与	AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均値（ng·hr/mL）	比（90%信頼区間）	
Day -2	カフェイン単独投与	44934		
Day 1	カフェイン ＋ サフィナミド単回併用投与	58396	Day 1 / Day -2	130.0% (124.7%～135.5%)
Day 14	カフェイン ＋ サフィナミド反復併用投与	50789	Day 14 / Day -2	113.0% (100.3%～127.4%)

ミダゾラムの薬物動態に対する影響

ミダゾラム 7.5 mg を Day -2（サフィナミド非併用時）及び Day 14（サフィナミド反復投与時）に単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.2-21 に、ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2-44 に示した。

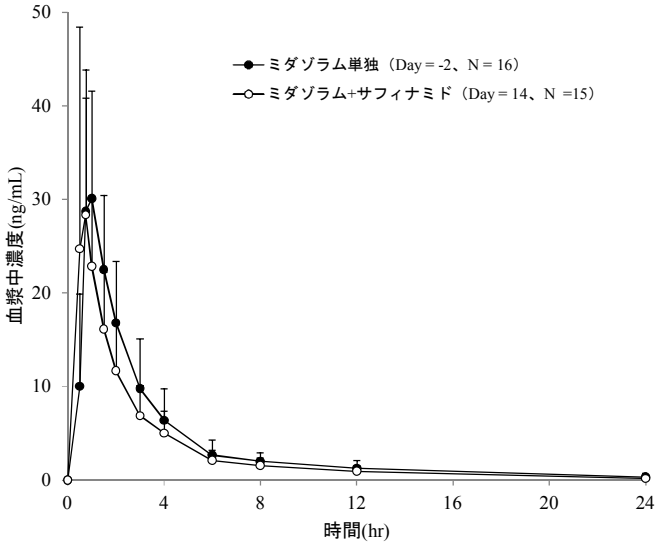


図 2.7.2-21 外国人健康成人男女にミダゾラム 7.5 mg を Day -2（サフィナミド非併用時）及び Day 14（サフィナミド反復投与時）に単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-44 ミダゾラム 7.5 mg を Day -2（サフィナミド非併用時）及び Day 14（サフィナミド反復投与時）に単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	ミダゾラム単独投与 （Day -2） （n = 16）	ミダゾラムとサフィナミドの 併用投与（Day 14） （n = 15）
t_{max}	hr	0.875 (0.50 - 1.50)	0.750 (0.50 - 1.50)
C_{max}	ng/mL	33.94 (35.2) (19.2 - 66.5)	33.13 (42.9) (14.9 - 93.5)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	80.41 (37.1) (43.3 - 167.0)	64.81 (43.2) (33.3 - 159.2)
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	82.80 (37.9) (44.2 - 176.1)	66.91 (43.3) (34.9 - 165.7)
$t_{1/2}$	hr	4.716 (33.3) (2.31 - 7.40)	4.064 (41.5) (2.31 - 7.53)
代謝物比 [a)]	NA	0.408 (37.6) (0.25 - 0.84)	0.581 (45.5) (0.31 - 1.40)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、代謝物比及び AUC_{0-t} 比は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）

t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）

a) 1-水酸化ミダゾラムの AUC_{0-t}／ミダゾラムの AUC_{0-t}

ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果を表 2.7.2-45 及び表 2.7.2-46 に示した。

サフィナミド併用によるミダゾラムの C_{max} への影響は僅かであった（2%の減少）。ミダゾラムの AUC_{0-t} は、サフィナミドとの併用投与により 20%減少した。また、CYP3A4 により生成されるミダゾラムの代謝物 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、サフィナミドとの併用投与時に僅かに増加（14～39%）した。

表 2.7.2-45 ミダゾラムの C_{max} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果

Day	投与	C_{max} の最小二乗幾何平均値（ng/mL）	比（90%信頼区間）	
Day -2	ミダゾラム単独投与	33.9		
Day 14	ミダゾラム ＋ サフィナミド併用投与	33.2	Day 14 / Day -2	97.7% (76.8%～124.3%)

表 2.7.2-46 ミダゾラムの AUC_{0-t} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果

Day	投与	AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均値（ng·hr/mL）	比（90%信頼区間）	
Day -2	ミダゾラム単独投与	80.4		
Day 14	ミダゾラム ＋ サフィナミド併用投与	64.4	Day 14 / Day -2	80.0% (69.2%～92.6%)

2.7.2.2.1.4.3 レボドパとの薬物相互作用試験（28780 試験：5.3.3.4-03）

単回投与時及び反復投与時の定常状態のサフィナミドがレボドパの薬物動態に及ぼす影響について、外国人パーキンソン病患者を対象に、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。本試験は、スクリーニング期（最大 3 週間）、2 期の投与期（各 6 日間）及び最終投与後 14 日目の最終来院で構成された。投与 A→投与 B 又は投与 B→投与 A のいずれかの投与順序で治験薬を投与し、各投与期の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

- 投与 A：レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg との併用でサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
- 投与 B：レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg との併用でプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与

レボドパの投与量を標準化するため、被験者は各投与期の Day -2 から Day 6 の朝投与まで、通常使用しているレボドパ製剤から、治験薬のレボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg 速放性製剤に切り替えた。投与量は被験者の症状及び通常の投与量に応じて 1 日 3～5 回とし、2 つの投与期で同一量とした。組み入れられた 24 名のうち、21 名が試験を完了した。3 名は第 I 期の投与後（投与 A：2 名、投与 B：1 名）後に第 II 期の投与を受けずに試験を中止した。その結果、サフィナミド併用群は 23 名、プラセボ併用群は 22 名の結果を薬物動態解析対象とした。

レボドパ 100 mg をサフィナミド又はプラセボと単回経口投与で併用したとき（Day 1）のレボドパの血漿中濃度推移を図 2.7.2-22 に、サフィナミド又はプラセボと 6 日間反復経口投与で併用したとき（Day 6）のレボドパの血漿中濃度推移を図 2.7.2-23 に、Day 1 及び Day 6 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2-47 に示した。また、レボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果を表 2.7.2-48 に示した。

単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 6）のいずれでも、レボドパ ＋ カルビドパをサフィナミド及びプラセボと併用投与したときのレボドパの血漿中濃度推移は類似していた。サフィナミド単回併用時（Day 1）のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} は、プラセボ併用時と比較してそれぞれ 2.6%及び 15.3%高かった。また、サフィナミド反復投与時（Day 6）のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} は、プラセボ併用時と比較してそれぞれ 0.6%及び 7.2%低かった。

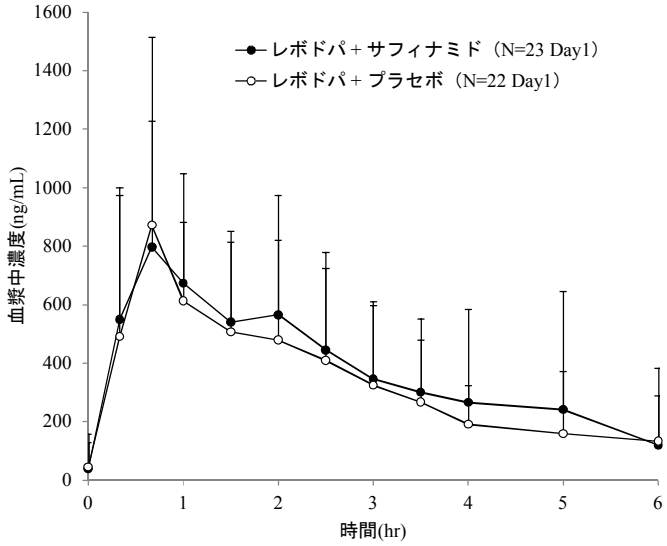


図 2.7.2-22 外国人パーキンソン病患者にレボドパ 100 mg をサフィナミド又はプラセボと単回経口投与で併用したとき（Day 1）のレボドパの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

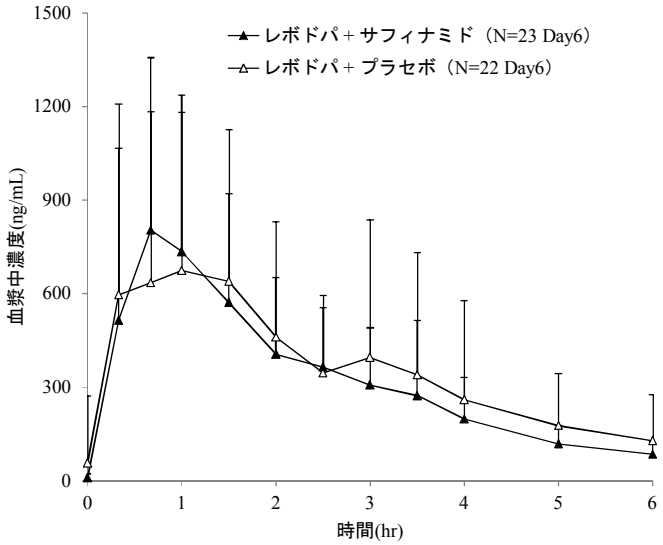


図 2.7.2-23 外国人パーキンソン病患者にレボドパ 100 mg をサフィナミド又はプラセボと 6 日間反復経口投与で併用したとき（Day 6）のレボドパの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-47 外国人パーキンソン病患者にレボドパ 100 mg をサフィナミド又はプラセボと単回経口投与（Day 1）又は 6 日間反復経口投与（Day 6）で併用したときのレボドパの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	レボドパ + サフィナミド	レボドパ + プラセボ
	n = 23 [a)]	n = 22 [b)]
Day 1		
t_{max} (hr)	0.67 (0.33 - 6.00)	0.67 (0.33 - 6.00)
C_{max} (ng/mL)	984.4 (58.2) (149.0 - 2000.0)	964.0 (61.2) (206.0 - 3100.0)
AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	2008.5 (65.8) (300.6 - 5047.3)	1773.5 (69.5) (262.9 - 4231.2)
$t_{1/2}$ (hr)	1.59 (33.88) (0.83 - 4.36)	1.53 (22.13) (0.91 - 2.36)
Day 6		
t_{max} (hr)	1.00 (0.33 - 3.5)	0.67 (0.33 - 5.00)
C_{max} (ng/mL)	940.7 (70.4) (212.0 - 1990.0)	943.0 (66.8) (172.0 - 2330.0)
AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	1794.5 (54.3) (453.1 - 3841.9)	1915.5 (59.5) (459.8 - 5417.2)
$t_{1/2}$ (hr)	1.55 (26.26) (1.00 - 2.49)	1.56 (38.56) (0.85 - 2.90)

C_{max}、AUC_{0-6} 及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max} は中央値及び範囲（最小値－最大値）
a) Day 1 の $t_{1/2}$ は n = 21
b) Day 1 及び Day 6 の $t_{1/2}$ は n = 21

表 2.7.2-48 レボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果

パラメータ		単位	最小二乗幾何平均値		比 (A)／(B)	90%信頼区間
			レボドパ + サフィナミド(A) (n = 23)	レボドパ + プラセボ(B) (n = 23)		
Day 1	C_{max}	ng/mL	974.895	950.327	102.6%	88.6%～118.8%
	AUC_{0-6}	ng·hr/mL	1999.9	1734.8	115.3%	95.3%～139.5%
Day 6	C_{max}	ng/mL	944.322	950.325	99.4%	77.9%～126.8%
	AUC_{0-6}	ng·hr/mL	1792.2	1931.6	92.8%	82.1%～104.8%

単回投与時（Day 1）及び定常状態（Day 6）でのレボドパの主要代謝物ホモバニリン酸（homovanillic acid; HVA）の C_{max} 及び AUC_{0-6} の要約統計量及び線形混合モデルを用いた解析結果から、サフィナミドはレボドパから HVA への代謝に影響を及ぼさないことが示唆された（5.3.3.4-03、CSR Table 5）。

2.7.2.2.1.4.4 レボドパとの薬物相互作用試験（EMR-027 試験：5.3.3.4-04）

単回投与時及び反復投与時の定常状態のサフィナミドがレボドパ反復経口投与時のレボドパの薬物動態に及ぼす影響について、外国人健康高齢男女を対象に、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。本試験は、2 期の投与期（各期 7 日間：Day -1～6）で構成され、各投与期の間に 14 日間以上の休薬期間を設けた。被験者を投与順序 A→B 又は B→A のいずれかに無作為に割り付け、投与順序 A→B では、第 I 期の Day 1～6 にサフィナミド 100 mg 1 日 1 回及びレボドパ 100 mg 1 日 3 回をいずれも 6 日間反復経口投与し（投与 A）、第 II 期の Day 1～6 にプラセボ 1 日 1 回及びレボドパ 100 mg 1 日 3 回をいずれも 6 日間反復経口投与した（投与 B）。投与順序 B→A の被験者は、サフィナミドとプラセボの投与順序を入れ替え、同様の投与を行った。朝のサフィナミド及びレボドパの投与は空腹時に行った。なお、レボドパ 100 mg の投与には、レボドパ 100 mg を含有するレボドパ／カルビドパ速放錠（レボドパ 100 mg／カルビドパ 25 mg）を用いた。組み入れられた 24 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 24 名を薬物動態評価対象とした。

レボドパ 100 mg をサフィナミド又はプラセボと単回経口投与で併用したとき（Day 1）のレボドパの血漿中濃度推移を図 2.7.2-24 に、サフィナミド又はプラセボと 6 日間反復経口投与で併用したとき（Day 6）のレボドパの血漿中濃度推移を図 2.7.2-25 に、Day 1 及び Day 6 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2-49 に示した。

サフィナミド単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 6）のいずれでも、レボドパの血漿中濃度推移は、サフィナミド 100 mg 及びプラセボ併用投与時で大きな違いはなかった。

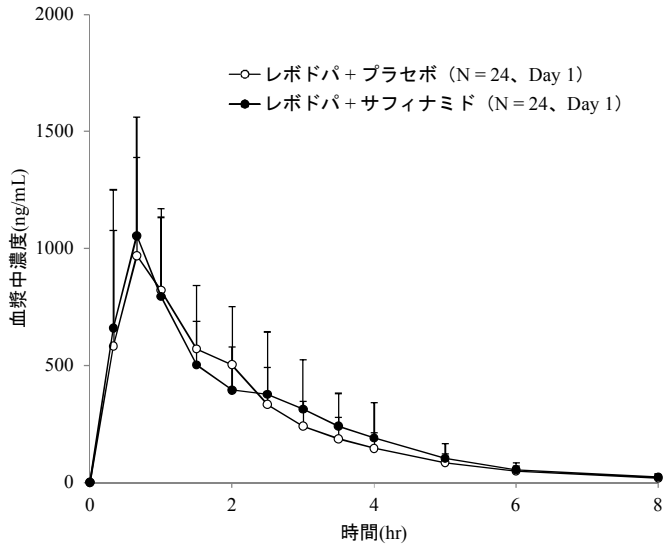


図 2.7.2-24 外国人健康高齢男女にレボドパ 100 mg をサフィナミド又はプラセボと単回経口投与で併用したとき（Day 1）のレボドパの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

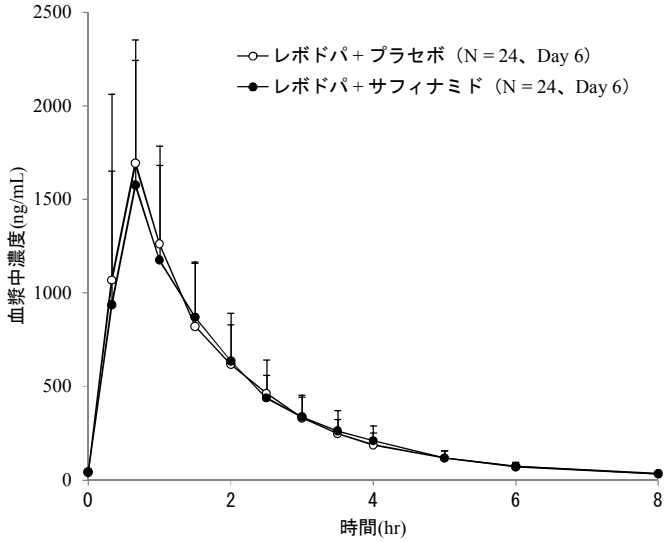


図 2.7.2-25 外国人健康高齢男女にレボドパ 100 mg をサフィナミド又はプラセボと 6 日間反復経口投与で併用したとき（Day 6）のレボドパの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-49 外国人健康高齢男女にレボドパ 100 mg をサフィナミド又はプラセボと単回経口投与（Day 1）又は 6 日間反復経口投与で併用（Day 6）したときのレボドパの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	レボドパ ＋ サフィナミド (n = 24)	レボドパ ＋ プラセボ (n = 24)
Day 1			
t_{max}	hr	0.660 (0.33 - 2.50)	0.660 (0.33 - 2.00)
C_{max}	ng/mL	1196.7 (34.1) (510 - 1940)	1149.9 (27.8) (788 - 1820)
AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2054.28 (29.1) (1124.0 - 3297.9)	1968.09 (27.6) (1220.2 - 3082.7)
$t_{1/2}$	hr	1.334 (12.6) (1.04 - 1.83)	1.359 (9.7) (1.06 - 1.58)
Day 6			
t_{max}	hr	0.660 (0.33 - 2.00)	0.660 (0.33 - 2.00)
C_{max}	ng/mL	1652.2 (40.3) (687 - 2880)	1883.3 (34.5) (805 - 3750)
AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2891.14 (28.1) (1798.9 - 4172.3)	2958.15 (26.7) (1994.0 - 4328.4)
$t_{1/2}$	hr	1.502 (11.6) (1.20 - 1.85)	1.497 (6.1) (1.34 - 1.70)

C_{max}、AUC_{0-8}、$t_{1/2}$：幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）
t_{max}：中央値及び範囲（最小値－最大値）

Day 1（単回投与時）及び Day 6（反復投与時）のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-8} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果を表 2.7.2-50 に示した。

Day 1（単回投与時）のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-8} は、プラセボ投与群に比べ、サフィナミド併用群でともに 4%高く、Day 6（反復投与時）ではそれぞれ 12.3%及び 2.3%低かった。

表 2.7.2-50 Day 1 及び Day 6 のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-8} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果

パラメータ		単位	最小二乗幾何平均値		比 (A)／(B)	90%信頼区間
			レボドパ ＋ サフィナミド(A) (n = 24)	レボドパ ＋ プラセボ(B) (n = 24)		
Day 1	C_{max}	ng/mL	1197	1150	104.1%	94.1%～115.1%
	AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2054.3	1968.1	104.4%	99.6%～109.4%
Day 6	C_{max}	ng/mL	1652	1883	87.7%	77.6%～99.1%
	AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2891.1	2958.1	97.7%	93.3%～102.4%

2.7.2.2.1.4.5 ジクロフェナクとの薬物相互作用試験（CRO-296 試験：5.3.3.4-05）

ジクロフェナクナトリウム（BCRP トランスポーターの基質）を単独又はサフィナミドとの併用で単回経口投与したときのジクロフェナクの薬物動態に及ぼすサフィナミドの影響について、外国人健康成人男女を対象に、単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。本試験は、2 期の投与期で構成され、各投与期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。ジクロフェナクナトリウム 50 mg 単独投与→サフィナミド 200 mg＋ ジクロフェナクナトリウム 50 mg 併用投与、又はサフィナミド 200 mg＋ ジクロフェナクナトリウム 50 mg 併用投与→ジクロフェナクナトリウム 50 mg 単独投与のいずれかの投与順序で、各投与期の Day 1 の朝の空腹時に治験薬を単回経口投与した。組み入れられた 24 名のうち、2 名が試験を中止した。試験を完了した 22 名を薬物動態解析対象とした。

ジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又はサフィナミドと併用で単回経口投与したときのジクロフェナクの血漿中濃度推移を図 2.7.2-26 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-51 に示した。また、ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果を表 2.7.2-52 に示した。

サフィナミド併用時のジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、ジクロフェナク単独投与時に比べ、それぞれ 9.6%及び 4.8%高かった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、両群間で大きな差はなかった。

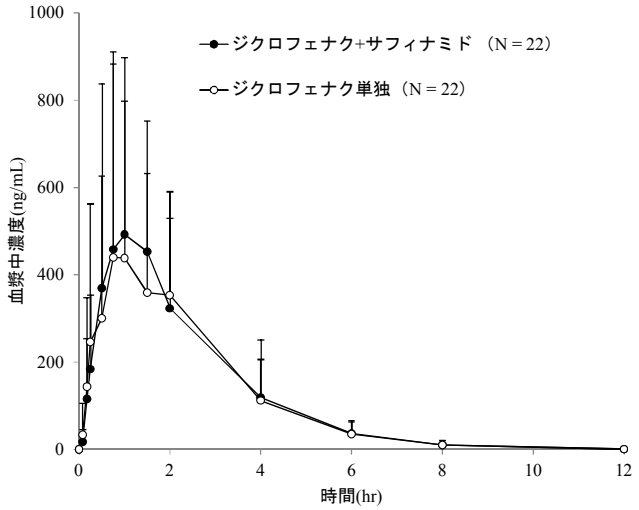


図 2.7.2-26 外国人健康成人男女にジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又はサフィナミドと併用で単回経口投与したときのジクロフェナクの血漿中濃度推移

平均値 + 標準偏差

表 2.7.2-51 外国人健康成人男女にジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又はサフィナミドと併用で単回経口投与したときのジクロフェナクの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	ジクロフェナク + サフィナミド併用	ジクロフェナク単独
		n = 22	n= 22
t_{max}[a)]	hr	1.00 (0.25 - 4.00)	0.88 (0.25 - 4.00)
C_{max}	ng/mL	833.50 ± 443.34	766.59 ± 390.01
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	1381.32 ± 393.77	1323.28 ± 390.53
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	1451.91 ± 376.11[b)]	1419.37 ± 379.80[c)]
$t_{1/2}$	hr	1.19 ± 0.41[b)]	1.24 ± 0.43[c)]

平均値 ± 標準偏差
a) 中央値（最小値－最大値）
b) n = 19
c) n = 17

表 2.7.2-52 ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果

ジクロフェナク		幾何平均値比	
比較	パラメータ	点推定値	90%信頼区間
ジクロフェナク + サフィナミド併用投与／ジクロフェナク単独投与（n = 22）	C_{max}	109.61%	85.37%～140.74%
	AUC_{0-t}	104.84%	96.40%～114.02%

2.7.2.2.1.4.6 ロスバスタチンとの薬物相互作用試験（CRO-318 試験：5.3.3.4-06）

反復投与時の定常状態のサフィナミドがロスバスタチン（BCRP トランスポーターの基質）の薬物動態に及ぼす影響について、外国人健康成人男女を対象に、単施設、非盲検試験により検討した。本試験は、2 期の投与期で構成され、Day 1 にロスバスタチンカルシウム 20 mg を単独で空腹時に単回経口投与し（第 1 期）、続いて Day 5～15 にサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 12 にはサフィナミドの投与直後にロスバスタチンカルシウム 20 mg を空腹時に単回経口投与した（第 2

期）。組み入れられた 24 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 24 名を薬物動態解析対象集団とした。

ロスバスタチンカルシウム 20 mg を単独又はサフィナミド反復投与と併用で単回経口投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度推移を図 2.7.2-27 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-53 に示した。また、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果を表 2.7.2-54 に示した。

サフィナミド併用時のロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、ロスバスタチン単独投与時に比べ、それぞれ 29%及び 21%高かった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、両群間で大きな差はなかった。

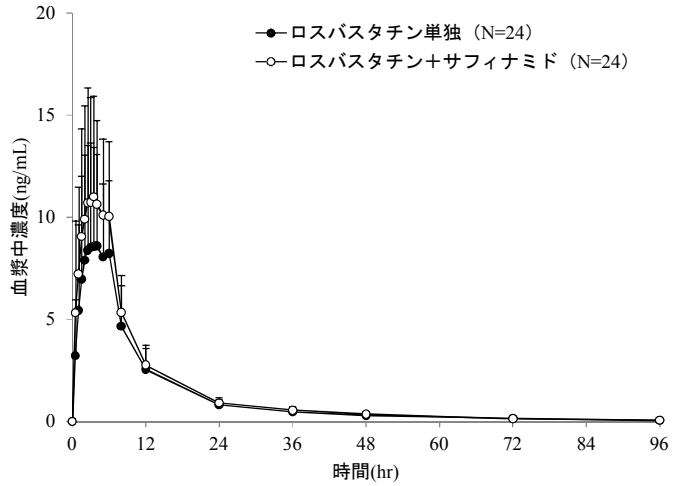


図 2.7.2-27 外国人健康成人男女にロスバスタチンカルシウム 20 mg を単独又はサフィナミド反復投与と併用で単回経口投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-53 外国人健康成人男女にロスバスタチンカルシウム 20 mg を単独又はサフィナミド反復投与と併用で単回経口投与したときのロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	サフィナミド＋ロスバスタチン併用投与	ロスバスタチン単独投与
		n = 24	n = 24
t_{max} [a)]	hr	4.0 (0.5-6.0)	5.0 (1.5-6.0)
C_{max}	ng/mL	12.73 ± 5.23	9.96 ± 4.99
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	129.65 ± 43.94	109.00 ± 45.13
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	136.17 ± 44.08 [b)]	116.34 ± 47.71 [c)]
$t_{1/2}$	hr	21.87 ± 8.96 [b)]	19.39 ± 6.99 [c)]

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値 - 最大値）

b) n = 23

c) n = 21

表 2.7.2-54 ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対するサフィナミド併用の影響の比較結果

ロスバスタチン		幾何平均値比	
比較	パラメータ	点推定値	90%信頼区間
サフィナミド＋ロスバスタチン併用投与／ロスバスタチン単独投与（n = 24）	C_{max}	129.08%	114.17%～145.93%
	AUC_{0-t}	120.54%	109.67%～132.50%

