2.7.6.13 IPAS-254 試験（5.3.3.3-03）（参考資料）

治験の標題	Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of the anticonvulsant and antiparkinsonian agent NW-1015 after oral administration of 300, 600 µg/kg and placebo in healthy male volunteers aged 55-65
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

2.7.6.13.1 試験の概要

目的

外国人健康高齢男性を対象として、NW-1015（safinamide）300 及び 600 µg/kg、並びにプラセボを単回経口投与したときの safinamide の薬物動態及び薬力学（モノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）活性の阻害、コリンエステラーゼ活性）を検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験

本試験は、第 I 期～第 III 期の 3 期（各期：Day −1～Day 6）で構成される。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 名を以下の 6 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、投与順序に従って各期の Day 1 に safinamide 300、600 µg/kg、又はプラセボを単回経口投与した。なお、本試験期間中に 1 名（被験者番号 [redacted]）が試験を中止したため、新たに 1 名（被験者番号 [redacted]）を追加した。

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

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

診断及び主要な選択・除外基準

対象

55 歳から 65 歳の健康高齢男性

目標被験者数

6 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

Safinamide 10 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 10 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 300、600 μg/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 3 日前から試験終了までの間、MAO-B 活性に影響を及ぼす可能性のある食品（ココア、ビール、赤ワイン、熟成チーズ、バナナ、パイナップル）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 10、20、40 分後、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120 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}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$）を算出した。また、投与 168 及び 312 時間後の血液採取が可能であった被験者については、0～312 時間後までの $t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$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 10、20、40 分後、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120 時間後の血液検体を用いて、血小板中 MAO-B 活性（pmol/min/mg）の測定及び MAO-B 活性の阻害率（% of basal activity）の評価を行った。また、投与 168 及び 312 時間後の血液採取が可能であった被験者の血液検体を用いて、投与 168～312 時間後の血小板中 MAO-B 活性（pmol/min/mg）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。

さらに各投与期の Day 1 の治験薬投与前及び投与 20 分後、1、2、4、6、12 時間後の血液検体を用いて、血清中のコリンエステラーゼ活性を測定した。

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：

ノンコンパートメント法により薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$）を算出し、各パラメータの要約統計量を示した。検定は実施しなかった。C_{max} 及び AUC については、投与量 300 及び 600 μg/kg（nominal dose）で補正した $C_{max\,(norm)}$、$AUC_{0-t\,(norm)}$及び $AUC_{0-\infty\,(norm)}$も示した。さらに、投与 312 時間後までの血漿中検体を用いて、$AUC_{0-t\,(norm)}$、$AUC_{0-\infty\,(norm)}$、$t_{1/2}$ を算出した。

薬力学：

Dunnet 検定を用いて safinamide 投与前と投与後の MAO-B 活性を比較し、統計学的に有意な MAO-B 活性阻害の有無を検討した。また、一元配置分散分析を用いて、MAO-B 活性阻害の投与群間の差を検討した。同様にコリンエステラーゼ活性についても、Dunnet 検定及び一元配置分散分析を用いて投与前と投与後の差及び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。

2.7.6.13.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

本試験には 6 名の被験者を組み入れた。このうち 1 名（被験者番号 [redacted]）が重篤な有害事象（てんかん）により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。したがって、最終的に本試験に組み入れられた被験者は 7 名であり、このうち 6 名が試験を完了した。

薬物動態及び薬力学的評価の結果は、試験を完了した 6 名（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の結果を示した。

安全性の結果は試験を中止した 1 名（被験者番号 [redacted]）を含む 7 名（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の結果を示した。

2.7.6.13.2.2 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 2.7.6.13-1（試験を完了した被験者：6 名）及び表 2.7.6.13-2（試験を中止した被験者：1 名）に示す。

表 2.7.6.13-1 被験者背景（試験を完了した被験者）

Vol. no.	Initials	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Body Frame	Randomization
[redacted]		M	[redacted]			Medium	D_2 / P / D_1
		M				Large	D_1 / D_2 / P
		M				Large	P / D_2 / D_1
		M				Large	P / D_1 / D_2
		M				Large	D_1 / P / D_2
		M				Large	D_2 / D_1 / P
MEAN	//	//	57	168	71	//	//
SD	//	//	2.9	5.9	4.3	//	//
CV%	//	//	5.1	3.5	6.1	//	//
MIN	//	//	53	160	65	//	//
MAX	//	//	61	175	75	//	//

Source: CSR Table I
D_1 = safinamide 300 µg/kg
D_2 = safinamide 600 µg/kg
P = プラセボ

表 2.7.6.13-2 被験者背景（試験を中止した被験者）

Vol. no.	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Body Frame
[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	large

Source: CSR section 14.6.6
本被験者（被験者番号 [redacted]）は、第 I 期に safinamide 600 µg/kg、第 II 期にプラセボが投与され、第 II 期のプラセボ投与 3 日後に発現した重篤な有害事象により試験を中止した。

2.7.6.13.3 薬物動態の評価

Safinamide 300 及び 600 µg/kg を単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移を図 2.7.6.13-1（線形スケール）及び図 2.7.6.13-2（対数スケール）に示した。また、ノン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表 2.7.6.13-3 に、投与量 300 及び 600 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 2.7.6.13-4 に示した。

Safinamide 600 µg/kg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、300 µg/kg 投与時の約 2 倍であった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、300 µg/kg 投与時と 600 µg/kg 投与時で同程度であった。

投与 312 時間後までの検体から算出した $t_{1/2}$ は、より短い期間の投与 120 時間後までの検体から算出した $t_{1/2}$ より長く、この傾向はこれまでの試験で得られた結果と同様であった。

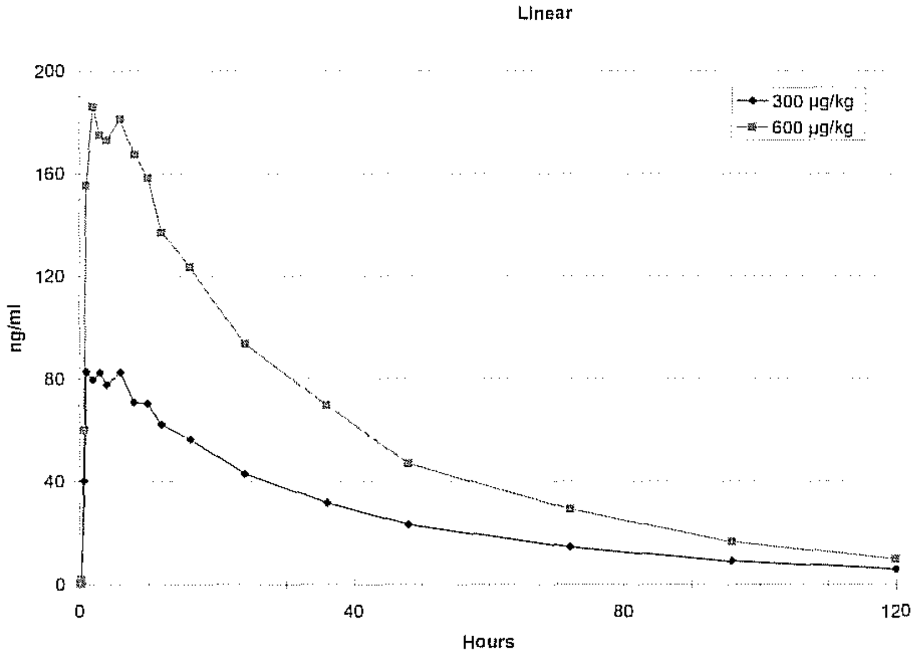


図 2.7.6.13-1 外国人健康高齢男性に safinamide 300 及び 600 µg/kg を単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移（線形スケール）

Source: CSR Figure 8
平均値
N = 6

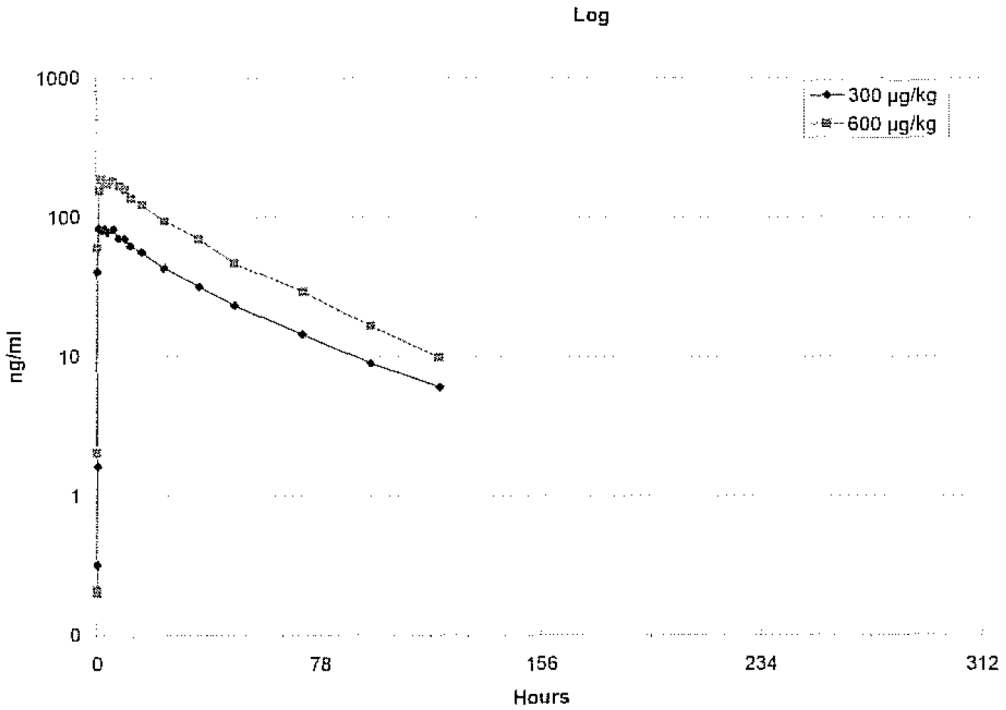


図 2.7.6.13-2 外国人健康高齢男性に safinamide 300 及び 600 µg/kg を単回経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移（対数スケール）

Source: CSR Figure 8
平均値
N = 6

表 2.7.6.13-3 外国人健康高齢男性に safinamide 300 及び 600 µg/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 300 µg/kg （N = 6）	safinamide 600 µg/kg （N = 6）
投与 0～120 時間後の検体より算出したパラメータ			
t_{max}	hr	3.17 ± 2.32	3.83 ± 2.40
C_{max}	ng/mL	96.78 ± 14.33	208.11 ± 57.27
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	3187.77 ± 351.92	7066.72 ± 1525.73
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	3534.37 ± 478.26	7214.26 ± 1573.79
$t_{1/2}$	hr	38.4 ± 6.00	32.1 ± 2.94
投与 0～312 時間後の検体より算出したパラメータ			
$t_{1/2}$	hr	(n = 2) 66.44 ± 2.80	(n = 3) 56.86 ± 3.28

Source: CSR Table D, Table VII
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.13-4 外国人健康高齢男性に safinamide 300 及び 600 μg/kg を単回経口投与したときの投与量 300 及び 600 μg/kg で補正した 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 300 μg/kg （nominal dose の 300 μg/kg で補正） （N = 6）	safinamide 600 μg/kg （nominal dose の 600 μg/kg で補正） （N = 6）
投与 0～120 時間後の検体より算出したパラメータ			
$C_{max\ (norm)}$	ng/mL	103.64 ± 17.32	222.03 ± 56.88
$AUC_{0\text{-}t\ (norm)}$	ng·hr/mL	3422.55 ± 514.75	7621.37 ± 1962.87
$AUC_{0\text{-}\infty\ (norm)}$	ng·hr/mL	3798.59 ± 668.79	7767.22 ± 1968.79
投与 0～312 時間後の検体より算出したパラメータ			
$AUC_{0\text{-}312\ (norm)}$	ng·hr/mL	(n = 2) 3827.46 ± 23.46	(n = 3) 7158.95 ± 3224.25
$AUC_{0\text{-}\infty\ (norm)}$	ng·hr/mL	(n = 2) 3915.26 ± 30.55	(n = 3) 8257.86 ± 1973.10

Source: CSR Table D, Table VII
平均値 ± 標準偏差

2.7.6.13.4 薬力学の評価

2.7.6.13.4.1 血小板中 MAO-B 活性

Safinamide 300 及び 600 μg/kg を単回経口投与したとき、血小板中 MAO-B 活性阻害は投与 3～12 時間後に最大となり、阻害率はそれぞれ約 84%及び 92%であった。

Dunnet 検定の結果、血小板中 MAO-B 活性について、プラセボ投与時には統計学的に有意なベースラインからの低下は認められなかった。一方、300 及び 600 μg/kg 投与時には、統計学的に有意な低下がそれぞれ投与 10 及び投与 20 分後から認められ、いずれの用量でも統計学的に有意な低下が投与 120 時間後まで持続した。600 μg/kg 投与時の MAO-B 活性は、投与 168 時間後には完全に回復した。

一元配置分散分析の結果、MAO-B 活性について、300 μg/kg 投与時とプラセボ投与時及び 600 μg/kg 投与時とプラセボ投与時との間に統計学的に有意な差が認められた。一方、300 μg/kg 投与時と 600 μg/kg 投与時との比較では、統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.13.4.2 血清中コリンエステラーゼ活性

Safinamide 300 及び 600 μg/kg 並びにプラセボを単回経口投与したとき、いずれも血清中コリンエステラーゼ活性に変化は認められず、Dunnet 検定及び一元配置分散分析を用いて検討した結果でも、統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.13.5 安全性の評価

2.7.6.13.5.1 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 2.7.6.13-5 に示した。

表 2.7.6.13-5 有害事象の概要

	合計
組み入れられた被験者数	7
有害事象発現被験者数（%）	2 (28.6)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	0 [a)]
死亡被験者数（%）	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	1 (14.3)
重度の有害事象発現被験者数（%）	0 [b)]
有害事象による中止被験者数（%）	1 (14.3)

Source: CSR Table H, section 14.6.6

a) 1 名（被験者番号 [redacted]）に頭痛の有害事象が発現したが、本事象は因果関係が「不明（unknown）」と判断されたため、「因果関係を否定できない有害事象」には含めなかった。

b) 1 名（被験者番号 [redacted]）に 1 件発現した重篤な有害事象（てんかん）について、治験総括報告書に重症度の記載がないため、「重度の有害事象発現被験者数」には含めなかった。

発現率(%) = 発現被験者数／安全性評価対象被験者数 ×100

2.7.6.13.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象は 2 名に各 1 件認められた。頭痛は軽度であり、その日のうちに回復した。てんかん（原語 generalized epileptic crisis）は重篤な有害事象と判断された。

2.7.6.13.5.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.13.5.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象として、てんかんが 1 名（被験者番号 [redacted]）に 1 件発現した。

本被験者は第 I 期に safinamide 600 µg/kg、第 II 期にプラセボの投与を受け、第 II 期の投与 3 日後にてんかんを発現し入院した。MRI 及び血管造影検査の結果、脳血管に異常が認められた。本事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

2.7.6.13.5.1.4 有害事象による中止

重篤な有害事象（てんかん）が発現した 1 名（被験者番号 [redacted]）が試験を中止した。この 1 名以外に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.13.5.2 臨床検査

AST 及び ALT に異常値は認められず、臨床検査値に特記すべき変化はなかった。

2.7.6.13.5.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインに異常値は認められず、臨床的に意義のある変化もみられなかった。

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 24 時間後の値に変化は認められなかった。

2.7.6.13.6 まとめ

本試験では 55 歳から 65 歳の健康高齢男性に safinamide 300 及び 600 μg/kg 並びにプラセボを単回経口投与した。本試験で得られた safinamide の薬物動態パラメータは、55 歳未満の被験者を対象に実施したこれまでの試験で得られた結果と同程度であった。本試験で safinamide を単回投与したとき、血漿中の safinamide の消失は二相性を示した。

血小板中 MAO-B 活性の阻害は、safinamide 300 及び 600 μg/kg 単回経口投与 3～12 時間後に最大となり、阻害率はそれぞれ約 84%及び 92%であった。600 μg/kg を投与したとき、MAO-B 活性は、投与 168 時間後には完全に回復した。

血清中コリンエステラーゼ活性に、safinamide 投与前と投与後の変化は認められなかった。

有害事象は 7 名中 2 名（28.6%）に各 1 件（頭痛、てんかん）認められた。頭痛は軽度であり、その日のうちに回復した。てんかんは重篤な有害事象と判断され、被験者は本事象により試験を中止したが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。死亡した被験者はいなかった。

本試験で認められた safinamide の安全性プロファイルは良好であった。

2.7.6.13.7 付録

該当なし

2.7.6.14 28778 試験（5.3.3.4-01）（参考資料）

治験の標題	A randomized, open label, two-period, two-sequence, cross-over study to investigate the pharmacokinetic interaction of ketoconazole at steady-state with a single dose of 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：フランス
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

2.7.6.14.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男女を対象として、ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）200 mg の 1 日 2 回反復投与が safinamide の 100 mg 単回投与時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、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

本試験は、14 日間（Day −3～Day 11）の 2 期（第 I 期、第 II 期）で構成される。各期の safinamide 投与の間に 21 日間以上の休薬期間を設けた。投与順序 A→B 又は投与順序 B→A のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。投与順序 A→B では、第 I 期の Day 1 に safinamide 100 mg を空腹時に単回経口投与した（投与 A）。21 日間以上休薬後の第 II 期の Day 1 に safinamide 100 mg を空腹時に単回経口投与し、Day −2～Day 4 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回（400 mg/日）6 日間反復経口投与した（投与 B）。投与順序 B→A では、投与 A と B の投与順序を逆にして同一の投与を行った。なお、ケトコナゾールは、Day 1 の朝の投与（safinamide 100 mg との併用投与）のみ空腹時に投与した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 45 歳の健康成人男女

目標被験者数

14 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

Safinamide 100 mg 錠／ロット番号 [redacted]

ケトコナゾール 200 mg 錠／ロット番号 [redacted]、[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

【投与順序 A→B】

- 第 I 期（Day −3～Day 11）：safinamide 100 mg 錠 1 錠を Day 1（朝）の空腹時に単回経口投与した（投与 A）。

· 第 II 期（Day −3～Day 11）：第 I 期の safinamide 投与から 21 日以上休薬後の Day 1（朝）の空腹時に、safinamide 100 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。ケトコナゾール 200 mg を Day −2～Day 4 に 1 日 2 回（朝・夕）6 日間反復経口投与した（投与 B）。

【投与順序 B→A】

· 第 I 期（Day −3～Day 11）：Day 1（朝）の空腹時に、safinamide 100 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。また、ケトコナゾール 200 mg を Day −2～Day 4 に 1 日 2 回（朝・夕）6 日間反復経口投与した（投与 B）。
· 第 II 期（Day −3～Day 11）：第 I 期の safinamide 投与から 21 日以上休薬後の Day 1（朝）の空腹時に、safinamide 100 mg 錠 1 錠を単回経口投与した（投与 A）。

なお、ケトコナゾールの投与は Day 1 の朝の投与（safinamide との併用投与時）のみ空腹時投与とし、safinamide の投与 30 分前にケトコナゾールを投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Day 1 の safinamide 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、240 間後に血液を採取し、血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689、NW-1689 アシルグルクロン酸抱合体（NW-1689 AG））の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、V_z/F 及び CL/F を算出した。また、Day 1 の safinamide 投与後 0～2、2～4、4～6、6～8、8～10、10～12、12～24、24～26、26～28、28～30、30～32、32～34、34～36 及び 36～48 時間に蓄尿検体を採取し、safinamide 及び safinamide 代謝物の CL_R 及び Ae_{0-48} を算出した。なお、safinamide の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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

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 期及び第 II 期の両期で主要評価項目（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）が得られている被験者とした。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：

薬物動態パラメータは全てノンコンパートメント法により算出し、各パラメータの要約統計量を示した。

Safinamide の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} について、投与 A と投与 B を比較するため、対数変換後の safinamide の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に分散分析（analysis of variance; ANOVA）モデルを適用した。モデルには、投与（投与 A、投与 B）、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。ケトコナゾールが safinamide の薬物動態に及ぼす影響を $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（投与 B／投与 A）及び 90%信頼区間（CI）に基づき評価した。

安全性：

有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、投与 A 及び投与 B で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。

2.7.6.14.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.14-1 に示した。

試験を中止した被験者はいなく、無作為化された 14 名全員が試験を完遂した。

14 名全員（投与順序 A→B：7 名、投与順序 B→A：7 名）を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.14-1 被験者の内訳

Status	Statistics	Treatment A / Treatment B (n=7) n (%)	Treatment B / Treatment A (n=7) n (%)	Total (n=14) n (%)
Screened subjects				27
Randomized subjects	Yes	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
Completed study	Yes	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reasons for withdrawing from Study Prematurely	Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 14.1.1

2.7.6.14.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

無作為化された 14 名の被験者背景を表 2.7.6.14-2 に示した。

表 2.7.6.14-2 被験者背景（無作為化された被験者）

Demographic characteristic	Statistics	Treatment A / Treatment B (n=7)	Treatment B / Treatment A (n=7)	Total (n=14)
Age [yrs]	n	7	7	14
	Mean (SD)	33.0 (5.8)	29.1 (7.6)	31.1 (6.8)
	Min ;Max	23 ; 40	21 ; 39	21 ; 40
Sex, n [%]	n	7	7	14
	Male	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (50.0)
	Female	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (50.0)
Race, n [%]	n	7	7	14
	White	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
Height [cm]	n	7	7	14
	Mean (SD)	170.3 (8.0)	170.6 (4.7)	170.4 (6.3)
	Min ;Max	159 ; 179	164 ; 178	159 ; 179

Demographic characteristic	Statistics	Treatment A / Treatment B (n=7)	Treatment B / Treatment A (n=7)	Total (n=14)
Weight [kg]	n	7	7	14
	Mean (SD)	66.29 (4.75)	67.29 (6.92)	66.79 (5.73)
	Min ;Max	57.0 ; 71.0	60.0 ; 80.0	57.0 ; 80.0
BMI [kg/m²]	n	7	7	14
	Mean (SD)	22.89 (1.58)	23.13 (2.24)	23.01 (1.86)
	Min ;Max	21.5 ; 25.3	20.6 ; 26.4	20.6 ; 26.4

Source: CSR Table 11.1
Treatment A: safinamide alone
Treatment B: Ketoconazole co-administered with safinamide

2.7.6.14.3 薬物動態の評価

2.7.6.14.3.1 血漿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態の結果

投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689、NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.14-1（投与後 72 時間まで、線形スケール）及び図 2.7.6.14-2（投与後 240 時間まで、対数スケール）に、safinamide、NW-1153 及び NW-1689 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.14-3、表 2.7.6.14-4 及び表 2.7.6.14-5 に示した。

さらに、safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689）の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}）における投与 A と投与 B の比較結果（ANOVA）を表 2.7.6.14-6 に示した。

Safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689、NW-1689 AG）の平均血漿中濃度の推移は、投与 A と投与 B で同様であった。また、safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態パラメータは、投与 A と投与 B で同程度であった。

Safinamide とケトコナゾールとの併用投与により、safinamide の曝露量は僅かに増加（AUC が約 10%増加）した。しかし、safinamide の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の投与 A（safinamide 単独投与）に対する投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）の比の 90%CI（ANOVA）は、いずれも生物学的同等性の基準範囲内（0.80～1.25）であり、CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールの曝露量への影響は臨床的に意義のあるものではないと判断された。

Safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689）では、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の投与 A に対する投与 B の点推定値は NW-1153 の C_{max} 以外は増加したが、いずれも 90%CI の範囲は狭く、ほぼ生物学的同等性の基準範囲内（0.80～1.25）であった。NW-1153 及び NW-1689 は非活性代謝物であるため、これらの曝露量の変化は臨床的に意義のある相互作用ではないと考えられた。また、代謝比は本質的に変化しなかったことから、CYP3A4 阻害剤は NW-1153 及び NW-1689 の代謝経路に影響を及ぼさないことが示された。

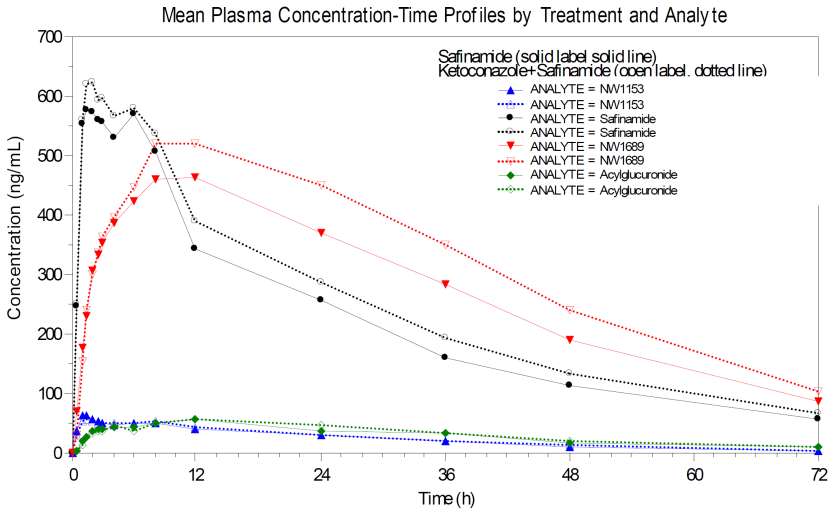


図 2.7.6.14-1 外国人健康成人男女に投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移（投与後 72 時間まで、線形スケール）

Source: CSR Figure 11.1
平均値

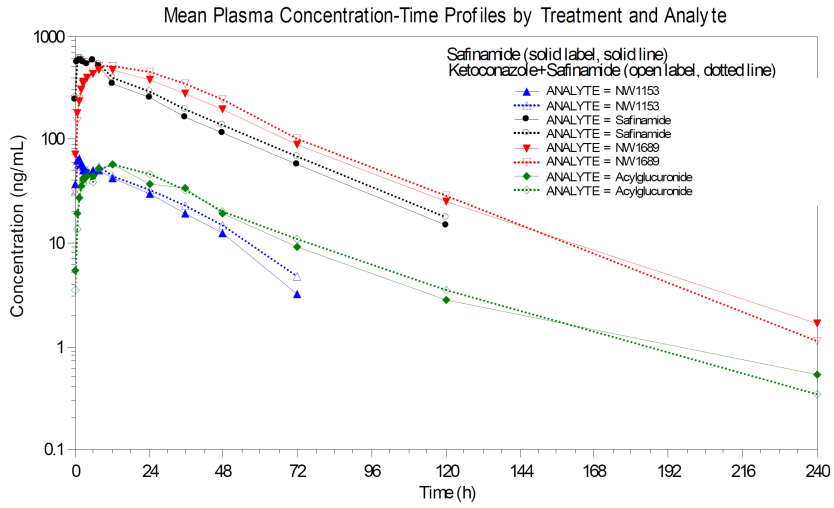


図 2.7.6.14-2 外国人健康成人男女に投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移（投与後 240 時間まで、対数スケール）

Source: CSR Figure 11.2
平均値

表 2.7.6.14-3 外国人健康成人男女に投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの safinamide の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	投与 A（N = 14）	投与 B（N = 14）
t_{max}	hr	1.5 (1.0 - 6.0)	1.5 (0.5 - 6.0)
C_{max}	ng/mL	666.8 (19.8) 470.1 - 946.4	710.5 (14.3) 553.7 - 879.3
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	16786 (13.5) 12398 - 21239	18928 (15.2) 13966 - 25303
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	17305 (14.0) 12802 - 22299	19529 (15.9) 14399 - 26898
$t_{1/2}$	hr	24.0 (14.3) 18.3 - 29.4	23.8 (10.3) 19.6 - 29.1
V_z/F	L	200.0 (17.6) 146.4 - 292.5	176.1 (12.9) 147.0 - 240.9
CL/F	L/hr	5.8 (14.0) 4.5 - 7.8	5.1 (15.9) 3.7 - 6.9

Source: CSR Table 11.2
投与 A：safinamide 単独投与
投与 B：safinamide とケトコナゾールの併用投与
C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$、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 2.7.6.14-4 外国人健康成人男女に投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの NW-1153 の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	投与 A（N = 14）	投与 B（N = 14）
t_{max}	hr	1.0 0.5 - 6.0	1.5 0.5 - 8.0
C_{max}	ng/mL	73.4 (19.6) 57.6 - 109.5	65.5 (21.1) 42.4 - 97.0
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	1555 (22.0) 1158 - 2093	1726 (23.9) 1180 - 2435
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	1813 (18.5) 1346 - 2372	1950 (19.4) 1376 - 2663
$t_{1/2}$	hr	19.5 (15.0) 15.8 - 24.9	18.7 (12.9) 15.5 - 26.2

Source: CSR Table 11.3
投与 A：safinamide 単独投与
投与 B：safinamide とケトコナゾールの併用投与
C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 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 2.7.6.14-5 外国人健康成人男女に投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの NW-1689 の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	投与 A（N = 14）	投与 B（N = 14）
t_{max}	hr	10.0 4.0 - 12.0	8.0 8.0 - 36.0
C_{max}	ng/mL	471.9 (25.4) 296.0 - 781.0	531.0 (22.9) 311.0 - 773.0
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	21006 (37.1) 13263 - 42334	24912 (30.7) 14780 - 45969
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	21660 (36.1) 13949 - 42750	25667 (30.2) 15277 - 46364
$t_{1/2}$	hr	25.3 (19.2) 20.7 - 37.7	24.1 (18.8) 19.5 - 35.0

Source: CSR Table 11.4
投与 A：safinamide 単独投与
投与 B：safinamide とケトコナゾールの併用投与
C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 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 2.7.6.14-6 Safinamide、safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689）の薬物動態パラメータにおける投与 A と投与 B の比較結果（ANOVA）

パラメータ	safinamide	NW-1153	NW-1689
	最小二乗幾何平均値の比（投与 B／投与 A） 90%CI		
C_{max} (ng/mL)	106.6 (101.0%, 112.4%)	89.2 (83.6%, 95.2%)	112.5 (108.1%, 117.1%)
$AUC_{0-\infty}$·(ng·hr/mL)	112.9 (109.8%, 116%)	107.6 (104.1%, 111.2%)	118.5 (111.5%, 126.0%)

Source: CSR Table 11.5
投与 A：safinamide 単独投与
投与 B：safinamide とケトコナゾールの併用投与

Safinamide 代謝物である NW-1689 AG の薬物動態プロファイルを本試験で初めて評価した結果、NW-1689 AG における $AUC_{0-\infty}$の未変化体に対する比は 10%を超えていた。したがって、NW-1689 AG は safinamide の血漿中の主要代謝物として取り扱う必要があると判断した。

NW-1689 AG の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-7 に示した。

表 2.7.6.14-7 外国人健康成人男女に投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの NW-1689 AG の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	投与 A（N = 14）	投与 B（N = 14）
t_{max}	hr	12.0 2.0 - 36.0	12.0 2.0 - 24.0
C_{max}	ng/mL	60.8 (27.9) 40.0 - 98.0	61.9 (31.0) 33.0 - 101.0
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	2311 (34.3) 1236 - 4081	2379 (41.0) 1052 - 4083
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	2384 (34.2) 1272 - 4168	2494 (41.7) 1057 - 4179
$t_{1/2}$	hr	26.5 (30.6) 18.4 - 46.1	27.4 (27.2) 17.1 - 41.8

Source: CSR Table 11.6
投与 A：safinamide 単独投与
投与 B：safinamide とケトコナゾールの併用投与
C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 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）

2.7.6.14.3.2 尿中 safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態の結果

投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与下）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの safinamide、NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-8 に、投与後 48 時間までの累積尿中排泄量を図 2.7.6.14-3 に示した。

Safinamide 投与後 48 時間までに投与量の約 33%が尿中に排泄され、4.3%～4.4%が未変化体（safinamide）、16.3%～20.3%が NW-1153、10.6%～11.9%が NW-1689 AG として排泄され、NW-1689 は無視できる程度（0.1%未満）であった。したがって、尿中の safinamide の主要代謝物は NW-1153 及び NW-1689 AG であった。

Safinamide 及び NW-1689 AG の排泄プロファイルは投与 A と投与 B で大きな差はなかった。これらの結果は、safinamide 及び safinamide 代謝物の血漿中濃度推移プロファイルの結果と一致していた。

NW-1153 の Ae_{0-48}（% dose）は、投与 A で 20.3%及び投与 B で 16.3%であり、ケトコナゾールの併用投与により、NW-1153 の尿中への排泄が僅かに減少することが示唆された。

Safinamide 及び safinamide 代謝物の CL_R は尿中排泄量と同様に、NW-1153（幾何平均値：10.4～13.9 L/hr）及び NW-1689 AG（6.2～6.9 L/hr）で高く、未変化体（約 0.3 L/hr）及び NW-1689 では無視できる程度であった。

NW-1689 AG の Ae_{0-48}（% dose）は 10%を超えており、尿中の結果からも NW-1689 AG が safinamide の主要代謝物であることが裏付けられた。

表 2.7.6.14-8 外国人健康成人男女に投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与下）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの safinamide、NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の尿中薬物動態パラメータ

