2.7.6 個々の試験のまとめ

バイオアベイラビリティ試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.1	5.3.1.1 -01	ME2125-5	ME2125-5 試験	日本人被験者での薬物動態に及ぼす食事の影響の検討
2.7.6.2	5.3.1.1 -02	EMR701165_022	EMR-022 試験	絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に及ぼす食事の影響の検討
2.7.6.3	5.3.1.1 -03	IPAS-NW/FOOD-257-00	IPAS-257 試験	吸収速度、吸収量に及ぼす食事の影響の検討

比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.4	5.3.1.2 -01	ME2125-2	ME2125-2 試験	日本人被験者での ME2125 錠 50 mg、ME2125 製剤D* 50 mg の生物学的同等性試験
2.7.6.5	5.3.1.2 -02	EMR701165_021	EMR-021 試験	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験

健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.6	5.3.3.1 -01	ME2125-1	ME2125-1 試験	日本人被験者での薬物動態、安全性の検討（単回、反復）
2.7.6.7	5.3.3.1 -02	IPAS-PNU-194-99	IPAS-194 試験	漸増投与時の忍容性、薬物動態、薬力学（MAO-B 阻害活性、MAO-A 阻害活性）の検討（単回）
2.7.6.8	5.3.3.1 -03	IPAS-NW/SS-215-99	IPAS-215 試験	忍容性、薬物動態の検討（2.5 又は 5.0 mg/kg、反復） MAO-B 阻害活性、薬物動態の検討（25、50、75 又は 150 µg/kg、単回）
2.7.6.9	5.3.3.1 -04	IPAS-NW/LD-231-00	IPAS-231 試験	忍容性、薬物動態の検討（1.25 mg/kg、反復） MAO-B 阻害活性及び薬物動態の検討（25、50、75 又は 150 µg/kg、単回）
2.7.6.10	5.3.3.1 -05	CRO-02-33	CRO-033 試験	[^{14}C]で標識したサフィナミドの総放射能の吸収、血漿及び全血中濃度推移並びに尿中及び糞中回収率（マスバランス）、薬物動態、代謝経路の検討（400 mg、単回）

内因性要因を検討した PK 試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.11	5.3.3.3 -01	EMR701165_025	EMR-025 試験	腎機能低下者の薬物動態の検討
2.7.6.12	5.3.3.3 -02	IMPL 28696	28696 試験	肝機能低下者の薬物動態の検討
2.7.6.13	5.3.3.3 -03	IPAS-NW/PAR-254-00	IPAS-254 試験	高齢被験者の薬物動態及び薬力学（MAO-B 阻害活性、コリンエステラーゼ活性）の検討（300 又は 600 µg/kg、単回）

外因性要因を検討した PK 試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.14	5.3.3.4 -01	28778	28778 試験	ケトコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の検討
2.7.6.15	5.3.3.4 -02	EMR701165-026	EMR-026 試験	カフェイン及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討
2.7.6.16	5.3.3.4 -03	28780	28780 試験	パーキンソン病患者のレボドパの薬物動態に及ぼす影響の検討
2.7.6.17	5.3.3.4 -04	EMR701165_027	EMR-027 試験	レボドパの薬物動態に及ぼす影響の検討
2.7.6.18	5.3.3.4 -05	CRO-PK-15-296	CRO-296 試験	ジクロフェナク酸の薬物動態に及ぼす影響の検討
2.7.6.19	5.3.3.4 -06	CRO-PK-17-318	CRO-318 試験	ロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響の検討

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床薬力学試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.20	5.3.4.1 -01	IMPL 28559	28559 試験	QTc 間隔延長検討試験
2.7.6.21	5.3.4.1 -02	IPAS-NW1015/TYR-268-00	IPAS-268 試験	静脈内投与チラミンの昇圧作用に対する昇圧増強作用の検討（2.0 mg/kg、単回経口内投与）
2.7.6.22	5.3.4.1 -03	CRO-PK-03-101	CRO-101 試験	経口チラミンの昇圧作用に対する昇圧増強作用の検討（300 mg、反復経口投与）
2.7.6.23	5.3.4.1 -04	28558	28558 試験	経口チラミンの昇圧作用に対する昇圧増強作用の検討（100 mg、反復経口投与）
2.7.6.24	5.3.4.1 -05	SAFINAMIDE/006/I/2000	006 試験	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調節作用の検討

パーキンソン病患者を対象とした比較対照試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.25	5.3.5.1 -01	ME2125-3	ME2125-3 試験	wearing off 現象を有する日本人パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照比較試験（24 週間、50 又は 100 mg/日）
2.7.6.26	5.3.5.1 -02	NW-1015/016/III/2006	016 試験	運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照比較試験（24 週間、50 又は 100 mg/日）
2.7.6.27	5.3.5.1 -03	27919	SETTLE 試験	運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照比較試験（24 週間、50～100 mg/日）
2.7.6.28	5.3.5.1 -04	NW-1015-004/II/2000	004 試験	パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照比較試験（12 週間、0.25、0.50 又は 0.75 mg/kg）
2.7.6.29	5.3.5.1 -05	NW-1015/009/II/2001	009 試験	ドパミンアゴニスト単剤投与を受けたパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照比較試験（12 週間、0.5 又は 1.0 mg/kg）
2.7.6.30	5.3.5.1 -06	NW-1015/015/III/2003	015 試験	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プラセボ対照比較試験（24 週間、50～100 mg/日又は 150～200 mg/日）
2.7.6.31	5.3.5.1 -07	NW-1015/017/III/2003	017 試験	長期投与試験（015 試験の継続、12 ヶ月間）
2.7.6.32	5.3.5.1 -08	27918	MOTION 試験	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プラセボ対照比較試験（24 週間、50 又は 100 mg/日）
2.7.6.33	5.3.5.1 -09	27938	MOTION-EXT 試験	長期投与試験（MOTION 試験の継続、78 週間）
2.7.6.34	5.3.5.1 -10	NW-1015/018/III/2006	018 試験	長期投与試験（016 試験の継続、78 週間）

パーキンソン病患者を対象とした非対照試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.35	5.3.5.2 -01	ME2125-4	ME2125-4 試験	wearing off 現象を有する日本人パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（52 週間、50 又は 100 mg/日）
2.7.6.36	5.3.5.2 -02	28850	OLE 試験	延長試験（018、MOTION-EXT、SETTLE、EMR-024、EMR-023 又は 28780 試験の継続）
2.7.6.37	5.3.5.2 -03	NW-1015-012/II/2003	012 試験	レボドパ又はドパミンアゴニスト単剤による治療歴のあるパーキンソン病患者の薬物動態、忍容性及び安全性の検討（100、150、200 mg/日の用量漸増期 49 日間、継続投与 96 週間）

その他の試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.38	5.3.5.4 -01	IPAS-SAFINALGESIC-302-01	IPAS-302 試験	アセトアミノフェン対照比較試験
2.7.6.39	5.3.5.4 -02	NW-1015/005/II/2000	005 試験	てんかん手術待機中の患者を対象とした忍容性及び相互作用の検討
2.7.6.40	5.3.5.4 -03	NW-1015/010/II/2002	010 試験	難治性部分てんかん又は全般てんかん患者を対象とした抗てんかん薬を併用した際の忍容性の検討 抗てんかん薬との薬物相互作用
2.7.6.41	5.3.5.4 -04	NW-1015-013/II/2003	013 試験	特発性下肢静止不能症候群患者を対象とした安全性及び忍容性の検討
2.7.6.42	5.3.5.4 -05	28849	28849 試験	パーキンソン病患者を対象とした脳内ドパミントランスポーター占有率の検討
2.7.6.43	5.3.5.4 -06	EMR701165_023	EMR-023 試験	パーキンソン病患者を対象としたレボドパ誘発性ジスキネジアへの影響の検討
2.7.6.44	5.3.5.4 -07	EMR 701165-024	EMR-024 試験	非認知症の特発性パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照比較試験

2.7.6 項の記載について

本項の内容は、治験総括報告書の内容に基づいて作成した。また、有害事象は、治験総括報告書に記載されていた基本語を、各治験総括報告書作成時に使用された ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）と同バージョンを用いて読み替えた。

2.7.6.1 ME2125-5 試験（5.3.1.1-01）（評価資料）

治験の標題	ME2125 の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（第 I 相）－ME2125 錠 50 mg（最終製剤）の食事の影響検討－
治験依頼者	Meiji Seika ファルマ株式会社
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：日本
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.1.1 試験の概要

目的

日本人健康成人男性を対象として、ME2125 錠 50 mg（最終製剤）を空腹時又は食後に単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響について検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

被験者を A 群又は B 群のいずれかに 1:1 で無作為に割り付けた。ME2125 錠 50 mg × 1 を A 群には空腹時→食後、B 群には食後→空腹時の順で第 I 期（Day 1 の治験薬投与から投与 96 時間後（Day 5）まで）及び第 II 期（Day 15 の治験薬投与から投与 96 時間後（Day 19）まで）にそれぞれ単回経口投与した。各期の投与の間には 14 日間の休薬期間を設けた。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性

目標被験者数

8 名（各群 4 名）

治験薬／製造番号

ME2125 錠 50 mg／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

ME2125 錠 50 mg × 1 を A 群には空腹時→食後、B 群には食後→空腹時の順で第 I 期及び第 II 期にそれぞれ単回経口投与した。各投与期の間には 14 日間の休薬期間を設けた。

治験薬は約 200 mL の水とともに投与した。空腹時投与の場合は、投与 10 時間前から投与 4 時間後までを絶食とし、また、投与 1 時間前から投与 4 時間後までは飲物の摂取を禁止した（ただし、投与時に用いる水は除く）。食後投与の場合は、投与 30 分前から投与 10 分前までに、高脂肪食（900 kcal 以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上）を摂食し、また、投与 1 時間前から投与 4 時間後までは飲物の摂取を禁止した（ただし、投与前の摂食時の飲物及び投与時に用いる水は除く）。治験薬投与時から投与 4 時間後までは、被験者は原則として、安静座位を保ち眠らないこととした。

評価項目

薬物動態評価項目：

治験薬の投与前、投与 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96 時間後並びに中止時に血液検体を採取し、safinamide の血漿中濃度推移を評価するとともに、モデル非依存解析により血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、k_{el}、MRT_{0-t}、$MRT_{0-\infty}$）を算出し、食事の影響を検討した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

統計手法

解析対象集団：

- 薬物動態評価対象集団：予定されていた治験薬が全て投与され、かつ薬物濃度が適切に測定された被験者とした。
- 安全性評価対象集団：治験薬が投与された被験者とした。

薬物動態：

被験者ごとに薬物動態パラメータをモデル非依存解析により算出し、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、最大値、中央値、最小値、幾何平均値及び変動係数）を算出した。

安全性：

各投与期の治験薬投与から投与 96 時間後の検査時（又は中止時）までに発現した有害事象について、投与条件ごとの被験者数と割合を器官別大分類、基本語、程度（軽度、中等度、重度）、因果関係別に要約することとした。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図の結果について一覧を作成し、要約統計量を用いて要約した。

2.7.6.1.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

志願者 18 名にスクリーニング検査を実施し、適格な被験者 16 名を選定した。そのうち、計画被験者数の 8 名に治験薬を投与した。試験を中止した被験者はおらず、8 名全員が第 I 期及び第 II 期を完了し、薬物動態及び安全性の評価対象となった。

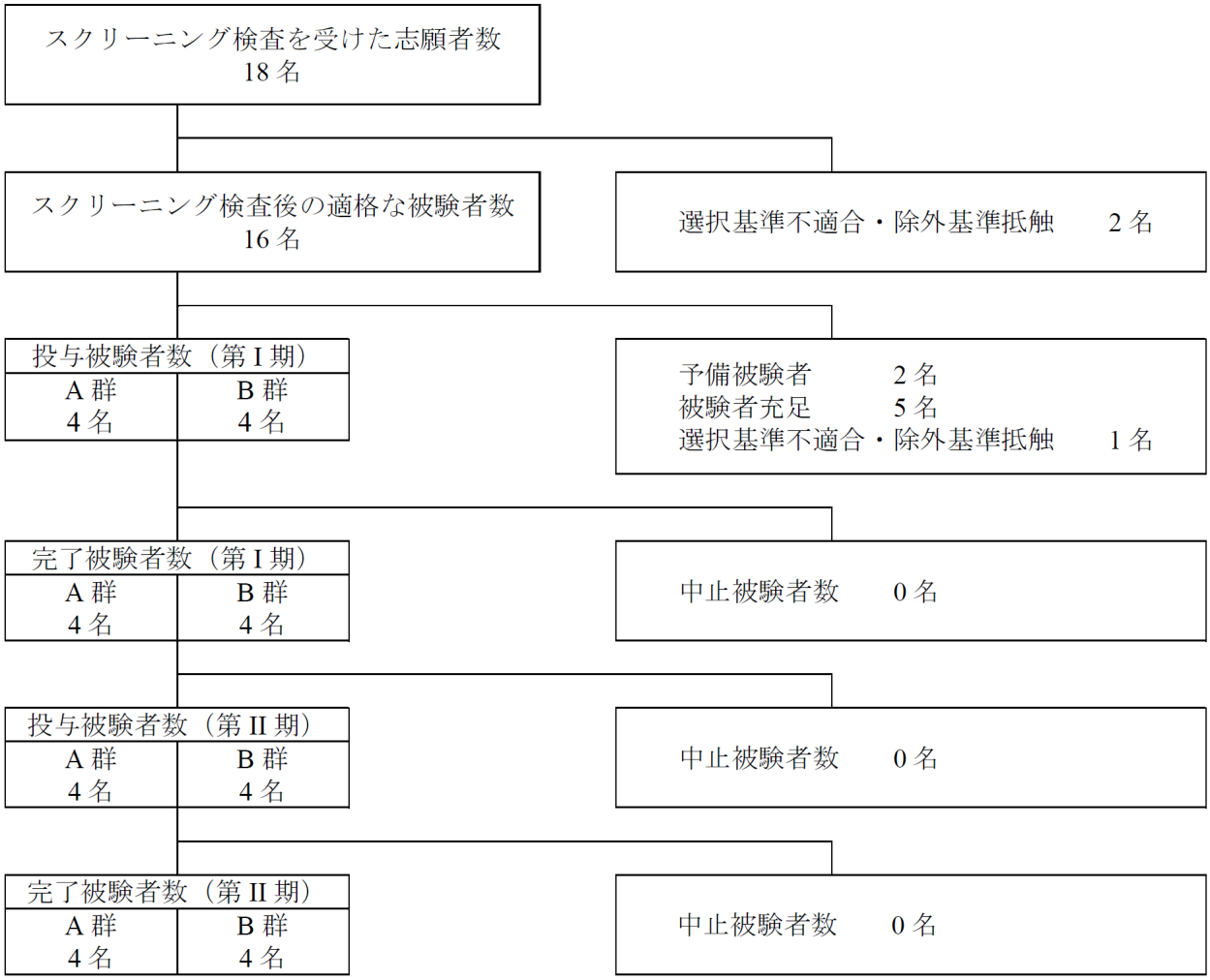


図 2.7.6.1-1 被験者の内訳

Source: CSR 図 10.1-1

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 被験者背景（安全性評価対象集団）

検査・調査項目 (単位)	要約統計量	A群 n=4	B群 n=4	全体 n=8
年齢 (歳)	平均値	26.8	23.0	24.9
	標準偏差	4.9	3.5	4.4
	最大値	34	28	34
	中央値	24.5	22.0	24.0
	最小値	24	20	20
身長 (cm)	平均値	168.25	174.33	171.29
	標準偏差	4.24	8.20	6.86
	最大値	174.1	182.2	182.2
	中央値	167.30	174.05	167.95
	最小値	164.3	167.0	164.3
体重 (kg)	平均値	59.13	63.23	61.18
	標準偏差	3.11	6.89	5.41
	最大値	63.4	67.7	67.7
	中央値	58.55	66.10	61.20
	最小値	56.0	53.0	53.0
BMI (kg/m^2)	平均値	20.83	20.80	20.81
	標準偏差	0.71	2.28	1.57
	最大値	21.8	24.1	24.1
	中央値	20.65	20.05	20.45
	最小値	20.2	19.0	19.0

Source: CSR 表 11.2-1

2.7.6.1.3 薬物動態の評価

血漿中 safinamide の濃度推移を図 2.7.6.1-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に、薬物動態パラメータを投与条件間で比較した結果を表 2.7.6.1-3 に示した。

ME2125 錠 50 mg × 1 を 8 名に空腹時に単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度は、投与後 1.00～5.00 時間で C_{max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、t_{max} 2.38 時間、C_{max} 429.62 ng/mL、$t_{1/2}$ 24.14 時間、AUC_{0-t} 11062.0 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ 11778.4 ng·hr/mL であった。

ME2125 錠 50 mg × 1 を 8 名に食後に単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度は、投与後 1.00～4.00 時間で C_{max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、t_{max} 2.38 時間、C_{max} 454.25 ng/mL、$t_{1/2}$ 23.76 時間、AUC_{0-t} 11407.5 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ 12146.7 ng·hr/mL であった。

薬物動態評価対象集団 8 名の血漿中 safinamide 濃度推移より算出した薬物動態パラメータを用いて食事の影響を検討した結果、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の対数変換データの平均値の差（食後投与 − 空腹時投与）の 95%信頼区間は、それぞれ log (0.9177)～log (1.2431)、log (1.0007)～log (1.0647)、log (1.0001)～log (1.0663)及び log (0.9359)～log (1.0339)であった。また、90%信頼区間はそれぞれ log (0.9469)～log (1.2049)、log (1.0071)～log (1.0580)、log (1.0067)～log (1.0593)及び log (0.9455)～

log (1.0233)であった。いずれも log (0.80)～log (1.25)の範囲内に含まれていたことから、ME2125 錠 50 mg の薬物動態に大きな食事の影響は認められなかった。

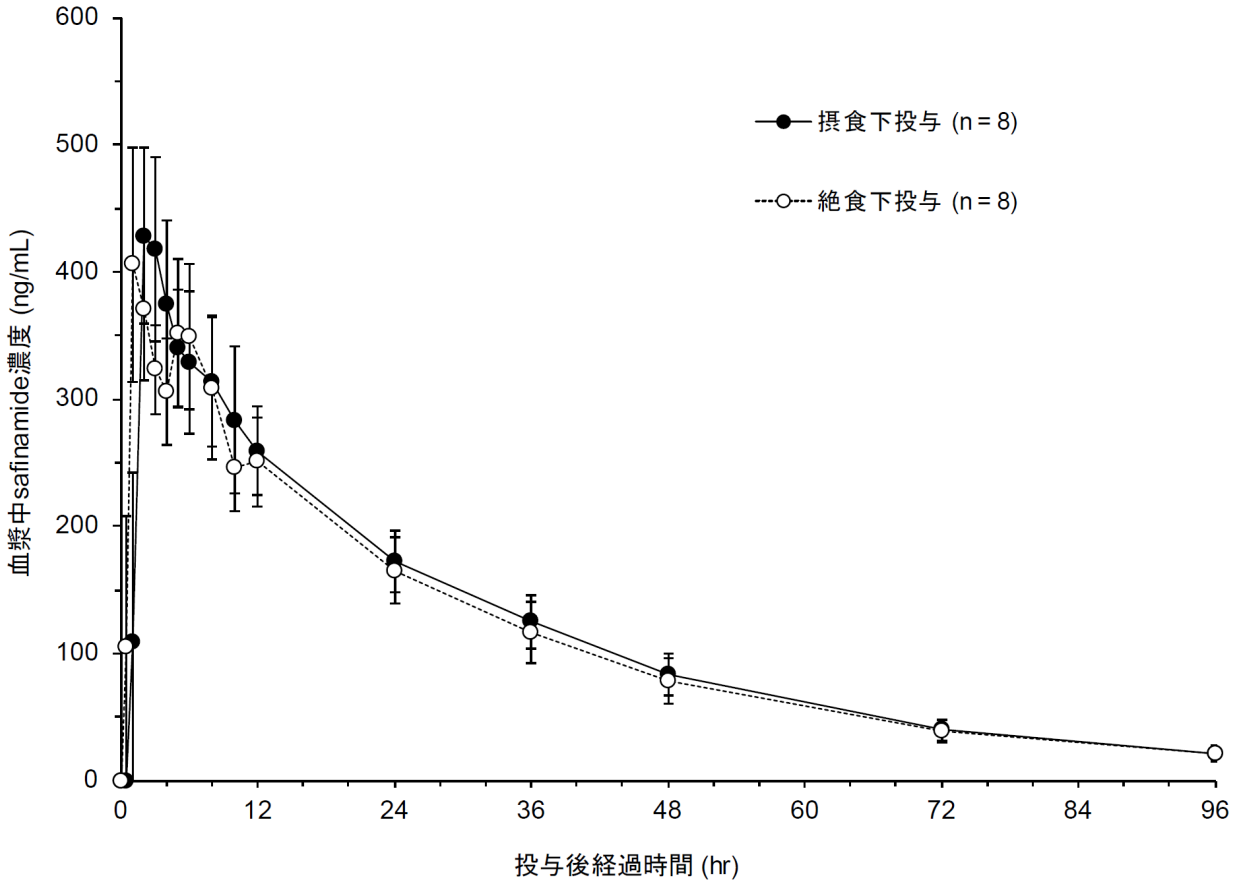


図 2.7.6.1-2 日本人健康成人男性に ME2125 錠 50 mg を食後及び空腹時に単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移

Source: CSR 図 11.4-1
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.1-2 日本人健康成人男性に ME2125 錠 50 mg を食後及び空腹時に単回経口投与したときの血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ（薬物動態評価対象集団）

パラメータ	単位	食後投与	空腹時投与
		N = 8	N = 8
t_{max}	hr	2.38 ± 0.92	2.38 ± 1.77
C_{max}	ng/mL	454.25 ± 52.31	429.62 ± 77.17
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	11407.5 ± 1703.8	11062.0 ± 1780.8
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	12146.7 ± 1892.5	11778.4 ± 2003.3
$t_{1/2}$	hr	23.76 ± 1.43	24.14 ± 1.16
k_{el}	hr^{-1}	0.0293 ± 0.0018	0.0288 ± 0.0014
MRT_{0-t}	hr	27.0 ± 0.9	26.6 ± 1.4
$MRT_{0-\infty}$	hr	33.2 ± 2.0	32.8 ± 2.4

Source: CSR 表 11.4-1
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.1-3 投与条件間の差の 90%信頼区間及び 95%信頼区間（薬物動態評価対象集団）

薬物動態パラメータ	投与条件間の差		標準誤差	自由度	90%信頼区間（対数値）		90%信頼区間（実数値）		95%信頼区間（対数値）		95%信頼区間（実数値）	
	対数値	実測値 a)			下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限
t_{max}	-	0.0000	-	-	-	-	−0.6886	0.6886	-	-	−0.8671	0.8671
C_{max}	0.0286	1.0681	0.0269	6	−0.0237	0.0809	0.9469	1.2049	−0.0373	0.0945	0.9177	1.2431
AUC_{0-t}	0.0138	1.0322	0.0055	6	0.0031	0.0245	1.0071	1.0580	0.0003	0.0272	1.0007	1.0647
$AUC_{0-\infty}$	0.0140	1.0327	0.0057	6	0.0029	0.0250	1.0067	1.0593	0.0000	0.0279	1.0001	1.0663
$t_{1/2}$	−0.0072	0.9837	0.0088	6	−0.0243	0.0100	0.9455	1.0233	−0.0288	0.0145	0.9359	1.0339

Source: CSR 表 11.4-2

-：データなし

a) 平均値の比。ただし、t_{max} は投与条件間の平均値の差（未変換）／空腹時投与の平均値（未変換）

2.7.6.1.4 安全性の評価

2.7.6.1.4.1 有害事象

自覚症状、他覚所見の発現が認められた場合は有害事象とすることとした。また、安全性の各検査結果について、各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して臨床上問題となると治験責任医師又は治験分担医師が判断した変動を有害事象とみなすこととした。

2.7.6.1.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

本試験では有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.1.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.1.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.1.4.2 臨床検査

ME2125 錠 50 mg × 1 の空腹時又は食後投与の前後で臨床検査基準値からの逸脱が認められたが、いずれも生理的変動と判断された。

2.7.6.1.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインの参考値からの逸脱はなかった。

心電図

安静時 12 誘導心電図の記録項目の参考値からの異常変動はなかった。

2.7.6.1.5 まとめ

ME2125 錠 50 mg × 1 を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度より算出した薬物動態パラメータの比較解析の結果、ME2125 錠 50 mg（最終製剤）の薬物動態に大きな食事の影響は認められなかった。

以上より、ME2125 錠 50 mg（最終製剤）は食事の有無に関わらず投与可能であると考えられた。

2.7.6.1.6 付録

該当なし

2.7.6.2 EMR-022 試験（5.3.1.1-02）（参考資料）

治験の標題	Open-label, randomized, three-way crossover trial to investigate absolute bioavailability of safinamide and to assess food effects on a single dose administration of 50 mg safinamide in healthy volunteers
治験依頼者	Merck Serono S.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：ドイツ
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男女を対象として、safinamide 50 mg 単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及び safinamide の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験

本試験は、10 日間の 3 期（各期：Day 1～Day 11）で構成された。各期の Day 1 に safinamide 50 mg の単回投与として、safinamide 50 mg 錠を絶食時（投与 A）及び空腹時（投与 B）に経口投与、並びに safinamide 50 mg 溶液を 30 分かけて静脈内投与した（投与 C）。被験者を投与順序 A→C→B 又は B→C→A のいずれかに無作為に割り付けた。各期の間に 17 日間以上の休薬期間を設けた。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 55 歳の健康成人男女

目標被験者数

14 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

投与 A：safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]
投与 B：safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]
投与 C：静脈内投与用 safinamide 溶液（safinamide 50 mg/25 mL）／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

【投与順序 A→C→B】

1) 投与 A：一晩（10 時間以上）絶食後に safinamide 50 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。
2) 投与 C：一晩（10 時間以上）絶食後に safinamide 溶液（safinamide 50 mg/25 mL）を 30 分かけて静脈内投与した。
3) 投与 B：FDA のガイドラインに基づく標準的な高脂肪高カロリー食（American breakfast）摂取後に safinamide 50 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。

【投与順序 B→C→A】

· 上記投与 A～C を投与順序 B→C→A で投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

投与 A 及び B の Day 1 の投与前及び投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120 及び 240 時間後、並びに投与 C の Day 1 の投与前及び投与 0.25（投与中）、0.5（投与終了時）、0.75（分布相の初回採取時点）、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120 及び 240 時間後に血液を採取し、safinamide 及び safinamide の代謝物の血漿中薬物動態パラメータを算出した。

1) 主要評価項目

· 絶対的バイオアベイラビリティの評価：safinamide の血漿中薬物動態パラメータ：F、$AUC_{0-\infty}$

· 食事の影響の評価：safinamide の血漿中薬物動態パラメータ：t_{max}、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$

2) 副次評価項目

· 主要評価項目に加えて、safinamide 及び代謝物の以下の血漿中薬物動態パラメータを算出した。t_{max}、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、AUC_{extra}、$t_{1/2}$、λ_z、MAT、$MRT_{i.v./oral}$、CL/F（静脈内投与時は CL）、V_z/F（静脈内投与時は V_z）、V_{ss}/F（静脈内投与時は V_{ss}）及び F

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

統計手法

解析対象集団：

薬物動態解析対象集団は、薬物動態結果の比較に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱なく試験を完遂し、少なくとも 1 回 safinamide 投与後に、薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$）評価のための十分な血漿中濃度データを有する被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。

薬物動態：

1) 主要評価項目

Safinamide の薬物動態パラメータの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を解析前に対数変換した。

投与 A～C の 3 期で得られた全ての $AUC_{0-\infty}$を用いて、絶対的バイオアベイラビリティと食事の影響を同時に評価した。対数変換後の $AUC_{0-\infty}$に線形混合モデルを適用した。モデルには、投与及び投与順序を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果として含めた。対数変換後のパラメータについて、食後投与に対する絶食時投与及び経口投与に対する静脈内投与の差（「食後 － 絶食時」及び「経口 － 静脈内」）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの差及び 90%CI を逆対数変換し、パラメータの比（「食後／絶食時」及び「経口／静脈内」）及び 90%CI を算出した。

C_{max} 及び t_{max} は食事の影響の評価のみに用いた。対数変換後の C_{max} についても、$AUC_{0-\infty}$と同じ線形混合モデルを用いて解析した。

残差（被験者内）変動に基づき、幾何平均値の比（「食後／絶食時」及び「経口／静脈内」）及び 90%CI を算出した。

各投与時の safinamide の t_{max} について、各投与時の差（Hodges-Lehmann 推定値）及び 90%CI を算出した。

2) 副次評価項目

Safinamide 及び代謝物の対数変換後の AUC_{0-t} について、主要評価項目の safinamide の $AUC_{0-\infty}$ と同じ線形混合モデルを用いて解析した。

Safinamide 及び safinamide の代謝物の全ての薬物動態パラメータについて、要約統計量を示した。

安全性：

有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、各投与期に有害事象を発現した被験者数と割合を器官別大分類、基本語、程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。

有害事象は、以下のように定義した。

(1) ベースライン時には発現しておらず、治験薬投与後に発現した事象

(2) ベースライン時に発現しており、治験薬投与後に悪化した事象

臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図に関するデータの要約統計量を算出した。

2.7.6.2.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示した。

本試験に参加した 14 名全例が試験を完遂し、試験を中止した被験者はいなかった。

全 14 名を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳

	Treatment A (N=14) n (%)	Treatment B (N=14) n (%)	Treatment C (N=14) n (%)	Total (N=14) n (%)
Randomized	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)
Dosed	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)
Completed	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)
Discontinued Early	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Safety population				14 (100.0)
PK population				14 (100.0)

Source: CSR Table 10.1
Treatment A: 50 mg safinamide tablet, fasted
Treatment B: 50 mg safinamide tablet, fed
Treatment C: 50 mg safinamide, i.v. infusion

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

無作為化された被験者の被験者背景を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2 被験者背景（無作為化された被験者）

		Treatment Sequence		
Demographic Characteristics	Statistics	ACB	BCA	Total
Age [yr]	Mean [Range]	36.6 [22, 51]	39.9 [26, 50]	38.2 [22, 51]
Weight [kg]	Mean [Range]	70.37 [53.3, 91.2]	71.47 [61.6, 82.4]	70.92 [53.3, 91.2]
Height [cm]	Mean [Range]	171.0 [158, 179]	174.3 [165, 183]	172.6 [158, 183]
BMI [kg/m²]	Mean [Range]	24.01 [19.0, 28.5]	23.46 [22.2, 24.6]	23.73 [19.0, 28.5]
Sex	Male	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)
	Female	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)
Race	White	7 (100.0%)	7 (100.0%)	14 (100.0%)

Source: CSR Table 11.1
Treatment A : 50 mg safinamide tablet, fasted
Treatment B : 50 mg safinamide tablet, fed
Treatment C : 50 mg safinamide, i.v. infusion

2.7.6.2.3 薬物動態の評価

投与 A 及び B では、全ての被験者が治験実施計画書の規定に従い safinamide 50 mg の投与を受けた。投与 C では、1 名の被験者（被験者番号 [redacted]）で実投与量が 45.084 mg と少なく、規定用量との差が−9.8%であり、事前に規定した 5%の許容範囲を超えていた。このため、本被験者では、投与量に依存する薬物動態パラメータ（CL、V_z、MRT）については、全て実投与量に基づき算出した。また、C_{max} 及び AUC は、50 mg の投与量に換算した値を一覧表及び要約統計量に用いた。

Safinamide の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。

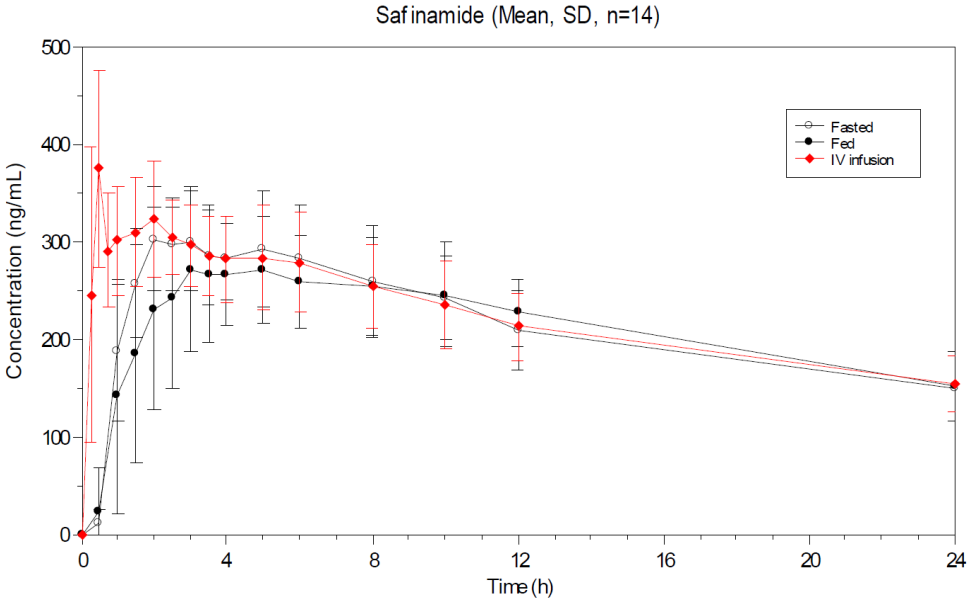


図 2.7.6.2-1 外国人健康成人男女に safinamide 50 mg を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中 safinamide の濃度推移

Source: CSR Figure 11.3
n = 14、平均値 ± 標準偏差
投与 24 時間後までの結果を線形目盛に示した。

表 2.7.6.2-3 外国人健康成人男女に safinamide 50 mg を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ

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

Source: CSR Table 11.2
a) In Treatment C, dose adjusted C_{max} and AUC are displayed.
b) 投与 C（静脈内投与）については CL
c) 投与 C（静脈内投与）については V_z
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
t_{max} については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）
F については平均値（標準偏差）及び範囲（最小値 - 最大値）

Safinamide の薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 2.7.6.2-4（絶食時投与と食後投与の比較）及び表 2.7.6.2-5（経口投与と静脈内投与の比較）に示した。

表 2.7.6.2-4 Safinamide の薬物動態パラメータにおける統計解析結果の要約（絶食時投与と食後投与の比較）

パラメータ	単位	safinamide 錠 絶食時投与	safinamide 錠 食後投与	比（食後／絶食時）	90%信頼区間
		（最小二乗幾何平均値）			
C_{max}	ng/mL	322.26	306.35	95.06%	(89.21%, 101.30%)
$AUC_{0-\infty}$	ng･hr/mL	10205.28	10229.68	100.24%	(95.44%, 105.28%)
		（中央値）		差（食後 － 絶食時）	
t_{max}	hr	2.50	3.25	0.75 [a)]	(0.50, 1.25) [a)]

Source: CSR Table 11.6, Table 11.8, Table 14.4.2.1
a) t_{max}：差（Hodges-Lehmann 推定値）及び 90%信頼区間

表 2.7.6.2-5 Safinamide の薬物動態パラメータの統計解析結果の要約
（経口投与と静脈内投与の比較）

パラメータ	単位	safinamide 錠 経口投与	safinamide 溶液 静脈内投与	比（経口／静脈内）	90%信頼区間
		（最小二乗幾何平均値）			
$AUC_{0-\infty}$	ng･hr/mL	10205.28	10785.15	94.62%	(90.09%, 99.39%)

Source: CSR Table 11.7

Safinamide の絶対的アベイラビリティは高く、F の平均値は 95%（範囲：84%～119%）であった。safinamide の $AUC_{0-\infty}$の静脈内投与時に対する経口投与時の幾何平均値の比（90%CI）は約 95%（90%～99%）であった。これらの結果より、safinamide は経口投与後ほぼ完全に吸収され、良好な経口吸収性を有することが示された。

Safinamide 50 mg 単回静脈内投与時の V_{ss}（幾何平均値）は約 165 L、V_z（幾何平均値）は約 174 L と体容積の約 2.3 倍であり、safinamide の体内分布は高かった。また、CL（幾何平均値）は 4.6 L/hr であり、safinamide は低クリアランス薬に分類された。

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の絶食時に対する食後の幾何平均値の比（90%CI）は、それぞれ約 100%（95%～105%）及び約 95%（89%～101%）であり、90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準の範囲内（80%～125%）であった。食後の t_{max} は空腹時に比べ僅かに延長し、食後と絶食時の t_{max} の差は 0.75 hr（90%CI 0.50～1.25 hr、Hodges-Lehmann 推定値）であったが、曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は変わらなかった。

2.7.6.2.4 安全性の評価

2.7.6.2.4.1 有害事象

収集した有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. [redacted] を用いて器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

治験薬との因果関係は、「関連なし（unrelated）」、「多分関連なし（unlikely）」、「関連あるかもしれない（possible）」、「多分関連あり（probable）」の 4 段階で評価された。

治験薬投与後の有害事象の概要を表 2.7.6.2-6 に示した。

表 2.7.6.2-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	投与 A	投与 B	投与 C	全体
安全性解析対象被験者数	14	14	14	14
有害事象発現被験者数（%）	4 (28.6)	4 (28.6)	5 (35.7)	8 (57.1)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	2 (14.3)	1 (7.1)	3 (21.4)	5 (35.7)
死亡被験者数（%）	0	0	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	0	0	0	0

Source: CSR Table 12.1, Table 12.4, Table 14.3.1.3
発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.2.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

製剤別の程度別有害事象の要約を表 2.7.6.2-7 に示した。

2.7.6.2.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.2.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.2.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.4.2 臨床検査

臨床検査値のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある異常はみられなかった。

2.7.6.2.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

血圧、脈拍のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図

心電図検査のベースラインからの変化に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.2.5 まとめ

Safinamide の $AUC_{0-\infty}$の静脈内投与時に対する経口投与時の幾何平均値の比（90%CI）は約 95%（90%～99%）であり、safinamide は経口投与後ほぼ完全に吸収され、良好な経口吸収性を有することが示された。

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の絶食時に対する食後の幾何平均値の比の 90%CI は、いずれも生物学的同等性の判定基準の範囲内（80%～125%）であり、safinamide の薬物動態に食事の影響は認められなかった。

重篤な有害事象又は死亡に至った有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。有害事象、バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査値の結果より、safinamide の良好な忍容性が示された。