2.7.2.2.1.5 薬力学試験

2.7.2.2.1.5.1 QT/QTc 間隔への影響試験（28559 試験：5.3.4.1-01）

サフィナミドを反復経口投与したときの QT/QTc 間隔延長作用について、外国人健康成人男女を対象に、単施設、無作為化、陽性対照及びプラセボ対照、二重盲検、並行群間試験（陽性対照は非盲検）により検討した。本試験は、スクリーニング期（約 3 週間）、投与期（6 日間）及び後観察期（2 週間）で構成された。性別を層別因子とし、被験者を無作為にサフィナミド 100 mg 群、サフィナミド 350 mg 群、プラセボ群及びモキシフロキサシン群に同一比（各群 60 名）で割り付けた。サフィナミド 100 mg 群、サフィナミド 350 mg 群及びプラセボ群では、Day 1～6 に盲検下で規定用量の治験薬を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した。モキシフロキサシン群では、Day 1～5 に盲検下でプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、Day 6 に非盲検下でモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。治験薬は全て空腹時に投与した。240 名が組み入れられ、プラセボ群に 60 名、サフィナミド 100 mg 群に 61 名、サフィナミド 350 mg 群に 59 名、モキシフロキサシン群に 60 名が割り付けられた。試験を中止した被験者は 5 名（プラセボ群 2 名、サフィナミド 350 mg 群 1 名、モキシフロキサシン群 2 名）であり、さらに 1 名（プラセボ群）を治験実施計画書から逸脱のため解析対象集団から除外した。以上より、試験を完了し逸脱例を除いた 234 名（サフィナミド 100 mg 群 61 名、サフィナミド 350 mg 群 58 名、モキシフロキサシン群 58 名、プラセボ群 57 名）を QT/QTc 間隔評価対象とし、実薬投与後に薬物動態の評価を少なくとも 1 回受けた 177 名（サフィナミド 100 mg 群 61 名、サフィナミド 350 mg 群 58 名、モキシフロキサシン群 58 名）を薬物動態解析対象とした。

薬物動態

サフィナミド 100 mg 又は 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの最終投与後のサフィナミド及びサフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-28 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-55 に示した。

サフィナミド 100 mg 群に比べて、350 mg 群では、投与量の増加に応じてサフィナミド及びサフィナミド代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24} は増加した。Day 5 と Day 6 のサフィナミドのトラフ値に差はなく、Day 5（投与開始 5 日目）には定常状態に達していた。

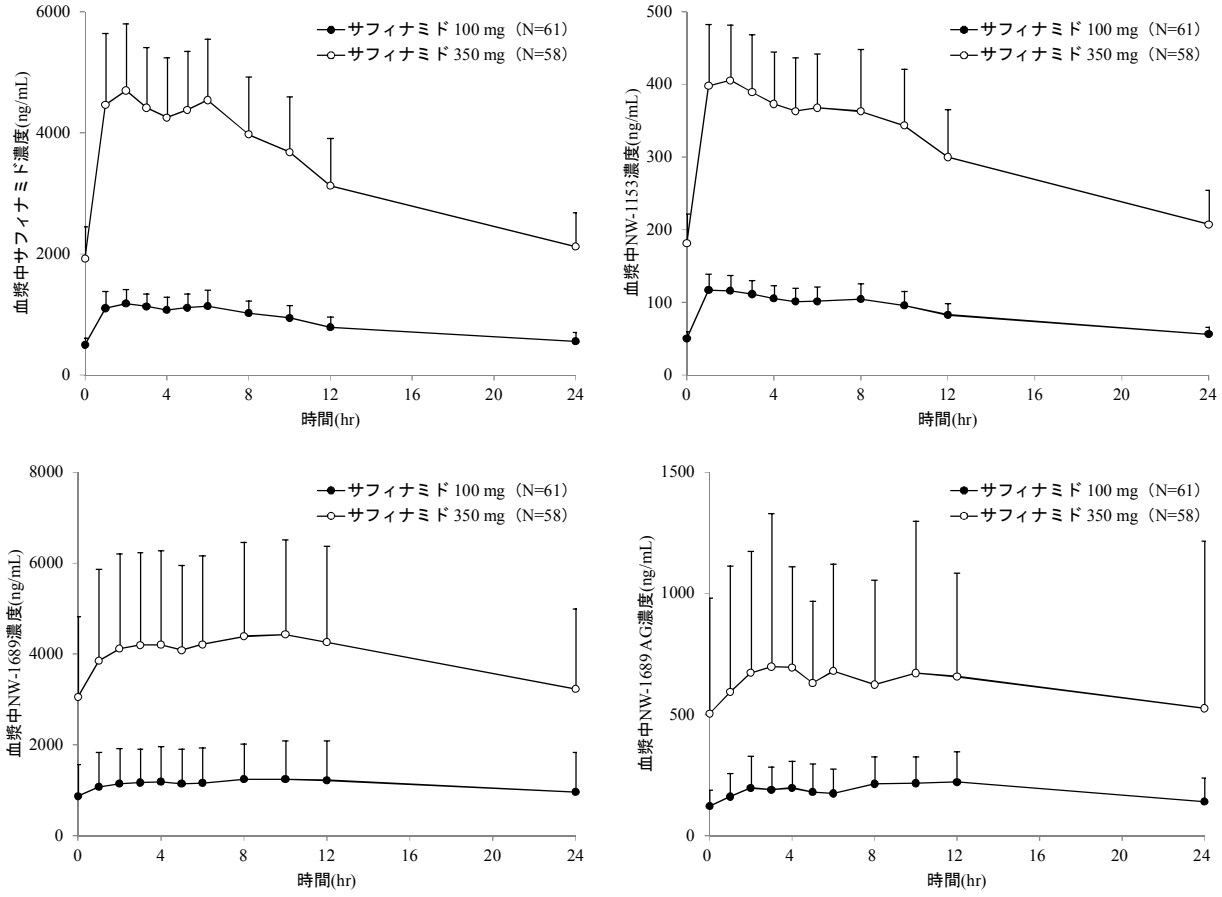


図 2.7.2-28 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 mg 又は 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの最終投与後のサフィナミド及びサフィナミド代謝物の血漿中濃度推移

平均値 + 標準偏差
左上：サフィナミド、右上：NW-1153、左下：NW-1689、右下：NW-1689 AG

表 2.7.2-55 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 及び 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの最終投与後のサフィナミド及びサフィナミド代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	サフィナミド	NW-1153	NW-1689	NW-1689 AG
サフィナミド 100 mg 投与群（n = 61）					
t_{max}	hr	2.1 (1.1 - 8.0)	1.3 (1.1 - 8.0)	8.0 (2.1 - 24.0)	8.0 (0.0 - 12.0)
C_{max}	ng/mL	1234 (20.8) 703 - 2120	121.2 (18.0) 64.1 - 166	1149 (49.5) 481 - 6170	297.7 (41.6) 89.2 - 738
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	19811 (21) 11733 - 33108	2000 (18) 1167 - 2660	23274 (54) 9727 - 138730	3787 (63) 473 - 10711
サフィナミド 350 mg 投与群（n = 58）					
t_{max}	hr	2.1 (1.1 - 6.0)	2.1 (1.1 - 12.0)	8.0 (1.2 - 12.0)	4.6 (0.0 - 24.0)
C_{max}	ng/mL	4887 (22.3) 2920 - 7550	416.9 (19.3) 248 - 616	4309 (44.0) 1780 - 12700	1021 (58.5) 292 - 4854
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	77257 (23) 48503 - 132378	7136 (20) 4288 - 10762	85932 (45) 34601 - 272963	11968 (72) 2116 - 51673

C_{max}、AUC_{0-24}：幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値－最大値）、t_{max}：中央値及び範囲（最小値－最大値）

心電図

Day 6 のサフィナミド 100 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較結果を表 2.7.2-56 に、サフィナミド 350 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較結果を表 2.7.2-57 に示した。また、実薬群（サフィナミド 100 mg 群、サフィナミド 350 mg 群、モキシフロキサシン群）とプラセボ群との QTcF 間隔の差の経時推移を図 2.7.2-29 に示した。

サフィナミド 100 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の差の両側 90%信頼区間の上限は、11 測定時点全てで 10 msec 未満であり、この閾値を上回る QTcF 間隔延長は認められなかった。サフィナミド 100 mg 群のプラセボ群との差の点推定値は測定時点全てで僅かに負となり、QT 間隔短縮が示唆された。サフィナミド 100 mg 群の QTcF 間隔は投与 1 時間後に最小値となり、投与 1 時間後のプラセボ群との差は-5.4 msec で最も顕著であった。サフィナミド 350 mg 群のプラセボ群との差の点推定値は一貫して負の値を示し、その程度は測定時点全てでサフィナミド 100 mg 群より大きく、投与 1 時間後のプラセボ群との差は-15.5 msec であった。時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量の実薬群とプラセボ群との差に関する解析の結果でも、上記解析の結果と一貫した結果が得られた。一方、プラセボ群とモキシフロキサシン群の QTcF 間隔の平均値を比較した結果、両側 96.6%信頼区間の下限は 3 測定時点全てで 5 msec を超えており、本試験は QTc 間隔への影響を検出するために十分な感度を有することが確認された。

表 2.7.2-56 Day 6 のサフィナミド 100 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較

測定時点	最小二乗幾何平均値の差の推定値（サフィナミド 100 mg 群－プラセボ群）(msec)	90%信頼区間 (msec)	p 値
投与前	-0.5	(-2.7～1.6)	0.681
投与 1 時間後	-5.4	(-7.8～-2.9)	< 0.001
投与 2 時間後	-3.4	(-5.9～-0.9)	0.025
投与 3 時間後	-3.9	(-6.2～-1.6)	0.006
投与 4 時間後	-5.1	(-7.5～-2.7)	< 0.001
投与 5 時間後	-3.1	(-5.5～-0.8)	0.030
投与 6 時間後	-3.4	(-5.5～-1.4)	0.007
投与 8 時間後	-4.4	(-6.7～-2.2)	0.002
投与 10 時間後	-2.7	(-5.1～-0.3)	0.061
投与 12 時間後	-1.0	(-3.2～1.2)	0.439
投与 24 時間後	-2.9	(-5.0～-0.7)	0.027

表 2.7.2-57 Day 6 のサフィナミド 350 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較

測定時点	最小二乗幾何平均値の差の推定値（サフィナミド 350 mg 群－プラセボ群）(msec)	90%信頼区間 (msec)	p 値
投与前	-3.1	(-5.2～-0.9)	0.018
投与 1 時間後	-15.5	(-17.8～-13.2)	< 0.001
投与 2 時間後	-11.2	(-13.4～-9.0)	< 0.001
投与 3 時間後	-11.6	(-14.0～-9.2)	< 0.001
投与 4 時間後	-12.8	(-15.2～-10.3)	< 0.001
投与 5 時間後	-9.3	(-11.6～-7.0)	< 0.001
投与 6 時間後	-9.6	(-11.7～-7.6)	< 0.001
投与 8 時間後	-9.6	(-12.0～-7.3)	< 0.001
投与 10 時間後	-9.5	(-11.8～-7.2)	< 0.001
投与 12 時間後	-7.6	(-9.8～-5.3)	< 0.001
投与 24 時間後	-4.0	(-6.3～-1.7)	0.004

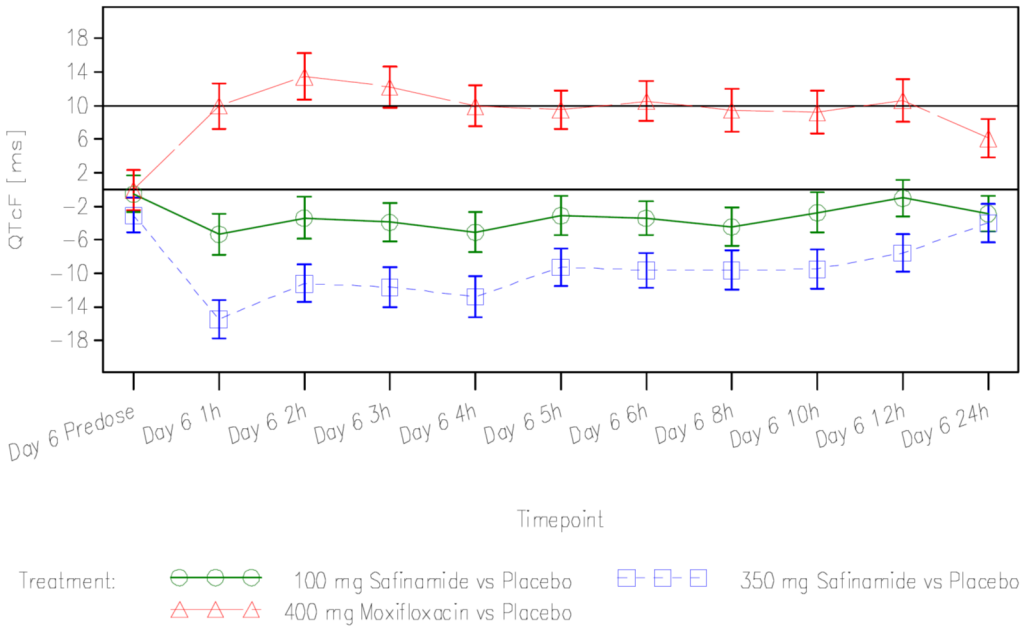


図 2.7.2-29 外国人健康成人男女を対象とした Day 6 の実薬群とプラセボ群の QTcF 間隔の差の経時的推移（点推定値及び両側 90%信頼区間）

QTcF 間隔延長及び短縮に関するカテゴリー解析結果を表 2.7.2-58 に示した。

治験薬投与後に QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者はいずれの投与群でも認められず、ベースラインから 60 msec を超える QTcF 間隔延長も認められなかった。ベースラインから 30 msec 超～60 msec 以下の QTcF 間隔延長はプラセボ群の 1 名（1.7%）及びモキシフロキサシン群の 4 名（6.7%）に認められた。

治験薬投与後に QTcF 間隔が 320 msec 未満となった被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。治験薬投与後の QTcF 間隔が 320 msec 以上～350 msec 未満であった被験者は、サフィナミド 100 mg 群の 3 名（4.9%）、サフィナミド 350 mg 群の 6 名（10.2%）、モキシフロキサシン群の 1 名（1.7%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。なお、そのうち 4 名（1.7%）は、治験薬投与前の QTcF 間隔が 320 msec 以上～350 msec 未満であった。治験薬投与後、60 msec を超える QTcF

間隔短縮はいずれの投与群でも認められなかった。30 msec 超～60 msec 以下の短縮は、サフィナミド 100 mg 群の 2 名（3.3%）、サフィナミド 350 mg 群の 5 名（8.5%）、モキシフロキサシン群の 1 名（1.7%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

副次評価項目である QTcI 間隔、QTcB 間隔及び QT 間隔（絶対値）に関する解析結果も、QTcF 間隔の結果と同様であった。

表 2.7.2-58 QTcF 間隔のカテゴリー解析結果

パラメータ [単位]	カテゴリー	Day[a)]	プラセボ群 (n = 60) n (%)	サフィナミド 100 mg 群 (n = 61) n (%)	サフィナミド 350 mg 群 (n = 59) n (%)	モキシフロキサシン群 (n = 60) n (%)	全体 (n = 240) n (%)
QTcF 間隔延長							
QTcF [msec]	> 450 - 480 msec	Day -1	0	0	0	0	0
		Day 6	0	0	0	0	0
	> 480 - 500 msec	Day -1	0	0	0	0	0
		Day 6	0	0	0	0	0
	> 500 msec	Day -1	0	0	0	0	0
		Day 6	0	0	0	0	0
	> 30 - 60 msec の延長	Day 6	1 (1.7)	0	0	4 (6.7)	5 (2.1)
	> 60 msec の延長	Day 6	0	0	0	0	0
QTcF 間隔短縮							
QTcF [msec]	< 350 - 320 msec	Day -1	0	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (3.3)	4 (1.7)
		Day 6	0	3 (4.9)	6 (10.2)	1 (1.7)	10 (4.2)
	< 320 - 300 msec	Day -1	0	0	0	0	0
		Day 6	0	0	0	0	0
	< 300 msec	Day -1	0	0	0	0	0
		Day 6	0	0	0	0	0
	> 30 - 60 msec の短縮	Day 6	0	2 (3.3)	5 (8.5)	1 (1.7)	8 (3.3)
	> 60 msec の短縮	Day 6	0	0	0	0	0

a) Day -1 の 1 時間前から 24 時間後まで、又は Day 6 の投与 1 時間前から投与 24 時間後まで

薬物動態と QT/QTc 間隔の関係

サフィナミド投与後の QTcF 間隔のサフィナミド投与群とプラセボ群との差（平均値）に対する平均血漿中サフィナミド濃度の関係を図 2.7.2-30 に示した。また、プラセボで調整した QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）と血漿中サフィナミド濃度の関係を図 2.7.2-31 に示した。

これらの図より、QTcF 間隔短縮作用と血漿中サフィナミド濃度との相関が示唆された。また、ΔΔQTcF の血漿中サフィナミド濃度に対する傾きは-0.00291 であり、統計学的に有意であった。

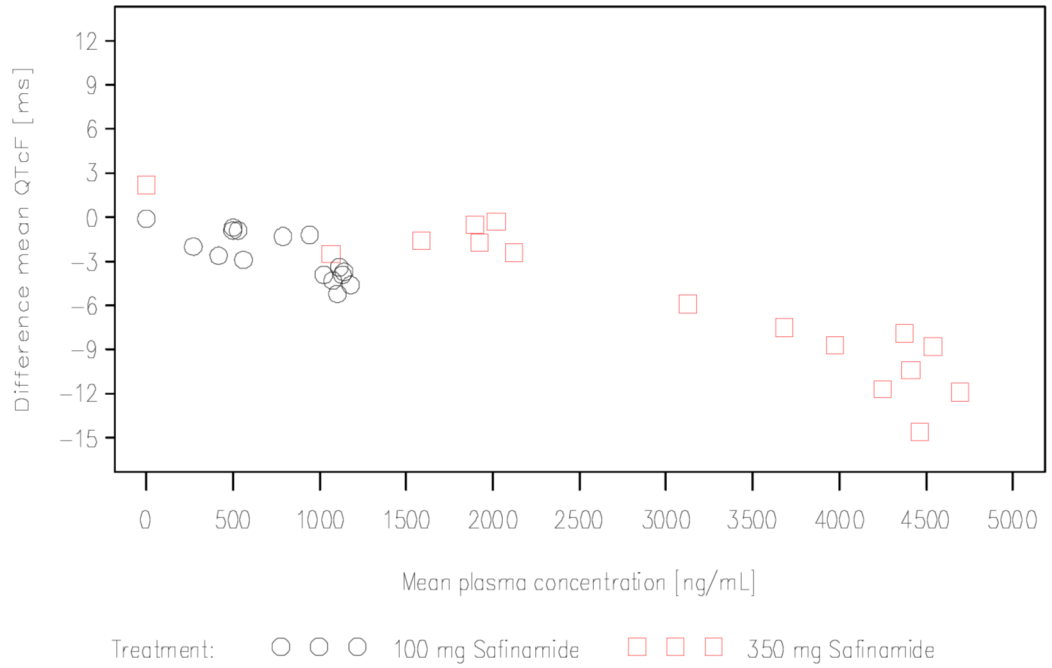


図 2.7.2-30 サフィナミド投与後の QTcF 間隔のサフィナミド群とプラセボ群との差（平均値）に対する平均血漿中サフィナミド濃度の関係

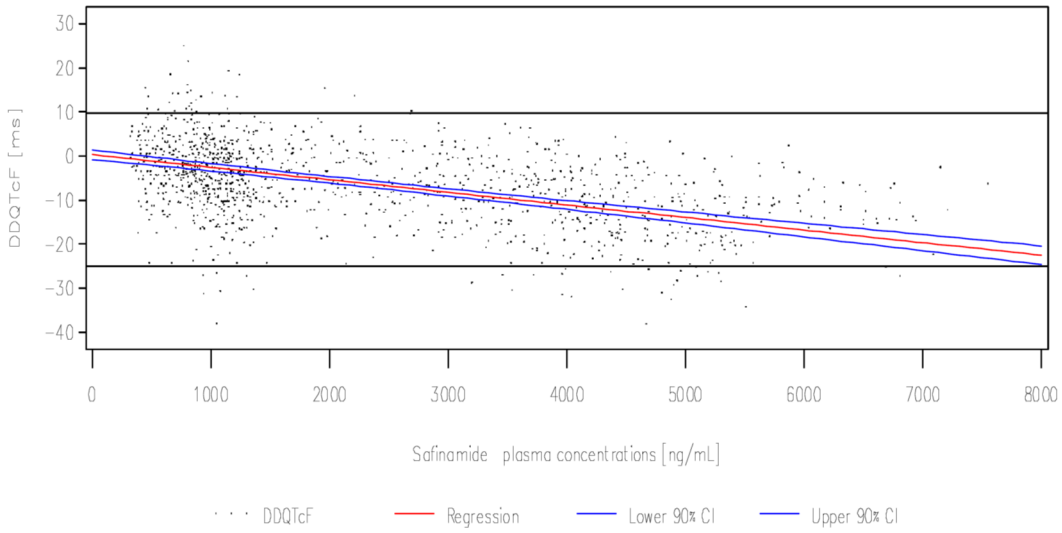


図 2.7.2-31 血漿中サフィナミド濃度と ΔΔQTcF の関係

CYP3A4 誘導作用

サフィナミドの CYP3A4 誘導能の指標として検討した、ベースラインからの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の変動の比較を表 2.7.2-59 に示した。

ベースラインからの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の変動のプラセボ群に対する比は、サフィナミド 100 mg 群が 1.11 倍、サフィナミド 350 mg 群が 1.08 倍と大きな変動はなく、明確な用量相関性も認められないことから、サフィナミドは CYP3A4 を誘導しないことが示唆された。

表 2.7.2-59 外国人健康成人男女にサフィナミド 100 及び 350 mg 並びにプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比のベースラインからの変動の比較

比較	統計量	n	推定値	95%信頼区間	p 値
投与群					
サフィナミド 100 mg 群	幾何平均値	28	0.93	(0.82～1.06)	-
サフィナミド 350 mg 群	幾何平均値	27	0.91	(0.80～1.04)	-
プラセボ群	幾何平均値	27	0.84	(0.74～0.97)	-
比較					
サフィナミド 100 mg 群／プラセボ群	比	-	1.11	(0.92～1.34)	0.267
サフィナミド 350 mg 群／プラセボ群	比	-	1.08	(0.89～1.31)	0.414

単位：倍
対数変換後の値を用いて ANOVA 解析を実施し、得られた結果を逆対数値で示した。

2.7.2.2.1.5.2 チラミン静脈内投与時の昇圧作用への影響試験（IPAS-268 試験：5.3.4.1-02）

チラミン静脈内投与による昇圧作用に対するサフィナミドの昇圧増強作用について、外国人健康成人男性を対象に、単施設、プラセボ対照、2 期、非盲検試験により検討した。本試験は、14 日間のスクリーニング期及び 2 期の投与期（第 I 期及び第 II 期：各 2 日間）で構成され、各投与期の間は少なくとも 3 日間の休薬期間を設けた。第 I 期の Day 1 にプラセボを空腹時に単回経口投与し、第 II 期の Day 1 にサフィナミド 2.0 mg/kg を空腹時に単回経口投与した。各期の治験薬投与 3 時間後にチラミンの投与を開始し、チラミン負荷時の収縮期血圧の昇圧作用を検討した（チラミン負荷試験）。チラミンによる昇圧作用の回復（血圧の上昇がベースラインから 5 mmHg 以下）に応じて、約 15 分間隔でチラミン 0.5、1.0、2.0、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0 mg を静脈内投与することとした。収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を示すチラミンの用量（Tyr30）に基づき、サフィナミドによる昇圧増強作用をプラセボと比較した。組み入れられた 8 名全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 8 名を薬力学評価対象とした。

プラセボ投与時とサフィナミド 2.0 mg/kg 投与時の Tyr30 の比較結果（被験者別及び平均値）を表 2.7.2-60 に示した。

チラミンを連続して静脈内投与した結果、収縮期血圧はチラミンの投与量に比例して上昇した。本試験では、チラミン 5 mg までの投与で、サフィナミド投与時に全ての被験者が Tyr30 に達したため、チラミン 5.5 及び 6.0 mg の投与は実施しなかった。全被験者 8 名の Tyr30 の平均値はプラセボ投与で 4.06 mg、サフィナミド投与で 4.28 mg であり、有意差は認められなかった。プラセボ投与時とサフィナミド投与時の Tyr30 を比較した結果、8 名中 3 名（被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）の Tyr30 はプラセボ投与時とサフィナミド投与時で同じであり、4 名（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）では、サフィナミド投与時の Tyr30 はプラセボ投与時より高く、1 名（[redacted]）では、サフィナミド投与時の Tyr30 はプラセボ投与時より低かった。

表 2.7.2-60 プラセボ投与時とサフィナミド 2.0 mg/kg 投与時の Tyr30 の比較結果（被験者別及び平均値）

	Tyr30（mg）									
被験者番号	[redacted]								平均値	標準偏差
プラセボ投与	4.0	4.5	5.5 a)	3.2 a)	4.5	4.3 a)	3.0	3.5	4.06	0.8
サフィナミド投与	4.0	4.7 a)	5.0	4.0	5.0	5.0	3.0	3.5	4.28	0.8

a) Tyr30 の実測値が得られなかった場合（例：チラミン 3.5 mg 投与時の収縮期血圧のベースラインからの上昇が 20 mmHg で、次の投与であるチラミン 4 mg 投与時の収縮期血圧のベースラインからの上昇が 35 mmHg であった場合など、30 mmHg の血圧上昇の実測値が得られなかった場合）は、内挿法により Tyr30 を算出した。

2.7.2.2.1.5.3 チラミン経口投与時の昇圧作用への影響試験（CRO-101 試験：5.3.4.1-03）

サフィナミドのチラミン経口投与による昇圧作用への影響について、外国人健康成人男女を対象に、単施設、非対照、非盲検試験により検討した。本試験は、スクリーニング期（Visit 1（Day -14～-3）、Visit 2（Day -13～-2）、Visit 3（Day -12～-1））、投与期（Visit 4（Day 0）、Visit 5（Day 1～6 又は 7））及び最終来院（Day 7 又は 8）で構成された。空腹時にチラミンを経口投与し、チラミンによる収縮期血圧のベースラインからの昇圧作用を検討した（チラミン負荷試験）。収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を示すチラミンの用量又は拡張期血圧が 100 mg に達したときのチラミンの用量を Tyr30 と定義した。Visit 2 でチラミン 200 mg を投与し、ベースラインからの収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 未満であった被験者に、Visit 3 でチラミン 400 mg を投与した。一方、Visit 2 で収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 以上であった被験者には Visit 3 でチラミン 100 mg を投与した。Visit 2 及び Visit 3 のチラミン負荷試験の結果、収縮期血圧の上昇がチラミン 200 mg 投与で 30 mmHg 未満、かつチラミン 400 mg 投与で 30 mmHg 以上であった被験者を「チラミン 400 mg レスポンダー」、収縮期血圧の上昇がチラミン 200 mg 投与で 30 mmHg 以上、かつチラミン 100 mg 投与で 30 mmHg 未満であった被験者を「チラミン 200 mg レスポンダー」とし、これらの被験者を本試験に組み入れた。Visit 5 では、チラミン 400 mg レスポンダーには Day 1 から Day 7 までの 7 日間、チラミン 200 mg レスポンダーには Day 1 から Day 6 までの 6 日間、サフィナミド 300 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与した。Day 5 からチラミンの投与を開始し、チラミン 400 mg レスポンダーには Day 7 まで、チラミン 200 mg レスポンダーには Day 6 まで、サフィナミド投与 2 時間後にチラミン 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回漸増投与した。なお、収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上上昇した場合には、その時点でチラミン及びサフィナミドの投与を終了した。20 名が組み入れられ、試験を中止した被験者はいなかった。試験を完了した 20 名を薬力学評価対象とした。