	単位	投与 A（N = 14）	投与 B（N = 14）
safinamide			
Ae_{0-48}	% dose	4.3 (18.8) 3.0 - 6.2	4.4 (23.8) 2.9 - 6.8
CL_R	L/hr	0.32 (18.4) 0.25 - 0.47	0.30 (28.4) 0.19 - 0.53
NW-1153			
Ae_{0-48}	% dose	20.3 (16.8) 16.2 - 27.3	16.3 (18.3) 11.2 - 23.4
CL_R	L/hr	13.9 (24.7) 9.4 - 18.8	10.4 (26.8) 6.5 - 14.8
NW-1689			
Ae_{0-48}	% dose	NC (NC) 0.000 - 0.173	0.044 (153.1) 0.002 - 0.148
CL_R	L/hr	NC (NC) 0.000 - 0.016	0.002 (156.7) 0.000 - 0.011
NW-1689 AG			
Ae_{0-48}	% dose	10.6 (17.6) 7.9 - 13.6	11.9 (15.4) 10.1 - 15.4
CL_R	L/hr	6.2 (21.6) 4.1 - 9.2	6.9 (34.4) 4.7 - 15.9

Source: CSR Table 11.7
投与 A：safinamide 単独投与
投与 B：safinamide とケトコナゾールの併用投与
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

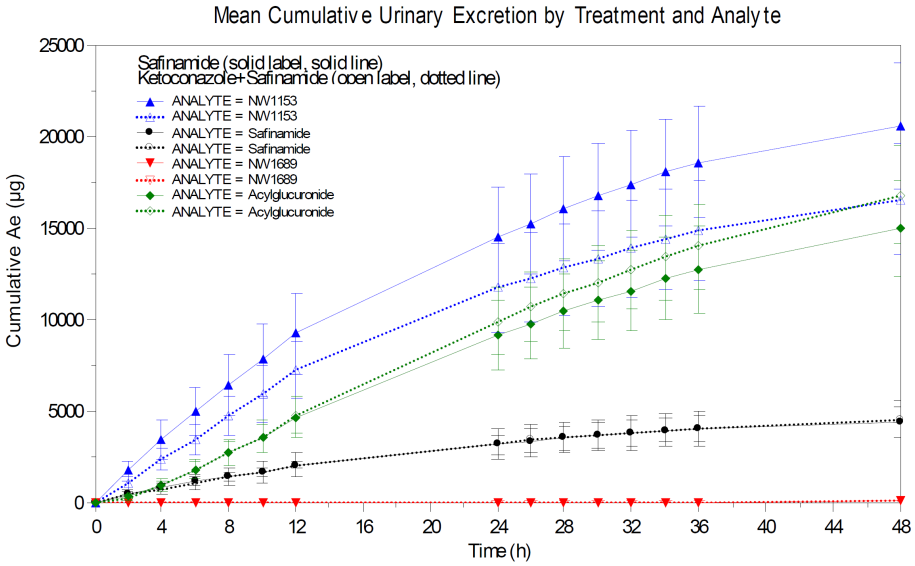


図 2.7.6.14-3 外国人健康成人男女に投与 A（safinamide 単独投与）及び投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で safinamide 100 mg を単回経口投与したときの safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の累積尿中排泄量（投与後 48 時間まで）

Source: CSR Figure 11.3
平均値 ± 標準偏差

2.7.6.14.4 安全性の評価

2.7.6.14.4.1 有害事象

治験薬の投与を 1 回以上受けた 14 名（投与順序 A→B：7 名、投与順序 B→A：7 名）を安全性解析対象集団とした。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。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 2.7.6.14-9 に示した。

表 2.7.6.14-9 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	投与 A	投与 B
安全性解析対象被験者数	14	14
有害事象発現被験者数（%）	4 (28.6)	2 (14.3)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	3 (21.4)	1 (7.1)
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 Table 12.1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, Table 14.3.2, Section 12.2.1
発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.14.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

程度別有害事象の要約を表 2.7.6.14-10 に示した。

2.7.6.14.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.14.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.14.4.1.4 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。

2.7.6.14.4.2 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び血液凝固検査に臨床的に意義のある異常はみられなかった。

2.7.6.14.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に意義のある異常はみられなかった。

心電図

心電図に臨床的に意義のある異常はみられなかった。

2.7.6.14.5 まとめ

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールは、safinamide 及び safinamide 代謝物の薬物動態プロファイルに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

Safinamide とケトコナゾールとの併用投与により safinamide の曝露量は僅かに増加（AUC が約 10%増加）したが、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の投与 A（safinamide 単独投与）に対する投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）の比の 90%CI（ANOVA）は、いずれも生物学的同等性の基準範囲内（0.80～1.25）であった。

したがって、safinamide では CYP3A4 阻害剤に関連する薬物間相互作用はないと考えられ、safinamide は用量を調節することなく、CYP3A4 を阻害することが知られている薬剤と併用投与することが可能である。

Safinamide 代謝物である NW-1689 AG の薬物動態プロファイルを本試験で初めて評価した結果、NW-1689 AG における $AUC_{0-\infty}$の未変化体に対する比は 10%を超えていた。したがって、NW-1689 AG は safinamide の血漿中の主要代謝物として取り扱う必要があると判断した。また、NW-1689 AG の Ae_{0-48}（% dose）も 10%を超えていた。

Safinamide 及び safinamide 代謝物の代謝経路に関する本試験の結果より、CYP3A4 は NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG への経路に関与する主要な酵素ではないことが示された。

有害事象は投与 A（safinamide 単独投与）で 4 名、投与 B（safinamide とケトコナゾールの併用投与）で 2 名に認められた。全ての事象は軽度で試験終了時までに回復した。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

Safinamide を単独又はケトコナゾールと併用投与したときの safinamide の忍容性は良好であった。

2.7.6.14.6 付録

表 2.7.6.14-10 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				投与 B			
	N = 14				N = 14			
	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	4 (28.6)	4 (28.6)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (21.4)	3 (21.4)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
頭痛	3 (21.4)	3 (21.4)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0

Source: CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2
MedDRA/J Ver. [redacted]
投与 A：safinamide 単独投与
投与 B：safinamide とケトコナゾールの併用投与

2.7.6.15 EMR-026 試験（5.3.3.4-02）（参考資料）

治験の標題	A sequential interaction trial to assess the effect of safinamide on the pharmacokinetics of CYP1A2 and CYP3A4 probe substrates 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：フランス
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

2.7.6.15.1 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 1 日 1 回反復投与し、カフェイン（CYP1A2 の基質）200 mg 及びミダゾラム（CYP3A4 の基質）7.5 mg の単回投与時の薬物動態への影響を検討する。

治験デザイン

単施設、非盲検、逐次投与試験

本試験では、Day 1～Day 14 に safinamide 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。また、Day −2、Day 1 及び Day 14 にカフェイン 200 mg を単回経口投与し、Day −2 及び Day 14 にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。なお、safinamide、カフェイン及びミダゾラムのいずれの治験薬も朝の空腹時に投与した。

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

16 名

治験薬／製造番号

Safinamide 100 mg 錠／ロット番号 [redacted]
カフェイン 200 mg 錠／ロット番号 [redacted]
ミダゾラム 7.5 mg 錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

- Safinamide：safinamide 100 mg 錠 1 錠を Day 1～Day 14 の朝の空腹時に反復経口投与した。
- カフェイン：カフェイン 200 mg 錠 1 錠を Day −2、Day 1 及び Day 14 の朝の空腹時に単回経口投与した。
- ミダゾラム：ミダゾラム 7.5 mg 錠 1 錠を Day −2 及び Day 14 の朝の空腹時に単回経口投与した。

Day −2 にはカフェイン及びミダゾラムを、Day 1 には safinamide 及びカフェインを、Day 14 には safinamide、カフェイン及びミダゾラムを同時に投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

- カフェイン：Day −2、Day 1 及び Day 14 のカフェイン投与前及び投与 0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 時間後に血液を採取し、カフェイン及びカフェイン代謝物（1,7-ジメチルキサンチン）の血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、t_{max}、代謝比（1,7-ジメチルキサンチンの AUC_{0-t}／カフェインの AUC_{0-t}））を算出した。
- ミダゾラム：Day −2 及び Day 14 のミダゾラム投与前及び投与 0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 時間後に血液を採取し、ミダゾラム及びミダゾラム代謝物（1-ヒドロキシミダゾラム）の血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、t_{max}、代謝比（1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{0-t}／ミダゾラムの AUC_{0-t}））を算出した。
- Safinamide：Day 1、Day 2、Day 7 及び Day 13 の投与前、並びに Day 14 の投与前及び投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、96、120、168、240、288、360 時間後に血液を採取し、safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1689）の血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、t_{max}、CL/F、V_z/F 及び CL_{ss}/F）を算出した。

なお、カフェイン及びミダゾラムの AUC_{0-t} 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

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た被験者で、主要評価項目（AUC_{0-t}）の評価のための十分な薬物動態データが得られており、治験薬を一定以上服薬した被験者とした。なお、治験薬を一定以上服薬した被験者とは、Day 7 及び Day 13 の safinamide 投与前の血漿中 safinamide 濃度が測定可能で、患者日誌に基づく服薬遵守率が 80%超、かつ各被験者の錠剤数に基づく服薬遵守率が 90%超の被験者とした。

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

カフェイン及びミダゾラムの AUC_{0-t} に及ぼす safinamide の影響は、対数変換後の AUC_{0-t} に投与日を固定効果及び被験者を変量効果とした分散分析（analysis of variance; ANOVA）モデルを用いて解析した。ミダゾラム及びカフェインの AUC_{0-t} について、単独投与時に対する safinamide の併用投与時における最小二乗幾何平均値の比（ミダゾラム ＋safinamide の併用投与（Day 14）／ミダゾラム単独投与（Day −2）、カフェイン ＋safinamide の併用投与（Day 1 又は Day 14）／カフェイン単独投与（Day −2））の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した。また、主要評価項目について、要約統計量も算出した。

2) 副次評価項目

カフェイン及びミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}、カフェイン及びミダゾラム代謝物の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}、並びにカフェイン及びミダゾラムの代謝比（代謝物の AUC_{0-t}／未変化体の AUC_{0-t}）を主要評価項目と同じ ANOVA モデルを用いて解析した。

ミダゾラム及びカフェインの未変化体及び代謝物の t_{max} について、単独投与時に対する safinamide の併用投与時の差（ミダゾラム ＋safinamide の併用投与（Day 14）vs. ミダゾラムの単独投与（Day −2）、カフェイン ＋safinamide の併用投与（Day 1 又は Day 14）vs. カフェインの単独投与（Day −2））の Hodges-Lehmann 推定値及び 90% CI を算出した。
また、全ての副次評価項目について、要約統計量も算出した。

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。

2.7.6.15.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.15-1 に示した。
本試験に組み入れられた 16 名中 1 名（被験者番号：[redacted]）が有害事象（心房細動）により Day 1 の safinamide 投与後に試験を中止し、15 名が試験を完遂した。試験を中止した 1 名（被験者番号：[redacted]）に試験実施計画書からの逸脱及び服薬不遵守は認められず、Day 1 におけるカフェインの主要評価項目の評価のための十分な薬物動態データを有していたことから、本被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。したがって、16 名全員を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.15-1 被験者の内訳

Status		Total (n=16) n (%)
Screened subjects		27
Entered study		16
Completed Study		15 (93.8)
Reasons for Withdrawing from Study Prematurely	Adverse Event	1 (100.0)
	Lost to Follow-Up	0 (0.0)
	Protocol Violation	0 (0.0)
	Death	0 (0.0)
	Withdrew consent	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)
Completed Treatment		15 (93.8)
Safety Population		16 (100.0)
Pharmacokinetic Population		16 (100.0)

Source: CSR Table 10-1
Percentages are based on the number of subjects entered in the study (except for reasons of withdrawal)

2.7.6.15.2.2 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 2.7.6.15-2 に示した。

表 2.7.6.15-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Demographic characteristic	Statistics	Total (n=16)
Age (yrs)	n (missing)	16 (0)
	Mean (SD)	29.9 (13.19)
	Median	23.0
	SEM	3.30
	Min ;Max	18 ;54
Sex, n(%)	n (missing)	16 (0)
	Male	8 (50.0)
	Female	8 (50.0)
Race, n(%)	n (missing)	16 (0)
	American indian or alaska native	0 (0.0)
	Black or african american	0 (0.0)
	White	16 (100.0)
	Asian	0 (0.0)
	Native hawaiian or other pacific	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)

Source: CSR Table 15.1.2
Percentages are based on the number of subjects in the safety population

2.7.6.15.3 薬物動態の評価

薬物動態解析対象集団の 1 名（被験者番号：[redacted]）は、Day 13 の safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1689）の血漿中濃度が低く、服薬不遵守が示唆された。しかし、治験薬の記録及び被験者からは服薬不遵守が確認されなかったため、本被験者を薬物動態解析対象集団から除外しなかった。このため、ANOVA について、薬物動態解析対象集団の解析に加えて、本被験者を除いた 15 名を対象とした感度分析を実施した。

2.7.6.15.3.1 カフェインの血漿中薬物動態に及ぼす safinamide の影響

カフェイン 200 mg を Day −2、Day 1 及び Day 14 に単回経口投与したときのカフェインの血漿中濃度推移を図 2.7.6.15-1 に、カフェインの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-3 に示した。

カフェインの曝露量（AUC_{0-t}）は、Day −2 のカフェイン単独投与時と比較して、safinamide との併用投与時（Day 1、Day 14）に増加し、その程度は safinamide 反復投与時（Day 14：safinamide の反復投与 14 日目）より safinamide 単回投与時（Day 1：safinamide の反復投与 1 日目）の方が大きかった。

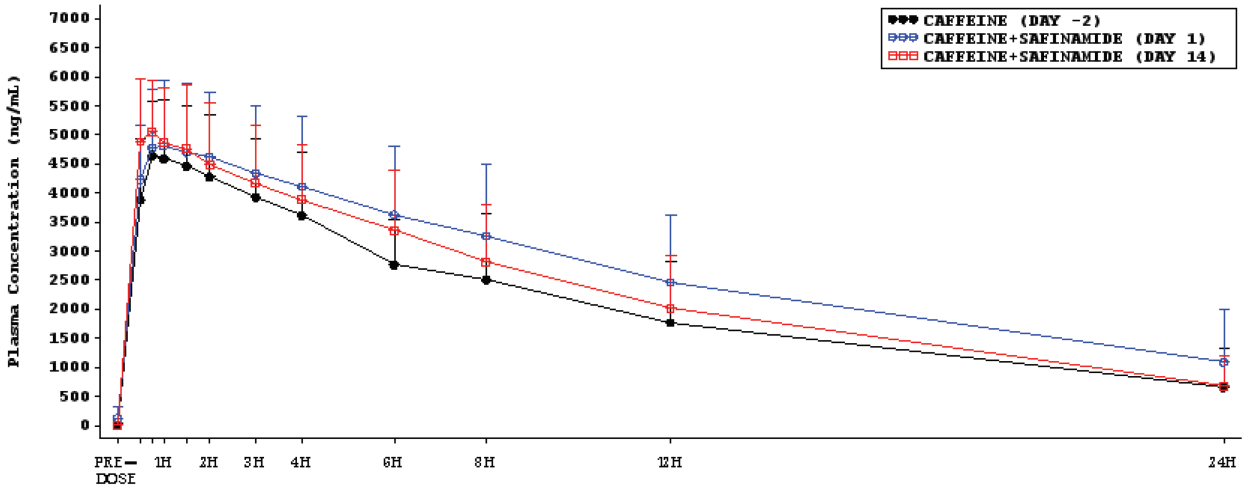


図 2.7.6.15-1 外国人健康成人男女にカフェイン 200 mg を Day −2、Day 1 及び Day 14 に単回経口投与したときのカフェインの血漿中濃度推移（Day −2：カフェイン単独投与、Day 1 及び Day 14：カフェインと safinamide 100 mg の併用投与）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-1
平均値 ＋ 標準偏差
Day −2 及び Day 1：N = 16、Day 14：N = 15

表 2.7.6.15-3 外国人健康成人男女にカフェイン 200 mg を Day −2、Day 1 及び Day 14 に単回経口投与したときのカフェインの血漿中薬物動態パラメータ（Day −2：カフェイン単独投与、Day 1 及び Day 14：カフェインと safinamide 100 mg の併用投与）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	単位	カフェイン単独投与（Day −2）（N = 16）	カフェインと safinamide の併用投与（Day 1）（N = 16）	カフェインと safinamide の併用投与（Day 14）（N = 15）
t_{max}	hr	0.750 0.5 - 2.0	0.875 0.5 - 2.0	0.500 0.5 - 1.50
C_{max}	ng/mL	4949.3 (17.3) 3690 - 7180	4976.9 (20.2) 3650 - 7280	5346.3 (18.2) 3860 - 7010
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	44933.9 (43.6) 24525 - 101365	58395.9 (41.4) 29270 - 125690	51237.2 (37.0) 27441 - 91965
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	41021.3 (40.2)[a] 25039 - 90041	51583.6 (31.8)[b] 30637 - 83591	53326.7 (41.0)[c] 28335 - 104909
$t_{1/2}$	hr	5.587 (29.6)[a] 3.56 - 9.90	7.150 (19.5)[b] 5.34 - 9.39	6.708 (26.1)[c] 4.52 - 10.01
MR	NA	0.354 (47.1) 0.16 - 0.59	0.279 (52.6) 0.11 - 0.51	0.336 (35.5) 0.16 - 0.53
AUC_{0-t} の比（Day 1 / Day −2 又は Day 14 / Day −2）	NA	NA	1.300 (9.5) 1.14 - 1.70	1.127 (26.9) 0.75 - 2.11

Source: Table 15.4.2.1
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MR 及び AUC_{0-t} の比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）
NA：該当なし
MR = 代謝比
a) n = 12、b) n = 10、c) n = 13

カフェインの AUC_{0-t} に及ぼす safinamide の影響を検討した統計解析結果（ANOVA）の要約を表 2.7.6.15-4 に示した。

カフェインの単独投与時に対する safinamide 併用投与時の AUC_{0-t} の比（Day 1 / Day −2 及び Day 14 / Day −2）の ANOVA 点推定値の結果は要約統計量の結果と一致しており、カフェインの AUC_{0-t} はカフェインの単独投与時と比較して、safinamide 単回投与との併用時（Day 1）に 30%、safinamide 反復投与との併用時（Day 14）に 13%増加した。1 名（被験者番号：[redacted]）の被験者を除外して実施した ANOVA の感度分析の結果でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.15-4 カフェインの AUC_{0-t} に及ぼす safinamide の影響を検討した統計解析結果（ANOVA）の要約（薬物動態解析対象集団）

Day	投与	AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均値（ng·hr/mL）	比 90%CI	
Day −2	カフェイン	44934		
Day 1	カフェイン ＋safinamide 単回投与	58396	Day 1 / Day −2	130% (124.7% - 135.5%)
Day 14	カフェイン ＋safinamide 反復投与	50789	Day 14 / Day −2	113% (100.3% - 127.4%)

Source: CSR Table 11-2

2.7.6.15.3.2 ミダゾラムの血漿中薬物動態に及ぼす safinamide の影響

ミダゾラム 7.5 mg を Day −2 及び Day 14 に単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.6.15-2 に、ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-5 に示した。

Day −2 及び Day 14 のミダゾラムの薬物動態パラメータを比較した結果、safinamide 100 mg 併用（反復投与）時のミダゾラムの t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、ミダゾラム単独投与時と比較して短縮した。C_{max} は Day −2 と Day 14 で同程度であり、AUC_{0-t} は Day 14 に約 20%減少した。

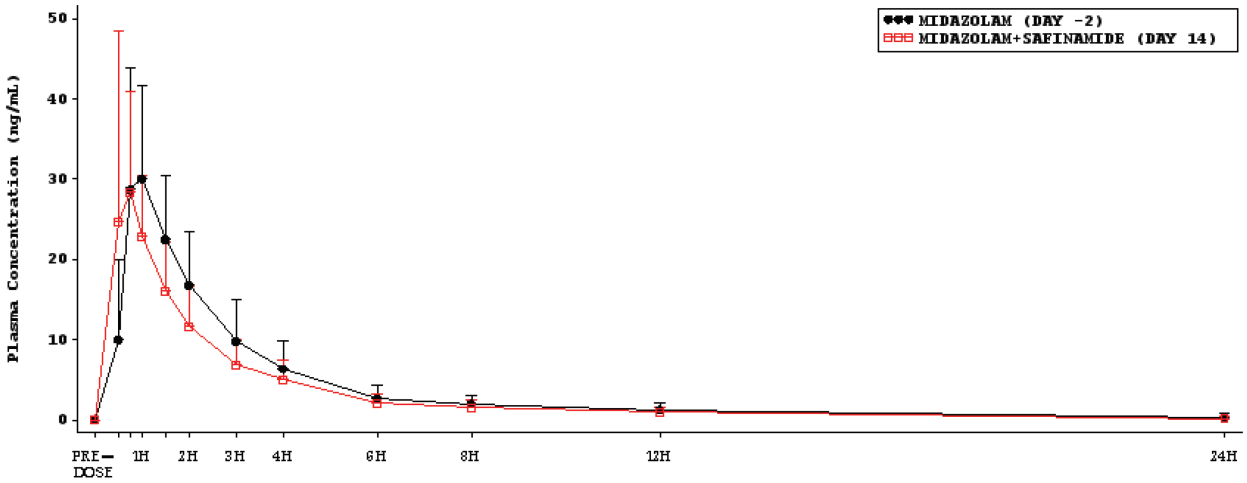


図 2.7.6.15-2 外国人健康成人男女にミダゾラム 7.5 mg を Day −2 及び Day 14 に単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中濃度推移（Day −2：ミダゾラム単独投与、Day 14：ミダゾラムと safinamide 100 mg の併用投与）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-2
平均値 ＋ 標準偏差
Day −2：N = 16、Day 14：N = 15

表 2.7.6.15-5 外国人健康成人男女にミダゾラム 7.5 mg を Day −2 及び Day 14 に単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータ（Day −2：ミダゾラム単独投与、Day 14：ミダゾラムと safinamide 100 mg の併用投与）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	単位	ミダゾラム単独投与 （Day −2） （N = 16）	ミダゾラムと safinamide の 併用投与（Day 14） （N = 15）
t_{max}	hr	0.875 0.50 - 1.50	0.750 0.50 - 1.50
C_{max}	ng/mL	33.94 (35.2) 19.2 - 66.5	33.13 (42.9) 14.9 - 93.5
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	80.41 (37.1) 43.3 - 167.0	64.81 (43.2) 33.3 - 159.2
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	82.80 (37.9) 44.2 - 176.1	66.91 (43.3) 34.9 - 165.7
$t_{1/2}$	hr	4.716 (33.3) 2.31 - 7.40	4.064 (41.5) 2.31 - 7.53
MR	NA	0.408 (37.6) 0.25 - 0.84	0.581 (45.5) 0.31 - 1.40
AUC_{0-t} の比 （Day 14 / Day −2）	NA	NA	0.798 (33.2) 0.39 - 1.23

Source: CSR Table 15.4.2.1

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MR 及び AUC_{0-t} の比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）

MR = 代謝比

ミダゾラムの AUC_{0-t} に及ぼす safinamide の影響を検討した統計解析結果（ANOVA）の要約を表 2.7.6.15-6 に示した。

ミダゾラムの単独投与時に対する safinamide 併用投与時の AUC_{0-t} の比（Day 14 / Day −2）の ANOVA 点推定値の結果は要約統計量の結果と一致しており、ミダゾラムの AUC_{0-t} の Day 14 / Day −2 の比は 80.0%であり、ミダゾラムの AUC_{0-t} は safinamide（反復投与）との併用投与時に 20%減少した。1 名（被験者番号：[redacted]）の被験者を除外して実施した ANOVA（感度分析）の結果でも同様の結果が得られた。

また、CYP3A4 依存性のミダゾラムの代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの曝露量（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）は、safinamide（反復投与）との併用投与時に僅かに増加（約 14%～39%）した。

表 2.7.6.15-6 ミダゾラムの AUC_{0-t} に及ぼす safinamide の影響を検討した統計解析結果（ANOVA）の要約（薬物動態解析対象集団）

Day	投与	AUC_{0-t} の 最小二乗幾何平均値 （ng· hr/mL）	比 90%CI	
Day −2	ミダゾラム	80.4		
Day 14	ミダゾラム ＋safinamide 反復投与	64.4	Day 14 / Day −2	80.0% (69.2% - 92.6%)

Source: CSR Table 11-4

2.7.6.15.3.3 Safinamide 及び safinamide 代謝物の NW-1689 の血漿薬物動態

Safinamide 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの Day 14 における safinamide の血漿中濃度推移を図 2.7.6.15-3 に、safinamide 代謝物の NW-1689 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.15-4 に、safinamide 及び NW-1689 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-7 に示した。

Safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1689）の定常状態の曝露量（C_{max}、AUC）は、これまでの試験で得られた結果と一致していた。

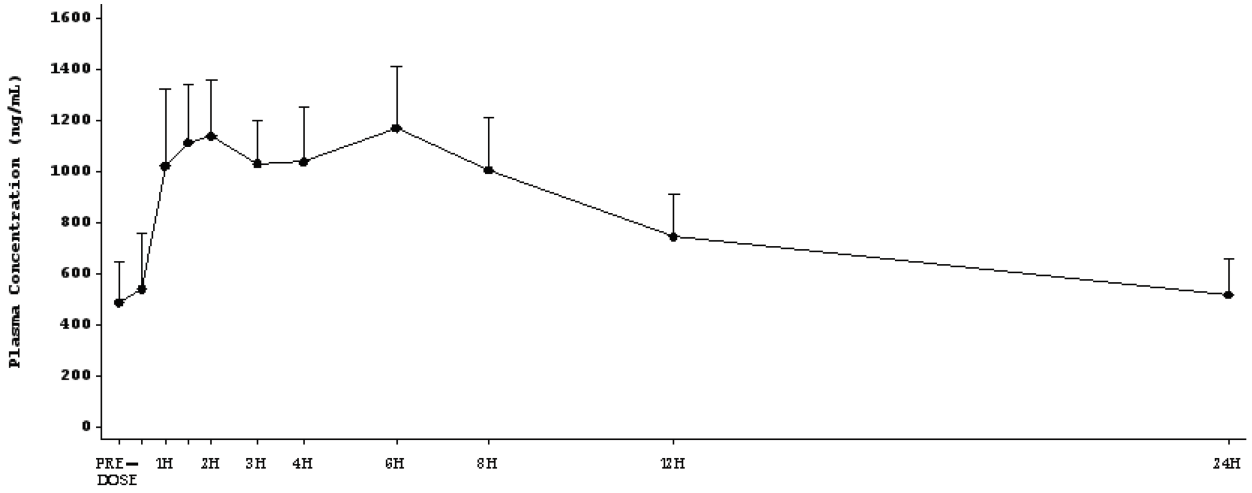


図 2.7.6.15-3 外国人健康成人男女に safinamide 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの Day 14 における safinamide の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-3
平均値 + 標準偏差（N = 15）

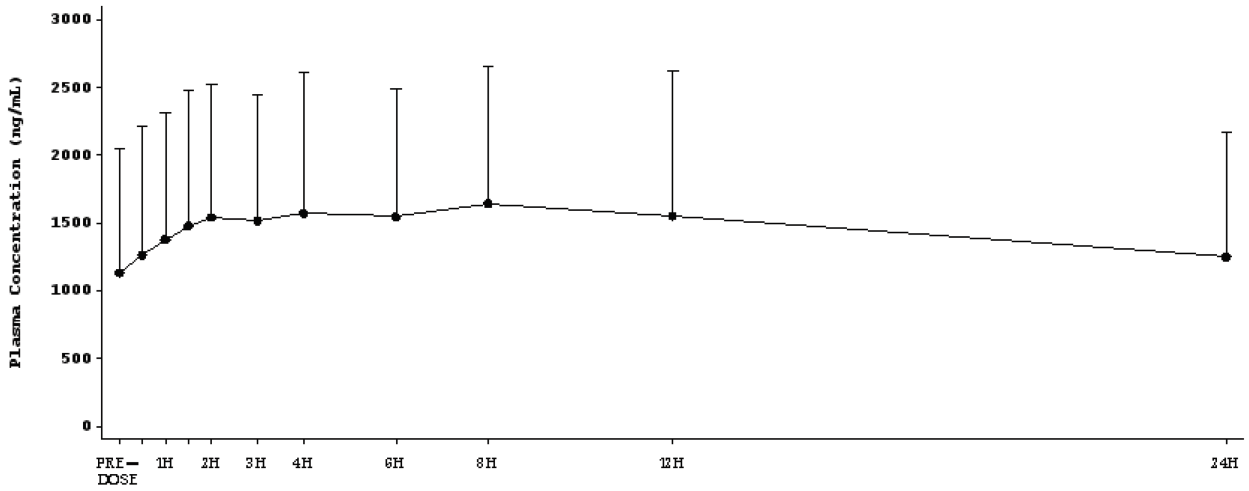


図 2.7.6.15-4 外国人健康成人男女に safinamide 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの Day 14 における NW-1689 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-4
平均値 + 標準偏差（N = 15）

表 2.7.6.15-7 外国人健康成人男女に safinamide 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの Day 14 における safinamide 及び NW-1689 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	単位	safinamide	NW-1689
t_{max}	hr	2.000 1.00 - 6.00	6.000 2.00 - 12.00
C_{max}	ng/mL	1207.7 (18.0) 930 - 1760	1457.6 (59.1) 755 - 4650
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	35503.8 (25.9) 25313 - 56153	66584.5 (72.1) 31231 - 248673
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	35582.4 (25.9) 25383 - 56272	67006.3 (72.1) 31402 - 250327
$t_{1/2}$	hr	61.26 (12.2) 50.6 - 78.0	62.65 (41.0) 38.7 - 126.4

Source: CSR Table 11-5
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ については幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
t_{max} については中央値及び範囲（最小値 - 最大値）
N = 15

2.7.6.15.4 安全性の評価

2.7.6.15.4.1 有害事象

本試験に組み入れられた 16 名全員を安全性解析対象集団とした。なお、1 名（被験者番号 : [redacted]）が有害事象（心房細動）により Day 1 の safinamide 投与後に試験を中止したため、本被験者の治験薬の投与は Day −2 のカフェイン及びミダゾラム、並びに Day 1 の safinamide 及びカフェイン投与のみであった。残る 15 名は治験実施計画書に規定された全ての治験薬の投与を受けた。

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）」、「関連あり（related）」の 2 段階で評価された。

有害事象の概要を表 2.7.6.15-8 に示した。

表 2.7.6.15-8 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	カフェイン／ミダゾラム	カフェイン／safinamide	safinamide 単独	カフェイン／ミダゾラム／safinamide	合計
安全性解析対象被験者数	16	16	15	15	16
有害事象発現被験者数（%）	6 (37.5)	1 (6.3)	3 (20.0)	9 (60.0)	11 (68.8)
safinamide との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.3)
死亡被験者数（%）	0	0	0	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)

Source: CSR Table 12-1, Section 12.3.1.1
発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100
Subject [redacted] was withdrawn from treatment after morning dose on Day 1, i.e. subject only received one administration of Safinamide.

2.7.6.15.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

程度別有害事象の要約を表 2.7.6.15-9 に示した。

2.7.6.15.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.15.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.15.4.1.4 有害事象による中止

1 名（被験者番号：[redacted]）が有害事象（心房細動）により Day 1 の safinamide 投与後に試験を中止した。本事象は Day 1 の safinamide 投与前から発現していたため、safinamide との因果関係はなしと判断された。

2.7.6.15.4.2 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査及び血液凝固検査の平均値及びベースラインからの変化量は、いずれの投与群でも同程度であり、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.15.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

試験期間を通じてバイタルサインは一定であり、ベースラインから臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図

心房細動（safinamide との因果関係なし）が発現した 1 名を除き、心電図パラメータに臨床的に意義のある異常は認められなかった。また、心電図パラメータの推移に一定の傾向はなく、投与群による差も認められなかった。

2.7.6.15.5 まとめ

CYP1A2 の基質であるカフェインの $AUC_{0\text{-}t}$ は、カフェイン単独投与時と比較して、safinamide 単回投与との併用時（Day 1）に 30%、safinamide 反復投与との併用時（Day 14）に 13%増加した（ANOVA）。したがって、safinamide は CYP1A2 に対して阻害作用（単回投与）及び誘導作用（反復投与）を有することが示唆されたが、これらの作用は弱く、臨床的意義は低いと考えられた。

CYP3A4 の基質であるミダゾラムの $AUC_{0\text{-}t}$ は safinamide（反復投与）との併用により約 20%減少した（ANOVA）。また、CYP3A4 依存性のミダゾラムの代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}）の僅かな増加（約 14%～39%）がみられた。このことから、safinamide は CYP3A4 に対して弱い誘導作用を有することが示唆されたが、他の既知の CYP3A4 誘導剤と比較してこの影響は僅かであり、臨床的意義は低いと考えられた。

有害事象は 16 名中 11 名（68.8%）に認められた。全て軽度及び中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

Safinamide 単独投与時（Day 2 から Day 14 の safinamide 投与前まで）に 3 名に 4 件の有害事象が認められた。このうち safinamide との因果関係が否定できない有害事象は 1 件（中等度の起立性低血圧）のみであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象（心房細動）により 1 名（被験者番号:[redacted]）が Day 1 の safinamide 投与後に試験を中止した。本事象は Day 1 の safinamide 投与前から発現していたため、safinamide との因果関係はなしと判断された。

最も多く認められた有害事象は傾眠であり、8 名（50.0%）に 11 件認められた。傾眠は全てミダゾラムとの因果関係がありと判断された。

本試験で認められた safinamide の安全性プロファイルは、これまでの試験結果と一致した。

2.7.6.15.6 付録

表 2.7.6.15-9 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	カフェイン／ミダゾラム				カフェイン／safinamide				safinamide 単独				カフェイン／ ミダゾラム／ safinamide				全体			
	N = 16				N = 16				N = 15				N = 15				N = 16			
	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	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	6 (37.5)	5 (31.3)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	3 (20.0)	1 (6.7)	3 (20.0)	0	9 (60.0)	8 (53.3)	1 (6.7)	0	11 (68.8)	9 (56.3)	5 (31.3)	0
心臓障害	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
心房細動	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0
疲労	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	2 (13.3)	0	2 (13.3)	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
神経系障害	3 (18.8)	3 (18.8)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	9 (60.0)	8 (53.3)	1 (6.7)	0	9 (56.3)	8 (50.0)	2 (12.5)	0
体位性めまい	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
傾眠	3 (18.8)	3 (18.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (53.3)	8 (53.3)	0	0	8 (50.0)	8 (50.0)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0
血管障害	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)	0
起立性低血圧	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)	0

Source: CSR Table 12-2, Table 15.3.1.2
MedDRA Ver. [redacted]
Subject [redacted] was withdrawn from treatment after morning dose on Day 1, i.e. subject only received one administration of safinamide.