2.7.6.2.6 付録

表 2.7.6.2-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与 A N = 14				投与 B N = 14				投与 C N = 14				合計 N = 14			
	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	4 (28.6)	2 (14.3)	4 (28.6)	0	4 (28.6)	1 (7.1)	3 (21.4)	0	5 (35.7)	2 (14.3)	4 (28.6)	0	8 (57.1)	3 (21.4)	7 (50.0)	0
胃腸障害	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0
下痢	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	0	0	3 (21.4)	3 (21.4)	0	0
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	0	0
静脈穿刺部位炎症	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
神経系障害	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0	7 (50.0)	0	7 (50.0)	0
頭痛	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0	7 (50.0)	0	7 (50.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
鼻出血	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0

Source: CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3
MedDRA Ver. [redacted]
投与 A：safinamide 錠 50 mg を絶食時投与
投与 B：safinamide 錠 50 mg を食後投与
投与 C：safinamide 50 mg を静脈内投与

2.7.6.3 IPAS-257 試験（5.3.1.1-03）（参考資料）

治験の標題	Open, randomized, food interaction study of NW-1015 following oral administration of 900 µg/kg dose to healthy male volunteers
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted]、[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：スイス
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男性を対象として、safinamide 900 µg/kg を絶食時及び食後に単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度–時間プロファイルを評価し、食事が safinamide の吸収速度及び吸収量に及ぼす影響を検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験

本試験は、4 日間（Day −1～Day 3）の 2 期で構成され、各期の投与の間に 14 日間の休薬期間を設けた。

第 I 期の治験薬投与前に、本試験に組み入れられた被験者 6 名を 2 つの投与順序（絶食時投与→食後投与又は食後投与→絶食時投与）のいずれかに無作為に割り付けた。クロスオーバー法により、投与順序に従って各投与期の Day 1 に safinamide 900 µg/kg を単回経口投与した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 45 歳の健康成人男性

目標被験者数

6 名

治験薬／製造番号

Safinamide 10 mg カプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

Safinamide 10 mg カプセルを用いて、割り付けられた投与順序に従って各期の Day 1 に safinamide 900 µg/kg を絶食時又は食後に単回経口投与した。絶食時投与では、治験薬投与 12 時間前から投与 4 時間後まで絶食した。食後投与では、高脂肪朝食を 20 分間で摂取し、食事終了 10 分後に治験薬を投与した。治験薬投与に必要な水及び食後投与時の朝食で提供される水を除き、投与 1 時間前から投与 2 時間後までの水分摂取を禁止した。食事の管理として、入院中は各投与期の同じ試験日に同じ食事を提供した。

評価項目

薬物動態評価項目：

各投与期の Day 1 の治験薬投与前及び投与 10、20、40 分後、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 時間後に血液を採取し、safinamide の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、t_{lag}）を算出した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、神経学的検査

統計手法

薬物動態：

統計解析は、主な薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}）を食後投与と絶食時投与で比較した。絶食時投与を比較の基準とした。

対数変換後の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）にクロスオーバーデザインによる分散分析（analysis of variance; ANOVA）モデルを適用した。これらのパラメータについて、投与量で補正した値を用いて統計解析を行った。

上記のパラメータについて、試験治療と基準治療の幾何平均値の比（食後/絶食時）の 90%信頼区間を算出した。欧州のガイドラインに従って、生物学的同等性の範囲を 0.80～1.25 として検討した[*1]。さらに、Schuirmann による 2 つの片側 t 検定[*2] を用いて、幾何平均値の比を生物学的同等性の基準値である 0.80 及び 1.25 とそれぞれ比較した。t_{max} の比較には Friedman 検定を用いた。統計学的検定及び比較は全て有意水準 5%（$p < 0.05$）として評価した[*2]。

*1 Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation) CPMP/EWP/280/96, July 1999

*2 Schuirmann D.J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J. Pharmacokinet. Biopharm., 15:657-680 (1987)

安全性：

試験期間中に発現した有害事象について、有害事象名、程度（軽度、中等度、重度）、因果関係を表に示した。また、臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図、神経学的検査の結果を評価した。

2.7.6.3.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた 6 名の被験者全員が試験を完了した。6 名の被験者を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 被験者背景（安全性解析対象集団）

Vol.no	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (Kg)	Body Frame
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	small
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	small
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	medium
MEAN	-	27	133	75	-
SD	-	5.3	7.5	7.7	-
CV%	-	19.6	4.1	10.3	-
MIN	-	20	174	61	-
MAX	-	36	195	84	-

Source: CSR Table I

2.7.6.3.3 薬物動態の評価

Safinamide 900 µg/kg を絶食時及び食後に単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-1（線形スケール）及び図 2.7.6.3-2（対数スケール）に示した。また、safinamide の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に、投与量 900 µg/kg（nominal dose）で補正した safinamide の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示した。

C_{max} 及び t_{max} の結果から、safinamide の吸収速度は絶食時投与（409.30 ng/mL 及び 1.50 時間）の方が食後投与（343.51 ng/mL 及び 4.83 時間）より速かった。AUC に基づく吸収量は食後投与と絶食時投与で同程度であると考えられた。

C_{max} の結果から、食事及び投与順序の効果について統計学的有意差（$p < 0.05$）が認められた。絶食時と食後で平均値に差が認められたため、食事の影響があると考えられた。持ち越し効果がないことから、投与順序の効果に臨床的な意義はないと考えられた。投与量で補正した 3 つのパラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）に対する投与期の効果や C_{max} に対するその他の効果は認められなかった。

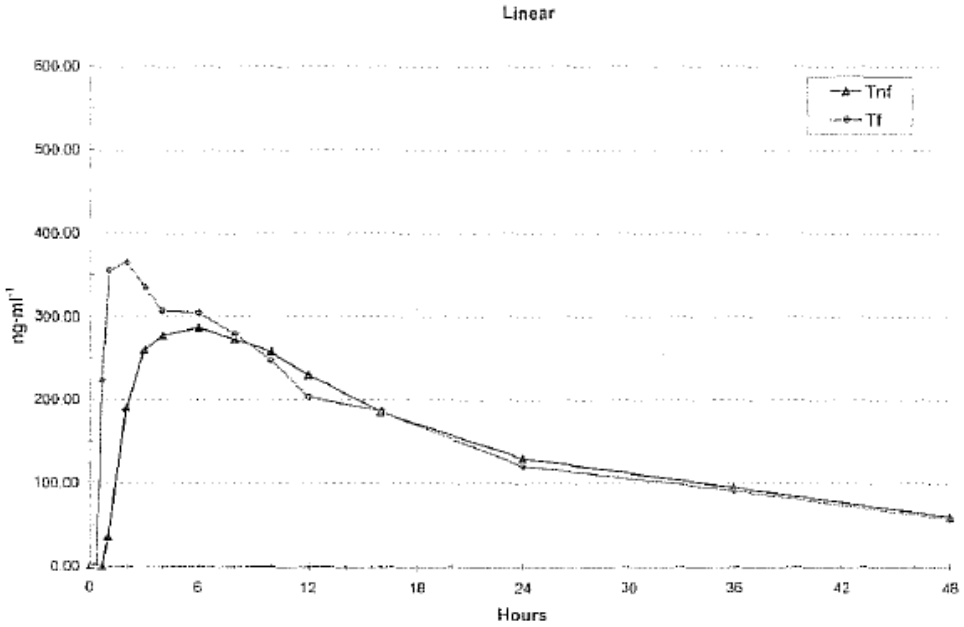


図 2.7.6.3-1 外国人健康成人男性に safinamide 900 μg/kg を絶食時及び食後に単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移（線形スケール）

Source: CSR Figure 8
平均値
N = 6

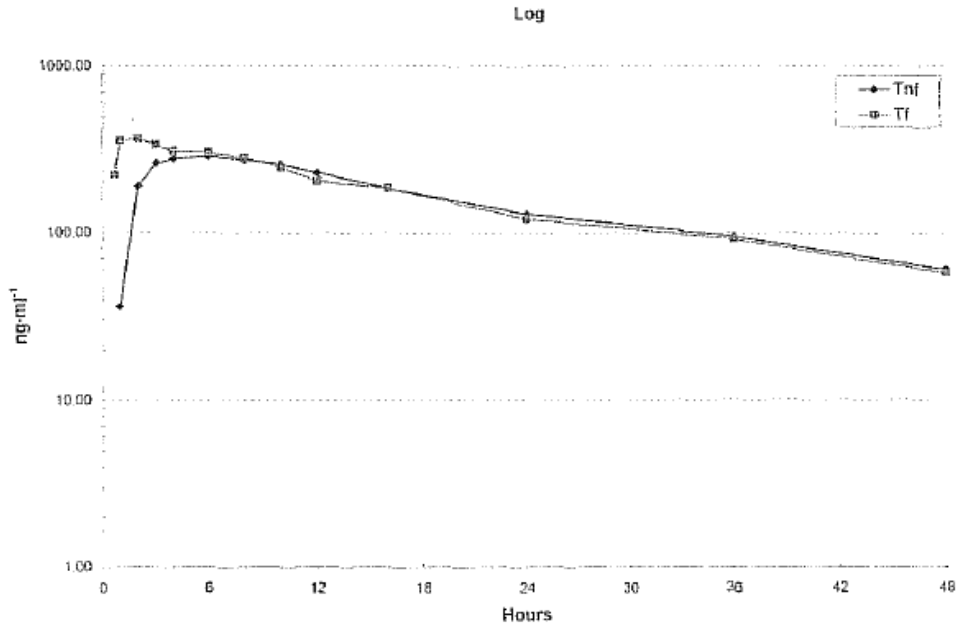


図 2.7.6.3-2 外国人健康成人男性に safinamide 900 μg/kg を絶食時及び食後に単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移（対数スケール）

Source: CSR Figure 8
平均値
N = 6

表 2.7.6.3-2 外国人健康成人男性に safinamide 900 µg/kg を絶食時及び食後に単回経口投与したときの safinamide の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	safinamide 900 µg/kg 食後（N = 6）		safinamide 900 µg/kg 絶食時（N = 6）	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
t_{max}	hr	4.83	2.23	1.50	0.55
C_{max}	ng/mL	319.18	90.33	380.83	108.60
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	7141.64	1727.52	7527.91	1972.54
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	9032.78	2108.85	9264.11	2464.18
$t_{1/2}$	hr	21.22	4.53	20.46	2.62
t_{lag}	hr	1.83	0.75	0.67	0.000

Source: CSR Table VI

表 2.7.6.3-3 外国人健康成人男性に safinamide 900 µg/kg を絶食時及び食後に単回経口投与したときの投与量 900 µg/kg で補正した safinamide の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	safinamide 900 µg/kg 食後（nominal dose の 900 µg/kg で補正）（N = 6）		safinamide 900 µg/kg 絶食時（nominal dose の 900 µg/kg で補正）（N = 6）	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
$C_{max\ (norm)}$	ng/mL	343.51	104.84	409.30	123.44
$AUC_{0-t\ (norm)}$	ng·hr/mL	7659.33	1937.53	8079.34	2222.53
$AUC_{0-\infty\ (norm)}$	ng·hr/mL	9690.62	2389.94	9944.51	2792.23

Source: CSR Table VI

2.7.6.3.4 安全性の評価

2.7.6.3.4.1 有害事象

有害事象の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語を用いた。有害事象の概要を表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-4 有害事象の概要

	合計
組み入れられた被験者数	6
有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	0
死亡被験者数（%）	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0
有害事象による中止被験者数（%）	0

Source: CSR Table G, Section 12.5.5, Section 12.5.7
発現率(%) = 発現被験者数／安全性解析対象被験者数 × 100

2.7.6.3.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

本試験で報告された有害事象は、治験薬との因果関係なしと判断された食後投与後の頭痛 1 件のみであった。頭痛は軽度であり、その日のうちに回復した。

2.7.6.3.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.3.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.3.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した被験者はいなかった。

2.7.6.3.4.2 臨床検査

肝機能検査（AST 及び ALT）の結果は基準値の範囲内であった。

2.7.6.3.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインはスクリーニング時及び試験終了時に測定された。血圧、心拍数、呼吸数、体温に異常は認められなかった。

ベースライン時と投与 2 時間後及び食後投与と絶食下投与でバイタルサインの測定値に臨床的に意義のある差は認められなかった。

心電図

心電図に異常所見は認められなかった。

神経学的検査

神経学的検査の結果、スクリーニング、投与前及び投与後の値に変化は認められなかった。

2.7.6.3.5 まとめ

食事は safinamide の吸収速度に影響を及ぼした。C_{max} 及び t_{max} の結果から、safinamide の吸収速度は食後投与の方が絶食時投与より遅かった。AUC に基づく吸収量については、食事による影響はみられなかった。

有害事象は治験薬との因果関係なしと判断された食後投与後の軽度の頭痛 1 件のみであった。試験を中止した被験者はいなかった。

Safinamide の安全性は食後投与及び絶食時投与ともに良好であった。

2.7.6.3.6 付録

該当なし

2.7.6.4 ME2125-2 試験（5.3.1.2-01）（評価資料）

治験の標題	ME2125 の健康成人男子を対象とした臨床薬理試験（第 I 相）－ME2125 錠 50 mg と ME2125　製剤D*　50 mg の生物学的同等性試験－
治験依頼者	Meiji Seika ファルマ株式会社
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：日本
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.4.1 試験の概要

目的

日本人健康成人男性を対象として、ME2125 錠 50 mg 又は ME2125　製剤D*　50 mg を空腹時に単回経口投与し、両剤の生物学的同等性を検証する。

治験デザイン

単施設、無作為化、非盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験

最初に「本試験」を実施し、「本試験」で ME2125 錠 50 mg と ME2125　製剤D*　50 mg が生物学的に同等と判定された場合には、「追加試験」を実施せず試験を終了することとした。「本試験」で例数が不足したために同等性を示すことができなかった場合は「追加試験」を実施し、「本試験」と「追加試験」の薬物動態の結果を併合して生物学的同等性を判定することとした。

被験者を A 群又は B 群のいずれかに 1:1 で無作為に割り付けた。A 群には ME2125　製剤D* 50 mg × 1→ME2125 錠 50 mg × 1、B 群には ME2125 錠 50 mg × 1→ME2125　製剤D*　50 mg × 1 の投与順序で、第 I 期（初回の投与前日の入所時から Day 5 の退所時まで）及び第 II 期（2 回目の投与前日（Day 14）の入所時から Day 19 の退所時まで）でそれぞれ空腹時に単回経口投与した。各期の投与の間には 14 日間の休薬期間を設けた。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

20 歳以上 35 歳未満の日本人健康成人男性

目標被験者数

本試験：24 名、追加試験：12 名以上（上限 24 名）

治験薬／製造番号

ME2125 錠 50 mg／ロット番号 [redacted]
ME2125　製剤D*　50 mg／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

A 群には ME2125　製剤D*　50 mg × 1→ME2125 錠 50 mg × 1、B 群には ME2125 錠 50 mg × 1→ME2125　製剤D*　50 mg × 1 の順で第 I 期及び第 II 期の投与を行った。なお、第 I 期と第 II 期の間には 14 日間の休薬期間を設けた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験薬は約 200 mL の水とともに投与した。投与 10 時間前から投与 4 時間後までを絶食とし、また、投与 1 時間前から投与 3 時間後までは飲物の摂取を禁止した（ただし、投与時に用いる水は除く）。治験薬投与時から投与 4 時間後までは、被験者は原則として安静座位を保ち、眠らないこととした。

評価項目

薬物動態評価項目：

治験薬の投与前、投与 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96 時間後並びに中止時（一時退所期間中は除く）に血液検体を採取し、safinamide の血漿中濃度推移を評価するとともに、モデル非依存解析により血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、k_{el}、MRT_{0-t}、$MRT_{0-\infty}$）を算出した。なお、AUC_{0-t} 及び C_{max} を主要評価項目、その他のパラメータを副次評価項目とした。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、眼科学的検査

統計手法

解析対象集団：

- 生物学的同等性評価対象集団：ME2125 錠 50 mg 及び ME2125　製剤D*　50 mg が投与され、かつ薬物濃度が全ての時点で測定された被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：ME2125 錠 50 mg 及び ME2125　製剤D*　50 mg が投与され、かつ薬物濃度が適切に測定された被験者とした。
- 安全性評価対象集団：治験薬が投与された被験者とした。

薬物動態：

t_{max} 以外の薬物動態パラメータは対数変換した値を用いて解析した。製剤間での各パラメータの比較結果について、平均値の差（ME2125 錠 50 mg − ME2125　製剤D*　50 mg）とその標準誤差、自由度、90%信頼区間の下限値及び上限値を表に要約した。なお、対数値の信頼区間は実数値に変換した値も併記した。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じ、AUC_{0-t} 及び C_{max} の平均値の製剤間差の 90%信頼区間が log (0.80)～log (1.25)の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定した。

安全性：

第 I 期の治験薬投与後から第 I 期退所時まで及び第 II 期の治験薬投与後から第 II 期退所時までに発現した有害事象について、投与ごとの被験者数と割合を器官別大分類、基本語、程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び眼科学的検査の結果については一覧を作成した。

2.7.6.4.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した。

「本試験」で 43 名の志願者がスクリーニング検査を受け、31 名の適格な被験者が選定された。そのうち投与予定被験者 24 名、予備被験者 3 名の計 27 名が入所した。投与予定被験者と予備被験者の入替えはなく、計画被験者数の 24 名に治験薬が投与された。第 I 期後の一時退所期間中に、A 群の

＊新薬情報提供時に置き換えた。

1 名が同意撤回のため試験を中止したが、その他の被験者は第 I 期及び第 II 期を完了した。なお、「本試験」の結果、ME2125 錠 50 mg と ME2125　製剤D*　50 mg が生物学的に同等と判定されたため、「追加試験」を実施せず、試験を終了した。

第 I 期及び第 II 期にそれぞれ ME2125 錠 50 mg × 1 又は ME2125　製剤D*　50 mg × 1 が単回投与され、かつ薬物濃度が全て測定された A 群 11 名及び B 群 12 名の計 23 名を生物学的同等性の評価対象とした。また、治験薬が投与された 24 名全員を安全性の評価対象とした。

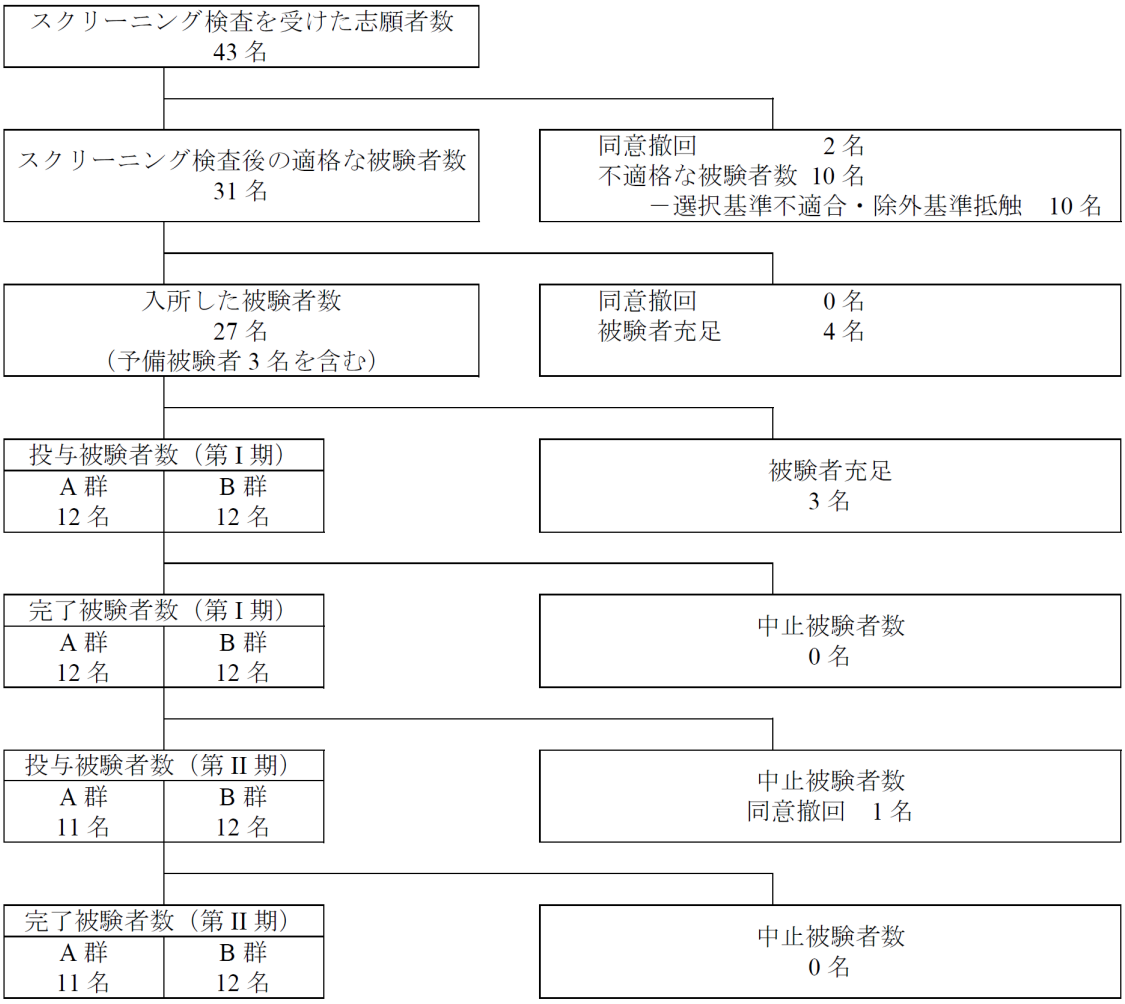


図 2.7.6.4-1 被験者の内訳

Source: CSR 図 10.1-1

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価対象集団の被験者背景を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 被験者背景（安全性評価対象集団）

検査・調査項目（単位）	要約統計量	A群 n=12	B群 n=12	全体 n=24
年齢（歳）	平均値	26.6	25.9	26.3
	標準偏差	3.6	4.6	4.1
	最大値	34	33	34
	中央値	25.5	26.5	25.5
	最小値	22	20	20
身長（cm）	平均値	169.98	170.76	170.37
	標準偏差	7.31	4.90	6.10
	最大値	182.8	178.0	182.8
	中央値	166.85	171.90	168.50
	最小値	162.6	161.2	161.2
体重（kg）	平均値	60.70	60.88	60.79
	標準偏差	9.74	4.61	7.45
	最大値	75.7	66.8	75.7
	中央値	56.25	62.25	61.90
	最小値	49.6	48.8	48.8
BMI（kg/m^2）	平均値	20.90	20.89	20.90
	標準偏差	2.24	1.53	1.87
	最大値	25.6	22.6	25.6
	中央値	20.25	21.25	20.80
	最小値	18.1	18.3	18.1

Source: CSR 表 11.2-1

2.7.6.4.3 薬物動態の評価

血漿中 safinamide の濃度推移を図 2.7.6.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-2 に、主要評価項目を製剤間で比較した結果を表 2.7.6.4-3 に示した。

ME2125 錠 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度は、投与後 1～5 時間で C_{max} に到達し、t_{max} は平均 1.61 時間であった。各パラメータの平均値は C_{max} が 469.93 ng/mL、AUC_{0-t} が 11455.3 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$が 12124.1 ng·hr/mL であった。t_{max} 以降、消失相では血漿中 safinamide 濃度は時間経過に伴い低下し、$t_{1/2}$ は平均 23.04 時間であった。

ME2125　製剤D*　50 mg を経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度は、投与後 1～6 時間で C_{max} に到達し、t_{max} は平均 2.35 時間であった。各パラメータの平均値は C_{max} が 422.10 ng/mL、AUC_{0-t} が 11395.1 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$が 12059.4 ng·hr/mL であった。t_{max} 以降、消失相では血漿中 safinamide 濃度は時間経過に伴い低下し、$t_{1/2}$ は平均 23.14 時間であった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

生物学的同等性評価対象集団 23 名の血漿中 safinamide 濃度推移より算出した薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）を用いて 2 製剤間の生物学的同等性を検討した結果、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数変換データの平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log (1.0499)～log (1.1795)及び log (0.9921)～log (1.0214)であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 log (0.80)～log (1.25)の範囲内に含まれていた。以上のことから、ME2125 錠 50 mg と ME2125　製剤D*　50 mg は生物学的に同等であると判定した。

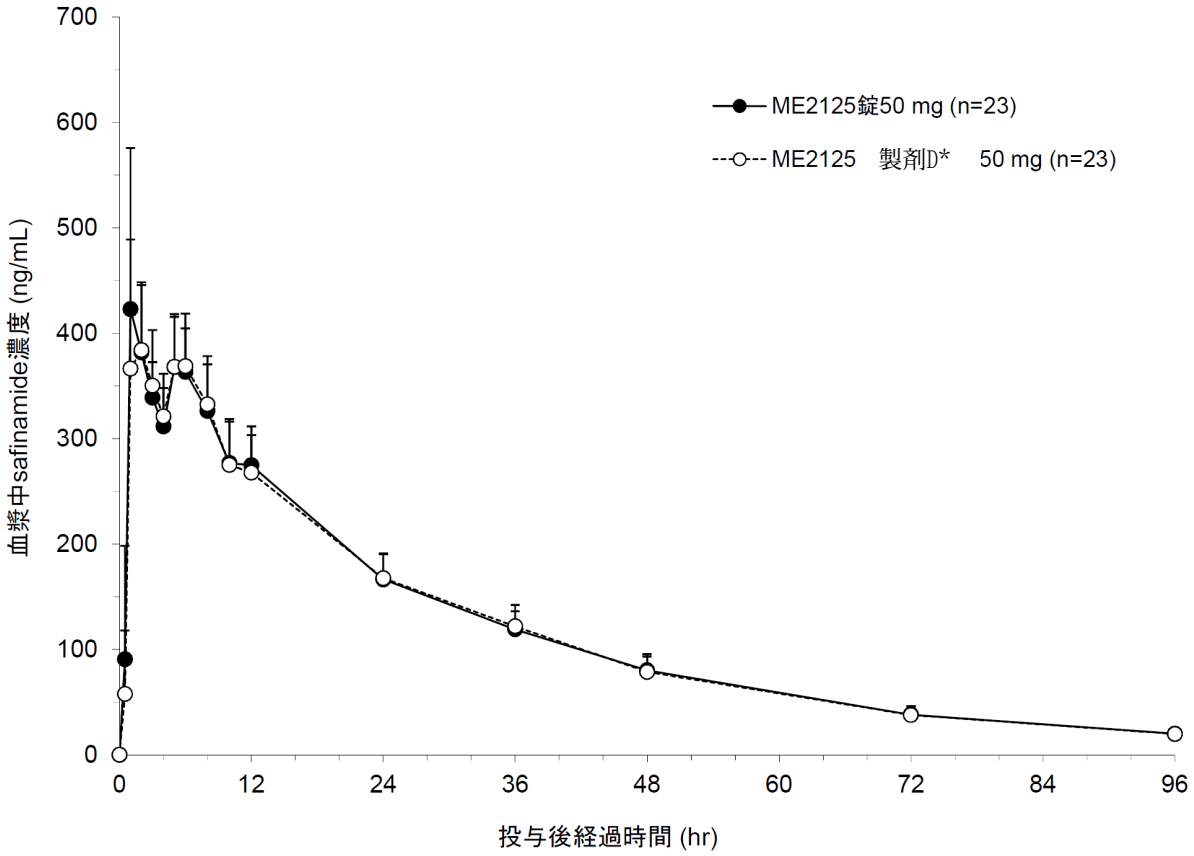


図 2.7.6.4-2 日本人健康成人男性に ME2125 錠 50 mg 及び ME2125　製剤D*　50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移

Source: CSR 図 11.4-1
平均値 + 標準偏差

＊新薬情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.4-2 日本人健康成人男性に ME2125 錠 50 mg 及び ME2125　製剤D*　50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ（生物学的同等性評価対象集団）

パラメータ	単位	ME2125 錠 50 mg	ME2125　製剤D*　50 mg
		N = 23	N = 23
t_{max}	hr	1.61 ± 1.20	2.35 ± 1.82
C_{max}	ng/mL	469.93 ± 80.16	422.10 ± 73.30
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	11455.3 ± 1618.3	11395.1 ± 1576.1
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	12124.1 ± 1768.7	12059.4 ± 1737.9
$t_{1/2}$	hr	23.04 ± 1.30	23.14 ± 1.81
k_{el}	hr^{-1}	0.0302 ± 0.0017	0.0301 ± 0.0023
MRT_{0-t}	hr	26.1 ± 1.2	26.1 ± 1.1
$MRT_{0-\infty}$	hr	31.7 ± 2.1	31.7 ± 2.2

Source: CSR 表 11.4-1
平均値 ± 標準偏差
中止被験者（被験者識別コード [redacted]）は除外した。

表 2.7.6.4-3 主要評価項目の製剤間の差の 90%信頼区間（生物学的同等性評価対象集団）

薬物動態パラメータ	製剤間の差 a)	標準誤差	自由度	90%信頼区間（対数値）		90%信頼区間（実数値）		必要被験者数の算出 b)	
				下限	上限	下限	上限	1 群被験者数	検出力
C_{max}	0.0464	0.0147	21	0.0211	0.0717	1.0499	1.1795	7	0.807
AUC_{0-t}	0.0029	0.0037	21	−0.0034	0.0092	0.9921	1.0214	2	0.985

Source: CSR 表 11.4-2
a) 対数平均値の差
b) 検出力 80%以上で 90%信頼区間を log (0.80)～log (1.25)とするための 1 群被験者数

2.7.6.4.4 安全性の評価

2.7.6.4.4.1 有害事象

自覚症状、他覚所見の発現が認められた場合は有害事象とすることとした。また、安全性の各検査結果について、各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して臨床上問題となると治験責任医師又は治験分担医師が判断した変動を有害事象とみなした。

収集した有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA/J Ver. [redacted] を用いて器官別大分類及び基本語にコーディングした。

有害事象の概要を表 2.7.6.4-4 に示した。

表 2.7.6.4-4 有害事象の概要（安全性評価対象集団）

	ME2125 錠 50 mg	ME2125　製剤D* 50 mg
安全性解析対象被験者数	23	24
有害事象発現被験者数（%）	1 (4.3)	0
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	1 (4.3)	0
死亡被験者数（%）	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	0	0

Source: CSR 表 12.2-1、12.2-5、12.2.1 項、12.3 項

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.6.4.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.4-5 に示した。

2.7.6.4.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.4.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.4.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.4.4.2 臨床検査

ME2125 錠 50 mg × 1 又は ME2125　製剤D*　50 mg × 1 の投与前後で臨床検査基準値からの逸脱が認められ、ME2125 錠 50 mg 投与時に 1 名で発現した 3 件（AST 増加、血中 CPK 増加、血中 LDH 増加）が異常変動と判定された。その他、各期で認められた治験薬投与後の逸脱は、全て生理的変動と判断された。

2.7.6.4.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインの参考値からの逸脱はなかった。

心電図

安静時 12 誘導心電図の記録項目の参考値からの異常変動はなかった。ME2125 錠 50 mg × 1 の投与後、第 II 期入所時の測定で、安静時 12 誘導心電図の PR 間隔の参考値からの逸脱が 1 件あったが、臨床上問題ある変動ではなく、異常変動とは判断されなかった。

眼科学的検査

色識別・視力検査で異常と判断された被験者はいなかった。

2.7.6.4.5 まとめ

ME2125 錠 50 mg 及び ME2125　製剤D*　50 mg を単回経口投与した後の血漿中 safinamide 濃度から算出した薬物動態パラメータの比較解析結果が「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等であると判定した。また、ME2125 錠 50 mg 及び ME2125　製剤D*　50 mg を単回経口投与したときの安全性に特筆すべき問題はなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.6.4.6 付録

表 2.7.6.4-5 有害事象の要約（安全性評価対象集団）

器官別大分類 基本語	ME2125 錠 50 mg			ME2125　製剤D*　50 mg		
	N = 23			N = 24		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	1 (4.3)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (4.3)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.3)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.3)	0	0	0	0	0

Source: CSR 表 12.2-3、12.2-5
MedDRA/J Ver. [redacted]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.6.5 EMR-021 試験（5.3.1.2-02）（参考資料）

治験の標題	A randomized, open-label, two-period crossover bioequivalence trial of two different oral tablets of 100 mg safinamide, utilizing different manufacturing processes, in healthy volunteers
治験依頼者	Merck Serono S.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：ドイツ
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男女を対象として、safinamide 100 mg を含有する製造工程が異なる 2 つの製剤（試験製剤及び標準製剤）の生物学的同等性をクロスオーバー法により検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

本試験は、5 日間（Day 1～Day 5）の 2 期で構成される。各期の投与の間に 17 日間以上の休薬期間を設けた。

以下のいずれかの投与順序に被験者を無作為に割り付けた。投与順序 T→R では、第 I 期の Day 1 に試験製剤 1 錠を空腹時に単回経口投与し、17 日間以上休薬後、第 II 期の Day 1 に標準製剤 1 錠を空腹時に単回経口投与した。投与順序 R→T では、試験製剤と標準製剤の投与順序を逆にして同一の投与を行った。

・投与順序 T→R：試験製剤→休薬期間→標準製剤
・投与順序 R→T：標準製剤→休薬期間→試験製剤

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 55 歳の健康成人男女

目標被験者数

30 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

試験製剤（海外市販予定製剤）：[redacted]法で製造した safinamide 100 mg 錠／ロット番号[redacted]
標準製剤（海外第 III 相試験製剤）：[redacted]法で製造した safinamide 100 mg 錠／ロット番号[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

【投与順序 T→R】

第 I 期（Day 1～Day 5）：試験製剤 1 錠を Day 1（朝）の空腹時に単回経口投与した。

第 II 期（Day 1～Day 5）：17 日間以上休薬期間後、標準製剤 1 錠を Day 1（朝）の空腹時に単回経口投与した。

【投与順序 R→T】

第 I 期（Day 1～Day 5）：標準製剤 1 錠を Day 1（朝）の空腹時に単回経口投与した。

第 II 期（Day 1～Day 5）：17 日間以上休薬期間後、試験製剤 1 錠を Day 1（朝）の空腹時に単回経口投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

各期の Day 1 の投与前及び投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、24、36、48、72 及び 96 時間後に血液を採取し、safinamide の血漿中薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{extra}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、λ_z、V_z/F 及び CL/F を算出した。なお、C_{max} 及び AUC_{0-t} を主要評価項目、その他のパラメータを副次評価項目とした。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

統計手法

解析対象集団：

薬物動態解析対象集団は、薬物動態結果の比較に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱なく試験を完遂し、第 I 期又は第 II 期の少なくとも 1 期において、主要評価項目（C_{max} 及び AUC_{0-t}）に欠測がない被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。

薬物動態：

主要評価項目の C_{max} 及び AUC_{0-t} について、対数変換後の C_{max} 及び AUC_{0-t} に混合モデルを適用した。モデルには、製剤（試験製剤、標準製剤）、時期（第 I 期、第 II 期）及び投与順序を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果として含めた。残差（被験者内）変動に基づき、幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の 90%信頼区間を算出した。C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が、いずれも 0.80～1.25 内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

対数変換後の $AUC_{0-\infty}$についても、主要評価項目と同じ混合モデルを用いて解析した。t_{max} に関して、各製剤の投与時の差の Hodges-Lehmann 推定量及び 90%信頼区間を算出した。その他の全ての薬物動態パラメータは要約統計量を算出した。

安全性：

各製剤投与時の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、各製剤投与時に有害事象を発現した被験者数と割合を器官別大分類、基本語、程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。

有害事象は、以下のように定義した。

(1) ベースライン時には発現しておらず、治験薬投与後に発現した事象

(2) ベースライン時に発現しており、治験薬投与後に悪化した事象

臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図に関するデータの要約統計量を算出した。

2.7.6.5.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 被験者の内訳

	Treatment T (N=30) n (%)	Treatment R (N=30) n (%)	Total (N=30) n (%)
Randomized	30 (100.0)	30 (100.0)	30 (100.0)
Dosed	29 (96.7)	29 (96.7)	30 (100.0)
Completed	29 (96.7)	29 (96.7)	28 (93.3)
Discontinued Early	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)
Safety population			30 (100.0)
PK population			30 (100.0)

Source: CSR Table 14.1.2
Treatment T: A single 100 mg tablet of safinamide ([redacted] = to-be-marketed tablet)
Treatment R: A single 100 mg tablet of safinamide ([redacted] = clinical phase III tablet)
N = Number of subjects, n = Number of subjects

以下の 2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が試験を中止した。

1 名（被験者番号 [redacted]、投与順序 T→R）は、第 I 期に試験製剤の投与を受けた後、被験者都合により第 I 期終了後に試験を中止した。1 名（被験者番号 [redacted]、投与順序 R→T）は、第 I 期に標準製剤の投与を受けた後、有害事象により第 I 期終了後の休薬期間に試験を中止した。

2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象の被験者背景を表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

		Treatment Sequence		
Demographic Characteristics	Statistics	TR (N=15)	RT (N=15)	Overall (N=30)
Age [ys]	Mean [Range]	40.3 [24; 54]	41.7 [26; 55]	41.0 [24; 55]
Weight [kg]	Mean [Range]	72.34 [51.9; 88.6]	70.58 [48.5; 91.0]	71.46 [48.5; 91.0]
Height [cm]	Mean [Range]	171.8 [156; 189]	172.1 [154; 186]	172.0 [154; 189]
Body mass index [kg/m²]	Mean [Range]	24.43 [20.2; 29.1]	23.67 [20.0; 27.3]	24.05 [20.0; 29.1]
Gender	Male	6 (40.0%)	9 (60.0%)	15 (50.0%)
	Female	9 (60.0%)	6 (40.0%)	15 (50.0%)
Race	White	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)

Source: CSR Table 11.1
Treatment T: A single 100 mg tablet of safinamide ([redacted] = to-be-marketed tablet)
Treatment R: A single 100 mg tablet of safinamide ([redacted] = clinical phase III tablet)

2.7.6.5.3 薬物動態の評価

薬物解析対象集団は 30 名であったが、第 I 期終了後に試験製剤及び標準製剤の各 1 名が試験を中止し第 II 期の投与を受けなかったため、両製剤ともに 29 名のデータで解析した。

血漿中 safinamide の濃度推移を図 2.7.6.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-3 に、薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 2.7.6.5-4 に示した。