薬力学的な主要評価項目として、Tyr30 に対するサフィナミド併用の影響を検討した。副次評価として、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収縮期血圧又は収縮期血圧の最高値を $SBP_{increment}$ と定義し、以下の項目を検討した。

- 収縮期血圧の最高値
- 収縮期血圧の時間曲線下面積
- 収縮期血圧が最高値に達するまでの時間（チラミン投与から $SBP_{increment}$ に達するまでの時間：Δt）
- 昇圧作用発現までの時間（ベースラインからの収縮期血圧の上昇が認められた時点から $SBP_{increment}$ に達するまでの時間：$t_{latency}$）
- 運動負荷時とチラミン + サフィナミド併用投与時の収縮期血圧の昇圧作用の比較

- ベースラインからの収縮期血圧の上昇量（$SBP_{increment}$ - ベースラインの収縮期血圧：ΔSBP）
- AUC_{norm}（%）：$AUC_{increment}$ / AUC_{tot} × 100（$AUC_{increment}$：ベースラインからの収縮期血圧の上昇が認められた時点から、ベースラインに回復するまでの収縮期血圧の上昇の時間曲線下面積、AUC_{tot}：ベースラインからの収縮期血圧の上昇が認められた時点から、ベースラインに回復するまでの収縮期血圧の時間曲線下面積）

Visit 2 及び Visit 3 のチラミン負荷試験の結果、20 名中 18 名がチラミン 400 mg レスポンダー、2 名がチラミン 200 mg レスポンダーであった。チラミン 400 mg レスポンダー及び 200 mg レスポンダーのいずれの被験者でも、チラミン + サフィナミド併用投与時に収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇した被験者はいなかったため、Tyr30 を指標としたサフィナミドのチラミン昇圧作用への影響は検討できなかった。なお、チラミン 400 mg レスポンダーでは、複数の被験者に収縮期血圧の上昇が認められたが、いずれも 30 mmHg 未満の上昇であった。チラミン 400 mg レスポンダー18 名のチラミン 200 mg 単独投与時（チラミン負荷試験時）とチラミン 200 mg + サフィナミド併用投与時の値を比較した結果、収縮期血圧の昇圧作用（ΔSBP、Δt 及び AUC_{norm} の平均値）は、チラミン 200 mg 単独投与時とチラミン 200 mg + サフィナミド併用投与時で同程度であり、サフィナミドはチラミンの昇圧作用を変化させなかった。

2.7.2.2.1.5.4 チラミン経口投与時の昇圧作用のセレギリンとの比較試験（28558 試験：5.3.4.1-04）

チラミンによる昇圧作用に対するサフィナミドの昇圧増強作用について、外国人健康成人男女を対象に、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、陽性対照（フェネルジン）、比較対照（セレギリン）、二重盲検、並行群間試験により検討した。本試験は、21 日間のスクリーニング期、投与期（Day 1～16 又は Tyr30 に達するまで）及び事後評価（治験薬最終投与 4 週間後に実施）で構成され、スクリーニング期に投与期と同様の手順でチラミンを 1 日 1 回経口投与し、チラミンによる収縮期血圧のベースラインからの昇圧作用を検討した（チラミン負荷試験）。収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を示すチラミンの用量を Tyr30 と定義し、スクリーニング期の Tyr30 が 200 mg 以上 700 mg 以下の被験者のみを対象とした。被験者を以下の 5 つの投与群のいずれかに無作為に割り付け、投与期の Day 1～16 又は Tyr30 に達するまで下記の治験薬を反復経口投与した。チラミンの投与は、Day 7～16（又は Tyr30 に達するまで）の朝の治験薬投与 90 分後に、チラミンの投与量はフェネルジン 30 mg 群では 6.25 mg（Day 7）～200 mg（Day 16）、それ以外の群では 25 mg（Day 7）～700 mg（Day 16）の用量で漸増し、1 日 1 回経口投与した。

- サフィナミド 100 mg 群：サフィナミド 100 mg を 1 日 1 回経口投与
- サフィナミド 350 mg 群：サフィナミド 350 mg を 1 日 1 回経口投与
- フェネルジン 30 mg 群（陽性対照群）：フェネルジン 15 mg を 1 日 2 回経口投与（30 mg/日）
- セレギリン 10 mg 群（比較対照群）：セレギリン 5 mg を 1 日 2 回経口投与（10 mg/日）
- プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回経口投与

89 名が組み入れられ、1 名（サフィナミド 350 mg 群）が試験を中止した。試験を完了した 88 名を薬力学評価対象とした。

サフィナミド 1 日 1 回反復経口投与時の血漿中サフィナミド濃度は、投与 6 日目には定常状態に達した（図 2.7.6.23-2）。また、血漿中チラミン濃度は、投与 0.5～1 時間後に最高濃度に達した（図 2.7.6.23-3）。

チラミン反応性比（tyramine sensitivity factor; TSF）（各被験者のスクリーニング期と投与期の Tyr30 比）の要約統計量を表 2.7.2-61 に示した。

サフィナミド群（100 mg 群、350 mg 群）の TSF は、プラセボ群と比較してやや高く、その程度は用量に比例して増加した。サフィナミド 100 mg 投与群の TSF は、セレギリン 10 mg 群より小さかった。

表 2.7.2-61 TSF の要約統計量

統計量	サフィナミド 100 mg 群 (n = 18)	サフィナミド 350 mg 群 (n = 18)	フェネルジン 30 mg 群 (n = 17)	セレギリン 10 mg 群 (n = 18)	プラセボ群 (n = 18)
n（欠測）	18 (0)	17 (1)	17 (0)	18 (0)	18 (0)
平均値（標準偏差）	2.994 (2.965)	4.775 (4.962)	13.843 (14.400)	3.861 (3.269)	2.459 (3.700)
幾何平均値	2.152	2.740	9.977	3.115	1.515
中央値	1.833	2.500	10.667	2.667	1.000
最小値、最大値	0.80 ;12.00	0.75 ;16.00	3.33 ;64.00	1.67 ;12.00	0.71 ;16.00

TSF：スクリーニング期の Tyr30/投与期の Tyr30

各投与群の TSF をプラセボ群と比較した結果を表 2.7.2-62 に示した。

TSF は、プラセボ群と比較してサフィナミド 100 mg 群で 1.6 倍、サフィナミド 350 mg 群で 1.8 倍であった。また、セレギリン 10 mg 群では 2.2 倍、フェネルジン 30 mg 群では 6 倍であった。

表 2.7.2-62 TSF のプラセボ群との比較

比較	比（%）	比の 90%信頼下限	比の 90%信頼上限
サフィナミド 100 mg vs. プラセボ	155.9	102.5	237.0
サフィナミド 350 mg vs. プラセボ	175.3	114.9	267.6
フェネルジン 30 mg vs. プラセボ	598.2	391.1	914.7
セレギリン 10 mg vs. プラセボ	218.7	144.0	332.1

対数変換後の値を用いて ANOVA 解析を実施し、得られた結果を逆対数値で示した。

本試験では 50%の被験者がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を維持するチラミン用量を ED_{50} とし、各投与群とプラセボ群の ED_{50} の比を ED_{50} 比と定義した。

Tyr30 及び ED_{50} の期間別の要約統計量を表 2.7.2-63 に示した。

ED_{50} でも TSF と同様の結果が得られ、ED_{50} は、サフィナミド群のいずれの群でも 200 mg であり、セレギリン 10 mg 群では 150 mg、フェネルジン 30 mg 群では 37.5 mg、プラセボ群では 400 mg であった。ED_{50} 比（プラセボの ED_{50} に対する各薬剤群の ED_{50} 比）は、サフィナミド群のいずれの群でも 2.00 であり、セレギリン 10 mg 群では 2.67、フェネルジン 30 mg 群では 10.67 であった。

表 2.7.2-63 Tyr30（mg）及び ED_{50} の要約統計量（スクリーニング期及び投与期）

	統計量	サフィナミド 100 mg 群 (n = 18)	サフィナミド 350 mg 群 (n = 18)	フェネルジン 30 mg 群 (n = 17)	セレギリン 10 mg 群 (n = 18)	プラセボ群 (n = 18)
Tyr30（スクリーニング期）	平均値（標準偏差）	438.889 (164.992)	394.444 (72.536)	394.118 (129.762)	438.889 (133.456)	472.222 (122.741)
	最小値、最大値	200.00 ; 700.00	300.00 ; 500.00	200.00 ; 700.00	300.00 ; 700.00	200.00 ; 700.00
Tyr30（投与期）	平均値（標準偏差）	254.167 (185.554)	233.824 (180.698)	50.368 (38.557)	163.889 (83.235)	384.722 (219.816)
	最小値、最大値	25.00 ; 700.00	25.00 ; 500.00	6.25 ; 150.00	25.00 ; 300.00	25.00 ; 700.00
ED_{50}		200.000	200.000	37.500	150.000	400.000
ED_{50} 比		2.00	2.00	10.67	2.67	

ED_{50} 比：プラセボ群の ED_{50} / 実薬群の ED_{50}

2.7.2.2.1.5.5 経頭蓋磁気刺激後の電気生理学作用に対するサフィナミドの影響（006 試験：5.3.4.1-05）

サフィナミドを単回又は反復経口投与したときの経頭蓋磁気刺激後に生じる運動皮質の電気生理現象に対する作用について、外国人健康成人男性を対象に、単回経口投与（パート A）は単施設、プラセボ対照、二重盲検、4 期クロスオーバー試験、反復経口投与（パート B）は単施設、非盲検試験により検討した。パート A ではサフィナミド 0.5、1、2、4 mg/kg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与し、パート B ではサフィナミド 1 又は 2 mg/kg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間経口投与した。各投与期の間には少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。12 名が組み入れられ、全員が試験を完了した。試験を完了した 12 名を薬物動態及び薬力学評価対象とした。

薬力学的評価として、表面筋電検査法（electromyography; EMG）で、左小指外転筋から安静時及び活動時の運動誘発電位（motor evoked potential; MEP）を記録した。経頭蓋磁気刺激を実施して、安静時運動閾値（resting motor threshold; RMT）、活動時運動閾値（active motor threshold; AMT）、安静時及び活動時の運動反応動員（motor response recruitment; MRR）曲線、cortical silent period（CSP）、皮質内興奮性、2 連発刺激法による抑制性、及び I-wave パターンを記録した。

サフィナミドの血漿中濃度は、単回投与及び反復投与ともに用量に比例して増加した（図 2.7.6.24-1、図 2.7.6.24-2）。

単回及び反復投与ともに、安静時及び活動時運動閾値、抑制性、皮質内興奮性、I-wave に有意な変化は認められなかった。MRR（MEP 振幅の大きさ）には、プラセボと比べサフィナミドの影響が認められ、サフィナミド単回投与では、安静時及び活動時の MEP 振幅が小さくなる傾向が認められた。MEP 振幅抑制作用は、1 及び 2 mg/kg の反復投与で顕著であり、安静時に比べて活動時の方が顕著であった。この MEP 振幅抑制作用は、活動状態依存性ナトリウムチャネル遮断の臨床的マーカーと考えられた（2.7.6.24.4）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 In vitro 薬物相互作用試験

2.7.2.3.1.1 薬物代謝酵素誘導

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験により、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に加え、UGT 及び硫酸転移酵素（sulfotransferase; SULT）の誘導能を確認した。これらの試験の要約を表 2.7.2-64 に示した（詳細は 2.6.4 参照）。

サフィナミドは、CYP1A2 活性を 15～80 μM で媒体対照の 2～4 倍に増加させ（ドナー2 名中 2 名）、CYP1A2 mRNA 量も 1～80 μM で媒体対照の 2～40 倍に増加させた（ドナー2 名中 2 名）。サフィナミドは、CYP1A2 活性を阻害する（2.7.2.3.1.2）ため、この CYP1A2 活性の増加は阻害によって相殺されていることを考慮すると、CYP1A2 の誘導剤となる可能性が考えられた。一方、サフィナミドは、CYP2B6 活性を 30～60 μM で媒体対照の 2～4 倍に増加させ（ドナー2 名中 1 名）、CYP2B6 mRNA 量も 15～80 μM で媒体対照の 2～5 倍に増加させた（ドナー2 名中 2 名）。このことから、サフィナミドは CYP2B6 の誘導を引き起こす可能性があると考えられた。しかし、CYP2B6 で特異的に代謝される薬剤はほとんどなく、CYP2B6 の誘導は臨床上重要ではないと考えられた。さらに、CYP2C9 活性の増加は 3～100 μM で 2 倍未満、CYP3A4 活性は 30 μM 以上で 2 倍以上であったことから、CYP2C9 を誘導する可能性は低いが、CYP3A4 を誘導する可能性はあると考えられた。

サフィナミドによる UGT1A1 活性又は mRNA 発現量の濃度依存的かつ顕著な増加は認められなかった。SULT2A1 活性の増加は約 2 倍以下であり、mRNA 発現量も 1 名のドナーに由来する肝細胞で約 2 倍に増加したが濃度依存性は認められなかったことから、SULT2A1 の誘導剤である可能性は低いと考えられた。

以上より、サフィナミドは、CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導する可能性が示唆されたことから、各種ヒト薬物相互作用試験等から臨床的意義の有無を検討した（2.7.2.3.5.1.1、2.7.2.3.5.1.2）。

表 2.7.2-64 サフィナミドの薬物代謝酵素に対する in vitro 誘導作用

酵素 (NR[a)])	測定値	PC[b)] 倍	3 μM サフィナミド 倍	3 μM サフィナミド % PC	30 μM サフィナミド 倍	30 μM サフィナミド % PC	100 μM サフィナミド 倍	100 μM サフィナミド % PC
CYP 酵素								
CYP1A2 (AhR)	酵素活性	35 / 80 / 170 48 / 14 / 21	4.0 / 4.5 / 2.8 1.6 / 1.5 / 1.3	8.8 / 4.5 / 1.0 1.3 / 3.7 / 1.6	2.3 / 3.7 / 5.0 2.0 / 2.6 / 1.6	3.8 / 3.4 / 2.4 2.0 / 13 / 3.1	0.5 / 1.7 / 2.9 2.1 / 2.6 / 2.8	-1.4 / 0.8 / 1.1 2.3 / 13 / 8.7
	mRNA	132 / 143 / 266	1.2 / 2.0 / 2.3	0.2 / 0.7 / 0.5	2.8 / 4.9 / 4.0	1.4 / 2.7 / 1.1	1.4 / 4.7 / 0.9	0.5 / 1.1 / 0.0
CYP2B6 (CAR)	酵素活性	3.2 / 3.0 3.1 / 3.4	2.2 / 1.2 1.7 / 1.3	53 / 9 33 / 13	1.7 / 0.9 1.2 / 1.6	30 / -3 9 / 24	nc / nc 0.7 / 1.9	nc / nc -14 / 37
	mRNA	2.8 / 3.6 nd / 13	1.5 / 1 nd / 1.3	27 / 0 nd / 3	1.2 / 2.5 nd / 5	12 / 60 nd / 35	nc / 2.5 nd / nc	nc / 60 nd / nc
CYP2C9 (PXR)	酵素活性	2.0 / 2.5 / 1.8	0.8 / 1.2 / 1.1	-22 / 12 / 13	0.9 / 1.4 / 1.3	-8 / 24 / 35	0.8 / 0.9 / 1.3	-22 / -7.1 / 35
CYP3A4/5 (PXR)	酵素活性	19 / 15 / 3.2 12 / 5.5 / 15	1.2 / 1.0 / 1.1 1.2 / 0.9 / 1.3	1.0 / -0.3/4.8 1.8 / -1.8/2.2	2.2 / 0.4 / 2.1 2.0 / 1.7 / 2.5	6.5 / -4.7 /53 8.6 / 17 / 11	0.9 / 0.2 / 2.8 3.4 / 2.9 / 5.9	-0.4 / -6.1/84 22 / 44 / 35
第 II 相酵素								
		PC[b)]	4 μM サフィナミド		30 μM サフィナミド		80 μM サフィナミド	
	測定値	倍	倍	% PC	倍	% PC	倍	% PC
UGT1A1 (AhR/CAR)	酵素活性	1.1 / 1.3	1.1 / 1.0	nc/ nc	0.9 / 0.7	nc / nc	0.9 / 0.9	nc / nc
	mRNA	3.0 / 3.5	1.3 / 1.1	13 / 5	1.9 / 1.3	37 / 11	1.1 / 2.4	2 / 54
SULT2A1 (AhR)	酵素活性	1.4 / 1.4	1.5 / 1.4	nc / nc	1.7 / 1.5	nc / nc	1.8 / 0.9	nc / nc
	mRNA	5.0 / 1.2	2.4 / 1.0	34 / nc	2.4 / 1.4	32/ nc	1.0 / 1.2	nc / nc

-：検討せず、倍：対照での誘導量に対する倍率、PC：陽性対照、NR：核内受容体、nc：算出せず、nd：測定せず

AhR: aryl hydrocarbon receptor, CAR: constitutively active/androstane receptor, PXR: pregnane X receptor

a) Faucette SR, et al. 2006【4.3-16】

b) PC として、CYP1A2 にはオメプラゾール（25 又は 50 μM）、CYP2B6、UGT 及び SULT にはフェノバルビタール（1000 μM）並びに CYP3A4/5 にはリファンピシン（10 μM）を用いた。

2.7.2.3.1.2 薬物代謝酵素阻害

In vitro で検討したサフィナミド及びサフィナミド代謝物の薬物代謝酵素阻害の概略を表 2.7.2-65 に示した（詳細は 2.6.4 参照）。

ヒト肝ミクロソームでは、サフィナミドは CYP1A2 を競合的（IC_{50} 値 = 47.7 μM; K_i 値 = 54 μM、ミクロソーム蛋白質の結合は無視できる）に阻害すると同時に、時間依存的阻害（time dependent inhibition; TDI）も認められた（K_I = 33.5 μM、K_{inact} = 0.075 min^{-1}）。また、サフィナミドは CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 をほとんど直接阻害しなかったが（IC_{50} 値 > 100 μM）、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 に対しては TDI が認められた。しかし、ヒトでの肝臓の曝露濃度（100 mg/日、1 日 1 回反復投与時の定常状態での肝細胞中最高濃度の予測値：0.66 μM × 50 = 33 μM）を考慮すると、サフィナミドは CYP1A2 を直接阻害する可能性があるが、その他の分子種を阻害する可能性は低いと考えられた。

また、ヒト肝ミクロソームを用いて、NW-1689 AG の CYP2C8 に対する阻害作用について検討したところ、直接阻害の IC_{50} 値は> 30 μM であった。また、時間依存的又は代謝依存的阻害は僅かに認められたか、又は認められなかった。

以上より、サフィナミドは、CYP1A2 を阻害する可能性が示唆されたことから、ヒト薬物相互作用試験等から臨床的意義の有無を検討した（2.7.2.3.5.1.1）。

表 2.7.2-65 サフィナミド及びその主要代謝物の薬物代謝酵素に対する in vitro 阻害作用

酵素	サフィナミド		NW-1153		NW-1689		NW-1689AG	
	直接	TDI	直接	TDI	直接	TDI	直接	TDI
CYP1A2	K_i = 54 μM	K_I = 33.5 μM K_{inact} = 0.075 s^{-1} NADPH 依存的、準又は不可逆的	無	IC_{50} >100 μM NADPH 依存的、部分的可逆的	無	無	-	-
CYP2A6	無	無	無	無	無	無	-	-
CYP2B6	無	IC_{50} = 57 μM NADPH 依存的、準又は不可逆的、速度論的には解析不可能	無	IC_{50} = 47 μM NADPH 依存的、可逆的	無	無	-	-
CYP2C8	無	無	無	無	無	無	無	無
CYP2C9	無	無	無	無	無	無	-	-
CYP2C19	無	IC_{50} = 63 μM NADPH 依存的、可逆的	無	無	無	無	-	-
CYP2D6	無	IC_{50} > 100 μM NADPH 依存的、可逆的	無	無	無	無	-	-
CYP2E1	無	無	無	無	無	無	-	-
CYP3A4/5[a]	無	無	無	無	無	無	-	-
MAO-A	-	-	無	無	無	無	-	-
レボドパ脱炭酸酵素	無	-	無	-	無	-	-	-
ALDH1A1							K_i = 4.1 μM	
ALDH1B1					IC_{50} > 200 μM		IC_{50} > 200 μM	

無：検討した最高濃度でも阻害は≤ 50%
-：検討せず
a：テストステロン、ミダゾラム及びニフェジピンを用いて検討

2.7.2.3.1.3 薬物トランスポーターに対する阻害作用

In vitro 試験によるサフィナミド及びサフィナミド代謝物の薬物トランスポーター阻害試験の結果の要約を表 2.7.2-66 に示した（詳細は 2.6.4 参照）。

Caco-2 細胞では、サフィナミドは膜透過性が高かったが、この細胞株に発現している P-glycoprotein（P-gp）やその他のトランスポーターの基質ではなかった。サフィナミド 100 mg を経口投与後の消化管管腔の予測最大濃度である 1323 μM（100 mg/250 mL）に近い濃度（1000 μM）でも、サフィナミドは P-gp を阻害しなかった。同様に、代謝物である NW-1689、NW-1153 及び NW-1689AG も P-gp を阻害しなかった。したがって、サフィナミド及びその主要代謝物の P-gp に関連する臨床的に問題となる薬物相互作用はないと考えられた。

サフィナミドは、BCRP を介した 2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾール[4,5-*b*]ピリジン（2-amino-1-methyl-6-phenylimidazole[4,5-*b*]pyridine; PhIP）輸送を濃度依存的に低下させ、IC_{50} 値は 43 ± 23 μM であった。サフィナミド 100 mg を経口投与後の消化管管腔の予測最大濃度（1323 μM）を考慮すると、サフィナミドは消化管の BCRP を阻害する可能性があると考えられた。一方、NW-1689 は BCRP を 3.7 ± 0.5 μM の IC_{50} 値で阻害したが、その他の代謝物は BCRP に対する阻害作用を示さなかった。

サフィナミド及びその代謝物は、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3 及び bile salt export pump（BSEP）を阻害しなかった。

Organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び OAT4 では、サフィナミド（50 μM）及び NW-1689 AG（30 μM）が OAT3 に対して 40%を下回る阻害を示した以外は、20%を上回る阻害は認められなかった。ヒトにサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのサフィナミド及び NW-1689 AG の血漿中非結合型の C_{max} は、それぞれ 0.66 μM 及び 0.02 μM であり、上記の in vitro 試験における添加濃度のそれぞれ 1/76 及び 1/1500 であったため、この in vitro 阻害は臨床上重要でないと考えられた。

サフィナミドは organic cation transporter（OCT）2 を阻害し、IC_{50} 値は 130 ± 20 μM であった。臨床使用時のサフィナミドの最大血漿中非結合型濃度（0.66 μM）を考慮すると、OCT2 阻害による臨床的な問題は低いと考えられた。

以上より、サフィナミド及びその代謝物が BCRP の阻害能を有する可能性が示唆されたため、ヒト薬物相互作用試験を実施し、臨床的意義の有無を検討した（2.7.2.3.5.1.3）。

表 2.7.2-66 サフィナミド及び主要代謝物の薬物トランスポーターに対する in vitro 阻害作用

トランスポーター	発現部位	サフィナミド	NW-1153	NW-1689	NW-1689AG
P-gp	腎臓 肝臓 消化管	無	無	無	無
BCRP	肝臓 消化管	IC_{50}=43 ± 23 μM	無	IC_{50}=3.7 ± 0.5 μM	無
BSEP	肝臓	無	無	弱い	無
OATP1B1 OATP1B3	肝臓	無 無	無 無	無 無	無 無
OCT2	腎臓	弱い (IC_{50}=130 ± 20 μM)	-	-	-
OAT1 OAT3 OAT4	腎臓	無 弱い 無	無 無 無	無 無 無	無 弱い 無

無：検討した最高濃度でも阻害は≤ 50%で陽性対照と比較して重要でない
-：検討せず

2.7.2.3.2 基本的な薬物動態プロファイル

2.7.2.3.3 ヒト薬物動態試験

2.7.2.3.3.1 吸収

サフィナミドを空腹時に単回及び反復経口投与したとき、速やかに吸収され、t_{max} は投与後 2～4 時間であった（ME2125-1 試験、IPAS-194 試験、IPAS-215 試験、28778 試験、EMR-021 試験、EMR-022 試験）。絶対的バイオアベイラビリティは高く（95%）（EMR-022 試験、【2.7.1.2.4】）、サフィナミドは経口投与後にほぼ完全に吸収され、初回通過効果の影響を受けないことが示唆された。日本人健康成人にサフィナミドを反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった（ME2125-1 試験）。

2.7.2.3.3.2 分布

サフィナミドの定常状態での分布容積は 165 L であり、サフィナミドは広く全身に分布すると考えられた（EMR-022 試験、【2.7.1.2.4】）。In vitro でのヒト血漿中蛋白結合率は、サフィナミド及び代

謝物の濃度に依存せず、サフィナミドが 89%、NW-1153 が 71%、NW-1689 が 100%、NW-1689 AG が 97%であった【2.6.4.4.8】。

2.7.2.3.3.3 代謝

^{14}C-サフィナミドを健康成人男性に単回経口投与したときの血漿、尿及び糞を採取し、代謝物を同定した（CRO-033 試験）。血漿中には未変化体（サフィナミド）のほか、主要代謝物として NW-1689、NW-1153 が検出され、微量の代謝物として NW-1689 AG が検出された。なお、NW-1689 AG は血漿中で不安定であり、加水分解により NW-1689 に変換されることが明らかとなったため、血漿検体を安定化して検討したところ（28778 試験、28559 試験、ME2125-1 試験）、NW-1689 AG も血漿中主要代謝物であることが明らかとなった。また、血漿中に(*R*)-サフィナミドは検出されず、生体内で光学異性体への変換は起こらないことが確認された。尿中の主要代謝物は NW-1153 及び NW-1689 AG であり、未変化体は僅かであった。微量な代謝物として、4 種のサフィナミドの水酸化体（メチレン側鎖及びフルオロベンゼン環の水酸化体と推測）、NW-1689 のグリシン抱合体、NW-1199 及び *p*-hydroxy benzoic acid の構造が同定された。糞中には 9 種類の代謝物が認められ、未変化体は検出されなかった。