2.7.6.16 28780 試験（5.3.3.4-03）（参考資料）

治験の標題	A randomised, double-blind, placebo-controlled, two-period, two-sequence-crossover interaction study to assess the effect of safinamide on levodopa pharmacokinetics in subjects with Parkinson's disease
治験依頼者	Merck Serono S.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 1 名
実施医療機関	全 2 施設 実施国：イタリア
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 IIa 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.16.1 試験の概要

目的

主要目的：

一定用量のレボドパ + カルビドパの投与を受けている外国人パーキンソン病患者を対象として、レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、単回投与時（Day 1）及び定常状態（Day 6）の safinamide がレボドパの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験

本試験はスクリーニング期（最大 3 週間）、2 期の投与期（各 6 日間）及び最終投与後 14 日目の最終来院で構成された。各投与期の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

適格性の確認後、被験者を投与 A→投与 B 又は投与 B→投与 A のいずれかの投与順序に 1:1 で無作為に割り付け、投与を実施した。各投与の内容は下記のとおりとした。

- 投与 A：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
- 投与 B：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与

診断及び主要な選択・除外基準

対象

Hoehn and Yahr 重症度分類が 1～3 度の特発性パーキンソン病と診断された 30 歳以上の男性又は女性患者。レボドパ反応性の患者で、一定用量のレボドパ + カルビドパの投与を受けており、モノアミン酸化酵素阻害剤や、その他のドパミン放出又はレボドパ代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けていないこととした。

目標被験者数

24 名（各投与順序 12 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 100 mg 錠／ロット番号 [redacted]
Safinamide 100 mg プラセボ錠／ロット番号 [redacted]
レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg 速放性製剤／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

投与 A→投与 B 又は投与 B→投与 A のいずれかの投与順序で治験薬を投与した。各投与の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

- 投与 A：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
- 投与 B：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与

レボドパの投与量を標準化するため、被験者は各投与期の Day −2 から Day 6 の朝投与まで、通常使用しているレボドパ製剤から、治験薬のレボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg 速放性製剤に切り替えた。投与量は被験者の病状及び通常の投与量に応じて 1 日 3～5 回とし、2 つの投与期で同一量とした。なお、薬物動態測定日（Day 1 及び 6）の前日の最終投与は 18 時頃に実施した。測定当日の朝投与は絶食下で行い、2 回目のレボドパ投与は朝投与から 6 時間以上の間隔を空けることとした。

休薬期間中のレボドパ投与は、治験薬のレボドパ製剤の忍容性及び有効性に基づき、同じ投与を継続するか、通常使用しているレボドパ製剤に再度切り替えた。

評価項目

薬物動態評価項目：

各期の Day 1 及び 6 の投与前（投与前 30 分以内）、投与 20 及び 40 分後並びに投与 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5 及び 6 時間後（2 回目のレボドパ投与前）に血液を採取し、レボドパの血漿中薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-6}、AUC_{0-tmax}、及び $t_{1/2}$）を算出した。主要評価項目は C_{max} 及び AUC_{0-6}、副次評価項目はその他のパラメータとした。

カルビドパ及びレボドパ／ドパミン代謝物（ホモバニリン酸（HVA）、ジヒドロキシフェニル酢酸及び 3-*O*-メチルドパ）の血漿中薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-6} 及び $t_{1/2}$）も同様に算出した。

また、各期の Day −1 及び 5 の各レボドパ投与前に血液を採取し、レボドパ、カルビドパ及びレボドパ／ドパミン代謝物濃度を測定した。

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、身体的検査、眼科学的検査、UPDRS Part III スコア、妊娠検査

統計手法

解析対象集団：

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。

薬物動態解析対象集団は、治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与され、以下の基準を満たす全ての被験者とした。

- 治験薬の服薬順守が十分である。
- 薬物動態の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重大な逸脱がない。
- 少なくとも投与 A 又は B のいずれかについて、Day 1 又は 6 のうち一方で主要評価項目であるレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} のデータを有する。

薬物動態：

主要評価項目である Day 1 及び 6 のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} は、薬物動態解析対象集団を対象に探索的な方法で解析し、統計学的な仮説検定は行わなかった。C_{max} 及び AUC_{0-6} を対数変換し、投与、投与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た線形混合モデルを用いて解析した。C_{max} 及び AUC_{0-6} のそれぞれについて投与間の比（投与 A／投与 B の幾何平均値比）を算出し、残差に基づき 90%信頼区間を算出した。

レボドパ、カルビドパ及びレボドパ／ドパミン代謝物の t_{max} の投与間差については Hodges-Lehmann 推定量及び 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（平均値、中央値、幾何平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数%、最小値及び最大値）を提示した。

安全性：

試験中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、各投与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）、因果関係別に要約した。

その他の安全性評価項目は全て記述的に要約した。

2.7.6.16.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.16-1 に示した。

本試験では 24 名を各投与順序に 12 名ずつ無作為化し、このうち 21 名が治験実施計画書の規定どおりに試験を完了した。残る 3 名は、第 1 期の投与（投与 A：2 名、投与 B：1 名）後に試験を中止した。

24 名全員を安全性及び薬物動態の解析対象集団とした。

表 2.7.6.16-1 被験者の内訳

Status		Treatment A /Treatment B (n=12) n (%)	Treatment B /Treatment A (n=12) n (%)	Total (n=24) n (%)
Screened subjects				28
Randomized subjects	Yes	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Completed study	Yes	10 (83.3)	11 (91.7)	21 (87.5)
	No	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (12.5)
Reasons for withdrawing from Study Prematurely	Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)

Source: CSR Table 14.1.1
Treatment A：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
Treatment B : レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
Percentages are based on the number of randomized subjects.

2.7.6.16.2.2 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 2.7.6.16-2 に示した。

表 2.7.6.16-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Demographic characteristic	Statistics	Treatment A / Treatment B (n=12)	Treatment B / Treatment A (n=12)	Total (n=24)
Age (yrs)	n (missing)	12 (0)	12 (0)	24 (0)
	Mean (SD)	61.1 (10.13)	67.3 (7.07)	64.2 (9.11)
	Median	61.6	69.4	63.8
	Q1 ;Q3	54.1 ;70.5	63.1 ;73.4	59.3 ;72.4
	Min ;Max	44 ;74	52 ;75	44 ;75
Sex, n(%)	n (missing)	12 (0)	12 (0)	24 (0)
	Male	4 (33.3)	10 (83.3)	14 (58.3)
	Female	8 (66.7)	2 (16.7)	10 (41.7)
Race, n(%)	n (missing)	12 (0)	12 (0)	24 (0)
	White	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
	Black	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 14.1.3.1
Treatment A：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
Treatment B : レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

2.7.6.16.3 薬物動態の評価

血漿中レボドパの濃度推移を図 2.7.6.16-1（Day 1）及び図 2.7.6.16-2（Day 6）に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-3 に、薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 2.7.6.16-4 に示した。

レボドパの血漿中濃度-時間プロファイルは、Day 1 及び 6 のいずれにおいても、レボドパ＋カルビドパを safinamide と併用投与したとき（投与 A）とプラセボと併用投与したとき（投与 B）で同様であった。薬物動態パラメータについても、Day 1 及び 6 の両方でレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} は投与間で同程度であった。

主要評価項目であるレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} について、線形混合モデルによる投与 A／投与 B の比の点推定値は、Day 1 及び 6 ともに 100%に近い値であった。いずれのパラメータも、Day 6（safinamide の定常状態）の 90%信頼区間は臨床的に許容できる範囲（0.75～1.33）内であった。

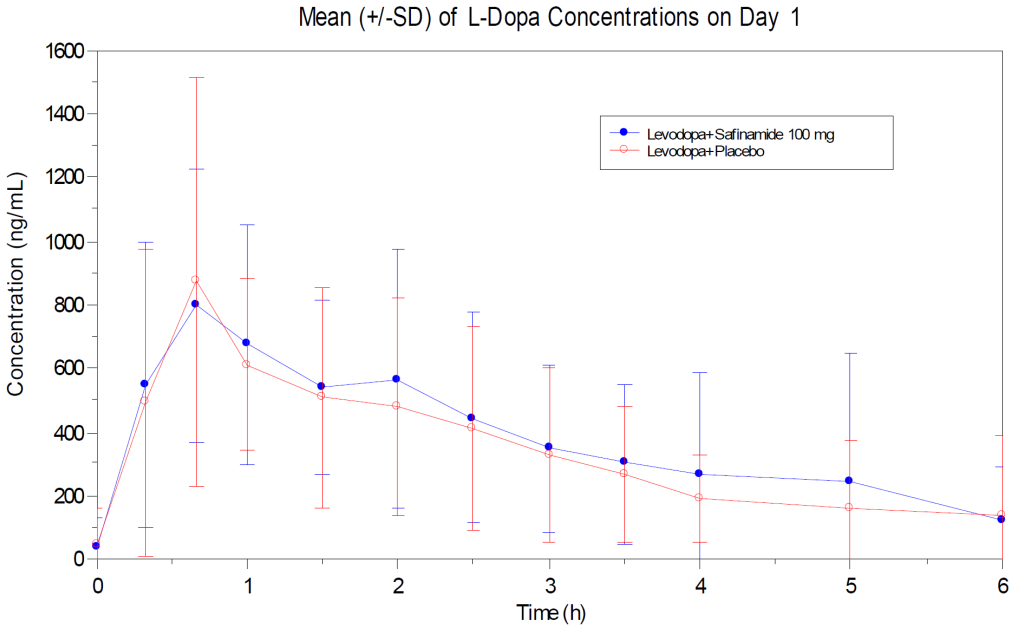


図 2.7.6.16-1 外国人パーキンソン病患者にレボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中レボドパ濃度推移

Source: CSR Figure 2

Levodopa + safinamide 100 mg : レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与（N = 23）

Levodopa + placebo : レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与（N = 22）

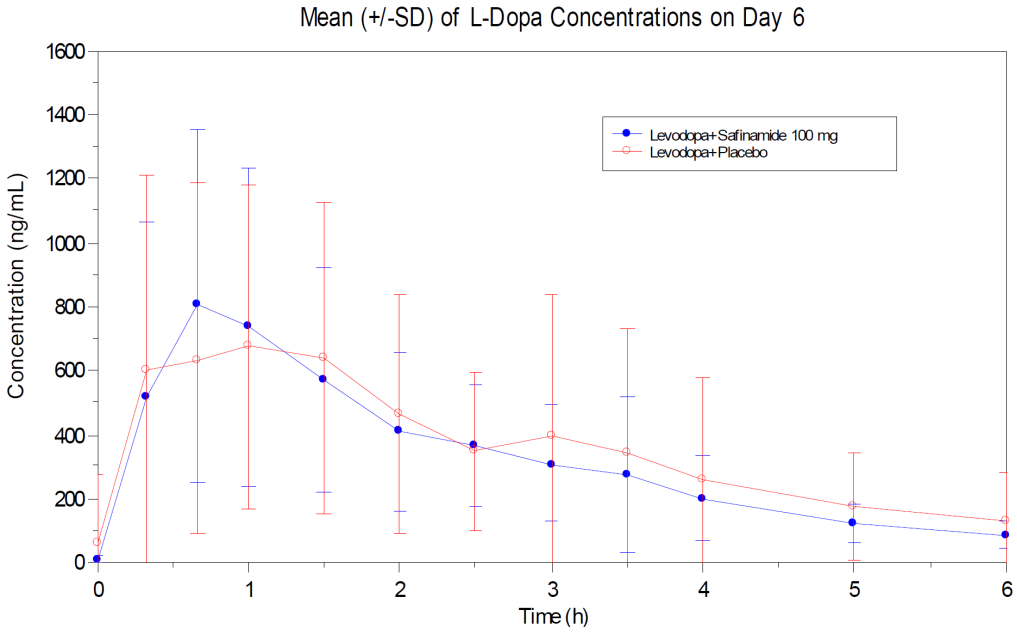


図 2.7.6.16-2 外国人パーキンソン病患者にレボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の血漿中レボドパ濃度推移

Source: CSR Figure 3

Levodopa + safinamide 100 mg : レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与（N = 23、投与 20 分後については N = 22）

Levodopa + placebo : レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与（N = 22）

表 2.7.6.16-3 外国人パーキンソン病患者にレボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	投与 A N = 23[a)]	投与 B N = 22[a)]
Day 1		
t_{max} (hr)	0.67 (0.33 - 6.00)	0.67 (0.33 - 6.00)
C_{max} (ng/mL)	984.4 (58.2) 149.0 - 2000.0	964.0 (61.2) 206.0 - 3100.0
AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	2008.5 (65.8) 300.6 - 5047.3	1773.5 (69.5) 262.9 - 4231.2
AUC_{0-tmax} (ng·hr/mL)	404.0 (141.0) 24.6 - 4097.3	324.2 (133.0) 41.1 - 3861.1
$t_{1/2}$ (hr)[b)]	1.59 (33.88) 0.83 - 4.36	1.53 (22.13) 0.91 - 2.36
Day 6		
t_{max} (hr)	1.00 (0.33 - 3.5)	0.67 (0.33 - 5.00)
C_{max} (ng/mL)	940.7 (70.4) 212.0 - 1990.0	943.0 (66.8) 172.0 - 2330.0
AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	1794.5 (54.3) 453.1 - 3841.9	1915.5 (59.5) 459.8 - 5417.2
AUC_{0-tmax} (ng·hr/mL)	466.4 (66.7) 155.2 - 1567.7	383.3 (86.4) 129.8 - 1472.8
$t_{1/2}$ (hr)[b)]	1.55 (26.26) 1.00 - 2.49	1.56 (38.56) 0.85 - 2.90

Source: CSR Table 2
投与 A：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
投与 B：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
For C_{max}, AUC_{0-6}, AUC_{0-tmax}, $t_{1/2}$: Geomean (GeoCV %) and range (min - max)
For t_{max}: median and range (min - max)
a) For Treatment A: N = 23 for all PK parameters except $t_{1/2}$ on Day 1 (N = 21); for Treatment B: N = 22 for all PK parameters except $t_{1/2}$ on Day 1 and Day 6 (N = 21)
b) 投与 6 時間後までの血漿中濃度-時間データに基づく $t_{1/2}$

表 2.7.6.16-4 薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（薬物動態解析対象集団）

	（最小二乗幾何平均値）		比（90%信頼区間）
	投与 A	投与 B	投与 A／投与 B
Day 1			
C_{max} (ng/mL)	974.895	950.327	102.6 (88.6 - 118.8)
AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	1999.9	1734.8	115.3 (95.3 - 139.5)
Day 6			
C_{max} (ng/mL)	944.322	950.325	99.4 (77.9 - 126.8)
AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	1792.2	1931.6	92.8 (82.1 - 104.8)

Source: CSR Table 4
投与 A：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
投与 B：レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与

レボドパの主要代謝物である HVA については、Day 1 及び 6 の C_{max} 及び AUC_{0-6} の要約統計量及び線形混合モデルを用いた解析の結果より、単回投与時及び定常状態の safinamide はレボドパから HVA への代謝に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

本試験の結果より、safinamide はレボドパの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

2.7.6.16.4 安全性の評価

2.7.6.16.4.1 有害事象

第 1 期の Day 1 から第 2 期の Day −2 のレボドパ投与までに発現した有害事象を第 1 期の投与後に発現した有害事象として、第 2 期の Day 1 から最終来院時までに発現した有害事象を第 2 期の投与後に発現した有害事象として収集した。また、各投与期の Day −2 から Day 1 の safinamide 又はプラセボ投与までに発現した有害事象を各期の導入期に発現した有害事象として収集した。

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 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 2.7.6.16-5 に示した。

表 2.7.6.16-5 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	第 1 期導入期	第 2 期導入期	投与 A	投与 B
安全性解析対象被験者数	24	21	23	22
有害事象発現被験者数（%）	1 (4.2)	0	1 (4.3)	1 (4.5)
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 7, 12.3
投与 A：レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
投与 B：レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与

2.7.6.16.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

程度別有害事象の要約を表 2.7.6.16-6 に示した。

2.7.6.16.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.16.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.16.4.1.4 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。

2.7.6.16.4.2 臨床検査

臨床的に意義のある血液学的検査値の低下が 1 名に認められ、有害事象（貧血）として報告された。これを除き、臨床検査値の経時変化や各被験者内の変動に、臨床的に意義のあるものは認められなかった。

2.7.6.16.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定値の経時変化や各被験者内の変動に、臨床的に意義のあるものは認められなかった。

心電図

心電図検査結果の経時変化や各被験者内の変動に、臨床的に意義のあるものは認められなかった。

身体的検査

身体的検査結果に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

眼科学的検査

ベースラインから最終来院時までの間に視力の変化は認められず、眼圧の上昇も認められなかった。1 名で色覚検査、スリットランプ検査、静的及び動的視野検査並びに眼底検査の結果にベースラインからの変化が認められたが、いずれも臨床的に意義のある変化とは判断されなかった。

UPDRS Part III スコア

オン時及びオフ時の UPDRS Part III スコアは各投与間で同程度であり、試験期間中に大きな変動はみられなかった。

妊娠検査

スクリーニング時及び試験期間をとおして妊娠検査の結果はいずれも陰性であった。

2.7.6.16.5 まとめ

単回投与時及び定常状態の safinamide はレボドパの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

レボドパ 100 mg + カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.16.6 付録

表 2.7.6.16-6 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	第 1 期導入期			第 2 期導入期			投与 A			投与 B		
	N = 24			N = 21			N = 23			N = 22		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.5)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
胃腸障害	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 14.3.1.2
MedDRA Ver. [redacted]
投与 A：レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
投与 B：レボドパ 100 mg＋ カルビドパ 25 mg との併用で safinamide 100 mg のプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与
Percentages of subjects are based on the number of subjects in the safety population.

2.7.6.17 EMR-027 試験（5.3.3.4-04）（参考資料）

治験の標題	A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, two-sequence-crossover interaction trial to assess the effect of safinamide on levodopa pharmacokinetics in elderly 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：フランス
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

2.7.6.17.1 試験の概要

目的

外国人健康高齢男女を対象として、safinamide 100 mg 1 日 1 回反復投与がレボドパ 100 mg 1 日 3 回反復投与時の定常状態におけるレボドパ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、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 期クロスオーバー試験

本試験は、2 期の投与期（各期 7 日間：Day −1～Day 6）で構成される。各投与期の間に 14 日間以上の休薬期間を設けた。

第 I 期の Day 1 の治験薬投与前に被験者を投与順序 A→B 又は B→A のいずれかに無作為に割り付けた。投与順序 A→B では、第 I 期の Day 1～Day 6 に safinamide 100 mg 1 日 1 回及びレボドパ 100 mg 1 日 3 回をいずれも 6 日間反復経口投与した（投与 A）。14 日間以上の休薬期間の後、第 II 期の Day 1～Day 6 にプラセボ 1 日 1 回及びレボドパ 100 mg 1 日 3 回をいずれも 6 日間反復経口投与した（投与 B）。投与順序 B→A の被験者においては、safinamide とプラセボの投与順序を入れ替え同様の投与を行った。なお、レボドパ 100 mg の投与には、レボドパ 100 mg を含有するレボドパ／カルビドパ速放錠（レボドパ 100 mg／カルビドパ 25 mg）を用いた。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

55 歳から 80 歳の健康高齢男女

目標被験者数

24 名

治験薬／製造番号

Safinamide 100 mg 錠／ロット番号 [redacted]
プラセボ錠／ロット番号 [redacted]
レボドパ 100 mg／カルビドパ 25 mg 速放錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

投与 A（safinamide＋ レボドパ）及び投与 B（プラセボ ＋ レボドパ）の投与方法を以下に示した。

投与順序 A→B の被験者には第 I 期に投与 A、第 II 期に投与 B を行い、投与順序 B→A の被験者には第 I 期に投与 B、第 II 期に投与 A を行った。各投与期の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

- 投与 A：Day 1～Day 6 の朝の空腹時に safinamide 100 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、並びに Day 1～Day 6 の朝まで 8 時間ごとにレボドパ 100 mg／カルビドパ 25 mg 速放錠 1 錠を 1 日 3 回、いずれも 6 日間反復経口投与した。
- 投与 B：Day 1～Day 6 の朝の空腹時にプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回、並びに Day 1～Day 6 の朝まで 8 時間ごとにレボドパ 100 mg／カルビドパ 25 mg 速放錠 1 錠を 1 日 3 回、いずれも 6 日間反復経口投与した。

なお、各投与日のレボドパ 100 mg／カルビドパ 25 mg 速放錠の朝の投与は空腹時に行った。

評価項目

薬物動態評価項目：

- レボドパ：各投与期の Day 5 の朝のレボドパ投与前、並びに各投与期の Day 1 及び Day 6 の朝のレボドパ投与前、投与 20、40 分後、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8 時間後に血液を採取し、レボドパの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}8}$、$AUC_{0\text{-}tmax}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$）を算出した。
- Safinamide：Day 1、Day 5 及び Day 6 の safinamide 投与前に血液を採取し、投与前の血漿中濃度（$C_{predose}$）を算出した。

なお、Day 6 のレボドパの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ 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

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、主要評価項目（Day 6 のレボドパの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$）の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

主要評価として、Day 6 のレボドパの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ を safinamide＋ レボドパ併用投与時とプラセボ ＋ レボドパ併用投与時で比較した。

パラメータを対数変換し、分散分析（analysis of variance; ANOVA）モデルを適用した。モデルには、投与（safinamide＋ レボドパ、プラセボ ＋ レボドパ）、投与期（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。

対数変換後のパラメータについて、残差に基づき、safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時の差及び 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、プラセ

ボ併用投与時に対する safinamide 併用投与時の比（（safinamide＋ レボドパ併用投与）/（プラセボ ＋ レボドパ併用投与））及び 90%CI を算出した。

2) 副次評価項目

副次評価として、Day 1 のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-8}、Day 1 及び Day 6 のレボドパの t_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC_{0-tmax} を比較した。また、safinamide の $C_{predose}$ についても評価した。

Day 1 のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-8} について、主要評価と同じモデルを用いて safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時を比較した。t_{max} について、safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時の差（（safinamide＋ レボドパ併用投与）-（プラセボ ＋ レボドパ併用投与））の Hodges-Lehmann 推定値及び 90%CI を算出した。

レボドパの血漿中濃度データについて、投与日、投与及び評価時点ごとに要約統計量を算出した。safinamide の $C_{predose}$ について、投与及び評価時点ごとに要約統計量を算出した。

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。

2.7.6.17.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.17-1 に示した。

本試験期間中に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 24 名全員を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.17-1 被験者の内訳

Status	Levodopa + placebo / levodopa + safinamide 100mg (n=12) n (%)	Levodopa + safinamide 100mg / levodopa + placebo (n=12) n (%)	Total (n=24) n (%)
Enrolled subjects			47
Randomized subjects			24
Treated subjects (Safety set)	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Subjects completed study treatments	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Subjects completed study	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
PK analysis set	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)

Source: CSR Table 10-1

Percentages are based on the number of subjects entered in the study.

2.7.6.17.2.2 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 2.7.6.17-2 に示した。

表 2.7.6.17-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Demographic characteristic	Statistics	Levodopa + placebo / levodopa + safinamide 100mg (n=12)	Levodopa + safinamide 100mg / levodopa + placebo (n=12)	Total (n=24)
Age (yrs)	Mean (SD)	66.1 (4.01)	65.6 (3.96)	65.8 (3.91)
Sex, n(%)	Male	6 (50.0)	6 (50.0)	12 (50.0)
	Female	6 (50.0)	6 (50.0)	12 (50.0)
Race, n(%)	American Indian or Alaska native	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
	White	11 (91.7)	12 (100.0)	23 (95.8)
Height (cm)	Mean (SD)	165.9 (8.90)	163.9 (7.66)	164.9 (8.18)
Weight (kg)	Mean (SD)	69.00 (12.053)	68.75 (9.808)	68.88 (10.747)
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	24.89 (2.488)	25.59 (3.371)	25.24 (2.919)

Source: CSR Table 11-1

2.7.6.17.3 薬物動態の評価

2.7.6.17.3.1 レボドパの血漿中薬物動態に及ぼす safinamide の影響

Day 1 に safinamide 100 mg 又はプラセボ、及びレボドパ 100 mg をそれぞれ単回経口投与したときのレボドパの血漿中濃度推移を図 2.7.6.17-1（線形スケール）及び図 2.7.6.17-2（対数スケール）に示した。safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、及びレボドパ 100 mg を 1 日 3 回、Day 1 から Day 6 までそれぞれ反復経口投与したときの Day 6 におけるレボドパの血漿中濃度推移を図 2.7.6.17-3（線形スケール）及び図 2.7.6.17-4（対数スケール）に示した。また、Day 1 及び Day 6 におけるレボドパの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-3 に示した。

レボドパの血漿中濃度推移は、レボドパ単回投与時（Day 1）及び定常状態（Day 6）のいずれにおいても、safinamide 100 mg 併用投与時とプラセボ併用投与時で同様であった。また、Day 1 及び Day 6 おけるレボドパの薬物動態パラメータも safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時で同程度であった。

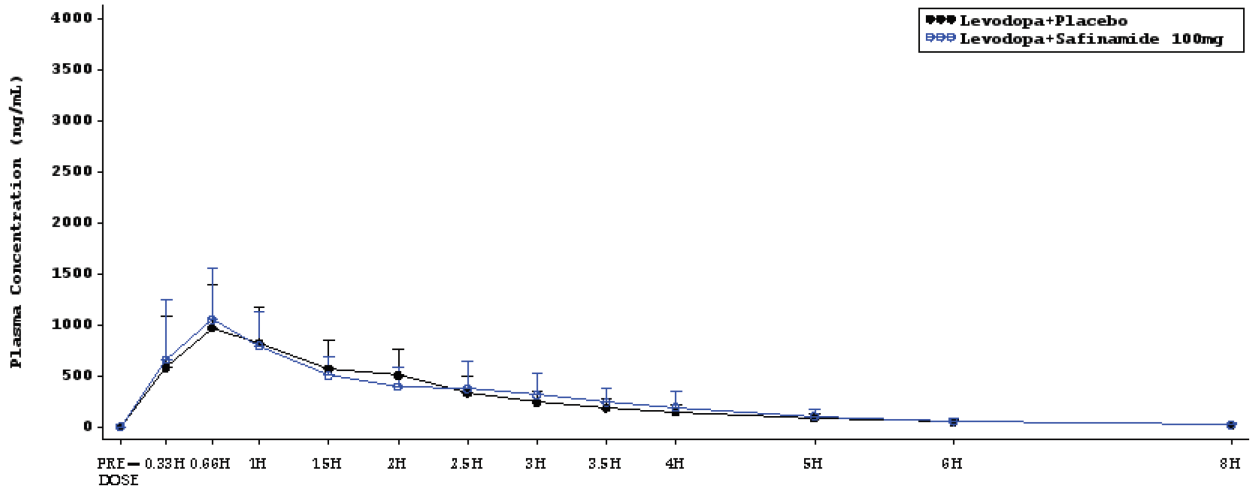


図 2.7.6.17-1 外国人健康高齢男女に safinamide 100 mg 又はプラセボ、及びレボドパ 100 mg を単回経口投与したときの Day 1 におけるレボドパの血漿中濃度推移（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-1
平均値 ＋ 標準偏差
N = 24

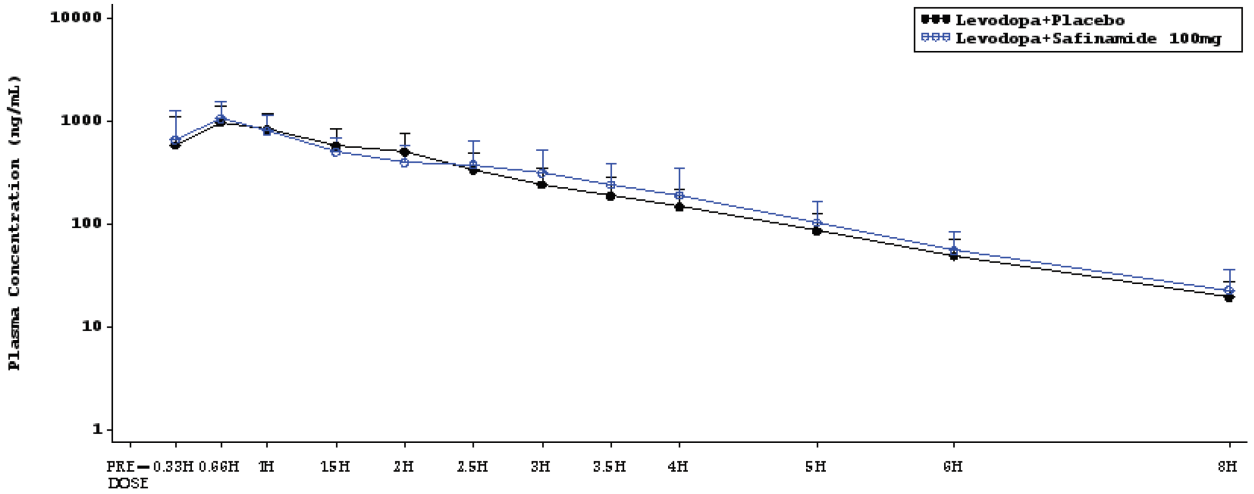


図 2.7.6.17-2 外国人健康高齢男女に safinamide 100 mg 又はプラセボ、及びレボドパ 100 mg を単回経口投与したときの Day 1 におけるレボドパの血漿中濃度推移（対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-1
平均値 ＋ 標準偏差
N = 24

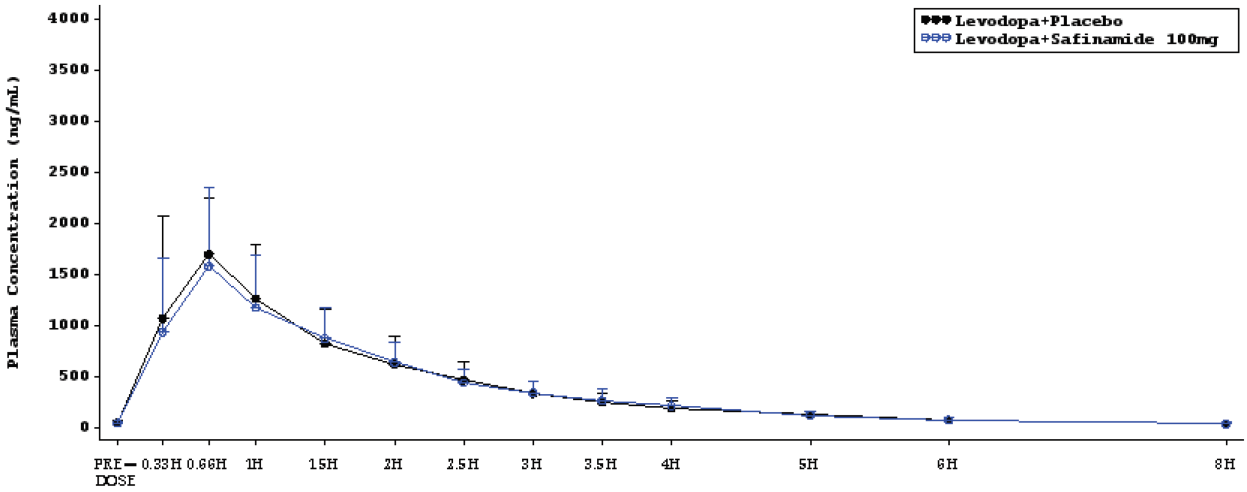


図 2.7.6.17-3 外国人健康高齢男女に safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、及びレボドパ 100 mg を 1 日 3 回、Day 1 から Day 6 までそれぞれ反復経口投与したときの Day 6 におけるレボドパの血漿中濃度推移（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-2
平均値 ＋ 標準偏差
N = 24