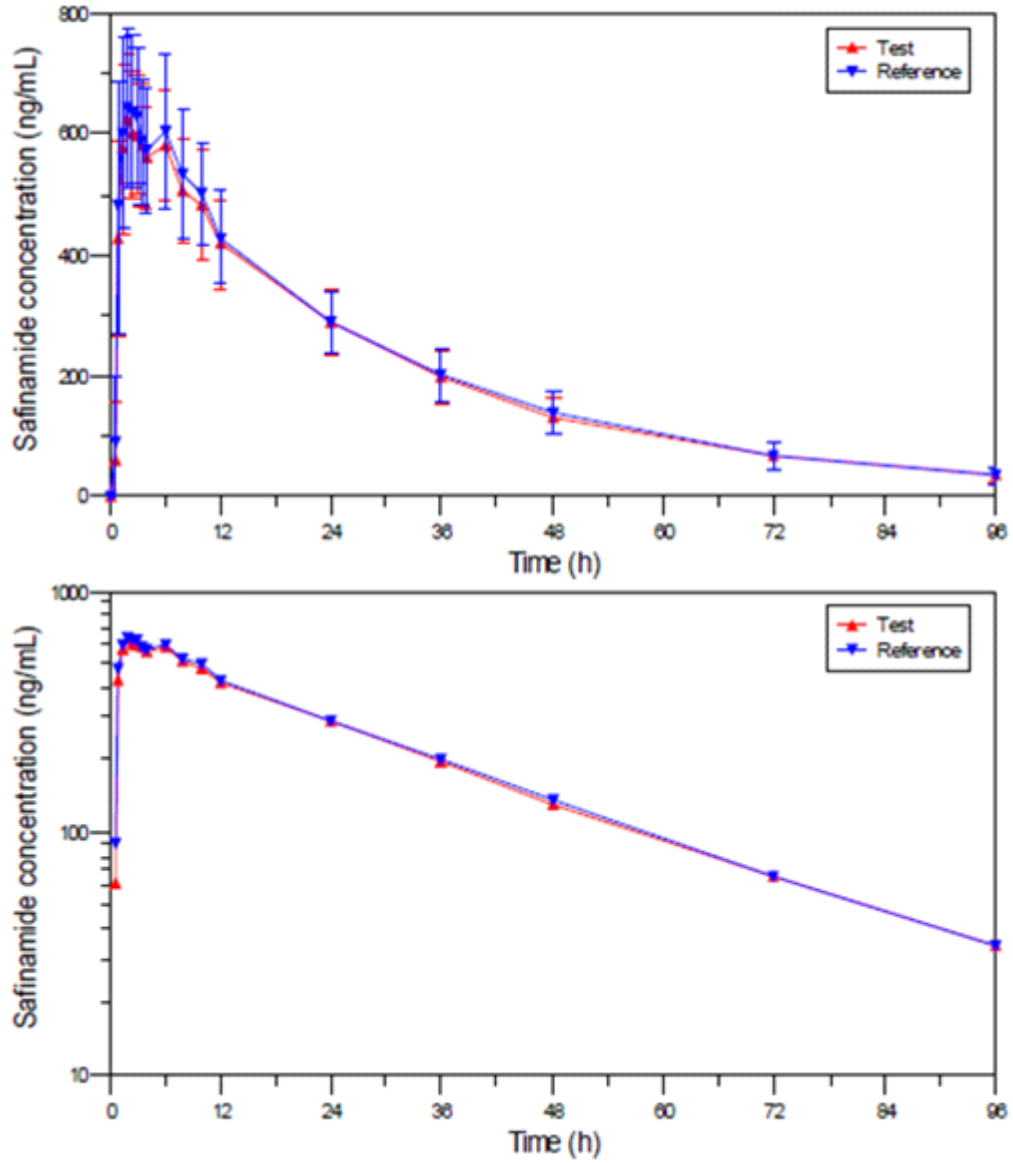


図 2.7.6.5-1 外国人健康成人男女に試験製剤及び標準製剤を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移

Source: CSR Figure 11.1
n = 29
上図：平均値 ± 標準偏差、下図：平均値
Test：試験製剤（[redacted]錠、海外市販予定製剤、safinamide 100 mg 錠）の単回投与
Reference：標準製剤（[redacted]錠、海外第 III 相試験製剤、safinamide 100 mg 錠）の単回投与

表 2.7.6.5-3 外国人健康成人男女に試験製剤及び標準製剤を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	試験製剤 （[redacted]錠）	標準製剤 （[redacted]錠）
t_{max} [a)]	hr	2.0 1.5 - 6.0	2.0 1.0 - 6.0
C_{max}	ng/mL	646 (17.8) 396 - 889	685 (19.3) 461 - 1080
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	18113 (20.1) 9785 - 24263	18583 (19.6) 10801 - 28661
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	19245 (21.3) 10177 - 27574	19715 (20.7) 11305 - 30035
$t_{1/2}$	hr	23.4 (14.1) 19.2 - 32.0	23.1 (15.2) 16.9 - 34.8
CL/F	L/hr	5.20 (21.3) 3.63 - 9.83	5.07 (20.7) 3.33 - 8.85
V_z/F	L	175.7 (18.6) 129.3 - 290.0	169.2 (21.9) 101.4 - 271.5

Source: CSR Table 11.2
幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
n = 29
a) 中央値及び範囲（最小値 - 最大値）

表 2.7.6.5-4 薬物動態パラメータの統計解析結果の要約

パラメータ	単位	試験製剤 （[redacted]錠）	標準製剤 （[redacted]錠）	比 （試験製剤／標準製剤）	90%信頼区間
		（最小二乗幾何平均値）			
AUC_{0-t} (n = 30)	ng･hr/mL	18385	18353	100.17%	(98.25%, 102.12%)
C_{max} (n = 30)	ng/mL	656.0	684.5	95.84%	(92.77%, 99.01%)
$AUC_{0-\infty}$ (n = 30)	ng･hr/mL	19527	19450	100.40%	(98.39%, 102.43%)
		（中央値）		差 （試験製剤 − 標準製剤）	
t_{max} (n = 28)	hr	2.0	2.0	−0.25 [a)]	(−0.5, 0) [a)]

Source: CSR Table 11.3, Table 11.4
a) t_{max}：差（Hodges-Lehmann 推定値）及び 90%信頼区間

試験製剤及び標準製剤を単回経口投与したとき、全般的に薬物動態パラメータのばらつきは小さく、平均血漿中 safinamide の推移及び曝露量の平均値は両製剤で同程度であった。$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F にも製剤の違いに関連する差は認められなかった。C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）はいずれもほぼ 1.00 であり、90%信頼区間は狭く、生物学的同等性の基準（0.80～1.25）範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性が示された。

2.7.6.5.4 安全性の評価

2.7.6.5.4.1 有害事象

治験薬の投与を 1 回以上受けた 30 名を安全性解析対象集団とした。2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が第 I 期終了後に試験を中止し、第 II 期の投与を受けなかったため、試験製剤及び標準製剤の対象被験者はそれぞれ 29 例であった。収集した有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. [redacted] を用いて器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

治験薬との因果関係は、「関連なし（unrelated）」、「多分関連なし（unlikely）」、「関連あるかもしれない（possible）」、「多分関連あり（probable）」の 4 段階で評価された。

有害事象の概要を表 2.7.6.5-5 に示した。

表 2.7.6.5-5 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	試験製剤	標準製剤	全体
安全性解析対象被験者数	29	29	30
有害事象発現被験者数（%）	13 (44.8)	9 (31.0)	15 (50.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	6 (20.7)	3 (10.3)	6 (20.0)
死亡被験者数（%）	0	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (10.0)
有害事象による中止被験者数（%）	0	1 (3.4)	1 (3.3)

Source: CSR Table 12.2, Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, Appendix 16.2.7.1

発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.5.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

製剤別の程度別有害事象の要約を表 2.7.6.5-6 に示した。

2.7.6.5.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.5.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.5.4.1.4 有害事象による中止

1 名（被験者番号 [redacted]）が有害事象により試験を中止した。

本被験者は [redacted] 歳の女性であり、第 I 期の Day 1 に標準製剤の投与を受けた。中耳炎、悪心、関節痛、発熱の有害事象が発現し、治験薬投与後 15 日目に試験を中止した。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係を関連なしと判断され、試験終了時までに全ての事象が回復した。

2.7.6.5.4.2 臨床検査

臨床検査値に臨床的に意義のある異常はみられなかった。

2.7.6.5.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

血圧、脈拍のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図

心電図検査のベースラインからの変化に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.5.5 まとめ

試験製剤及び標準製剤を単回経口投与した結果、C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の推定値はほぼ 1.00 であり、いずれも生物学的同等性の基準（0.80～1.25）範囲内であったことから、海外市販予定製剤（試験製剤：[redacted]錠）と海外第 III 相試験製剤（標準製剤：[redacted]錠）との生物学的同等性が示された。

重篤な有害事象又は死亡に至った有害事象は認められなかった。第 I 期に標準製剤の投与を受けた 1 名が有害事象（中耳炎、悪心、関節痛、発熱）により試験を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係が否定できない有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。本試験期間中に発現した全ての有害事象が試験終了時までに回復した。

有害事象、バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査値の結果、標準製剤と同様に試験製剤についても良好な忍容性が示された。

2.7.6.5.6 付録

表 2.7.6.5-6 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	試験製剤				標準製剤				合計			
	N = 29				N = 29				N = 30			
	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	13 (44.8)	9 (31.0)	6 (20.7)	1 (3.4)	9 (31.0)	6 (20.7)	4 (13.8)	2 (6.9)	15 (50.0)	13 (43.3)	8 (26.7)	3 (10.0)
胃腸障害	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	4 (13.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
腹痛	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
悪心	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	4 (13.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
全身障害および投与局所様態	4 (13.8)	4 (13.8)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	5 (16.7)	4 (13.3)	2 (6.7)	0
疲労	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	0
穿刺部位疼痛	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
静脈穿刺部位腫脹	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
節足動物咬傷	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.9)	2 (6.9)	0	0	2 (6.9)	0	2 (6.9)	0	4 (13.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
筋緊張	2 (6.9)	2 (6.9)	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0
神経系障害	8 (27.6)	4 (13.8)	5 (17.2)	1 (3.4)	5 (17.2)	4 (13.8)	1 (3.4)	0	9 (30.0)	7 (23.3)	5 (16.7)	1 (3.3)
浮動性めまい	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
頭痛	8 (27.6)	4 (13.8)	5 (17.2)	1 (3.4)	5 (17.2)	4 (13.8)	1 (3.4)	0	9 (30.0)	7 (23.3)	5 (16.7)	1 (3.3)
傾眠	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
月経困難症	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
骨盤痛	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	2(6.7)	2 (6.7)	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	0	0

Source: CSR Table 12.3, Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.6 ME2125-1 試験（5.3.3.1-01）（評価資料）

治験の標題	ME2125 の健康成人男子を対象とした臨床薬理試験（第 I 相）－ME2125 50、100、200 mg 単回・反復経口投与時の薬物動態、安全性の検討－
治験依頼者	Meiji Seika ファルマ株式会社
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：日本
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.6.1 試験の概要

目的

日本人健康成人男性を対象として、ME2125 50、100 及び 200 mg を単回経口投与又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態及び安全性について検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

本試験は 6 つのステップで構成され、ステップ 1～3 では単回投与、ステップ 4～6 では反復投与を行った。各ステップに 10 名を組み入れ、8 名を ME2125、2 名をプラセボに無作為に割り付けた。ステップ 1～3 では投与前日、ステップ 4～6 では投与 2 日前に被験者を入院させ、各ステップの治験薬投与日に ME2125 又はプラセボを経口投与した。

ステップ 1～3 の単回投与時は、Day 5 まで入院下で観察、検査、調査を行い、Day 8 に被験者を来院させて事後検診を行った。ステップ 4～6 の 1 日 1 回 7 日間反復投与時は、Day 11 まで入院下で観察、検査、調査を行い、Day 14 に被験者を来院させて事後検診を行った。

次ステップへの移行の可否は、ステップ 1、2、3、4 及び 5 の Day 1 の投与後から事後検診時までに得られている臨床的所見、検査結果等の安全性データに基づき、医学専門家と十分に協議した上で決定した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

20 歳から 35 歳未満の健康な日本人男性

目標被験者数

60 名（各ステップ 10 名（ME2125 群：8 名、プラセボ群：2 名））

治験薬／製造番号

ME2125　製剤D*　50 mg／[redacted]
ME2125　製剤D*　100 mg／[redacted]
ME2125 製剤Cプラセボ＊ 50 mg／[redacted]
ME2125 製剤Cプラセボ＊ 100 mg／[redacted]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

ステップ 1～3 では、以下の用量の ME2125 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。

- ステップ 1：safinamide 50 mg（ME2125　製剤D*　50 mg × 1）又はプラセボ（ME2125 製剤Cプラセボ* 50 mg × 1）
- ステップ 2：safinamide 100 mg（ME2125　製剤D*　100 mg × 1）又はプラセボ（ME2125 製剤Cプラセボ* 100 mg × 1）
- ステップ 3：safinamide 200 mg（ME2125　製剤D*　100 mg × 2）又はプラセボ（ME2125 製剤Cプラセボ* 100 mg × 2）

ステップ 4～6 では、以下の用量の ME2125 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：safinamide 50 mg（ME2125　製剤D*　50 mg × 1）又はプラセボ（ME2125 製剤Cプラセボ* 50 mg × 1）
- ステップ 5：safinamide 100 mg（ME2125　製剤D*　100 mg × 1）又はプラセボ（ME2125 製剤Cプラセボ* 100 mg × 1）
- ステップ 6：safinamide 200 mg（ME2125　製剤D*　100 mg × 2）又はプラセボ（ME2125 製剤Cプラセボ* 100 mg × 2）

なお、ME2125 錠とプラセボ錠は外観上識別可能であるが、投薬時に被験者はアイマスクを着用し、非盲検治験協力者が投薬することで、外観上識別不能な状態で盲検性を維持して投与を行った。

評価項目

薬物動態及び薬力学評価項目：

主要評価項目

ステップ 1～3 では治験薬の投与前、投与 30 分後、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72 及び 96 時間後並びに中止時（退院後は除く）に血液検体を採取した。また、ステップ 4～6 では Day 1 の投与前、投与 30 分後、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後（Day 2 の投与前）、Day 3～5 の投与前、Day 6 の投与前、投与 30 分後、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12 時間後、Day 7 の投与前、投与 30 分後、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72 及び 96 時間後並びに中止時（退院後は除く）に血液検体を採取した。これらの血液検体から血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）濃度を測定し、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL_{tot}/F、Vd/F、MRT_{0-t}、$MRT_{0-\infty}$、fe_{0-96}、CL_R）を算出した。

ステップ 1～3 では治験薬の投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72 及び 72～96 時間に、尿検体を採取した。また、ステップ 4～6 では Day 1 及び 6 の投与後 0～4、4～8、8～12、12～24 時間、Day 7 の投与前、投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72 及び 72～96 時間に尿検体を採取した。これらの尿検体から尿量並びに safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の尿中濃度、尿中排泄量、累積尿中排泄量、累積尿中排泄率を算出した。

副次評価項目

ステップ 1～3 では治験薬の投与前、投与 30 分後、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96 及び 168 時間後並びに中止時に血液検体を採取した。また、ステップ 4～6 で

＊新薬情報提供時に置き換えた。

は Day 1 の投与前、投与 30 分後、投与 1、2、3、4、5、6、8、10 及び 12 時間後、Day 2～6 の投与前、Day 7 の投与前、投与 30 分後、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96 及び 168 時間後並びに中止時に血液検体を採取した。これらの血液検体から血小板モノアミン酸化酵素 B（MAO-B）阻害活性を評価した。

安全性評価項目

主要評価項目

有害事象、臨床検査、自覚症状、他覚所見、体重、バイタルサイン、心電図、眼科学的検査

副次評価項目：

QT 間隔に及ぼす影響の検討

- 測定方法

ステップ 4～6 では、下記の時期に安静を保ち、12 誘導ホルター心電図を用いて心電図計測を行った。計測回数は、各時期 3 回とした。

- 測定時期

Day −1（投与前日）：Day 1 の投与前及び投与開始 1、2、3、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後に相当する時間（計 11 時点、33 回測定）

Day 7：投与前及び投与開始 1、2、3、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後（計 11 時点、33 回測定）

統計手法

各項目の評価に際しては、主に要約統計量及びグラフにより検討した。参考として仮説検定を実施する項目については、有意水準を原則として両側 5%とし、その確率値（p 値）を表示した。また、多重性の調整は行わなかった。

解析対象集団：

- 薬物動態解析対象集団：規定の用法・用量にて ME2125 が投与され、かつ単回投与後又は反復投与の Day 7 の投与 96 時間後までの薬物濃度が測定された被験者を対象とした。
- 血小板 MAO-B 活性評価解析対象集団：規定の用法・用量にて ME2125 が投与され、かつ単回投与後又は反復投与の Day 7 の投与 168 時間後までの MAO-B 活性が測定された被験者を対象とした。
- 安全性解析対象集団：治験薬が投与された被験者を対象とした。QT 間隔の評価については、治験薬を反復投与した被験者（ステップ 4～6）のうち QT 計測が行われた被験者を対象とした。

薬物動態及び薬力学：

主要評価項目

単回投与及び反復投与（Day 1、6 及び 7）における被験者ごとの血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）濃度のモデル非依存的解析を行い、薬物動態パラメータ（$t_{1/2}$、AUC、C_{max} 等）を算出した。また、尿量と尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）濃度の測定結果から、被験者ごとに尿中排泄率等を算出した。算出された薬物動態パラメータは、要約統計量を用いて要約した。また、反復投与時の定常状態や蓄積性等も検討した。

副次評価項目

単回投与及び反復投与時の被験者ごとの血小板 MAO-B 活性、投与前の血小板 MAO-B 活性に対する各時点の活性比率（MAO-B 活性（% of basal））及び血小板 MAO-B 活性阻害率を一覧表に示し、要約統計量を用いて要約した。また、血漿中 safinamide 濃度及び血小板 MAO-B 活性阻害率について、それぞれの個別値（用量別及び全体）を散布図に表示した。

安全性：

主要評価項目

治験薬投与開始から事後検診（中止時）までに発現した有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、単回投与又は反復投与ごとに、用量群別の被験者数と割合を器官別大分類、基本語、因果関係、程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。臨床検査、体重、バイタルサイン、心電図及び眼科学的検査については、異常変動「あり」の一覧表を作成した。また、ステップごとの各検査時期に要約統計量を算出するとともに、被験者ごとの経時的推移のグラフ等を作成した。

副次評価項目

反復投与時の心電図パラメータについて、ステップごと、検査時期別に平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出するとともに、被験者ごとの変化量、並びに血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物濃度と QT/QTc 間隔との関係の散布図等を作成した。

2.7.6.6.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-1（単回投与）及び表 2.7.6.6-2（反復投与）に示した。

各ステップ 10 名（ME2125 群 : 8 名、プラセボ群 : 2 名）に治験薬を単回経口投与（ステップ 1～3）又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（ステップ 4～6）した。

ステップ 5 で ME2125 の投与を受けた 1 名が Day 5 の治験薬投与前に試験中止を申し出たため、同意撤回により試験を中止した。残りの 59 名には治験実施計画書どおり ME2125 又はプラセボが投与され、試験を完了した。

ME2125 が投与された 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に採用した。また、ME2125 又はプラセボが投与された 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 活性評価解析対象集団に採用した。

ME2125 又はプラセボが投与された 60 名全員を安全性解析対象集団に採用した。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 間隔の評価対象とした。

表 2.7.6.6-1 被験者の内訳（単回投与）

	ステップ1		ステップ2		ステップ3	
	ME2125 50 mg	プラセボ	ME2125 100 mg	プラセボ	ME2125 200 mg	プラセボ
完了例数	8	2	8	2	8	2
中止・脱落例数	0	0	0	0	0	0
解析対象例数						
薬物動態	8	-	8	-	8	-
血小板MAO-B活性	8	2	8	2	8	2
安全性	8	2	8	2	8	2
解析から除外された被験者						
薬物動態	0	-	0	-	0	-
血小板MAO-B活性	0	0	0	0	0	0
安全性	0	0	0	0	0	0

Source: CSR 表 10.1-1

表 2.7.6.6-2 被験者の内訳（反復投与）

	ステップ4		ステップ5		ステップ6	
	ME2125 50 mg	プラセボ	ME2125 100 mg	プラセボ	ME2125 200 mg	プラセボ
完了例数	8	2	7	2	8	2
中止・脱落例数	0	0	1	0	0	0
解析対象例数						
薬物動態	8	-	7	-	8	-
血小板MAO-B活性	8	2	7	2	8	2
安全性	8	2	8	2	8	2
QT間隔	8	2	7	2	8	2
解析から除外された被験者						
薬物動態	0	-	1	-	0	-
血小板MAO-B活性	0	0	1	0	0	0
安全性	0	0	0	0	0	0
QT間隔	0	0	1	0	0	0

Source: CSR 表 10.1-2

2.7.6.6.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

被験者背景を表 2.7.6.6-3（単回投与）及び表 2.7.6.6-4（反復投与）に示した。

表 2.7.6.6-3 被験者背景（単回投与）

ステップ	用量群	記述統計量	年齢 (歳) （同意取得時）	身長 (cm) （スクリーニング時）	体重 (kg) （スクリーニング時）	BMI[a] (kg/m^2) （スクリーニング時）
ステップ1	ME2125	例数	8	8	8	8
	50 mg	平均値	24.1	170.84	60.38	20.65
		標準偏差	4.8	4.83	6.34	1.46
		最小値	20	163.6	50.8	18.2
		中央値	23.0	171.35	60.05	21.10
		最大値	33	178.1	69.5	22.5
	プラセボ	例数	2	2	2	2
		平均値	22.5	175.35	75.15	24.45
		標準偏差	2.1	0.35	7.57	2.62
		最小値	21	175.1	69.8	22.6
		中央値	22.5	175.35	75.15	24.45
		最大値	24	175.6	80.5	26.3
ステップ2	ME2125	例数	8	8	8	8
	100 mg	平均値	23.5	173.64	66.15	21.94
		標準偏差	2.3	3.90	8.05	2.46
		最小値	21	168.4	53.2	18.8
		中央値	23.5	172.45	64.85	21.65
		最大値	27	179.7	76.9	25.9
	プラセボ	例数	2	2	2	2
		平均値	24.0	173.55	66.60	22.10
		標準偏差	4.2	0.49	0.85	0.42
		最小値	21	173.2	66.0	21.8
		中央値	24.0	173.55	66.60	22.10
		最大値	27	173.9	67.2	22.4
ステップ3	ME2125	例数	8	8	8	8
	200 mg	平均値	27.4	168.85	60.65	21.31
		標準偏差	4.4	5.24	5.14	2.04
		最小値	20	158.8	54.1	18.6
		中央値	28.5	170.60	60.00	21.25
		最大値	33	173.7	67.5	23.5
	プラセボ	例数	2	2	2	2
		平均値	29.0	173.25	65.15	21.70
		標準偏差	1.4	7.57	4.45	0.42
		最小値	28	167.9	62.0	21.4
		中央値	29.0	173.25	65.15	21.70
		最大値	30	178.6	68.3	22.0

Source: CSR 表 11.2-1

a) BMI = 体重 (kg) / [身長 (m)]^2

表 2.7.6.6-4 被験者背景（反復投与）

ステップ	用量群	記述統計量	年齢 (歳) （同意取得時）	身長 (cm) （スクリーニング時）	体重 (kg) （スクリーニング時）	BMI[a)] (kg/m^2) （スクリーニング時）
ステップ4	ME2125 50 mg	例数	8	8	8	8
		平均値	25.8	176.58	69.43	22.28
		標準偏差	3.0	6.06	8.68	2.54
		最小値	22	168.7	60.3	18.2
		中央値	25.0	177.35	68.30	23.00
		最大値	31	185.8	86.1	25.7
	プラセボ	例数	2	2	2	2
		平均値	27.0	169.00	61.15	21.45
		標準偏差	2.8	0.42	6.15	2.05
		最小値	25	168.7	56.8	20.0
		中央値	27.0	169.00	61.15	21.45
		最大値	29	169.3	65.5	22.9
ステップ5	ME2125 100 mg	例数	8	8	8	8
		平均値	24.4	166.98	59.43	21.18
		標準偏差	4.2	7.94	9.87	1.93
		最小値	21	155.0	47.1	19.5
		中央値	23.5	167.65	57.95	20.65
		最大値	34	176.7	75.2	24.3
	プラセボ	例数	2	2	2	2
		平均値	21.0	170.65	58.15	19.95
		標準偏差	0.0	7.00	6.29	0.49
		最小値	21	165.7	53.7	19.6
		中央値	21.0	170.65	58.15	19.95
		最大値	21	175.6	62.6	20.3
ステップ6	ME2125 200 mg	例数	8	8	8	8
		平均値	28.0	171.03	61.46	21.03
		標準偏差	3.5	2.07	2.77	0.64
		最小値	22	168.3	58.1	20.1
		中央値	28.5	170.65	60.95	21.10
		最大値	34	174.0	66.2	22.0
	プラセボ	例数	2	2	2	2
		平均値	28.5	165.15	67.80	24.80
		標準偏差	2.1	4.60	8.06	1.56
		最小値	27	161.9	62.1	23.7
		中央値	28.5	165.15	67.80	24.80
		最大値	30	168.4	73.5	25.9

Source: CSR 表 11.2-2
a) BMI = 体重 (kg) / [身長 (m)]^2

2.7.6.6.3 薬物動態及び薬力学の評価

薬物動態の評価

ME2125 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の濃度推移を図 2.7.6.6-1 に、safinamide の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-5 に示した。

ME2125 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 safinamide 濃度の t_{max}（平均値、以下同様）はそれぞれ 3.38、1.50 及び 1.88 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、用量群間で同程度であった。累積尿中排泄率は投与 96 時間後までにそれぞれ 4.94%、4.52%及び 4.94%とほぼ一定値に到達し、また CL_R は 0.17、0.18 及び 0.19 L/hr であり、用量群間で同程度であった。

ME2125 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 safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）濃度の t_{max} はそれぞれ 1.25～4.00 hr、10.25～12.25 hr 及び 9.50～11.50 hr であった。投与量別の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の C_{max} は、NW-1153 がそれぞれ 47.56、102.33 及び 187.42 ng/mL、NW-1689 が 242.28、468.37 及び 982.02 ng/mL、NW-1689 AG が 67.05、122.64 及び 306.31 ng/mL であった。投与量別の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の $AUC_{0-\infty}$は、NW-1153 がそれぞれ 1445.3、2547.0 及び 5357.7 ng·hr/mL、NW-1689 が 12773.8、23190.3 及び 42453.6 ng·hr/mL、NW-1689 AG が 3324.9、5544.1 及び 12613.0 ng·hr/mL 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 safinamide に対する代謝比率は、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 が最も高く主要な代謝物であった。また、いずれの代謝比率も用量群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、22.74～26.49 及び 22.66～26.86 時間であり、用量群間で同程度であった。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、safinamide 及び safinamide 代謝物の総和の累積尿中排泄率は 65.10%～69.51%であった。CL_R は NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG でそれぞれ 11.09～13.06、0.01 及び 6.36～7.23 L/hr であり、いずれの代謝物も用量群間で同程度であった。

Safinamide 及び safinamide 代謝物の血漿中濃度の薬物動態パラメータの用量比例性を回帰分析により検討した結果、safinamide の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の傾き β（95%信頼区間）は、それぞれ 1.114（0.997～1.230）、0.980（0.863～1.098）及び 0.961（0.837～1.084）であり、いずれも信頼区間は 1 を含んでおり、50～200 mg の用量範囲で用量比例性が示された。また、safinamide 代謝物でも同様の結果が得られた。

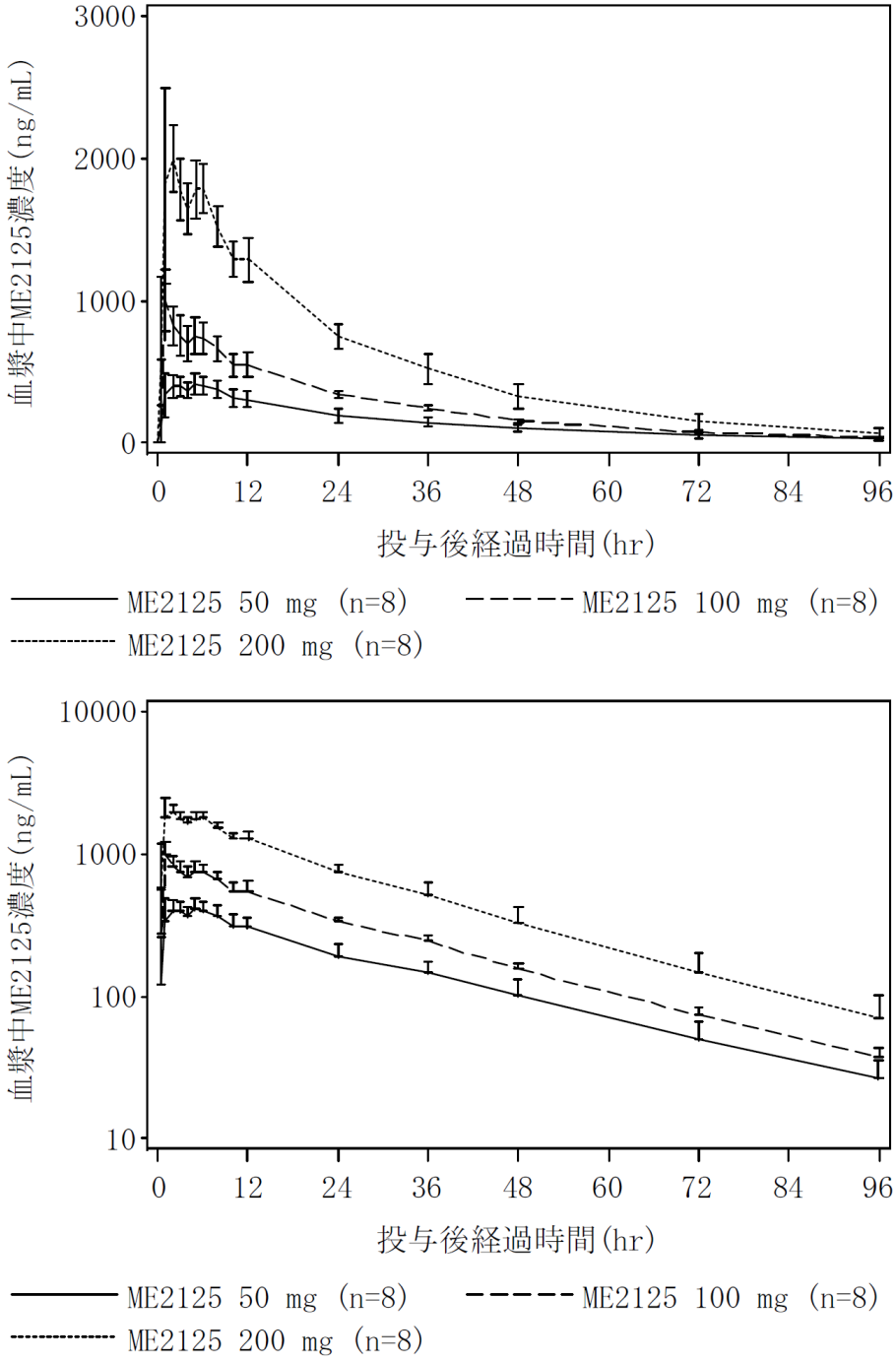


図 2.7.6.6-1 日本人健康成人男性に ME2125 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移

Source: CSR 図 11.4-1
平均値 ± 標準偏差又は平均値 + 標準偏差
上図：線形スケール、下図：対数スケール

表 2.7.6.6-5 日本人健康成人男性に ME2125 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの safinamide の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

用量群	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	kel (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	CL_{tot}/F (L/hr)	V_d/F (L)	MRT_{0-t} (hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	fe_{0-96} (%)	CLr (L/hr)
ME2125 50 mg	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	463.02	3.38	0.0289	24.16	7138.7	13393.6	14343.2	3.62	124.82	27.5	34.1	4.94	0.17
	標準偏差	52.54	2.07	0.0029	2.37	1172.2	2718.1	3085.4	0.73	20.36	1.6	3.3	1.35	0.03
	幾何平均	460.32	2.72	0.0288	24.06	7057.0	13163.2	14067.4	3.55	123.38	27.4	34.0	4.80	0.17
	幾何CV(%)	11.7	86.8	9.9	9.9	16.2	19.9	21.1	21.1	16.4	6.0	9.8	25.2	15.4
	最小値	366.99	1.00	0.0252	20.90	5946.4	10320.9	10752.9	2.55	98.30	24.9	28.9	3.56	0.14
	中央値	467.57	3.50	0.0289	24.01	6991.0	12641.5	13354.1	3.75	122.57	27.4	34.3	4.50	0.17
	最大値	543.67	6.00	0.0332	27.46	9130.6	18045.1	19594.9	4.65	156.34	29.9	39.3	7.78	0.22
ME2125 100 mg	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	1006.71	1.50	0.0312	22.39	13288.1	23223.3	24440.0	4.12	133.35	25.5	30.7	4.52	0.18
	標準偏差	209.13	1.41	0.0031	2.36	1848.0	2216.9	2178.2	0.37	20.18	1.7	3.3	1.40	0.05
	幾何平均	987.55	1.22	0.0311	22.29	13176.1	23131.7	24355.1	4.11	132.02	25.5	30.6	4.33	0.18
	幾何CV(%)	21.3	61.8	10.2	10.2	14.0	9.5	8.9	8.9	15.3	6.7	10.5	33.3	28.0
	最小値	691.85	1.00	0.0259	19.78	10634.9	20531.3	21412.8	3.62	107.65	23.0	26.3	2.37	0.11
	中央値	966.06	1.00	0.0318	21.79	12822.3	22790.9	24307.2	4.11	130.36	25.1	29.7	4.64	0.18
	最大値	1316.81	5.00	0.0351	26.79	15864.5	26488.0	27643.3	4.67	161.12	28.9	36.1	7.16	0.27
ME2125 200 mg	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	2172.88	1.88	0.0344	20.44	30628.4	51688.2	53845.3	3.79	110.44	24.2	28.1	4.94	0.19
	標準偏差	298.69	1.36	0.0042	2.85	3359.6	7679.8	8751.0	0.54	12.20	2.2	4.1	0.74	0.03
	幾何平均	2155.37	1.59	0.0342	20.28	30476.8	51231.4	53277.4	3.75	109.85	24.1	27.9	4.89	0.18
	幾何CV(%)	13.6	62.9	13.1	13.1	10.5	14.0	15.3	15.3	11.2	8.6	13.7	14.4	15.4
	最小値	1789.34	1.00	0.0264	18.09	27460.9	44600.7	45863.8	2.78	93.28	22.1	24.5	4.14	0.15
	中央値	2083.46	1.50	0.0355	19.52	29851.6	49286.4	50771.1	3.94	110.96	23.3	26.4	4.59	0.18
	最大値	2684.09	5.00	0.0383	26.28	37324.0	67778.0	71859.3	4.36	128.52	28.5	36.5	6.24	0.24

Source: CSR 表 11.4-2

ME2125 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 safinamide の濃度推移を図 2.7.6.6-2 に、safinamide の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-6（50 mg 投与時）、表 2.7.6.6-7（100 mg 投与時）及び表 2.7.6.6-8（200 mg 投与時）に示した。

ME2125 50、100 及び 200 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した（Day 7 のみ空腹時）。ME2125 50 mg 投与時の反復投与 Day 1、6 及び 7 の血漿中 safinamide 濃度の T_{max}（平均値、以下同様）は、それぞれ 2.94、3.75 及び 1.75 時間、ME2125 100 mg 投与時では 3.86、3.43 及び 2.07 時間、ME2125 200 mg 投与時では 3.13、3.13 及び 1.75 時間であった。ME2125 50 mg 投与時の反復投与 Day 1、6 及び 7 の血漿中 safinamide 濃度の C_{max} は、それぞれ 398.51、730.64 及び 745.84 ng/mL、ME2125 100 mg 投与時では 936.06、1807.17 及び 1819.01 ng/mL、ME2125 200 mg 投与時では 1842.86、3655.20 及び 3632.43 ng/mL であり、いずれの投与量とも Day 1 と比較して Day 6 及び 7 で上昇した。ME2125 50 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}t}$（Day 1 及び 6）及び $AUC_{0\text{-}24}$（Day 7）はそれぞれ 5647.5、12001.9 及び 11434.4 ng·hr/mL、ME2125 100 mg 投与時では 13989.5、28898.5 及び 28754.7 ng·hr/mL、ME2125 200 mg 投与時では 26595.0、54601.2 及び 53976.0 ng·hr/mL であり、いずれの投与量とも Day 1 と比較して Day 6 及び 7 で上昇した。投与量別の反復投与 Day 1～6 の C_{trough} 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。ME2125 50、100 及び 200 mg 投与時の C_{trough} は、それぞれ 156.32～313.46、396.29～781.45 及び 711.87～1438.90 ng/mL であり、投与量の増加に伴い上昇した。投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は反復投与 Day 1、6 及び 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 7 で上昇した。また、ME2125 50 mg 投与時の反復投与 Day 1、6 及び 7 の CL_R は、それぞれ 0.24、0.21 及び 0.22 L/hr、ME2125 100 mg 投与時では 0.19、0.18 及び 0.18 L/hr、ME2125 200 mg 投与時では 0.22、0.21 及び 0.18 L/hr であり、いずれの投与日又は用量群間でも同程度であった。

ME2125 50、100 及び 200 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後（Day 7 のみ空腹時）、血漿中 safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）濃度はいずれも上昇した。C_{max} は、いずれの代謝物でも Day 1 と比較して Day 6 及び 7 で上昇し、各投与量の Day 6 の C_{max} は、NW-1153 がそれぞれ 65.78、148.25 及び 301.09 ng/mL、NW-1689 が 566.83、1361.54 及び 3197.70 ng/mL、NW-1689 AG が 150.29、266.91 及び 561.99 ng/mL であった。各投与量の Day 6 の $AUC_{0\text{-}t}$ は、NW-1153 がそれぞれ 1174.3、2561.5 及び 5053.1 ng·hr/mL、NW-1689 が 11523.4、27713.0 及び 64732.9 ng·hr/mL、NW-1689 AG が 2856.5、5337.6 及び 10861.1 ng·hr/mL であった。いずれの代謝物も、Day 6 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ は投与量の増加に伴って上昇した。各投与量の Day 6 の $AUC_{0\text{-}t}$ の safinamide に対する代謝比率は、NW-1153 がそれぞれ 0.098、0.090 及び 0.093、NW-1689 が 1.195、1.187 及び 1.479、NW-1689 AG が 0.172、0.134 及び 0.143 であり、反復投与でも NW-1689 が最も高く主要な代謝物であった。また、いずれの代謝比率も用量群間で同程度であった。反復投与 Day 1～6 の C_{trough} 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。投与 24 時間後まで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 7 で上昇した。また、CL_R は、いずれの代謝物でも全ての投与日又は用量群間で同程度であった。