NW-1689 及び NW-1153 は、100 μM を超える濃度でも MAO-B、N 型及び L 型カルシウムチャネル、並びにナトリウムチャネル Nav1.3 に対する阻害活性は示さず、サフィナミドの薬理作用にこれらの代謝物は関与しないことが示唆された。また、NW-1689 及び NW-1153 には MAO-A 阻害活性も認められなかった【2.6.2.3.3】。

臨床試験から得られた代謝物及び in vitro 代謝試験【2.6.4.5】の結果から、ヒトのサフィナミドの代謝には、NW-1153 への経路と血中主要代謝物 NW-1689 への経路の 2 つの主要な代謝経路が存在すると考えられた（図 2.7.2-32）。

サフィナミドから NW-1153 への代謝は、非特異的な細胞質アミダーゼが関与すると考えられ、ヒト脂肪酸アミド加水分解酵素（FAAH）が関与する可能性のある酵素の 1 つとして同定された。しかし、FAAH の生理的基質は長鎖アルキルアミドであり、サフィナミドのような芳香族アミドに対する代謝反応性は極めて低いため、NW-1153 の生成には FAAH 以外のアミダーゼが主に関与していると推察される。ヒトカルボキシルエステラーゼ（human carboxylesterase; hCE）-1 及び hCE-2 は、サフィナミドを代謝しなかった。一般的にアミダーゼは高い酵素活性を有しているため、薬物動態学的相互作用によってアミダーゼの酵素活性がサフィナミドの薬物動態に影響を与えるほど阻害される可能性は低いと考えられた。

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験系で、NW-1153 は NW-1689 に代謝されたことから、サフィナミドが NW-1153 を経て NW-1689 に代謝される経路が存在すると考えられた。しかし、様々なヒト由来試料を用いた試験系により、NW-1153 から NW-1689 への代謝に関与する酵素の特定を試みたが、主要代謝酵素は明らかにすることはできなかった。

一方、サフィナミドが NW-1153 を経ずに NW-1689 に代謝される経路は、ヒト肝ミクロソーム（アミダーゼ及び ALDH を含まない）によるサフィナミドの代謝反応が、ケトコナゾールによりほぼ完全に阻害されたことから、CYP3A4 がサフィナミドから NW-1689 に代謝される過程に関与していると推定された。また、ヒト肝細胞により MAO-A 阻害剤共存下でサフィナミドを代謝させたとき、*N*-脱アルキル化アミン（Met A）が検出されたことから、Met A が中間代謝物であると考えられた。Met A を基質とし、ヒト肝ミクロソーム又は組換えヒト MAO-A とともにインキュベートすると Met X が生成するが、MAO-A 阻害剤共存下では Met X の生成が完全に阻害されることから、Met A から Met X への代謝には MAO-A が関与していると考えられた。さらに、Met X を基質とし、各 ALDH

分子種（ALDH1A1、ALDH1B1、ALDH2、ALDH7A1）と反応させたところ、いずれの場合も NW-1689 が生成した。したがって、Met X から NW-1689 への代謝には複数の ALDH 分子種が関与し、これらの ALDH 分子種の 1 つが薬物相互作用により阻害されたとしても、臨床的に重要な影響はないと考えられた。

また、NW-1689 から NW-1689 AG への代謝に関しては、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A9 及び UGT2B15 が関与していることが明らかとなった。

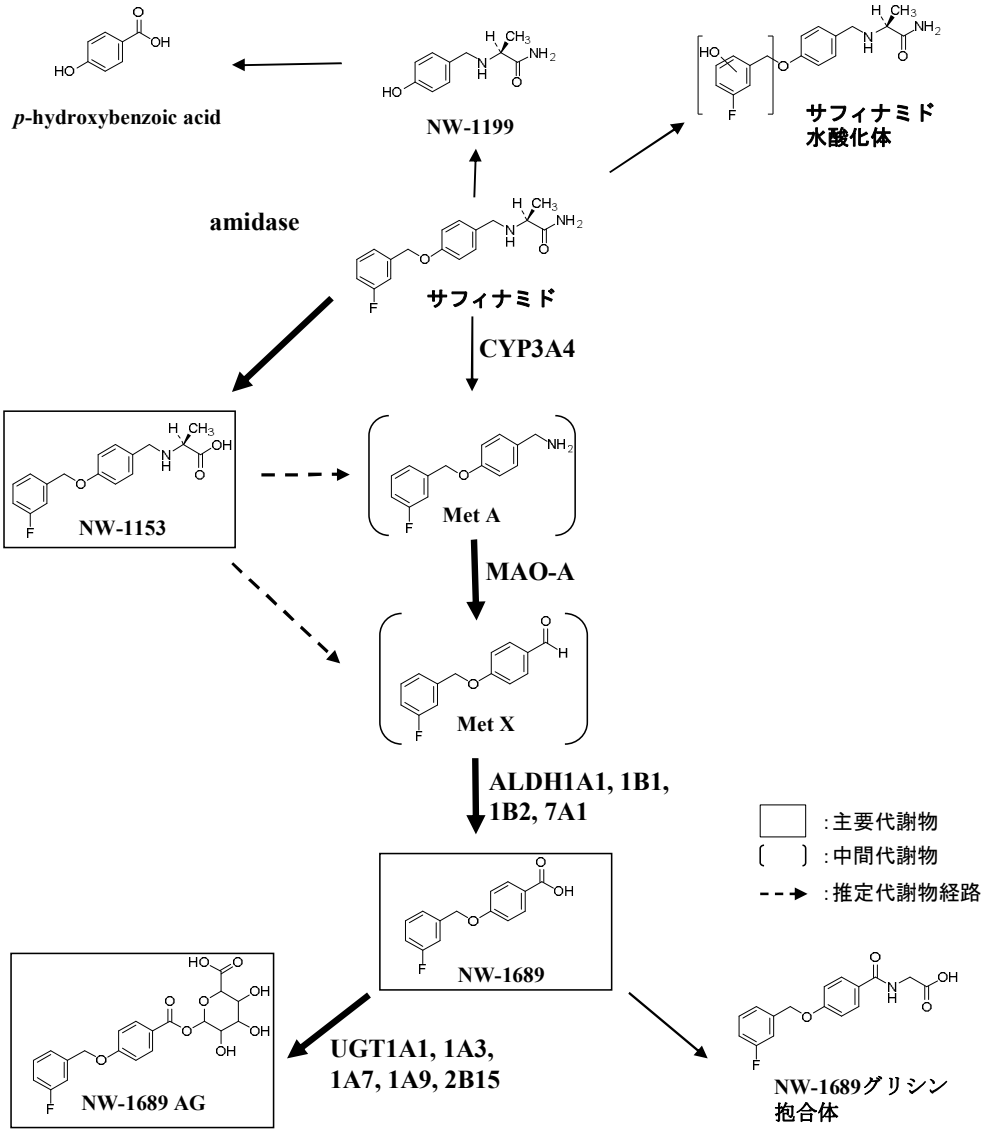


図 2.7.2-32 ヒトでのサフィナミドの推定代謝経路

2.7.2.3.3.4 排泄

サフィナミド 50 mg を静脈内投与したときの全身クリアランスは 4.6 L/hr であった（EMR-022 試験、【2.7.1.2.4】）。サフィナミド 50 及び 100 mg を単回経口投与したときの血漿中の $t_{1/2}$ は 22～26 時間であり（ME2125-1 試験、28778 試験、EMR-021 試験、EMR-022 試験）、反復経口投与時も同様であった（ME2125-1 試験）。

マスバランス試験（CRO-033 試験）では、経口投与した ^{14}C-サフィナミドの放射能の 78%が 200 時間までに回収された。放射能の大部分は尿中に排泄され（投与量の 76%）、糞中排泄は少なかった（投与量の 1.5%）。尿中の放射能のうち、未変化体は僅かであった。代謝物の尿中排泄率を非標識体で検討した臨床薬理試験（28778 試験）では、サフィナミド投与 48 時間後までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の 4.3%と僅かであり、大部分が代謝物（NW-1153：投与量の 20.3%、NW-1689 AG：投与量の 10.6%、NW-1689 は検出されず）であった。同様に、日本人にサフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの投与 96 時間後までのサフィナミドの尿中排泄率は 4.5～4.9%、代謝物の尿中排泄率は、NW-1153 が 31.5～34.3%、NW-1689 AG が 28.4～32.8%、NW-1689 が 0.22～0.25%であった（ME2125-1 試験）。以上のことから、サフィナミドは大部分が生体内で代謝され、主に代謝物として尿中に排泄されると考えられた。

2.7.2.3.3.5 定常状態

外国人にサフィナミドを 7 日間反復経口投与した試験（IPAS-215 試験、IPAS-231 試験）の血漿中トラフ値を検討した結果から、投与 5～6 日で定常状態に達すると考えられた。日本人反復経口投与試験でも、反復投与第 6 日にはほぼ定常状態に達した（ME2125-1 試験）。

2.7.2.3.3.6 用量相関性

複数の用量での単回及び反復経口投与試験（EMR-022 試験、EMR-021 試験、IPAS-194 試験、IPAS-231 試験、28559 試験、IPAS-215 試験）で得られたサフィナミドの C_{max} 及び AUC の比較を表 2.7.2-67 に示した。

単回及び反復経口投与時の C_{max} 及び AUC は、用量の増加に伴い増加した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を投与量で補正した値（dn-C_{max} 及び dn-$AUC_{0-\infty}$）は、単回経口投与時の高用量（350 mg 以上）で僅かに増加傾向が認められたが、おおむね用量相関性が認められた。また、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、用量間で顕著な差は認められなかった。日本人での単回及び反復経口投与試験（50、100 及び 200 mg）でも、同様に用量相関性が確認された（ME2125-1 試験、2.7.2.2.1.1.1）。

表 2.7.2-67 サフィナミド単回及び反復経口投与（空腹時）時のサフィナミド薬物動態パラメータの用量間比較

単回投与					
試験番号	EMR-022 a)	EMR-021 b)	IPAS-194		
投与量（被験者数）	50 mg (n = 14)	100 mg (n = 29)	2.5 mg/kg (175 mg) c) (n = 8)	5.0 mg/kg (350 mg) c) (n = 8)	10.0 mg/kg (700 mg) c) (n = 8)
C_{max} (ng/mL)	322.3 (227.0～421.0)	646 (396～889)	1200.85 (796.28～1798.62)	2926.90 (2428.55～3243.06)	6170.47 (4311.77～9232.59)
dn-C_{max} (ng/mL)	6.45 (4.54～8.42)	6.46 (3.96～8.89)	6.86 (4.55～10.28)	8.36 (6.94～9.27)	8.81 (6.16～13.19)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	10205 (6779～17012)	19245 (10177～27574)	31799 (23652～46107)	76917 (64437～101405)	162244 (110797～220323)
dn-$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL/mg)	204.1 (135.6～340.2)	192.5 (101.8～275.7)	181.7 (135.2～263.5)	219.8 (184.1～289.7)	231.8 (158.3～314.7)
$t_{1/2}$ (hr)	26.2 (20.0～40.8)	23.4 (19.2～32.0)	20.29 (14.77～24.33)	20.02 (16.35～24.13)	23.01 (15.72～29.84)
t_{max} (hr)	2.5 (2.0～5.0)	2.0 (1.5～6.0)	2.00 d) (0.66～6.00)	1.00 (0.66～6.00)	2.00 (0.66～6.00)
反復投与					
試験番号	IPAS-231	28559	IPAS-215		28559
投与量（被験者数）	1.25 mg/kg/日 (88 mg/日) c) (n = 8)	100 mg/日 (n = 61)	2.5 mg/kg/日 (175 mg/日) c) (n = 8)	5.0 mg/kg/日 (350 mg/日) c) (n = 8)	350 mg/日 (n = 58)
C_{max} (ng/mL)	1038.96 (829.70～1264.98)	1234 (703～2120)	2147.62 (1787.17～2411.44)	4431.47 (3573.40～6563.56)	4887 (2920～7550)
dn-C_{max} (ng/mL)	11.8 (9.4～14.4)	12.3 (7.0～21.2)	12.3 (10.2～13.8)	12.7 (10.2～18.8)	14.0 (8.3～21.6)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	17023 (13653～20932)	19811 (11733～33108)	33742 (25840～42499)	68286 (57225～97691)	77257 (48503～132378)
dn-AUC_{0-24} (ng·hr/mL/mg)	193.4 (155.1～237.9)	198.1 (117.3～331.1)	192.8 (147.7～242.9)	195.1 (163.5～279.1)	220.7 (138.6～378.2)
$t_{1/2}$ (hr)	23.84 (20.04～29.75)	n.d.	23.88 (20.75～29.35)	20.81 (16.37～27.17)	n.d.
t_{max} (hr)	3.00 (1.00～4.00)	2.1 (1.1～8.0)	2.00 (0.67～6.00)	1.50 (1.00～6.00)	2.1 (1.1～6.0)

t_{max} は中央値及び範囲（最小値～最大値）、それ以外は幾何平均及び範囲（最小値～最大値）
a)：空腹時経口投与のデータ、b)：　製剤B*　投与のデータ
c)：体重 70 kg で換算、d)：n = 5

2.7.2.3.3.7 代謝物の薬物動態

外国人健康成人にサフィナミド 100 mg を単回経口投与したとき（28778 試験）及び 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したとき（28559 試験）のサフィナミド及び代謝物（NW-1689、NW-1153 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度の推移を図 2.7.2-33 及び図 2.7.2-34 に、その薬物動態パラメータを表 2.7.2-68 に示した。

血漿中に最も多く認められた代謝物は NW-1689 であり、定常状態の AUC は未変化体（サフィナミド）より 1.67 倍高かった。一方、NW-1689 AG 及び NW-1153 は少なく、未変化体の AUC と比較して、それぞれ 16%及び 10%であった。単回投与時と反復投与時の代謝比は類似していた。サフィナミド単回経口投与時の代謝物の半減期はサフィナミドと同程度で、NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG でそれぞれ 19.5、25.3 及び 26.5 時間であった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

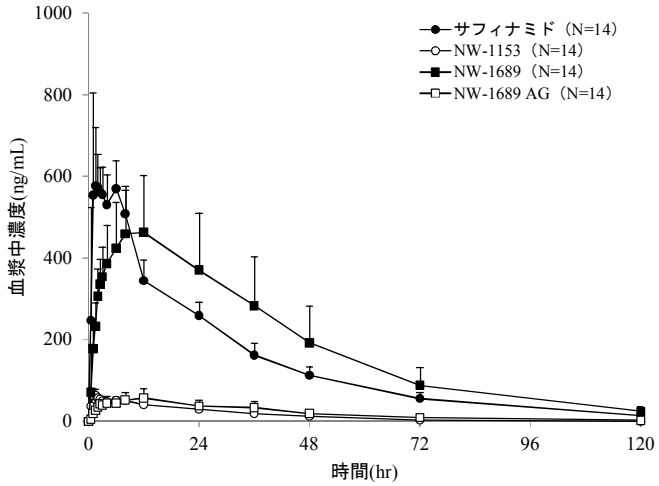


図 2.7.2-33 外国人健康成人にサフィナミド 100 mg を単回経口投与したときのサフィナミド及び代謝物の血漿中濃度推移（28778 試験）

平均値 + 標準偏差

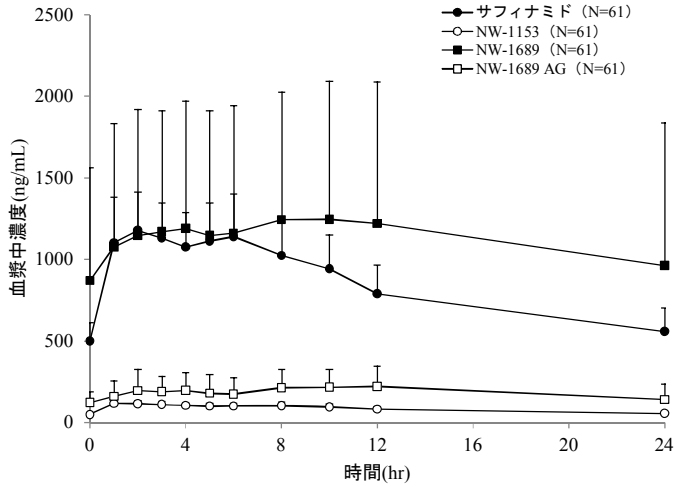


図 2.7.2-34 外国人健康成人にサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与投与したときの最終投与後のサフィナミド及び代謝物の血漿中濃度推移（28559 試験）

平均値 + 標準偏差

表 2.7.2-68 外国人健康成人にサフィナミド 100 mg を単回及び 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときのサフィナミド及び代謝物の薬物動態パラメータ

単回投与（28778 試験、n = 14）					
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	代謝比 a)	$t_{1/2}$ (hr)
サフィナミド	666.8 (470.1～946.4)	1.5 (1.0～6.0)	17305 (12802～22299)	―	24.0 (18.3～29.4)
NW-1153	73.4 (57.6～109.5)	1.0 (0.5～6.0)	1813 (1346～2372)	0.11	19.5 (15.8～24.9)
NW-1689	471.9 (296.0～781.0)	10.0 (4.0～12.0)	21660 (13949～42750)	1.61	25.3 (20.7～37.7)
NW-1689 AG	60.8 (40.0～98.0)	12.0 (2.0～36.0)	2384 (1272～4168)	0.10	26.5 (18.4～46.1)
反復投与（28559 試験、n = 61）					
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	代謝比 a)	$t_{1/2}$ (hr)
サフィナミド	1234 (703～2120)	2.1 (1.1～8.0)	19811 (11733～33108)	―	―
NW-1153	121.2 (64.1～166)	1.3 (1.1～8.0)	2000 (1167～2660)	0.10	―
NW-1689	1149 (481～6170)	8.0 (2.1～24.0)	23274 (9727～138730)	1.67	―
NW-1689 AG	297.7 (89.2～738)	8.0 (0.0～12.0)	3787 (473～10711)	0.16	―

C_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$：幾何平均値及び範囲（最小値～最大値）、t_{max}：中央値及び範囲（最小値～最大値）

a)：分子量補正した AUC の代謝比（各代謝物／サフィナミド）

2.7.2.3.3.8 パーキンソン病患者の薬物動態

パーキンソン病患者の厳密な薬物動態の検討は実施されていない。海外第 III 相試験（016 試験）で測定された、50 及び 100 mg の固定用量でサフィナミドを投与したときの定常状態での血漿中サフィナミド濃度（4、12、24 週の各任意の 1 時点）と外国人健康成人に 100 mg を反復経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度（28559 試験）を比較した。

外国人パーキンソン病患者に 50 及び 100 mg のサフィナミドを反復経口投与したときの定常状態でのサフィナミドの濃度の比較を図 2.7.2-35 に示した。

サフィナミド 50 mg 投与に比べ、100 mg 投与ではサフィナミドの血漿中濃度は高い傾向を示した。

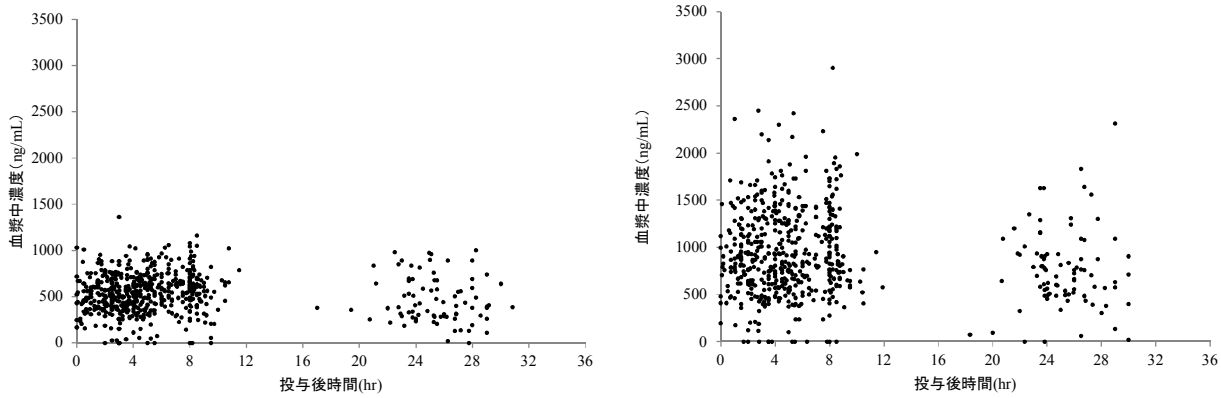


図 2.7.2-35 外国人パーキンソン病患者に 50 及び 100 mg のサフィナミドを反復経口投与したときの定常状態でのサフィナミドの濃度の比較（016 試験）

左：サフィナミド 50 mg 投与、右：サフィナミド 100 mg 投与

外国人のパーキンソン病患者及び健康成人にサフィナミド 100 mg を反復経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度の比較を図 2.7.2-36 に示した。

パーキンソン病患者と健康成人のサフィナミドの血漿中濃度は類似した範囲に分布しており、パーキンソン患者と健康成人で顕著な薬物動態の差はないと推察された。

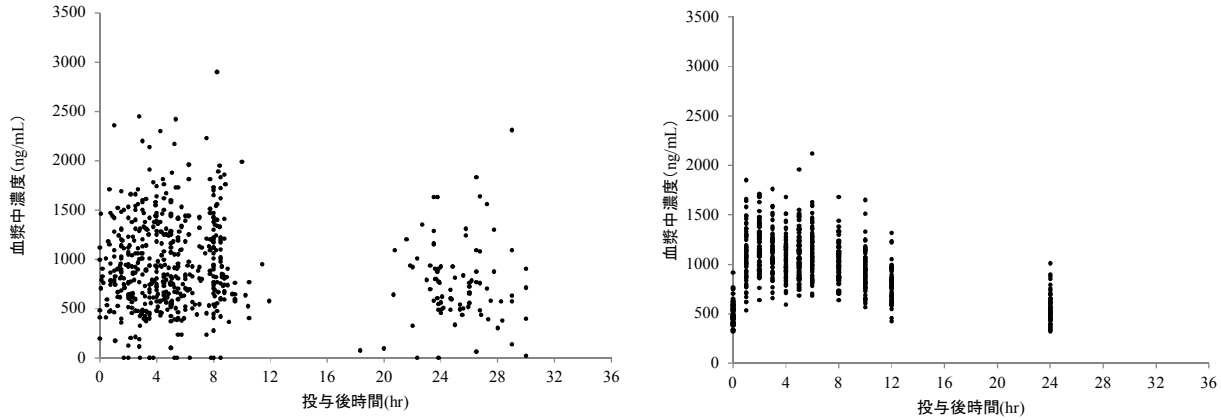


図 2.7.2-36 外国人のパーキンソン病患者及び健康成人にサフィナミド 100 mg を反復経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度の比較

左：パーキンソン病患者（016 試験）、右：健康成人（28559 試験）

外国人の比較と同様に、国内第 III 相試験（ME2125-3 試験）で日本人パーキンソン病患者に 50 及び 100 mg のサフィナミドを投与したときの定常状態でのサフィナミド血漿中濃度（4、12、24 週の各任意の 1 時点）と、日本人健康成人男性に 50 及び 100 mg のサフィナミドを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後の血漿中濃度の比較を図 2.7.2-37 に示した。

外国人と同様に、日本人パーキンソン病患者でも、サフィナミド 50 mg 投与に比べ、100 mg 投与では高いサフィナミド濃度を示す傾向が認められ、また、健康成人男性の血漿中濃度と同様の範囲に分布した。

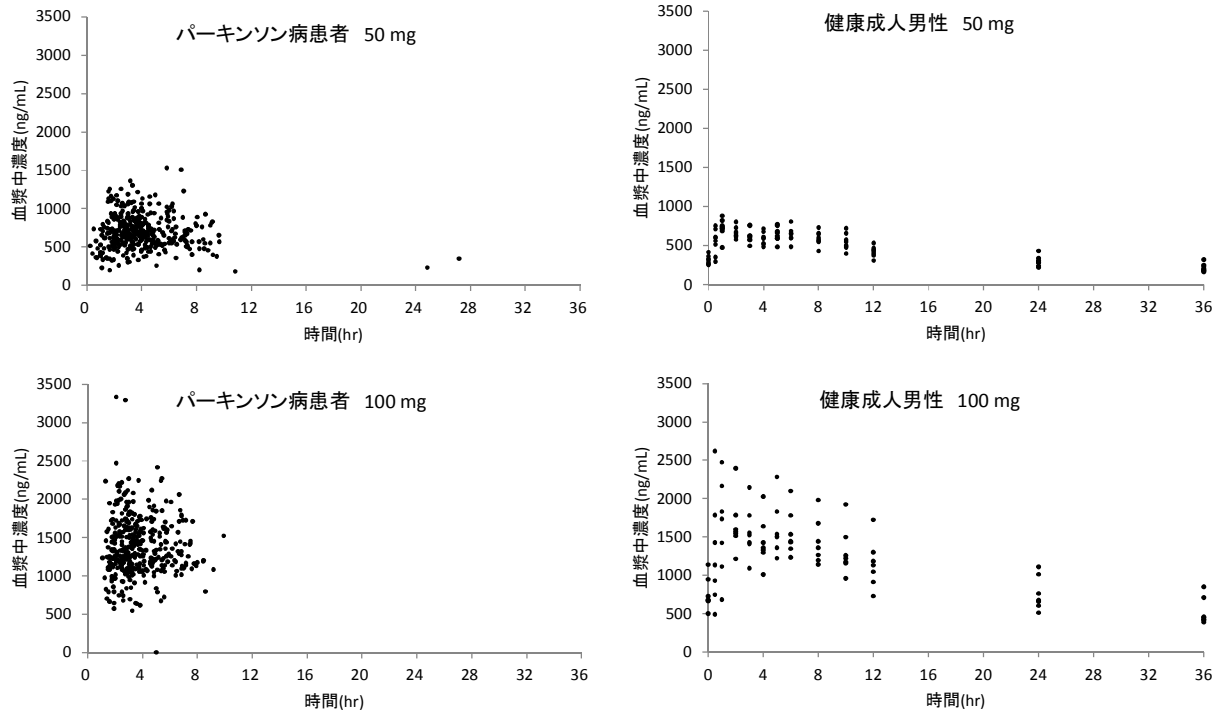


図 2.7.2-37 日本人のパーキンソン病患者及び健康成人男性にサフィナミド 50 及び 100 mg を反復経口投与したときの定常状態での血漿中サフィナミド濃度の比較

左上：パーキンソン病患者 50 mg 投与（ME2125-3 試験）、右上：健康成人男性 50 mg 投与（ME2125-1 試験）、左下：パーキンソン病患者 100 mg 投与（ME2125-3 試験）、右下：健康成人男性 100 mg 投与（ME2125-1 試験）