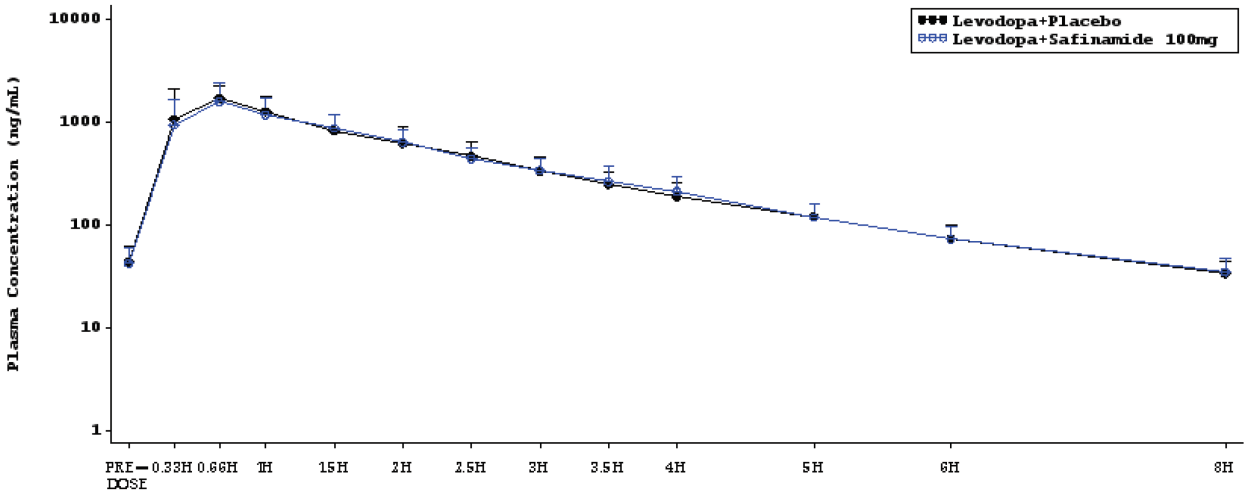


図 2.7.6.17-4 外国人健康高齢男女に safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、及びレボドパ 100 mg を 1 日 3 回、Day 1 から Day 6 までそれぞれ反復経口投与したときの Day 6 におけるレボドパの血漿中濃度推移（対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-2
平均値 ＋ 標準偏差
N = 24（safinamide＋ レボドパの投与 8 時間後のみ N = 23）

表 2.7.6.17-3 外国人健康高齢男女に safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、及びレボドパ 100 mg を 1 日 3 回、Day 1 から Day 6 までそれぞれ反復経口投与したときの Day 1 及び Day 6 におけるレボドパの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	単位	投与 A （safinamide＋ レボドパ） （N＝24）	投与 B （プラセボ ＋ レボドパ） （N＝24）
Day 1			
t_{max}	hr	0.660 0.33 - 2.50	0.660 0.33 - 2.00
C_{max}	ng/mL	1196.7 (34.1) 510 - 1940	1149.9 (27.8) 788 - 1820
AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2054.28 (29.1) 1124.0 - 3297.9	1968.09 (27.6) 1220.2 - 3082.7
AUC_{0-tmax}	ng·hr/mL	340.29 (58.1) 100.7 - 884.0	395.83 (61.4) 174.9 - 1331.9
$t_{1/2}$ a)	hr	1.334 (12.6) 1.04 - 1.83	1.359 (9.7) 1.06 - 1.58
Day 6			
t_{max}	hr	0.660 0.33 - 2.00	0.660 0.33 - 2.00
C_{max}	ng/mL	1652.2 (40.3) 687 - 2880	1883.3 (34.5) 805 - 3750
AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2891.14 (28.1) 1798.9 - 4172.3	2958.15 (26.7) 1994.0 - 4328.4
AUC_{0-tmax}	ng·hr/mL	631.00 (48.8) 266.4 - 1208.2	561.28 (46.2) 255.6 - 1243.9
$t_{1/2}$ a)	hr	1.502 (11.6) 1.20 - 1.85	1.497 (6.1) 1.34 - 1.70

Source: CSR Table 11-2
C_{max}、AUC_{0-8}、AUC_{0-tmax}、$t_{1/2}$：幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）
t_{max}：中央値及び範囲（最小値 - 最大値）
a) 投与 8 時間後までの推移から算出

Day 1 及び Day 6 におけるレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-8} の safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時の比較結果（ANOVA）を表 2.7.6.17-4 に示した。また、Day 1 及び Day 6 におけるレボドパの t_{max} の safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時の差（Hodges-Lehman 推定値）を表 2.7.6.17-5 に示した。

ANOVA 解析の結果、Day 1（単回投与時）及び Day 6（反復投与時）におけるレボドパの C_{max}、AUC_{0-8} のプラセボ併用投与時に対する safinamide 100 mg 併用投与時の比（（safinamide＋ レボドパ併用投与）/（プラセボ ＋ レボドパ併用投与））の 90%CI は、レボドパの安全性プロファイル及び薬物動態パラメータのばらつきに基づいて事前に規定した判定基準（0.75～1.33）の範囲内であり、safinamide は単回投与時及び反復投与時のいずれにおいてもレボドパの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。また、Day 1 の AUC_{0-8}、C_{max} 及び Day 6 の AUC_{0-8} の 90%CI は、生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内に含まれていた。

t_{max} について、safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時で差は認められなかった。

表 2.7.6.17-4 Day 1 及び Day 6 におけるレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-8} の safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時の比較結果（ANOVA）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ		単位	最小二乗幾何平均値		比 [a]	90%CI
			投与 A（safinamide + レボドパ）（N = 24）	投与 B（プラセボ + レボドパ）（N = 24）		
Day 1	C_{max}	ng/mL	1197	1150	104.1%	(94.1%, 115.1%)
	AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2054.3	1968.1	104.4%	(99.6%, 109.4%)
Day 6	C_{max}	ng/mL	1652	1883	87.7%	(77.6%, 99.1%)
	AUC_{0-8}	ng·hr/mL	2891.1	2958.1	97.7%	(93.3%, 102.4%)

Source: CSR Table 11-3
a) 投与 A / 投与 B

表 2.7.6.17-5 Day 1 及び Day 6 におけるレボドパの t_{max} の safinamide 併用投与時とプラセボ併用投与時の差（Hodges-Lehman 推定値）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ		単位	中央値		差 [a]	90%CI
			投与 A（safinamide + レボドパ）（N = 24）	投与 B（プラセボ + レボドパ）（N = 24）		
Day 1	t_{max}	hr	0.660	0.660	0.000	(−0.255, 0.165)
Day 6	t_{max}	hr	0.660	0.660	0.000	(0.000, 0.170)

Source: CSR Table 15.4.2.4, Table 15.4.2.5
a) 投与 A − 投与 B（Hodges-Lehmann 推定値）

2.7.6.17.3.2 Safinamide の血漿中薬物動態

Safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、及びレボドパ 100 mg を 1 日 3 回、Day 1 から Day 6 までそれぞれ反復経口投与したときの Day 1、Day 5、Day 6 における safinamide の $C_{predose}$ の推移を図 2.7.6.17-5 に示した。また、safinamide 100 mg 1 日 1 回及びレボドパ 100 mg 1 日 3 回を Day 1 から Day 6 まで反復経口投与したときの Day 1、Day 5、Day 6 における safinamide の $C_{predose}$ の要約統計量を表 2.7.6.17-6 に示した。

Safinamide 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 6 日目（Day 6）までには定常状態に達すると考えられた。

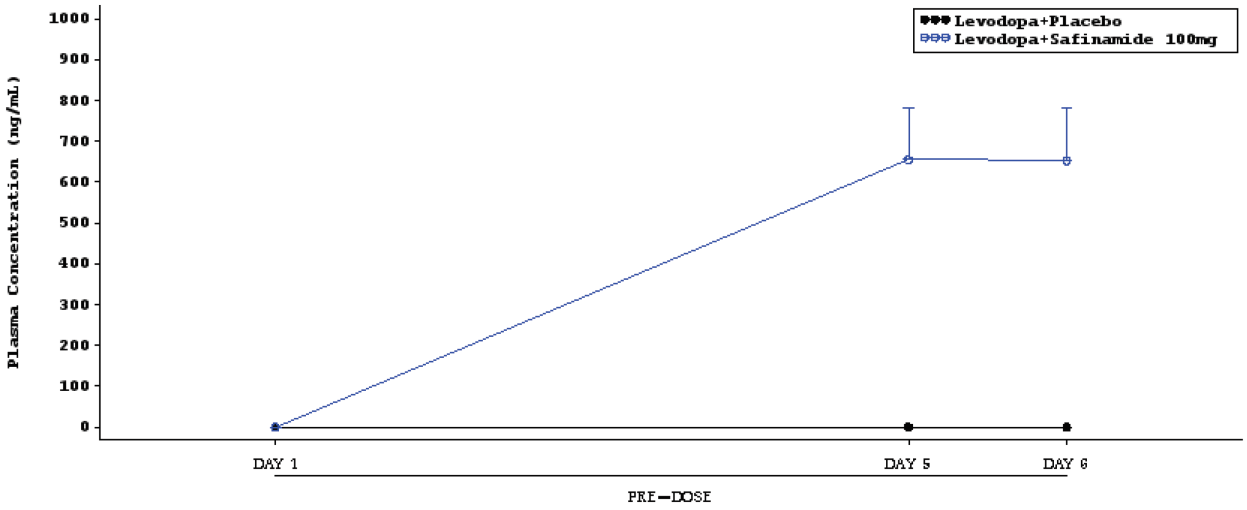


図 2.7.6.17-5 外国人健康高齢男女に safinamide 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、及びレボドパ 100 mg を 1 日 3 回、Day 1 から Day 6 までそれぞれ反復経口投与したときの Day 1、Day 5、Day 6 における safinamide の $C_{predose}$ の推移（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-3
平均値 ＋ 標準偏差
N = 24

表 2.7.6.17-6 外国人健康高齢男女に safinamide 100 mg 1 日 1 回及びレボドパ 100 mg 1 日 3 回を Day 1 から Day 6 までそれぞれ反復経口投与したときの Day 1、Day 5、Day 6 における safinamide の $C_{predose}$ の要約統計量（safinamide + レボドパ）（薬物動態解析対象集団）

	Day 1 投与前 （N = 24）	Day 5 投与前 （N = 24）	Day 6 投与前 （N = 24）
平均値	0.0	655.5	653.2
標準偏差	0.00	125.03	129.55
最小値	0	438	463
最大値	0	938	919

Source: CSR Table 11-5
単位：ng/mL

2.7.6.17.4 安全性の評価

2.7.6.17.4.1 有害事象

本試験に組み入れられた 24 名全員を安全性解析対象集団とした。

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。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）」、「関連あり（related）」の 2 段階で評価された。

有害事象の概要を表 2.7.6.17-7 に示した。

表 2.7.6.17-7 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	投与 A （safinamide + レボドパ）	投与 B （プラセボ + レボドパ）	合計
安全性解析対象被験者数	24	24	24
有害事象発現被験者数（%）	12 (50.0)	7 (29.2)	14 (58.3)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	12 (50.0)	6 (25.0)	13 (54.2)
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（%）	0	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	0	0	0

Source: CSR Table 12-1

発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.17.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

程度別有害事象の要約を表 2.7.6.17-8 に示した。

2.7.6.17.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.17.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.17.4.1.4 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。

2.7.6.17.4.2 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。

2.7.6.17.4.3 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。

2.7.6.17.5 まとめ

Day 1（単回投与時）及び Day 6（反復投与時）におけるレボドパの C_{max}、AUC_{0-8} のプラセボ併用投与時に対する safinamide 100 mg 併用投与時の比の 90%CI は、事前に規定した判定基準（0.75～1.33）の範囲内であり、safinamide は単回投与時及び反復投与時のいずれにおいてもレボドパの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

有害事象は 24 名中 14 名（58.3%）に 34 件認められ、発現率はプラセボ + レボドパ併用投与時（7 名（29.2%）に 10 件）と比較して、safinamide + レボドパ併用投与時（12 名（50.0%）に 24 件）で高かった。有害事象は全て軽度又は中等度であり、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。

2.7.6.17.6 付録

表 2.7.6.17-8 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 （safinamide＋ レボドパ）				投与 B （プラセボ ＋ レボドパ）				合計			
	N = 24				N = 24				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
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	12 (50.0)	11 (45.8)	6 (25.0)	0	7 (29.2)	6 (25.0)	1 (4.2)	0	14 (58.3)	13 (54.2)	6 (25.0)	0
眼障害	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
胃腸障害	7 (29.2)	7 (29.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	8 (33.3)	8 (33.3)	0	0
便秘	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
消化不良	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0
悪心	5 (20.8)	5 (20.8)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	6 (25.0)	6 (25.0)	0	0
嘔吐	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
疲労	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
重感	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
神経系障害	8 (33.3)	5 (20.8)	5 (20.8)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	8 (33.3)	6 (25.0)	5 (20.8)	0
浮動性めまい	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0
体位性めまい	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0
頭痛	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0
失神寸前の状態	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
多汗症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
血管障害	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0
ほてり	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0
起立性低血圧	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0

Source: CSR Table 12-2, Table 15.3.1.2
MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.6.18 CRO-296 試験（5.3.3.4-05）（参考資料）

治験の標題	Drug interaction study of safinamide and a BCRP substrate, diclofenac, concomitantly administered to healthy volunteers
治験依頼者	Zambon 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
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.18.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男女を対象として、ジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又は safinamide 200 mg との併用で単回投与したときのジクロフェナク酸の薬物動態を比較し、safinamide がジクロフェナク酸の薬物動態に影響を及ぼすか否かを検討する。

主要目的：

ジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又は safinamide 200 mg との併用で単回投与したときの血漿中ジクロフェナク酸の曝露量を評価する。

副次目的：

- ジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又は safinamide 200 mg との併用で単回投与したときの血漿中ジクロフェナク酸の吸収速度を評価する。
- ジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又は safinamide 200 mg との併用で単回投与したときの血漿中ジクロフェナク酸の薬物動態プロファイルを明らかにする。
- Safinamide 200 mg 及びジクロフェナクナトリウム 50 mg の単回投与時の安全性及び忍容性データを収集する。

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 2 期の投与期で構成される。被験者をジクロフェナクナトリウム 50 mg 単独投与→ safinamide 200 mg + ジクロフェナクナトリウム 50 mg 併用投与、又は safinamide 200 mg + ジクロフェナクナトリウム 50 mg 併用投与→ジクロフェナクナトリウム 50 mg 単独投与のいずれかの投与順序に無作為に割り付け、単回経口投与を実施した。各投与期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

なお、safinamide、ジクロフェナク酸ともに薬物動態が線形を示すことから、薬物相互作用の検討に関する EMA（European Medicines Agency、欧州医薬品庁）ガイドラインに従い、単回投与したときの薬物動態への影響を検討することとした。また、EMA ガイドラインに従い、safinamide を投与したときの定常状態時の最高濃度と同程度以上の濃度に到達させるため、既承認国における標準的な治療用量（100 mg/日）の 2 倍用量である 200 mg を選択した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

25 歳から 55 歳の健康成人男女

目標被験者数

24 名

治験薬／製造番号

Safinamide 100 mg フィルムコート錠／ロット番号 [redacted]
ジクロフェナクナトリウム 50 mg 可溶錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

ジクロフェナクナトリウム 50 mg 単独投与→safinamide 200 mg + ジクロフェナクナトリウム 50 mg 併用投与、又は safinamide 200 mg + ジクロフェナクナトリウム 50 mg 併用投与→ジクロフェナクナトリウム 50 mg 単独投与のいずれかの投与順序で、各投与期の Day 1 の朝 8 時（± 1 時間）の空腹時に治験薬を経口投与した。safinamide 200 mg は safinamide 100 mg 錠 × 2 として、ジクロフェナクナトリウム 50 mg はジクロフェナクナトリウム 50 mg 錠 × 1 として投与した。併用投与時には、まず safinamide を投与し、その後速やかにジクロフェナクナトリウムを投与した。なお、各投与期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

評価項目

薬物動態評価項目：

治験薬の投与前、投与 5、10、15、30 及び 45 分後並びに投与 1、1.5、2、4、6、8、12 及び 24 時間後に血液を採取し、ジクロフェナクナトリウムを単独又は safinamide との併用で単回投与したときの血漿中ジクロフェナク酸の薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、λ_z 及び相対的バイオアベイラビリティ）を算出した。なお、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、体重、心電図

統計手法

解析対象集団：

- 全登録例：本試験に登録された全ての被験者とした。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：治験実施計画書の規定どおりに 2 薬剤の投与を受け、計画された投与間の比較に必要な薬物動態データを有し、かつ薬物動態の結果に影響を及ぼす可能性のある重大な逸脱のない全ての無作為化された被験者とした。

薬物動態：

薬物動態の解析及び薬物動態パラメータの統計解析には Phoenix WinNonlin® Ver 6.3 及び SAS® Ver 9.3（TS1M1）を用いた。本試験で得られたデータ及び測定した臨床パラメータは、量的変数については要約統計量、質的変数については頻度で要約した。

ジクロフェナク酸の AUC_{0-t} 及び C_{max} を対数変換し、投与群、投与期、投与順序及び投与順序内の被験者を要因とした分散分析（analysis of variance; ANOVA）で解析した。ANOVA で得られた調整済み最小二乗平均値の差及び両側 90%信頼区間を逆対数変換し、幾何平均値比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間を算出した。算出した 90%信頼区間に基づき、下記の判定を行った。

- 90%信頼区間の上限が 125.00%～200.00%の範囲であれば、safinamide はジクロフェナク酸のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす（弱い相互作用がある）。
- 90%信頼区間の上限が 200.00%～500.00%の範囲であれば、safinamide はジクロフェナク酸のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす（中程度の相互作用がある）。
- 90%信頼区間の上限が 500.00%超であれば、safinamide はジクロフェナク酸のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす（強い相互作用がある）。
- 90%信頼区間の上限が 125.00%未満であれば、safinamide はジクロフェナク酸のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさない（相互作用なし）。

t_{max} については Wilcoxon の符号付順位検定で解析した。

安全性：

試験期間に発現又は悪化した有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、投与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）別に要約することとした。

臨床検査値、バイタルサイン及び体重に関するデータの要約統計量を算出した。また、臨床検査、身体的検査及び心電図検査の結果を一覧に示した。

2.7.6.18.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳

全登録例及び安全性解析対象集団の被験者の内訳を表 2.7.6.18-1 に示した。

本試験では 24 名を無作為化した。このうち 1 名が治験薬の投与前に、別の 1 名が第 1 期の終了時に試験を中止した。中止理由はいずれも被験者による同意の撤回であり、有害事象による中止はなかった。残りの 22 名は治験実施計画書の規定どおりに試験を完了した。

治験薬を 1 回以上投与された 23 名を安全性解析対象集団に、治験実施計画書の規定どおりに試験を完了した 22 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.18-1 被験者の内訳（全登録例及び安全性解析対象集団）

	Enrolled Set N=24 n (%)	Safety Set N=23 n (%)
Randomised	24 (100.0)	23 (100.0)
Discontinued before treatment (Withdrawal by subject)	1 (4.2)	0 (0.0)
Treated	23 (95.8)	23 (100.0)
Completed	22 (91.7)	22 (95.7)
Discontinued (Withdrawal by subject)	1 (4.2)	1 (4.3)

Source: CSR Table 14.1.1.1
Note: The denominator for calculating the percentages is the number of subjects in the enrolled set and in the safety set.

2.7.6.18.2.2 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及び薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.18-2 に示した。

表 2.7.6.18-2 被験者背景（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）

Demographic data	**Safety set – N=23**	**PK set – N=22**
Gender		
Male – n (%)	11 (47.8%)	11 (50.0%)
Female – n (%)	12 (52.2%)	11 (50.0%)
Age (years)		
Mean ± SD	41.6±9.1	41.4±9.3
Median (Min-Max)	43.0 (25 - 55)	42.0 (25 - 55)
Body weight (kg)		
Mean ± SD	69.81±11.63	70.40±11.54
Median (Min-Max)	69.30 (47.1 – 95.7)	70.80 (47.1 – 95.7)
Height (cm)		
Mean ± SD	169.0±7.9	169.4±7.9
Median (Min-Max)	170.0 (158 - 182)	170.0 (158 - 182)
BMI (kg/m^2)		
Mean ± SD	24.34±3.11	24.45±3.14
Median (Min-Max)	24.40 (18.9 - 29.5)	24.50 (18.9 - 29.5)
Race		
White – n (%)	23 (100.0%)	23 (100.0%)

Source: CSR Table 11.2.1

2.7.6.18.3 薬物動態の評価

血漿中ジクロフェナク酸の濃度推移を図 2.7.6.18-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-3 に、薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 2.7.6.18-4 に示した。

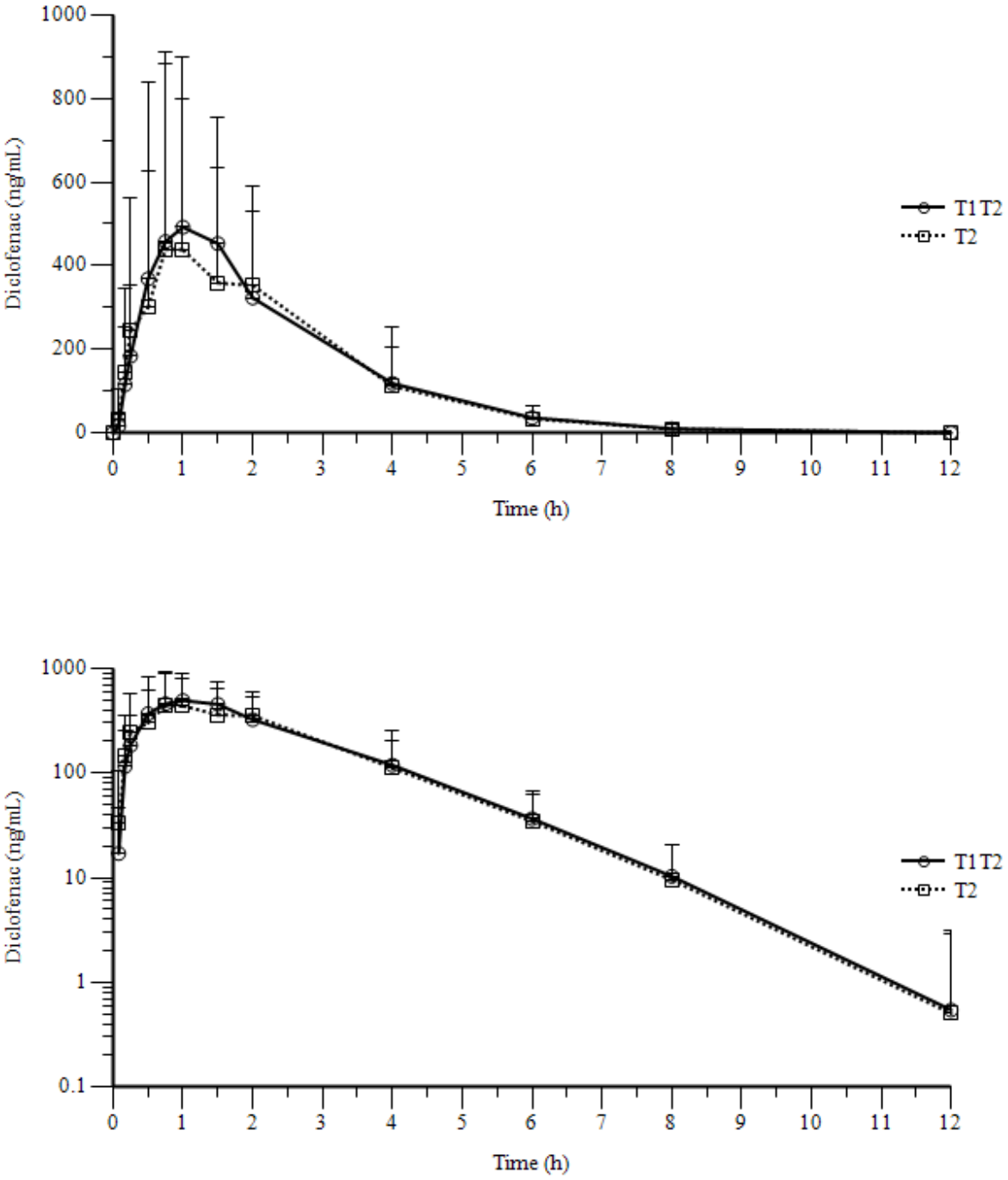


図 2.7.6.18-1 外国人健康成人男女にジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又は safinamide 200 mg との併用で単回経口投与したときの血漿中ジクロフェナク酸濃度推移

Source: CSR Figure 11.4.1.1
N = 22
平均値 + 標準偏差
上図：線形スケール、下図：対数スケール
T1T2：safinamide 200 mg + ジクロフェナクナトリウム 50 mg
T2：ジクロフェナクナトリウム 50 mg

表 2.7.6.18-3 外国人健康成人男女にジクロフェナクナトリウム 50 mg を単独又は safinamide 200 mg との併用で単回経口投与したときの血漿中ジクロフェナク酸の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	単位	safinamide 200 mg + ジクロフェナクナトリウム 50 mg 併用投与	ジクロフェナクナトリウム 50 mg 単独投与
		N = 22	N = 22
t_{max}[a)]	hr	1.00 (0.25 - 4.00)	0.88 (0.25 - 4.00)
C_{max}	ng/mL	833.50 ± 443.34	766.59 ± 390.01
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	1381.32 ± 393.77	1323.28 ± 390.53
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	1451.91 ± 376.11[b)]	1419.37 ± 379.80[c)]
$t_{1/2}$	hr	1.19 ± 0.41[b)]	1.24 ± 0.43[c)]
λ_z	hr^{-1}	0.63 ± 0.16[b)]	0.63 ± 0.22[c)]

Source: CSR Table 11.4.1.2
算術平均値 ± 標準偏差
a) 中央値（最小値 - 最大値）
b) n = 19
c) n = 17

表 2.7.6.18-4 薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（薬物動態解析対象集団）

ジクロフェナク酸		幾何平均値比		
比較	パラメータ	点推定値（%）	90%信頼区間	変動係数%
safinamide 200 mg + ジクロフェナクナトリウム 50 mg 併用投与／ジクロフェナクナトリウム 50 mg 単独投与（N = 22）	C_{max}	109.61%	85.37% - 140.74%	50.99%
	AUC_{0-t}	104.84%	96.40% - 114.02%	16.25%

Source: CSR Table 11.4.1.3

血漿中ジクロフェナク酸の AUC_{0-t} について、幾何平均値比の 90%信頼区間は事前に規定した生物学的同等性の許容範囲（80.00%～125.00%）内であり、ジクロフェナク酸の曝露量に関して safinamide とジクロフェナクナトリウムの相互作用は認められなかった。一方、C_{max} については、幾何平均値比の 90%信頼区間の上限が 125%～200%の範囲となり、ジクロフェナク酸の吸収率に関して safinamide とジクロフェナクナトリウムの間に弱い相互作用が認められた。投与間の t_{max} の差は統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.18.4 安全性の評価

2.7.6.18.4.1 有害事象

2.7.6.18.4.1.1 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。

2.7.6.18.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.18.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.18.4.1.4 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。

2.7.6.18.4.2 臨床検査

スクリーニング時及び最終評価時の臨床検査において、臨床検査値異常が一部認められたが、いずれも治験責任医師により臨床的意義はないと判断された。また、臨床検査値の要約統計量に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.18.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

試験期間をとおして、基準値範囲外のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）測定値は非常に少なく、臨床的に意義のある異常は認められなかった。また、バイタルサイン測定値のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

体重

スクリーニング時から最終評価時までの期間において、臨床的に意義のある体重の変動は認められなかった。

心電図

スクリーニング時、最終評価時のいずれにおいても、臨床的に意義のある心電図異常は認められなかった。

2.7.6.18.5 まとめ

血漿中ジクロフェナク酸の AUC_{0-t} について、幾何平均値比の 90%信頼区間は生物学的同等性の許容範囲（80.00%～125.00%）内であったことから、ジクロフェナク酸の曝露量に関して safinamide とジクロフェナクナトリウム（breast cancer resistant protein（BCRP）の基質）の間で相互作用は認められなかった。

一方、ジクロフェナク酸の C_{max} について、幾何平均値比の 90%信頼区間の上限が生物学的同等性の上限である 125.00%を超えたことから、safinamide がジクロフェナク酸の吸収率に影響を及ぼすことが示された。ただし、薬物間相互作用の臨床試験に関する FDA（Food and Drug Administration、米国食品医薬品局）のガイドラインによると、吸収速度に関する safinamide とジクロフェナクナトリウムの相互作用は、90%信頼区間の上限が 200.00%未満であることから弱い相互作用に分類される。また、C_{max} の個体内変動が 50%超であったことを考慮すると、本試験で認められた統計学的に有意な結果は、実際に弱い薬物間相互作用によるものなのか、ジクロフェナク酸の吸収率が生理的学的に大きく変動したことによるものなのか、又はその両方によるものなのかについて明確に結論づけることはできない。

本試験で得られた安全性データより、ジクロフェナクナトリウム 50 mg の単独投与及びジクロフェナクナトリウム 50 mg と safinamide 200 mg の併用投与のいずれについても好ましい安全性プロファイルが確認された。

2.7.6.18.6 付録

該当なし

2.7.6.19 CRO-318 試験（5.3.3.4-06）（参考資料）

治験の標題	Drug interaction study of safinamide and a BCRP substrate, rosuvastatin, concomitantly administered to healthy volunteers
治験依頼者	Zambon 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

2.7.6.19.1 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 1 日 1 回反復投与して定常状態に達した後にロスバスタチンカルシウム 20 mg を単回投与した場合と、ロスバスタチンカルシウム 20 mg を単独で単回投与した場合のロスバスタチンの薬物動態を比較し、定常状態の safinamide がロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼすか否かを検討する。

主要目的：

ロスバスタチンカルシウム 20 mg を safinamide 100 mg 反復投与との併用又は単独で単回投与したときの血漿中ロスバスタチンの曝露量を評価する。

副次目的：

- ロスバスタチンカルシウム 20 mg を safinamide 100 mg 反復投与との併用又は単独で単回投与したときの血漿中ロスバスタチンの吸収速度を評価する。
- ロスバスタチンカルシウム 20 mg を safinamide 100 mg 反復投与との併用又は単独で単回投与したときの血漿中ロスバスタチンの薬物動態プロファイルを明らかにする。
- Safinamide 100 mg 及びロスバスタチンカルシウム 20 mg を投与したときの安全性及び忍容性データを収集する。

治験デザイン

単施設、非盲検試験

本試験は 2 期の投与期で構成される。Day 1 にロスバスタチンカルシウム 20 mg を単独で単回投与した（第 1 期）。続いて、Day 5～15 に safinamide 100 mg を 1 日 1 回反復投与し、Day 12 には safinamide の投与後速やかにロスバスタチンカルシウム 20 mg を単回投与した（第 2 期）。

なお、FDA（Food and Drug Administration、米国食品医薬品局）の助言及び EMA（European Medicines Agency、欧州医薬品庁）ガイドラインに従い、本試験ではロスバスタチンカルシウムを単回投与したときの薬物動態への影響を検討することとした。ロスバスタチンカルシウムの用量は、breast cancer resistant protein（BCRP）を介した薬物間相互作用を十分に検討することができ、かつ安全性上の懸念を最小限にできると考えられる 20 mg を選択した。

また、safinamide の単回投与は BCRP を介した薬物間相互作用及び safinamide の代謝物である NW-1689 の検討に適さないと考えられるため、FDA の助言に従い、本試験では safinamide を反復投与した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

25 歳から 55 歳の健康成人男女

目標被験者数

24 名

治験薬／製造番号

Safinamide 100 mg フィルムコート錠／ロット番号 [redacted]

ロスバスタチンカルシウム 20 mg フィルムコート錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

Day 1 にロスバスタチンカルシウム 20 mg を単独で単回投与した（第 1 期）。続いて、Day 5～15 に safinamide 100 mg を 1 日 1 回反復投与し、Day 12 には safinamide の投与後速やかにロスバスタチンカルシウム 20 mg を単回投与した（第 2 期）。

治験薬はいずれも朝 8 時（± 1 時間）の空腹時に水 240 mL とともに経口投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Day 1～5 及び Day 12～16 の以下の時点で血液を採取し、血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、Vz/F 及び相対的バイオアベイラビリティ）を算出した。

- 治験薬の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、36、48、72 及び 96 時間後

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、体重、心電図

統計手法

解析対象集団：

- 全登録例：本試験に登録された全ての被験者とした。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：治験実施計画書の規定どおりに 2 薬剤の投与を受け、計画された投与間の比較に必要な薬物動態データを有し、かつ薬物動態の結果に影響を及ぼす可能性のある重大な逸脱のない全ての被験者とした。

薬物動態：

薬物動態の解析及び薬物動態パラメータの統計解析には Phoenix WinNonlin® Ver 6.3 及び SAS® Ver 9.3（TS1M1）を用いた。本試験で得られたデータ及び測定した臨床パラメータは、量的変数については要約統計量、質的変数については頻度で要約した。

ロスバスタチンの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を対数変換し、投与を要因とした分散分析（analysis of variance; ANOVA）で解析した。ANOVA で得られた調整済み最小二乗平均値の差及び両側 90%信頼

区間を逆対数変換し、幾何平均値比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間を算出した。算出した 90%信頼区間に基づき、下記の判定を行った。

- 90%信頼区間の上限が 125.00%～200.00%の範囲であれば、safinamide はロスバスタチンのバイオアベイラビリティに影響を及ぼす（弱い相互作用がある）。
- 90%信頼区間の上限が 200.00%～500.00%の範囲であれば、safinamide はロスバスタチンのバイオアベイラビリティに影響を及ぼす（中程度の相互作用がある）。
- 90%信頼区間の上限が 500.00%超であれば、safinamide はロスバスタチンのバイオアベイラビリティに影響を及ぼす（強い相互作用がある）。
- 90%信頼区間の上限が 125.00%未満であれば、safinamide はロスバスタチンのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさない（相互作用なし）。

t_{max} については Wilcoxon の符号付順位検定で解析した。

安全性：

試験期間に発現又は悪化した有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、投与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。

臨床検査値及び心電図の異常が認められた被験者の割合を表に要約した。バイタルサイン及び体重に関するデータの要約統計量を算出した。また、臨床検査、身体的検査及び心電図検査の結果を一覧に示した。

2.7.6.19.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.19.2.1 被験者の内訳

本試験には 24 名を組み入れた。全員が治験薬の投与を受け、治験実施計画書の規定どおりに試験を完了した。

24 名全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.19.2.2 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及び薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.19-1 に示した。