Safinamide 及び safinamide 代謝物の血漿中濃度の薬物動態パラメータの用量比例性を回帰分析により検討した結果、血漿中 safinamide 濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{trough} の傾き β（95%信頼区間）は、Day 1 でそれぞれ 1.110（0.993～1.227）、1.122（1.011～1.233）及び 1.098（0.982～1.215）、Day 6 で 1.168（1.056～1.281）、1.097（0.975～1.218）及び 1.104（0.957～1.251）であった。Day 1 の C_{max} 及び C_{trough}、Day 6 の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{trough} の信頼区間は 1 を含んでおり、また、その他の信頼区間も 1 をわずかに外れた程度であった。このことから、50～200 mg の用量範囲で用量比例傾向が示された。また、血漿中 safinamide 代謝物濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{trough} は、NW-1153 の Day 1 の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び Day 6 の C_{max}、

NW-1689 の Day 1 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び C_{trough} の信頼区間が 1 をわずかに外れたが、それ以外の信頼区間は 1 を含んでおり、safinamide と同様に 50～200 mg の用量範囲で用量比例傾向が示された。

ME2125 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 6 の血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物濃度の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び C_{trough}）の蓄積性を分散分析により検討した結果、safinamide 及び safinamide 代謝物とも、蓄積する傾向は認められなかった。Day 1～6 の血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物濃度の C_{trough} を分散分析及び平均値の比較により検討した結果、ME2125 50 mg 投与時では Day 4～6、100 mg 投与時では Day 3～6 にかけてそれぞれほぼ定常状態となり、200 mg 投与でも Day 4～6 の C_{trough} は同程度の値であった。また、safinamide 代謝物でも類似した傾向が認められた。

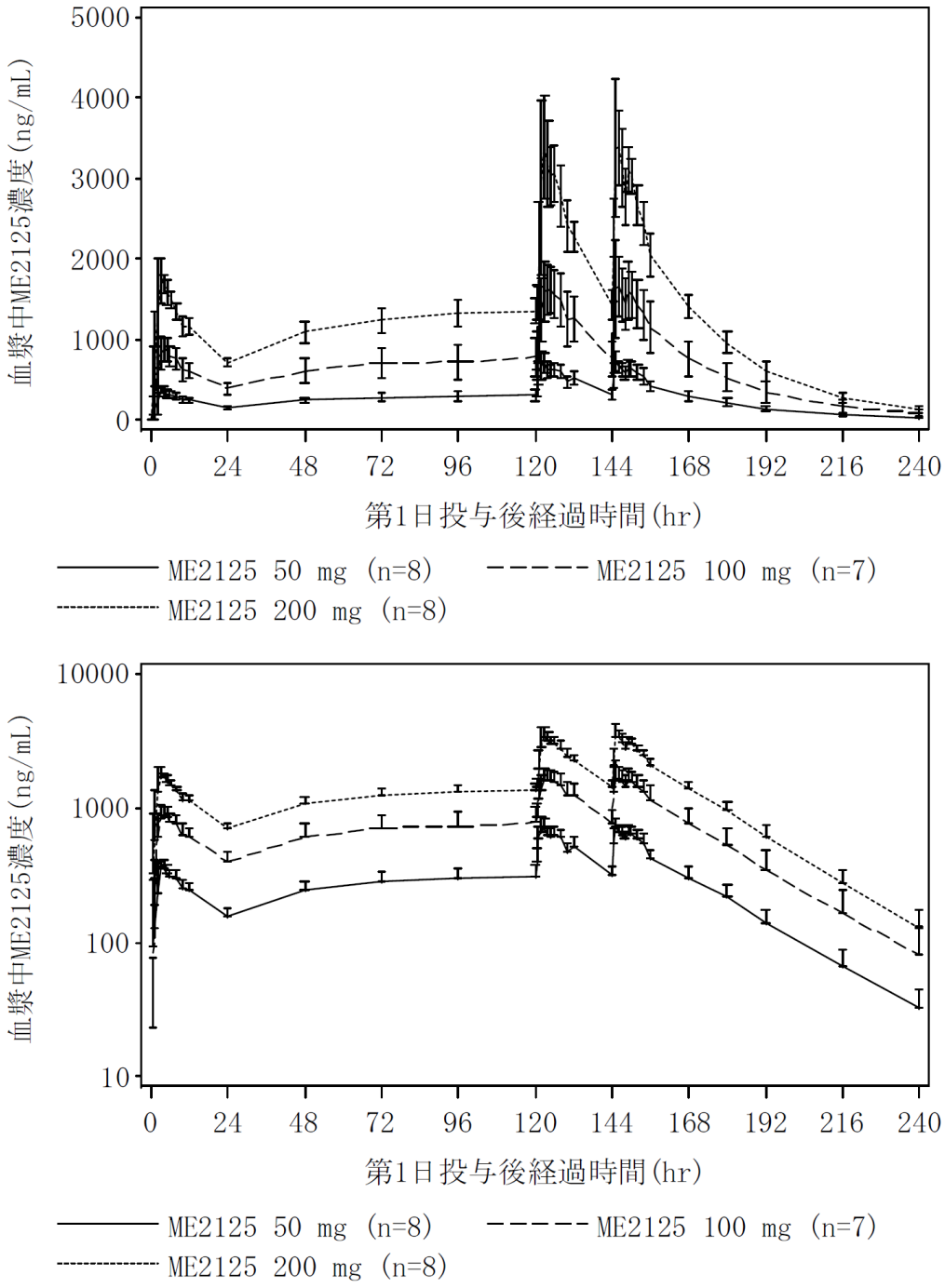


図 2.7.6.6-2 日本人健康成人男性に ME2125 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移

Source: CSR 図 11.4-23
平均値 ± 標準偏差又は平均値 + 標準偏差
上図：線形スケール、下図：対数スケール

表 2.7.6.6-6 日本人健康成人男性に ME2125 50 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの safinamide の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与日	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	kel (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	MRT_{0-t} (hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	fe_{0-last} (%)	CLr (L/hr)
第1日	例数	8	8	8	8	-	8	-	8	-	8	8
	平均値	398.51	2.94	0.0378	18.67	-	5647.5	-	10.7	-	2.63	0.24
	標準偏差	72.98	1.21	0.0052	2.97	-	793.8	-	0.7	-	0.57	0.06
	幾何平均	393.27	2.54	0.0375	18.49	-	5596.9	-	10.7	-	2.58	0.23
	幾何CV(%)	17.1	79.1	14.8	14.8	-	14.6	-	6.3	-	20.4	27.0
	最小値	311.46	0.50	0.0274	15.51	-	4340.5	-	9.6	-	2.07	0.16
	中央値	392.67	3.00	0.0382	18.14	-	5593.3	-	10.8	-	2.51	0.25
	最大値	558.22	4.00	0.0447	25.26	-	6620.1	-	11.7	-	3.75	0.35
第6日	例数	8	8	8	8	-	8	-	8	-	8	8
	平均値	730.64	3.75	0.0383	18.39	-	12001.9	-	10.3	-	4.82	0.21
	標準偏差	130.30	2.12	0.0051	2.48	-	1844.7	-	0.4	-	1.17	0.06
	幾何平均	719.72	3.34	0.0380	18.24	-	11876.8	-	10.3	-	4.71	0.20
	幾何CV(%)	19.1	52.0	13.6	13.6	-	15.7	-	3.4	-	22.9	28.7
	最小値	512.12	2.00	0.0313	15.28	-	8988.6	-	9.9	-	3.40	0.13
	中央値	762.65	3.00	0.0379	18.31	-	11698.7	-	10.3	-	4.50	0.20
	最大値	883.91	8.00	0.0454	22.16	-	15209.7	-	10.9	-	7.26	0.31
第7日	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	745.84	1.75	0.0323	21.61	11434.4	20363.4	21395.0	25.6	30.3	8.27	0.22
	標準偏差	93.40	1.75	0.0028	1.92	1758.3	3875.3	4324.6	1.8	3.1	2.06	0.07
	幾何平均	740.51	1.36	0.0322	21.54	11314.4	20053.7	21033.7	25.5	30.2	8.04	0.21
	幾何CV(%)	13.0	71.9	8.8	8.8	15.7	18.8	19.7	6.8	10.2	25.6	32.4
	最小値	578.17	1.00	0.0281	19.53	8489.7	15064.6	15820.8	23.6	26.9	5.57	0.13
	中央値	737.40	1.00	0.0326	21.30	11287.4	19879.6	20584.9	25.1	29.5	7.92	0.22
	最大値	881.60	6.00	0.0355	24.65	14501.3	27703.8	29725.7	27.8	34.9	11.18	0.33

Source: CSR 表 11.4-18

AUC_{0-t} は、最終実測時点（Day 1、Day 6 は次投与までの最終実測時点）までの AUC 値を用いた。

fe_{0-last} は、反復投与 Day 1 と反復投与 Day 6 で fe_{0-24}、反復投与 Day 7 で fe_{0-96} を用いた。

CL_R：反復投与 Day 1、Day 6 は $CL_R = Ae_{0-t} / AUC_{0-t}$、反復投与 Day 7 は $CL_R = Ae_{0-24} / AUC_{0-24}$

表 2.7.6.6-7 日本人健康成人男性に ME2125 100 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの safinamide の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与日	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	kel (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	MRT_{0-t} (hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	fe_{0-last} (%)	CLr (L/hr)
第1日	例数	7	7	7	7	-	7	-	7	-	7	7
	平均値	936.06	3.86	0.0377	18.90	-	13989.5	-	10.9	-	2.63	0.19
	標準偏差	154.02	0.90	0.0062	3.52	-	2325.7	-	0.3	-	0.41	0.03
	幾何平均	924.31	3.77	0.0372	18.64	-	13819.1	-	10.9	-	2.60	0.19
	幾何CV(%)	17.7	23.5	17.7	17.7	-	17.2	-	2.8	-	15.7	17.0
	最小値	664.87	3.00	0.0273	15.54	-	10177.0	-	10.5	-	2.08	0.16
	中央値	961.03	4.00	0.0381	18.20	-	13923.7	-	10.7	-	2.56	0.18
	最大値	1139.23	5.00	0.0446	25.41	-	17796.2	-	11.4	-	3.25	0.25
第6日	例数	7	7	7	7	-	7	-	7	-	7	7
	平均値	1807.17	3.43	0.0404	17.48	-	28898.5	-	10.4	-	5.00	0.18
	標準偏差	208.45	2.44	0.0057	2.68	-	5944.0	-	0.4	-	0.76	0.02
	幾何平均	1796.86	2.71	0.0400	17.32	-	28403.5	-	10.4	-	4.95	0.17
	幾何CV(%)	11.6	90.1	14.7	14.7	-	20.1	-	3.9	-	15.7	13.5
	最小値	1505.67	1.00	0.0306	14.41	-	21161.6	-	9.8	-	3.93	0.14
	中央値	1794.59	3.00	0.0413	16.77	-	27001.1	-	10.4	-	5.31	0.18
	最大値	2123.11	8.00	0.0481	22.65	-	39905.7	-	10.8	-	5.84	0.20
第7日	例数	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	平均値	1819.01	2.07	0.0326	21.56	28754.7	50749.2	53440.6	25.3	29.9	9.01	0.18
	標準偏差	451.92	1.92	0.0041	2.91	7215.5	15580.2	17550.7	2.0	4.0	1.86	0.03
	幾何平均	1773.26	1.51	0.0324	21.40	28031.4	48933.8	51276.6	25.2	29.7	8.85	0.18
	幾何CV(%)	24.6	100.4	13.1	13.1	24.5	29.0	30.9	7.8	13.2	20.9	18.6
	最小値	1234.45	0.50	0.0268	18.20	19650.5	34461.6	35784.5	22.6	25.1	6.91	0.14
	中央値	1733.03	1.00	0.0339	20.46	26703.4	46048.9	47877.1	24.8	28.7	9.14	0.18
	最大値	2618.17	6.00	0.0381	25.82	41977.9	78912.3	84923.4	28.1	35.9	11.51	0.23

Source: CSR 表 11.4-19

AUC_{0-t} は、最終実測時点（Day 1、Day 6 は次投与までの最終実測時点）までの AUC 値を用いた。

fe_{0-last} は、反復投与 Day 1 と反復投与 Day 6 で fe_{0-24}、反復投与 Day 7 で fe_{0-96} を用いた。

CL_R：反復投与 Day 1、 Day 6 は $CL_R = Ae_{0-t} / AUC_{0-t}$、反復投与 Day 7 は $CL_R = Ae_{0-24} / AUC_{0-24}$

表 2.7.6.6-8 日本人健康成人男性に ME2125 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの safinamide の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与日	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	kel (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	MRT_{0-t} (hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	fe_{0-last} (%)	CLr (L/hr)
第1日	例数	8	8	8	8	-	8	-	8	-	8	8
	平均値	1842.86	3.13	0.0384	18.16	-	26595.0	-	10.6	-	2.90	0.22
	標準偏差	214.24	0.64	0.0029	1.45	-	2479.9	-	0.5	-	0.85	0.06
	幾何平均	1832.17	3.06	0.0383	18.11	-	26495.9	-	10.6	-	2.81	0.21
	幾何CV(%)	11.5	21.8	7.8	7.8	-	9.2	-	4.9	-	24.6	23.0
	最小値	1569.52	2.00	0.0330	16.25	-	23488.3	-	9.8	-	2.25	0.18
	中央値	1794.09	3.00	0.0391	17.75	-	25623.1	-	10.6	-	2.68	0.20
	最大値	2171.76	4.00	0.0426	21.03	-	30549.4	-	11.3	-	4.91	0.35
第6日	例数	8	8	8	8	-	8	-	8	-	8	8
	平均値	3655.20	3.13	0.0396	17.74	-	54601.2	-	10.4	-	5.59	0.21
	標準偏差	392.62	0.99	0.0046	2.18	-	6073.8	-	0.3	-	1.21	0.04
	幾何平均	3636.14	3.00	0.0393	17.63	-	54315.2	-	10.3	-	5.49	0.20
	幾何CV(%)	11.1	31.8	12.0	12.0	-	10.9	-	3.3	-	19.5	20.2
	最小値	2937.06	2.00	0.0324	15.13	-	48522.7	-	9.8	-	4.32	0.15
	中央値	3611.21	3.00	0.0412	16.84	-	52491.4	-	10.3	-	5.30	0.20
	最大値	4180.95	5.00	0.0458	21.41	-	64686.5	-	10.9	-	8.36	0.29
第7日	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	3632.43	1.75	0.0343	20.39	53976.0	93108.4	96946.2	24.7	28.6	8.65	0.18
	標準偏差	547.66	1.39	0.0034	2.16	5553.3	11972.1	13620.6	1.5	2.9	2.10	0.03
	幾何平均	3595.81	1.45	0.0342	20.30	53728.3	92450.6	96134.6	24.6	28.4	8.46	0.18
	幾何CV(%)	15.4	64.4	10.3	10.3	10.3	12.7	13.8	5.9	9.8	21.8	14.3
	最小値	2931.54	1.00	0.0290	18.19	46667.0	77992.9	80291.6	23.0	25.6	6.51	0.16
	中央値	3625.74	1.00	0.0351	19.78	53623.1	91130.0	94691.8	24.3	27.6	8.23	0.17
	最大値	4328.81	5.00	0.0381	23.88	62653.7	113591.1	120396.9	26.9	33.2	13.40	0.23

Source: CSR 表 11.4-20

AUC_{0-t} は、最終実測時点（Day 1、 Day 6 は次投与までの最終実測時点）までの AUC 値を用いた。

fe_{0-last} は、反復投与 Day 1 と反復投与 Day 6 で fe_{0-24}、反復投与 Day 7 で fe_{0-96} を用いた。

CL_R：反復投与 Day 1、Day 6 は $CL_R = Ae_{0-t} / AUC_{0-t}$、反復投与 Day 7 は $CL_R = Ae_{0-24} / AUC_{0-24}$

薬力学の評価

血小板 MAO-B 活性阻害率の推移を図 2.7.6.6-3（単回投与）及び図 2.7.6.6-4（反復投与）に示した。

ME2125 50、100 及び 200 mg を空腹時に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 100.0%阻害された。その後、ME2125 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 100.0%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。

ME2125 50、100 及び 200 mg を食後（Day 7 のみ空腹時）に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 100.0%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 100.0%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。

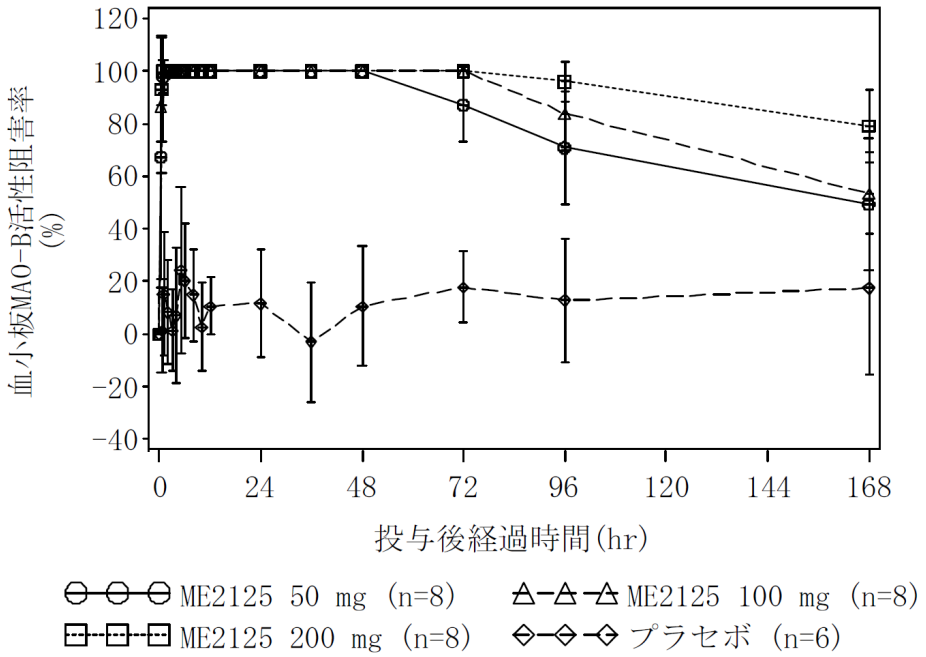


図 2.7.6.6-3 ME2125 単回投与における用量ごとの血小板 MAO-B 活性阻害率（%）

Source: CSR 図 11.4-46
平均値 ± 標準偏差

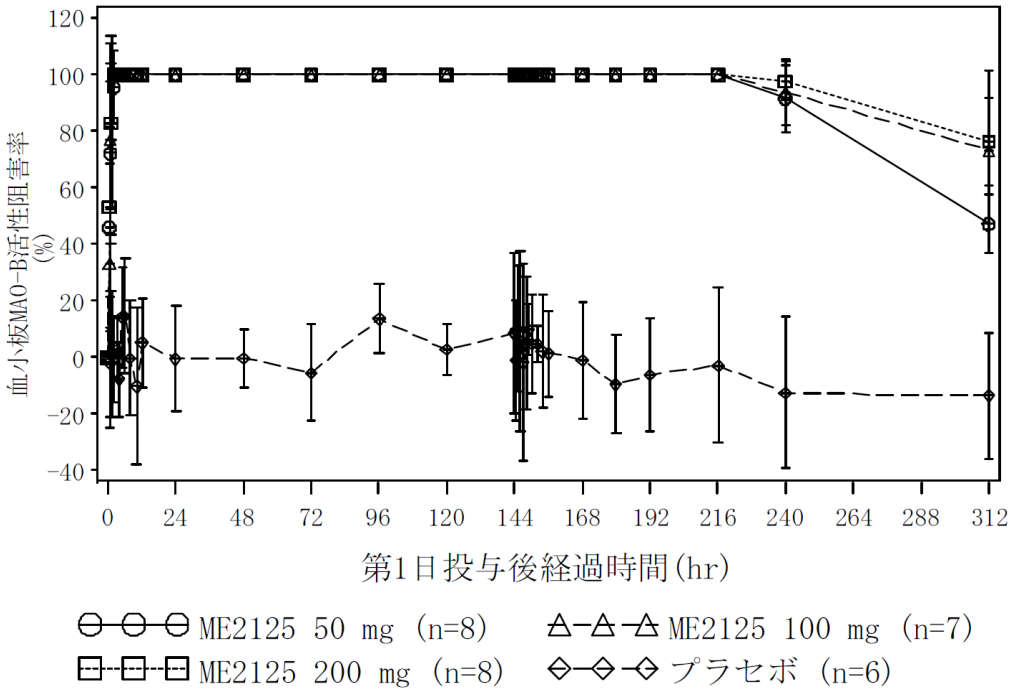


図 2.7.6.6-4 ME2125 反復投与における用量ごとの血小板 MAO-B 活性阻害率（%）

Source: CSR 図 11.4-50
平均値 ± 標準偏差

2.7.6.6.4 安全性の評価

2.7.6.6.4.1 有害事象

自覚症状、他覚所見の発現が認められた場合は有害事象とみなした。また、安全性の各検査結果について、各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して臨床上問題となると治験責任医師又は治験分担医師が判断した変動を有害事象とみなした。治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象と治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」のいずれかに判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」以外と判定された有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。

収集した有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA/J Ver. [redacted] を用いて器官別大分類及び基本語にコーディングした。

有害事象の概要を表 2.7.6.6-9（単回投与）及び表 2.7.6.6-10（反復投与）に示した。

表 2.7.6.6-9 単回投与時の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ	ME2125 50 mg	ME2125 100 mg	ME2125 200 mg
安全性解析対象被験者数	6	8	8	8
有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (12.5)
死亡被験者数（%）	0	0	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	0	0	0	0

Source: CSR 表 12.2-1、12.2-3、12.3 項

表 2.7.6.6-10 反復投与時の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ	ME2125 50 mg	ME2125 100 mg	ME2125 200 mg
安全性解析対象被験者数	6	8	8	8
有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)	2 (25.0)	0	2 (25.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)	1 (12.5)	0	2 (25.0)
死亡被験者数（%）	0	0	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	0	0	0	0

Source: CSR 表 12.2-2、12.2-4、12.3 項

2.7.6.6.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.6-11（単回投与）及び表 2.7.6.6-12（反復投与）に示した。

有害事象の程度は全て軽度であった。

2.7.6.6.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.6.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.6.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.6.4.2 臨床検査

単回投与において、臨床検査のいくつかの項目で基準値からの逸脱が認められた。そのうち異常変動ありと判定された逸脱は、血液生化学的検査での ALT 増加、AST 増加、CPK 増加、UA 増加（以上、いずれも 1 件）であり、有害事象とみなされた。その他の逸脱は、治験責任医師により生理的変動の範囲内と判断され、異常変動ではないと判定された。

反復投与において、臨床検査のいくつかの項目で基準値からの逸脱が認められた。そのうち異常変動ありと判定された逸脱は、血液生化学的検査での CPK 増加、ALT 増加、CRP 増加、尿検査でのタンパク陽性（以上、いずれも 1 件）であり、有害事象とみなされた。その他の逸脱は、治験責任医師により生理的変動の範囲内と判断され、異常変動ではないと判定された。

2.7.6.6.4.3 その他の安全性項目

自覚症状、他覚所見

単回投与において、50 mg 群の 1 名で事後検診時に紅斑が、200 mg 群の 1 名で投与 72 及び 96 時間後並びに事後検診時に上気道の炎症、胃炎及び不安が発現し、有害事象として取り扱った。なお、これら以外に問題となる症状・所見は認められなかった。

反復投与において、50 mg 群の 1 名で Day 5 の投与 4 時間後から Day 9（Day 7 の投与 48 時間後）にかけて下痢が発現し、有害事象として取り扱った。なお、本事象以外に問題となる症状・所見は認められなかった。

体重

単回投与及び反復投与で、体重に異常と判断された変動は認められなかった。

バイタルサイン

単回投与及び反復投与において、血圧、脈拍数及び体温で参考値を逸脱した検査値はなく、異常と判定された変動は認められなかった。

心電図

単回投与において、プラセボ群の 1 名で、治験薬投与前の QTc 時間（443 msec）が参考値（300～440 msec）の上限を逸脱したが、軽度の逸脱であり臨床的意義はないと判断された。

反復投与において、参考値を逸脱した検査値はなく、異常と判定された変動は認められなかった。

眼科学的検査

単回投与及び反復投与において、視力、屈折率、色識別、視野、眼底検査及び Slit Lamp Exam の結果、いずれの被験者でも異常と判定された変動は認められなかった。

QT 間隔に及ぼす影響

ME2125 反復経口投与における QTc-F 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と血漿中 safinamide 濃度の散布図を図 2.7.6.6-5 に示した。

ME2125 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集計、並びに QT/QTc 間隔と血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物濃度の関係を用いて検討した。その結果、QT/QTc 間隔の延長は認められず、軽度の短縮が認められた。

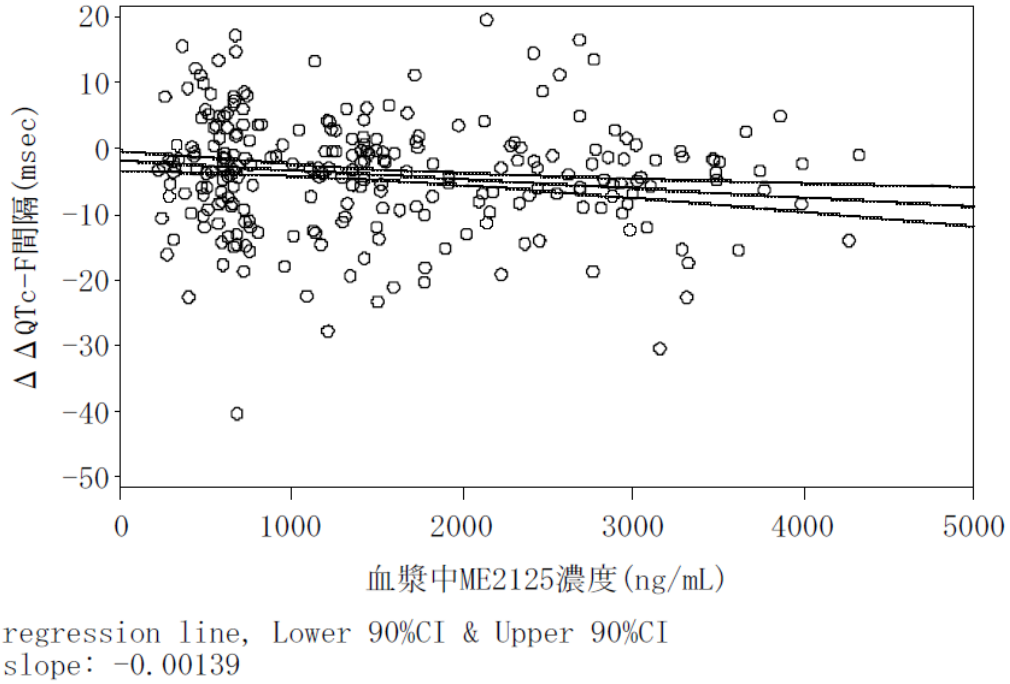


図 2.7.6.6-5 ME2125 反復経口投与における QTc-F 間隔の Day −1（投与前日）をベースラインとする変化量のプラセボ投与との差と血漿中 safinamide 濃度の散布図

Source: CSR 図 12.6-1

2.7.6.6.5 まとめ

ME2125 を経口投与したときの薬物動態を検討した結果、単回及び 1 日 1 回 7 日間反復投与ともに用量比例性が認められた。また、反復投与で蓄積する傾向はなく、反復投与の Day 6 までにほぼ定常状態に達した。

ME2125 を単回及び反復経口投与したときの血小板 MAO-B 活性は、投与後速やかに阻害され、1 日 1 回投与で末梢血中の MAO-B 阻害作用が持続することが確認された。

ME2125 を単回及び反復経口投与したときの安全性を検討した結果、重篤な有害事象はなく、発現した有害事象の程度はいずれも軽度であり、処置なく回復したことから、安全性に問題はないと考えられた。

ME2125 反復投与時の QT/QTc 間隔への影響を検討した結果、QT/QTc 間隔の短縮が認められたが、その程度は軽度であった。

2.7.6.6.6 付録

表 2.7.6.6-11 単回投与時の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
	プラセボ	ME2125			プラセボ	ME2125		
		50 mg	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg
	(N = 6)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 6)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 8)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (12.5)
胃腸障害								
胃炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
精神障害								
不安	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
上気道の炎症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
紅斑	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0

Source: CSR 表 12.2-1、表 12.2-3
MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係を否定できない：因果関係「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」のうち、「関連なし」以外と判定された有害事象

表 2.7.6.6-12 反復投与時の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
	プラセボ	ME2125			プラセボ	ME2125		
		50 mg	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg
	(N = 6)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 6)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 8)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	1 (16.7)	2 (25.0)	0	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (12.5)	0	2 (25.0)
胃腸障害								
下痢	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1,12.5)	0	0	0	1 (12.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (1,12.5)	0	0	0	1 (12.5)

Source: CSR 表 12.2-2、表 12.2-4
MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係を否定できない：因果関係「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」のうち、「関連なし」以外と判定された有害事象

2.7.6.7 IPAS-194 試験（5.3.3.1-02）（参考資料）

治験の標題	A first-in-human study of PNU-151774E, an anticonvulsant agent, following ascending single oral doses. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：スイス
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.7.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男性を対象として、NW-1015（safinamide）2.5、5、10 mg/kg 及びプラセボを単回漸増投与したときの safinamide の忍容性、薬物動態及び薬力学（モノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）及びモノアミン酸化酵素 A（monoamine oxidase A; MAO-A）の阻害活性）を検討する。

治験デザイン

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

本試験は、各期 5 日間（Day −2～Day 3）の 5 期で構成された。各期の投与の間に 7 日間の休薬期間を設けた。

第 1 期の治験薬投与前に、本試験に組み入れられた被験者 8 名を以下の 8 つの投与順序に無作為に割り付けた。クロスオーバー法により、表 2.7.6.7-1 に示した投与順序に従って各期の Day 1 に safinamide 2.5、5、10 mg/kg、又はプラセボを単回経口投与した。

表 2.7.6.7-1 投与順序の一覧

	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]	safinamide 2.5 mg/kg	プラセボ	safinamide 5 mg/kg	safinamide 10 mg/kg	プラセボ
[redacted]	プラセボ	safinamide 2.5 mg/kg	safinamide 5 mg/kg	safinamide 10 mg/kg	プラセボ
[redacted]	safinamide 2.5 mg/kg	safinamide 5 mg/kg	safinamide 10 mg/kg	プラセボ	プラセボ
[redacted]	safinamide 2.5 mg/kg	safinamide 5 mg/kg	プラセボ	safinamide 10 mg/kg	プラセボ
[redacted]	safinamide 2.5 mg/kg	safinamide 5 mg/kg	safinamide 10 mg/kg	プラセボ	プラセボ
[redacted]	safinamide 2.5 mg/kg	safinamide 5 mg/kg	プラセボ	safinamide 10 mg/kg	プラセボ
[redacted]	safinamide 2.5 mg/kg	safinamide 5 mg/kg	safinamide 10 mg/kg	プラセボ	プラセボ
[redacted]	safinamide 2.5 mg/kg	プラセボ	safinamide 5 mg/kg	safinamide 10 mg/kg	プラセボ

Source: CSR Table A

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 45 歳の健康成人男性

目標被験者数

8 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg カプセル及び 150 mg カプセル／ロット番号 [redacted]

プラセボカプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

Safinamide 50 mg 及び 150 mg カプセル又はプラセボカプセルを用いて、割り付けられた投与順序に従って各期の Day 1 に safinamide 2.5、5、10 mg/kg 又はプラセボを単回経口投与した。被験者は治験薬投与 12 時間前から投与 4 時間後まで絶食した。また、治験薬投与 1 時間前から投与 2 時間後までの間、治験薬の投与に必要な水を除いて水分の摂取を禁じた。

評価項目

薬物動態評価項目：

各投与期の Day 1 の治験薬投与前及び投与 20、40 分後、1、2、4、6、10、16、24、36、48 時間後に血液を採取し、safinamide の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2\alpha}$、$t_{1/2\beta}$、CL_p）を算出した。

薬力学的評価項目：

各投与期の Day 1 の治験薬投与前及び投与 20、40 分後、1、2、4、6、10、24、48 時間後の血液検体を用いて、血小板中 MAO-B 活性（pmol/min/mg）及び MAO-B 活性阻害（% of basal activity）を測定した。なお、MAO-B 活性は多血小板血漿画分中の MAO-B 活性を ^{14}C-フェニルエチルアミン（^{14}C-PEA）を基質として測定した。

各投与期の Day 1 の治験薬投与 24 時間前～投与前、投与 0～8 時間後、投与 8～16 時間後、投与 16～24 時間後、投与 24～48 時間後に蓄尿検体を採取し、治験薬投与 24 時間前～投与前、投与 0～24 時間後、投与 24～48 時間後の尿中 PEA 排泄量を測定した。

各投与期の Day 1 の治験薬投与前及び投与 20、40 分後、1、4、10、24、48 時間後の血液検体を用いて、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-phenilglycol; MHPG）濃度を測定し、MAO-A 活性を測定した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、神経学的検査

統計手法

薬物動態：

各薬物動態パラメータの要約統計量（平均値、標準偏差、変動係数、最小値、最大値、幾何平均値、中央値）を算出した。

2 つの方法（ノンコンパートメント法及びコンパートメント法）で算出した薬物動態パラメータの要約統計量を比較した。以下の式で算出した結果を示した。

$$\Delta\% = \left(\frac{\text{non compartmental} - \text{compartmental}}{\text{non compartmental}} \right) \cdot 100$$

さらに、2 つの方法で算出した値について F 検定を用いて等分散性を確認し、Student-t 検定を用いて比較した。

用量依存性の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）は、線形回帰分析により用量線形性を検討した。また、投与量で補正した C_{max} 及び AUC について、一元配置分散分析により用量比例性を検討した。

薬力学：

乱塊法（randomized blocks）による多元配置分散分析により MAO-A 活性阻害、MAO-B 活性阻害、尿中 PEA 排泄量の結果を評価した。

安全性：

試験期間中に発現した有害事象について、有害事象名、程度（軽度、中等度、重度）、因果関係を被験者ごとに一覧表に示した。臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図、神経学的検査のデータを被験者ごとに一覧表に示した。

2.7.6.7.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

本試験には 8 名の被験者を組み入れた。8 名全員が試験を完了した。

薬物動態、薬力学、安全性の評価は、8 名の結果を示した。

2.7.6.7.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

本試験に組み入れられた被験者の被験者背景を表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2 被験者背景（試験を完了した被験者）

Vol.no	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (Kg)	Body Frame	Race
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	small	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	medium	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
MEAN	-	27	176	78	-	-
SD	-	8.1	4.6	8.1	-	-
CV%	-	30.3	2.6	10.4	-	-
MIN	-	19	167	60	-	-
MAX	-	40	181	85	-	-

Source: CSR Table I

2.7.6.7.3 薬物動態の評価

Safinamide 2.5、5、10 mg/kg を単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 に示した。また、ノンコンパートメント法及びコンパートメント法で算出した safinamide の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に示した。

Safinamide 2.5、5、10 mg/kg を単回経口投与したとき、safinamide は血漿中で速やかに検出され、投与 20 分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 20 分後に検出されなかった場合も投与 40 分後には全ての被験者で検出された。血漿中 safinamide 濃度の最高値には平均で投与 1.83～2.83 時間後に達した。その後、血漿中 safinamide 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）にかけて低下した。

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$はおおむね用量に比例して増加したが、用量 2.5 mg/kg で補正した 5 及び 10 mg/kg 投与時の値は、2.5 mg/kg 投与時の値よりも若干高かった。

$t_{1/2}$ と CL_p はノンコンパートメント法及びコンパートメント法で同様の結果であり、3 用量で同程度の値であった。

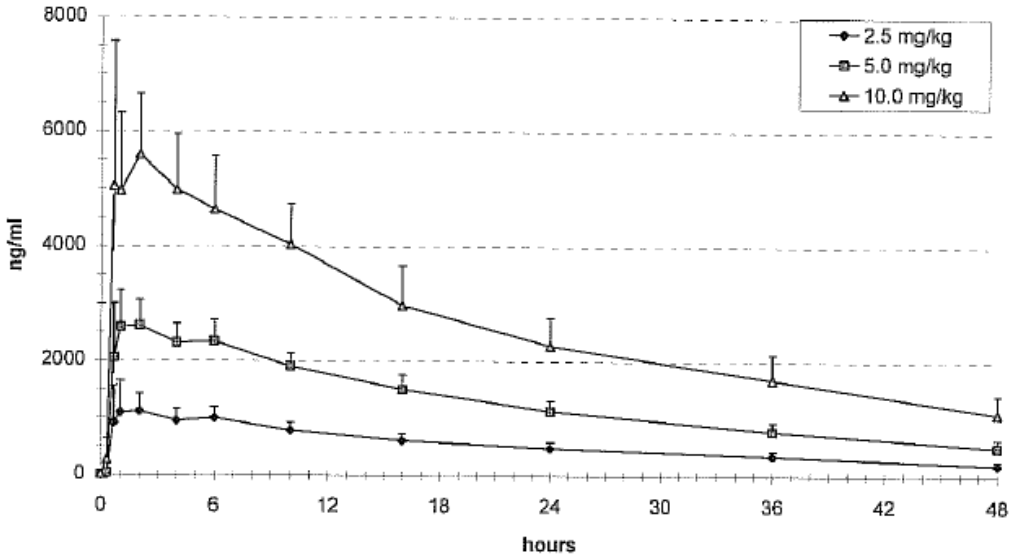


図 2.7.6.7-1 外国人健康成人男性に safinamide 2.5、5、10 mg/kg を単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移

Source: CSR Figure 9
平均値 ＋ 標準偏差
N = 8

表 2.7.6.7-3 外国人健康成人男性に safinamide 2.5、5、10 mg/kg を単回経口投与したときの safinamide の血漿中薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント法）

パラメータ	単位	safinamide 2.5 mg/kg (N = 8)	safinamide 5 mg/kg (N = 8)	safinamide 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 (1471.64) ± 322.49	6315.74 (1578.94) ± 1488.82
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	26015 ± 5227	61859 (30930) ± 7832	127983 (31996) ± 24696
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	32492 ± 7320	77803 (38902) ± 12983	166134 (41534) ± 38046
$t_{1/2\beta}$	hr	20.63 ± 3.83	20.22 ± 3.02	23.39 ± 4.37
CL_p	L/hr	5.53 ± 1.01	4.84 ± 0.89	4.72 ± 0.95