2.7.2.3.3.9 母集団薬物動態解析

以下の第 III 相試験 2 試験で収集した血漿中サフィナミド濃度データ（015 試験：177 名 1099 ポイント、016 試験：446 名 1620 ポイント、合計：623 名 2719 ポイント）を用いて、サフィナミドの母集団薬物動態解析を実施した〔5.3.3.5-01〕。

- 015 試験：単剤のドパミンアゴニストを維持用量で投与している早期特発性パーキンソン病患者を対象とした 2 用量（高用量：150～200 mg/日、低用量：50～100 mg/日）のサフィナミドを併用投与するプラセボ対照比較試験
- 016 試験：一定用量のレボドパで治療を受けている特発性パーキンソン病患者を対象とした 2 用量のサフィナミド（50 及び 100 mg/日）を併用投与するプラセボ対照比較試験

サフィナミドの血漿中濃度の推移は、一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルによって適切に解析され、母集団平均パラメータ、個体間変動及び個体内変動が正確に推定された（表 2.7.2-69）。

016 試験の典型的な患者背景の被験者での見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vd/F）は、それぞれ 4.96（95%信頼区間：4.73～5.21）L/hr 及び 166（95%信頼区間：158～174）L であった。サフィナミドの吸収は速やかで、吸収速度定数（K_a）推定値は 0.58 hr^{-1} であった。これらの値は、モデル非依存的解析によって求められた健康成人の CL/F 及び Vd/F と同程度であった。

サフィナミドの薬物動態パラメータに影響を与える共変量は体重であった。すなわち、CL/F は体重の 0.75 乗に比例して増加し、Vd/F は体重に比例して増加した。また、CL/F 及び Vd/F に対する個体間変動はいずれも 30%未満であり、血漿中濃度に対する個体内変動も 30%未満であった。

表 2.7.2-69 015 試験及び 016 試験のサフィナミド血漿中濃度を解析して求めた母集団薬物動態パラメータ

パラメータ（母集団平均値）［単位］	推定値			
	点推定値	%RSE	95%信頼区間	
CL/F [L/hr]	3.59 ×（体重 / 70）$^{0.75}$	2.67	3.40～3.78	
Vd/F [L]	120 ×（体重 / 70）	4.38	110～130	
K_a [hr^{-1}]	0.582	21.6	0.335～0.829	
個体間変動				CV%
ω^2_{CL}	0.0772	11.2	0.0602～0.0942	CV = 27.8%
ω^2_{Vd}	0.0892	17.2	0.0592～0.119	CV = 29.9%
残差変動				
σ^2_{prop}	0.0885	5.11	0.0796～0.0974	CV = 29.7%

%RSE：パーセントで表した推定値の相対標準誤差 = SE / パラメータ推定値 × 100、
CL/F = 見かけのクリアランス、Vd/F = 見かけの分布容積、K_a = 吸収速度定数、σ^2_{prop} = 比例残余誤差モデル
CL/F 及び Vd/F の参照集団は、体重 70 kg の患者であった。全てのパラメータが対数正規分布すると想定した。

性別がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響の検討（2.7.2.3.4.3）では、女性では男性に比べてサフィナミドの C_{max} 及び AUC が高い傾向が認められた。そのため、性別が薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量となるかを検証したところ、性別はサフィナミド薬物動態に有意な影響を及ぼす因子として検出されなかった。したがって、上記の性差は、女性の平均体重が男性に比べて軽いことで説明できると推測された。

016 試験での最低体重 33 kg 及び最高体重 105 kg の被験者の CL/F の母集団推定値は、体重 70 kg の被験者に比べてそれぞれ 43%低い値及び 36%高い値（2.04 L/hr 及び 4.87 L/hr）であり、Vd/F の母集団推定値は、それぞれ 53%低い値及び 50%高い値（57 L 及び 180 L）であった。観測された最低体重（33 kg）、標準体重（70 kg）及び観測された最高体重（105 kg）のそれぞれの被験者集団でのサフィナミド血漿中濃度推移のシミュレーションを図 2.7.2-38 に示した。

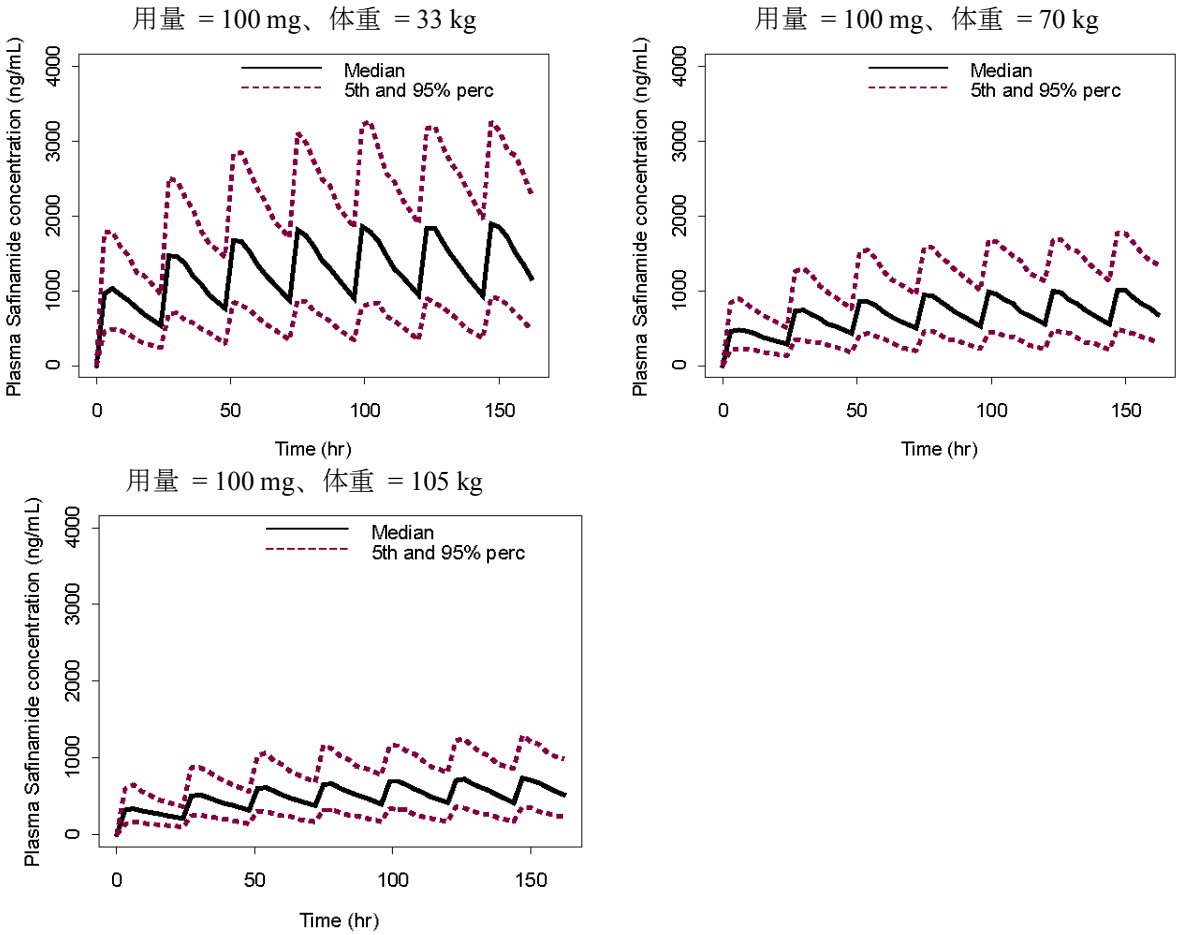


図 2.7.2-38 母集団薬物動態パラメータを利用した体重 33、70 及び 105 kg の被験者集団でのサフィナミド血漿中濃度推移のシミュレーション

2.7.2.3.4 内因性要因

2.7.2.3.4.1 人種

日本人と外国人の薬物動態を比較するため、単回経口投与では、サフィナミド 50 及び 100 mg を日本人に投与した臨床薬理試験（ME2125-1 試験、ME2125-2 試験及び ME2125-5 試験）と、外国人に投与した臨床薬理試験（EMR-022 試験、EMR-021 試験及び 28778 試験）の比較を行った。反復経口投与では、サフィナミド 100 mg を日本人に 1 日 1 回 7 日間投与した試験（ME2125-1 試験）とサフィナミド 100 mg を外国人に 1 日 1 回 6 日間投与した試験（28559 試験）の比較を行った。比較に用いた試験の概要及び人口統計学的データ（性別、人種、年齢及び体重）を表 2.7.2-70（単回投与）及び表 2.7.2-71（反復投与）に示した。

なお、各試験で複数の異なる製剤が使用されているが、これらは溶出試験又はヒト生物学的同等性試験で同等性が確認されている。

表 2.7.2-70 サフィナミド単回経口投与時の薬物動態の人種差の検討に用いた臨床薬理試験の概要及び人口統計学的データ

	日本人				外国人		
試験番号	ME2125-1		ME2125-2	ME2125-5	EMR-022	EMR-021	28778
試験実施国	日本	日本	日本	日本	ドイツ	ドイツ	フランス
試験内容	国内 Phase 1	国内 Phase 1	生物学的同等性	食事の影響	バイオアベイラビリティ、食事の影響	生物学的同等性	ケトコナゾールとの相互作用
用量用法	50 mg 単回	100 mg 単回	50 mg 単回	50 mg 単回	50 mg 単回	100 mg 単回	100 mg 単回
使用製剤	製剤D* 50 mg	製剤D* 100 mg	製剤D* 50 mg 製剤E* 50 mg	申請製剤* 50 mg	製剤D* 50 mg	製剤B* 100 mg 製剤A* 100 mg	製剤A* 100 mg
解析対象群 例数 （男女別）	50 mg 群 n = 8 （男性: 8）	100 mg 群 n = 8 （男性: 8）	製剤D* 群 n = 23 （男性:23） 製剤E* 群 n = 23 （男性:23）	空腹時投与群 n = 8 （男性:8）	空腹時投与群 n = 14 （男性: 7、 女性: 7）	製剤B* 群 n = 29 （男性: 15、女性: 14） 製剤A*群 n = 29 （男性: 15、女性: 14）	サフィナミド 単独投与群 n = 14 （男性: 7、女性: 7）
人種	日本人	日本人	日本人	日本人	白人	白人	白人
年齢 a) (歳)	24.1 (20 - 33)	23.5 (21 - 27)	26.3 (20 - 34)	24.9 (20 - 34)	38.2 (22 - 51)	41.0 (24 - 55)	31.1 (21- 40)
体重 a) (kg)	60.38 (50.8 - 69.5)	66.15 (53.2 - 76.9)	60.79 (48.8 - 75.7)	61.18 (53.0 - 67.7)	70.92 (53.3 - 91.2)	71.46 (48.5 - 91.0)	66.79 (57.0 - 80.0)

a) 平均値及び範囲（最小値－最大値）

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.2-71 サフィナミド反復経口投与時の薬物動態の人種差の検討に用いた臨床薬理試験の概要及び人口統計学的データ

	日本人	外国人
試験番号	ME2125-1	28559
試験実施国	日本	ドイツ
試験内容	国内 Phase 1	QT/QTc 試験
用量用法	100 mg 1 日 1 回 7 日間反復	100 mg 1 日 1 回 6 日間反復
使用製剤	製剤D* 100 mg	製剤A* 100 mg
解析対象群 例数 （男女別）	100 mg 群 n = 8 （男性: 8）	100 mg 群 n = 61 （男性: 32、女性 29）
人種	日本人	白人 b)
年齢 a) (歳)	24.4 (21 - 34)	34.80 (19 - 46)
体重 a) (kg)	59.43 (47.1 - 75.2)	72.26 (52.6 - 96.2)

a) 平均値及び範囲（最小値－最大値）
b) アジア人 1 例を含む

単回投与

サフィナミド50及び100 mgを単回経口投与したときの日本人及び外国人の薬物動態パラメータの比較をそれぞれ表 2.7.2-72 及び表 2.7.2-73 に、薬物動態パラメータの外国人に対する日本人の比を表 2.7.2-74 及び表 2.7.2-75 に示した。

日本人の血漿中サフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、外国人に比べて全ての試験で高い傾向を示した。サフィナミド 50 mg 投与時の日本人の全試験の平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、外国人に比べて 36%及び 19%高かった。サフィナミド 100 mg 投与時の日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、外国人試験 2 試験の平均値に比べ、それぞれ 48%及び 28%高かった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、両投与量ともに日本人と外国人間で顕著な差は認められなかった。

母集団薬物動態解析により、サフィナミドの薬物動態に体重の影響が認められることが示された（2.7.2.3.4.4）ことを考慮し、体重で補正した C_{max}（wn-C_{max}）及び $AUC_{0-\infty}$（wn-$AUC_{0-\infty}$）で同様の比較を行った結果、日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、サフィナミド 50 mg 投与では外国人に比べてそれぞれ 18%及び 3%、100 mg 投与ではそれぞれ 39%及び 20%高い結果となり、その差は体重補正により小さくなった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.2-72 日本人及び外国人にサフィナミド 50 mg を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の比較

人種		日本人				外国人
試験		ME2125-1 試験	ME2125-2 試験 c)	ME2125-5 試験	日本人平均	EMR-022 試験
サフィナミド	C_{max} (ng/mL)	460.32 (366.99～543.67)	439.04 (287.26～668.04)	422.95 (309.10～516.35)	439.61 (287.26～668.04)	322.3 (227.0～421.0)
	wn-C_{max} a) (ng/mL)	395.11 (346.88～462.85)	380.02 (230.02～541.11)	368.35 (279.96～481.68)	380.40 (230.02～541.11)	323.6 (224.7～466.1)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14067.4 (10752.9～19594.9)	11963.4 (8195.4～15661.0)	11652.5 (10378.2～16508.7)	12174.7 (8195.4～19594.9)	10205 (6779～17012)
	wn-$AUC_{0-\infty}$ b) (ng·hr/mL)	12074.7 (9047.8～15787.9)	10355.2 (6484.1～12830.9)	10148.1 (8302.6～12499.4)	10535.0 (6484.1～15787.9)	10248 (7471～15118)
	$t_{1/2}$ (hr)	24.06 (20.90～27.46)	23.04 (19.81～27.73)	24.11 (22.05～25.70)	23.31 (19.81～27.73)	26.2 (20.0～40.8)
	t_{max} (hr)	3.50 (1.00～6.00)	1.00 (1.00～6.00)	1.50 (1.00～5.00)	1.00 (1.00～6.00)	2.5 (2.0～5.0)

t_{max} は中央値（最小値～最大値）、それ以外は幾何平均値（最小値～最大値）

a) 体重 70 kg に換算した C_{max}（wn-C_{max} = C_{max} × 体重 (kg) / 70 (kg)）

b) 体重 70 kg に換算した $AUC_{0-\infty}$（wn-$AUC_{0-\infty}$ = $AUC_{0-\infty}$ × 体重 (kg) / 70 (kg)）

c) 製剤D* 群と 製剤E* 群のデータを合算した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.2-73 日本人及び外国人にサフィナミド 100 mg を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の比較

人種		日本人	外国人		
試験		ME2125-1 試験	28778 試験	EMR-021 試験 c)	外国人平均
サフィナミド	C_{max} (ng/mL)	987.55 (691.85～1316.81)	666.8 (470.1～946.4)	665.3 (396.0～1080.0)	665.6 (396.0～1080.0)
	wn-C_{max} a) (ng/mL)	927.08 (698.77～1176.99)	634.1 (537.3～865.3)	675.3 (514.8～983.0)	667.1 (514.8～983.0)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	24355.1 (21412.8～27643.3)	17305 (12802～22299)	19479 (10177～30035)	19036 (10177～30035)
	wn-$AUC_{0-\infty}$ b) (ng·hr/mL)	22863.9 (20926.4～26349.3)	16455 (13632～19958)	19772 (12631～32616)	19079 (12632～32616)
	$t_{1/2}$ (hr)	22.29 (19.78～26.79)	24.0 (18.3～29.4)	23.3 (16.9～34.8)	23.4 (16.9～34.8)
	t_{max} (hr)	1.00 (1.00～5.00)	1.5 (1.0～6.0)	2.0 (1.0～6.0)	2.0 (1.0～6.0)

t_{max} は中央値（最小値～最大値）、それ以外は幾何平均値（最小値～最大値）
a) 体重 70 kg に換算した C_{max}（wn-C_{max} = C_{max} × 体重 (kg) / 70 (kg)
b) 体重 70 kg に換算した $AUC_{0-\infty}$（wn-$AUC_{0-\infty}$ = $AUC_{0-\infty}$ × 体重 (kg) / 70 (kg)
c) 製剤A*群と　製剤B*　錠群のデータを合算した。

表 2.7.2-74 日本人及び外国人にサフィナミド 50 mg を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の比（日本人／外国人）

試験		ME2125-1 試験/ EMR-022 試験	ME2125-2 試験/ EMR-022 試験	ME2125-5 試験/ EMR-022 試験	日本人平均/ EMR-022 試験
サフィナミド	C_{max}	1.43	1.36	1.31	1.36
	wn-C_{max} a)	1.22	1.17	1.14	1.18
	$AUC_{0-\infty}$	1.38	1.17	1.14	1.19
	wn-$AUC_{0-\infty}$ b)	1.18	1.01	0.99	1.03
	$t_{1/2}$	0.92	0.88	0.92	0.89

a) 体重 70 kg に換算した C_{max}（wn-C_{max} = C_{max} × 体重 (kg) / 70 (kg)
b) 体重 70 kg に換算した $AUC_{0-\infty}$（wn-$AUC_{0-\infty}$ = $AUC_{0-\infty}$ × 体重 (kg) / 70 (kg)

表 2.7.2-75 日本人及び外国人にサフィナミド 100 mg を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の比（日本人／外国人）

試験		ME2125-1 試験 /28778 試験	ME2125-1 試験 /EMR-021 試験	ME2125-1 試験 /外国人平均
サフィナミド	C_{max}	1.48	1.48	1.48
	wn-C_{max} a)	1.46	1.37	1.39
	$AUC_{0-\infty}$	1.41	1.25	1.28
	wn-$AUC_{0-\infty}$ b)	1.39	1.16	1.20
	$t_{1/2}$	0.93	0.96	0.95

a) 体重 70 kg に換算した C_{max}（wn-C_{max} = C_{max} × 体重 (kg) / 70 (kg)
b) 体重 70 kg に換算した $AUC_{0-\infty}$（wn-$AUC_{0-\infty}$ = $AUC_{0-\infty}$ × 体重 (kg) / 70 (kg)

＊新薬情報提供時に置き換えた。

反復投与

サフィナミド 100 mg を反復経口投与したときの日本人及び外国人の最終投与時の薬物動態パラメータの比較及びその外国人に対する日本人の比を表 2.7.2-76 に示した。

サフィナミド 100 mg 反復経口投与したときの日本人 C_{max} 及び AUC_{0-24} は、外国人に比べてそれぞれ 44%及び 41%高かった。体重で補正した C_{max}（wn-C_{max}）及び AUC_{0-24}（wn-AUC_{0-24}）で同様の比較を行った結果、日本人の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、外国人に比べてそれぞれ 14%及び 12%高い結果となり、その差は体重補正により小さくなった。t_{max} は、日本人と外国人間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.2-76 日本人及び外国人にサフィナミド 100 mg を反復経口投与したときの最終投与時のサフィナミドの血漿中薬物動態パラメータの比較及び日本人／外国人比

人種		日本人	外国人	日本人／外国人比
試験		ME2125-1 試験	28559 試験	
サフィナミド	C_{max} (ng/mL)	1773.26 (1234.45～2618.17)	1234 (703～2120)	1.44
	wn-C_{max} a) (ng/mL)	1436.30 (1076.40～1944.93)	1263 (859～1829)	1.14
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	28031.4 (19650.5～41977.9)	19811 (11733～33108)	1.41
	wn-AUC_{0-24} b) (ng·hr/mL)	22704.9 (17897.9～31183.6)	20272 (13446～29754)	1.12
	t_{max} (hr)	1.00 (0.50～6.00)	2.1 (1.1～8.0)	-

t_{max} は中央値（最小値～最大値）、それ以外は幾何平均値（最小値～最大値）
a) 体重 70 kg に換算した C_{max}（wn-C_{max} = C_{max} × 体重(kg) / 70(kg)
b) 体重 70 kg に換算した AUC_{0-24}（wn-AUC_{0-24} = AUC_{0-24} × 体重(kg) / 70(kg)
-：算出せず

代謝物の薬物動態

サフィナミド代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）を測定した日本人の試験（ME2125-1 試験：50 及び 100 mg の単回及び反復経口投与）と外国人の試験（50 mg 単回経口投与：EMR-022 試験、100 mg 単回経口投与：28778 試験、100 mg 反復経口投与：28559 試験）から、代謝物の人種間比較を行った。

日本人及び外国人にサフィナミド 50 及び 100 mg を単回経口投与したときの代謝物の薬物動態パラメータの人種間比較を表 2.7.2-77 及び表 2.7.2-78 に、サフィナミド 100 mg を反復経口投与したときの最終投与時の代謝物の薬物動態パラメータの人種間比較を表 2.7.2-79 に示した。

単回投与及び反復投与ともに、NW-1153 の C_{max} 及び AUC は、外国人に比べて日本人で高く、その差は最大 39%であり、未変化体と類似していた。NW-1689 AG の C_{max} 及び AUC も外国人に比べて日本人で高く、その差は最大 131%高かった。NW-1689 の C_{max} 及び AUC は、人種間で顕著な差はなかった。

以上のように、サフィナミド及び一部の代謝物の C_{max} 及び AUC は、外国人に比べて日本人で僅かに高い傾向が認められた。しかし、その要因の一部には、日本人と外国人間の体重差が起因していると推察され、日本人と外国人間で顕著な薬物動態の人種差はないと考えられた。

表 2.7.2-77 サフィナミド 50 mg を単回経口投与したときのサフィナミド代謝物の血漿中薬物動態パラメータの人種間比較

人種		日本人	外国人	日本人／外国人比
試験		ME2125-1 試験	EMR-022 試験	
NW-1153	C_{max} (ng/mL)	46.54 (34.05 - 63.36)	37.2 (25.1 - 49.2)	1.25
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1434.0 (1250.0 - 1830.9)	1057 (856 - 1390)	1.36
	$t_{1/2}$ (hr)	28.43 (22.07 - 37.05)	20.5 (12.9 - 31.9)	1.39
	t_{max} (hr)	1.00 (1.00 - 2.00)	1.50 (1.00 - 8.00)	-
NW-1689	C_{max} (ng/mL)	239.46 (175.18 - 285.72)	223.9 (168.0 - 343.0)	1.07
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	12692.1 (10204.3 - 14287.3)	12296 (8263 - 24924)	1.03
	$t_{1/2}$ (hr)	26.35 (23.77 - 32.72)	31.1 (22.9 - 48.1)	0.85
	t_{max} (hr)	10.00 (8.00 - 12.00)	12.00 (8.00 - 24.00)	-
NW-1689 AG	C_{max} (ng/mL)	66.03 (51.02 - 82.09)	54.5 (37.7 - 132.0)	1.21
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	3272.3 (2753.0 - 4486.1)	1890 (1289 - 3904)	1.73
	$t_{1/2}$ (hr)	26.76 (24.71 - 31.87)	27.3 (18.2 - 41.5)	0.98
	t_{max} (hr)	10.00 (10.00 - 12.00)	12.00 (6.00 - 24.00)	-

t_{max} は中央値（最小値－最大値）、それ以外は幾何平均値（最小値－最大値）
-：算出せず

表 2.7.2-78 サフィナミド 100 mg を単回経口投与したときのサフィナミド代謝物の血漿中薬物動態パラメータの人種間比較

人種		日本人	外国人	日本人／外国人比
試験		ME2125-1 試験	28778 試験	
NW-1153	C_{max} (ng/mL)	99.52 (59.89 - 139.02)	73.4 (57.6 - 109.5)	1.36
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2513.4 (1982.6 - 3216.1)	1813 (1346 - 2372)	1.39
	$t_{1/2}$ (hr)	24.41 (22.17 - 28.55)	19.5 (15.8 - 24.9)	1.25
	t_{max} (hr)	1.00 (1.00 - 3.00)	1.0 (0.5 - 6.0)	-
NW-1689	C_{max} (ng/mL)	444.58 (239.35 - 793.83)	471.9 (296.0 - 781.0)	0.94
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	21638.0 (10949.0 - 41464.6)	21660 (13949 - 42750)	1.00
	$t_{1/2}$ (hr)	24.69 (22.38 - 27.99)	25.3 (20.7 - 37.7)	0.98
	t_{max} (hr)	11.00 (8.00 - 24.00)	10.0 (4.0 - 12.0)	-
NW-1689 AG	C_{max} (ng/mL)	119.98 (80.60 - 149.45)	60.8 (40.0 - 98.0)	1.97
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	5502.5 (4276.6 - 6793.0)	2384 (1272 - 4168)	2.31
	$t_{1/2}$ (hr)	26.39 (22.02 - 30.48)	26.5 (18.4 - 46.1)	1.00
	t_{max} (hr)	10.00 (8.00 - 24.00)	12.0 (2.0 - 36.0)	-

t_{max} は中央値（最小値－最大値）、それ以外は幾何平均値（最小値－最大値）
-：算出せず

表 2.7.2-79 サフィナミド 100 mg を反復経口投与したときの最終投与時のサフィナミドの代謝物の血漿中薬物動態パラメータの人種間比較

人種		日本人	外国人	日本人／外国人比
試験		ME2125-1 試験	28559 試験	
NW-1153	C_{max} (ng/mL)	156.62 (133.95 - 178.89)	121.2 (64.1 - 166)	1.29
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	2643.2 (2101.6 - 3135.9)	2000 (1167 - 2660)	1.32
	t_{max} (hr)	2.00 (1.00 - 3.00)	1.3 (1.1 - 8.0)	-
NW-1689	C_{max} (ng/mL)	1255.23 (674.31 - 2349.57)	1149 (481 - 6170)	1.09
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	26731.8 (13741.6 - 52265.0)	23274 (9727 - 138730)	1.15
	t_{max} (hr)	8.00 (3.00 - 12.00)	8.0 (2.1 - 24.0)	-
NW-1689 AG	C_{max} (ng/mL)	271.84 (225.02 - 364.18)	297.7 (89.2 - 738)	0.91
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	5375.2 (4437.1 - 7678.6)	3787 (473 - 10711)	1.42
	t_{max} (hr)	5.00 (4.00 - 10.00)	8.0 (0.0 - 12.0)	-

t_{max} は中央値（最小値－最大値）、それ以外は幾何平均値（最小値－最大値）
-：算出せず

2.7.2.3.4.2 年齢

平均的なパーキンソン病患者の年齢である健康高齢者（平均年齢 57 歳（53～61 歳））でサフィナミド単回経口投与時の薬物動態を検討した試験（IPAS-254 試験）と健康成人（EMR-022 試験、平均年齢 38.2 歳（22～51 歳））の試験結果を比較した（表 2.7.2-80）。