表 2.7.6.19-1 被験者背景（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）

Demographic data	**Safety set, PK set N=24**
Sex	
Female – n (%)	12 (50.0%)
Male – n (%)	12 (50.0%)
Age (years)	
Mean ± SD	41.6±7.9
Median (range)	42.0 (25–55)
Body weight (kg)	
Mean ± SD	72.89±10.65
Median (range)	74.75 (53.5–90.4)
Height (cm)	
Mean ± SD	170.1±6.2
Median (range)	170.0 (158–182)
BMI (kg/m^2)	
Mean ± SD	25.15±3.05
Median (range)	23.90 (18.5–29.8)
Race	
White – n (%)	23 (95.8%)
Other: Mestizo – n (%)	1 (4.2%)

Source: CSR Table 10.4.1

2.7.6.19.3 薬物動態の評価

血漿中ロスバスタチンの濃度推移を図 2.7.6.19-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-2 に、薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 2.7.6.19-3 に示した。

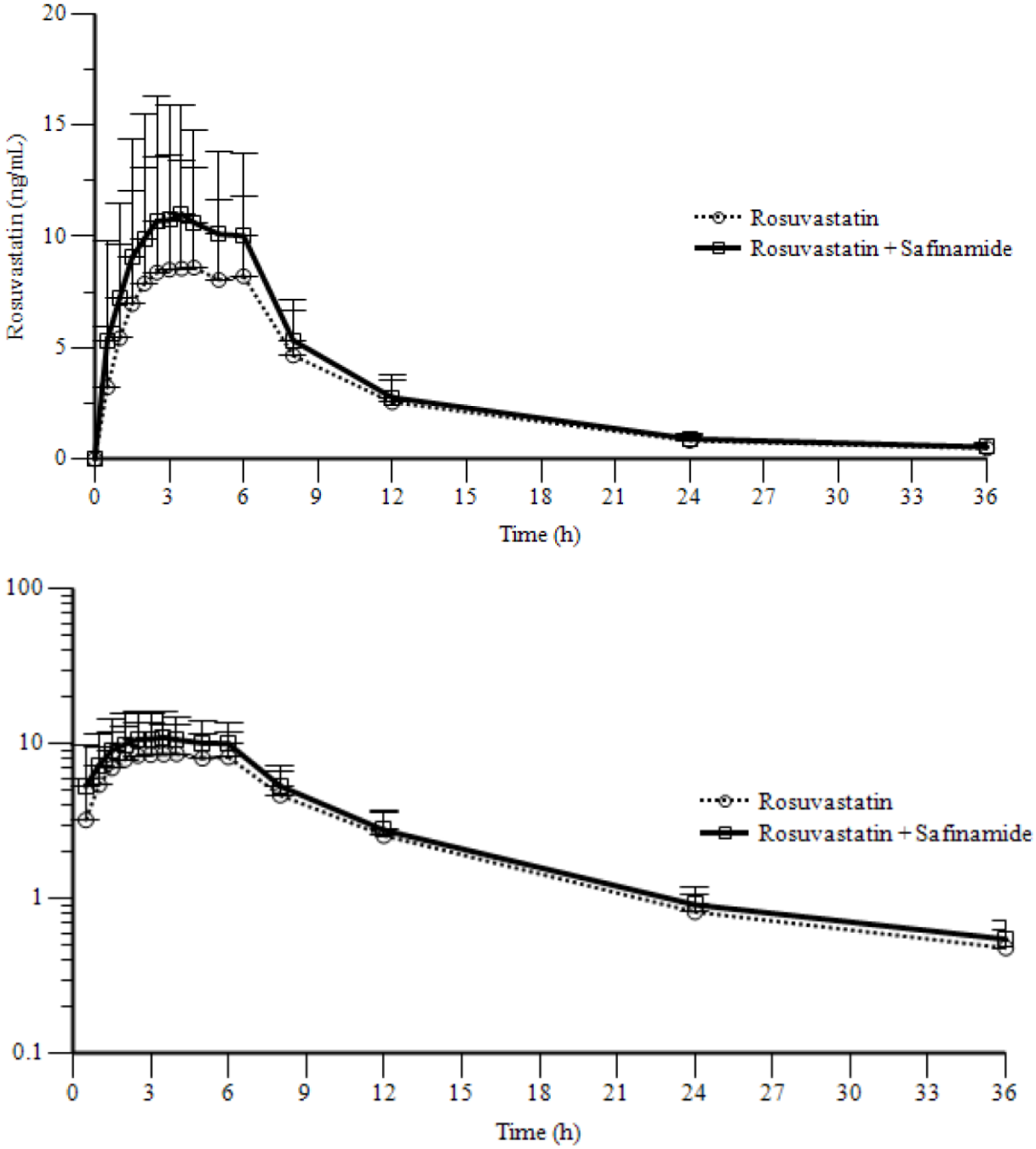


図 2.7.6.19-1 外国人健康成人男女にロスバスタチンカルシウム 20 mg を safinamide 100 mg 反復投与との併用又は単独で単回経口投与したときの投与 36 時間後までの血漿中ロスバスタチン濃度推移

Source: CSR Figure 11.1.1.1
N = 24
平均値 + 標準偏差
上図：線形スケール、下図：対数スケール

表 2.7.6.19-2 外国人健康成人男女にロスバスタチンカルシウム 20 mg を safinamide 100 mg 反復投与との併用又は単独で単回経口投与したときの血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	単位	safinamide 100 mg 1 日 1 回 + ロスバスタチンカルシウム 20 mg 併用投与	ロスバスタチンカルシウム 20 mg 単独投与
		N = 24	N = 24
t_{max} [a)]	hr	4.0 (0.5-6.0)	5.0 (1.5-6.0)
C_{max}	ng/mL	12.73 ± 5.23	9.96 ± 4.99
AUC_{0-t}	ng·hr/mL	129.65 ± 43.94	109.00 ± 45.13
$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	136.17 ± 44.08[b)]	116.34 ± 47.71[c)]
$t_{1/2}$	hr	21.87 ± 8.96[b)]	19.39 ± 6.99[c)]
λ_z	hr^{-1}	0.04 ± 0.01[b)]	0.04 ± 0.01[c)]
CL/F	L/hr	164.11 ± 58.73[b)]	198.31 ± 73.09[c)]
V_z/F	L	5364.44 ± 3705.47[b)]	5210.52 ± 1851.34[c)]

Source: CSR Table 11.1.1.2
算術平均値 ± 標準偏差
a) 中央値（最小値 - 最大値）
b) n = 23
c) n = 21

表 2.7.6.19-3 薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（薬物動態解析対象集団）

ロスバスタチン		幾何平均値比		
比較	パラメータ	点推定値（%）	90%信頼区間	変動係数%
safinamide 100 mg1 日 1 回 + ロスバスタチンカルシウム 20 mg 併用投与／ロスバスタチンカルシウム 20 mg 単独投与	AUC_{0-t}	120.54%	109.67-132.50%	19.29%
	$AUC_{0-\infty}$	121.41%	110.12-133.87%	25.19%
	C_{max}	129.08%	114.17-145.93%	18.28%

Source: CSR Table 11.1.1.3

血漿中ロスバスタチンの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について、幾何平均値比の 90%信頼区間の上限はいずれも 125%～200%の範囲であった。薬物間相互作用試験に関する FDA のガイドラインに基づき、safinamide はロスバスタチンの吸収速度及び全身曝露量に対し弱い作用を有することが確認された。

投与間の t_{max} の差は統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.19.4 安全性の評価

2.7.6.19.4.1 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。

有害事象の概要を表 2.7.6.19-4 に示した。

表 2.7.6.19-4 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	ロスバスタチンカルシウム [a)]	safinamide[b)]	ロスバスタチンカルシウム + safinamide[c)]	合計
安全性解析対象被験者数	24	24	24	24
有害事象発現被験者数（%）	0 (0.0)	4 (16.7)	3 (12.5)	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)	3 (12.5)	0 (0.0)	3 (12.5)
死亡被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の有害事象発現被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による中止被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12.2.1.1, Table 14.3.1.3
a) ロスバスタチンカルシウムの単独投与後、safinamide の初回投与前に発現した有害事象
b) safinamide の初回投与後、ロスバスタチンカルシウムの 2 回目の投与前に発現した有害事象
c) ロスバスタチンカルシウムの 2 回目の投与後に発現した有害事象
発現率(%) = 発現被験者数/安全性解析対象被験者数 × 100

2.7.6.19.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.19-5 に示した。

2.7.6.19.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.19.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.19.4.1.4 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。

2.7.6.19.4.2 臨床検査

スクリーニング時及び最終評価時の臨床検査において、基準値範囲外の検査値がいくつか認められたが、いずれも治験責任医師により臨床的意義はないと判断された。また、試験期間中に臨床的に意義のある臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.6.19.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

臨床的に意義のある基準値範囲外のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）測定値は認められず、臨床的に意義のあるバイタルサイン測定値の変動も認められなかった。

体重

スクリーニング時から最終評価時までの間で臨床的に意義のある体重の変動は認められなかった。

心電図

スクリーニング時、最終評価時のいずれにおいても、臨床的に意義のある心電図異常は認められなかった。

2.7.6.19.5 まとめ

定常状態の safinamide はロスバスタチンの吸収速度及び全身曝露量に影響を及ぼした。ロスバスタチンの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値比の 90%信頼区間の上限が 125%～200%の範囲であったことから、薬物間相互作用試験に関する FDA のガイドラインに基づき、safinamide とロスバスタチンの間に弱い相互作用が認められた。

本試験で得られた安全性データより、safinamide 100 mg 及びロスバスタチンカルシウム 20 mg の投与について好ましい安全性プロファイルが確認された。

2.7.6.19.6 付録

表 2.7.6.19-5 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	ロスバスタチンカルシウム [a)] N = 24 n (%)	safinamide[b)] N = 24 n (%)	ロスバスタチンカルシウム + safinamide[c)] N = 24 n (%)	合計 N = 24 n (%)
全有害事象	0 (0.0)	4 (16.7)	3 (12.5)	6 (25.0)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	4 (16.7)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
悪心	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)
発熱	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)
悪寒	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)

Source: CSR Table 14.3.1.2

a) ロスバスタチンカルシウムの単独投与後、safinamide の初回投与前に発現した有害事象

b) safinamide の初回投与後、ロスバスタチンカルシウムの 2 回目の投与前に発現した有害事象

c) ロスバスタチンカルシウムの 2 回目の投与後に発現した有害事象

MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.20 28559 試験（5.3.4.1-01）（参考資料）

治験の標題	A randomized, double-blind, phase I, placebo-controlled, multiple-dose parallel groups study with an open-label, single-dose positive control (moxifloxacin 400 mg) to investigate the effect of safinamide (100 mg and 350 mg) on the QT/QTc interval in healthy subjects
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

2.7.6.20.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男女を対象として、臨床用量の safinamide 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの QTc 間隔延長（10 msec 以上）をプラセボと比較する。

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、陽性対照、二重盲検、並行群間試験（ただし、陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg は非盲検下で投与）

本試験は、スクリーニング期（約 3 週間）、投与期（6 日間）及び後観察期（2 週間）で構成された。

本試験では、性別を層別因子とし、被験者を無作為に safinamide 100 mg 群、safinamide 350 mg 群、プラセボ群及びモキシフロキサシン群に 1:1:1:1 の割合で層別割付けした。

本試験では、safinamide、プラセボ及びモキシフロキサシンを治験薬とした。safinamide 100 mg 群、safinamide 350 mg 群及びプラセボ群では、Day 1～Day 6 に盲検下で規定用量の治験薬を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した。モキシフロキサシン群では、Day 1～Day 5 に盲検下でプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、Day 6 に非盲検下でモキシフロキサシンを単回経口投与した。なお、治験薬は全て空腹時に投与した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 45 歳の健康成人男女

目標被験者数

240 名（各群 60 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠（[redacted]）／ロット番号 [redacted]
Safinamide 100 mg 錠（[redacted]）／ロット番号 [redacted]
プラセボ 50 mg 錠（[redacted]）／ロット番号 [redacted]
プラセボ 100 mg 錠（[redacted]）／ロット番号 [redacted]
モキシフロキサシン 400 mg 錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

【Safinamide 100 mg 群】

Day 1～Day 6 の朝の空腹時（一晩絶食後）に、盲検下で safinamide 錠（safinamide 100 mg 錠 1 錠）とプラセボ錠を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した。

【Safinamide 350 mg 群】

Day 1～Day 6 の朝の空腹時（一晩絶食後）に、盲検下で safinamide 錠（safinamide 100 mg 錠 3 錠、safinamide 50 mg 錠 1 錠）を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した。

【プラセボ群】

Day 1～Day 6 の朝の空腹時（一晩絶食後）に、盲検下でプラセボ錠を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した。

【モキシフロキサシン群】

Day 1～Day 5 の朝の空腹時（一晩絶食後）に盲検下でプラセボ錠を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、Day 6 の朝の空腹時（一晩絶食後）に非盲検下でモキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。

評価項目

心電図評価項目：

心電図検査をスクリーニング時、Day −1（投与日における投与予定時刻の 1 時間前及び 1、2、3、4、5、6、8、10、12 時間後）、Day 1～5 の投与前 1 時間以内、並びに Day 6 の投与 1 時間前及び投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24 時間後に各 3 回実施し、Fridericia の補正式により算出された QT 間隔（QTcF 間隔）、PR（PQ）間隔、RR 間隔、心拍数、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett の補正式により算出された QT 間隔（QTcB 間隔）及び被験者別に推定した補正値を用いて算出した QT 間隔（QTcI 間隔）を算出した。さらに T 波の形態、U 波の出現について評価した。なお、統計解析には 3 回の測定値の平均値を用いた。

薬物動態評価項目：

Day 1 から Day 5 の投与前、並びに Day 6 の投与 1 時間前及び投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24 時間後に血液を採取し、血漿中の safinamide、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）、並びにモキシフロキサシンの C_{max}、C_{pre}、t_{max} 及び AUC_{0-24} を算出した。また、Day −1 及び Day 6 に 24 時間蓄尿検体を採取し、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比を算出した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン

統計手法

解析対象集団：

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。安全性解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完遂した被験者を治験実施計画書に適合した解析対象集団とした。評価項目の解析は、全て安全性解析対象集団を対象とした。主要評価項目の解析では、治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象とした解析も実施した。

薬物動態の解析は、薬物動態解析対象集団を対象とした。薬物動態解析対象集団は、実薬（safinamide 又はモキシフロキサシン）を投与され、実薬投与後に薬物動態の評価を少なくとも 1 回受けた被験者とした。

心電図：

主要解析は、safinamide を 100 mg 投与したときの Day 6 の 11 測定時点全て（投与 1 時間前及び投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24 時間後）の QTcF 間隔をプラセボ投与時と比較することであった。本解析では、投与群と性別を固定効果、ベースラインの QTcF 間隔を共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）モデルを用いた。Safinamide 100 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の最小二乗幾何平均値の差を算出し、11 測定時点全てにおいて差の片側 95%信頼区間（CI）の上限が 10 msec 未満の場合、safinamide 100 mg の QT 間隔延長作用はないと判断した。11 測定時点の各時点における検定の有意水準は 5%とした。なお、片側 95%CI の上限は、両側 90%CI の上限と等しいため、結果は両側 90%CI で示した。

分析感度を証明するため、プラセボ群とモキシフロキサシン群の QTcF 間隔の比較を主要解析と同じ ANCOVA モデルを用いて比較した。事前に規定した 3 測定時点（投与 1、2、4 時間後）全てでモキシフロキサシン群とプラセボ群の QTcF 間隔の最小二乗幾何平均値の差を算出し、少なくとも 1 つの測定時点において差の片側 98.3%CI の下限（両側 96.6%CI の下限）が 5 msec 超の場合、十分な分析感度を有すると判断した。

Safinamide 350 mg 群とプラセボ群の Day 6 の測定時点における QTcF 間隔の比較には、主要解析と同じ ANCOVA モデルを用いた。

その他の副次解析として、Day 6 の 11 測定時点全ての QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、safinamide 100 mg 群とプラセボ群で比較した。解析には、投与群と性別を固定効果とした分散分析（analysis of variance; ANOVA）モデルを用いた。同様の解析を safinamide 350 mg 群 vs. プラセボ群、及びモキシフロキサシン群 vs. プラセボ群についても実施した。

副次的評価項目の QT 間隔の絶対値、QTcB 間隔、QTcI 間隔、RR 間隔及び心拍数について、主要解析と同じ ANCOVA モデルを用いて、Day 6 の実薬群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の差及び両側 90%CI を 11 測定時点全てで算出した。さらに、safinamide の t_{max} 時点の QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、QTcI 間隔、RR 間隔及び心拍数についても同様の解析を実施した。

QTcF 間隔、QTcB 間隔、QTcI 間隔及び QT 間隔のカテゴリ解析を実施した。

薬物動態：

- 血漿中濃度

  血漿中 safinamide、safinamide 代謝物、モキシフロキサシンの Day 6 の C_{max}、AUC_{0-24} 及び t_{max} について、要約統計量（被験者数、算術平均値、幾何平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、最小値、最大値、及び算術平均値及び幾何平均値に対する変動係数%、90%CI）を全体及び男女別で投与群ごとに示した。

- 尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比

  臨床的に意義のある CYP3A4 誘導の有無を確認するため、safinamide 群（100 mg 群、350 mg 群）及びプラセボ群の尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比のベースラインからの変化（倍率）を対数変換した。投与群と性別を固定効果とした ANOVA モデルを用いて変換後の変化（倍率）について、プラセボ群に対する safinamide 群の幾何平均値の比（safinamide 群／プラセボ群）及び 95%CI を算出した。

安全性：

各群の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った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に関するデータの要約統計量を算出した。

2.7.6.20.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.20.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.20-1 に示した。

同意取得後 484 名をスクリーニング登録した。このうち 240 名が本試験に組み入れられ、プラセボ群に 60 名、safinamide 100 mg 群に 61 名、safinamide 350 mg 群に 59 名、モキシフロキサシン群に 60 名が割り付けられた。本試験に組み入れられた 240 名全員を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団のうち、試験を中止した被験者は 5 名（プラセボ群 2 名、safinamide 350 mg 群 1 名、モキシフロキサシン群 2 名）であり、中止理由は、その他が 3 名（safinamide 350 mg 群 1 名、モキシフロキサシン群 2 名）、有害事象が 1 名（プラセボ群 1 名）、治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 名（プラセボ群、被験者番号 [redacted]）であった。さらに 1 名（プラセボ群、被験者番号 [redacted]）に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた。本被験者は試験を完遂したと判断されたが、治験実施計画書に適合した解析対象集団からは除外された。

実薬投与後に薬物動態の評価を少なくとも 1 回受けた 177 名を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.20-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=60) n (%)	Safinamide (100 mg) (N=61) n (%)	Safinamide (350 mg) (N=59) n (%)	Moxifloxacin (40 mg) (N=60) n (%)	Total (N=240) n (%)
Subjects screened					484
Screening failures					244
Subjects non-eligible					218
Subjects randomized	60 (100)	61 (100)	59 (100)	60 (100)	240 (100)
Subjects completed	58 (96.7)	61 (100)	58 (98.3)	58 (96.7)	235 (97.9)
Discontinued	2 (3.3)	0 (0)	1 (1.7)	2 (3.3)	5 (2.1)
Adverse Event(s)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
Lost to Follow-Up	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol Deviation	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (1.3)
Safety population	60 (100)	61 (100)	59 (100)	60 (100)	240 (100)
Pharmacokinetic population	0 (100)	61 (100)	59 (100)	58 (96.7)	177 (73.8)
Per Protocol population	58 (96.7)	61 (100)	58 (98.3)	58 (96.7)	234 (97.9)

Source: CSR Table 5

Note: N = Number of overall subjects, n = Number of subjects affected

2.7.6.20.2.2 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 2.7.6.20-2 に示した。

表 2.7.6.20-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=60) n (%)	Safinamide (100 mg) (N=61) n (%)	Safinamide (350 mg) (N=59) n (%)	Moxifloxacin (40 mg) (N=60) n (%)	Total (N=240) n (%)
Age (years)	33.73 (7.21)	34.80 (7.73)	33.15 (8.18)	33.15 (6.99)	33.72 (7.52)
Weight (kg)	72.18 (11.32)	72.26 (10.28)	71.73 (12.91)	71.68 (11.52)	71.96 (11.46)
Height (cm)	173.52 (9.11)	174.15 (8.42)	175.19 (10.31)	173.73 (8.36)	174.14 (9.04)
BMI (kg/m²)	23.91 (2.74)	23.78 (2.58)	23.25 (2.64)	23.64 (2.69)	23.65 (2.66)
Gender					
Male	32 (53.3%)	32 (52.5%)	31 (52.5%)	32 (53.3%)	127 (52.9%)
Female	28 (46.7%)	29 (47.5%)	28 (47.5%)	28 (46.7%)	113 (47.1%)
Race					
White	60 (100.0%)	60 (98.4%)	57 (96.6%)	57 (95.0%)	234 (97.5%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (0.8%)
Asian	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)	4 (1.7%)

Source: CSR Table 6
Note: BMI = Body Mass Index, N = Number of overall subjects, n = Number of subjects affected, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

2.7.6.20.3 心電図の評価

2.7.6.20.3.1 主要評価項目

ANCOVA 解析による、Day 6 における safinamide 100 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較結果を表 2.7.6.20-3 に、safinamide 350 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較結果を表 2.7.6.20-4 に、実薬群（safinamide 100 mg 群、safinamide 350 mg 群、モキシフロキサシン群）とプラセボ投与群の QTcF 間隔の比較結果を図 2.7.6.20-1 に示した。

主要解析（ANCOVA）の結果、safinamide 100 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の差の両側 90%CI の上限は、11 測定時点全てで 10 msec 未満であり、この閾値を上回る QTcF 間隔延長作用はないことが示された。safinamide 100 mg 群のプラセボ群との差は測定時点全てで僅かに負となり、safinamide の僅かな QT 間隔短縮作用が示唆された。safinamide 100 mg 群の QTcF 間隔は投与 1 時間後に最小値となり、投与 1 時間後のプラセボ群との差は−5.35 msec（両側 90%CI：−7.76～−2.94 msec）と最も顕著であった。

副次解析の ANCOVA 解析の結果、safinamide 350 mg 群におけるプラセボ群との差の点推定値は一貫して負の値を示し、その程度は測定時点全てで safinamide 100 mg 投与群より大きく、投与 1 時間後のプラセボ群との差は−15.5 msec であった（両側 90%CI：−17.8～−13.2 msec）。

時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量における実薬群とプラセボ群との差に関する ANOVA 解析の結果でも、主要解析の ANCOVA 解析の結果と一貫した結果が得られた。

表 2.7.6.20-3 Day 6 における safinamide 100 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較（ANCOVA）（安全性解析対象集団）

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

Source: CSR Table 7

表 2.7.6.20-4 Day 6 における safinamide 350 mg 群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較（ANCOVA）（安全性解析対象集団）

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

Source: CSR Table 8

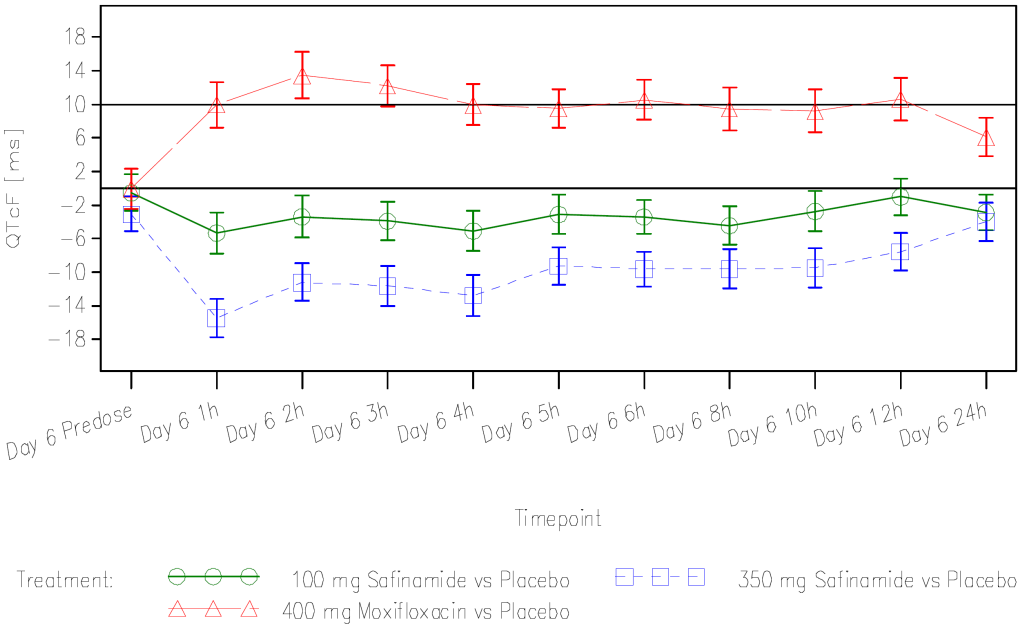


図 2.7.6.20-1 外国人健康成人男女を対象とした Day 6 における実薬群とプラセボ群の QTcF 間隔の差の点推定値及び両側 90%CI（安全性解析対象集団）

Source: CSR Figure 4

ANCOVA 解析により、プラセボ群とモキシフロキサシン群の QTcF 間隔の平均値を比較した結果を表 2.7.6.20-5 に示した。

両側 96.6%CI の下限は 3 測定時点全てで 5 msec を超えており、本試験は QTc 間隔への影響を検出するために十分な感度を有することが確認された。

表 2.7.6.20-5 Day 6 におけるモキシフロキサシン群とプラセボ群の QTcF 間隔の比較（ANCOVA）（安全性解析対象集団）

測定時点	最小二乗幾何平均値の差の推定値（モキシフロキサシン群 − プラセボ群）(msec)	96.6%CI (msec)	p 値
投与 1 時間後	10.0	(6.5, 13.5)	< 0.001
投与 2 時間後	13.5	(9.9, 17.0)	< 0.001
投与 4 時間後	10.0	(6.8, 13.1)	< 0.001

Source: CSR Table 9

QTcF 間隔のカテゴリ解析結果を表 2.7.6.20-6 に示した。

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

Safinamide の QT 間隔短縮作用を検討するため、QTcF 間隔のカテゴリ解析について、post-hoc 解析を実施した。治験薬投与後に QTcF 間隔が 320 msec 未満となった被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。治験薬投与後の QTcF 間隔が 320 msec 以上～350 msec 未満であった被験者は、safinamide 100 mg 群の 3 名（4.9%）、safinamide 350 mg 群の 6 名（10.2%）、モキシフロキサシン群

の 1 名（1.7%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。4 名（1.7%）は治験薬投与前における QTcF 間隔が 320 msec 以上～350 msec 未満であった。

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

表 2.7.6.20-6 QTcF 間隔のカテゴリ解析結果（安全性解析対象集団）

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

Source: CSR Table 10

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

2.7.6.20.3.2 副次評価項目

QTcI 間隔、QTcB 間隔及び QT 間隔（絶対値）に関する ANCOVA の結果は、QTcF 間隔の ANCOVA の結果と同様であった。

ANCOVA 解析による、Day 6 における safinamide 群とプラセボ群の心拍数及び RR 間隔の比較結果を表 2.7.6.20-7 に、Day 6 における実薬群とプラセボ群の比較結果を図 2.7.6.20-2 に示した。

心拍数は臨床用量の safinamide による影響を受けなかった。臨床用量を大きく超える safinamide を投与した safinamide 350 mg 群では、心拍数への僅かな影響（2～3 拍/分の増加）が認められたが、この影響に臨床的意義はなかった。

表 2.7.6.20-7 Day 6 における safinamide 群とプラセボ群の心拍数及び RR 間隔の比較（ANCOVA）（安全性解析対象集団）

測定時点	心拍数（拍/分）			RR 間隔（msec）		
	最小二乗幾何平均値の差の推定値	90%CI	p 値	最小二乗幾何平均値の差の推定値	90%CI	p 値
safinamide 100 mg 群 − プラセボ群						
投与前	−0.04	(−1.55, 1.46)	0.963	−3.68	(−28.92, 21.57)	0.810
投与 1 時間後	−1.22	(−2.74, 0.30)	0.186	23.39	(−2.94, 49.72)	0.143
投与 2 時間後	1.06	(−0.30, 2.43)	0.198	−21.01	(−45.39, 3.36)	0.156
投与 3 時間後	0.20	(−1.16, 1.55)	0.809	−5.68	(−30.27, 18.92)	0.703
投与 4 時間後	0.62	(−0.84, 2.08)	0.482	−13.79	(−38.50, 10.93)	0.357
投与 5 時間後	0.11	(−1.38, 1.60)	0.899	−2.82	(−23.37, 17.73)	0.820
投与 6 時間後	−0.14	(−1.56, 1.29)	0.875	3.94	(−16.80, 24.68)	0.753
投与 8 時間後	0.66	(−0.70, 2.02)	0.422	−9.32	(−30.29, 11.65)	0.463
投与 10 時間後	−0.10	(−1.73, 1.54)	0.923	1.66	(−23.92, 27.24)	0.914
投与 12 時間後	0.05	(−1.52, 1.62)	0.960	−6.53	(−32.84, 19.78)	0.681
投与 24 時間後	0.37	(−0.97, 1.71)	0.647	−4.29	(−25.98, 17.40)	0.743
safinamide 350 mg 群 − プラセボ群						
投与前	−0.15	(−1.52, 1.23)	0.861	−2.36	(−25.86, 21.14)	0.868
投与 1 時間後	1.07	(−0.30, 2.44)	0.200	−16.70	(−41.06, 7.66)	0.258
投与 2 時間後	2.96	(1.55, 4.37)	< 0.001	−50.28	(−75.72, −24.83)	0.001
投与 3 時間後	3.06	(1.68, 4.43)	< 0.001	−52.44	(−76.57, −28.31)	< 0.001
投与 4 時間後	2.47	(1.11, 3.83)	0.003	−43.17	(−66.32, −20.03)	0.002
投与 5 時間後	1.80	(0.44, 3.16)	0.030	−28.41	(−47.59, −9.23)	0.016
投与 6 時間後	1.61	(0.24, 2.99)	0.054	−25.74	(−46.06, −5.42)	0.038
投与 8 時間後	1.38	(−0.10, 2.86)	0.125	−20.48	(−44.37, 3.42)	0.158
投与 10 時間後	1.27	(−0.19, 2.73)	0.153	−21.55	(−44.89, 1.79)	0.129
投与 12 時間後	1.34	(−0.11, 2.80)	0.128	−23.44	(−48.28, 1.40)	0.120
投与 24 時間後	1.17	(−0.25, 2.58)	0.174	−20.02	(−41.76, 1.73)	0.130

Source: CSR Table 11

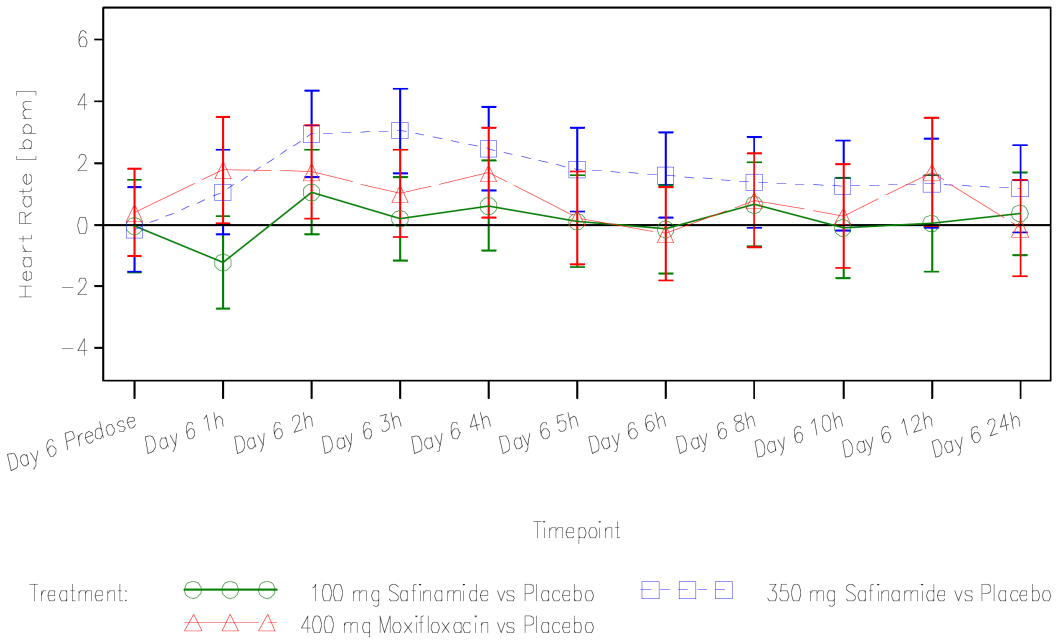


図 2.7.6.20-2 外国人健康成人男女を対象とした Day 6 における実薬群とプラセボ群との心拍数の差の点推定値及び両側 90%CI（安全性解析対象集団）

Source: CSR Figure 5

ANCOVA 解析による、Day 6 における safinamide 群とプラセボ群の QRS 間隔及び PR 間隔の比較結果を表 2.7.6.20-8 に、Day 6 における safinamide 群とプラセボ群の QRS 間隔のベースラインからの変化量を図 2.7.6.20-3 に、PR 間隔のベースラインからの変化量を図 2.7.6.20-4 に示した。