Source: CSR Table E
平均値（用量 2.5 mg/kg で補正した値）± 標準偏差

表 2.7.6.7-4 外国人健康成人男性に safinamide 2.5、5、10 mg/kg を単回経口投与したときの safinamide の血漿中薬物動態パラメータ（コンパートメント法）

パラメータ	単位	safinamide 2.5 mg/kg (N = 8)	safinamide 5 mg/kg (N = 8)	safinamide 10 mg/kg (N = 8)
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	23564 ± 4335	60726 (30363) ± 7103	131831 (32958) ± 23894
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	28804 ± 4583	75344 (37672) ± 10293	169986 (43497) ± 36646
$t_{1/2\alpha}$	hr	3.82 ± 2.10	3.46 ± 2.64	2.54 ± 1.76
$t_{1/2\beta}$	hr	20.10 ± 5.24	20.45 ± 3.46	22.70 ± 5.15
CL_p	L/hr	5.95 ± 0.77	4.84 ± 0.88	4.54 ± 0.80

Source: CSR Table E
平均値（用量 2.5 mg/kg で補正した値）± 標準偏差

ノンコンパートメント法及びコンパートメント法により算出した薬物動態パラメータの算術平均値の比較を表 2.7.6.7-5 に、薬物動態パラメータの線形回帰分析の結果を表 2.7.6.7-6 に示した。

薬物動態パラメータの解析結果はノンコンパートメント法とコンパートメント法で同程度であった。このことは、Student-t 検定による AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL_p の群間比較で統計学的有意差が認められなかったことからも示された。

線形回帰分析の結果、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$に用量線形性が認められた。

薬物動態プロファイルの用量線形性は、線形性からの逸脱の検定で有意な結果が認められなかったことからも確認された。

投与量で補正した C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の一元配置分散分析の結果、3 用量間で統計学的有意差は認められず、用量比例性が示された。

表 2.7.6.7-5 ノンコノンパートメント法及びコンパートメント法により算出した薬物動態パラメータの算術平均値の比較

パラメータ	単位	safinamide 2.5 mg/kg			safinamide 5 mg/kg			safinamide 10 mg/kg		
		Non-comp.	Comp.	Δ%[a)]	Non-comp.	Comp.	Δ%[a)]	Non-comp.	Comp.	Δ%[a)]
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	26015	23564	9.4	61859	60726	1.8	127983	131831	-3.0
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	32492	28804	11.3	77803	75344	3.2	166134	169986	-2.3
$t_{1/2\beta}$	hr	20.63	20.10	2.6	20.22	20.45	-1.2	23.39	22.70	2.9
CLp	L/hr	5.53	5.95	-7.5	4.84	4.84	0.0	4.72	4.54	3.7

Source: CSR Table IX

Non-comp. = ノンコンパートメント法、Comp. = コンパートメント法

a) Δ% = (non-compartmental - compartmental)/non-compartmental × 100

表 2.7.6.7-6 薬物動態パラメータの線形回帰分析結果の要約

パラメータ	傾き	切片	r	p
C_{max}	674.6392	-430.4712	0.9271	< 0.001
AUC_{0-t}	13542.75	-7047.25	0.9472	< 0.001
$AUC_{0-\infty}$	17797.0536	-11673.1875	0.9292	< 0.001

Source: CSR Section 13.4.3 In-text Table

2.7.6.7.4 薬力学の評価

2.7.6.7.4.1 血小板中 MAO-B 活性

Safinamide 2.5、5、10 mg/kg を投与したとき、血小板中 MAO-B 活性は完全に阻害され、プラセボとの統計学的有意差（$p < 0.001$）が認められた。

2.7.6.7.4.2 尿中 PEA 排泄量

MAO-B 活性の阻害の間接的な指標として、尿中 PEA 排泄量を検討した。尿中 PEA 排泄量の結果を表 2.7.6.7-7 に、尿中 PEA 排泄量の統計解析結果を表 2.7.6.7-8 に示した。

Safinamide 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。

投与前の尿中 PET 排泄量が 2.5 mg/kg と比較して 5 及び 10 mg/kg で若干大きかったのは、持ち越し効果により、血小板で MAO-B 活性の阻害が既に認められていたことが原因と考えられた。

Day 1 における排泄量の投与前との変化量（Δ）は、全用量（2.5、5、10 mg/kg）でプラセボとの有意差が認められた（$p < 0.01$）。さらに、5 及び 10 mg/kg で 2.5 mg/kg との有意差が認められた（$P < 0.01$）。

Day 2 における排泄量の投与前との変化量（Δ）は、5 及び 10 mg/kg でプラセボとの有意差が認められた（$P < 0.01$）。

プラセボの投与では、変化量（Δ）に有意差は認められなかった。

Day 2 における排泄量の Day 1 との変化量（Δ）は、2.5 及び 5 mg/kg でプラセボとの有意差がなく、10 mg/kg で有意差が認められた（$p < 0.05$）。Day 2 の平均排泄量は Day 1 より小さかった。

表 2.7.6.7-7 尿中 PEA 排泄量の結果

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)

Source: CSR Section 13.5.2 In-text Table
平均値（投与前からの増加倍率）

表 2.7.6.7-8 尿中 PEA 排泄量の統計解析結果

パラメータ Δ	比較		
	2.5 mg/kg vs プラセボ	5 mg/kg vs プラセボ	10 mg/kg vs プラセボ
Day 1/投与前	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$
Day 2/投与前	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$
Day 2/Day 1	$p = 0.15$（有意差なし）	$p = 0.16$（有意差なし）	$p < 0.05$

Source: CSR Section 13.5.2 In-text Table

2.7.6.7.5 MAO-A 活性阻害

MAO-A 活性の阻害能は最高用量の 10 mg/kg でのみ血漿中 MHPG 濃度に基づき検討した。

Safinamide 10 mg/kg の投与後、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。

2.7.6.7.6 安全性の評価

2.7.6.7.6.1 有害事象

有害事象の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語を用いた。有害事象の概要を表 2.7.6.7-9 に示した。

表 2.7.6.7-9 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全体
安全性解析対象被験者数	8
有害事象発現被験者数（%）	7 (87.5)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	6 (75.0)
死亡被験者数（%）	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0
有害事象による中止被験者数（%）	0

Source: CSR Section 13.6, Appendix I
発現率(%) = 発現被験者数/安全性解析対象被験者数 × 100

2.7.6.7.6.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象は 7 名に 35 件発現した。本試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.7-10 に示した。

表 2.7.6.7-10 全ての有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	有害事象	投与量	重症度	因果関係
[redacted]	注意力障害 a)	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	浮動性めまい	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	浮動性めまい	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	傾眠	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	頭痛	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	注意力障害 a)	10 mg/kg	中等度	多分関連あり
	注意力障害 a)	10 mg/kg	軽度	多分関連あり
	頭痛	10 mg/kg	中等度	多分関連あり
[redacted]	頭痛	プラセボ	中等度	関連あるかもしれない
	流涎	プラセボ	軽度	関連あるかもしれない
	注意力障害 a)	5 mg/kg	中等度	多分関連あり
	傾眠	5 mg/kg	中等度	多分関連あり
	傾眠	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	注意力障害 a)	10 mg/kg	中等度	多分関連あり
[redacted]	消化不良	5 mg/kg	軽度	不明
	鼻炎	5 mg/kg	中等度	関連なし
	注意力障害 a)	10 mg/kg	軽度	多分関連あり
	浮動性めまい	10 mg/kg	軽度	多分関連あり
[redacted]	傾眠	10 mg/kg	中等度	多分関連あり
	注意力障害 a)	10 mg/kg	軽度	多分関連あり
	傾眠	10 mg/kg	軽度	多分関連あり
[redacted]	頭痛	2.5 mg/kg	中等度	関連なし
[redacted]	注意力障害 a)	5 mg/kg	中等度	多分関連あり
	注意力障害 a)	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	注意力障害 a)	10 mg/kg	軽度	多分関連あり
	口の錯感覚 b)	10 mg/kg	軽度	不明
	注意力障害 a)	プラセボ	軽度	多分関連あり

表 2.7.6.7-10 全ての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号	有害事象	投与量	重症度	因果関係
[redacted]	注意力障害 a)	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	注意力障害 a)	5 mg/kg	中等度	多分関連あり
	注意力障害 a)	5 mg/kg	軽度	多分関連あり
	傾眠	5 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
	腹部膨満 c)	10 mg/kg	軽度	不明
	注意力障害 a)	10 mg/kg	中等度	多分関連あり
	注意力障害 a)	10 mg/kg	軽度	多分関連あり
	頭痛	10 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない

Source: CSR Appendix I
MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語に読み替えた。
a) 原語 subjective decrease of attention は、MedDRA/J Ver. [redacted] に該当する用語がないため、「注意力障害」に読み替えた。
b) 原語 sensation of cool in distal tongue は、MedDRA/J Ver. [redacted] に該当する用語がないため、「口の錯感覚」に読み替えた。
c) 原語 sensation of gastric fullness は、MedDRA/J Ver. [redacted] に該当する用語がないため、「腹部膨満」に読み替えた。

2.7.6.7.6.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.7.6.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.7.6.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.7.6.2 臨床検査

各投与期終了時点の血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査及び腎機能検査では、偶発的な尿検査の異常値が 3 名（第 1 期の後に 1 名並びに第 1 期及び第 3 期の後に 2 名）に認められたのみであった。その他、4 名の白血球分画及び 1 名の ALT に軽微な異常値が認められた。

2.7.6.7.6.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

血圧、心拍数、呼吸数、体温に異常値は認められなかった。

心電図

心電図に異常所見は認められなかった。

神経学的検査

Safinamide 10 mg/kg までの用量では、手の回内・回外運動（10 秒間）及び指先をたたく動作（5 秒間）への影響は認められなかった。その他の客観的項目についても影響は認められなかったが、注意力障害、傾眠、浮動性めまい等の主観的事象が被験者から報告された（有害事象として報告）。

2.7.6.7.7 まとめ

Safinamide 2.5、5、10 mg/kg を単回経口投与したとき、safinamide は速やかに吸収され（t_{max} の平均値：1.83～2.83 時間）、排出された（$t_{1/2\beta}$ の平均値：約 20～23 時間）。safinamide の薬物動態に用量線形性が認められた。

Safinamide は 3 用量全てで血小板中 MAO-B 活性を著しく阻害した。尿中 PEA 排泄量の増加からドパミン代謝への影響が確認された。MAO-A 活性の阻害は認められなかった。

有害事象は 7 名に 35 件発現した。有害事象は全て軽度又は中等度であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。また、死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

本試験の結果、safinamide の良好な忍容性が示された。

2.7.6.7.8 付録

該当なし

2.7.6.8 IPAS-215 試験（5.3.3.1-03）（参考資料）

治験の標題	A parallel design study for evaluation of tolerability and pharmacokinetics of single and multiple dosing of the anticonvulsant and antiparkinson agent NW-1015 in healthy male volunteers
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 1 名
実施医療機関	単施設 実施国：スイス
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.8.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男性を対象として、NW-1015（以下、safinamide）2.5 及び 5.0 mg/kg を反復経口投与したときの safinamide の忍容性及び薬物動態を検討する。さらに微量（25、50、75 及び 150 μg/kg）の safinamide を単回経口投与したときの safinamide のモノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）阻害活性及び薬物動態を検討する。

治験デザイン

単施設、非盲検試験

本試験は、run-in 期（14 日間）、単回投与期（2 日間（Day −2～Day −1））、反復投与期（9 日間（Day 1～Day 9））の計 25 日間で構成される。

単回投与期の Day −1 に、safinamide 粉末を用いて safinamide 25、50、75 又は 150 μg/kg を単回経口投与した。その後、反復投与期の Day 1～Day 7 に、safinamide 50 及び 150 mg カプセルを用いて safinamide 2.5 又は 5.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 45 歳の健康成人男性

目標被験者数

16 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

Safinamide 粉末／ロット番号[redacted]

Safinamide 50 及び 150 mg カプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

単回投与期：safinamide 粉末を水に用時溶解し、12 時間絶食後の Day −1 に safinamide 25、50、75 又は 150 μg/kg を単回経口投与した。

反復投与期：safinamide 50 及び 150 mg カプセルを用いて Day 1～Day 7 に、safinamide 2.5 又は 5.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。なお、Day 1～Day 6 は標準的な朝食（軽食）を摂取後に safinamide を投与し、Day 7 は 12 時間絶食後に safinamide を投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Day −1（単回投与期）の投与前、投与 10、20、40 分後及び投与 1、2、4、6、10 及び 24 時間後に血液を採取し、safinamide の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24} を算出した。

Day 1 から Day 6（反復投与期）の投与前、並びに Day 7 の投与前、投与 10、20、40 分後及び投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 時間後に血液を採取し、safinamide の C_{max}、C_{min}、t_{max}、$AUC_{ss,\tau}$、C_{av}、ピーク値トラフ値変動（peak-trough fluctuation; PTF）、AUC_{0-48} 及び $t_{1/2}$ を算出した。

薬力学的評価項目：

Day −1 の投与前、投与 10、20、40 分後及び投与 1、2、4、6、10 及び 24 時間後の血液検体を用いて、safinamide 投与後 24 時間の血小板中の MAO-B 阻害率（%）及び MAO-B 活性（pmol/min/mg）を算出した。なお、MAO-B 活性は多血小板血漿画分中の MAO-B 活性を ^{14}C-フェニルエチルアミン（^{14}C-PEA）を基質として測定した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、神経学的検査

統計手法

薬物動態：

薬物動態パラメータの要約統計量（平均値、標準偏差、変動係数、最小値、最大値、幾何平均値、中央値）を Microsoft Excel 7.0 を用いて算出した。

また、Simed S.A 社の Pharm-Stat 1.0 を用いて、以下の解析を実施した。

- 単回投与時：
  線形回帰法により、C_{max} 及び AUC_{0-24} の用量線形性を評価した。また、投与量で標準化した C_{max} 及び AUC_{0-24} について、一元配置分散分析を実施し、用量比例性を評価した。
- 反復投与時：
  2.5 mg/kg の投与量で標準化した C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{ss,\tau}$ について、Student-t 検定を用いて 2.5 mg/kg 群と 5.0 mg/kg 群との関係を解析した。

薬力学：

投与前と投与後の各時点の MAO-B 活性について、Dunnet 検定を用いて比較し、統計学的に有意な MAO-B 阻害の有無を検討した。

STAT-100（Biosoft, Cambridge, UK）を用いて、一元配置分散分析により投与群間の差を検討した。

安全性：

試験期間中に発現した有害事象について、有害事象名、程度（軽度、中等度、重度）、因果関係を被験者ごとに一覧表に示した。また、臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図、神経学的検査に関するデータを被験者ごとに一覧表に示した。

2.7.6.8.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

本試験に参加した 16 名全員が試験を完遂し、試験を中止した被験者はいなかった。また、本試験中に重要な逸脱はなかった。

本試験に参加した全 16 名を対象に safinamide の薬物動態、安全性及び薬力学を評価した。

2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

本試験に参加した被験者の被験者背景を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1 被験者背景（薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団）

Vol. no.	Initials	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Body Frame	Race
[redacted]		M	[redacted]			small	Caucasian
		M				large	Caucasian
		M				small	Caucasian
		M				small	Caucasian
		M				large	Caucasian
		M				medium	Caucasian
		M				small	Caucasian
		M				small	Caucasian
		M				large	Caucasian
		M				medium	Caucasian
		M				small	Caucasian
		M				small	Caucasian
		M				large	Caucasian
		M				large	Caucasian
		M				small	Caucasian
		M				large	Caucasian
MEAN	//	//	28	178	72	//	//
SD	//	//	5.4	5.5	9.9	//	//
CV%	//	//	19.3	3.1	13.8	//	//
MIN	//	//	21	170	60	//	//
MAX	//	//	40	190	95	//	//

Source: CSR Table I

2.7.6.8.3 薬物動態の評価

2.7.6.8.3.1 単回投与時の血漿中 safinamide 濃度推移

safinamide 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移を図 2.7.6.8-1（線形スケール）及び図 2.7.6.8-2（対数スケール）に示した。

平均血漿中 safinamide 濃度は、投与 2～4 時間後（範囲：1～6 時間）に最高値に達し、その後低下したが、投与 24 時間後においても全投与量の全被験者で検出された。

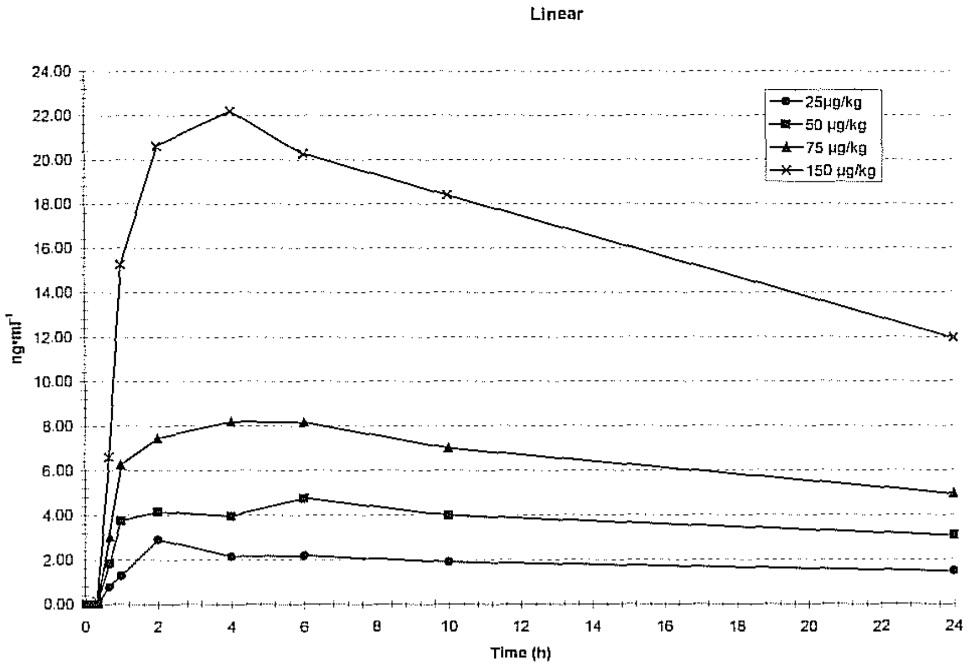


図 2.7.6.8-1 外国人健康成人男性に safinamide 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移（線形スケール）

Source: CSR Figure 20
平均値

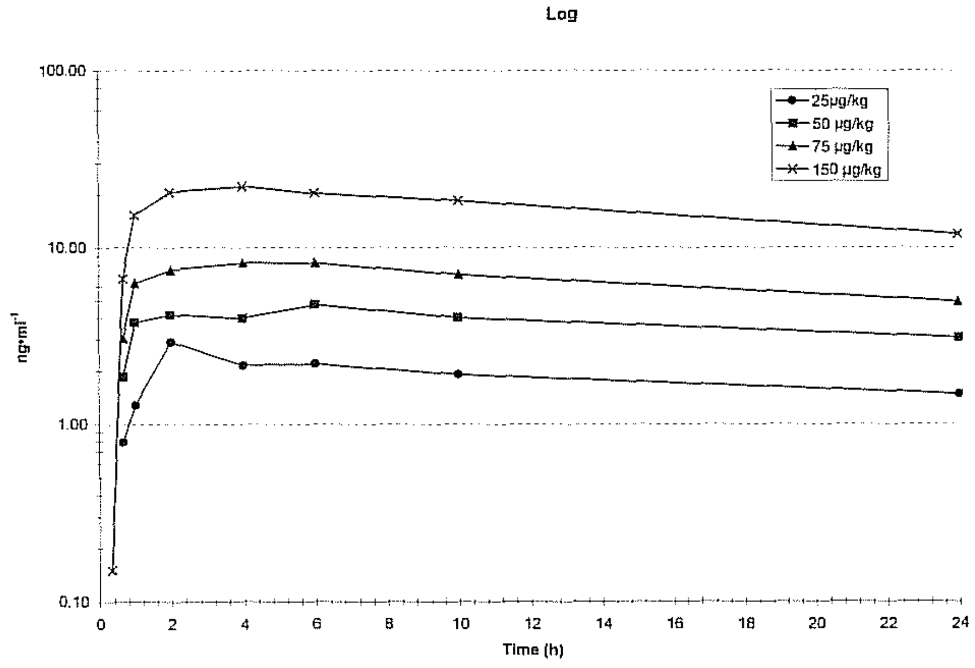


図 2.7.6.8-2 外国人健康成人男性に safinamide 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移（対数スケール）

Source: CSR Figure 20
平均値

2.7.6.8.3.2 反復投与時の血漿中 safinamide 濃度推移

Safinamide 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（投与 7 日目）の血漿中 safinamide 濃度推移を図 2.7.6.8-3（線形スケール）及び図 2.7.6.8-4（対数スケール）に示した。

Day 1～Day 7 における血漿中 safinamide 濃度の投与前値は、定常状態に向けて上昇し、Day 5～Day 6 に定常状態に達した。定常状態の投与前値（C_{min}）は一定ではなかったが、上昇傾向はみられなかった。

反復投与時の Day 7 の血漿中 safinamide 濃度は投与量に比例し、用量比例性を示した。

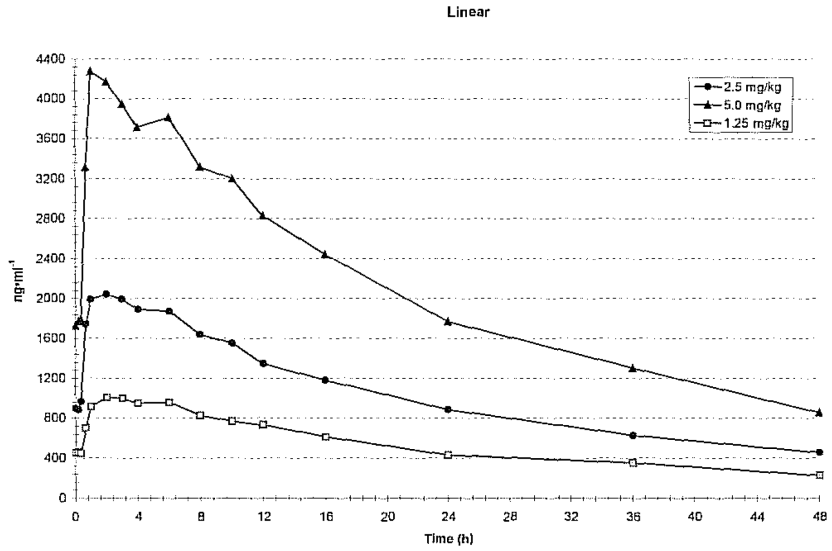


図 2.7.6.8-3 外国人健康成人男性に safinamide 2.5 又は 5.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の血漿中 safinamide 濃度推移（線形スケール）

Source: CSR Figure 18
平均値

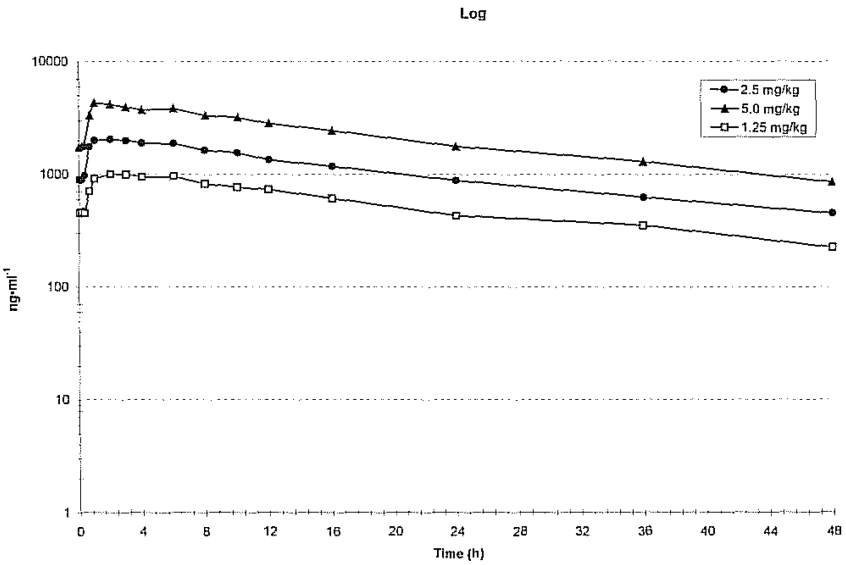


図 2.7.6.8-4 外国人健康成人男性に safinamide 2.5 及び 5.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の血漿中 safinamide 濃度推移（対数スケール）

Source: CSR Figure 18
平均値

単回投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-2 に、反復投与時の投与 7 日目の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-3 に示した。単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは線形性を示した。safinamide 25 及び 50 mg/kg 反復投与時の C_{max} 及び AUC は、投与量の増加に従って増加したが、$t_{1/2}$ はいずれの投与量でもほぼ同じ値であった。

表 2.7.6.8-2 外国人健康成人男性に safinamide 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の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	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
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_{0-24}	ng･hr/mL	43.91	6.87	89.23	9.78	154.92	34.30	397.91	55.03

Source: CSR Table D
SD = 標準偏差

表 2.7.6.8-3 外国人健康成人男性に safinamide 25 及び 50 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の血漿中 safinamide の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	SD	平均値	SD
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
$AUC_{ss,\tau}$	ng･hr/mL	34040	4773	69394	14005
$AUC_{ss,\tau}$ normalized [a)]	ng･hr/mL	36907	4226	72954	12348
AUC_{0-48}	ng･hr/mL	49632	7368	100799	22011
$t_{1/2}$	hr	24.08	3.35	21.07	3.57
PTF	-	0.93	0.12	0.99	0.13

Source: CSR Table D
a) 投与量 2.5 又は 5.0 mg/kg で標準化した $AUC_{ss,\tau}$
SD = 標準偏差
PTF = $(C_{max} - C_{min}) / C_{av}$

線形回帰法による解析の結果、単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} に用量線形性が認められた（相関係数（r）：0.977 及び 0.9739）。投与量で標準化した C_{max} 及び AUC_{0-24} に関する一元配置分散分析の結果、C_{max} に用量比例性が認められた。AUC_{0-24} では用量比例性は確認できなかったが、C_{max} では用量線形性及び用量比例性が確認されたこと、また、AUC_{0-24} では用量線形性が認められたことから、AUC に対する検体採取期間が 24 時間と短かったことが影響したと考えられた。

2.7.6.8.4 薬力学の評価

MAO-B 活性の阻害は、最低用量の 25 µg/kg 群でも認められた。

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 MAO-B 活性の統計学的に有意な低下が認められた。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、MAO-B 活性は投与 24 時間後にはベースライン値に回復した。MAO-B 阻害率（%）は血漿中 safinamide 濃度に関連し、最高濃度（C_{max}）到達時点における MAO-B 阻害効果が最も高かった。

2.7.6.8.5 安全性の評価

2.7.6.8.5.1 有害事象

有害事象の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語を用いた。有害事象の概要を表 2.7.6.8-4 に示した。

表 2.7.6.8-4 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全体
安全性解析対象被験者数	16
有害事象発現被験者数（%）	8 (50.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	6 (37.5)
死亡被験者数（%）	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	2 (12.5)
有害事象による中止被験者数（%）	0

Source: CSR section 12.6, CSR Appendix K
発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.8.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象は 8 名に 23 件発現した。本試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.8-5 に示した。

表 2.7.6.8-5 全ての有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	有害事象	投与量	重症度	因果関係
[redacted]	頭痛	2.5 mg/kg	軽度	あるかもしれない
	頭痛	2.5 mg/kg	重度	あるかもしれない
	悪心	2.5 mg/kg	中等度	あるかもしれない
	頭痛	2.5 mg/kg	軽度	あるかもしれない
	頭痛	2.5 mg/kg	中等度	あるかもしれない
	注意力障害 a)	2.5 mg/kg	中等度	多分あり
	注意力障害 a)	2.5 mg/kg	軽度	多分あり
[redacted]	注意力障害 a)	2.5 mg/kg	軽度	多分あり
	胸焼け b)	2.5 mg/kg	軽度	不明
	傾眠	2.5 mg/kg	重度	多分あり
	頭痛	2.5 mg/kg	中等度	多分あり
	注意力障害 a)	2.5 mg/kg	軽度	多分あり
[redacted]	傾眠	2.5 mg/kg	中等度	多分あり
	注意力障害 a)	2.5 mg/kg	軽度	多分あり
[redacted]	頭痛	50 µg/kg	軽度	あるかもしれない
	神経筋痛	2.5 mg/kg	軽度	不明
[redacted]	頭痛	50 µg/kg	軽度	あるかもしれない
	傾眠	2.5 mg/kg	中等度	多分あり
	頭痛	2.5 mg/kg	軽度	多分あり
[redacted]	注意力障害 a)	2.5 mg/kg	軽度	多分あり
[redacted]	頭痛	5.0 mg/kg	中等度	なし
[redacted]	頭痛	150 µg/kg	中等度	なし
	歯痛	5.0 mg/kg	中等度	なし

Source: CSR Appendix K
MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語に読み替えた。
a) 原語 subjective decrease of attention は、MedDRA/J Ver. [redacted] に該当する用語がないため、最も適切な基本語に読み替えた。
b) 原語 gastric pyrosis を「胸焼け」に読み替えた。

2.7.6.8.5.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.8.5.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は無かった。

2.7.6.8.5.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.8.5.2 臨床検査

ALT の増加が 5 例に認められた。5 例中 4 例の増加はわずかであった。1 例（5.0 mg/kg 投与群）は最大 78 U/L（基準値：51 U/L 未満）まで増加したが、いずれの被験者も試験終了後に基準値に回復した。

臨床検査値に臨床的に意義のある異常はみられず、有害事象と判断された異常値もなかった。

2.7.6.8.5.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

血圧及び脈拍に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図

心電図検査に臨床的に意義のある所見はなかった。

2.7.6.8.6 まとめ

Safinamide を 1 日 1 回反復投与した結果、血漿中 safinamide 濃度は投与 5～6 日後に定常状態に達した。定常状態の薬物動態パラメータは、過去に実施した単回投与試験のパラメータとほぼ一致した。単回及び反復投与時のいずれの投与時においても、用量線形性及び用量比例性が認められた。

有害事象は 16 名中 8 名に 23 件発現した。重度の有害事象は 2 例に各 1 件（頭痛、傾眠）認められ、その他の有害事象は全て軽度又は中等度であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。また、死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.8.7 付録

該当なし

2.7.6.9 IPAS-231 試験（5.3.3.1-04）（参考資料）

治験の標題	Tolerability and pharmacokinetics of the anticonvulsant and antiparkinsonian agent NW-1015 following repeated oral administration at the daily dose of 1.25 mg/kg.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：スイス
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.9.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男性を対象として、NW-1015（以下、safinamide）1.25 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときの忍容性及び薬物動態を検討する。さらに微量（25、50、75 及び 150 μg/kg）の safinamide を単回経口投与したときのモノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）阻害活性及び薬物動態を検討する。

治験デザイン

単施設、非盲検試験

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～Day −1）、反復投与期（9 日間（Day 1～Day 9））の計 25 日間で構成される。

単回投与期の Day −1 に safinamide 粉末を用いて safinamide 25 μg/kg を 3 名、50 μg/kg を 3 名、75 μg/kg を 1 名及び 150 μg/kg を 1 名に単回経口投与した。その後、反復投与期の Day 1～Day 7 に、safinamide 10 及び 50 mg カプセルを用いて全被験者に safinamide 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 45 歳の健康成人男性

目標被験者数

8 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

Safinamide 粉末／ロット番号[redacted]
Safinamide 10 mg カプセル／ロット番号 [redacted]
Safinamide 50 mg カプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

単回投与期：safinamide 粉末を水に用時溶解し、12 時間絶食後の Day −1 に safinamide 25、50、75 又は 150 μg/kg を単回経口投与した。

反復投与期：safinamide 10 及び 50 mg カプセルを用いて Day 1～Day 7 に safinamide 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。なお、Day 1～Day 6 は標準的な朝食（軽食）の摂取前に safinamide を投与し、Day 7 は 12 時間絶食後に safinamide を投与した。

Day −1 及び Day 7 は投与 4 時間後まで絶食を継続した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Day −1（単回投与期）の投与前、投与 10、20、40 分後及び投与 1、2、4、6、10、24 時間後に血液を採取し、safinamide の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24} を算出した。

Day 1 から Day 6（反復投与期）の投与前、並びに Day 7 の投与前、投与 10、20、40 分後及び投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 時間後に血液を採取し、safinamide の C_{max}、C_{min}、t_{max}、$AUC_{ss,\tau}$、C_{av}、ピーク値トラフ値変動（peak-trough fluctuation; PTF）、並びに Day 7 の AUC_{0-48} 及び $t_{1/2}$ を算出した。

薬力学的評価項目：

Day −1 の投与前、投与 10、20、40 分後及び投与 1、2、4、6、10、24 時間後の血液検体を用いて、safinamide 投与 24 時間後の血小板中 MAO-B 活性（pmol/min/mg）及び MAO-B 活性阻害（% of basal activity）を測定した。なお、MAO-B 活性は多血小板血漿画分中の MAO-B 活性を ^{14}C-フェニルエチルアミン（^{14}C-PEA）を基質として測定した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、神経学的検査

統計手法

薬物動態：

薬物動態はノンコンパートメント法で算出し、各パラメータの要約統計量（平均値、標準偏差、変動係数、最小値、最大値、幾何平均値、中央値）を Microsoft Excel 7.0 で算出した。

薬力学：

薬力学評価は本試験及び IPAS-NW/SS-215-99 試験のデータを用いて解析を実施した。

投与前と投与後の各時点の MAO-B 活性について、Dunnet 検定を用いて比較し、統計学的に有意な MAO-B 阻害の有無を検討した。

STAT-100（Biosoft, Cambridge, UK）を用いて、一元配置分散分析により投与群間の差を検討した。

安全性：

試験期間中に発現した有害事象について、有害事象名、程度（軽度、中等度、重度）、因果関係を被験者ごとに一覧表に示した。臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図及び神経学的検査のデータを被験者ごとに一覧表に示した。

2.7.6.9.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

本試験には 8 名の被験者を組み入れた。このうち 1 名（被験者番号 [redacted]）が被験者都合のため試験を中止したため、1 名（被験者番号 [redacted]）を追加で組み入れ、被験者番号 [redacted] から [redacted] への交替を行った。

薬物動態、薬力学及び安全性の評価は、試験を完了した 8 名（被験者番号[redacted]）の結果を示した。

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

本試験に組み入れられた被験者の被験者背景を表 2.7.6.9-1（試験を完了した被験者：8 名）及び表 2.7.6.9-2（試験を中止した被験者：1 名）に示した。

表 2.7.6.9-1 被験者背景（試験を完了した被験者）

Vol.no	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (Kg)	Body Frame	Race
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	small	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	small	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	small	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	medium	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	medium	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian
MEAN	//	27	177	71	//	//
SD	//	6.1	7.7	8.9	//	//
CV%	//	22.6	4.4	12.5	//	//
MIN	//	19	165	57	//	//
MAX	//	39	189	85.5	//	//

Source: CSR Table I

表 2.7.6.9-2 被験者背景（試験を中止した被験者）

Vol. no.	Sex	Age (years)	Hight (cm)	Weight (Kg)	Body Frame	Race
[redacted]	male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large	Caucasian

Source: CSR Section 12.6.7

2.7.6.9.3 薬物動態の評価

2.7.6.9.3.1 単回投与時の血漿中 safinamide 濃度

Safinamide 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移を図 2.7.6.9-1（線形スケール）に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-3 に示した。

Safinamide 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 safinamide はそれぞれ投与 2 時間、0.667 時間（40 分）、0.667 時間（40 分）及び 0.167 時間（10 分）後から検出され、それぞれ投与 6.00 時間、1.67 時間、1 時間及び 1 時間後に最高値に達した。血漿中 safinamide はその後低下したが、投与 24 時間後においても全被験者で検出された。

各群の被験者数は少なかったが、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みられた。

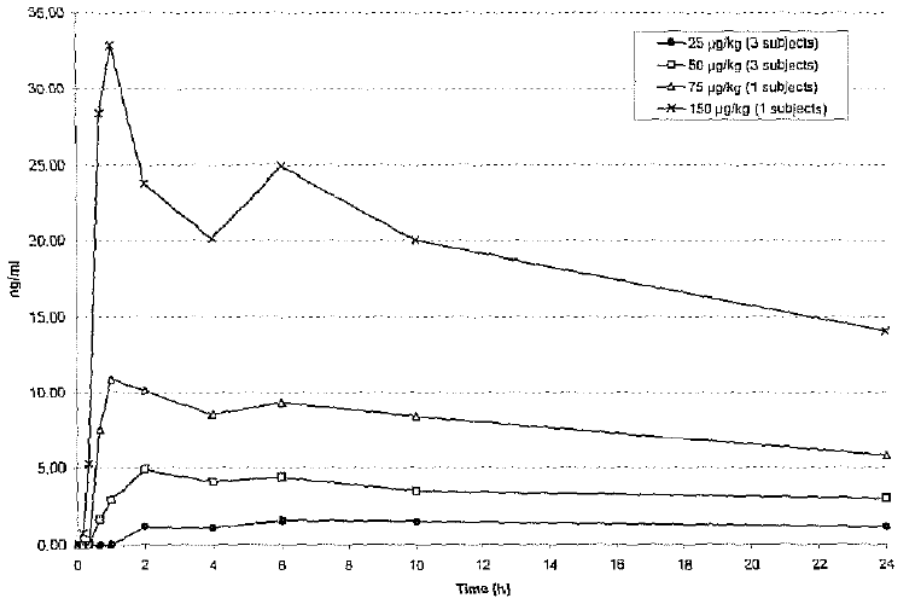


図 2.7.6.9-1 外国人健康成人男性に safinamide 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度推移（線形スケール）

Source: CSR Figure 10
単位：ng/mL
N = 8
平均値

表 2.7.6.9-3 外国人健康成人男性に safinamide 25、50、75 及び 150 µg/kg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の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	SD	平均値	SD	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_{0-24}	ng･hr/mL	29.78	0.10	83.50	6.65	186.80	462.21

Source: CSR Table D
N = 8
SD = 標準偏差

2.7.6.9.3.2 反復投与時の血漿中 safinamide 濃度

Safinamide 1.25 mg/kg を Day 1～Day 7 まで 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 7（投与 7 日目）の血漿中 safinamide 濃度推移を図 2.7.6.9-2（線形スケール）に、safinamide の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-4 に示した。