高齢者に臨床用量付近である 0.6 mg/kg（平均体重 71 kg 換算で 42.6 mg）を単回経口投与したときの dn-C_{max} 及び dn-$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 5.08 ng/mL/mg 及び 177.6 ng·hr/mL/mg であり、健康成人に 50 mg を単回経口投与（EMR-022 試験）したときの用量補正した C_{max}（dn-C_{max}）及び $AUC_{0-\infty}$（dn-$AUC_{0-\infty}$）に比べて、それぞれ 21%及び 13%低かったが、臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

また、母集団薬物動態解析により年齢を共変量として検討したところ、サフィナミドの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった〔5.3.3.5-01〕。

表 2.7.2-80 高齢者及び健康成人にサフィナミドを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの比較

被験者	高齢者 (IPAS-254 試験)	健康成人 (EMR-022 試験)[1)]	高齢者／健康成人比
用量	42.6 mg[2)] (600 μg/kg)	50 mg	-
n	6	14	
年齢 （歳）	57 (53～61)	38.2 (22～51)	-
t_{max} (hr)	4.00 (1.00～6.00)	2.5 (2.0～5.0)	-
C_{max} (ng/mL)	216.28 (159.22～311.42)	322.3 (227.0～421.0)	-
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	5.08 (3.74～7.31)	6.45 (4.54～8.42)	0.79
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	7565.46 (5198.89～11049.04)	10205 (6779～17012)	-
dn-$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL/mg)	177.6 (122.0～259.4)	204.1 (135.6～340.2)	0.87
$t_{1/2}$ (hr)	31.99 (28.07～34.67)	26.2 (20.0～40.8)	-

幾何平均値（範囲）、年齢は算術平均値（範囲）、t_{max} は中央値（範囲）
1) 空腹時投与群の結果
2) 平均体重 71 kg より算出
－：算出せず

2.7.2.3.4.3 性別

男女が組み入れられた以下の臨床薬理試験 3 試験で、男女間の薬物動態パラメータを比較した。

- EMR-022 試験（食事の影響試験）：空腹時経口投与群
- 28778 試験（ケトコナゾールの相互作用試験）：サフィナミド単独投与群
- 28559 試験（QT/QTc 試験）：100 mg 及び 350 mg 反復投与群

サフィナミドを単回及び反復経口投与したときの男女間の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2-81 に示した。

女性のサフィナミドの C_{max} 及び AUC は、男性に比べ C_{max} で最大 27%、AUC で最大 25%高かった。体重補正した値（wn-C_{max} 及び wn-AUC、70 kg に換算）は、男女間で大きな差はなかったことから、この性差の要因は体重差であり、サフィナミドの薬物動態に本質的な性差はないと考えられた。

また、母集団薬物動態解析により性別を共変量として検討したところ、サフィナミドの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった〔5.3.3.5-01〕。

表 2.7.2-81 サフィナミドを単回及び反復経口投与したときの男女間の薬物動態パラメータの比較

単回投与						
試験	EMR-022 試験			28778 試験		
用量	50 mg			100 mg		
性別（例数）	男性（n = 7）	女性（n = 7）	女性/男性	男性（n = 7）	女性（n = 7）	女性/男性
体重 a)（kg）	76.5（69.3～91.2）	65.3（53.3～77.5）	0.85	68.1（61.0～72.0）	65.4（57.0～80.0）	0.96
t_{max} b)（hr）	2.5（2.0～3.0）	3.0（2.0～5.0）	-	1.5（1.0～6.0）	1.5（1.0～2.0）	-
C_{max} c)（ng/mL）	286.3（227.0～365.0）	362.8（313.0～421.0）	1.27	658.3（578.7～925.7）	675.5（470.1～946.4）	1.03
wn-C_{max} c)（ng/mL）	312.9	338.4	1.08	640.4	631.1	0.99
AUC_{0-t} c)（ng·hr/mL）	8773（6584～12620）	10972（7769～16737）	1.25	16973（15380～19137）	16601（12398～21239）	0.98
wn-AUC_{0-t} c)（ng·hr/mL）	9588	10235	1.07	16512	15510	0.94
$t_{1/2}$ c)（hr）	26.4（21.1～34.9）	25.9（20.0～40.8）	-	24.2（20.7～27.7）	23.8（18.3～29.4）	-
反復投与						
試験	28559 試験					
用量	100 mg			350 mg		
性別	男性（n = 32）	女性（n = 29）	女性/男性	男性（n = 31）	女性（n = 27）	女性/男性
体重 a)（kg）	78.2（61.6～96.2）	65.9（52.6～87.9）	0.84	79.6（63.0～112.0）	63.4（52.0～76.4）	0.80
t_{max} b)（hr）	2.1（1.1～8.0）	3.0（1.1～6.4）	-	2.1（1.1～6.0）	2.2（1.1～6.0）	-
C_{max} c)（ng/mL）	1114.3（703.0～1480.0）	1381.7（992.0～2120.0）	1.24	4454.0（2920.0～6720.0）	5435.8（4020.0～7550.0）	1.22
wn-C_{max} c)（ng/mL）	1245.1	1300.4	1.04	5067.9	4924.4	0.97
AUC_{0-24} c)（ng·hr/mL）	18301（11733～23843）	21622（14436～33108）	1.18	70161（48503～104287）	86292（60498～132378）	1.23
wn-AUC_{0-24} c)（ng·hr/mL）	20449	20350	1.00	79832	78174	0.98

a) 算術平均値（最小値～最大値）
b) 中央値（最小値～最大値）
c) 幾何平均値（最小値～最大値）
wn-C_{max}、wn-AUC_{0-t}、wn-AUC_{0-24}：体重 70 kg あたりに換算した値。平均体重から算出した。
－：算出せず

2.7.2.3.4.4 体重

サフィナミドの薬物動態に及ぼす体重の影響について、母集団薬物動態解析により検討した。体重はサフィナミドの薬物動態に影響を与える共変量であり、サフィナミドの CL/F は体重の 0.75 乗に比例して増加し、また、Vd/F は体重に比例して増加する関係にあった。016 試験の最低体重 33 kg 及び最高体重 105 kg の被験者での CL/F の母集団推定値は、体重 70 kg の被験者に比べてそれぞれ 43%低

い値及び36%高い値（2.04及び4.87 L/hr）であり、Vd/Fの母集団推定値は、それぞれ53%低い値及び50%高い値（57及び180 L）であった（2.7.2.3.3.9）。

以上より、サフィナミドの血漿中濃度は、体重の増加に伴い減少することが示唆されたが、サフィナミドの臨床効果及び安全性に明確な用量相関性はないことから、体重による用量調節は不要と考えられた。

2.7.2.3.4.5 肝機能障害

サフィナミドは大部分が代謝により消失する薬剤であることから、肝機能の低下がサフィナミド及び代謝物の薬物動態に影響を及ぼすことが予想される。そのため、肝機能正常者、軽度肝機能低下者（Child-Pugh A）及び中等度肝機能低下者（Child-Pugh B）にサフィナミド50 mgを単回経口投与したときの薬物動態を比較した（28696試験）。

サフィナミド及び代謝物の薬物動態パラメータの肝機能正常者に対する肝機能低下者の比を表2.7.2-82に示した。

軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドのC_{max}は、肝機能正常者と比較して大きな差は認められなかった（それぞれ肝機能正常者に比べ4.6%及び1.8%の低下）が、$t_{1/2}$は肝機能障害の程度に伴って延長し（肝機能正常者：26.80時間、軽度肝機能低下者：31.47時間、中等度肝機能低下者：46.53時間）、軽度及び中等度肝機能低下者の$AUC_{0-\infty}$は、肝機能正常者と比較して、それぞれ32%及び82%増加した。

肝機能低下は、代謝物のNW-1689及びNW-1153の薬物動態にも影響した。主要代謝物であるNW-1689のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、肝機能正常者に比べ、軽度肝機能低下者ではそれぞれ32%及び26%、中等度肝機能低下者ではそれぞれ38%及び10%低下した。NW-1153は、肝機能正常者に比べ、C_{max}は減少（軽度肝機能低下者：15%減少、中等度肝機能低下者：31%減少）したが、AUC_{0-t}は増加（軽度肝機能低下者：9%増加、中等度肝機能低下者：69%増加）した。

表 2.7.2-82 サフィナミド及び代謝物の薬物動態パラメータの肝機能正常者に対する肝機能低下者の比（28696試験）

パラメータ	比	点推定値	90%信頼区間
サフィナミド			
C_{max}	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	95.40%	70.80%～128.54%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	98.16%	72.85%～132.27%
$AUC_{0-\infty}$	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	132.14%	111.81%～156.16%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	182.01%	154.01%～215.10%
NW-1689			
C_{max}	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	68.38%	43.53%～107.43%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	61.88%	39.39%～97.21%
$AUC_{0-\infty}$	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	74.00%	44.26%～123.73%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	89.62%	53.60%～149.84%
NW-1153			
C_{max}	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	85.40%	65.11%～112.01%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	69.10%	52.69%～90.63%
AUC_{0-t}	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	108.53%	72.60%～162.26%
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	168.58%	112.76%～252.03%

2.7.2.3.4.6 腎機能障害

腎機能正常者（eGFR > 90 mL/分）、中等度腎機能低下者（eGFR 30～59 mL/分）及び重度腎機能低下者（eGFR < 30 mL/分で血液透析を必要としない）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較した（EMR-025 試験）。

サフィナミド及び代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の腎機能正常者に対する腎機能低下者の比を表 2.7.2-83 に示した。

中等度腎機能低下者及び重度腎機能低下者のサフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者と比較して大きな差はなく（最大で 6%の増加）、腎機能低下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。

腎機能低下者の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者に比べて高かった。特に大きな影響が認められたのは NW-1689 AG であり、$AUC_{0-\infty}$ は正常腎機能者の約 4～5 倍、C_{max} は約 3～4 倍であった。NW-1689 及び NW-1153 への腎機能低下の影響は、NW-1689 AG に比べて小さく、腎機能低下者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、正常腎機能者の約 1.2～1.8 倍の範囲であった。

表 2.7.2-83 サフィナミド及び代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の腎機能正常者に対する腎機能低下者の比（EMR-025 試験）

パラメータ	比	点推定値	90%信頼区間
サフィナミド			
C_{max}	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	104.09%	88.04%～123.07%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	100.32%	83.93%～119.91%
$AUC_{0-\infty}$	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	103.40%	87.95%～121.57%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	106.05 %	89.26%～126.01%
NW-1153			
C_{max}	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	131.80%	109.08%～159.26%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	139.56%	114.09%～170.72%
$AUC_{0-\infty}$	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	173.52%	140.08%～214.94%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	178.94%	142.46%～224.77%
NW-1689			
C_{max}	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	119.21%	84.20%～168.77%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	136.21%	94.06%～197.25%
$AUC_{0-\infty}$	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	143.31%	98.23%～209.06%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	130.50%	87.28%～195.11%
NW-1689 AG			
C_{max}	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	289.39%	222.05%～377.15%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	366.73%	276.59%～486.26%
$AUC_{0-\infty}$	中等度腎機能低下者／腎機能正常者	428.86%	301.14%～610.75%
	重度腎機能低下者／腎機能正常者	463.84%	318.29%～675.95%

2.7.2.3.5 外因性要因

2.7.2.3.5.1 薬物相互作用

In vitro による検討から、サフィナミドは、代謝に CYP3A4 が関与し、CYP1A2 阻害能及び誘導能、並びに CYP3A4 の誘導能を示すこと、また、BCRP トランスポーターを阻害することが示唆されている。したがって、これら代謝酵素及びトランスポーターが関与する薬物相互作用の検討を目的とした臨床薬理試験により、薬物相互作用発現の可能性を考察した。また、パーキンソン病治療で併用が予想される薬剤との薬物相互作用についても考察した。

2.7.2.3.5.1.1 CYP1A2 に関する薬物相互作用

サフィナミドの CYP1A2 の阻害能及び誘導能を評価するため、CYP1A2 の基質であるカフェインの薬物動態に対するサフィナミド単回及び反復経口投与での併用の影響を検討した（EMR-026 試験）。

カフェイン単独投与時の AUC_{0-t} に対するサフィナミド単回又は反復併用投与の影響を表 2.7.2-84 に示した。

サフィナミド単回併用投与により、カフェインの AUC_{0-t} は、単独投与に比べて 30%増加したが、サフィナミド反復投与時の併用では 13%の増加であり、その影響の程度は小さくなった。これは、サフィナミド単回投与時には弱い CYP1A2 阻害作用が現れたのに対し、反復投与では CYP1A2 阻害作用に加え、弱い誘導作用が寄与したため、サフィナミド併用の影響が小さくなったと推察された。カフェインの C_{max} に対するサフィナミド併用の影響は、単回投与では認められず、反復投与でも 7%の増加であり、その程度は小さかった。

以上より、サフィナミドは弱い CYP1A2 阻害及び誘導作用を示す可能性が示唆されたが、その程度は小さく、CYP1A2 の基質である薬剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。なお、サフィナミドとの併用が想定されるロピニロールは CYP1A2 により代謝されるが、ロピニロールの血漿中濃度はサフィナミド併用により影響を受けなかった（2.7.2.3.5.1.4）ことも、サフィナミドの CYP1A2 阻害及び誘導作用が弱いことを示唆する結果であると考えられた。

表 2.7.2-84 カフェイン単独投与時の AUC_{0-t} に対するサフィナミド単回又は反復併用投与の影響（EMR-026 試験）

Day	投与	AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均値（ng·hr/mL）	比（90%信頼区間）	
Day -2	カフェイン単独投与	44934		
Day 1	カフェイン ＋ サフィナミド単回併用投与	58396	Day 1 / Day -2	130.0% (124.7%～135.5%)
Day 14	カフェイン ＋ サフィナミド反復併用投与	50789	Day 14 / Day -2	113.0% (100.3%～127.4%)

2.7.2.3.5.1.2 CYP3A4 に関する薬物相互作用

CYP3A4 阻害剤がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響について、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（28778 試験）から、また、CYP3A4 誘導剤がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響について、てんかん患者での抗てんかん薬とサフィナミドを併用したときのサフィナミドの血中濃度（010 試験）から考察した。また、サフィナミドの CYP3A4 誘導作用が他剤の薬物動態に及ぼす影響を CYP3A4

の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験（EMR-026 試験）で確認し、加えて、QT/QTc 試験（28559 試験）での尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比から考察した。

ケトコナゾールによる CYP3A4 阻害の影響

サフィナミド単独投与時に対するケトコナゾール併用時のサフィナミド及び代謝物の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2-85 に示した。

ケトコナゾール併用投与時のサフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、サフィナミド単独投与時に比べてそれぞれ 6.6%及び 12.9%増加したが、その影響の程度は小さかった。代謝物の NW-1153 及び NW-1689 の薬物動態もケトコナゾール併用による影響は僅かであり（最大で 18.5%の増加）、NW-1689 AG は併用の影響はなかった【表 2.7.6.14-7】。

表 2.7.2-85 サフィナミド単独投与時に対するケトコナゾール併用時のサフィナミド及び代謝物の薬物動態パラメータの比較（28778 試験）

パラメータ	サフィナミド	NW-1153	NW-1689
	最小二乗幾何平均値の比（ケトコナゾール併用／サフィナミド単独） (90%信頼区間)		
C_{max} (ng/mL)	106.6% (101.0%～112.4%)	89.2% (83.6%～95.2%)	112.5% (108.1%～117.1%)
$AUC_{0-\infty}$(ng·hr/mL)	112.9% (109.8%～116%)	107.6% (104.1%～111.2%)	118.5% (111.5%～126.0%)

抗てんかん薬による CYP3A4 誘導の影響

CYP3A4 の誘導剤がサフィナミドの薬物動態に及ぼす影響を厳密に検討した薬物相互作用試験は実施していないが、てんかん患者を対象とした臨床試験（010 試験）で、CYP3A4 を誘導する抗てんかん薬（フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン及びオクスカルバゼピン）を長期投与している患者にサフィナミドを併用したときの血中濃度から考察した（5.3.5.4-03、CSR Appendix 6）。

010 試験では、抗てんかん薬と併用でサフィナミドを 50 mg から 300 mg まで 2 週間ごとに漸増投与（0～2 週：50 mg、2～4 週：100 mg、4～6 週：200 mg、6～12 週：300 mg）し、2、4、6、8 及び 12 週でのサフィナミドのトラフ濃度を検討した。また、4 週には投与前、投与 3、6、12 及び 24 時間後に採血を実施し、AUC を算出した。CYP3A4 を誘導する抗てんかん薬（フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン及びオクスカルバゼピン：誘導群）と CYP3A4 の誘導しない抗てんかん薬の服用患者（非誘導群）間で薬物動態を比較した。

用量補正した全トラフ値の平均値は、誘導群で 7.64 ng/mL/mg、非誘導群で 11.20 ng/mL/mg であり、誘導群では非誘導群に比べて低かったが、有意差は認められなかった。また、4 週（サフィナミド 200 mg）でのサフィナミドの AUC は、誘導群では 31673 ng·hr/mL、非誘導群では 49042 ng·hr/mL であり、トラフ値と同様の傾向を示した。

しかしながら、本試験は予備的な試験であり、試験中一貫して使用された薬剤の用量についての情報が少なかったため、CYP3A4 誘導剤の影響を厳密に検討することは、本結果のみからでは困難であると考えられた。

サフィナミドによる CYP3A4 誘導の影響

サフィナミドの CYP3A4 誘導作用による影響を CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの併用試験により検討した。

ミダゾラム単独投与時に対するサフィナミド反復投与時のミダゾラムの AUC_{0-t} への影響を表 2.7.2-86 に示した。

サフィナミド反復投与時のミダゾラムの併用では、ミダゾラムの C_{max} はミダゾラム単独投与に比べてほとんど変化しなかったが（2%の減少）、AUC_{0-t} は 20%減少した。これは、サフィナミドが臨床用量（100 mg）で CYP3A4 を弱く誘導したことによると考えられた。

表 2.7.2-86 ミダゾラム単独投与時に対するサフィナミド反復投与併用時のミダゾラムの AUC_{0-t} への影響（EMR-026 試験）

Day	投与	AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均値（ng·hr/mL）	比（90%信頼区間）	
Day -2	ミダゾラム単独投与	80.4		
Day 14	ミダゾラム ＋ サフィナミド併用投与	64.4	Day 14 / Day -2	80.0% (69.2%～92.6%)

QT/QTc 試験（28559 試験）では、サフィナミドの CYP3A4 の誘導能を検討するために、プラセボ群、サフィナミド 100 mg 群及びサフィナミド 350 mg 群の尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を検討した。

サフィナミド 100 mg 及び 350 mg 並びにプラセボ投与時のベースライン（投与前）からの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の変動の比較を表 2.7.2-87 に示した。

ベースラインからの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の変動のプラセボ群に対する比は、サフィナミド 100 mg 群が 1.11 倍、サフィナミド 350 mg 群が 1.08 倍と大きな変動はなく、サフィナミドによる CYP3A4 の誘導を示唆する結果は得られなかった。

表 2.7.2-87 サフィナミド 100 mg 及び 350 mg 並びにプラセボ投与時のベースライン（投与前）からの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比の変動の比較（28559 試験）

比較	統計量	n	推定値	95%信頼区間	p 値
投与群					
サフィナミド 100 mg 群	幾何平均値	28	0.93	0.82～1.06	-
サフィナミド 350 mg 群	幾何平均値	27	0.91	0.80～1.04	-
プラセボ群	幾何平均値	27	0.84	0.74～0.97	-
比較					
サフィナミド 100 mg 群／プラセボ群	比	-	1.11	0.92～1.34	0.267
サフィナミド 350 mg 群／プラセボ群	比	-	1.08	0.89～1.31	0.414

単位：倍

対数変換後の値を用いて ANOVA 解析を実施し、得られた結果を逆対数値で示した。

まとめ

サフィナミドの代謝にはCYP3A4が関与するため、CYP3A4阻害剤（ケトコナゾール）によりサフィナミドの血漿中濃度の増加が認められたが、その程度は僅かであり、臨床的に問題となる影響ではないと考えられた。

サフィナミドの代謝には、NW-1153が生成される経路（アミド加水分解）と主要な血中代謝物であるNW-1689への経路（*N*-脱アルキル化）の2つの代謝経路が存在する。In vitro代謝試験の結果から、NW-1689の生成経路の最初の段階にはCYP3A4が主に関与するのに対し、NW-1153の生成には非特異的細胞質アミダーゼが関与すること、また、NW-1153はさらにNW-1689へと代謝されることが明らかとなっている（2.7.2.3.3.3）。したがって、CYP3A4阻害剤の併用がサフィナミドの薬物動態に大きな影響を及ぼさない理由は、サフィナミドの代謝が単一代謝経路ではないためであると考えられた。

CYP3A4を誘導する抗てんかん薬との併用時には、サフィナミドの血漿中濃度の低下傾向が認められたが、その程度は小さく、臨床的に問題となる影響ではないと考えられた。

ミダゾラムとサフィナミドの併用試験では、ミダゾラムの血漿中濃度は僅かに低下したことから、サフィナミドによるCYP3A4誘導が示唆された。一方、尿中6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の検討からは、CYP3A4の誘導を示唆する結果は得られなかった。以上より、サフィナミドは弱いCYP3A4誘導作用を示すが、CYP3A4の基質である薬剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.5.1.3 薬物トランスポーターに関する薬物相互作用

サフィナミドの単回投与が、BCRPの基質であるジクロフェナクの薬物動態及ぼす影響について検討した（CRO-296試験）。さらに、BCRPの基質特異性がより高いロスバスタチンを用いて、サフィナミドが定常状態でのロスバスタチンの薬物動態への影響も検討した（CRO-318試験）。

ジクロフェナクのC_{max}及びAUC_{0-t}に対するサフィナミド単回併用投与の影響を表 2.7.2-88に示した。

サフィナミド単回併用投与により、ジクロフェナクのC_{max}及びAUC_{0-t}は、単独投与に比べてそれぞれ9.6%及び4.8%増加したが、その影響の程度は小さかった。

表 2.7.2-88 ジクロフェナクのC_{max}及びAUC_{0-t}に対するサフィナミド単回併用投与の影響（CRO-296試験）

ジクロフェナク		幾何平均値比	
比較	パラメータ	点推定値	90%信頼区間
サフィナミド + ジクロフェナク併用投与／ジクロフェナク単独投与（n = 22）	C_{max}	109.61%	85.37%～140.74%
	AUC_{0-t}	104.84%	96.40%～114.02%

ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-t}に対するサフィナミド反復投与（定常状態）の影響を表 2.7.2-89に示した。

サフィナミド反復投与時の併用により、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-t}は、単独投与に比べてそれぞれ29%及び21%増加した。

表 2.7.2-89 ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対するサフィナミド反復投与（定常状態）の影響（CRO-318 試験）

ロスバスタチン		幾何平均値比	
比較	パラメータ	点推定値	90%信頼区間
サフィナミド + ロスバスタチン併用投与／ロスバスタチン単独投与（n=24）	C_{max}	129.08%	114.17%～145.93%
	AUC_{0-t}	120.54%	109.67%～132.50%

以上より、サフィナミドは弱い BCRP 阻害作用を示す可能性が示唆されたが、その影響の程度は小さく、BCRP の基質である薬剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.5.1.4 併用が予想される薬剤との薬物相互作用

レボドパ

サフィナミドはレボドパとの併用により臨床使用される。そのため、健康高齢者（EMR-027 試験）及びパーキンソン病患者（28780 試験）を対象として、サフィナミド単回経口投与時及び反復経口投与の定常状態でのレボドパの薬物動態への影響を検討した。

レボドパ／プラセボ併用時とレボドパ／サフィナミド併用時の比較について、健康高齢者での結果を表 2.7.2-90 に、パーキンソン病患者での結果を表 2.7.2-91 に示した。

サフィナミド併用によりレボドパの C_{max} 及び AUC は、健康高齢者ではそれぞれ 12.3%及び 2.3%減少、パーキンソン病患者ではそれぞれ 0.6%及び 7.2%減少したが、その影響は僅かであった。パーキンソン病患者で検討したレボドパの代謝物である HVA に対する影響も僅かであった。これらの結果は、in vitro でサフィナミドがレボドパの各種代謝経路の阻害を示さない結果（表 2.7.2-65）を反映するものと考えられた。

以上より、サフィナミドは、レボドパの薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2-90 健康高齢者の Day 1 及び Day 6 のレボドパ C_{max} 及び AUC_{0-8} に対するサフィナミド併用の影響（EMR-027 試験）

パラメータ		単位	最小二乗幾何平均値		比 (A)／(B)	90%信頼区間
			レボドパ + サフィナミド(A) (n = 24)	レボドパ + プラセボ(B) (n = 24)		
Day 1	C_{max}	ng/mL	1197	1150	104.1%	94.1%～115.1%
	AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2054.3	1968.1	104.4%	99.6%～109.4%
Day 6	C_{max}	ng/mL	1652	1883	87.7%	77.6%～99.1%
	AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2891.1	2958.1	97.7%	93.3%～102.4%

表 2.7.2-91 パーキンソン病患者の Day 1 及び Day 6 のレボドパ C_{max} 及び AUC_{0-6} に対するサフィナミド併用の影響（28780 試験）

パラメータ		単位	最小二乗幾何平均値		比 (A)／(B)	90%信頼区間
			レボドパ + サフィナミド(A) (n = 23)	レボドパ + プラセボ(B) (n = 23)		
Day 1	C_{max}	ng/mL	974.895	950.327	102.6%	88.6%～118.8%
	AUC_{0-6}	ng·hr/mL	1999.9	1734.8	115.3%	95.3%～139.5%
Day 6	C_{max}	ng/mL	944.322	950.325	99.4%	77.9%～126.8%
	AUC_{0-6}	ng·hr/mL	1792.2	1931.6	92.8%	82.1%～104.8%

ロピニロール

パーキンソン病治療で併用が想定されるロピニロールとの薬物相互作用は、ドパミンアゴニスト併用による臨床試験（MOTION 試験）の血中濃度から考察した（5.3.5.1-08、CSR Appendix 16.5.1）。