Safinamide 100 mg 及び 350 mg 群のいずれの投与群でも QRS 間隔を指標とした心室内伝導への影響は認められなかった。

モキシフロキサシン群及び safinamide 350 mg 群で軽度の PR 間隔短縮（いずれの群も 4 msec 未満）が認められたが、この短縮が治験薬によるものであったとしても、短縮の程度に臨床的意義はなかった。

表 2.7.6.20-8 Day 6 の safinamide 群とプラセボ群の QRS 間隔及び PR 間隔の比較（ANCOVA）（安全性解析対象集団）

測定時点	QRS 間隔（msec）			PR 間隔（msec）		
	最小二乗幾何平均値の差の推定値	90%CI	p 値	最小二乗幾何平均値の差の推定値	90%CI	p 値
safinamide 100 mg 群 − プラセボ群						
投与前	−0.05	(−0.52, 0.42)	0.859	−0.64	(−2.91, 1.63)	0.641
投与 1 時間後	0.13	(−0.43, 0.68)	0.709	−0.11	(−2.60, 2.38)	0.942
投与 2 時間後	0.05	(−0.38, 0.47)	0.858	0.75	(−1.25, 2.75)	0.535
投与 3 時間後	−0.14	(−0.62, 0.34)	0.633	−0.07	(−2.14, 2.00)	0.957
投与 4 時間後	−0.13	(−0.60, 0.35)	0.662	0.05	(−2.12, 2.22)	0.968
投与 5 時間後	0.25	(−0.21, 0.70)	0.369	0.00	(−1.95, 1.95)	0.997
投与 6 時間後	−0.04	(−0.49, 0.42)	0.895	−0.35	(−2.13, 1.44)	0.746
投与 8 時間後	−0.31	(−0.79, 0.18)	0.303	0.02	(−2.27, 2.31)	0.987
投与 10 時間後	−0.38	(−0.89, 0.14)	0.225	0.07	(−2.23, 2.38)	0.958
投与 12 時間後	−0.07	(−0.59, 0.44)	0.813	−0.32	(−2.48, 1.84)	0.808
投与 24 時間後	0.22	(−0.21, 0.64)	0.394	−0.31	(−2.36, 1.74)	0.801
safinamide 350 mg 群 − プラセボ群						
投与前	−0.06	(−0.47, 0.35)	0.823	−2.87	(−5.56, −0.18)	0.079
投与 1 時間後	0.08	(−0.44, 0.61)	0.789	−0.59	(−2.92, 1.74)	0.674
投与 2 時間後	−0.01	(−0.45, 0.43)	0.976	−1.65	(−4.02, 0.72)	0.251
投与 3 時間後	−0.12	(−0.62, 0.38)	0.684	−1.91	(−3.87, 0.04)	0.107
投与 4 時間後	0.06	(−0.40, 0.51)	0.837	−3.69	(−5.98, −1.40)	0.009
投与 5 時間後	0.65	(0.16, 1.14)	0.029	−0.06	(−2.20, 2.09)	0.966
投与 6 時間後	0.04	(−0.43, 0.50)	0.900	−1.12	(−3.27, 1.04)	0.392
投与 8 時間後	−0.07	(−0.57, 0.43)	0.816	−1.30	(−3.37, 0.76)	0.298
投与 10 時間後	−0.16	(−0.69, 0.37)	0.616	−2.22	(−4.46, 0.03)	0.104
投与 12 時間後	0.25	(−0.29, 0.78)	0.445	−0.65	(−2.84, 1.54)	0.622
投与 24 時間後	0.13	(−0.37, 0.63)	0.659	−0.40	(−2.45, 1.64)	0.743

Source: CSR Table 12

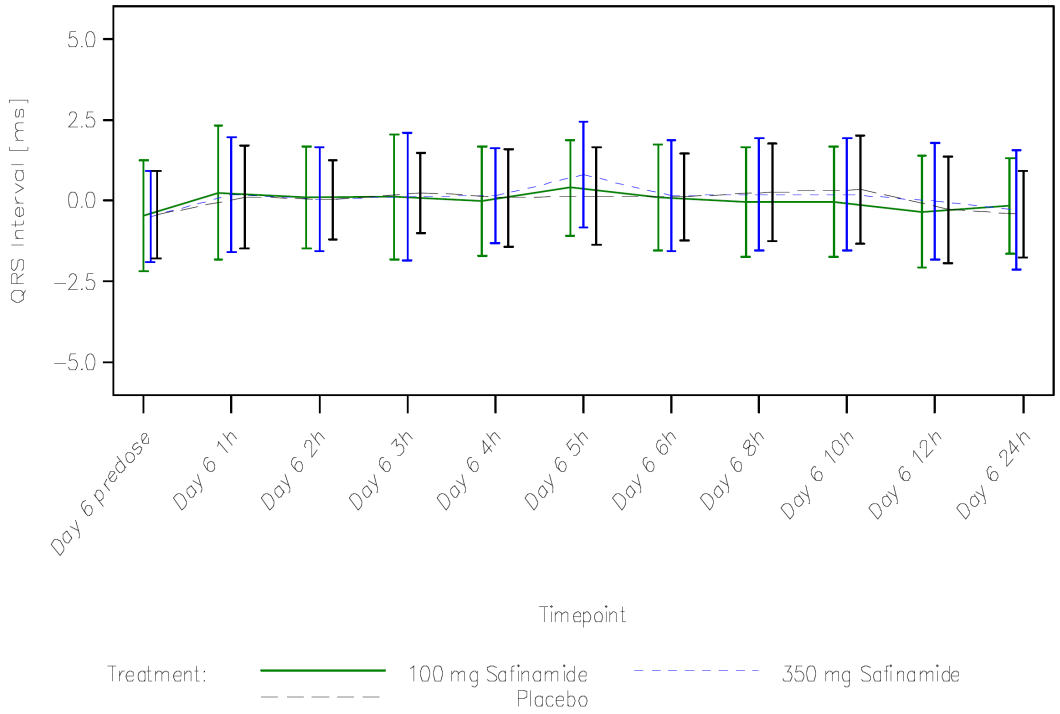


図 2.7.6.20-3 外国人健康成人男女を対象とした Day 6 における safinamide 群とプラセボ群の QRS 間隔のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

Source: CSR Figure 6
平均値 ± 標準偏差

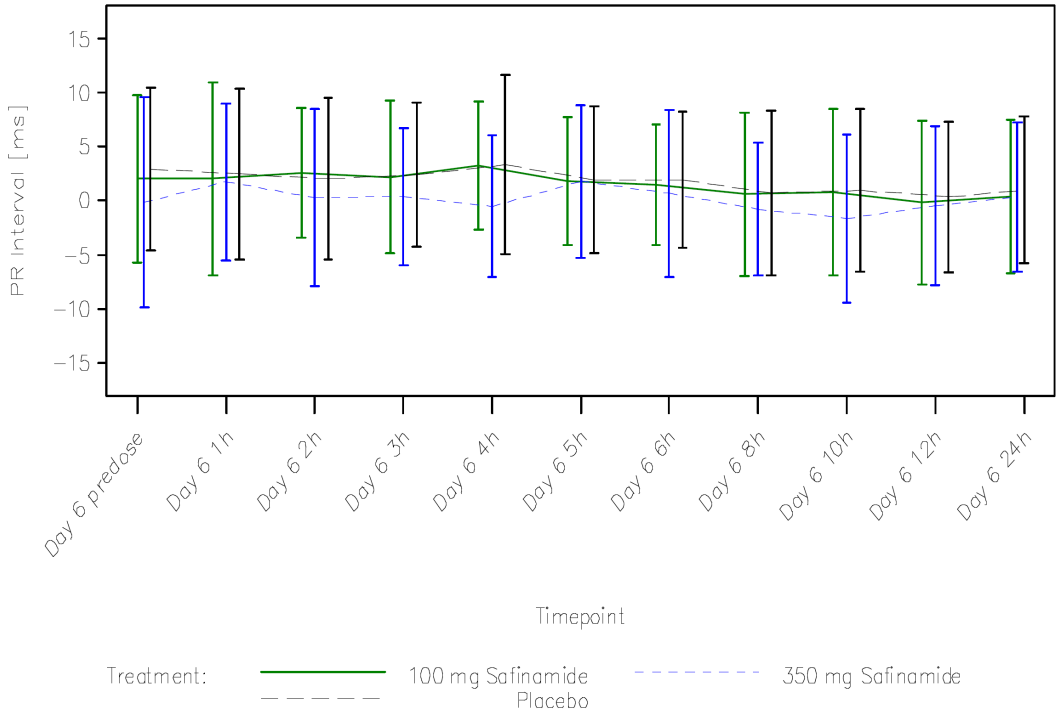


図 2.7.6.20-4 外国人健康成人男女を対象とした Day 6 における safinamide 群とプラセボ群の PR 間隔のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

Source: CSR Figure 7
平均値 ± 標準偏差

心電図評価の結果、治験薬投与下において二相性 T 波及び T 波逆転の孤発性所見が認められた。二相性 T 波は全体で 4 名（1.7%）に認められたが、safinamide 100 mg 群では認められなかった。T 波逆転は全体で 5 名（2.1%）に認められた。U 波は認められなかった。

2.7.6.20.4 薬物動態の評価

2.7.6.20.4.1 Safinamide 及び safinamide 代謝物の血漿中濃度

Safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.20-5 及び図 2.7.6.20-6（対数スケール）に示した。同様に、safinamide 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.20-7 及び図 2.7.6.20-8（対数スケール）に示した。

Safinamide 100 及び 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-9 に示した。

Safinamide 及び safinamide 代謝物の C_{max} 及び曝露量は、これまでの試験で得られた結果と同程度であった。safinamide 100 mg 群に対して 3.5 倍の safinamide を投与した safinamide 350 mg 群では、投与量の増加に応じて safinamide 及び safinamide 代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24} も増加した。定常状態の AUC_{0-24} は、これまでの試験で得られた単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ と同程度であったことから、単回投与及び反復投与にかかわらず薬物動態は一定であることが示された。定常状態には Day 5（投与開始 5 日目）に達した。

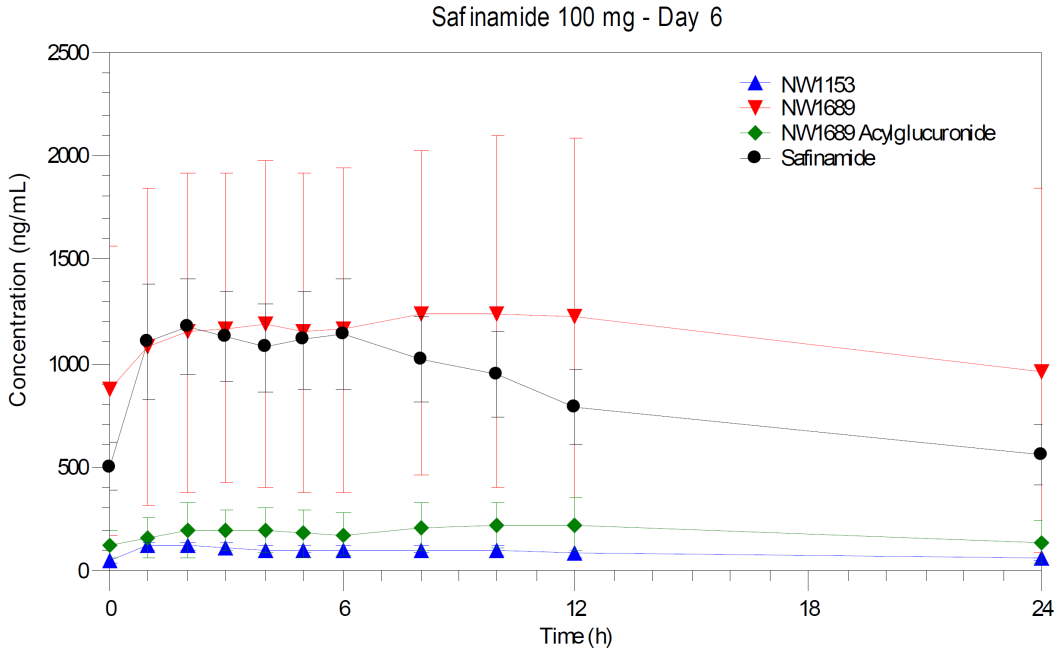


図 2.7.6.20-5 外国人健康成人男女に safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移

Source: CSR Figure 8
平均値 ± 標準偏差

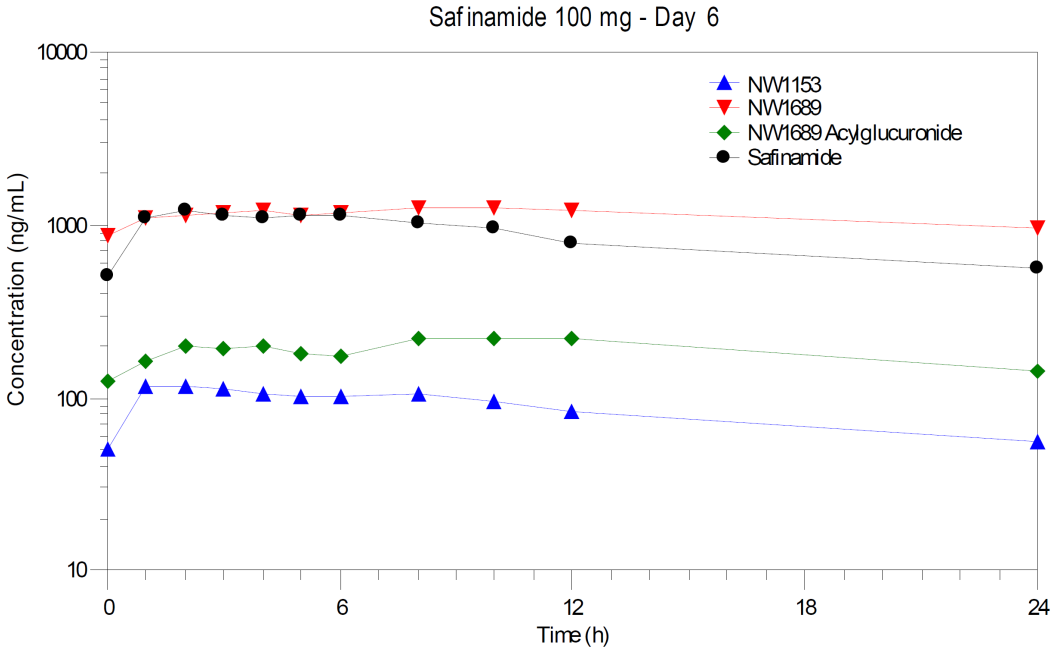


図 2.7.6.20-6 外国人健康成人男女に safinamide 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移（対数スケール）

Source: CSR Figure 9
平均値

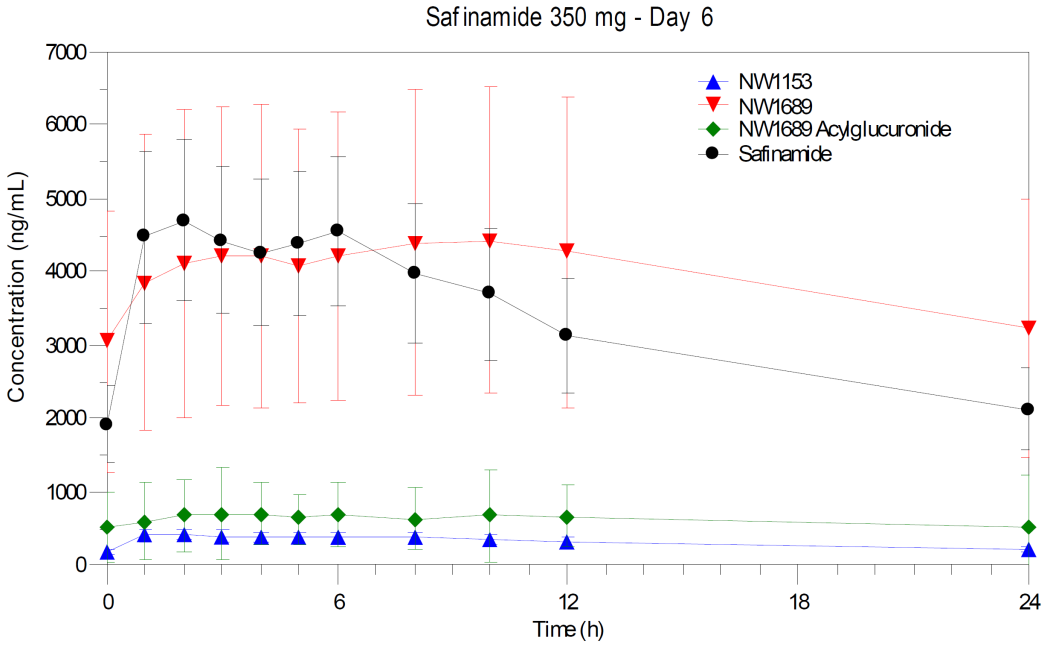


図 2.7.6.20-7 外国人健康成人男女に safinamide 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移

Source: CSR Figure 10
平均値 ± 標準偏差

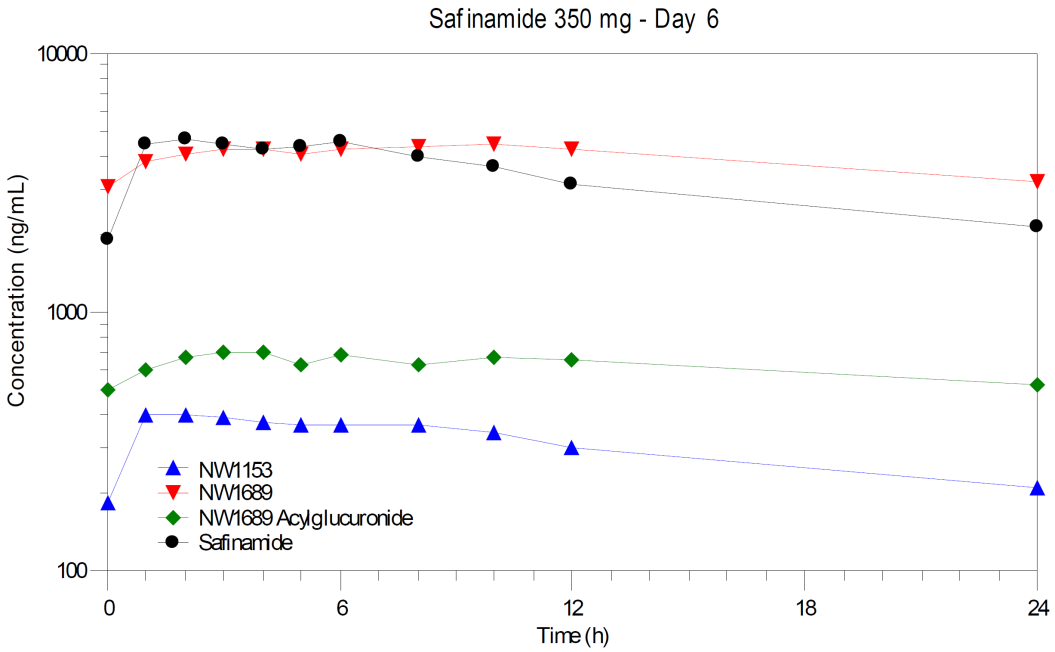


図 2.7.6.20-8 外国人健康成人男女に safinamide 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の safinamide 及び safinamide 代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）の血漿中濃度推移（対数スケール）

Source: CSR Figure 11
平均値

表 2.7.6.20-9 外国人健康成人男女に safinamide 100 及び 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの Day 6 の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	safinamide	NW-1153	NW-1689	NW-1689 AG
safinamide 100 mg 投与群（N = 61）					
t_{max}	hr	2.1 (1.1 - 8.0)	1.3 (1.1 - 8.0)	8.0 (2.1 - 24.0)	8.0 (0.0 - 12.0)
C_{max}	ng/mL	1234 (20.8) 703 - 2120	121.2 (18.0) 64.1 - 166	1149 (49.5) 481 - 6170	297.7 (41.6) 89.2 - 738
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	19811 (21) 11733 - 33108	2000 (18) 1167 - 2660	23274 (54) 9727 - 138730	3787 (63) 473 - 10711
C_{pre}	ng/mL	489.6 (21.6) 321 - 916	49.4 (19.8) 31.0 - 68.2	730.8 (57.8) 294 - 4700	120[a)] 0 - 334
safinamide 350 mg 投与群（N = 58）					
t_{max}	hr	2.1 (1.1 - 6.0)	2.1 (1.1 - 12.0)	8.0 (1.2 - 12.0)	4.6 (0.0 - 24.0)
C_{max}	ng/mL	4887 (22.3) 2920 - 7550	416.9 (19.3) 248 - 616	4309 (44.0) 1780 - 12700	1021 (58.5) 292 - 4854
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	77257 (23) 48503 - 132378	7136 (20) 4288 - 10762	85932 (45) 34601 - 272963	11968 (72) 2116 - 51673
C_{pre}	ng/mL	1849 (29.6) 595 - 3670	176.6 (24.9) 61.1 - 279	2671 (53.7) 1060 - 9390	437.5[a)] 0 - 2762

Source: CSR Table 13
C_{max}、AUC_{0-24}、C_{pre}：幾何平均値（幾何変動係数%）及び範囲（最小値 - 最大値）、t_{max}：中央値及び範囲（最小値 - 最大値）
a) C_{pre} について幾何変動係数及び幾何平均値を算出できなかったため、中央値のみを示した。

2.7.6.20.4.2 血漿中モキシフロキサシン濃度

モキシフロキサシン 400 mg を Day 6 に単回経口投与したときの投与 24 時間後までの血漿中モキシフロキサシン濃度推移を図 2.7.6.20-9 及び図 2.7.6.20-10（対数スケール）に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-10 に示す。

本試験で得られたモキシフロキサシン単回投与後のモキシフロキサシンの薬物動態プロファイルは、公表データ（Bayer. Avelox 400 mg film-coated tablets: SmPC. 1-14. 2006. Berkshire）と一致していた。

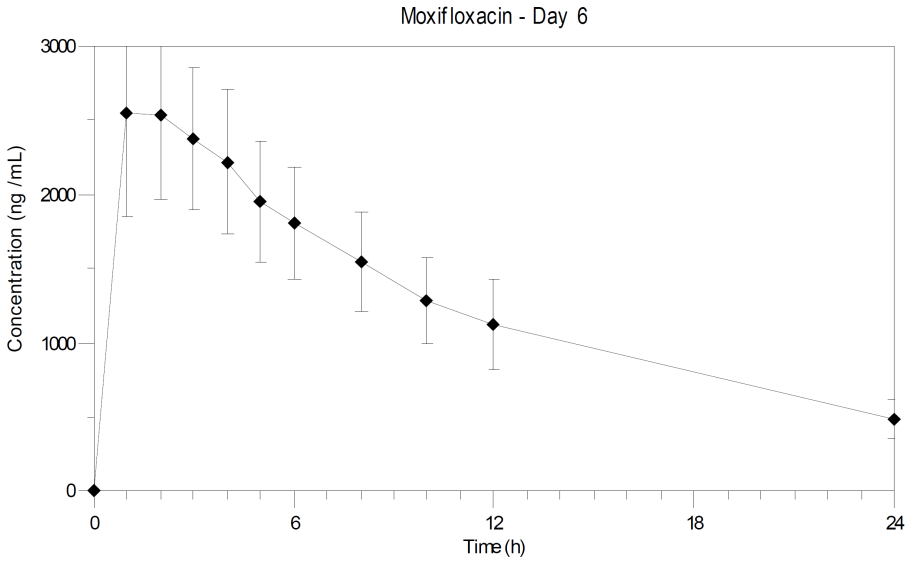


図 2.7.6.20-9 外国人健康成人男女にモキシフロキサシン 400 mg を Day 6 に単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシン濃度推移

Source: CSR Figure 12
平均値 ± 標準偏差

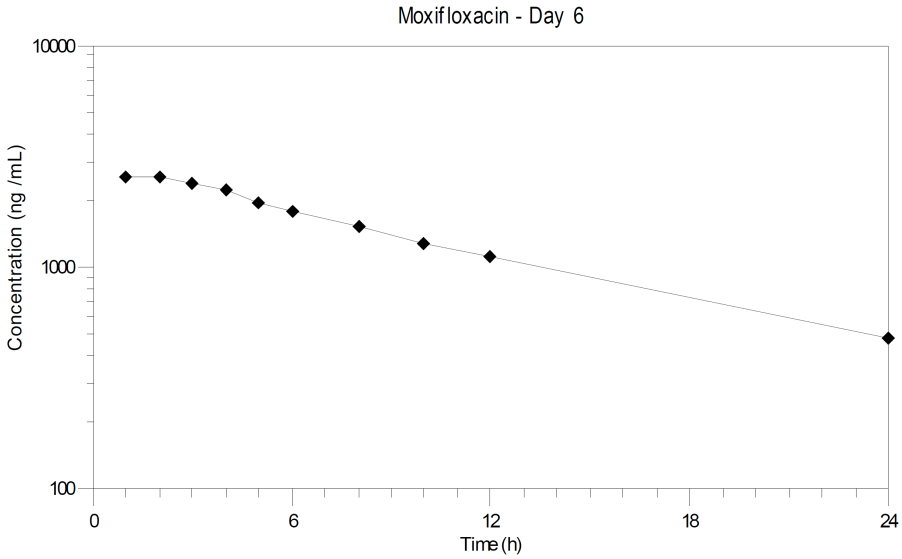


図 2.7.6.20-10 外国人健康成人男女にモキシフロキサシン 400 mg を Day 6 に単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシン濃度推移（対数スケール）

Source: CSR Figure 13
平均値

表 2.7.6.20-10 外国人健康成人男女にモキシフロキサシン 400 mg を Day 6 に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	モキシフロキサシン群（N = 58）
t_{max}	hr	1.2 (1.0 - 12.0)
C_{max}	ng/mL	2726 (20.7); 1700 - 4160
AUC_{0-24}	ng·hr/mL	29475 (18); 21327 - 48631
C_{pre}	ng/mL	NC

Source: CSR Table 14

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

2.7.6.20.4.3 薬物動態と薬力学の関係

Safinamide 投与後の QTcF 間隔におけるプラセボ群との差（平均値）と平均血漿中 safinamide 濃度の関係を図 2.7.6.20-11 に示した。

血漿中 safinamide 濃度とプラセボで調整した QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の関係を図 2.7.6.20-12 に、血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔΔQTcF の関係を図 2.7.6.20-13 に示した。

QTcF 間隔と血漿中 safinamide 濃度の関係を図示した図 2.7.6.20-11 及び図 2.7.6.20-12 より、QTcF 間隔短縮作用と血漿中 safinamide 濃度との相関が示唆された。また、Garnett のランダム係数モデルを用いて解析した結果、ΔΔQTcF の血漿中 safinamide 濃度に対する傾きは−0.00291 であり、統計学的に有意であった。

モキシフロキサシンでは、血漿モキシフロキサシン濃度の上昇に従って QTcF 間隔の平均値が増加し、予測どおりの結果が示された。

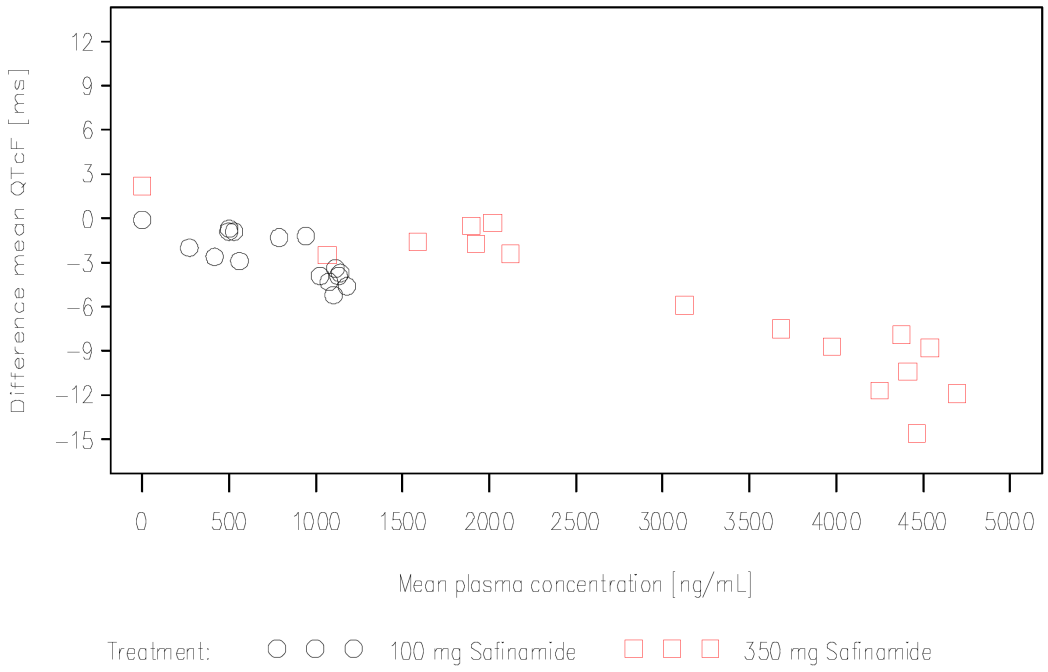


図 2.7.6.20-11 Safinamide 投与後の QTcF 間隔におけるプラセボ群との差（平均値）と平均血漿中 safinamide 濃度の関係（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 14.5.3.4

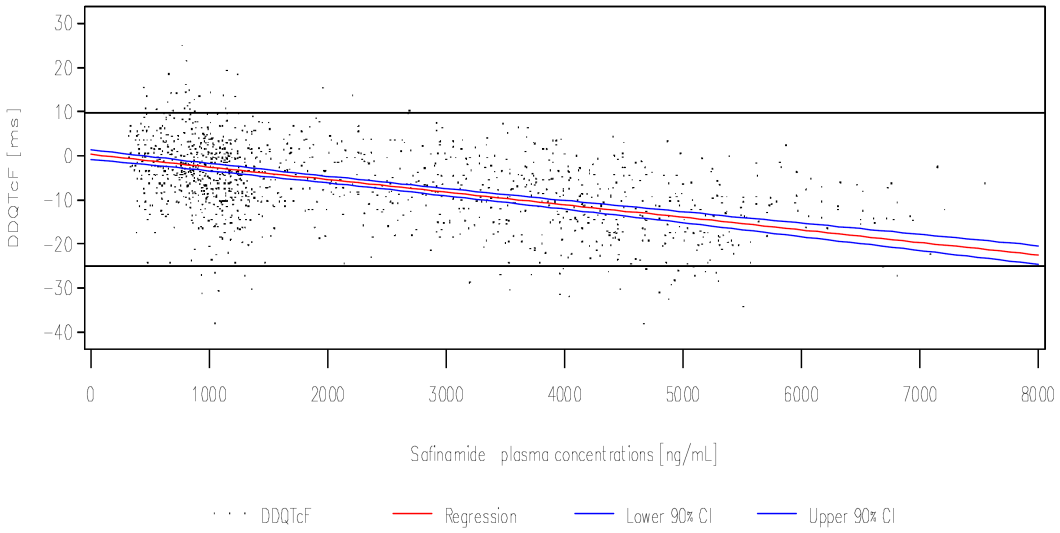


図 2.7.6.20-12 血漿中 safinamide 濃度と ΔΔQTcF の関係（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 14

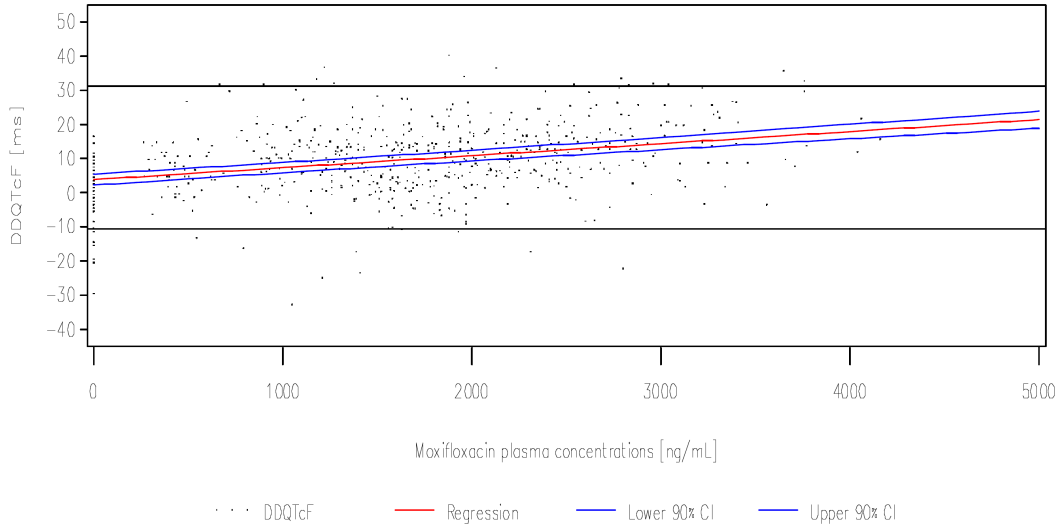


図 2.7.6.20-13 血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔΔQTcF の関係

Source: CSR Figure 15

2.7.6.20.4.4 CYP3A4 誘導作用の評価

Safinamide の CYP3A4 誘導作用の有無を検討した ANOVA 解析の結果を表 2.7.6.20-11 に示す。

ベースラインからの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比のプラセボ群に対する比は、safinamide 100 mg 群が 1.11 倍、safinamide 350 mg 群が 1.08 倍であり、safinamide は CYP3A4 を誘導しないことが示された。

表 2.7.6.20-11 CYP3A4 誘導作用：ベースラインからの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比の変化（ANOVA）