Safinamide 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 safinamide 濃度（投与前値）は Day 5～Day 6 に定常状態に達した。

定常状態到達後の Day 7 では、投与前の C_{min} は 423.91 ng/mL（範囲：349.62～536.86 ng/mL）であり、投与 2.63 時間（範囲：1～4 時間）後に最高値に達した。血漿中 safinamide はその後低下したが、投与 48 時間後においても全被験者で検出された。

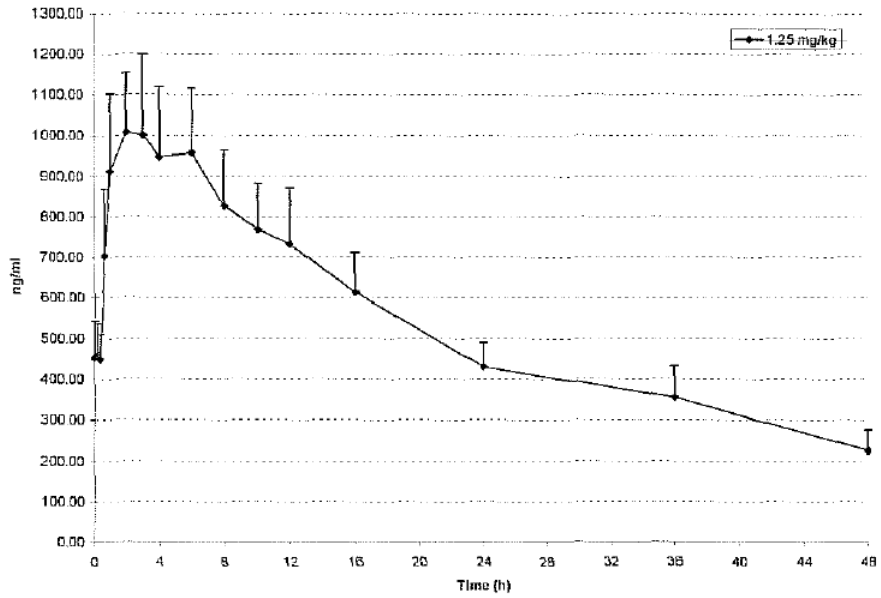


図 2.7.6.9-2 外国人健康成人男性に safinamide1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の血漿中 safinamide 濃度推移（線形スケール）

Source: CSR Figure 9
単位：ng/mL
N = 8
平均値 + SD

表 2.7.6.9-4 外国人健康成人男性に safinamide 1.25 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	1.25 mg/kg (N = 8)	
		算術平均値	SD
t_{max}	hr	2.63	0.92
C_{max}	ng/mL	1049.26	157.37
C_{min}	ng/mL	423.91	66.55
$AUC_{ss,\tau}$	ng･hr/mL	17203	2651
$t_{1/2}$	hr	24.15	4.16
PTF	-	0.87	0.12

Source: CSR Table E
SD = 標準偏差
PTF = $C_{max} - C_{min}/C_{av}$

2.7.6.9.4 薬力学の評価

MAO-B 活性の阻害は、最低用量の 25 µg/kg 群でも認められた。

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 MAO-B 活性の統計学的に有意な低下が認められた。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、MAO-B 活性は投与 24 時間後にはベースライン値に回復した。MAO-B 阻害率(%)は血漿中 safinamide 濃度に関連し、最高濃度（C_{max}）到達時点における MAO-B 阻害効果が最も高かった。

2.7.6.9.5 安全性の評価

2.7.6.9.5.1 有害事象

有害事象の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語を用いた。有害事象の概要を表 2.7.6.9-5 に示した。

表 2.7.6.9-5 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全体
安全性解析対象被験者数	8
有害事象発現被験者数（%）	4 (50.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	4 (50.0)
死亡被験者数（%）	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0
有害事象による中止被験者数（%）	0

Source: CSR Section 12.6, CSR Appendix J
発現率(%) =発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.9.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象は 4 名に 14 件発現した。本試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.9-6 に示した。

表 2.7.6.9-6 全ての有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	有害事象	投与量	重症度	因果関係
[redacted]	頭痛	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
	腹痛	1.25 mg/kg	中等度	関連あるかもしれない
	腹痛	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
	消化不良 a)	1.25 mg/kg	中等度	関連あるかもしれない
	消化不良 a)	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
[redacted]	消化不良 a)	1.25 mg/kg	中等度	関連あるかもしれない
[redacted]	頭痛	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
	四肢痛 b)	1.25 mg/kg	中等度	関連あるかもしれない
	四肢痛 b)	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
	消化不良 a)	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
[redacted]	頭痛	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
	頭痛	1.25 mg/kg	中等度	関連あるかもしれない
	頭痛	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない
	頭痛	1.25 mg/kg	軽度	関連あるかもしれない

Source: CSR Appendix J
MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語に読み替えた。
a) 原語 gastric pyrosis は、MedDRA/J Ver. [redacted] に該当する用語がないため、「消化不良」に読み替えた。
b) 原語 legs pain は、MedDRA/J Ver. [redacted] に該当する用語がないため、「四肢痛」に読み替えた。

2.7.6.9.5.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.9.5.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.9.5.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.9.5.2 臨床検査

ALT の僅かな増加が 1 名（治験終了時 72 U/L（基準値 51 U/L 未満））に認められたが、試験終了後に基準値に回復した。

その他の被験者に臨床検査値異常はみられず、有害事象と判断された異常値もなかった。

2.7.6.9.5.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

血圧及び心拍数に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図

心電図検査に臨床的に意義のある所見はなかった。

神経学的検査

神経学的検査に臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.6.9.6 まとめ

Safinamide 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 safinamide は投与 5～6 日後に定常状態に達した。本試験と同様の試験デザインで safinamide 2.5 及び 5.0 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与した IPAS-NW-SS-215-99 試験（2.7.6.15）でも投与 5～6 日後に定常状態に達しており、本試験の結果は IPAS-NW-SS-215-99 試験の結果と同様であった。

有害事象は 8 名中 4 名に 14 件発現した。有害事象は全て軽度又は中等度であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。また、死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

本試験の結果、safinamide の良好な忍容性が示された。

2.7.6.9.7 付録

該当なし

2.7.6.10 CRO-033 試験（5.3.3.1-05）（参考資料）

治験の標題	Pharmacokinetics and metabolism of ^{14}C-safinamide in healthy male volunteers administered a single oral dose
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 1 名
実施医療機関	単施設 実施国：オーストリア
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.10.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男性を対象とし、^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの総放射能（^{14}C）の吸収、血漿及び全血中濃度推移並びに尿中及び糞中回収率（マスバランス）を検討する。さらに、safinamide の薬物動態及び代謝経路を検討する。

治験デザイン

単施設、非盲検試験

本試験は Visit 1（スクリーニング（Day −14～Day −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）で構成された。

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-safinamide 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。Day 7 の規定された最終評価において尿中に投与量の 0.5%以上の放射能が検出された場合、尿中放射能が投与量の 0.5%未満になるまで最長 Day 9 まで入院期間を延長した。尿中放射能が投与量の 0.5%未満となった時点で Visit 4 の治験終了時の評価を実施し、被験者は退院し、試験を終了した。試験終了後 7 日間の健康状態及び有害事象の有無を試験終了 7 日後に電話で確認した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 45 歳の健康成人男性

目標被験者数

6 名

治験薬／製造番号

治験薬 ^{14}C-safinamide 400 mg は、(*S*)-safinamide メタンスルホン酸塩（ロット番号 [redacted]）を ^{14}C で標識した粉末の凍結乾燥製剤（ロット番号 [redacted]）であり、バイアル入り製剤として供給された。^{14}C-safinamide 400 mg は ^{14}C の放射能を 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 を含有した。

なお、^{14}C-safinamide は水で溶解し、5 mL の経口液剤として投与した。

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

Day 1 の朝の空腹時に ^{14}C-safinamide 400 mg（[^{14}C] 63μCi／safinamide メシル酸塩として 400 mg（遊離塩基として 303.53 mg））を単回経口投与した。^{14}C-safinamide 投与後 4 時間以上、被験者は絶食を継続した。入院後の最初の 96 時間は食事の摂取を規制した。すなわち、飲料水の摂取を厳格に管理し、喫煙及びアルコール摂取を禁止し、カフェイン／キサンチン及びグレープフルーツを含有する飲料並びに食品の摂取を禁止した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Day 1 の ^{14}C-safinamide 投与前、並びに投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168、192 時間後に血液を採取し、血漿中 ^{14}C 及び全血中 ^{14}C の薬物動態パラメータ（血漿中 : C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、V_d/F、全血中 : C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$）、並びに血漿中未変化体（(*S*)-safinamide）の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、V_d/F）を算出した。

Day 1 の ^{14}C-safinamide 投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192 時間の蓄尿検体を採取し、^{14}C の尿中累積排泄率、尿中累積排泄量及び尿中排泄速度を算出した。なお、2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は投与後 192～200 時間の蓄尿検体も採取した。

Day 1 の ^{14}C-safinamide 投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192 時間の糞を採取し、^{14}C の糞中累積排泄率、糞中累積排泄量及び糞中排泄速度を算出した。

Day 1 の ^{14}C-safinamide 投与 2、4、8、12、24 時間後の唾液を採取し、^{14}C の唾液中濃度を算出した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

統計手法

解析対象集団：

本試験に組み入れられた全ての被験者を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

薬物動態：

薬物動態パラメータの要約統計量（平均値、標準偏差、変動係数%、最小値、最大値、幾何平均値（定量値）、割合（定性値））を算出した。C_{max} 及び AUC の比較は、対数変換値を用いて分散分析（ANOVA）を実施し、$p < 0.05$ のときに有意差ありと判断した。t_{max} の比較には Friedman's 検定を用いた。

安全性：

有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、被験者数と割合を器官別大分類、基本語、程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。

有害事象は、以下のように定義した。

(1) ベースライン時には発現しておらず、治験薬投与後に発現した事象

(2) ベースライン時に発現しており、治験薬投与後に悪化した事象

臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図に関するデータの要約統計量を算出した。バイタルサイン及び心電図の各評価時点におけるベースラインからの変化量について、対応のある t 検定を用いて比較した。

2.7.6.10.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

本試験に 6 名が組み入れられた。全員が治験薬の投与を受け、規定された来院時の評価を受けた。試験を中止した被験者はいなかった。

本試験に組み入れられた 6 名全員を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.10.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1 被験者背景（安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢（歳）	体重（kg）	身長（cm）	BMI（kg/m^2）
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	26 26 24 22 25 25
平均値	28.67	82.25	182.17	24.67
標準偏差	5.24	10.40	6.59	1.51
変動係数%	18.28	12.65	3.62	6.10
最小値	24	67.4	174	22
最大値	37	94.1	190	26
例数	6	6	6	6

Source: CSR Table 13.2.1

2.7.6.10.3 薬物動態の評価

^{14}C-Safinamide の放射能[^{14}C]は液体シンチレーションカウンターで計測した。^{14}C と未変化体（(*S*)-safinamide 遊離塩基）との比較を可能にするため、計測した ^{14}C 放射能を safinamide 遊離塩基量に換算した（換算値 0.2075 µCi/mg）。すなわち、血漿、全血及び唾液中の ^{14}C の放射能濃度（µCi/mL）は safinamide 遊離塩基の濃度（ngEq/mL）で示し、尿中及び糞中への ^{14}C の放射能排泄量（µCi）は safinamide 遊離塩基の量（µgEq）で示した。

2.7.6.10.3.1 血漿中 ^{14}C 濃度

Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 ^{14}C の濃度推移を図 2.7.6.10-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 に示した。

^{14}C-Safinamide を単回経口投与したとき、^{14}C は投与 0.5 時間後（初回評価時）には全ての被験者の血漿中で検出され、血漿中 ^{14}C 濃度（平均値 ± 標準偏差）は 2446.7 ± 360.1 ngEq/mL であった。^{14}C は投与 192 時間後においても、全ての被験者の血漿中で検出され、血漿中 ^{14}C 濃度（平均値 ± 標準偏差）は 161.1 ± 39.1 ngEq/mL であった。

血漿中 ^{14}C の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 3722.0 ± 436.3 ngEq/mL であった。t_{max} の範囲は 2～12hr と広く（平均値 ± 標準偏差 7.67 ± 3.8hr）、血漿中 ^{14}C プロファイルは二峰性を示した。1 つ目のピーク（ピーク 1）の $t_{max}1$ は 1～2.5 hr（1.67 ± 0.7hr）の間に、2 つ目のピーク（ピーク 2）の $t_{max}2$ は 6～12hr（8.33 ± 2.9hr）の間に認められた。ピーク 1 及びピーク 2 の C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.6.10-4 に示した。

ピーク 2 以降、^{14}C は二相性の消失を示した。初期相の $t_{1/2}$ は 39.6 ± 2.1 hr、終末相の $t_{1/2}$ は 77.4 ± 24.6 hr であった。なお、初期相の $t_{1/2}$ の算出起点は投与 24 時間後、終末相の $t_{1/2}$ の算出起点は 120 時間後であった。

血漿中 ^{14}C の AUC_{0-t} は 197808 ± 28286 ngEq·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 215911.3 ± 33410 ngEq·hr/mL、V_d/F は 1944.6 ± 673.1 mL/kg、CL/F は 17.53 ± 2.71 mL/hr·kg であった。

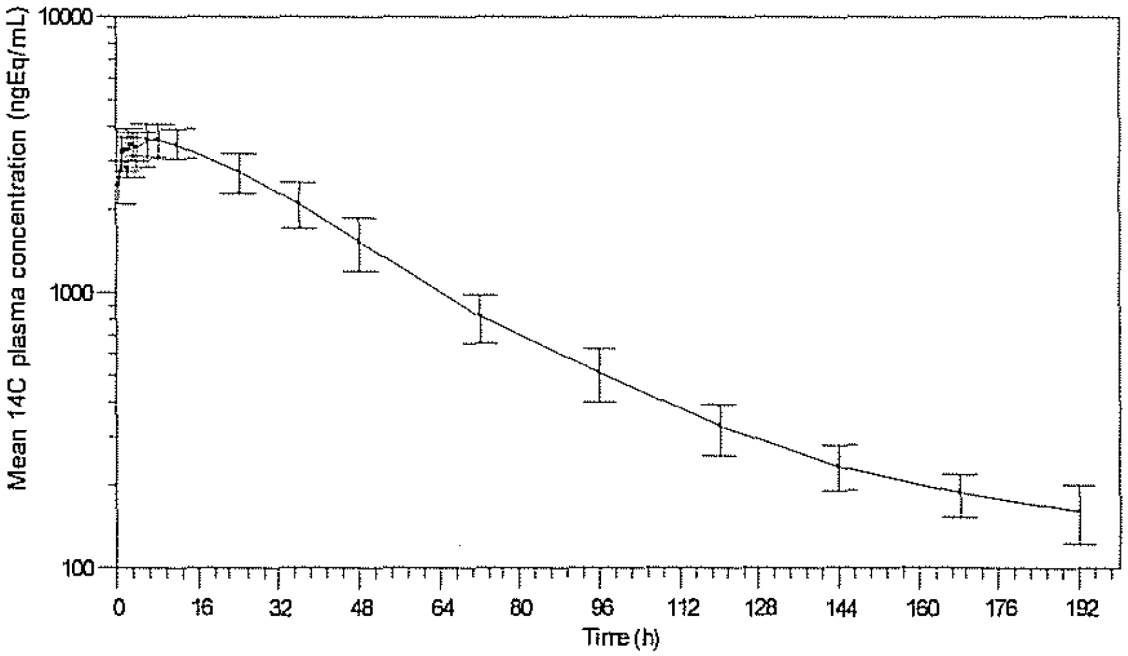


図 2.7.6.10-1 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 ^{14}C 濃度推移（対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 10.4.1
平均値 ± 標準偏差
N = 6

表 2.7.6.10-2 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 ^{14}C の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ngEq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ngEq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ngEq·hr/mL)	AUC_{0-96} (ngEq·hr/mL)	初期相の $t_{1/2}$ (hr)	終末相の $t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)
平均値	3722.0	7.67	197808.3	215911.3	171740.5	39.6	77.4	67.5
標準偏差	436.3	3.88	28286.3	33410.4	24248.7	2.1	24.6	11.8
変動係数%	11.7	50.6	14.3	15.5	14.1	5.4	31.8	17.5
最小値	3000.1	2	159722	168085	138913	37.6	44.1	55.1
最大値	4217.3	12	246853	272669	213708	42.9	114.1	86.7
例数	6	6	6	6	6	6	6	6

Source: CSR Table 10.4.1

表 2.7.6.10-3 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 ^{14}C の V_d/F 及び CL/F（薬物動態解析対象集団）

被験者番号	V_d/F (mL/kg)	CL/F (mL/hr·kg)
[redacted]	1551.3	19.15
	1771.9	15.28
	2965.9	18.02
	2526.7	21.18
	1142.6	17.96
	1708.8	13.61
平均値	1944.6	17.53
標準偏差	673.1	2.71
変動係数%	34.6	15.48
最小値	1142.6	13.61
最大値	2965.9	21.18
例数	6	6

Source: CSR Table 13.3.12

表 2.7.6.10-4 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 ^{14}C のピーク 1 及びピーク 2 の C_{max} 及び t_{max}（薬物動態解析対象集団）

	$C_{max}1$ (ngEq/mL)	$t_{max}1$ (hr)	$C_{max}2$ (ngEq/mL)	$t_{max}2$ (hr)
平均値	3445.6	1.67	3711.6	8.33
標準偏差	437.9	0.7	422.6	2.9
変動係数%	12.71	41.92	11.39	34.81
最小値	2925.8	1	3000.1	6
最大値	4217.3	2.5	4155.1	12
例数	6	6	6	6

Source: CSR Table 10.4.2
$C_{max}1$ = ピーク 1 の C_{max}
$C_{max}2$ = ピーク 2 の C_{max}
$t_{max}1$ = ピーク 1 の t_{max}
$t_{max}2$ = ピーク 2 の t_{max}

2.7.6.10.3.2 全血中 ^{14}C 濃度

Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの全血中 ^{14}C の濃度推移を図 2.7.6.10-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-5 に示した。

血漿中 ^{14}C の結果と同様に、^{14}C は投与 0.5 時間後（初回評価時）に全ての被験者の全血中で検出され、全血中 ^{14}C 濃度（平均値 ± 標準偏差）は 3540 ± 630.1 ngEq/mL であった。

全血中 ^{14}C の C_{max} は 4459.4 ± 423.7 ngEq/mL であった。t_{max} の範囲は 1～8 hr（平均値 ± 標準偏差：3.25 ± 2.98 hr）と広く、血漿中 ^{14}C と同様に全血中 ^{14}C プロファイルは二峰性を示した。ピーク 1 の $t_{max}1$ は 0.5～2.5 hr（1.33 ± 0.5 hr）の間に、ピーク 2 の $t_{max}2$ は 6～12 hr（7.33 ± 2.42 hr）の間に認められた。各ピークの C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.6.10-6 に示した。

ピーク 2 以降、^{14}C は二相性の消失を示し、初期相の $t_{1/2}$ は 46.6 ± 3.2 hr、終末相の $t_{1/2}$ は 81.1 ± 33.0 hr であった。なお、$t_{1/2}$ の算出起点は、それぞれ投与 24 及び 120 時間後であった。

全血中 ^{14}C の AUC_{0-t} は 244850 ± 39976 ngEq·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 277901 ± 55342 ngEq·hr/mL であった。

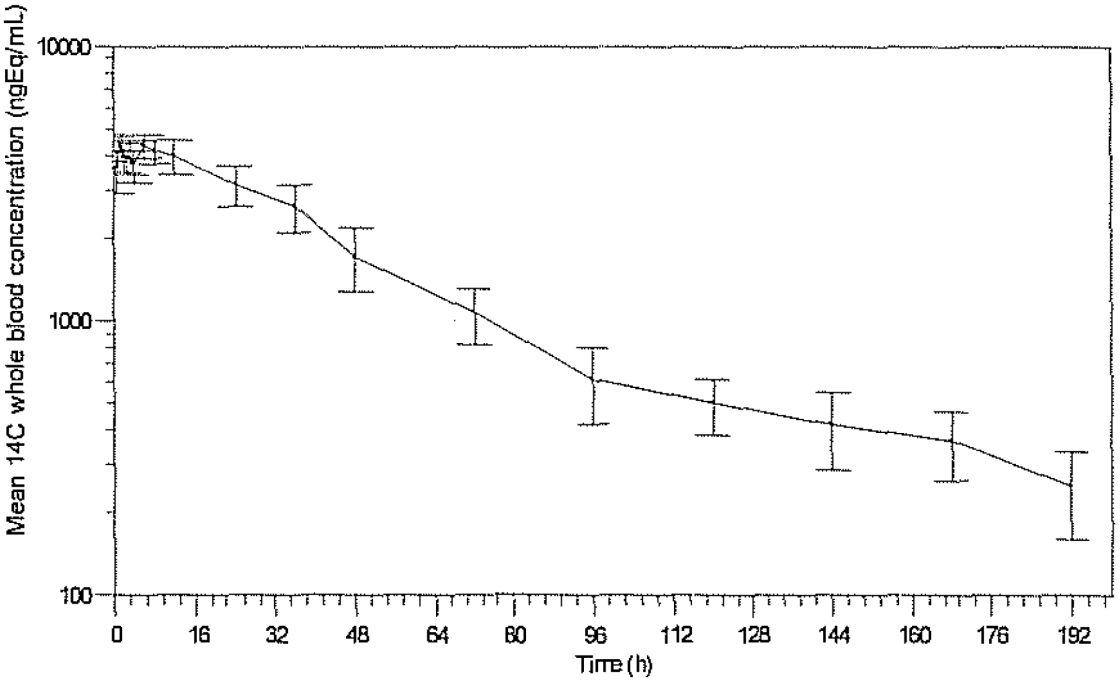


図 2.7.6.10-2 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの全血中 ^{14}C 濃度推移（対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 10.4.2
平均値 ± 標準偏差
N = 6

表 2.7.6.10-5 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの全血中 ^{14}C の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ngEq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ngEq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ngEq·hr/mL)	AUC_{extra} (%)	初期相の $t_{1/2}$ (hr)	終末相の $t_{1/2}$ (hr)
平均値	4459.4	3.25	244850.2	277901.3	11.2	46.6	81.1
標準偏差	423.7	2.98	39975.6	55341.9	5.7	3.2	33.0
変動係数%	9.5	91.7	16.3	19.9	50.3	6.9	40.7
最小値	4036.8	1	194165	206952	6.2	41.6	51.9
最大値	5122.2	8	311584	359606	21.3	49.8	143.1
例数	6	6	6	6	6	6	6

Source: CSR Table 10.4.3

表 2.7.6.10-6 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの全血中 ^{14}C のピーク 1 及びピーク 2 の C_{max} 及び t_{max}（薬物動態解析対象集団）

	$C_{max}1$ (ngEq/mL)	$t_{max}1$ (hr)	$C_{max}2$ (ngEq/mL)	$t_{max}2$ (hr)
平均値	4414.5	1.33	4360.3	7.33
標準偏差	423.9	0.5	425.9	2.4
変動係数%	9.60	37.59	9.77	32.74
最小値	3962.5	0.5	3957.7	6
最大値	5122.2	2	4981.4	12
例数	6	6	6	6

Source: CSR Table 10.4.4
$C_{max}1$ = ピーク 1 の C_{max}
$C_{max}2$ = ピーク 2 の C_{max}
$t_{max}1$ = ピーク 1 の t_{max}
$t_{max}2$ = ピーク 2 の t_{max}

2.7.6.10.3.3 血漿中及び全血中 ^{14}C 濃度の比較

Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中 ^{14}C 濃度推移を図 2.7.6.10-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-7 に示した。

^{14}C の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、血漿中の値と比較して全血中の値で高く、それぞれ 1.21 ± 0.12、1.24 ± 0.12、1.29 ± 0.20 倍であった。なお、薬物動態解析対象集団 6 名の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 ± 標準偏差：40.8% ± 2.7%）であった。

血漿中と全血中の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$について、有意水準 5%で、血中群（血漿中、全血中）と被験者を要因とした ANOVA を用いて検討した結果、p 値はそれぞれ p = 0.007、p = 0.004 及び p = 0.005 であり、血漿中と全血中でいずれも有意な差がみられた。

さらに、血漿中と全血中の間で t_{max}（7.67 ± 3.88 hr vs 3.25 ± 2.98 hr）について、Friedman's 検定を用いて評価した結果、血漿中と全血中の t_{max} に有意な差がみられた。一方、$t_{max}1$、$t_{max}2$ のピーク別の比較では、血漿中と全血中の $t_{max}1$ 及び $t_{max}2$ に有意な差はみられなかった（血漿中 vs 全血中、$t_{max}1$：1.67 ± 0.75 vs 1.33 ± 0.52 hr、$t_{max}2$：8.33 ± 2.94 vs 7.33 ± 2.42 hr）。

血漿中と全血中の $t_{1/2}$ に有意な差はみられなかった。

血漿中及び全血中の ^{14}C 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 ± 2.1 hr 及び 46.6 ± 3.2 hr、終末相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 77.41 ± 24.6 hr 及び 81.06 ± 32.99 hr であり、有意な差はみられなかった。

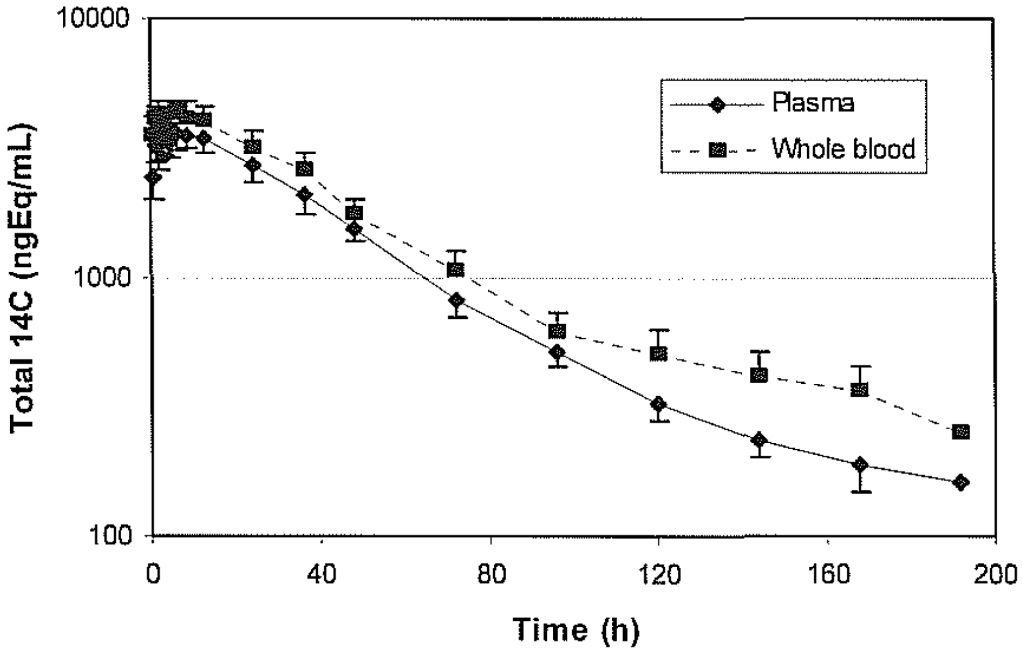


図 2.7.6.10-3 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中の ^{14}C 濃度推移（対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 10.4.3
平均値 ± 標準偏差
N = 6

表 2.7.6.10-7 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中の ^{14}C の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ngEq/mL)	t_{max} (hr)	$t_{max}1$ (hr)	$t_{max}2$ (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	1.67 ± 0.75	8.33 ± 2.94	197808 ± 28286	215911 ± 33410	39.6 ± 2.1	77.4 ± 24.6
全血中	4459.4 ± 423.7	3.25 ± 2.98	1.33 ± 0.52	7.33 ± 2.42	244850 ± 39976	277901 ± 55342	46.6 ± 3.2	81.1 ± 33.0

Source: CSR Table 10.4.5

2.7.6.10.3.4 尿中 ^{14}C

Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の尿中累積排泄率（%dose）を表 2.7.6.10-8 に、尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-9 に、腎クリアランスを表 2.7.6.10-10 に示した。

事前に規定した最終評価（投与後 144～168 時間の蓄尿検体）において、投与量の 0.5%を僅かに上回る放射能が 6 名全員で検出された。このため、6 名全員が入院期間を延長し、蓄尿検体を投与 192 時間後まで採取した。このうち 2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は、投与 200 時間後まで蓄尿検体を採取した。

^{14}C-Safinamide 400 mg を単回経口投与したとき、投与 192 時間後までに投与量の 75.85% ± 10.79%（平均値 ± 標準偏差）が尿中に排泄された（n = 5）。投与 200 時間後まで尿検体を採取した 2 名を含めた結果では、投与 200 時間後までに投与量の 76.11% ± 9.68%が尿中に排泄された（n = 6）。

^{14}C の尿中累積排泄量は 230659.08 ± 29403.81 µgEq（n = 6）、最大尿中排泄速度は 5554.04 ± 895.73 µgEq/hr、腎クリアランスは 14.72 ± 3.40 mL/hr·kg であった。

表 2.7.6.10-8 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の尿中累積排泄率（薬物動態解析対象集団）

被験者番号	期間（投与後時間）											
	0～4	0～8	0～12	0～24	0～48	0～72	0～96	0～120	0～144	0～168	0～192	0～200
[redacted]	5.70	8.78	14.04	24.91	40.56	49.16	52.51	55.38	57.12	57.88	58.07	ND
	6.25	12.95	20.43	37.03	55.08	63.97	68.64	71.54	73.11	74.04	74.43	ND
	7.82	15.33	24.22	41.93	61.89	70.67	75.89	78.05	79.16	79.79	80.11	ND
	7.81	15.93	24.33	41.88	64.49	76.00	81.57	83.99	85.40	86.10	86.30	ND
	6.62	12.81	18.09	33.16	52.18	64.50	71.14	74.71	76.08	77.21	*	77.32
	6.68	13.57	18.73	31.82	53.77	66.52	73.43	77.02	78.81	79.74	80.32	80.42
平均値	6.81	13.23	19.97	35.12	54.66	65.14	70.53	73.45	74.95	75.79	75.85	78.87
標準偏差	0.85	2.52	3.94	6.55	8.42	9.03	9.88	9.77	9.64	9.63	10.79	2.20
変動係数%	12.50	19.09	19.71	18.65	15.41	13.86	14.01	13.30	12.86	12.71	14.22	2.79
最小値	5.70	8.78	14.04	24.91	40.56	49.16	52.51	55.38	57.12	57.88	58.07	77.32
最大値	7.82	15.93	24.33	41.93	64.49	76.00	81.57	83.99	85.40	86.10	86.30	80.42
例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	2

Source: CSR Table 13.3.10

単位：%dose

(*)：Missing sample; ND: Not determined

表 2.7.6.10-9 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

被験者番号	尿中累積排泄量（μgEq）	回収率（% of dose）	最大尿中排泄速度（μgEq/hr）
[redacted]	175892.6	58.07	4313.6
	225430.5	74.43	5663.0
	242765.7	80.11	6739.3
	261708.9	86.30	6366.8
	234399.6	77.32	5020.0
	243757.2	80.42	5221.6
平均値	230659.08	76.11	5554.04
標準偏差	29403.81	9.68	895.73
変動係数%	12.75	12.71	16.13
最小値	175892.60	58.07	4313.57
最大値	261708.90	86.30	6739.25
例数	6	6	6

Source: CSR Table 13.3.11

表 2.7.6.10-10 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の腎クリアランス（薬物動態解析対象集団）

被験者番号	腎クリアランス（mL/hr·kg）
[redacted]	11.69
	12.53
	16.70
	20.48
	14.79
	12.09
平均値	14.72
標準偏差	3.40
変動係数%	23.14
最小値	11.69
最大値	20.48
例数	6

Source: CSR Table 13.3.12

2.7.6.10.3.5 糞中 ^{14}C

Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の糞中累積排泄率（%dose）を表 2.7.6.10-11 に、糞中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-12 に示した。

^{14}C-Safinamide 400 mg を単回経口投与したとき、投与 192 時間後までに投与量の 1.51% ± 0.36%（平均値 ± 標準偏差）が糞中に排泄された（n = 6）。

^{14}C の糞中累積排泄量は 4579.1 ± 1090.5 μgEq（n = 6）、最大糞中排泄速度は 96.26 ± 28.57 μgEq/hr であった。

表 2.7.6.10-11 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の糞中累積排泄率（薬物動態解析対象集団）

被験者番号	期間（投与後時間）							
	0～24	0～48	0～72	0～96	0～120	0～144	0～168	0～192
[redacted]	0.86	0.91	1.26	1.63	1.65	1.69	1.70	*
	0.14	0.82	1.16	1.31	1.45	1.50	1.54	1.57
	0.00	0.15	0.55	0.62	0.72	0.77	0.78	0.80
	0.33	0.00	1.08	1.34	1.45	1.54	1.59	1.60
	0.00	0.04	1.13	*	1.66	*	1.76	1.81
	*	0.79	1.10	1.31	1.53	1.59	*	*
平均値	0.27	0.45	1.05	1.24	1.41	1.42	1.47	1.44
標準偏差	0.36	0.43	0.25	0.37	0.35	0.37	0.40	0.44
変動係数%	134.08	95.81	24.19	30.00	24.95	26.16	27.06	30.62
最小値	0.002	0.00	0.55	0.62	0.72	0.77	0.78	0.80
最大値	0.86	0.91	1.26	1.63	1.66	1.69	1.76	1.81
例数	5	6	6	5	6	5	5	4

Source: CSR Table 13.3.15
(*)：Missing value
単位：%dose

表 2.7.6.10-12 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の糞中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

被験者番号	糞中累積排泄量（μgEq）	回収率（% of dose）	最大糞中排泄速度（μgEq/hr）
[redacted]	5163.94	1.70	107.99
	4746.12	1.57	86.90
	2423.54	0.80	50.32
	4854.70	1.60	94.48
	5473.16	1.81	137.83
	4813.16	1.59	100.06
平均値	4579.10	1.51	96.26
標準偏差	1090.54	0.36	28.57
変動係数%	23.82	23.78	29.68
最小値	2423.54	0.80	50.32
最大値	5473.16	1.81	137.83
例数	6	6	6

Source: CSR Table 13.3.16

2.7.6.10.3.6 ^{14}C のマスバランス

^{14}C-Safinamide 400 mg を単回経口投与後、治験終了時（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回収率（%dose）の推移を図 2.7.6.10-4 に、回収率（%dose）の要約統計量を表 2.7.6.10-13 に示した。投与 200 時間後以内に総放射能の 77.62% ± 9.58%（平均値 ± 標準偏差）が回収された（尿中に 76.11%、糞中に 1.51%）(n = 6)。

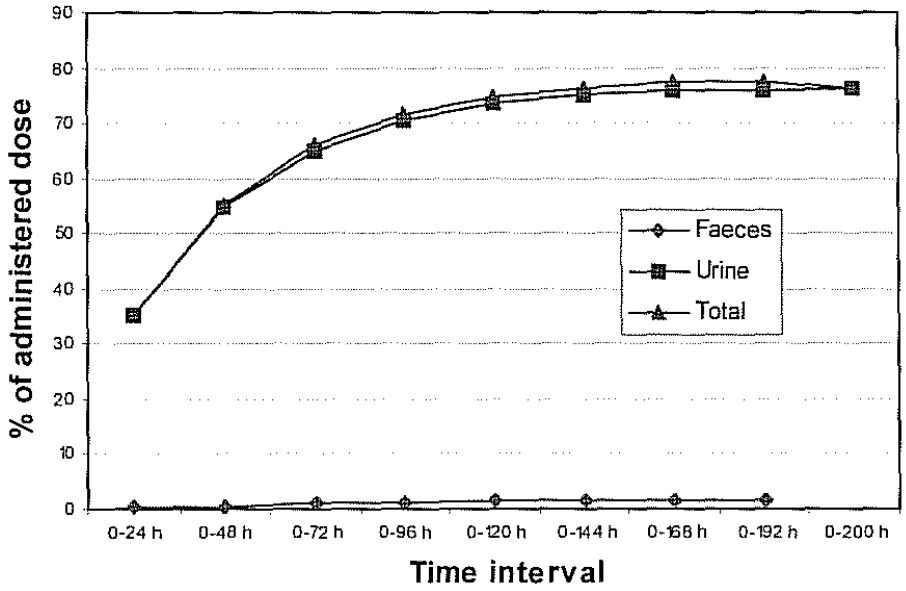


図 2.7.6.10-4 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの治験終了時（尿中：投与 200 時間後、糞中：投与 192 時間後）までの総放射能の回収率の推移（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 10.4.4
平均値
単位：%dose
N = 6

表 2.7.6.10-13 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの治験終了時（尿中：投与 200 時間後、糞中：投与 192 時間後）までの総放射能の回収率（薬物動態解析対象集団）

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
変動係数%	12.71	23.78	12.34
最小値	58.07	0.80	59.78
最大値	86.30	1.81	87.9
例数	6	6	6

Source: CSR Table 13.3.17

2.7.6.10.3.7 唾液中 ^{14}C

Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの各評価時点における唾液中 ^{14}C 濃度を表 2.7.6.10-14 に示した。

^{14}C-Safinamide 400 mg を単回経口投与したとき、投与 2 時間後の唾液中 ^{14}C 濃度（平均値 ± 標準偏差）は 2239.3 ± 869.3 ngEq/mL と高値であった。これは、^{14}C-safinamide 400 mg を経口液剤として

投与したため、投与時に唾液中への混入があったことによるものであった。その後唾液中 ^{14}C 濃度は速やかに低下し、投与 4 時間後には 701.5 ± 355.9 ngEq/mL となった。

唾液中 ^{14}C 濃度は投与 8 時間後に 285.9 ± 58.8 ngEq/mL となり、その後は緩徐な低下を示し、最終評価時の投与 24 時間後の唾液中 ^{14}C 濃度は 234.9 ± 50.8 ngEq/mL であった。

表 2.7.6.10-14 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの唾液中 ^{14}C 濃度（薬物動態解析対象集団）