MOTION 試験では、被験者 210 名に併用パーキンソン病治療薬としてロピニロールを投与した（プラセボ群：n = 65、サフィナミド 100 mg/日群：n = 73、サフィナミド 50 mg/日群：n = 72）。被験者 210 名中 100 名の検体に安定性の問題があったため、110 名（プラセボ群 n = 33、サフィナミド 100 mg/日群 n = 38、サフィナミド 50 mg/日群 n = 39）の計 488 検体でロピニロール濃度を測定した。

以下の基準を満たした被験者からのデータを使用して、薬物相互作用の可能性を検討した。

- ベースライン時、治験薬初回投与前（Visit 2.00）、投与 5 時間後（Visit 2.50）、及び Week 4（Visit 4.24）から Week 24（Visit 8.8）の規定来院時のロピニロール濃度値が利用可能な被験者（群を問わない）
- 治験実施計画書組入れ基準どおり、ベースライン来院前に安定用量のロピニロール投与を受けていた被験者
- 少なくとも最終観察来院までロピニロールの 1 日用量に変化がなかった被験者
- 少なくとも最終観察来院までパーキンソン病の薬物療法に変化がなかった被験者

46 名が上記基準を満たした（プラセボ群：n=16、サフィナミド 100 mg/日群：n = 16、サフィナミド 50 mg/日群：n = 14）。

Visit 2.00、2.50 及び最終観察を通じ、3 群（プラセボ群、サフィナミド 50 mg/日群、サフィナミド 100 mg/日群）間でロピニロール濃度に有意な差は認められず、サフィナミドがロピニロールの薬物動態に影響を及ぼさないと推察された。

2.7.2.3.6 薬力学

2.7.2.3.6.1 MAO-B 阻害

複数の臨床薬理試験で、臨床用量を含むサフィナミド低用量から高用量までの血小板 MAO-B 活性の阻害能を検討した（付録 表 2.7.2-93）。

外国人健康成人に低用量（25～150 µg/kg）のサフィナミドを単回経口投与した 2 試験（IPAS-215 試験、IPAS-231 試験）で血小板 MAO-B 阻害活性を検討した。サフィナミド投与後の血小板 MAO-B 活性は、ベースライン（投与前）と比較して用量及び時間依存的な低下が認められた。いずれの用量でも、投与 2～6 時間後の阻害が最も顕著であった。75 µg/kg 群及び 150 µg/kg 群（70 kg 換算でそれ

ぞれ 5.25 及び 10.5 mg 相当）での血小板 MAO-B 活性阻害率は、最大でそれぞれ 66%及び 75%であった。25、50 及び 75 µg/kg（70 kg 換算でそれぞれ 1.75、3.5 及び 5.25 mg 相当）投与では、24 時間後に MAO-B 活性は回復する傾向が見られたが、150 µg/kg（70 kg 換算で 10.5 mg 相当）投与では、投与 24 時間後でも血小板 MAO-B 活性はベースラインと比べて有意な差があった。

55～65 歳の外国人健康高齢者に、より高用量の 300 及び 600 µg/kg（70 kg 換算でそれぞれ 21 及び 42 mg 相当）を単回経口投与した試験（IPAS-254 試験）では、血小板 MAO-B 阻害活性は投与 3～12 時間後に最大（阻害率はそれぞれ 84%及び 92%）となった。MAO-B 活性の有意な低下は投与 10 及び投与 20 分後から認められ、いずれの用量でも投与 120 時間後まで持続した。600 µg/kg 投与時の MAO-B 活性は、投与 168 時間後にはほぼ完全に回復した。

臨床用量付近であるサフィナミド 50、100 及び 200 mg を日本人健康成人に単回及び反復経口投与した試験（ME2125-1 試験）では、単回投与では 50 mg で投与 2 時間後、100 及び 200 mg では投与 1 時間後で血小板 MAO-B 活性は 100%阻害された。その後、50 mg では投与 48 時間後まで、100 及び 200 mg では投与 72 時間後まで 100%の阻害が維持されたが、投与 168 時間後では、50、100 及び 200 mg で血小板 MAO-B 活性はそれぞれ 50.5%、46.6%及び 20.8%に回復した（図 2.7.2-3）。反復投与では、いずれの投与量とも最終投与 72 時間後まで 100%の阻害が維持されたが、最終投与 168 時間後では、50、100 及び 200 mg で血小板 MAO-B 活性はそれぞれ 52.9%、26.8%及び 23.8%に回復した（図 2.7.2-4）。

臨床用量よりさらに高用量の外国人健康成人への単回経口投与試験（IPAS-194 試験）では、サフィナミド 2.5、5.0 及び 10.0 mg/kg（70 kg 外国人換算でそれぞれ 175、350 及び 700 mg 相当）投与 60 分後には血小板 MAO-B 活性はほぼ完全に阻害され、投与 48 時間後まで維持された。さらにこの試験では、MAO-B 活性の阻害を MAO-B の基質である PEA の尿中排泄量測定によっても検討し、投与後 0～24 時間及び 24～48 時間中の PEA 排泄量が、投与前の値に比べて増加することを確認した。併せて MAO-A 阻害活性の指標として MHPG の血漿中濃度を測定したが、サフィナミドの最高用量（10 mg/kg）での MHPG 濃度はプラセボと比較して変化がなかった。また、パーキンソン病患者を対象にした 0.25 mg/kg/日（70 kg 換算で 17.5 mg 相当）から 200 mg までの用量範囲の試験では、血小板 MAO-B 活性の長時間の阻害が確認された（004 試験、012 試験及び 013 試験）。

以上より、サフィナミドは、投与後速やかに用量依存的かつ選択的に血小板 MAO-B 活性を阻害し、血漿中濃度の減少に伴って、継時的にその阻害作用は消失することが確認された。

2.7.2.3.6.2 QT/QTc 間隔への影響

外国人健康成人を対象として、サフィナミド 100 及び 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討した（28559 試験）。

サフィナミド 100 及び 350 mg を反復投与したとき、QTc 間隔の延長作用は認められず、QTc 間隔は短縮傾向を示した。QTc 間隔は、投与 1 時間後に最も短縮し、それぞれ-5.4 及び-15.5 msec と用量の増加に伴ってその程度は大きくなった。この QTc 間隔の短縮作用は、サフィナミドの血漿中濃度と相関性を示した。

日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験（ME2125-1 試験）でも、サフィナミド 50～200 mg を反復経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討した。血漿中サフィナミド濃度の上昇に伴う QT/QTc 間隔の延長作用は認められなかったが、Day -1（投与前日）をベースラインとする変化量のプラセボ投与との差とサフィナミド及びサフィナミド代謝物濃度との関係を解析した結果、上記外国人での結果と同様に、QT/QTc 間隔の軽度の短縮が認められた。

一般的に、QTc 間隔の延長は致死性不整脈等の原因となることが知られているが、QTc 間隔の短縮には臨床的な重要性はないとの報告[1), 2)]があることから、サフィナミドの QTc 間隔短縮作用が臨床的に問題になることはないと考えられた。

2.7.2.3.6.3 チラミンとの薬物相互作用

非特異的 MAO 阻害薬の問題として、チラミンを多く含む食品摂取後の高血圧クリーゼ（チーズ効果）が知られている。これは消化管のチラミンを代謝する主要な酵素である MAO-A が阻害されることによる。MAO-B 阻害薬は高用量で特異性を失うことで、同じようにチーズ効果を引き起こすおそれがある。

サフィナミドのチラミン昇圧作用への影響について、外国人健康成人を対象とした 3 試験で検討した（IPAS-268 試験、CRO-101 試験、28558 試験）。

サフィナミド 2.0 mg/kg（70 kg 換算で 140 mg 相当）を単回経口投与時に、チラミンを静脈内投与したときの昇圧作用への影響を検討した（IPAS-268 試験）。収縮期血圧を 30 mmHg 上昇させるのに必要としたチラミン量（Tyr30）は、サフィナミド投与群（4.28 ± 0.77 mg）とプラセボ投与後（4.06 ± 0.82 mg）で明確な差は認められず、サフィナミドによるチラミン昇圧作用の増強は認められなかった。

サフィナミド 300 mg を反復経口投与時にチラミンを経口投与したときの昇圧作用への影響を検討した（CRO-101 試験）。本試験ではチラミン最大量（200 mg）のサフィナミドとの併用投与時に収縮期血圧の 30 mmHg 以上の上昇が得られなかったため、その影響を厳密に検討できなかったが、スクリーニングでのチラミン反応性確認時（チラミン 200 mg 単独投与）の結果と比較すると、サフィナミド 300 mg の併用はチラミン 200 mg 投与時の昇圧作用に影響は及ぼさないと推察された。

さらに、プラセボ群、陽性対照（フェネルジン 30 mg）群、比較対照（セレギリン 10 mg）群、サフィナミド 100 mg 群及びサフィナミド 350 mg 群の 5 群比較試験（28558 試験）を実施し、サフィナミドのチラミン昇圧作用に与える影響を検討した。サフィナミドは 100 及び 350 mg の用量で、プラセボ群と比較してチラミン昇圧作用をそれぞれ 1.6 及び 1.8 倍増加させた。比較対照群のセレギリンでは 2.2 倍、陽性対照群のフェネルジンでは 6 倍チラミン昇圧作用を増加させた。ED_{50} 解析（収縮期血圧 30 mmHg 上昇を 50%引き起こすチラミン投与量）もこれらの結果と整合し、ED_{50} 値はサフィナミドではいずれの用量（100 及び 350 mg）でも 200 mg であり、セレギリン（150 mg）及びフェネルジン（37.5 mg）に比べて高い値であった。

以上より、サフィナミドは、臨床用量付近（100 mg）でチラミン昇圧作用を僅かに増強させる可能性が示唆されたが、高用量（350 mg）まで投与量を増加させても 100 mg と比較して僅かに作用が増強する程度であると考えられた。また、その作用はセレギリンに比べて弱かった。

2.7.2.3.6.4 ナトリウムチャネルに対する作用

経頭蓋磁気刺激後の電気生理学作用に対するサフィナミドの影響を検討した試験（006 試験）では、MRR（MEP 振幅の大きさ）に、プラセボと比べてサフィナミドの影響が認められた。この MEP 振幅抑制作用は、活動状態依存性ナトリウムチャネル遮断の臨床的マーカーと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）

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）	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	報告書の 掲載箇所
ME2125-1	サフィナミド 50 mg、100 mg 錠/ Batch [redacted]、[redacted] プラセボ錠/ Batch [redacted]、[redacted]	健康成人対象 単回及び反復投与試験	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回及び反復投与試験 サフィナミド 50、100、200 mg、プラセボ単回経口投与 サフィナミド 50、100、200 mg、プラセボ 1 日 1 回 7 日間反復投与	日本人健康成人男性（20～35 歳） 60 名（男 60 名）	50 mg 単回投与 (n = 8)	サフィナミド	463.02 (± 52.54)	3.38 (± 2.07)	14343.2 (± 3085.4)	24.16 (± 2.37)	5.3.3.1-01
						NW-1153	47.56 (± 10.66)	1.25 (± 0.46)	1445.3 (± 198.6)	28.95 (± 5.82)	
						NW-1689	242.28 (± 38.24)	10.50 (± 1.41)	12773.8 (± 1506.1)	26.49 (± 2.97)	
						NW-1689 AG	67.05 (± 12.25)	10.25 (± 0.71)	3324.9 (± 663.2)	26.86 (± 2.51)	
					100 mg 単回投与 (n = 8)	サフィナミド	1006.71 (± 209.13)	1.50 (± 1.41)	24440.0 (± 2178.2)	22.39 (± 2.36)	
						NW-1153	102.33 (± 24.66)	1.25 (± 0.71)	2547.0 (± 437.8)	24.49 (± 2.15)	
						NW-1689	468.37 (± 163.66)	12.25 (± 4.95)	23190.3 (± 9415.6)	24.78 (± 2.21)	
						NW-1689 AG	122.64 (± 26.30)	11.50 (± 5.10)	5544.1 (± 717.2)	26.52 (± 2.72)	
					200 mg 単回投与 (n = 8)	サフィナミド	2172.88 (± 298.69)	1.88 (± 1.36)	53845.3 (± 8751.0)	20.44 (± 2.85)	
						NW-1153	187.42 (± 24.38)	4.00 (± 3.93)	5357.7 (± 612.2)	21.27 (± 2.85)	
						NW-1689	982.02 (± 238.18)	10.25 (± 1.28)	42453.6 (± 9374.0)	22.74 (± 3.60)	
						NW-1689 AG	306.31 (± 55.04)	9.50 (± 0.93)	12613.0 (± 1151.9)	22.66 (± 4.22)	

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）（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）	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	報告書の 掲載箇所
ME2125-1 （続き）					50 mg 反復投与 (n = 8)	サフィナミド	745.84 (± 93.40)	1.75 (± 1.75)	21395.0 (± 4324.6)	21.61 (± 1.92)	
						NW-1153	72.93 (± 10.53)	1.00 (± 0.00)	2303.8 (± 388.1)	24.45 (± 3.86)	
						NW-1689	567.20 (± 243.08)	8.50 (± 3.78)	28014.3 (± 15313.3)	24.41 (± 2.29)	
						NW-1689 AG	156.10 (± 26.54)	8.50 (± 3.34)	6706.9 (± 1337.6)	26.32 (± 3.15)	
					100 mg 反復投与 (n = 7)	サフィナミド	1819.01 (± 451.92)	2.07 (± 1.92)	53440.6 (± 17550.7)	21.56 (± 2.91)	
						NW-1153	157.68 (± 19.53)	1.71 (± 0.76)	5140.5 (± 907.6)	22.80 (± 3.52)	
						NW-1689	1349.70 (± 555.97)	7.86 (± 4.18)	67628.7 (± 38285.7)	24.88 (± 3.32)	
						NW-1689 AG	274.99 (± 46.71)	6.57 (± 2.70)	12486.7 (± 4062.3)	25.30 (± 3.98)	
					200 mg 反復投与 (n = 8)	サフィナミド	3632.43 (± 547.66)	1.75 (± 1.39)	96946.2 (± 13620.6)	20.39 (± 2.16)	
						NW-1153	301.38 (± 37.49)	1.63 (± 0.92)	9847.1 (± 967.7)	22.64 (± 2.86)	
						NW-1689	3221.27 (± 1214.15)	8.00 (± 4.66)	168481.0 (± 67380.8)	25.63 (± 2.84)	
						NW-1689 AG	558.77 (± 83.38)	6.00 (± 2.83)	28239.0 (± 4336.3)	25.05 (± 1.38)	
IPAS-194	サフィナミド 50 mg、150 mg カプセル/ Batch [redacted] プラセボ/ Batch [redacted]	健康成人対象単回投与試験	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増単回投与、5 期クロスオーバー試験 サフィナミド 2.5、5.0、10.0 mg/kg、プラセボ 5 回（プラセボ 2 回）の単回経口投与（休薬期間各 3 日間）	外国人健康成人男性（18～45 歳） 8 名（男 8 名）	2.5 mg/kg (n = 8)	サフィナミド	1255.76 (± 400.41)	2.83 (± 2.21)	32492 (± 7320)	20.63 (± 3.83)	5.3.3.1-02
					5 mg/kg (n = 8)		2943.28 (± 322.49)	1.83 (± 1.76)	77803 (± 12983)	20.22 (± 3.02)	
					10 mg/kg (n = 8)		6315.74 (± 1488.82)	2.75 (± 2.30)	166134 (± 38046)	23.39 (± 4.37)	

ME2125-1：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は $AUC_{0-\infty}$
IPAS-194：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は $AUC_{0-\infty}$

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）（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）	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	報告書の 掲載箇所
IPAS-215	サフィナミド粉末（水溶液）/ Batch [redacted] サフィナミド 50 mg、150 mg カプセル /Batch [redacted]	健康成人対象単回及び反復投与試験	非盲検、単回及び反復投与試験 サフィナミド 25、50、75、150 μg/kg 単回経口投与 サフィナミド 2.5 及び 5.0 mg/kg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与	外国人健康成人男性（18～45 歳） 16 名（男 16 名）	単回 25 μg/kg (n = 4)	サフィナミド	2.92 (± 0.51)	2.00 (± 0.00)	43.91 (± 6.87)		5.3.3.1-03
					単回 50 μg/kg (n = 4)		5.54 (± 1.44)	3.50 (± 2.89)	89.23 (± 9.78)		
					単回 75 μg/kg (n = 4)		8.81 (± 1.62)	4.00 (± 1.63)	154.92 (± 34.30)		
					単回 150 μg/kg (n = 4)		22.54 (± 2.39)	3.50 (± 1.00)	397.91 (± 55.03)		
					反復 2.5 mg/kg (n = 8)		2158.36 (± 225.93)	2.17 (± 1.75)	34040 (± 4773)	24.08 (± 3.35)	
					反復 5 mg/kg (n = 8)		4522.40 (± 1030.01)	2.25 (± 1.83)	69394 (± 14005)	21.07 (± 3.57)	
IPAS-231	サフィナミド粉末（水溶液）/ Batch [redacted] サフィナミド 10 mg カプセル/ Batch [redacted]、 50 mg カプセル/ Batch [redacted]	健康成人対象単回及び反復投与試験	非盲検、単回及び反復投与試験 サフィナミド 25、50、75 及び 150 μg/kg 単回経口投与 サフィナミド 1.25 mg/kg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与	外国人健康成人男性（18～45 歳） 8 名（男 8 名）	単回 25 μg/kg (n = 3)	サフィナミド	1.69 (± 0.15)	6.00 (± 4.00)	29.78 (± 0.10)		5.3.3.1-04
					単回 50 μg/kg (n = 3)		5.36 (± 0.12)	1.67 (± 0.58)	83.50 (± 6.65)		
					単回 75 μg/kg (n = 1)		10.92	1.00	186.80		
					単回 150 μg/kg (n = 1)		32.89	1.00	462.21		
					反復 1.25 mg/kg (n = 8)		1049.26 (± 157.37)	2.63 (± 0.92)	17203 (± 2651)	24.15 (± 4.16)	
CRO-033	^{14}C-サフィナミド/ Batch [redacted]	健康成人対象単回投与マスバランス試験	非盲検、単回投与試験 ^{14}C-サフィナミド 400 mg 単回経口投与	外国人健康成人男性（18～45 歳） 6 名（男 6 名）	単回 (n = 6)	血漿中総放射能	3722.0 (± 436.3)	7.67 (± 3.88)	215911.3 (± 33410.4)	77.4 (± 24.6)	5.3.3.1-05
IPAS-254	サフィナミド 10 mg カプセル/ Batch [redacted] プラセボ/ Batch [redacted]	健康高齢者対象単回投与試験	無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー単回投与試験 サフィナミド 300 μg/kg、600 μg/kg、プラセボ 3 回の単回経口投与（休薬期間 14 日間）	外国人健康成人男性（55～65 歳） 6 名（男 6 名）	単回 300 μg/kg (n = 6)	サフィナミド	96.78 (± 14.33)	3.17 (± 2.32)	3534.37 (± 478.26)	38.40 (± 6.00)	5.3.3.3-03
					単回 600 μg/kg (n = 6)		208.11 (± 57.27)	3.83 (± 2.40)	7214.26 (± 1573.79)	32.11 (± 2.94)	

IPAS-194：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は $AUC_{0-\infty}$
IPAS-215：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は AUC_{0-24}
IPAS-231：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は AUC_{0-24}
CRO-033：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は $AUC_{0-\infty}$
IPAS-254：薬物動態パラメータは算術平均値（± 標準偏差）、AUC は $AUC_{0-\infty}$

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）（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）	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	報告書の 掲載箇所
28559	サフィナミド 50 mg 錠/Batch [redacted] サフィナミド 100 mg 錠/Batch [redacted] プラセボ錠/ Batch [redacted]、[redacted]	QT/QTc 間隔への影響検討試験	無作為化、陽性対照及びプラセボ対照、二重盲検、並行群間試験（陽性対照は非盲検） サフィナミド 100、350 mg 、プラセボ 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与	外国人健康成人男女 （18～45 歳） 240 名 （男 127 名/女 113 名）	100 mg (n = 61)	サフィナミド	1234 (20.8)	2.1 (1.1 - 8.0)	19811 (21)		5.3.4.1-01
						NW-1153	121.2 (18.0)	1.3 (1.1 - 8.0)	2000 (18)		
						NW-1689	1149 (49.5)	8.0 (2.1 - 24.0)	23274 (54)		
						NW-1689 AG	297.7 (41.6)	8.0 (0.0 - 12.0)	3787 (63)		
					350 mg (n = 58)	サフィナミド	4887 (22.3)	2.1 (1.1 - 6.0)	77257 (23)		
						NW-1153	416.9 (19.3)	2.1 (1.1 - 12.0)	7136 (20)		
						NW-1689	4309 (44.0)	8.0 (1.2 - 12.0)	85932 (45)		
						NW-1689 AG	1021 (58.5)	4.6 (0.0 - 24.0)	11968 (72)		

28559：C_{max}、AUC 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_{0-24}

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）（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）	測定対象	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	
28696	サフィナミド 50 mg 錠/ Batch [redacted]	肝機能低下の影響	非盲検、単回投与試験 サフィナミド 50 mg 単回経口投与	18～75 歳 外国人肝機能正常者 8 名（男 5 名/女 3 名） 外国人軽度肝機能低下者 8 名（男 6 名/女 2 名） 外国人中等度肝機能低下者 8 名（男 5 名/女 3 名）	肝機能正常者(N) (n = 8)	サフィナミド	218.7 (33.0)	1.75 (0.5 - 4.0)	6447.8 (14.9)	26.80 (21.4)			5.3.3.3-02
						NW-1153	27.38 (35.2)	1.25 (0.5 - 2.0)	706.7 (26.1)	22.37 (30.0)			
						NW-1689	175.6 (26.8)	16.00 (8.0 - 24.0)	10981.5 (41.3)	35.42 (26.8)			
					軽度肝機能低下者(A) (n = 8)	サフィナミド	208.6 (36.0)	2.00 (1.0 - 6.0)	8520.0 (16.8)	31.47 (22.4)	A/N 95.40 (70.80 - 128.54)	A/N 132.14 (111.81 - 156.16)	
						NW-1153	23.38 (33.3)	1.00 (1.0 - 8.0)	871.6 (29.5)	34.10 (43.7)	85.40 (65.11 - 112.01)	108.53 (72.60 - 162.26)	
						NW-1689	120.06 (60.5)	12.0 (2.0 - 24.0)	8126.3 (76.4)	37.32 (31.0)	68.38 (43.53 - 107.43)	74.00 (44.26 - 123.73)	
					中等度肝機能低下者(B) (n = 8)	サフィナミド	214.7 (38.1)	6.0 (0.5 - 12.0)	11735.5 (25.6)	46.53 (22.1)	B/N 98.16 (72.85 - 132.27)	B/N 182.01 (154.01 - 215.10)	
						NW-1153	18.92 (28.2)	10.00 (2.5 - 36.0)	1267.3 (53.3)	48.56 (50.1)	69.10 (52.69 - 90.63)	168.58 (112.76 - 252.03)	
						NW-1689	108.64 (75.0)	12.00 (12.0 -36.0)	9841.7 (75.8)	56.08 (27.2)	61.88 (39.39 - 97.21)	89.62 (53.60 - 149.84)	

28696：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 $AUC_{0-\infty}$

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）（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）	測定対象	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	
EMR-025	サフィナミド 50 mg 錠/ Batch [redacted]	腎機能低下の影響	非盲検、単回投与試験 サフィナミド 50 mg 単回経口投与	18～75 歳 外国人腎機能正常者 8 名（男 6 名/女 2 名） 外国人中等度腎機能低下者 9 名（男 7 名/女 2 名） 外国人重度腎機能低下者 7 名（男 6 名/女 1 名）	腎機能正常者 (N) (n = 8)	サフィナミド	237.8 (17.0)	4.25 (1.0 - 8.0)	8235.8 (14.9)	62.91 (12.5)			5.3.3.3-01
						NW-1153	34.85 (27.5)	1.25 (1.0 - 2.0)	1176.6 (20.6)	38.33 (14.6)			
						NW-1689	166.3 (29.2)	10.00 (8.0 - 24.0)	10729.3 (26.7)	68.41 (18.5)			
						NW-1689 AG	42.56 (24.9)	10.00 (6.0 - 12.0)	2224.3 (22.5)	53.25 (23.3)			
					中等度腎機能低下(M) (n = 9)	サフィナミド	247.6 (24.7)	1.50 (1.0 - 3.0)	8516.1 (23.8)	55.05 (29.1)	M/N 104.09 (88.04 - 123.07)	M/N 103.40 (87.95 - 121.57)	
						NW-1153	45.94 (16.6)	1.50 (1.0 - 8.0)	2041.6 (32.7)	43.71 (31.7)	131.80 (109.08 - 159.26)	173.52 (140.08 - 214.94)	
						NW-1689	198.3 (55.5)	24.00 (4.0 - 36.0)	15375.8 (57.7)	68.99 (19.9)	119.21 (84.20 - 168.77)	143.31 (98.23 - 209.06)	
						NW-1689 AG	123.2 (45.8)	24.00 (4.0 - 48.0)	9539.0 (66.6)	59.28 (23.9)	289.39 (222.05 - 377.15)	428.86 (301.14 - 610.75)	
					重度腎機能低下 (S) (n = 7)	サフィナミド	238.6 (16.9)	4.00 (1.5 - 8.0)	8734.1 (18.1)	56.46 (23.6)	S/N 100.32 (83.93 - 119.91)	S/N 106.05 (89.26 - 126.01)	
						NW-1153	48.64 (24.4)	4.00 (2.0 - 12.0)	2105.4 (21.5)	41.06 (20.6)	139.56 (114.09 - 170.72)	178.94 (142.46 - 224.77)	
						NW-1689	226.5 (40.4)	12.00 (8.0 - 24.0)	14001.6 (53.3)	53.29 (15.8)	136.21 (94.06 - 197.25)	130.50 (87.28 - 195.11)	
						NW-1689 AG	156.1 (16.5)	24.00 (12.0 - 36.0)	10317.2 (28.5)	46.16 (25.7)	366.73 (276.59 - 486.26)	463.84 (318.29 - 675.95)	