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

Source: CSR Table 15
単位：倍
対数変換後の値を用いて ANOVA 解析を実施し、得られた結果を逆対数値で示した。

2.7.6.20.5 安全性の評価

2.7.6.20.5.1 有害事象

治験薬の投与を 1 回以上受けた 240 名を安全性解析対象集団とした。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 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 2.7.6.20-12 に示した。

表 2.7.6.20-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	safinamide 100 mg 群	safinamide 350 mg 群	モキシフロキサシン群	全体
安全性解析対象被験者数	60	61	59	60	240
有害事象発現被験者数（%）	25 (41.7)	16 (26.2)	16 (27.1)	27 (45.0)	84 (35.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	15 (25.0)	11 (18.0)	11 (18.6)	10 (16.7)	47 (19.6)
死亡被験者数（%）	0	0	0	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	2 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)
重度の有害事象発現被験者数（%）	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (1.3)
有害事象による中止被験者数（%）	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)

Source: CSR Table 16, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, Listing 14.3.2.2, Listing 14.3.2.3, Section 12.1.1
発現率(%) = 発現被験者数/安全性解析対象被験者数 × 100

2.7.6.20.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

程度別有害事象の要約を表 2.7.6.20-15 に示した。

2.7.6.20.5.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.20.5.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.20-13 に示した。

表 2.7.6.20-13 重篤な有害事象の一覧

投与群	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（日）	持続期間（日）
プラセボ	[redacted]	白人	女	[redacted]	外傷性脳損傷	なし	中等度	該当なし、併用薬	回復	9	7
	[redacted]	白人	男	[redacted]	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	なし	重度	該当なし	回復	18	22

Source: CSR Listing 14.3.2.2
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.20.5.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した 1 名の一覧を表 2.7.6.20-14 に示した。

表 2.7.6.20-14 有害事象により中止した被験者の一覧

投与群	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（日）	持続期間（日）
プラセボ	[redacted]	白人	女	[redacted]	胃腸炎	なし	中等度	投与中止、試験中止	回復	3	3

Source: CSR Listing 14.3.2.3, Table 14.3.1.2
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.20.5.2 臨床検査

後観察期に CK の平均値の上昇が認められ、プラセボ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）の変化は臨床的に意義があると判断され、重篤な有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告された。これ以外に臨床検査値の平均値に臨床的に意義のある変化はみられなかった。また、臨床検査値の平均値及びベースラインからの変化量は、全ての測定時点でいずれの投与群も同程度であり、シフトテーブルを用いた評価でも臨床検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.20.5.3 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の平均値に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

一部の被験者に孤発性の基準値外（下回る又は超える）の収縮期血圧及び拡張期血圧が認められた。2 名（プラセボ群及びモキシフロキサシン群の各 1 名）の血圧低下が治験担当医師により臨床的に意義があると判断され、有害事象として報告された。いずれの事象も軽度の起立性低血圧であった。

2.7.6.20.6 まとめ

Thorough QT/QTc 試験である本試験において、臨床用量の safinamide 100 mg 及び臨床用量を大きく超える safinamide 350 mg を投与した結果、10 msec 以上の QTcF 間隔延長作用はないことが示された。

モキシフロキサシンの QTcF 間隔への作用は予測範囲内であり、本試験は規制当局が要求する QTc 間隔への影響を検出するための十分な感度を有することが確認された。

Safinamide は QTcF 間隔を短縮した。Safinamide の QTcF 間隔短縮作用は、safinamide の投与量及び血漿中濃度に相関した。しかし、QT 間隔短縮作用の程度は小さく、QT 間隔短縮作用は safinamide 100 及び 350 mg のいずれの投与量においても臨床的意義はないと評価された。

Safinamide は CYP3A4 を誘導しないことが示された。

全般的に、safinamide 100 及び 350 mg の忍容性は良好であった。よくみられた有害事象（全体で4%以上に発現）は、頭痛、浮動性めまい、悪心及び鼻咽頭炎であった。有害事象の種類及び重症度は全ての投与群で同様であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の 2 名に各 1 件（外傷性脳損傷、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）認められた。外傷性脳損傷は自動車事故によるものであった。後観察期に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、激しい運動によるものであった。いずれの事象も治験薬との因果関係を否定された。プラセボ群の 1 名が中等度の胃腸炎により試験を中止した。本有害事象と治験薬との因果関係は否定された。全般的に、臨床検査値及びバイタルサイン測定値に safinamide 投与に関連した臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.20.7 付録

表 2.7.6.20-15 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	プラセボ群				safinamide 100 mg 群				safinamide 350 mg 群				モキシフロキサシン群			
	N = 60				N = 61				N = 59				N = 60			
	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	25 (41.7)	23 (38.3)	6 (10.0)	1 (1.7)	16 (26.2)	14 (23.0)	3 (4.9)	0	16 (27.1)	14 (23.7)	4 (6.8)	1 (1.7)	27 (45.0)	23 (38.3)	7 (11.7)	1 (1.7)
神経系障害	12 (20.0)	12 (20.0)	1 (1.7)	0	11 (18.0)	9 (14.8)	2 (3.3)	0	9 (15.3)	8 (13.6)	2 (3.4)	0	22 (36.7)	16 (26.7)	6 (10.0)	1 (1.7)
頭痛	7 (11.7)	7 (11.7)	0	0	8 (13.1)	7 (11.5)	1 (1.6)	0	7 (11.9)	6 (10.2)	1 (1.7)	0	12 (20.0)	10 (16.7)	2 (3.3)	0
浮動性めまい	6 (10.0)	6 (10.0)	1 (1.7)	0	3 (4.9)	3 (4.9)	0	0	3 (5.1)	3 (5.1)	1 (1.7)	0	10 (16.7)	6 (10.0)	4 (6.7)	1 (1.7)
傾眠	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トンネル状視野	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	4 (6.7)	4 (6.7)	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	4 (6.8)	4 (6.8)	0	0	7 (11.7)	7 (11.7)	1 (1.7)	0
悪心	3 (5.0)	3 (5.0)	0	0	0	0	0	0	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	5 (8.3)	5 (8.3)	0	0
嘔吐	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	0
下痢	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (11.7)	6 (10.0)	2 (3.3)	0	4 (6.6)	4 (6.6)	0	0	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
鼻咽頭炎	4 (6.7)	4 (6.7)	1 (1.7)	0	4 (6.6)	4 (6.6)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
胃腸炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	3 (5.0)	3 (5.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0
疲労	3 (5.0)	3 (5.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.3)	5 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
四肢痛	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
関節痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.20-15 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群				safinamide 100 mg 群				safinamide 350 mg 群				モキシフロキサシン群			
	N = 60				N = 61				N = 59				N = 60			
	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 (%)
臨床検査	2 (3.3)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0
起立血圧	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
外傷性脳損傷	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
多汗症	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0

Source: CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.21 IPAS-268 試験（5.3.4.1-02）（参考資料）

治験の標題	Evaluation of pressor response to tyramine challenge test in healthy subjects given NW-1015 and placebo
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals SpA
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

2.7.6.21.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男性を対象として、safinamide 2.0 mg/kg を単回経口投与したときのチラミン（静脈内投与）の昇圧作用に対する safinamide の昇圧増強作用をプラセボと比較する。

治験デザイン

単施設、プラセボ対照、2 期、非盲検試験

本試験は 14 日間のスクリーニング期及び 2 つの投与期（第 I 期及び II 期：各 2 日間）で構成された。各投与期の間は少なくとも 3 日間の休薬期間を設けた。

第 I 期の Day 1 にプラセボを単回経口投与し、第 II 期の Day 1 に NW-1015（safinamide）2.0 mg/kg を単回経口投与した。各期の治験薬投与 3 時間後にチラミンの投与を開始し、チラミン負荷時の収縮期血圧の昇圧作用を評価（チラミン負荷試験）した。チラミンによる昇圧作用の回復（血圧の上昇がベースラインから 5 mmHg 以下）に応じて、約 15 分間隔でチラミン 0.5、1.0、2.0、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0 mg を静脈内投与することとした。収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を示すチラミンの用量（Tyr30）に基づき、safinamide による昇圧増強作用をプラセボと比較した。

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

治験薬／製造番号

治験薬：

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]
Safinamide 10 mg カプセルに対するプラセボカプセル／ロット番号 [redacted]
Safinamide 50 mg カプセルに対するプラセボカプセル／ロット番号 [redacted]

チラミン：

チラミン塩酸塩 167.7 mg　バイアル入り静脈内投与用製剤／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

- 治験薬

  各期の Day 1 の朝の空腹時（12 時間以上絶食後）に、以下の治験薬を投与した。

  - 第 I 期：プラセボを単回経口投与した。
  - 第 II 期：safinamide 2.0 mg/kg を単回経口投与した。

- チラミン負荷

  チラミンによる昇圧作用の回復（血圧の上昇がベースラインから 5 mmHg 以下）に応じて、約 15 分間隔でチラミン 0.5、1.0、2.0、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0 mg を静脈内にボーラス投与した。なお、収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上上昇した時点でチラミンの投与を終了した。

- チラミンに関する食事制限

  試験開始 3 日前から試験終了時まで、熟成チーズ、鶏レバー、醤油、大豆製品、ザウアークラウト、赤ワインの摂取を禁止した。

- 一般的食事制限

  チラミン負荷試験の 12 時間前からチラミン負荷試験の終了時まで絶食した。治験薬服薬時の水の摂取を除き、治験薬の投与 1 時間前から 2 時間後まで飲料水の摂取を禁止した。試験期間中、被験者は治験実施計画書に規定された食事を摂取した。

評価項目

薬力学的評価項目：

収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を示すチラミンの用量（Tyr30）に基づき、safinamide の昇圧増強作用をプラセボと比較した。

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

薬力学：

収縮期血圧及び Tyr30 について要約統計量を算出した。対応のある t 検定及び一元配置分散分析（one-way analysis of variance; one-way ANOVA）を用いて、safinamide 投与時とプラセボ投与時の Tyr30 を有意水準 5%で比較した。

安全性：

試験中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、被験者数と割合を各投与時別に要約した。また、臨床検査値異常が認められた被験者数と割合を各投与時別に、治験薬投与開始前後の臨床検査値及びバイタルサインの値を被験者別に要約した。

2.7.6.21.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.21.2.1 被験者の内訳

本試験には 8 名が組み入れられ、全員が試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.21.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

被験者背景を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1 被験者背景

Vol. no.	Initials	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Body Frame
[redacted]		M	[redacted]			Large
		M				Small
		M				Small
		M				Small
		M				Large
		M				Large
		M				Medium
		M				Large
MEAN	//	//	27	174	72	//
SD	//	//	4.2	5.0	8.4	//
CV%	//	//	15.6	2.9	11.7	//
MIN	//	//	22	165	60	//
MAX	//	//	33	180	82	//

Source: CSR Table I

2.7.6.21.3 薬力学の評価

被験者別、投与時別の Tyr30 並びに Tyr30 の各投与時の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.21-2 に示した。

チラミンを連続して静脈内投与した結果、収縮期血圧はチラミンの投与量に比例して上昇した。本試験では、チラミン 5 mg までの投与で、safinamide 投与時に全ての被験者が Tyr30 に達したため、チラミン 5.5 及び 6.0 mg の投与は実施しなかった。全被験者 8 名の Tyr30 の平均値（標準偏差）はプラセボ投与で 4.06 (0.82) mg、safinamide 投与で 4.28 (0.77) mg であった。プラセボ投与時と safinamide 投与時の Tyr30 を比較した結果、8 名中 3 名（被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）の Tyr30 はプラセボ投与時と safinamide 投与時で同じであり、4 名（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）では safinamide 投与時の Tyr30 はプラセボ投与時より高く、1 名（[redacted]）では、safinamide 投与時の Tyr30 はプラセボ投与時より低かった。

表 2.7.6.21-2 被験者別、投与時別の Tyr30 並びに Tyr30 の各投与時の平均値及び標準偏差

	Tyr30（mg）									
被験者番号	[redacted]								平均値	標準偏差
プラセボ投与	4.0	4.5	5.5 a)	3.2 a)	4.5	4.3 a)	3.0	3.5	4.1	0.8
safinamide 投与	4.0	4.7 a)	5.0	4.0	5.0	5.0	3.0	3.5	4.3	0.8

Source: CSR section 12.4

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

Tyr30 の統計解析結果を表 2.7.6.21-3（対応のある t 検定）及び表 2.7.6.21-4（one-way ANOVA）に示した。対応のある t 検定及び one-way ANOVA のいずれの解析でも、プラセボ投与時と safinamide 投与時の Tyr30 に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.21-3 Tyr30 の統計解析結果（対応のある t 検定）

	平均値（標準偏差）		対応のある t 検定 p 値
	プラセボ投与 (N = 8)	safinamide 投与 (N = 8)	
PD_{30}	4.063 (0.819)	4.275 (0.769)	0.2071

Source: CSR Appendix D

表 2.7.6.21-4 Tyr30 の統計解析結果（one-way ANOVA）

	平方和	自由度	平均平方	F 値	p 値
グループ間	0.18	1.00	0.18	0.29	0.6010
誤差	8.83	14.00	0.63	-	-
合計	9.01	15.00	-	-	-

Source: CSR Appendix D

2.7.6.21.4 安全性の評価

2.7.6.21.4.1 有害事象

本試験では有害事象は認められなかった。

2.7.6.21.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

該当なし

2.7.6.21.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.21.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.21.4.1.4 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。

2.7.6.21.4.2 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ず、有害事象と判断された異常値もなかった。

2.7.6.21.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインの測定値に、異常値は認められなかった。

心電図

心電図の異常は認められなかった。

2.7.6.21.5 まとめ

本試験では、健康成人男性を対象に safinamide 2.0 mg/kg を単回経口投与し、Tyr30 を指標にチラミン（静脈内投与）の昇圧作用に対する safinamide の昇圧増強作用を検討した。その結果、プラセボ投与時と safinamide 投与時の Tyr30 に有意差は認められなかったことから、モノアミン酸化酵素 A（monoamine oxidase A; MAO-A）阻害作用は認められず、safinamide は 2.0 mg/kg の用量で選択的モノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）阻害剤であることが示された。したがって、本試験で検討した 2.0 mg/kg までの用量で safinamide を投与する場合には、チラミンに関する食事制限は不要である。

本試験期間中、有害事象は認められなかった。

2.7.6.21.6 付録

該当なし

2.7.6.22 CRO-101 試験（5.3.4.1-03）（参考資料）

治験の標題	Pressor effect of oral tyramine during treatment with safinamide
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

2.7.6.22.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男女を対象として、safinamide 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの経口チラミンによる昇圧作用を検討する。

治験デザイン

単施設、非対照、非盲検試験

本試験は、スクリーニング期（Visit 1（Day −14～Day −3）、Visit 2（Day −13～Day −2）、Visit 3（Day −12～Day −1））、投与期（Visit 4（Day 0）、Visit 5（Day 1～Day 6 又は 7））及び最終来院（Day 7 又は 8）で構成された。本試験では、空腹時にチラミンを経口投与し、チラミンによる収縮期血圧のベースラインからの昇圧作用を評価した（チラミン負荷試験）。収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を示すチラミンの用量又は拡張期血圧が 100 mg に達したときのチラミンの用量を Tyr30 と定義した。

Visit 1 で被験者の適格性を評価した。Visit 2 でチラミン 200 mg を投与し、ベースラインからの収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 未満であった被験者に、Visit 3 でチラミン 400 mg を投与した。一方、Visit 2 で収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 以上であった被験者には Visit 3 でチラミン 100 mg を投与した。Visit 2 及び Visit 3 のチラミン負荷試験の結果、収縮期血圧の上昇がチラミン 200 mg 投与で 30 mmHg 未満、かつチラミン 400 mg 投与で 30 mmHg 以上であった被験者を「チラミン 400 mg レスポンダー」、収縮期血圧の上昇がチラミン 200 mg 投与で 30 mmHg 以上、かつチラミン 100 mg 投与で 30 mmHg 未満であった被験者を「チラミン 200 mg レスポンダー」とし、これらの被験者を本試験に組み入れた。なお、経口チラミンによる昇圧作用の被験者間変動を最小にするため、Visit 3 のチラミン 400 mg 投与で収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 未満の被験者、及び Visit 3 のチラミン 100 mg 投与で収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 以上の被験者を本試験から除外した。

Visit 5 では、チラミン 400 mg レスポンダーには Day 1 から Day 7 までの 7 日間、チラミン 200 mg レスポンダーには Day 1 から Day 6 までの 6 日間、治験薬（safinamide 300 mg）を 1 日 1 回反復経口投与した。Day 5 からチラミンの投与を開始し、チラミン 400 mg レスポンダーには Day 7 まで、チラミン 200 mg レスポンダーには Day 6 まで、safinamide 投与 2 時間後にチラミン 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回漸増投与した。なお、収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上上昇した場合には、その時点でチラミン及び safinamide の投与を終了した。

また、Visit 2 又は Visit 3 に自転車型トレーニング機器を用いて運動負荷試験を実施した。負荷量 30 ワットから開始し、以下のいずれかに該当するまで 2 分間隔で 30 ワットずつ負荷量を増大させた。

・収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上上昇

- 拡張期血圧が 100 mmHg
- 心拍数がベースラインから 20%超上昇

診断及び主要な選択・除外基準

対象

スクリーニング期のチラミン負荷試験でチラミン 200～400 mg のレスポンダーである 45 歳から 65 歳の健康成人男女

目標被験者数

20 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

治験薬：

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

チラミン：

チラミン 50 mg カプセル／ロット番号 [redacted]

チラミン 100 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

- 治験薬

  朝の空腹時（12 時間絶食後）に、safinamide 50 mg カプセル 6 カプセルを用いて、safinamide 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。Safinamide の投与期間は、チラミン 400 mg レスポンダーは Day 1 から Day 7 までの 7 日間、チラミン 200 mg レスポンダーは Day 1 から Day 6 までの 6 日間とした。なお、収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上上昇した場合には、その時点で safinamide の投与を終了した。

- チラミン負荷

  チラミン 50 又は 100 mg カプセルを用いて、以下の用量でチラミンを空腹時に経口投与し、チラミン負荷試験を実施した。

  - Visit 2：チラミン 200 mg を投与した。
  - Visit 3 : Visit 2 でベースラインからの収縮期血圧の上昇が 30 mmHg 以上であった被験者にはチラミン 100 mg を投与し、30 mmHg 未満であった被験者にはチラミン 400 mg を投与した。
  - Visit 5：Day 5 からチラミンの投与を開始し、チラミン 400 mg レスポンダーでは Day 7 まで、チラミン 200 mg レスポンダーでは Day 6 まで、safinamide 投与 2 時間後にチラミンを 1 日 1 回漸増投与した。Day 5、Day 6 及び Day 7 のチラミンの投与量は、それぞれ 50 mg、100 mg 及び 200 mg とした。なお、収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上上昇した場合には、その時点でチラミンの投与を終了した。

- チラミンに関する食事制限

  熟成チーズ（パルメザンチーズ等）、サラミ、そら豆、酵母エキス、醤油等のチラミン含有食品の摂取を禁止した。

・一般的食事制限

Day 1～Day 7（又は Tyr30 に達するまで）の safinamide 投与約 12 時間前から投与 5 時間後まで被験者は絶食し、水以外の飲料の摂取も禁じた。Safinamide 投与 5 時間後及び 12 時間後に標準的な食事が提供された。試験期間中、喫煙、アルコール及びキサンチン含有飲料の摂取を禁じた。

評価項目

薬力学的評価項目：

1) 主要評価項目

・Tyr30

2) 副次評価項目

収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上上昇したときの収縮期血圧又は収縮期血圧の最高値を $SBP_{increment}$ と定義し、以下の項目を評価した。

・収縮期血圧の最高値

・収縮期血圧の時間曲線下面積

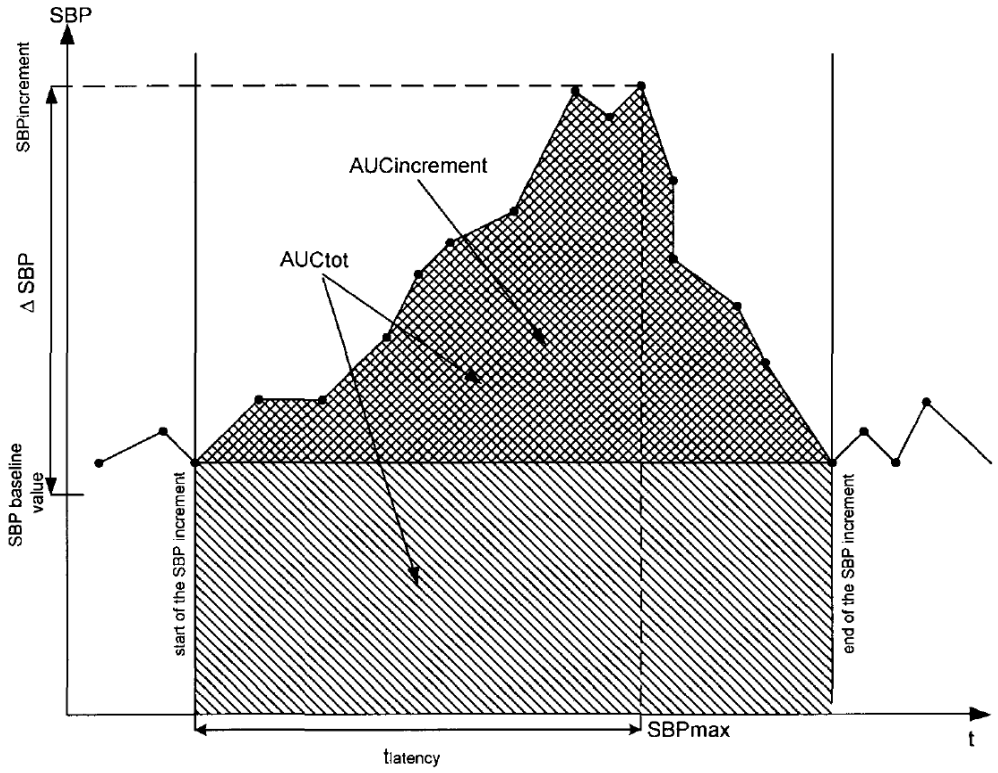
・収縮期血圧が最高値に達するまでの時間（チラミン投与から $SBP_{increment}$ に達するまでの時間：Δt）

・昇圧作用発現までの時間（ベースラインからの収縮期血圧の上昇が認められた時点から $SBP_{increment}$ に達するまでの時間：$t_{latency}$）

・運動負荷時とチラミン+ safinamide 併用投与時における収縮期血圧の昇圧作用の比較

・ベースラインからの収縮期血圧の上昇量（$SBP_{increment}$ − ベースラインの収縮期血圧：ΔSBP）

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



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 20 名を薬力学及び安全性評価の解析対象とした。

薬力学：
各項目について要約統計量を算出した。検定の有意水準は全て 5%（$p < 0.05$）とした。
主要評価項目の Tyr30 について、反復測定による 2 元配置分散分析（two-way analysis of variance; two-way ANOVA）を用いて、チラミン単独投与時とチラミン + safinamide 併用投与時の値を比較し、さらに、同じモデルを用いて、運動負荷時とチラミン+ safinamide 併用投与時の値を比較する予定であった。しかし、治験実施計画書を改訂し、これらの解析は実施せず、代わりに、チラミン 400 mg レスポンダー18 名を対象に、以下の 2 つの解析を実施した。

- ΔSBP 及びΔt について、対応のある t 検定を用いてチラミン単独投与時とチラミン + safinamide 併用投与時の値を比較した。
- ΔSBP 及びΔt について、対応のある t 検定を用いて運動負荷時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時の値を比較した。

副次評価項目の収縮期血圧の最高値、収縮期血圧の上昇、収縮期血圧の時間曲線下面積、収縮期血圧が最高値に達するまでの時間、昇圧作用発現までの時間について、Student-t 検定又は分散分析（ANOVA）を用いて、運動負荷時とチラミン+ safinamide 併用投与時の値を比較した。

安全性：
有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、被験者ごとに有害事象名、程度（軽度、中等度、重度）及び治験薬との因果関係を一覧表に示した。
臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図等に関するデータを一覧表に示した。

計画書の重要な改訂

治験実施計画書を改訂し、有効性の主要評価項目の解析方法を変更した（詳細は統計手法参照）。

2.7.6.22.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳

本試験では 21 名が無作為化され、20 名が safinamide の投与を受けた。20 名全員が試験を完遂し、本試験の解析対象となった。1 名は safinamide の投与前に同意を撤回し、試験を中止した。

2.7.6.22.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

被験者背景を表 2.7.6.22-1 に、スクリーニング期のバイタルサインを表 2.7.6.22-2 に示した。

表 2.7.6.22-1 被験者背景

Subject nr.	Sex	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m^2)
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	19.8
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	27.0
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	24.4
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	27.1
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	22.9
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	20.7
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	28.4
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	27.8
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	28.4
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	27.1
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	27.7
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	25.8
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	24.3
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	26.5
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	22.2
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	26.6
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	20.1
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	23.5
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	24.2
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	24.9
Mean	-	52.7	166.7	69.8	25.0
SD	-	4.9	9.2	12.1	2.7
CV%	-	9.4	5.5	17.4	10.9
Min	-	45	150	50	19.8
Max	-	62	180	92	28.4
N	-	20	20	20	20

Source: CSR Table 13.1.1

表 2.7.6.22-2 バイタルサイン（スクリーニング期）

Subject nr.	Sex	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (bpm)
[redacted]	Female	128	80	64
[redacted]	Female	138	80	68
[redacted]	Female	132	84	58
[redacted]	Female	110	74	68
[redacted]	Female	112	84	72
[redacted]	Female	106	70	64
[redacted]	Male	138	86	84
[redacted]	Female	134	86	68
[redacted]	Male	130	80	62
[redacted]	Male	138	88	64
[redacted]	Female	130	82	60
[redacted]	Male	138	80	58
[redacted]	Female	134	82	58
[redacted]	Male	118	70	62
[redacted]	Female	108	72	70
[redacted]	Male	134	82	68
[redacted]	Female	106	64	72
[redacted]	Male	138	74	76
[redacted]	Female	122	84	66
[redacted]	Male	120	80	72
Mean	-	125.7	79.1	66.7
SD	-	11.86	6.37	6.59
CV%	-	9.44	8.06	9.89
Min	-	106	64	58
Max	-	138	88	84
N	-	20	20	20

Source: CSR Table 13.1.4

2.7.6.22.3 薬力学の評価

Visit 2 及び Visit 3 のチラミン負荷試験の結果、20 名中 18 名がチラミン 400 mg レスポンダー、2 名がチラミン 200 mg レスポンダーであった。

チラミン（200 mg、400 mg 又は 100 mg）単独投与時とチラミン（50 mg、100 mg 又は 200 mg）+ safinamide 300 mg 併用投与時のΔSBP、Δt、AUC_{norm}、$t_{latency}$ をそれぞれ図 2.7.6.22-1、図 2.7.6.22-2、図 2.7.6.22-3、図 2.7.6.22-4 に示した。

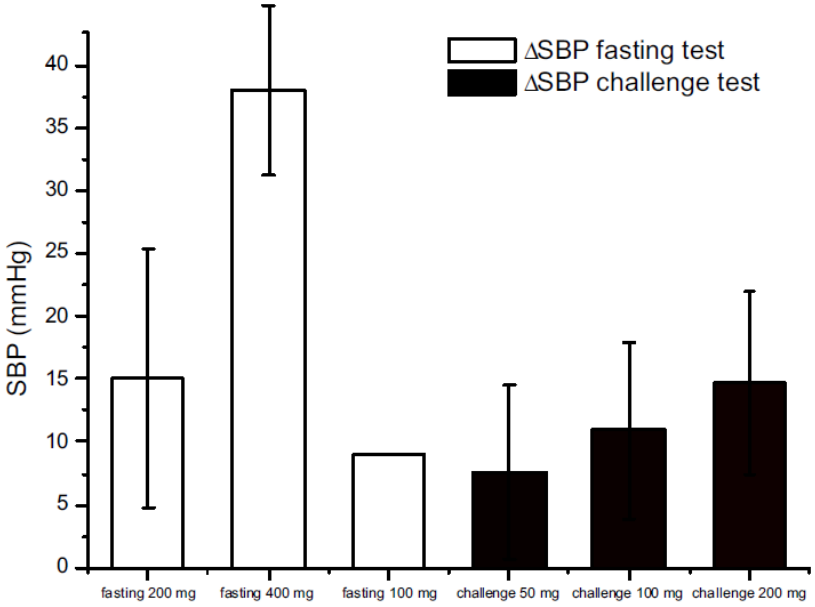


図 2.7.6.22-1 外国人健康成人男女を対象とした、チラミン（200 mg、400 mg 又は 100 mg）単独投与時とチラミン（50 mg、100 mg 又は 200 mg）+ safinamide 300 mg 併用投与時のΔSBP

Source: CSR Figure 11.4.1
fasting test：チラミン単独投与
challenge test：チラミン+ safinamide 併用投与

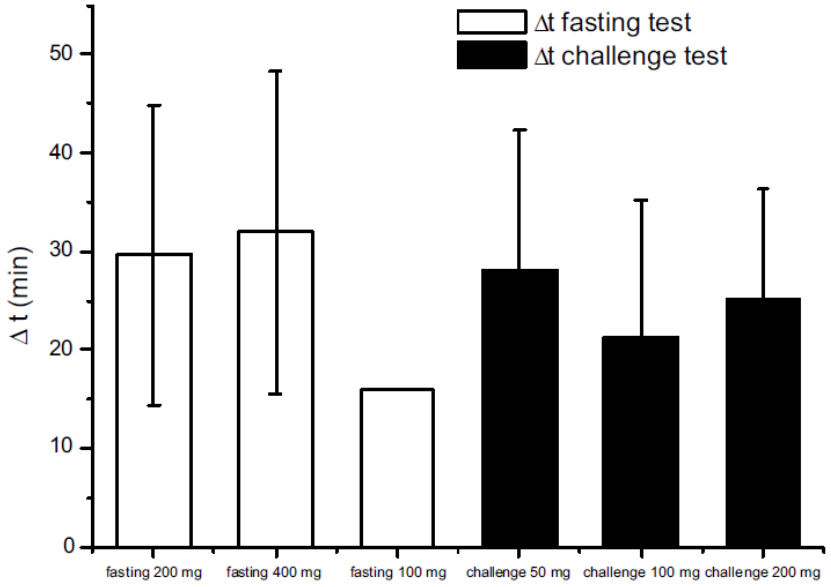


図 2.7.6.22-2 外国人健康成人男女を対象とした、チラミン（200 mg、400 mg 又は 100 mg）単独投与時とチラミン（50 mg、100 mg 又は 200 mg）+ safinamide 300 mg 併用投与時のΔt

Source: CSR Figure 11.4.2
fasting test：チラミン単独投与
challenge test：チラミン+ safinamide 併用投与

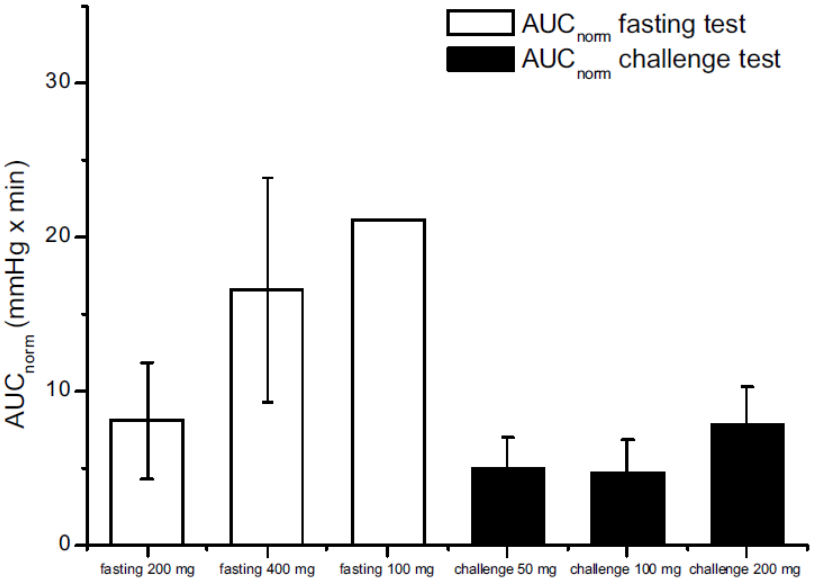


図 2.7.6.22-3 外国人健康成人男女を対象とした、チラミン（200 mg、400 mg 又は 100 mg）単独投与時とチラミン（50 mg、100 mg 又は 200 mg）+ safinamide 300 mg 併用投与時の AUC_{norm}

Source: CSR Figure 11.4.3
fasting test：チラミン単独投与
challenge test：チラミン+ safinamide 併用投与

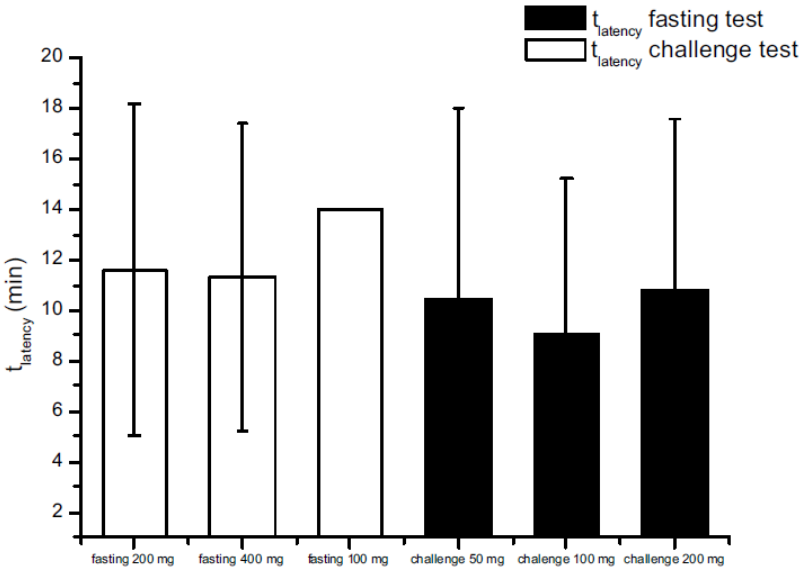


図 2.7.6.22-4 外国人健康成人男女を対象とした、チラミン（200 mg、400 mg 又は 100 mg）単独投与時とチラミン（50 mg、100 mg 又は 200 mg）+ safinamide 300 mg 併用投与時の $t_{latency}$