被験者番号	唾液検体採取時点（投与後時間）				
	2	4	8	12	24
[redacted]	1387.60	319.98	221.86	203.19	188.43
	2308.91	1258.22	372.95	268.32	330.40
	2488.22	687.72	315.64	401.61	234.89
	1032.45	391.19	218.39	230.98	210.14
	3018.78	754.15	298.71	277.87	241.83
	3199.61	798.00	287.85	333.44	203.63
平均値	2239.26	701.54	285.90	285.90	234.89
標準偏差	869.30	335.88	58.80	71.94	50.83
変動係数%	38.82	47.88	20.57	25.16	21.64
最小値	1032.45	319.98	218.39	203.19	188.43
最大値	3199.61	1258.22	372.95	401.61	330.40
例数	6	6	6	6	6

Source: CSR Table 13.3.18
単位：^{14}C（ngEq/mL）

2.7.6.10.3.8 血漿中(*S*)-safinamide の薬物動態

Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの(*S*)-safinamide の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-15 に示した。

いずれの時点でも血漿中に(*R*)-safinamide は検出されず、safinamide の光学異性体の相互変換がないことが示された。

(*S*)-Safinamide は全ての被験者の血漿中から検出され、投与 0.5 時間後の血漿中濃度（平均値 ± 標準偏差）は 1826.7 ± 346.0 ng/mL であった。投与 96 時間後においても(*S*)-safinamide は全ての被験者で検出され、平均値 ± 標準偏差は 99.6 ± 20.0 ng/mL であった。

血漿中(*S*)-safinamide の C_{max} は 2367.30 ± 382.16 ng/mL、t_{max} は 1.08 ± 0.38 hr であった。

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 ± 1.38 hr、MRT は 30.74 ± 2.55 hr であった。

血漿中(*S*)-safinamide の AUC_{0-t} は 62701 ± 4347.6 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 65917 ± 4818.8 ng·hr/mL であった。

V_d/F は 1813.3 ± 204.3mL/kg であり、未変化体の(*S*)-safinamide は主に細胞外液に分布することが示された。血漿中(*S*)-safinamide の CL/F は 57.0 ± 8.5 mL/hr·kg であった。

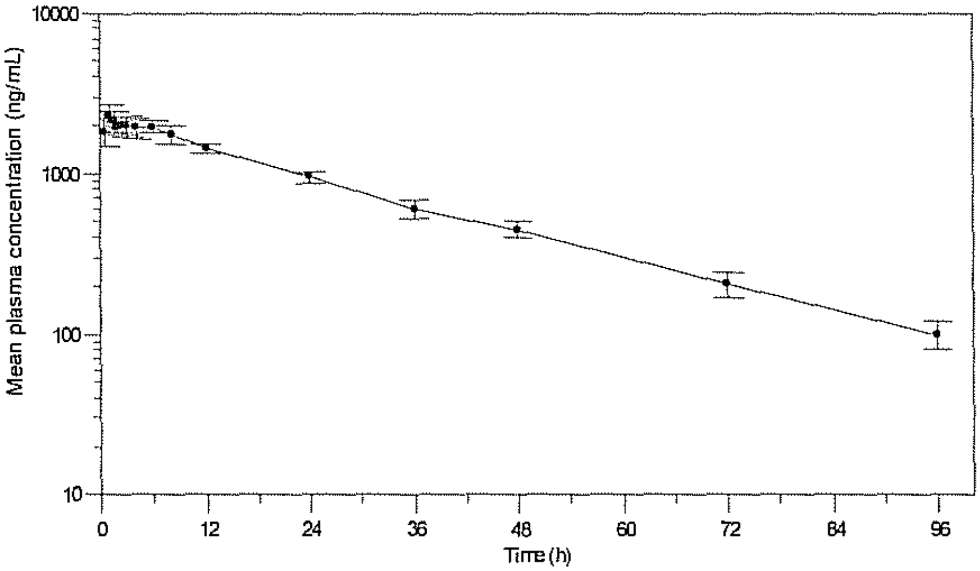


図 2.7.6.10-5 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの(*S*)-safinamide の血漿中濃度推移（対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 10.4.5
平均値 ± 標準偏差
N = 6

表 2.7.6.10-15 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの(*S*)-safinamide（遊離塩基）の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ngEq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ngEq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ngEq·hr/mL)	AUC_{extra} (%)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	クリアランス (mL/hr·kg)	Vd (mL/kg)
平均値	2367.30	1.08	62701	65917	4.86	22.20	30.74	57.0	1813.3
標準偏差	382.16	0.38	4347.6	4818.80	1.01	1.38	2.55	8.5	204.3
変動係数%	16.14	34.74	6.93	7.31	20.82	6.19	8.29	14.84	11.27
最小値	1861.87	0.5	58590.1	61802.00	3.60	20.34	27.71	43.2	1502.5
最大値	2934.97	1.5	69648.2	74449.50	6.45	24.09	34.79	68.1	2104.1
例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Source: CSR Table 10.4.6
LOD: 7 dpm; specific activity ^{14}C-safinamide free base: 0.2075 µCi/mg; 1 µCi: 2.22 × 10E^6 dpm

2.7.6.10.3.9 ^{14}C 及び(*S*)-safinamide の血漿中濃度の比較

^{14}C 及び未変化体（(*S*)-safinamide）について、血漿中濃度を表 2.7.6.10-16 に、血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-6 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-17 に示した。

C_{max}、AUC_{0-96} 及び $AUC_{0-\infty}$は、血漿中 ^{14}C の値が(*S*)-safinamide より高く、それぞれ 1.60 ± 0.31、2.77 ± 0.54 及び 3.31 ± 0.68 倍であった。

ANOVA を用いて検討した結果、^{14}C 及び未変化体の C_{max}、AUC_{0-96} 及び $AUC_{0-\infty}$に有意な差がみられた。

さらに、t_{max} について、Friedman's 検定を用いて比較した結果、^{14}C 及び(*S*)-safinamide の t_{max} に有意な差がみられた。一方、^{14}C の t_{max}1 と(*S*)-safinamide の t_{max} を比較した結果（1.67 hr vs. 1.08 hr）、有意な差はみられなかった。

^{14}C 及び(*S*)-safinamide の $t_{1/2}$ には有意な差がみられた。

表 2.7.6.10-16 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C 及び(*S*)-safinamide の血漿中濃度（薬物動態解析対象集団）

時点 （投与後時間）	^{14}C	未変化体	^{14}C／未変化体の 平均値比
0	0	0	-
0.5	2446.7 ± 360.1	1826.7 ± 346.0	1.4 ± 0.3
1	3196.8 ± 445.7	2262.6 ± 430.9	1.4 ± 0.1
1.5	3243.0 ± 423.0	2083.8 ± 312.4	1.6 ± 0.2
2	3274.2 ± 653.9	1941.4 ± 142.9	1.7 ± 0.3
2.5	3410.8 ± 435.4	1994.9 ± 236.7	1.7 ± 0.1
3	3397.0 ± 419.6	1974.2 ± 281.3	1.7 ± 0.2
4	3319.0 ± 471.9	1911.0 ± 297.9	1.8 ± 0.3
6	3574.0 ± 449.5	1949.6 ± 167.7	1.8 ± 0.2
8	3543.0 ± 516.3	1735.0 ± 220.5	2.0 ± 0.2
12	3444.3 ± 424.9	1420.4 ± 99.3	2.4 ± 0.4
24	2722.1 ± 456.4	951.7 ± 71.3	2.9 ± 0.5
36	2078.0 ± 390.9	596.8 ± 72.3	3.6 ± 1.0
48	1529.5 ± 326.6	450.2 ± 54.9	3.4 ± 0.8
72	816.0 ± 155.7	206.3 ± 38.8	4.1 ± 1.1
96	516.0 ± 114.3	99.6 ± 20.0	5.3 ± 1.3
120	325.7 ± 67.0	ND	-
144	234.7 ± 43.9	ND	-
168	187.2 ± 33.4	ND	-
192	161.1 ± 39.1	ND	-

Source: CSR Table 10.4.7
ND: Not determined
平均値 ± 標準偏差
単位：^{14}C（ngEq/mL）、(*S*)-safinamide（ng/mL）

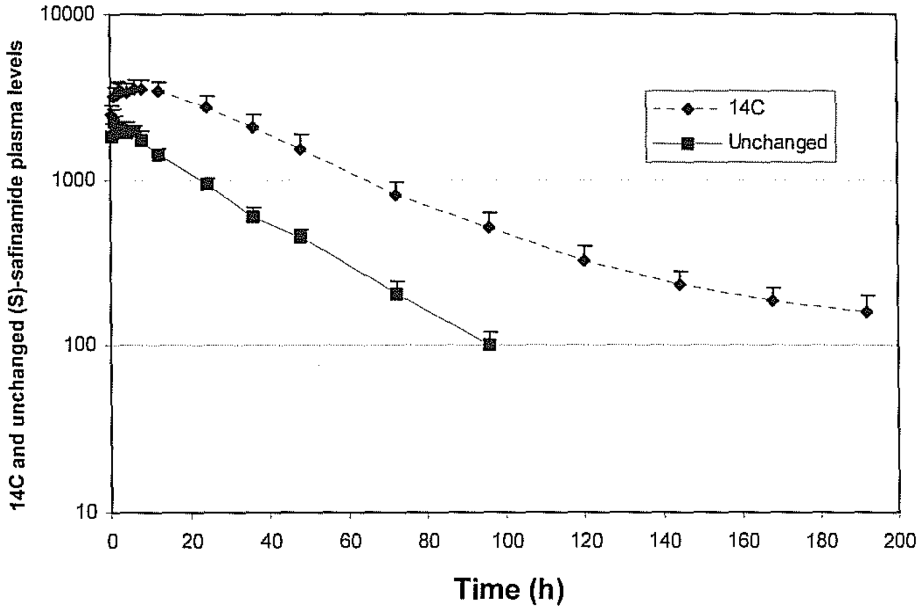


図 2.7.6.10-6 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C 及び(*S*)-safinamide の血漿中濃度推移（対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 10.4.6
平均値 + 標準偏差
単位：^{14}C（ngEq/mL）、(*S*)-safinamide（ng/mL）
N = 6

表 2.7.6.10-17 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C 及び(*S*)-safinamide（遊離塩基）の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ngEq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-96} (ngEq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ngEq·hr/mL)	$t_{1/2}$	Vd
^{14}C	3722.0 + 436.3	7.67 + 3.88	171740 + 24249	215911 + 33410	77.4 + 24.6	1944.6 + 673.1
未変化体	2367.30 + 382.2	1.08 + 0.38	62701 + 4347.6	65917 + 4818.8	22.20 + 1.38	1813.3 + 204.3

Source: CSR Table 10.4.8
N = 6

2.7.6.10.3.10 ^{14}C の血漿中濃度及び唾液中濃度の比較

Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の唾液中及び血漿中濃度、並びに血漿中(*S*)-safinamide 濃度の推移を図 2.7.6.10-7 に示した。

投与 4、8、12 及び 24 時間後の ^{14}C の唾液／血漿中濃度比は、それぞれ 0.21、0.08、0.08、0.09 であり、未変化体及び代謝物の約 8～9%は非結合型として循環血中に存在し、血漿中では 90%超が蛋白結合していることが示唆された。

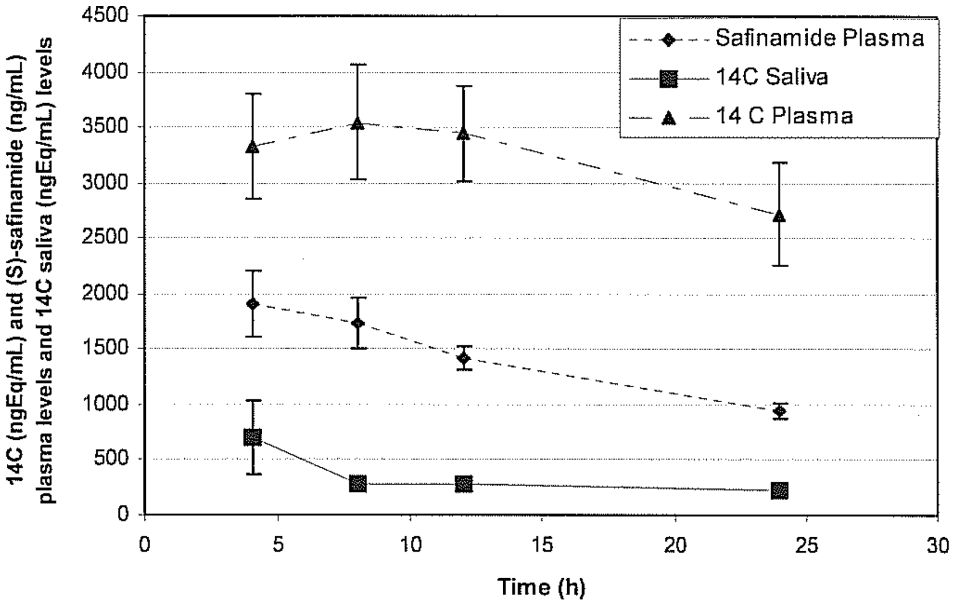


図 2.7.6.10-7 外国人健康成人男性に、Day 1 に ^{14}C-safinamide 400 mg を単回経口投与したときの ^{14}C の唾液中及び血漿中濃度、並びに血漿中(*S*)-safinamide 濃度の推移（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 10.4.7
平均値 ± 標準偏差
単位：^{14}C（ngEq/mL）、(*S*)-safinamide（ng/mL）

2.7.6.10.4 代謝物の評価

血漿中の主要代謝物は NW-1689 及び NW-1153 であり、微量の代謝物として NW-1689 AG が同定された。

尿中の主要代謝物は NW-1153 及び NW-1689 AG であった。微量な代謝物として、4 種の safinamide 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た。糞中には未変化体は検出されなかった。

2.7.6.10.5 安全性の評価

2.7.6.10.5.1 有害事象

有害事象の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語を用いた。有害事象の概要を表 2.7.6.10-18 に示した。

表 2.7.6.10-18 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

安全性解析対象被験者数	6
有害事象発現被験者数（%）	3 (50.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)
死亡被験者数（%）	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0
有害事象による中止被験者数（%）	0

Source: CSR section 11.2.1
発現率(%) = 発現被験者数／安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.10.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象は 3 名に 4 件発現した。本試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.10-19 に示した。

表 2.7.6.10-19 全ての有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	有害事象	重症度	因果関係
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連なし
[redacted]	眼痛 a)	軽度	関連なし
[redacted]	神経痛 b)	軽度	関連なし
[redacted]	頭痛	軽度	関連あるかもしれない

Source: CSR Table 13.4.7
MedDRA/J Ver. [redacted] の基本語に読み替えた。
a) 原語 pain sensation - both eyes は、MedDRA/J Ver. [redacted] に該当する用語がないため、最も適切な基本語に読み替えた。
b) 原語 neuralgia from left forearm to thumb は、MedDRA/J Ver. [redacted] に該当する用語がないため、最も適切な基本語に読み替えた。

2.7.6.10.5.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.10.5.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.10.5.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した被験者はいなかった。

2.7.6.10.5.2 臨床検査

臨床検査値に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.10.5.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図

心電図に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.10.6 まとめ

^{14}C-Safinamide 400 mg 単回経口投与後、循環血中の未変化体及び放射能濃度は直ちに上昇した。血漿中 safinamide 濃度は投与 1.08 時間後に C_{max} に達した。一方、血漿中及び全血中 ^{14}C の放射能濃度プロファイルは二峰性を示し、血漿中及び全血中における 1 つ目のピークの $t_{max}1$ はそれぞれ 1.67 hr 及び 1.33 hr、2 つ目のピークの $t_{max}2$ はそれぞれ 8.33 hr 及び 7.33 hr であった。血漿中 safinamide の t_{max} は 1.08 hr であり、血漿中 ^{14}C の $t_{max}1$ とほぼ同じであることから、最初の放射能濃度ピークは主に未変化体に、後の放射能濃度ピークは代謝物に由来すると考えられた。

血漿中 safinamide 濃度は、^{14}C 濃度よりも低く（C_{max}：約 1/1.6、AUC：約 1/3）、safinamide が代謝を受けやすいことが示唆された。血漿中と全血中の ^{14}C 濃度に有意な差がみられたが、C_{max} 及び AUC の全血／血漿の比はともに約 1.2：1 であり、血球と血漿の間で放射能が平衡状態にあることが示唆された。なお、血漿中に(*R*)-safinamide は検出されず、safinamide の光学異性体の相互変換がないことが示された。

Safinamide の消失相の $t_{1/2}$ は 22.2 hr であり、一相性で減少したのに対して、血漿中及び全血中の ^{14}C 低下は二相性を示し、終末相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 77.4 hr 及び 81.1 hr であった。

血漿中 safinamide 及び血漿中 ^{14}C の V_d/F（平均値）は、それぞれ 1813.3 mL/kg 及び 1944.6 mL/kg であり、約 82 kg の体重の成人に換算するとそれぞれ約 150 L 及び 160 L と 100 L を超えていたことから、未変化体及び safinamide の代謝物は臓器及び組織中に広範囲にわたって分布することが示唆された。

Safinamide の CL/F は 57.0 mL/hr·kg であった。それに対して、血漿中 ^{14}C の CL/F は 17.5 mL/hr·kg であり、CL の低さは $t_{1/2}$ が約 80 hr と長いことと一致した。また、^{14}C の CL_R は 14.7 mL/hr·kg で、^{14}C の CL/F の約 84%を占めていた。また、^{14}C の尿中累積排泄量は 230.7 mgEq であり、総放射能の 76.11%が尿中から回収された。一方、^{14}C の糞中への排泄はごく僅かであり、糞中から回収された総放射能は 1.51%であった。

治験終了時（尿中：投与 200 時間後、糞中：投与 192 時間後）までの総放射能の回収率は約 77.62%（尿中に 76.11%、糞中に 1.51%）であり、この時点で排泄は完了しておらず、約 22.38%が体内に残存していた。

血漿中の主要代謝物は NW-1689 及び NW-1153 であり、微量の代謝物として NW-1689 AG が同定された。

尿中の主要代謝物は NW-1689、NW-1153 及び NW-1689 AG であった。微量な代謝物として、4 種の safinamide 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た。糞中には未変化体は検出されなかった。

有害事象は 6 名中 3 名（50.0%）に 4 件認められた。このうち 1 件の頭痛は治験薬との因果関係を関連あるかもしれないと判断された。有害事象は全て軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。

死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

健康成人男性に ^{14}C-safinamide 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ときの忍容性は良好であった。

2.7.6.10.7 付録

該当なし

2.7.6.11 EMR-025 試験（5.3.3.3-01）（参考資料）

治験の標題	An open-label, parallel-group, single-center, single oral dose trial to investigate the pharmacokinetics (PK) of 50 mg safinamide in subjects with moderate and severe renal impairment compared to matched subjects with normal renal function
治験依頼者	Merck Serono S.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：ドイツ
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.11.1 試験の概要

目的

中等度及び重度の腎機能低下を有する外国人成人男女、並びに腎機能が正常な外国人健康成人男女を対象として、腎機能低下が safinamide の薬物動態に及ぼす影響を検討する。

治験デザイン

単施設、非盲検、並行群間試験

本試験は 15 日間（Day −1～Day 14）で構成される。Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式により算出した推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate; eGFR）に基づく腎機能正常者、中等度腎機能低下者及び重度腎機能低下者を対象に、Day 1 に safinamide 50 mg を単回経口投与した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 75 歳の中等度腎機能低下（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）を有する成人男女、並びに腎機能低下者と年齢、性別及び体格指数が一致する腎機能が正常（eGFR > 90 mL/分）な健康成人男女

目標被験者数

24 名（組入れ時）（腎機能正常者 8 名、中等度腎機能低下者 8 名、重度腎機能低下者 8 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

一晩（10 時間以上）絶食後の Day 1 の朝に safinamide 50 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Day 1 の投与前及び投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、168、216 時間後及び最終来院日（264～312 時間後）に血液を採取し、safinamide 及び safinamide 代謝物の t_{max}、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$、λ_z、V_z/F、CL/F、MRT、AUC_{extra} 及び safinamide の非結合型分率（%）を算出した。さらに、Day 1 の投与前、投与 0～4 時間後、投与 4～8 時間後、投与 8～12 時間後、投

与 12～24 時間後、投与 24～48 時間後及び投与 48～72 時間後の蓄尿検体を採取し、safinamide 及び safinamide 代謝物の $Ae_{0\text{-}72}$、CL_R 及び CL_{NonR}/F を算出した。なお、safinamide の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を主要評価項目とし、その他のパラメータを副次評価項目とした。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体的検査

統計手法

解析対象集団：

薬物動態解析対象集団は、治験薬の投与を受けた被験者のうち、以下の全てを満たす者とした。なお、有害事象の治療のため、被験者が治験薬の投与の 120 時間以内に併用薬の投与を受けた場合には、薬物動態解析対象集団としての取り扱いを協議することとしていたが、本試験では該当する事例はなかった。

- 治験薬の吸収に影響を及ぼす可能性のある医学的症状及び有害事象（嘔吐又は下痢）が無い等、治験薬の服薬コンプライアンスが適切である
- 薬物動態結果の比較に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない
- 主要評価項目の safinamide の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$が得られている

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の安全性データを有する被験者とした。

薬物動態：

1) 主要評価項目

腎機能と safinamide の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）との関係を評価するため、対数変換後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に、投与群（中等度腎機能低下者、重度腎機能低下者、腎機能正常者）を固定効果とした線形正規モデル（分散分析（ANOVA））を適用した。なお、腎機能の指標には、MDRD 式に基づく eGFR、Cockroft-Gault 式に基づく eGFR 及び内因性クレアチニンクリアランス（CrCL）を用いた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値について、群間比（「中等度腎機能低下者／腎機能正常者」及び「重度腎機能低下者／腎機能正常者」）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。

また、safinamide の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$と腎機能の関係を線形回帰分析により解析し、回帰直線の傾きの推定値及び 90%CI を算出した。

2) 副次評価項目

Safinamide 代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$と腎機能（MDRD 式に基づく eGFR、Cockroft-Gault 式に基づく eGFR 及び内因性 CrCL）との関係を主要評価項目と同じ ANOVA モデルを用いて評価した。さらに、主要評価項目と同じ回帰分析による評価も実施した。

3) その他の項目

Safinamide の $t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F について、主要評価項目と同じ ANOVA モデルを用いて、腎機低下の影響を評価した。

Safinamide 及び safinamide 代謝物の t_{max} について、Moses を用いて投与群間の差（「中等度腎機能低下者 － 腎機能正常者」及び「重度腎機能低下者 － 腎機能正常者」）の Hodges-Lehmann 推定値及び 90%信頼区間を算出した。

全ての薬物動態パラメータについて、要約統計量を示した。

安全性：

有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、各腎機能群の有害事象を発現した被験者数と割合を器官別大分類、基本語、程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。

有害事象は、以下のように定義した。

(1) ベースライン時には発現しておらず、治験薬投与後に発現した事象

(2) ベースライン時に発現しており、治験薬投与後に悪化した事象

臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図に関するデータの要約統計量を算出した。

2.7.6.11.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-1 に示した。

本試験に参加した 24 名全員が試験を完遂し、試験を中止した被験者はいなかった。

全 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集団及び安全性薬物解析対象集団とした。

表 2.7.6.11-1 被験者の内訳

		Subjects with		
	Total	**Normal renal function**	**Moderate renal impairment**	**Severe renal impairment**
Number of subjects screened	32			
Enrolled	24	8	9	7
Treated	24	8	9	7
Withdrawals	-	-	-	-
Completed	24	8	9	7

Source: CSR Table 5

2.7.6.11.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

本試験に参加した被験者の被験者背景を表 2.7.6.11-2 に示した。

表 2.7.6.11-2 被験者背景（薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団）

		Subjects with		
Parameter		**Normal renal function (n=8)**	**Moderate renal impairment (n=9)**	**Severe renal impairment (n=7)**
Sex (M/F)	Male (n, %) Female (n, %)	6 (75) 2 (25)	7 (77.8) 2 (22.2)	6 (85.7) 1 (14.3)
Age [years]	Mean (SD) Min / Max	62.6 (11.27) 38 / 75	67.7 (5.79) 58 / 75	48.6 (10.06) 36 / 62
Body weight [kg]	Mean (SD) Min / Max	75.16 (7.58) 62 / 85.9	84.18 (13.12) 67.8 / 103.2	83.21 (15.85) 66.7 / 107.9
Body Mass Index [kg/m^2]	Mean (SD) Min / Max	26.03 (3.94) 20.0 / 33.3	28.30 (4.17) 22.7 / 34.9	25.95 (4.76) 19.9 / 34.1
eGFR according to MDRD equation [mL/min/1.73 m^2]	Mean (SD) Min / Max	106.41 (15.63) 92.6 / 138.1	41.33 (9.11) 30.7 / 54.6	21.86 (4.99) 16.5 / 29

Source: CSR Table 7

eGFR = Estimated glomerular filtration rate, SD = Standard deviation, n = Number of subjects in group, M = Male, F = Female

2.7.6.11.3 薬物動態の評価

2.7.6.11.3.1 腎機能低下が血漿中 safinamide の薬物動態に及ぼす影響

Safinamide の血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-1（投与 24 時間後まで）、図 2.7.6.11-2（投与 288 時間後まで）及び図 2.7.6.11-3（投与 288 時間後まで、対数スケール）に、並びに safinamide の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-3 に示した。

中等度及び重度腎機能低下者の safinamide の平均血漿中濃度は、腎機能正常者と同様に推移した。また、safinamide 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。

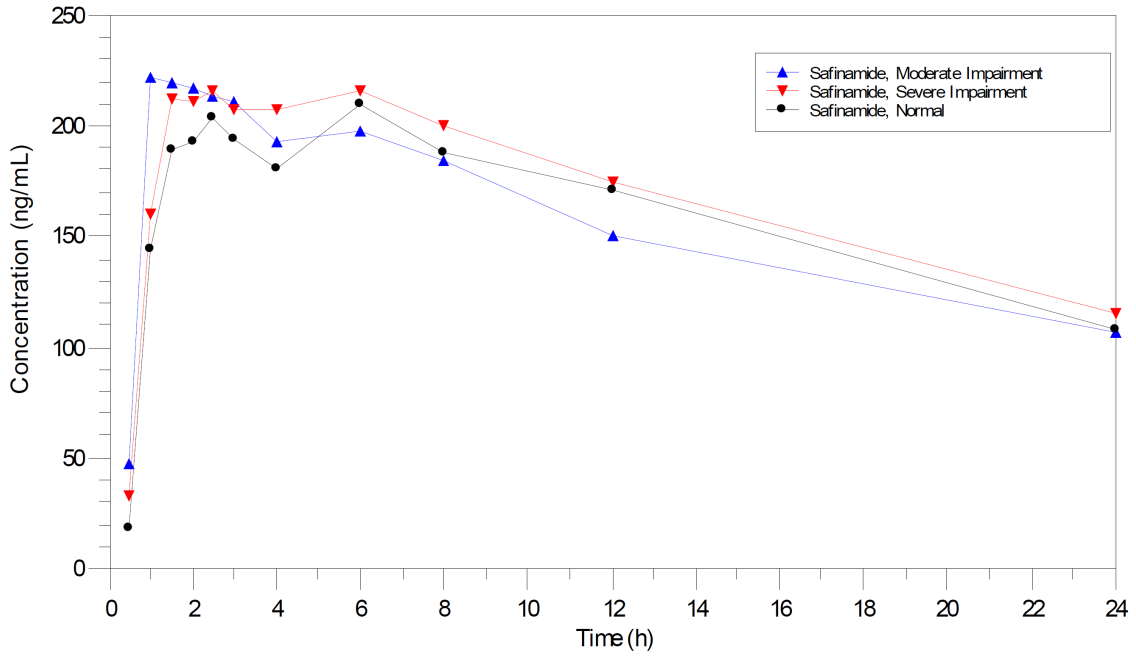


図 2.7.6.11-1 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の濃度推移（投与 24 時間後まで）

Source: CSR Figure 2

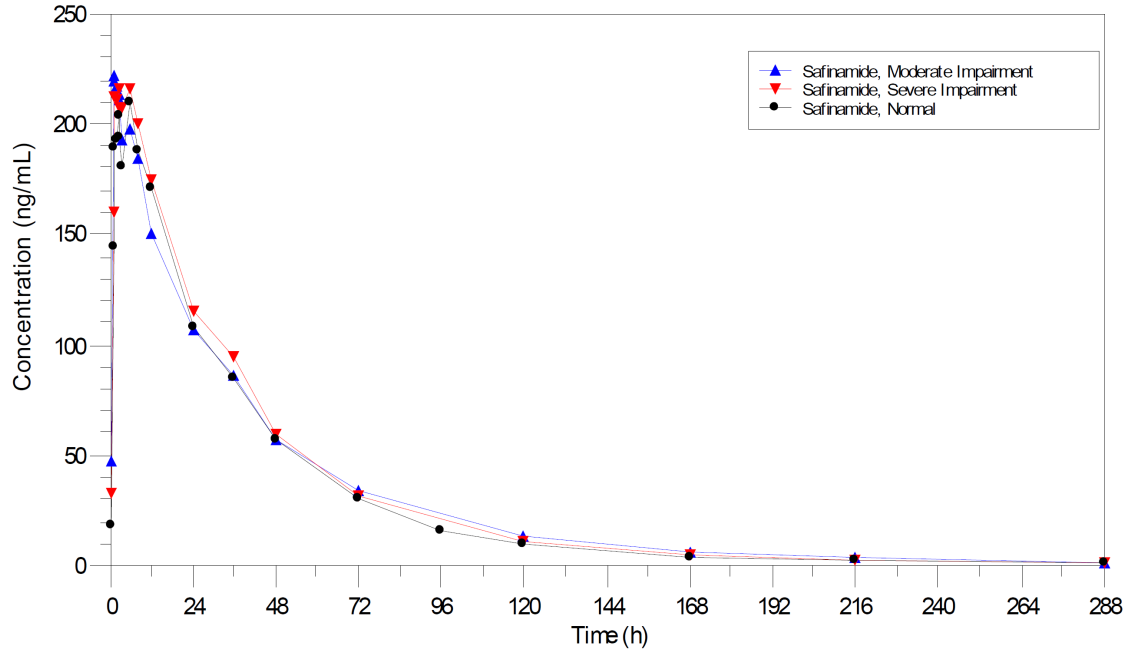


図 2.7.6.11-2 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の濃度推移（投与 288 時間後まで）

Source: CSR Figure 3

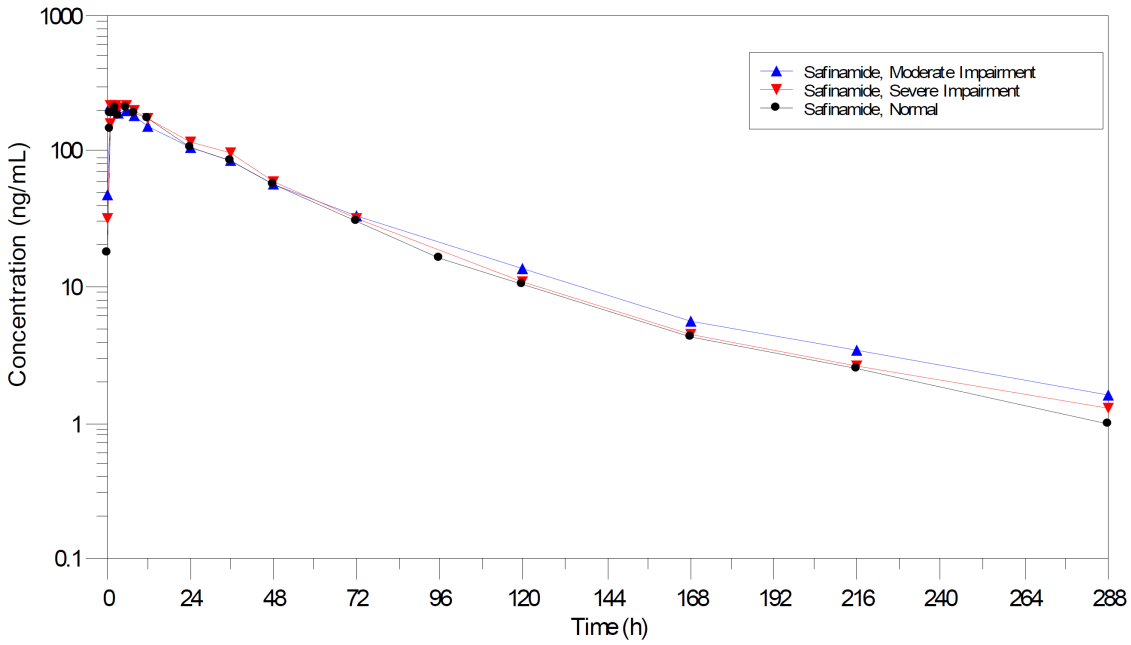


図 2.7.6.11-3 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の濃度推移（投与 288 時間後まで、対数スケール）

Source: CSR Figure 4

表 2.7.6.11-3 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者 N = 8	中等度腎機能低下者 N = 9	重度腎機能低下者 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
V_z/F	L	551.0 (16.4) 476 - 701	466.3 (29.1) 264 - 620	466.3 (17.4) 351 - 594
CL/F	L/hr	6.07 (14.9) 4.97 - 7.05	5.87 (23.8) 4.15 - 8.79	5.72 (18.1) 4.71 - 7.60

Source: CSR Table 8

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）

t_{max}については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）

Safinamide 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（ANOVA）を表 2.7.6.11-4 に示した。

Safinamide 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（「中等度腎機能低下者／腎機能正常者」及び「重度腎機能低下者／腎機能正常者」）の点推定値はいずれも 100%に近かった。重度腎機能低下者の $AUC_{0-\infty}$では、腎機能正常者に対する比の 90%信頼区間の上限は僅かに 125%を上回ったが、それ以外は全て生物学的同等性の判定基準の 80%～125%の範囲内であった。

表 2.7.6.11-4 Safinamide 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（ANOVA）

	比	点推定値	90%信頼区間
safinamide			
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%)

Source: CSR Table 9

Safinamide の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$と、MDRD 式に基づく eGFR を指標とした腎機能との関係をそれぞれ図 2.7.6.11-4（C_{max}）及び図 2.7.6.11-5（$AUC_{0-\infty}$）に示した。これら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 Cockroft-Gault 式に基づく eGFR 及び内因性 CrCL を用いた場合でも、一貫した結果が得られ、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。

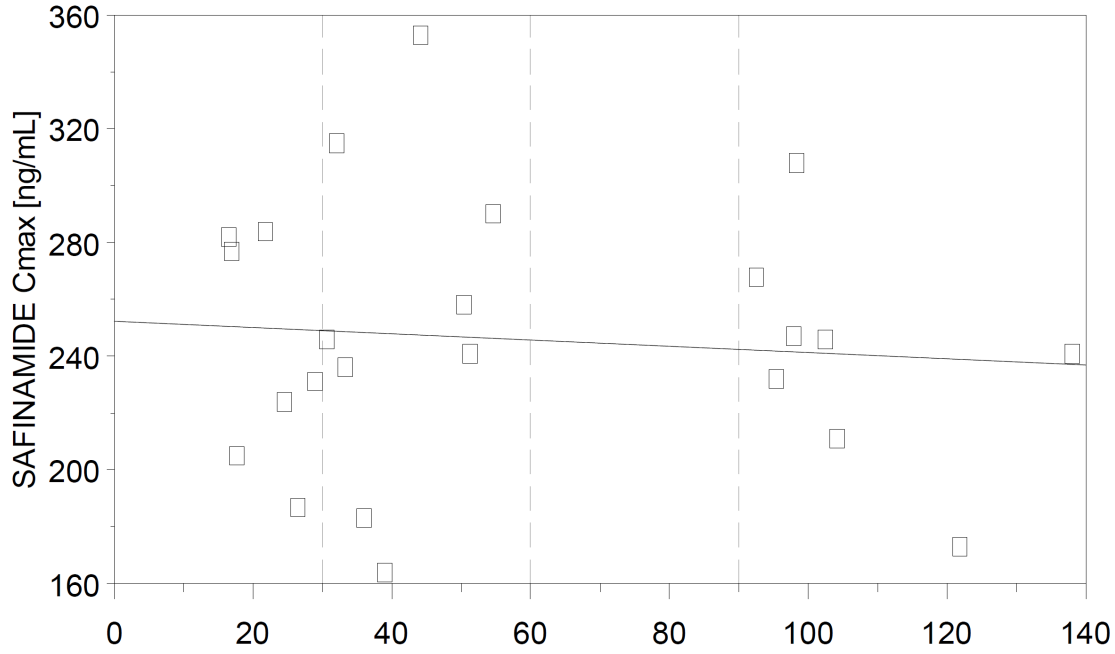


図 2.7.6.11-4 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの safinamide の C_{max} と MDRD 式に基づく eGFR との関係

Source: CSR Figure 5
Glomerular Filtration Rate according to MDRD equation [mL/min/1.73 m^2]

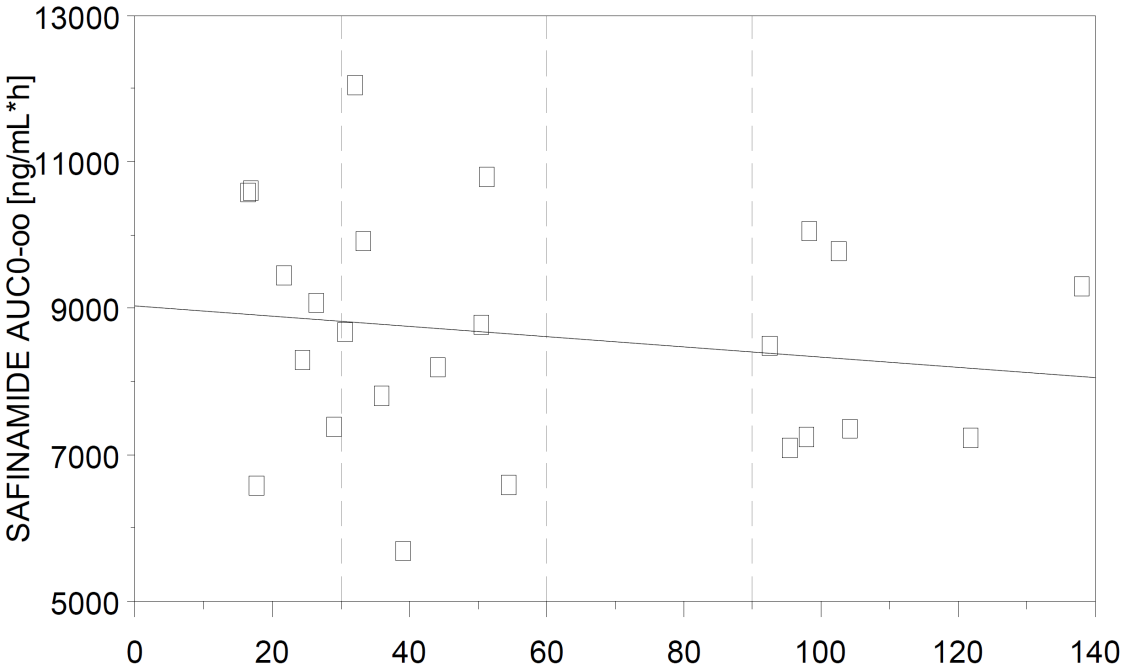


図 2.7.6.11-5 外国人の腎機能正常者、並びに中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの safinamide の $AUC_{0-\infty}$ と MDRD 式に基づく eGFR との関係