EMR-025：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 $AUC_{0-\infty}$

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）（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		基質薬の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
					基質薬	相互作用薬（被験者数）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}	AUC	
28778	サフィナミド 100 mg 錠/ Batch [redacted] ケトコナゾール 200 mg 錠/ Batch [redacted], [redacted]	ケトコナゾールとの相互作用試験	無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験（休薬期間 21 日間） サフィナミド 100 mg 2 回の単回経口投与 ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回（400 mg/day）6 日間反復経口投与	外国人健康成人男女（18～45 歳） 14 名（男 7 名/女 7 名）	サフィナミド	ケトコナゾール (n = 14)	710.5 (14.3)	1.5 (0.5 - 6.0)	19529 (15.9)	23.8 (10.3)	106.6 (101.0 - 112.4)	112.9 (109.8 - 116)	5.3.3.4-01
					サフィナミド	併用なし (n = 14)	666.8 (19.8)	1.5 (1.0 - 6.0)	17305 (14.0)	24.0 (14.3)			
EMR-026	サフィナミド 100 mg 錠 /Batch [redacted] カフェイン 200 mg 錠/Batch [redacted] ミダゾラム 7.5 mg 錠/Batch [redacted]	カフェイン及びミダゾラムとの相互作用試験	非盲検、連続投与試験 サフィナミド：100 mg 1 日 1 回 14 日間反復経口投与（Day 1～Day 14） カフェイン：200 mg 単回経口投与（Day -2、Day 1、Day 14 の 3 回） ミダゾラム：7.5 mg 単回経口投与（Day -2、Day 14 の 2 回）	外国人健康成人男女（18～55 歳） 16 名（男 8 名/女 8 名）	ミダゾラム	サフィナミド (n = 15)	33.13 (42.9)	0.750 (0.50 - 1.50)	64.81 (43.2)	4.1 (41.5)		80.0 (69.2 - 92.6)	5.3.3.4-02
						併用なし (n = 16)	33.94 (35.2)	0.875 (0.50 - 1.50)	80.41 (37.1)	4.72 (33.3)			
					カフェイン	併用なし (n = 16)	4949.3 (17.3)	0.750 (0.5 - 2.0)	44933.9 (43.6)	5.587 (29.6)			
						サフィナミド Day 1、単回投与) (n = 16)	4976.9 (20.2)	0.875 (0.5 - 2.0)	58395.9 (41.4)	7.150 (19.5)		130 (124.7 - 135.5)	
						サフィナミド Day 14、反復投与) (n = 15)	5346.3 (18.2)	0.500 (0.5 - 1.50)	51237.2 (37.0)	6.708 (26.1)		113 (100.3 - 127.4)	

28778：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 $AUC_{0-\infty}$
EMR-026：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}

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）（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		基質薬の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
					基質薬	相互作用薬（被験者数）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}	AUC	
28780	サフィナミド 100 mg 錠/ Batch [redacted] レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg 速放性製剤/ Batch [redacted]	レボドパとの薬物相互作用試験（パーキンソン病患者）	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、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：100 mg 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg 1 日 3～5 回 6 日間反復経口投与（Day 1 及び 6 は朝 1 日 1 回のみ）	外国人パーキンソン病患者（30 歳以上） 24 名（男 14 名/女 10 名）	レボドパ（単回投与）	サフィナミド (n = 23)	984.4 (58.2)	0.67 (0.33 - 6.00)	2008.5 (65.8)	1.59 a) (33.88)	102.6 (88.6 - 118.8)	115.3 (95.3 - 139.5)	5.3.3.4-03
						プラセボ (n = 22)	964.0 (61.2)	0.67 (0.33 - 6.00)	1773.5 (69.5)	1.53 a) (22.13)			
					レボドパ（反復投与）	サフィナミド (n = 23)	940.7 (70.4)	1.00 (0.33 - 3.5)	1794.5 (54.3)	1.55 (26.26)	99.4 (77.9 - 126.8)	92.8 (82.1 - 104.8)	
						プラセボ (n = 22)	943.0 (66.8)	0.67 (0.33 - 5.00)	1915.5 (59.5)	1.56 a) (38.56)			
EMR-027	サフィナミド 100 mg 錠/ Batch [redacted] レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg 速放性製剤/ Batch [redacted]	レボドパとの薬物相互作用試験（健康高齢者）	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験（休薬期間 14 日間以上） サフィナミド：100 mg 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg 1 日 3 回 6 日間反復経口投与（最終日は朝投与のみ）	外国人健康高齢者男女（55～80 歳） 24 名（男 12 名、女 12 名）	レボドパ（単回投与）	サフィナミド (n = 24)	1196.7 (34.1)	0.660 (0.33 - 2.50)	2054.3 (29.1)	1.334 (12.6)	104.1 (94.1 - 115.1)	104.4 (99.6 - 109.4)	5.3.3.4-04
						プラセボ (n = 24)	1149.9 (27.8)	0.660 (0.33 - 2.00)	1968.1 (27.6)	1.359 (9.7)			
					レボドパ（反復投与）	サフィナミド (n = 24)	1652.2 (40.3)	0.660 (0.33 - 2.00)	2891.14 (28.1)	1.502 (11.6)	87.7 (77.6 - 99.1)	97.7 (93.3 - 102.4)	
						プラセボ (n = 24)	1883.3 (34.5)	0.660 (0.33 - 2.00)	2958.15 (26.7)	1.497 (6.1)			

28780：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_{0-6}
EMR-027：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_{0-8}
a) n = 21

表 2.7.2-92 臨床薬理試験の概要表（ヒト薬物動態）（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		基質薬の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
					基質薬	相互作用薬（被験者数）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}	AUC	
CRO-296	サフィナミド 100 mg 錠/ Batch [redacted] ジクロフェナク Na 50 mg 錠/ Batch [redacted]	ジクロフェナクとの相互作用試験	無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験（休薬期間 7 日間以上） サフィナミド：200 mg 単回経口投与 ジクロフェナク：50 mg 単回経口投与	外国人健康成人男女（25～55 歳） 24 名（男 12 名/女 12 名）	ジクロフェナク	サフィナミド (n = 22)	833.50 (± 443.34)	1.00 (0.25 - 4.00)	1381.32 (± 393.77)	1.19 (± 0.41) [a]	109.61 (85.37 - 140.74)	104.84 (96.40 - 114.02)	5.3.3.4-05
						併用なし (n = 22)	766.59 (± 390.01)	0.88 (0.25 - 4.00)	1323.28 (± 390.53)	1.24 (± 0.43) [b]			
CRO-318	サフィナミド 100 mg 錠/ Batch [redacted] ロスバスタチン 20 mg 錠/ Batch [redacted]	ロスバスタチンとの相互作用試験	非盲検試験（休薬期間 7 日間以上） サフィナミド：100 mg 1 日 1 回 11 日間反復経口投与 ロスバスタチン：20 mg 単回経口投与	外国人健康成人男女（25～55 歳） 24 名（男 12 名/女 12 名）	ロスバスタチン	サフィナミド (n = 24)	12.73 (± 5.23)	4.0 (0.5 - 6.0)	129.65 (± 43.94)	21.87 (± 8.96) [c]	129.08 (114.17 - 145.93)	120.54 (109.67 - 132.50)	5.3.3.4-06
						併用なし (n = 24)	9.96 (± 4.99)	5.0 (1.5 - 6.0)	109.00 (± 45.13)	19.39 (± 6.99) [d]			

CRO-296：C_{max}、AUC、$t_{1/2}$は算術平均値（± 標準偏差）、t_{max}は中央値（最小値－最大値）、AUC は AUC_{0-24}
CRO-318：C_{max}、AUC、$t_{1/2}$は算術平均値（± 標準偏差）、t_{max}は中央値（最小値－最大値）、AUC は AUC_{0-96}
a) n = 19、b) n = 17、c) n = 23、d) n = 21

表 2.7.2-93 臨床薬理試験の概要表（血小板 MAO-B 阻害活性）

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）	投与後時間 (hr)	血小板 MAO-B 活性（投与前%）		報告書の 掲載箇所
							平均値	標準誤差	
IPAS-215 及び IPAS-231	サフィナミド粉末（水溶液）/ Batch [redacted]	健康成人対象単回及び反復投与試験 （単回投与時の血小板 MAO-B 活性の検討）	非盲検、単回及び反復投与試験 IPAS-215： 単回経口投与： サフィナミド 25、50、75、150 μg/kg 反復経口投与：サフィナミド 2.5、5.0 mg/kg 1 日 1 回 7 日間 IPAS-231： 単回経口投与：サフィナミド 25、50、75、150 μg/kg 反復経口投与：サフィナミド 1.25 mg/kg、1 日 1 回 7 日間	外国人健康成人男性 （18～45 歳） IPAS-215： 16 名 （男 16 名） IPAS-231： 8 名 （男 8 名）	単回 25 μg/kg (n = 4)	0	100.0	0.0	5.3.3.1-03 5.3.3.1-04
						0.167	88.1	13.2	
						0.333	106.3	22.4	
						0.667	86.3	14.4	
						1	76.2	6.2	
						2	79.1	7.5	
						4	72.9	5.1	
						6	72.2	10.0	
						24	79.5	16.5	
					単回 50 μg/kg (n = 5)	0	100.0	0.0	
						0.167	102.9	22.9	
						0.333	78.5	12.8	
						0.667	89.8	19.0	
						1	70.4	6.3	
						2	62.8	10.6	
						4	74.4	5.7	
						6	86.9	7 .3	
						24	66.2	8.2	
					単回 75 μg/kg (n = 5)	0	100.0	0.0	
						0.167	104.9	21.1	
						0.333	98.7	7.6	
						0.667	55.7	11.8	
						1	59.7	12.4	
						2	52.0	8.6	
						4	33.7	14.6	
						6	48.2	12.0	
						24	68.0	8.5	
					単回 150 μg/kg (n = 4)	0	100.0	0.0	
						0.167	68.7	8.4	
						0.333	59.9	12.4	
						0.667	46.5	10.3	
						1	34.8	10.8	
						2	45.2	4 .9	
						4	25.0	10.2	
						6	34.9	2.7	
						24	51.5	6.1	

表 2.7.2-93 臨床薬理試験の概要表（血小板 MAO-B 阻害活性）（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）	投与後時間 (hr)	血小板 MAO-B 活性（投与前%）		報告書の 掲載箇所
							平均値	標準誤差	
IPAS- 254	サフィナミド 10 mg カプセル/ Batch [redacted] プラセボ/ Batch [redacted]	健康高齢者対象単回投与試験 （血小板 MAO-B 活性の検討）	無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー単回投与試験 プラセボ、サフィナミド 300、600 µg/kg 単回経口投与 （休薬期間 14 日間）	外国人健康成人男性 （55～65 歳） 6 名 （男 6 名）	300 µg/kg (n = 6)	0	100.000	0.00	5.3.3.3-03
						0.167	106.657	13.82	
						0.333	74.030	13.91	
						0.667	39.576	13.57	
						1	16.370	3.60	
						2	17.314	3.75	
						3	13.900	2.72	
						4	17.588	3.12	
						6	16.636	2.82	
						8	19.081	3.17	
						10	18.026	2.36	
						12	17.354	4.15	
						16	20.464	3.56	
						24	30.877	5.06	
						36	33.299	4.46	
						48	42.321	4.73	
						72	50.781	4.56	
						96	59.024	6.23	
						120	77.783	10.49	
					600 µg/kg (n = 6)	0	84.411	10.87	
						0.167	131.358	16.51	
						0.333	78.323	10.03	
						0.667	39.159	12.93	
						1	19.342	7.15	
						2	10.685	1.91	
						3	10.568	2.18	
						4	9.593	2.48	
						6	8.697	1.73	
						8	10.469	1.97	
						10	8.117	1.50	
						12	7.126	0.86	
						16	21.533	8.73	
						24	24.632	7.88	
						36	32.100	10.97	
						48	40.669	12.83	
						72	51.567	16.73	
						96	74.178	22.23	
						120	99.909	37.09	

表 2.7.2-93 臨床薬理試験の概要表（血小板 MAO-B 阻害活性）（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）	投与後時間 (hr)	血小板 MAO-B 活性（投与前%）		報告書の 掲載箇所
							平均値	標準誤差	
IPAS-254 （続き）					プラセボ (n = 6)	0	100.000	0.00	
						0.167	78.749	10.64	
						0.333	71.122	14.75	
						0.667	73.802	8.59	
						1	80.472	7.14	
						2	86.635	16.36	
						3	103.398	14.96	
						4	90.287	10.53	
						6	97.574	6.54	
						8	84.281	14.68	
						10	88.825	9.45	
						12	90.400	18.44	
						16	98.540	17.08	
						24	111.938	13.34	
						36	117.190	18.14	
						48	111.990	15.44	
						72	88.796	19.23	
						96	108.947	21.07	
						120	112.088	10.34	

表 2.7.2-93 臨床薬理試験の概要表（血小板 MAO-B 阻害活性）（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）	投与後時間 (hr)	血小板 MAO-B 活性（投与前%） 平均値	標準誤差	報告書の 掲載箇所
IPAS-194	サフィナミド 50 mg、150 mg カプセル /Batch [redacted] プラセボ/ Batch [redacted]	健康成人対象単回投与試験（血小板 MAO-B 活性の検討）	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増単回投与、5 期クロスオーバー試験 プラセボ、サフィナミド 2.5、5.0、10.0 mg/kg 単回経口投与（休薬期間 7 日間）	外国人健康成人男性（18～45 歳） 8 名（男 8 名）	2.5 mg/kg (n = 8)	0	100.00	0.00	5.3.3.1-02
						0.333	27.59	9.56	
						0.667	12.96	9.62	
						1	1.84	1.05	
						2	1.09	0.95	
						4	0.78	0.77	
						6	0.78	0.75	
						10	2.53	1.51	
						24	5.54	2.35	
						48	6.35	2.90	
					5.0 mg/kg (n = 8)	0	100.00	0.00	
						0.333	79.91	14.23	
						0.667	12.32	4.85	
						1	8.39	4.30	
						2	4.07	1.81	
						4	7.95	2.85	
						6	7.41	2.76	
						10	6.80	2.70	
						24	13.32	5.26	
						48	19.03	5.25	
					10.0 mg/kg (n = 8)	0	100.00	0.00	
						0.333	57.51	26.99	
						0.667	4.78	2.65	
						1	6.39	3.68	
						2	3.62	1.26	
						4	4.84	2.86	
						6	5.64	2.72	
						10	10.14	4.32	
						24	12.74	4.52	
						48	12.52	4.93	
					placebo	0	100.00	0.00	
						0.333	119.22	22.39	
						0.667	131.07	19.15	
						1	141.60	19.60	
						2	122.66	23.49	
						4	126.01	19.32	
						6	133.79	22.48	
						10	123.48	25.68	
						24	153.24	24.13	
						48	187.13	28.24	

表 2.7.2-93 臨床薬理試験の概要表（血小板 MAO-B 阻害活性）（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）	投与後時間 (hr)	血小板 MAO-B 活性（投与前%）		報告書の 掲載箇所
							平均値	標準偏差	
ME2125-1	サフィナミド 50 mg、100 mg 錠/Batch [redacted]、[redacted] プラセボ錠/Batch [redacted]、[redacted]	健康成人対象 単回及び反復投与 試験 （血小板 MAO-B 活性の検討）	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回及び反復投与試験 サフィナミド 50、100、200 mg、プラセボ単回経口投与 サフィナミド 50、100、200 mg、プラセボ 1 日 1 回 7 日間反復経口投与	日本人健康成人男性 （20～35 歳） 60 名 （男 60 名）	50 mg 単回投与 (n = 8)	0	100.0	0.0	5.3.3.1-01
						0.5	32.6	46.2	
						1	2.3	6.4	
						2	0.0	0.0	
						3	0.0	0.0	
						4	0.0	0.0	
						5	0.0	0.0	
						6	0.0	0.0	
						8	0.0	0.0	
						10	0.0	0.0	
						12	0.0	0.0	
						24	0.0	0.0	
						36	0.0	0.0	
						48	0.0	0.0	
						72	12.8	14.4	
						96	29.1	21.6	
						168	50.5	25.2	
					100 mg 単回投与 (n = 8)	0	100.0	0.0	
						0.5	13.2	25.8	
						1	0.0	0.0	
						2	0.0	0.0	
						3	0.0	0.0	
						4	0.0	0.0	
						5	0.0	0.0	
						6	0.0	0.0	
						8	0.0	0.0	
						10	0.0	0.0	
						12	0.0	0.0	
						24	0.0	0.0	
						36	0.0	0.0	
						48	0.0	0.0	
						72	0.0	0.0	
						96	16.1	14.4	
						168	46.6	15.5	

表 2.7.2-93 臨床薬理試験の概要表（血小板 MAO-B 阻害活性）（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）	投与後時間 (hr)	血小板 MAO-B 活性（投与前%）		報告書の 掲載箇所
							平均値	標準偏差	
ME2125-1 （続き）					200 mg 単回投与 (n = 8)	0	100.0	0.0	
						0.5	7.0	19.7	
						1	0.0	0.0	
						2	0.0	0.0	
						3	0.0	0.0	
						4	0.0	0.0	
						5	0.0	0.0	
						6	0.0	0.0	
						8	0.0	0.0	
						10	0.0	0.0	
						12	0.0	0.0	
						24	0.0	0.0	
						36	0.0	0.0	
						48	0.0	0.0	
						72	0.0	0.0	
						96	4.0	7.5	
						168	20.8	13.7	
					プラセボ 単回投与 (n = 6)	0	100.0	0.0	
						0.5	98.6	16.2	
						1	84.7	23.3	
						2	91.7	19.8	
						3	98.7	15.7	
						4	92.9	25.9	
						5	75.8	31.7	
						6	79.8	21.7	
						8	85.3	17.3	
						10	97.3	17.0	
						12	89.3	11.0	
						24	88.4	20.6	
						36	103.1	22.6	
						48	89.4	22.8	
						72	82.2	13.6	
						96	87.3	23.7	
						168	82.6	33.0	

表 2.7.2-93 臨床薬理試験の概要表（血小板 MAO-B 阻害活性）（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）	投与後時間 (hr)	血小板 MAO-B 活性（投与前%）		報告書の 掲載箇所
							平均値	標準偏差	
ME2125-1 （続き）					50 mg 反復投与 (n = 8)	0	0.0	0.0	
						0.5	0.0	0.0	
						1	0.0	0.0	
						2	0.0	0.0	
						3	0.0	0.0	
						4	0.0	0.0	
						5	0.0	0.0	
						6	0.0	0.0	
						8	0.0	0.0	
						10	0.0	0.0	
						12	0.0	0.0	
						24	0.0	0.0	
						36	0.0	0.0	
						48	0.0	0.0	
						72	0.0	0.0	
						96	8.5	11.8	
						168	52.9	10.2	
					100 mg 反復投与 (n = 7)	0	0.0	0.0	
						0.5	0.0	0.0	
						1	0.0	0.0	
						2	0.0	0.0	
						3	0.0	0.0	
						4	0.0	0.0	
						5	0.0	0.0	
						6	0.0	0.0	
						8	0.0	0.0	
						10	0.0	0.0	
						12	0.0	0.0	
						24	0.0	0.0	
						36	0.0	0.0	
						48	0.0	0.0	
						72	0.0	0.0	
						96	6.4	11.6	
						168	26.8	27.8	

表 2.7.2-93 臨床薬理試験の概要表（血小板 MAO-B 阻害活性）（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）	投与後時間 (hr)	血小板 MAO-B 活性（投与前%）		報告書の 掲載箇所
							平均値	標準偏差	
ME2125-1 （続き）					200 mg 反復投与 (n = 8)	0	0.0	0.0	
						0.5	0.0	0.0	
						1	0.0	0.0	
						2	0.0	0.0	
						3	0.0	0.0	
						4	0.0	0.0	
						5	0.0	0.0	
						6	0.0	0.0	
						8	0.0	0.0	
						10	0.0	0.0	
						12	0.0	0.0	
						24	0.0	0.0	
						36	0.0	0.0	
						48	0.0	0.0	
						72	0.0	0.0	
						96	2.4	6.7	
						168	23.8	15.4	
					プラセボ 反復投与 (n = 6)	0	91.6	28.4	
						0.5	101.1	21.1	
						1	89.9	22.5	
						2	94.2	31.9	
						3	101.8	34.9	
						4	94.7	23.6	
						5	90.3	9.2	
						6	95.2	17.4	
						8	95.2	6.2	
						10	97.9	19.9	
						12	98.7	15.0	
						24	100.9	20.5	
						36	109.8	17.4	
						48	106.1	20.1	
						72	102.9	27.3	
						96	112.6	26.8	
						168	113.6	22.2	

表 2.7.2-94 臨床薬理試験の概要表（QT/QTc 試験）

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）	投与後時間 （第 6 日）	QTcF のプラセボ群との差の 最小二乗幾何平均値の差の推定値 （90%信頼区間）	報告書の 掲載箇所
28559	サフィナミド 50 mg 錠/ Batch [redacted] サフィナミド 100 mg 錠/ Batch [redacted] プラセボ錠/Batch [redacted]、 [redacted] モキシフロキサシン錠 400 mg/Batch [redacted]	QT/QTc 間隔への影響 検討試験	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、陽性対照、並行群間試験（モキシフロキサシンは非盲検） プラセボ、サフィナミド 100 及び 350 mg 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与	外国人健康成人男女 （18-45 歳） 240 名 （男 127 名/女 113 名）	サフィナミド 100 mg (n = 61)	predose	-0.5 (-2.7, 1.6)	5.3.4.1-01
						1 hr	-5.4 (-7.8, - 2.9)	
						2 hr	-3.4 (-5.9, -0.9)	
						3 hr	-3.9 (-6.2, -1.6)	
						4 hr	-5.1 (-7.5, -2.7)	
						5 hr	-3.1 (-5.5, -0.8)	
						6 hr	-3.4 (-5.5, -1.4)	
						8 hr	-4.4 (-6.7, -2.2)	
						10 hr	-2.7 (-5.1, -0.3)	
						12 hr	-1.0 (-3.2, 1.2)	
						24 hr	-2.9 (-5.0, -0.7)	
					サフィナミド 350 mg (n = 59)	predose	-3.1 (-5.2, -0.9)	
						1 hr	-15.5 (-17.8, -13.2)	
						2 hr	-11.2 (-13.4, -9.0)	
						3 hr	-11.6 (-14.0, -9.2)	
						4 hr	-12.8 (-15.2, -10.3)	
						5 hr	-9.3 (-11.6, -7.0)	
						6 hr	-9.6 (-11.7, -7.6)	
						8 hr	-9.6 (-12.0, -7.3)	
						10 hr	-9.5 (-11.8, -7.2)	
						12 hr	-7.6 (-9.8, -5.3)	
						24 hr	-4.0 (-6.3, -1.7)	
					モキシフロキサシン 400 mg (n = 60)	predose	—	
						1 hr	10.0 (6.5, 13.5)	
						2 hr	13.5 (9.9, 17.0)	
						4 hr	10.0 (6.8, 13.1)	

表 2.7.2-95 臨床薬理試験の概要表（チラミン昇圧作用）

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）	Tyr30[a)]	報告書の 掲載箇所
IPAS-268	サフィナミド 10 mg カプセル/ Batch [redacted] サフィナミド 50 mg カプセル/ Batch [redacted] プラセボカプセル/ Batch [redacted]、[redacted] チラミン塩酸塩 167.7 mg バイアル入り静脈内投与用製剤/Batch [redacted]	サフィナミドのチラミン静脈内投与時の昇圧作用の検討	プラセボ対照、非盲検試験 プラセボ、サフィナミド 2 mg/kg 単回投与 チラミン 0.5～6.0 mg 漸増単回投与（収縮期血圧 30 mmHg 上昇まで約 15 分間隔）	外国人健康成人男性 （18～45 歳） 8 名（男 8 名）	サフィナミド 2 mg/kg (n = 8) プラセボ (n = 8)	4.06 ± 0.82 mg 4.28 ± 0.77 mg	5.3.4.1-02
CRO-101	サフィナミド 50 mg カプセル/Batch [redacted] チラミン 50 mg カプセル/Batch [redacted] チラミン 100 mg カプセル/Batch [redacted]	サフィナミドのチラミン経口投与時の昇圧作用の検討	非盲検試験 サフィナミド 300 mg 1 日 1 回 6 又は 7 日間反復経口投与 チラミン 50～200 mg 1 日 1 回 6 又は 7 日間反復漸増経口投与	外国人健康成人男女 （45～65 歳） 20 名（男 8 名/女 12 名）	サフィナミド 300 mg (n = 20)	チラミン 200 mg まで 30 mmHg の血圧上昇が認められず	5.3.4.1-03

a) 収縮期血圧 30 mmHg を上昇させるチラミン投与量、平均値±標準偏差

表 2.7.2-95 臨床薬理試験の概要表（チラミン昇圧作用）（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）	平均値±標準偏差			ED_{50}	TSF 比(%) （被験薬/プラセボ）	報告書の 掲載箇所
						スクリーニング時 Tyr30 [a]	投与期 Tyr30 [a]	TSF [b]			
28558	サフィナミド 50 mg 錠/ Batch [redacted] サフィナミド 100 mg 錠/ Batch [redacted] サフィナミドプラセボ錠/ Batch [redacted]、[redacted] フェネルジン 15 mg 錠/ Batch [redacted] フェネルジンプラセボ錠/ Batch [redacted] セレギリン 5 mg 錠/ Batch [redacted] セレギリンプラセボ錠/ Batch [redacted] チラミン 6.25 mg カプセル/ Batch [redacted]、[redacted] チラミン 25 mg カプセル/ Batch [redacted]、[redacted] チラミン 100 mg カプセル/ Batch [redacted]、[redacted] チラミン 200 mg カプセル/ Batch [redacted]、[redacted] チラミンプラセボカプセル/ Batch [redacted]	サフィナミドのチラミン経口投与時の昇圧作用の検討	無作為化、プラセボ対照、陽性対照（フェネルジン）、比較対照（セレギリン）、二重盲検、並行群間試験 プラセボ、サフィナミド100、350 mg 1 日 1 回 16 日間反復経口投与 フェネルジン 30 mg 1 日 1 回 16 日間反復経口投与 セレギリン 10 mg 1 日 1 回 16 日間反復経口投与 チラミン 25～700 mg 1 日 1 回 10 日間反復漸増投与（フェネルジン群のみ 6.25～200 mg）	外国人健康成人 男女 89 名 （男 45 名、女 44 名）	サフィナミド 100 mg (n = 18)	438.889 (164.992)	254.167 (185.554)	2.994 (2.965)	200.000	155.9	5.3.4.1-04
					サフィナミド 350 mg (n = 18)	394.444 (72.536)	233.824 (180.698)	4.775 (4.962)	200.000	175.3	
					フェネルジン 30 mg (n = 17)	394.118 (129.762)	50.368 (38.557)	13.843 (14.400)	37.500	598.2	
					セレギリン 10 mg (n = 18)	438.889 (133.456)	163.889 (83.235)	3.861 (3.269)	150.000	218.7	
					プラセボ (n = 18)	472.222 (122.741)	384.722 (219.816)	2.459 (3.700)	400.000	NA	

a) 収縮期血圧 30 mmHg を上昇させるチラミン投与量
b) Tyramine sensitivity factor: スクリーニング期と投与期の Tyr30 比