Source: CSR Figure 6
Glomerular Filtration Rate according to MDRD equation [mL/min/1.73 m^2]

2.7.6.11.3.2 腎機能低下が血漿中 safinamide 代謝物の薬物動態に及ぼす影響

Safinamide 代謝物の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 アシルグルクロン酸抱合体（NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-6（投与 24 時間後まで）、図 2.7.6.11-7（投与 288 時間後まで）及び図 2.7.6.11-8（投与 288 時間後まで、対数スケール）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。

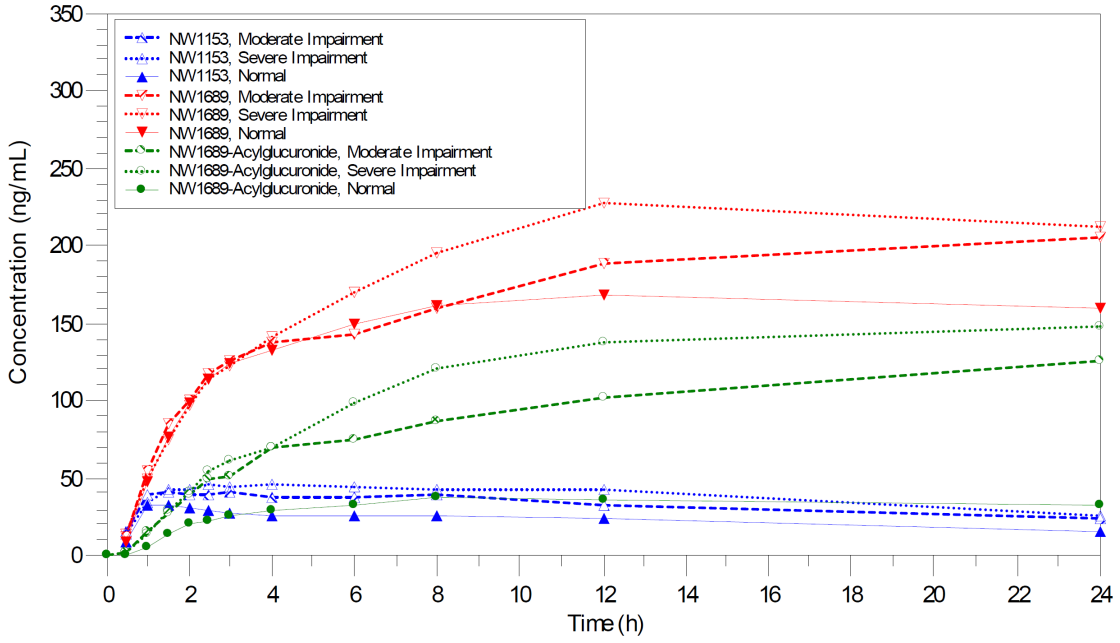


図 2.7.6.11-6 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の濃度推移（投与 24 時間後まで）

Source: CSR Figure 7

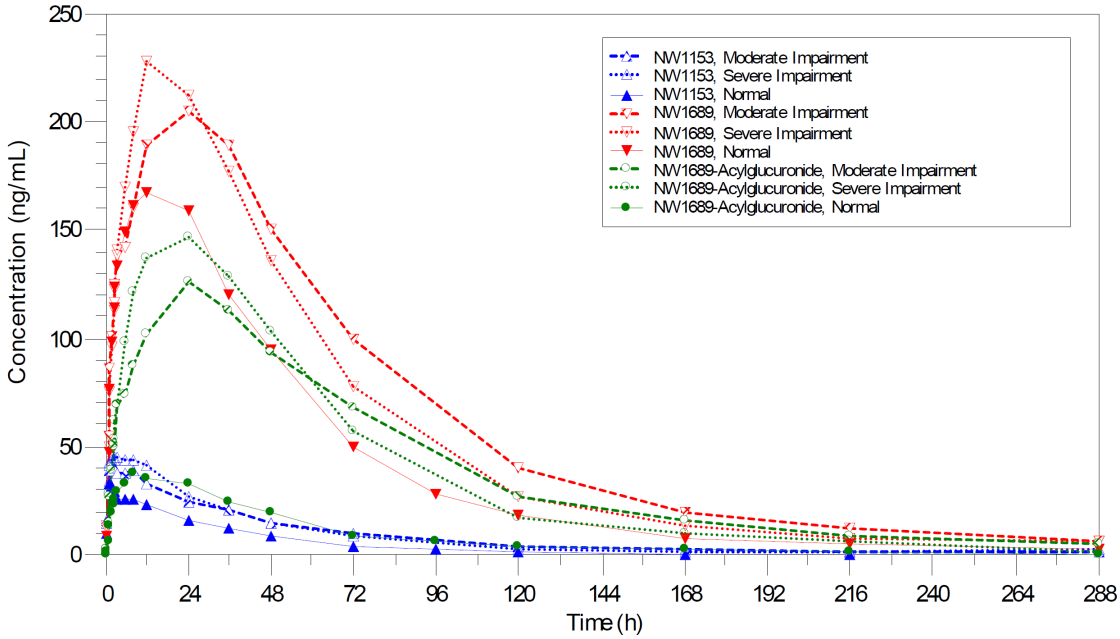


図 2.7.6.11-7 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の濃度推移（投与 288 時間後まで）

Source: CSR Figure 8

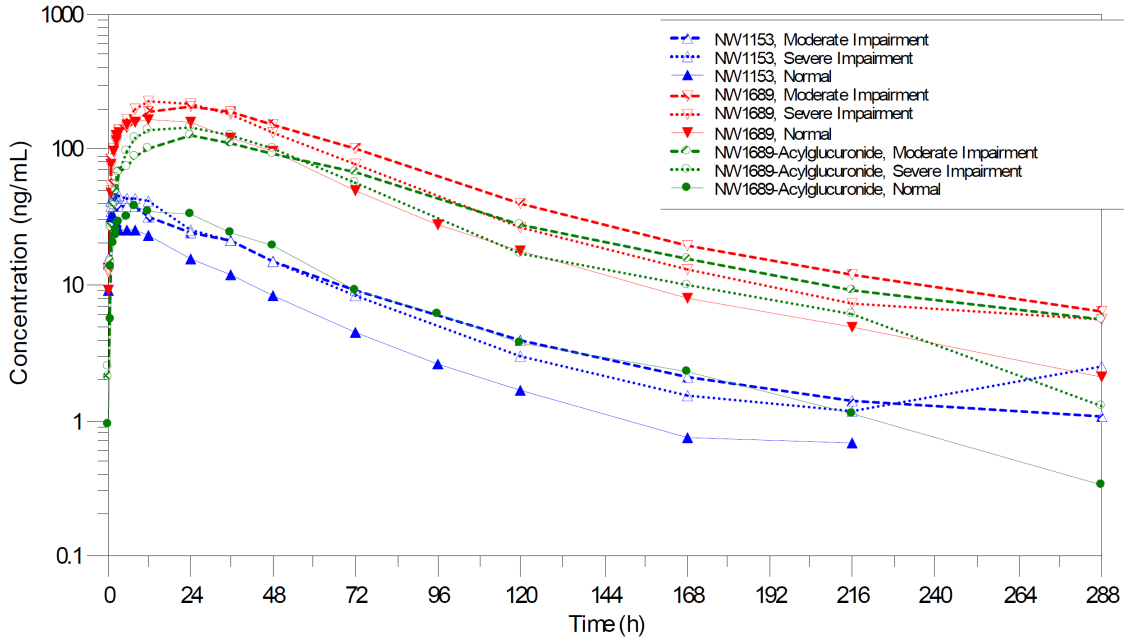


図 2.7.6.11-8 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の濃度推移（投与 288 時間後まで、対数スケール）

Source: CSR Figure 9

Safinamide 代謝物の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.11-5、表 2.7.6.11-6 及び表 2.7.6.11-7 に示した。また、safinamide 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（ANOVA）を表 2.7.6.11-8 に示した。

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 safinamide 代謝物の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の曝露量の増加が認められた。曝露量の増加は 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 4～5 倍、C_{max} が 3～4 倍高かった。NW-1689 及び NW-1153 では曝露量増加の程度は小さく、中等度及び重度腎機能低下者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は腎機能正常者と比較して 1.2～1.8 倍の範囲であった。

表 2.7.6.11-5 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 NW-1153 の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者 N = 8	中等度腎機能低下者 N = 9	重度腎機能低下者 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

Source: CSR Table 10
Cmax、AUC0-t、AUC0-∞及び t1/2 については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
tmax については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）

表 2.7.6.11-6 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 NW-1689 の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者 N = 8	中等度腎機能低下者 N = 9	重度腎機能低下者 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

Source: CSR Table 12
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
t_{max} については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）

表 2.7.6.11-7 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 NW-1689 AG の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者 N = 8	中等度腎機能低下者 N = 9	重度腎機能低下者 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

Source: CSR Table 14
Cmax、AUC0-t、AUC0-∞及び t1/2 については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
tmax については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）

表 2.7.6.11-8 Safinamide 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（ANOVA）

	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%)

Source: CSR Table 11, Table 13, Table 15

2.7.6.11.3.3 safinamide の非結合型分率

血漿中 safinamide の非結合型分率（%）を表 2.7.6.11-9 に示した。

中等度及び重度腎機能低下者の safinamide の非結合型分率（%）の平均値は、腎機能正常者と同程度であり、血漿中 safinamide の非結合型分画に対する腎障害の影響は認められなかった。

表 2.7.6.11-9 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の非結合型分率（%）

	腎機能正常者 N = 8	中等度腎機能低下者 N = 9	重度腎機能低下者 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

Source: CSR Table 16
平均値（標準偏差）及び範囲（最小値 - 最大値）

2.7.6.11.3.4 尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態パラメータ

尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-10 に示した。safinamide 及び safinamide 代謝物の投与 72 時間後までの尿中累積排泄量（平均値）を図 2.7.6.11-9 に示した。

腎機能正常者では、投与 72 時間後までに safinamide 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 safinamide の $Ae_{0\text{-}72}$ は、腎機能正常者（4.8%）と同程度であり、中等度腎機能低下者で 4.3%、重度腎機能低下者で 4.9%であった。

代謝物の累積尿中排泄率は、中等度腎機能低下者で 26.7%、重度機能低下被験者で 22.9%であった。

表 2.7.6.11-10 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	腎機能正常者 N = 8	中等度腎機能低下者 N = 9	重度腎機能低下者 N = 7
safinamide				
$Ae_{0\text{-}72}$	% 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
CL_{NonR}/F	L/hr	5.7 (16.6) 4.6 - 6.7	5.5 (23.5) 4.0 - 8.3	5.4 (19.3) 4.4 - 7.3
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

Source: CSR Table 17
$Ae_{0\text{-}72}$、CL_R 及び CL_{NonR}/F については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
CL_{NonR} = Non-renal appearance
a) Subject No. [redacted] excluded from analysis.
b) Subjects Nos. [redacted] and [redacted] excluded from analysis.
c) Subjects Nos. [redacted] and [redacted] excluded from analysis.

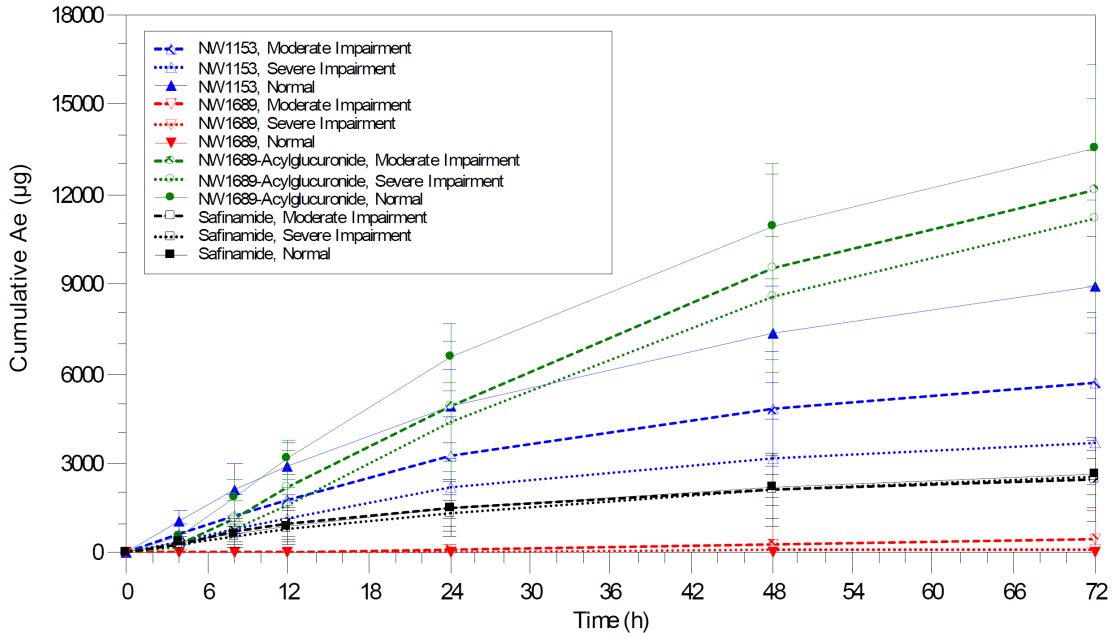


図 2.7.6.11-9 外国人の腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの safinamide 及び safinamide 代謝物の投与 72 時間後までの尿中累積排泄量

Source: CSR Figure 10
平均値 ± 標準偏差

2.7.6.11.4 安全性の評価

2.7.6.11.4.1 有害事象

収集した有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. [redacted] を用いて器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

治験薬との因果関係は、「関連なし（unrelated）」、「多分関連なし（unlikely）」、「関連あるかもしれない（possible）」、「多分関連あり（probable）」の 4 段階で評価された。

治験薬投与後の有害事象の発現頻度の概要を表 2.7.6.11-11 に示した。

表 2.7.6.11-11 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	腎機能正常者	中等度腎機能低下者	重度腎機能低下者	全体
安全性解析対象被験者数	8	9	7	24
有害事象発現被験者数（%）	2 (25.0)	1 (11.1)	3 (42.9)	6 (25.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
死亡被験者数（%）	0	0	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.2, Table 15.3.1.3, Table 15.3.1.4, Table 15.3.1.5
発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.11.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

各投与群の程度別有害事象の要約を表 2.7.6.11-12 に示した。

2.7.6.11.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.11.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は無かった。

2.7.6.11.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.11.4.2 臨床検査

中等度及び重度腎機能低下者の一部の被験者に、臨床的に意義のある臨床検査値異常が認められたが、全て基礎疾患によるものと判断された。有害事象と判断された臨床検査値異常はなかった。

臨床検査値のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある異常はみられなかった。

2.7.6.11.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

血圧、脈拍のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図

心電図検査のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.11.5 まとめ

中等度及び重度腎機能低下者の safinamide の平均血漿中濃度は、腎機能正常者と同様に推移した。また、safinamide 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り、ANOVA による safinamide 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（「中等度腎機能低下者／腎機能正常者」及び「重度腎機能低下者／腎機能正常者」）の点推定値は、いずれも 100%に近かった。重度腎機能低下者の $AUC_{0-\infty}$では、腎機能正常者に対する比の 90%信頼区間の上限は僅かに 125%を上回ったが、それ以外は全て生物学的同等性の判定基準の 80%～125%の範囲内であり、腎機能低下は safinamide の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

中等度及び重度腎機能低下者では、safinamide 代謝物の曝露量の増加（NW-1689 AG が最も顕著）が認められたが、safinamide 代謝物はいずれも薬理学的に不活性であり、臨床的に許容される程度と考えられた。

有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。有害事象は全て軽度又は中等度であり、いずれの事象も治験薬との因果関係を否定された。死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

中等度及び重度の腎機能低下を有する成人男女、並びに腎機能が正常な健康成人男女に safinamide 50 mg を単回経口投与した結果、safinamide の良好な忍容性が示された。

2.7.6.11.6 付録

表 2.7.6.11-12 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	中等度腎機能低下者 N = 9				重度腎機能低下者 N = 7				腎機能正常者 N = 8				全体 N = 24			
	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (28.6)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	6 (25.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0
胃腸障害	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	4 (16.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
下痢	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
背部痛	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
腎仙痛	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0

Source: CSR Table18, Table 15.3.1.2
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.12 28696 試験（5.3.3.3-02）（参考資料）

治験の標題	An open-label, parallel-group, single centre, single oral dose study to investigate the pharmacokinetics of 50 mg safinamide in subjects with mild and moderate hepatic impairment as compared to matched subjects with normal hepatic function
治験依頼者	Merck Serono S.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：ドイツ
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.12.1 試験の概要

目的

軽度から中等度の肝機能低下を有する外国人成人男女、及び肝機能が正常な外国人健康成人男女を対象に、肝機能低下が safinamide の薬物動態に及ぼす影響を検討する。

治験デザイン

単施設、非盲検、並行群間試験

本試験は、14 日間（Day −2～Day 12）で構成された。Child-Pugh 基準に基づく肝機能正常者、軽度肝機能低下者（Child-Pugh A）、中等度肝機能低下者（Child-Pugh B）を対象に、Day 1 に safinamide 50 mg を単回経口投与した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 75 歳の軽度肝機能低下（Child-Pugh A）及び中等度肝機能低下（Child-Pugh B）を有する成人男女、並びに肝機能低下者と年齢、性別及び Body Mass Index（BMI）が一致する肝機能が正常な健康成人男女

目標被験者数

24 名（組入れ時）（肝機能正常健康被験者、軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者：各 8 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠（パッケージ番号 [redacted]）／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

一晩（10 時間以上）絶食後の Day 1 の朝に safinamide 50 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Day 1 の投与前及び投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48、72、120 及び 240 時間後に血液を採取し、safinamide 及び safinamide 代謝物の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$、λ_z、V_z/F、CL/F、MRT、AUC_{extra} 及び safinamide の非結合型分率（%）を算出した。また、Day 1 の投与前、投与 0～4 時間後、投与 4～8 時間後、投与 8～12 時間後、投与 12～24 時間後及び投与 24～48 時間後に

蓄尿検体を採取し、CL_R、CL_{NonR}/F 及び Ae を算出した。なお、safinamide の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を主要評価項目、その他のパラメータを副次評価項目とした。

安全性評価項目：
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体的検査所見

統計手法

解析対象集団：
薬物動態解析対象集団は､薬物動態結果の比較に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱なく試験を完遂し、safinamide の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$（又は AUC_{0-t}）が得られた被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。

薬物動態：
1) 主要評価項目
対数変換後の safinamide の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に、肝機能群（肝機能正常者、軽度肝機能低下者及び中等度肝機能低下者）を固定効果とした分散分析（analysis of variance; ANOVA）モデルを適用した。各パラメータの平均値について、群間比（「軽度肝機能低下者／肝機能正常者」及び「中等度肝機能低下者／肝機能正常者」）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。年齢、体重、性別及びクレアチニンクリアランス等の共変量の $AUC_{0-\infty}$に対する影響を analogous ANOVA モデルを用いて検討した。
2) 副次評価項目
Safinamide 代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$、並びに safinamide の $t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F について、主要評価項目と同じ手法により肝機低下の影響を評価した。
Safinamide 及び safinamide 代謝物の t_{max} について、Moses を用いて Hodges-Lehmann 推定値及び 90%CI を算出した。
その他の薬物動態パラメータについて、要約統計量を示した。

安全性：
有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、各投与期に有害事象を発現した被験者数と割合を器官別大分類、基本語、程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。
有害事象は、以下のように定義した。
(1) ベースライン時には発現しておらず、治験薬投与後に発現した事象
(2) ベースライン時に発現しており、治験薬投与後に悪化した事象
臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図に関するデータの要約統計量を算出した。

2.7.6.12.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-1 に示した。
本試験に参加した 24 名全員が試験を完遂し、試験を中止した被験者はいなかった。
全 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及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.12-1 被験者の内訳

		Subjects with		
	All	mild hepatic impairment	moderate hepatic impairment	normal hepatic function
Number of subjects screened	30			
Excluded	6			
-Not meeting inclusion criteria	1			
-Refusal to participate	0			
-Other	5			
Enrolled	24	8	8	8
Treated	24	8	8	8
Completed assessment period	24	8	8	8
Withdrawals	0	0	0	0

Source: CSR Table 10-1

2.7.6.12.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

本試験に参加した被験者の被験者背景を表 2.7.6.12-2 に示した。

表 2.7.6.12-2 被験者背景（薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団）

			Subjects with		
		All	mild hepatic impairment	moderate hepatic impairment	normal hepatic function
Gender (M/F)		**16 / 8**	**5 / 3**	**6 / 2**	**5 / 3**
Age [years]	Mean (SD) Min - Max	52.1 (8.31) 35 - 67	50.3 (5.60) 42 - 59	54.9 (9.09) 40 - 67	51.1 (9.96) 35 - 65
Body weight [kg]	Mean (SD) Min - Max	85.00 (15.03) 51.0 - 109.2	83.40 (15.20) 56.8 - 99.2	90.10 (16.06) 62.9 - 109.2	81.50 (14.36) 51.0 - 95.0
Body Mass Index [kg/m^2]	Mean (SD) Min - Max	27.61 (3.97) 19.2 - 33.7	26.74 (4.63) 20.8 - 32.8	28.91 (2.94) 24.6 - 32.9	27.17 (4.31) 19.2 - 33.7
Creatinine Clearance [mL/min]	Mean (SD) Min - Max	91.66 (22.10) 51.77 - 129.50	92.25 (23.37) 51.94 - 128.95	93.13 (24.60) 51.77 -116.20	89.60 (21.10) 60.86 - 129.5
Frequency of Child-Pugh Scores	Score (number of subjects)	-	5 (7 subjects) 6 (1 subject)	7 (3 subjects) 8 (2 subjects) 9 (3 subjects)	-

Source: CSR Table 11-2

2.7.6.12.3 薬物動態の評価

2.7.6.12.3.1 肝機能低下が血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態に及ぼす影響

Safinamide 及び safinamide 代謝物の NW-1153 及び NW-1689 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-1（投与 12 時間後まで）、図 2.7.6.12-2（投与 240 時間後まで）及び図 2.7.6.12-3（投与 240 時間後まで、対数スケール）に示した。

軽度肝機能低下者及び中等度肝機能低下者でも、肝機能正常者同様に、safinamide 50 mg 単回経口投与後に safinamide は速やかに吸収された。最高血漿中濃度は肝機能にかかわらず同程度であった。

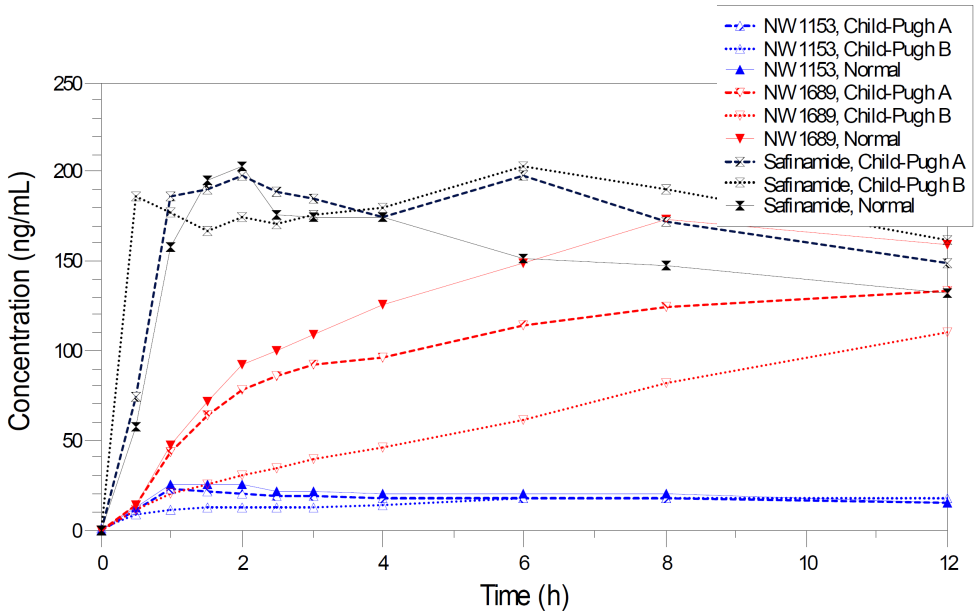


図 2.7.6.12-1 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153 及び NW-1689）の血漿中濃度推移（投与 12 時間後まで）

Source: CSR Figure 11-1
平均値

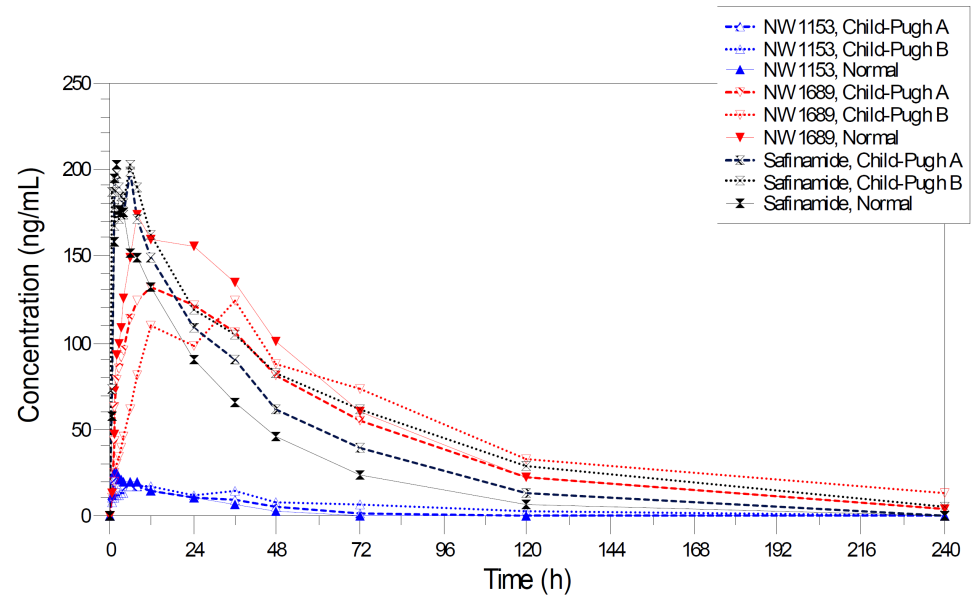


図 2.7.6.12-2 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153 及び NW-1689）の血漿中濃度推移（投与 240 時間後まで）

Source: CSR Figure 11-2
平均値

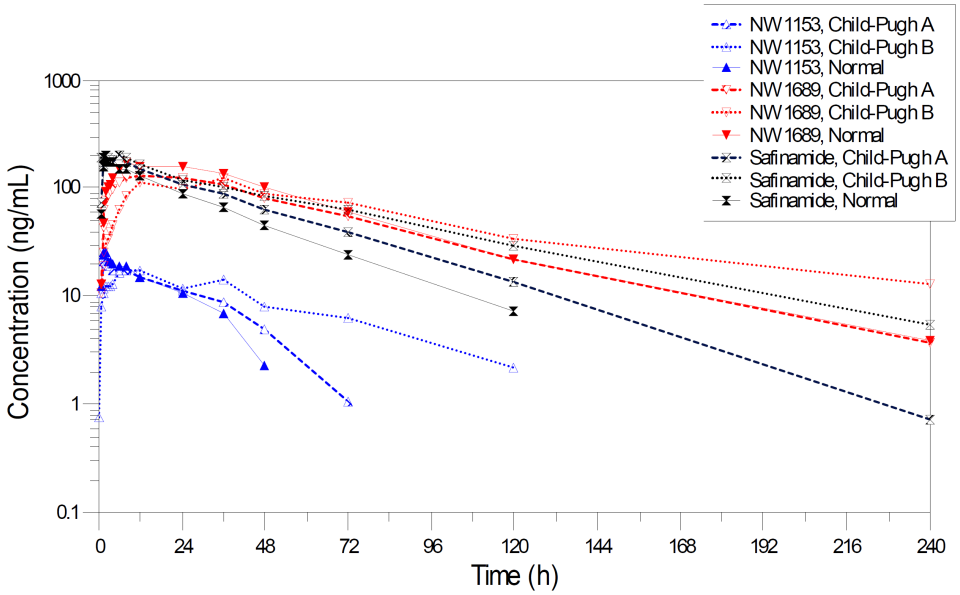


図 2.7.6.12-3 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153 及び NW-1689）の血漿中濃度推移（投与 240 時間後まで、対数スケール）

Source: CSR Figure 11-3
平均値

Safinamide の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-3 に、safinamide 代謝物の NW-1153 及び NW-1689 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.12-4 及び表 2.7.6.12-5 に示した。また、safinamide 及び safinamide 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（ANOVA）を表 2.7.6.12-6 に示した。

Safinamide 及び safinamide 代謝物の曝露量は、肝障害の程度に応じて増加した。safinamide の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、軽度肝機能低下者で約 30%増加（点推定値：132%、90%CI：112%～156%）し、中等度肝機能低下者では約 80%増加（点推定値：182%、90%CI：154%～215%）した。safinamide の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、中等度肝機能低下者で約 47 時間、軽度肝機能低下者で約 30 時間、肝機能正常者で約 27 時間であった。

表 2.7.6.12-3 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の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
V_z/F	L	299.8 (26.1) 174 - 413	266.5 (30.5) 161 - 417	286.0 (37.4) 176 - 450
CL/F	L/hr	7.75 (14.9) 6.36 - 9.40	5.87 (16.8) 4.11 - 7.54	4.26 (25.6) 2.60 - 5.66

Source: CSR Table 11-3

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）

t_{max} については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）

表 2.7.6.12-4 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 NW-1153 の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
$t_{1/2}$ [a)]	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

Source: CSR Table 11-4, Table 14.4.2

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

t_{max} については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）

a) exploratory analysis; the terminal phase of NW-1153 could not reliably determined based on the detection limit of this analyte (for details refer to CSR Section 11.5.2).

表 2.7.6.12-5 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 NW-1689 の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

Source: CSR Table 11-5

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

t_{max}については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）

表 2.7.6.12-6 safinamide 及び safinamide 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（ANOVA）

パラメータ	比	点推定値	90%信頼区間
safinamide			
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%)
$t_{1/2}$	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	117.44%	(97.44%, 141.56%)
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	173.62%	(144.04%, 209.27%)
V_z/F	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	88.88%	(68.14%, 115.93%)
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	95.39%	(73.13%, 124.42%)
CL/F	軽度肝機能低下者／肝機能正常者	75.68%	(64.03%, 89.44%)
	中等度肝機能低下者／肝機能正常者	54.94%	(46.49%, 64.93%)
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%)

Source: CSR Table 11-6

2.7.6.12.3.2 Safinamide の非結合型分率

血漿中 safinamide の非結合型分率（%）を表 2.7.6.12-7 に示した。

軽度及び中等度肝機能低下者の safinamide の非結合型分率（%）の平均値は、肝機能正常者と同程度であり、safinamide の蛋白結合に対する肝障害の影響は認められなかった。

表 2.7.6.12-7 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide の非結合型分率（%）

	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

Source: CSR Table 11-7
平均値（標準偏差）及び範囲（最小値 - 最大値）

2.7.6.12.3.3 尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態パラメータ

尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 アシルグルクロン酸抱合体（NW-1689 AG）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-8 に、safinamide 及び safinamide 代謝物の投与 48 時間後までの尿中累積排泄量（平均値）を図 2.7.6.12-4 に示した。

肝機能正常者では、投与 48 時間後までに safinamide の投与量の 6.6%が未変化体のまま尿中に排泄された。肝機能低下者の $Ae_{0\text{-}48}$ 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く、いずれの肝機能でも NW-1153 が最も多く尿中に排泄され、次いで NW-1689 AG、未変化体の順であり、NW-1689 はほとんど（< 0.1%）排泄されなかった。

肝機能低下者では、safinamide の CL_R が低下し、CL_{NonR}/F も低下した。肝機能低下者の CL_R 及び CL_{NonR}/F（CL/F）の低下は、肝機能低下者で AUC が増加したことと一致した。

表 2.7.6.12-8 外国人の肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者に safinamide 50 mg を単回経口投与したときの尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の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
safinamide				
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
CL_{NonR}/F	L/hr	7.0 (12.5) 6.0 - 8.4	5.5 (15.4) 4.0 - 6.9	4.0 (26.7) 2.3 - 5.2
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

Source: CSR Table 11-8
Ae_{0-48}、CL_R 及び CL_{NonR}/F については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
NC：算出せず
a) Ae_{0-48} / AUC_{0-48} に基づく。
CL_{NonR} = Non-renal appearance

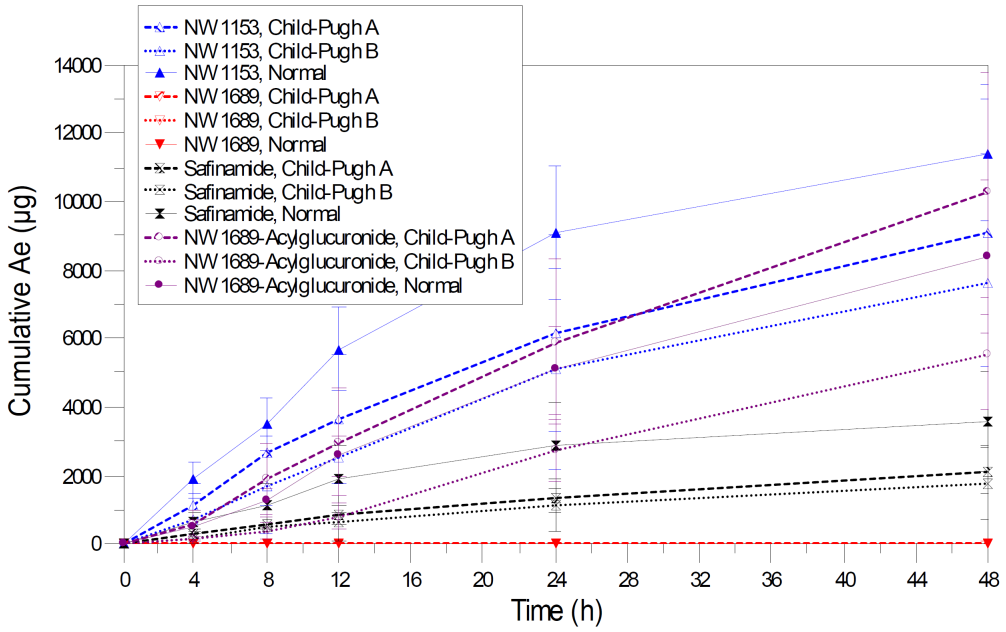


図 2.7.6.12-4 Safinamide 及び safinamide 代謝物の投与 48 時間後までの尿中累積排泄量

Source: CSR Figure 11-6
平均値 ± 標準偏差

2.7.6.12.4 安全性の評価

2.7.6.12.4.1 有害事象

収集した有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. [redacted] を用いて器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

治験薬との因果関係は、「関連なし（unrelated）」、「多分関連なし（unlikely）」、「関連あるかもしれない（possible）」、「多分関連あり（probable）」の 4 段階で評価された。

有害事象の概要を表 2.7.6.12-9 に示した。

表 2.7.6.12-9 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	肝機能正常者	軽度肝機能低下者（Child-Pugh A）	中等度肝機能低下者（Child-Pugh B）	全体
安全性解析対象被験者数	N = 8	N = 8	N = 8	N = 24
有害事象発現被験者数（%）	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (21.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
死亡被験者数（%）	0	0	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0	1 (12.5)	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	0	0	0	0

Source: CSR Table12-1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.6, Table 14.3.2.1
発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.12.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

肝機能分類別の程度別有害事象の要約を表 2.7.6.12-11 に示した。

2.7.6.12.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.12.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.12-10 に示した。

表 2.7.6.12-10 重篤な有害事象の一覧

肝機能分類	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期 a)（日）	持続期間（日）
中等度肝機能低下者	[redacted]	白人	男	[redacted]	うっ血性心筋症	多分なし	中等度	併用薬／併用療法	回復	7	4

Source: CSR Table14.3.2.1
MedDRA Ver. [redacted]
a) 治療期開始日（Day 1）を投与 1 日目として換算した。

2.7.6.12.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.12.4.2 臨床検査

本試験では、軽度及び中等度の肝機能低下者を対象としたため、肝機能低下との関連が考えられる異常値が散見された。また、軽度及び中等度の肝機能低下者の 4 名（各 2 名）に臨床的に意義のある異常が認められたが、いずれも肝機能低下との関連はなく、その他の基礎疾患によるものと判断された。これらの臨床検査値異常と関連する有害事象は無かった。

2.7.6.12.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

血圧、脈拍のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図

1 名（被験者番号 [redacted]）に QT 延長及び ST-T 変化等の心電図変化を伴う重篤な有害事象（うっ血性心筋症）が報告された。本事象は基礎疾患によるものと判断された。

心電図検査のベースラインからの変化に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.12.5 まとめ

本試験により、safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態パラメータは、肝機能障害の程度に応じて影響を受けることが示された。safinamide の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、軽度肝機能低下者（Child-Pugh A）で約 30%増加（90%CI：112～156%）したが、安全性上の問題を引き起こすリスクは低いと考えられた。

中等度肝機能低下者（Child-Pugh B）では、safinamide の曝露量は約 80%増加（90%CI：154～215%）した。

有害事象は全て軽度又は中等度であった。1 例に重篤な有害事象（うっ血性心筋症）が発現したが、基礎疾患によるものと判断され、治験薬との因果関係は「多分なし」と判断された。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能低下を有する成人男女、並びに肝機能が正常な健康成人男女に safinamide 50 mg を単回経口投与した結果、safinamide の良好な忍容性が示された。

2.7.6.12.6 付録

表 2.7.6.12-11 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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				肝機能正常者 N = 8				全体 N = 24			
	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	6 (25.0)	4 (16.7)	2 (8.3)	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
心電図 ST-T 変化	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0
背部痛	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0

Source: CSR Table12-1, Table 14.3.1.3
MedDRA Ver. [redacted]