Source: CSR Figure 11.4.4
fasting test：チラミン単独投与
challenge test：チラミン+ safinamide 併用投与

チラミン 400 mg レスポンダー及び 200 mg レスポンダーのいずれの被験者でも、チラミン + safinamide 併用投与時に収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇した被験者はいなかった。したがって、チラミン 400 mg レスポンダーの Tyr30 は 50～200 mg の範囲外であり、チラミン 200 mg レスポンダーの Tyr30 は 50～100 mg の範囲外であることが示された。チラミン 400 mg レスポンダーでは、複数の被験者に収縮期血圧の上昇が認められたが、いずれも 30 mmHg 未満の上昇であった。チラミン 400 mg レスポンダー18 名のΔSBP、Δt 及び AUC_{norm} について、対応のある t 検定及び符号検定を用いて、チラミン 200 mg 単独投与時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時の値を比較した（分布が非正規分布の場合には、対応のある t 検定より符号検定を用いる方が適切であると判断した）。この結果、ΔSBP、Δt 及び AUC_{norm} の平均値に、チラミン 200 mg 単独投与時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時の有意差は認められなかった（ΔSBP、Δt 及び AUC_{norm} の p 値：0.481（対応のある t 検定）、0.143（符号検定）、0.871（対応のある t 検定））。収縮期血圧の昇圧作用は、チラミン 200 mg 単独投与時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時で同程度であり、safinamide は経口チラミンの昇圧作用を変化させなかった。

また、チラミン 400 mg レスポンダー18 名の運動負荷時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時のΔSBP 及び Δt について、対応のある t 検定を用いて比較した結果、ΔSBP 及び Δt の平均値に、運動負荷時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時の有意差が認められた（ΔSBP 及び Δt の p 値はいずれも $p < 0.001$）。チラミン 400 mg レスポンダー18 名の収縮期血圧の昇圧作用は、運動負荷時よりチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時の方が明らかに小さかった。

2.7.6.22.4 安全性の評価

2.7.6.22.4.1 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 2.7.6.22-3 に示した。

治験薬との因果関係は、「関連なし（not related）」、「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。

表 2.7.6.22-3 有害事象の概要

	合計
安全性解析対象被験者数	20
有害事象発現被験者数（%）	16 (80.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	15 (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 11.6, CSR Table 13.2.13, 13.2.14

発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.22.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.6.22-4 に示した。

2.7.6.22.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.22.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.22.4.1.4 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。

2.7.6.22.4.2 臨床検査

臨床検査値に臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.6.22.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

有害事象と判断されたバイタルサインの測定値はなかった。

心電図

有害事象と判断された心電図異常はなかった。

2.7.6.22.5 まとめ

本試験では、safinamide 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの経口チラミンによる昇圧作用を検討した。

チラミン 400 mg レスポンダー18 名のΔSBP、Δt 及び AUC_{norm} について、対応のある t 検定及び符号検定を用いて、チラミン 200 mg 単独投与時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時の値を比較した（分布が非正規分布の場合には、対応のある t 検定より符号検定を用いる方が適切であると判断した）。この結果、ΔSBP、Δt 及び AUC_{norm} の平均値に、チラミン 200 mg 単独投与時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時の有意差は認められなかった（ΔSBP、Δt 及び AUC_{norm} の p 値：0.481（対応のある t 検定）、0.143（符号検定）、0.871（対応のある t 検定））。収縮期血圧の昇圧作用は、チラミン 200 mg 単独投与時とチラミン 200 mg + safinamide 併用投与時で同程度であり、safinamide 300 mg を 1 日 1 回、6 又は 7 日間反復経口投与したとき、safinamide は経口チラミンの昇圧作用を変化させなかった。このことから、safinamide は、チラミンの昇圧作用を抑制するモノアミン酸化酵素 A（monoamine oxidase A; MAO-A）を阻害しないことが示された。

有害事象は 16 名に 49 件発現した。有害事象は全て軽度又は中等度であった。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.22.6 付録

表 2.7.6.22-4 有害事象の一覧

被験者番号	有害事象名	程度	治験薬との因果関係	処置	転帰
[redacted]	悪心	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	悪心	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	悪心	軽度	多分関連あり	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
[redacted]	関節痛	軽度	関連なし	なし	回復
[redacted]	消化不良	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	中等度	関連なし	併用療法	回復
[redacted]	消化不良	軽度	多分関連あり	なし	回復
	消化不良	軽度	多分関連あり	なし	回復
	消化不良	軽度	多分関連あり	なし	回復
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	上腹部痛	中等度	多分関連あり	なし	回復
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
[redacted]	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
[redacted]	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	消化不良	軽度	多分関連あり	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連なし	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
[redacted]	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	上腹部痛	軽度	多分関連なし	なし	回復
	嘔吐	軽度	多分関連なし	なし	回復
	感覚減退	軽度	関連あるかもしれない	なし	回復
	上腹部痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
[redacted]	上腹部痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	上腹部痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	消化不良	軽度	関連なし	なし	回復
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連なし	なし	回復
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	消化不良	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	消化不良	軽度	多分関連あり	なし	回復
[redacted]	頭痛	軽度	多分関連あり	なし	回復
	不安を伴う適応障害	軽度	多分関連なし	なし	回復

Source: CSR Table 13.2.13, 13.2.14
MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.6.23 28558 試験（5.3.4.1-04）（参考資料）

治験の標題	A randomized, double-blind, phase I, placebo-controlled, active-controlled (phenelzine), comparator-controlled (selegiline), multiple-dose, parallel-group study to investigate the pressor effect of oral tyramine during safinamide treatment in healthy subjects
治験依頼者	Merck Serono S.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 1 名
実施医療機関	全 2 施設 実施国：フランス
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

2.7.6.23.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男女を対象として、臨床用量の safinamide 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの経口チラミンの昇圧作用に対する safinamide の昇圧増強作用をプラセボと比較する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、陽性対照（phenelzine）、実薬対照（セレギリン）、二重盲検、並行群間試験

本試験では、強力で不可逆的な非選択的モノアミン酸化酵素（monoamine oxidase; MAO）阻害作用を有する phenelzine を陽性対照とし、セレギリン（低用量では主に MAO-B のみを阻害）を実薬対照とした。

本試験は 21 日間のスクリーニング期、投与期（Day 1～Day 16 又は Tyr30 に達するまで）及び事後評価（治験薬最終投与 4 週間後に実施）で構成された。

経口チラミンによる昇圧作用の被験者間変動を最小にするため、スクリーニング期に投与期と同様の手順でチラミンを 1 日 1 回経口投与し、チラミンによる収縮期血圧のベースラインからの昇圧作用を評価した（チラミン負荷試験）。収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を示すチラミンの用量を Tyr30 と定義し、スクリーニング期の Tyr30 が 200 mg 以上 700 mg 以下の被験者のみを本試験の対象とした。

被験者を以下の 5 つの投与群のいずれかに男女比 1:1 で無作為に割り付け、投与期の Day 1～Day 16、又は Tyr30 に達するまで治験薬を反復経口投与した。

- Safinamide 100 mg 群：safinamide 100 mg を 1 日 1 回投与
- Safinamide 350 mg 群：safinamide 350 mg を 1 日 1 回投与
- Phenelzine 30 mg 群（陽性対照群）：phenelzine 15 mg を 1 日 2 回投与（30 mg/日）
- セレギリン 10 mg 群（実薬対照群）：セレギリン 5 mg を 1 日 2 回投与（10 mg/日）
- プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回投与

診断及び主要な選択・除外基準

対象

スクリーニング期の Tyr30 が 200 mg 以上 700 mg 以下である 18 歳から 70 歳の健康成人男女

目標被験者数

90 名（組入れ時）

治験薬／製造番号

治験薬：

Safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]

Safinamide 100 mg 錠／ロット番号 [redacted]

Safinamide 50 mg 錠に対するプラセボ錠／ロット番号 [redacted]

Safinamide 100 mg 錠に対するプラセボ錠／ロット番号 [redacted]

Phenelzine 15 mg 錠／ロット番号 [redacted]

Phenelzine 錠に対するプラセボ錠／ロット番号 [redacted]

セレギリン 5 mg 錠／ロット番号 [redacted]

セレギリン錠に対するプラセボ錠／ロット番号 [redacted]

チラミン：

チラミン 6.25 mg カプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]

チラミン 25 mg カプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]

チラミン 100 mg カプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]

チラミン 200 mg カプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]

チラミンプラセボカプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

- 治験薬

  投与期の Day 1～Day 16 に（又は Tyr30 に達するまで）以下の治験薬を反復経口投与した。また、盲検性を維持するため、以下の治験薬に加えてプラセボ錠（safinamide に対するプラセボ錠、phenelzine 錠に対するプラセボ錠、セレギリン錠に対するプラセボ錠）を適宜投与した。

  - Safinamide 100 mg 群 : 朝の空腹時（一晩絶食後）に safinamide 100 mg を 1 日 1 回投与した。
  - Safinamide 350 mg 群 : 朝の空腹時（一晩絶食後）に safinamide 350 mg を 1 日 1 回投与した。
  - Phenelzine 30 mg 群（陽性対照群）：朝の空腹時（一晩絶食後）及び夜の空腹時（3 時間絶食後）に phenelzine 15 mg を 1 日 2 回投与した（phenelzine 30 mg/日）。
  - セレギリン 10 mg 群（実薬対照群）：朝の空腹時（一晩絶食後）及び昼食（チラミン非含有食）摂取時にセレギリン 5 mg を 1 日 2 回投与した（セレギリン 10 mg/日）。
  - プラセボ群 : 朝の空腹時（一晩絶食後）に safinamide に対するプラセボ錠を 1 日 1 回投与した。

- チラミン負荷

  - スクリーニング期：チラミン 100 mg から経口投与を開始し、最大 700 mg まで 7 日間かけて 1 日 100 mg ずつ漸増（増量）投与した。
  - 投与期 : Day 7～Day 16（又は Tyr30 に達するまで）の朝の治験薬投与 90 分後に以下の用量でチラミンを 1 日 1 回経口投与した。

投与期	チラミン投与量（mg）	
	phenelzine 30 mg 群	safinamide 群、プラセボ群、セレギリン 10 mg 群
Day 7	6.25	25
Day 8	12.5	50
Day 9	25	100
Day 10	37.5	150
Day 11	50	200
Day 12	75	300
Day 13	100	400
Day 14	125	500
Day 15	150	600
Day 16	200	700

- チラミンに関する食事制限
  スクリーニング期のチラミン負荷試験の 48 時間前からチラミン負荷試験実施中、及び投与期の Day 1 の 48 時間前から治験薬最終投与 2 週間後までの期間は、熟成チーズ、大豆製品、ソーセージ、ワイン等のチラミン含有食品及び飲料の摂取を禁止した。また、上記期間中にチラミン負荷試験を実施するため、昼食はチラミン非含有食が提供された。
- 一般的食事制限
  被験者は、スクリーニング期のチラミン負荷試験中、及び投与期の Day 7～Day 16（又は Tyr30 に達するまで）の各投与日の前日の午後 10 時から翌日（投与日）の朝のチラミン投与 4 時間後まで絶食した。チラミン負荷試験を実施しない Day 1～Day 6 についても、同様の食事制限を実施した。

評価項目

薬力学的評価項目：

1) 主要評価項目
- 各被験者のスクリーニング期と投与期の Tyr30 比（TSF; Tyramine sensitivity factor）

2) 副次評価項目
- Tyr30
- ベースラインからの収縮期血圧の最大上昇量（収縮期血圧の最高値 – ベースラインの収縮期血圧）
- Tyr30 における収縮期血圧の時間曲線下面積（チラミン投与 0～4 時間後）
- 収縮期血圧が最高値に達するまでの時間（チラミン投与から最高値に達するまでの時間）
- 収縮期血圧がベースラインから 30mm Hg 超上昇するまでの時間
- ベースラインからの拡張期血圧の最大上昇量
- Tyr30 における心拍数
- 収縮期血圧の最高値における心拍数
- 心拍数の最小値と最大値
- 収縮期血圧がベースラインに回復するまでの時間

薬物動態評価項目：

Day 1 及び Day 6 の safinamide の投与前、並びに Day 7～Day 16（又は Tyr30 に達するまで）の safinamide 投与前及び投与 120、150 分後に血液を採取し、safinamide 及び代謝物（NW-1153、NW-1689）の血漿中濃度を測定した。Day 7～Day 16（又は Tyr30 に達するまで）のチラミン投与前及び投与 30、60 分後に血液を採取し、血漿中チラミン濃度を測定した。

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

統計手法

解析対象集団：

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。安全性解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完遂した被験者を治験実施計画書に適合した解析対象集団とした。薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与され、評価可能な血漿中濃度データを有する被験者とした。

薬力学的及び安全性の評価は安全性解析対象集団を対象とし、薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団を対象とした。薬力学的評価の主要評価項目の解析は、治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象とした解析も実施した。

薬力学：

1) 主要評価項目

TSF（スクリーニング期の Tyr30／投与期 Tyr30 の比）を被験者ごとに算出した。

TSF の要約統計量を投与群別に算出し、実薬群とプラセボ群で比較した。対数変換後の TSF に、投与群、施設及び性別を固定効果とした分散分析（analysis of variance; ANOVA）モデルを適用し、実薬群とプラセボ群との差及び 90%信頼区間（CI）を算出した。算出した値を逆対数変換し、プラセボ群に対する実薬群の比及び 90% CI を示した。

2) 副次評価項目

Tyr30 における収縮期血圧の時間曲線下面積の解析には、主要評価項目と同じ ANOVA モデルを用いた。その他の全ての評価項目について、要約統計量を算出した。

薬物動態：

Safinamide 及び代謝物（NW-1153、NW-1689）の血漿中濃度、並びに血漿中チラミン濃度について、要約統計量を算出した。

安全性：

有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、各群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。

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。

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、被験者ごとに有害事象名、程度（軽度、中等度、重度）及び治験薬との因果関係を一覧表に示した。

2.7.6.23.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.23.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.23-1 に示した。

本試験には 89 名が組み入れられ、88 名が試験を完遂した。残る 1 名（safinamide 350 mg 群）は有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）により試験を中止した。

89 名全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とし、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 4 名（safinamide 350 mg 1 名、プラセボ群 2 名、phenelzine 30 mg 群 1 名）及び試験を中止した 1 名を除く 84 名を治験実施計画書に適合した解析対象集団とした。

表 2.7.6.23-1 被験者の内訳

Status		Safinamide 100 mg (n=18) n (%)	Safinamide 350 mg (n=18) n (%)	Phenelzine 30 mg (n=17) n (%)	Selegiline 10 mg (n=18) n (%)	Placebo (n=18) n (%)	Total (n=89) n (%)
Screened subjects							172
Randomized subjects		18 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	89 (100.0)
Completed Study		18 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	89 (100.0)
Completed Treatment	Yes	18 (100.0)	17 (94.4)	17 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	88 (98.9)
	No	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Reasons for Early Withdrawal from Treatment*	Adverse Event	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Safety Population		18 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	89 (100.0)
Per Protocol Population		18 (100.0)	16 (88.9)	16 (94.1)	18 (100.0)	16 (88.9)	84 (94.4)
Pharmacokinetic Population		18 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	89 (100.0)

Source: CSR Table 10-1

*Note: If a subject was withdrawn from treatment, but completed the follow-up visit, this subject was described as “early withdrawal from treatment” but not as “withdrawing from study prematurely”.

2.7.6.23.2.2 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 2.7.6.23-2 に示した。また、スクリーニング期の Tyr30 の要約統計量を表 2.7.6.23-3 に、スクリーニング期に Tyr30 に達した被験者数及び被験者の割合を表 2.7.6.23-4 に示した。スクリーニング期では大部分の被験者（68/89 名）の Tyr30 は 300～500 mg であり、各投与群の Tyr30 の平均値は 394.1 mg（phenelzine 30 mg 群）～472.2 mg（プラセボ群）の範囲であった。

表 2.7.6.23-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Demographic characteristic	Statistics	Safinamide 100 mg (n=18)	Safinamide 350 mg (n=18)	Phenelzine 30 mg (n=17)	Selegiline 10 mg (n=18)	Placebo (n=18)	Total (n=89)
Age (yrs)	Mean (s.d.)	39.8 (14.9)	41.2 (11.5)	40.6 (11.1)	43.2 (13.5)	38.8 (10.9)	40.7 (12.3)
	Min ;Max	20 ;70	24 ;62	24 ;59	20 ;68	21 ;55	20 ;70
Age in class, n(%)	<=45 years old	10 (55.6)	11 (61.1)	11 (64.7)	9 (50.0)	12 (66.7)	53 (59.6)
	>45 years old	8 (44.4)	7 (38.9)	6 (35.3)	9 (50.0)	6 (33.3)	36 (40.4)
Sex, n(%)	Male	9 (50.0)	9 (50.0)	9 (52.9)	9 (50.0)	9 (50.0)	45 (50.6)
	Female	9 (50.0)	9 (50.0)	8 (47.1)	9 (50.0)	9 (50.0)	44 (49.4)
Race, n(%)	White	17 (94.4)	16 (88.9)	13 (76.5)	16 (88.9)	15 (83.3)	77 (86.5)
	Black	0 (0.0)	2 (11.1)	3 (17.6)	1 (5.6)	3 (16.7)	9 (10.1)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.6)	0 (0.0)	3 (3.4)
Height (cm)	Mean (s.d.)	168.4 (9.1)	170.3 (8.5)	172.1 (8.7)	168.5 (10.2)	169.1 (9.5)	169.7 (9.1)
	Min ;Max	155 ;186	155 ;183	156 ;190	146 ;188	156 ;188	146 ;190
Weight (kg)	Mean (s.d.)	67.33 (12.55)	65.72 (12.90)	71.18 (11.13)	68.17 (11.63)	69.89 (14.39)	68.43 (12.45)
	Min ;Max	47.0 ;94.0	47.0 ;92.0	54.0 ;97.0	48.0 ;93.0	47.0 ;97.0	47.0 ;97.0
BMI (kg/m²)	Mean (s.d.)	23.64 (3.40)	22.50 (3.03)	23.95 (2.62)	23.93 (2.95)	24.23 (3.44)	23.65 (3.10)
	Min ;Max	18.6 ;29.8	18.7 ;27.5	20.3 ;29.1	19.3 ;29.6	18.4 ;29.8	18.4 ;29.8

Source: CSR Table 11-1

表 2.7.6.23-3 Tyr30（mg）の要約統計量（スクリーニング期）（安全性解析対象集団）

統計量	safinamide 100 mg 群 (n=18)	safinamide 350 mg 群 (n=18)	phenelzine 30 mg 群 (n=17)	セレギリン 10 mg 群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
平均値（標準偏差）	438.889 (164.992)	394.444 (72.536)	394.118 (129.762)	438.889 (133.456)	472.222 (122.741)
最小値、最大値	200.00 ;700.00	300.00 ;500.00	200.00 ;700.00	300.00 ;700.00	200.00 ;700.00

Source: CSR Table 11-3

表 2.7.6.23-4 Tyr30 に達した被験者数及び被験者の割合（スクリーニング期）（安全性解析対象集団）

Tyr30（mg）	safinamide 100 mg 群 (n=18)	safinamide 350 mg 群 (n=18)	phenelzine 30 mg 群 (n=17)	セレギリン 10 mg 群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
200.00	4 (22.2)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (5.6)
300.00	1 (5.6)	5 (27.8)	5 (29.4)	5 (27.8)	1 (5.6)
400.00	4 (22.2)	9 (50.0)	4 (23.5)	7 (38.9)	5 (27.8)
500.00	3 (16.7)	4 (22.2)	5 (29.4)	2 (11.1)	8 (44.4)
600.00	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)
700.00	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (11.1)	2 (11.1)

Source: CSR Table 11-4

2.7.6.23.3 薬力学の評価

2.7.6.23.3.1 主要評価項目

TSF の要約統計量を表 2.7.6.23-5 に示した。

TSF 及び Tyr30 等の大部分の項目で被験者間のばらつきが大きかったが、この傾向は全ての解析で一貫しており、公表文献の結果とも一致していた。本試験の感度をセレギリン 10 mg 群（実薬対照）及び phenelzine 30 mg 群（陽性対照）で検討した結果、両投与群の作用はプラセボ群と比較して顕著であった。

Safinamide 群（100 mg 群、350 mg 群）の TSF はプラセボ群と比較してやや高く、その程度は僅かに用量に比例したが、TSF を指標とした safinamide の昇圧増強作用はセレギリン 10 mg 群より弱かった。

表 2.7.6.23-5 TSF の要約統計量（投与期）（安全性解析対象集団）

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

Source: CSR Table 11-5

各投与群の TSF をプラセボ群と比較した結果（ANOVA）を表 2.7.6.23-6 に示した。

ANOVA 解析の結果、TSF はプラセボ群と比較して safinamide 100 mg 群で 1.6 倍、safinamide 350 mg 群で 1.8 倍、セレギリン 10 mg 群で 2.2 倍、phenelzine 30 mg 群で 6 倍であり、要約統計量の結果と矛盾のない結果が得られた。

また、治験実施計画書に適合した解析対象集団を用いた結果も、上述の安全性解析対象集団の結果と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.23-6 TSF の統計解析結果（ANOVA）（投与期）（安全性解析対象集団）

比較	比（%）	比の 90%信頼下限	比の 90%信頼上限
safinamide 100 mg vs. プラセボ	155.9	102.5	237.0
safinamide 350 mg vs. プラセボ	175.3	114.9	267.6
phenelzine 30 mg vs. プラセボ	598.2	391.1	914.7
セレギリン 10 mg vs. プラセボ	218.7	144.0	332.1

Source: CSR Table 11-6
対数変換後の値を用いて ANOVA 解析を実施し、得られた結果を逆対数値で示した。

2.7.6.23.3.2 副次評価項目

本試験では 50%の被験者がベースラインから 30 mmHg の昇圧作用を維持するチラミン用量を ED50 とし、各投与群とプラセボ群の ED50 の比を ED50 比と定義した。

Tyr30 の期間別の要約統計量を表 2.7.6.23-7 に、Tyr30 に達した被験者数及び被験者の割合を表 2.7.6.23-8 に示した。Tyr30 に達した被験者の割合の累積値と Tyr30 との関係を図 2.7.6.23-1 に示した。

ED50 でも TSF と同様の結果が得られ、ED50 は safinamide 群のいずれの群でも 200 mg であり、セレギリン 10 mg 群では 150 mg、phenelzine 30 mg 群では 37.5 mg、プラセボ群では 400mg であった。

ED50 比は safinamide 群のいずれの群でも 2.00 であり、セレギリン 10 mg 群では 2.67、phenelzine 30 mg 群では 10.67 であった。

その他の評価項目（収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの最大上昇量、収縮期血圧がベースラインに回復するまでの時間、Tyr30 における収縮期血圧の時間曲線下面積等）の結果は、全ての投与群で同程度であり、スクリーニング期と投与期の結果にも差はなかった。

表 2.7.6.23-7 Tyr30（mg）の要約統計量（スクリーニング期及び投与期）（安全性解析対象集団）

	統計量	safinamide 100 mg 群 (n=18)	safinamide 350 mg 群 (n=18)	phenelzine 30 mg 群 (n=17)	セレギリン 10 mg 群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
Tyr30（スクリーニング期）	平均値（標準偏差）	438.889 (164.992)	394.444 (72.536)	394.118 (129.762)	438.889 (133.456)	472.222 (122.741)
	最小値、最大値	200.00 ;700.00	300.00 ;500.00	200.00 ;700.00	300.00 ;700.00	200.00 ;700.00
Tyr30（投与期）	平均値（標準偏差）	254.167 (185.554)	233.824 (180.698)	50.368 (38.557)	163.889 (83.235)	384.722 (219.816)
	最小値、最大値	25.00 ;700.00	25.00 ;500.00	6.25 ;150.00	25.00 ;300.00	25.00 ;700.00
ED50		200.000	200.000	37.500	150.000	400.000
ED50 比		2.00	2.00	10.67	2.67	

Source: CSR Table 11-7

表 2.7.6.23-8 Tyr30 に達した被験者数及び被験者の割合（投与期）（安全性解析対象集団）

時点	Tyr30（mg）	safinamide 100 mg 群 (n=18)	safinamide 350 mg 群 (n=18)	phenelzine 30 mg 群 (n=17)	セレギリン 10 mg 群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
Tyr30（投与期）	6.25	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12.50	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	25.00	1 (5.6)	3 (17.6)	4 (23.5)	2 (11.1)	1 (5.6)
	37.50	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50.00	1 (5.6)	3 (17.6)	3 (17.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
	75.00	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	100.00	4 (22.2)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)
	150.00	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.9)	7 (38.9)	2 (11.1)
	200.00	2 (11.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	4 (22.2)	2 (11.1)
	300.00	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	2 (11.1)
	400.00	2 (11.1)	7 (41.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)
	500.00	2 (11.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
	600.00	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
	700.00	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)

Source: CSR Table 11-8

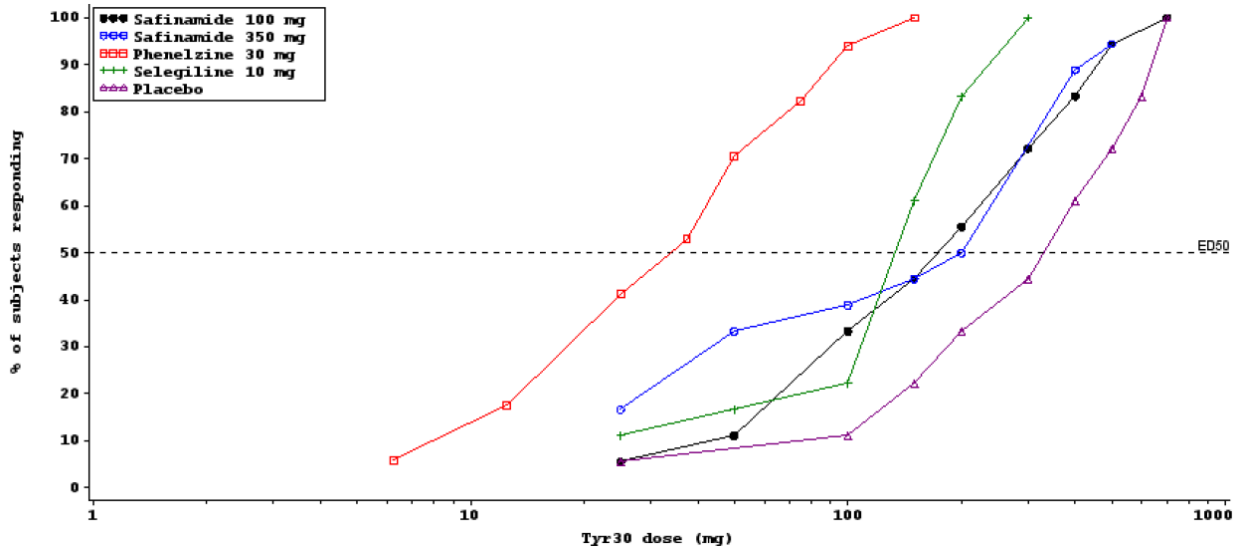


図 2.7.6.23-1 Tyr30 に達した被験者の割合の累積値と Tyr30 との関係

Source: CSR Figure 11.1

2.7.6.23.4 薬物動態の評価

Safinamide 100 mg 及び 350 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移を図 2.7.6.23-2 に示した。

Safinamide の薬物動態の結果は、過去の試験の薬物動態プロファイルと一致しており、safinamide 1 日 1 回反復経口投与時の血漿中 safinamide 濃度は投与 6 日目には定常状態に達した。

血漿中チラミン濃度は、チラミンの血漿中濃度推移図（図 2.7.6.23-3）より投与 30～60 分後に最高値に達することが示唆された。

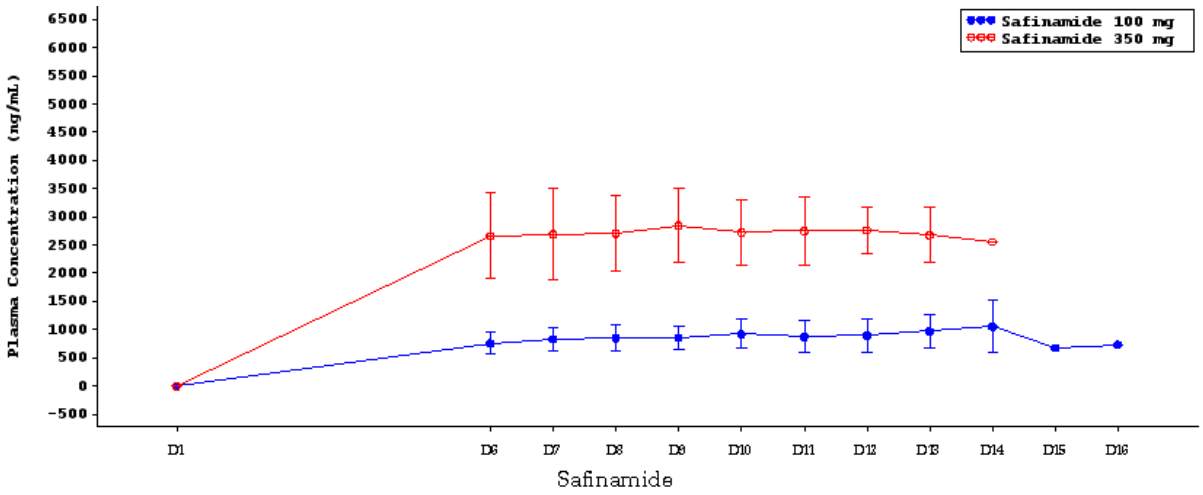


図 2.7.6.23-2 外国人健康成人男女に safinamide 100 及び 350 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの safinamide の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-2

平均値 ± 標準偏差

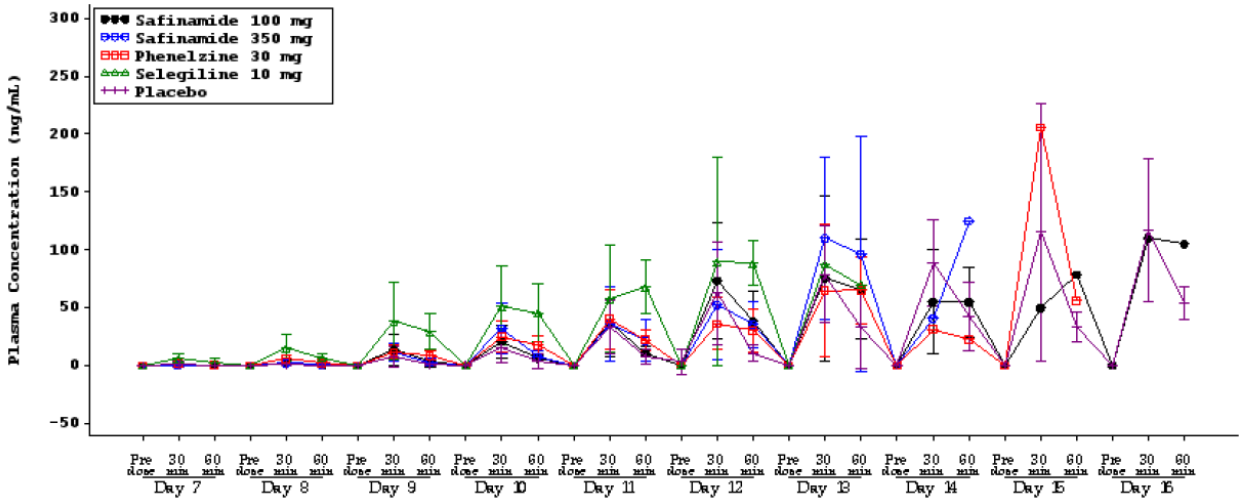


図 2.7.6.23-3 外国人健康成人男女にチラミンを 1 日 1 回反復経口投与したときのチラミンの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source: CSR Figure 11-3
平均値 ± 標準偏差
血漿中チラミン濃度は 1 日 3 回測定した。

2.7.6.23.5 安全性の評価

2.7.6.23.5.1 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 2.7.6.23-9 に示した。

表 2.7.6.23-9 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	safinamide 100 mg 群	safinamide 350 mg 群	phenelzine 30 mg 群	セレギリン 10 mg 群	プラセボ群	合計
安全性解析対象被験者数	18	18	17	18	18	89
有害事象発現被験者数（%）	11 (61.1)	7 (38.9)	7 (41.2)	9 (50.0)	12 (66.7)	46 (51.7)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	9 (50.0)	4 (22.2)	4 (23.5)	5 (27.8)	9 (50.0)	31 (34.8)
死亡被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
重度の有害事象発現被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (2.2)
有害事象による中止被験者数（%）	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source: CSR Table 12-1, Section 12.3.1.1
発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.23.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

程度別有害事象の要約を期間別（「スクリーニング期（チラミンのみ投与）」、「Day 1～Day 6（治験薬のみ投与）」、「Day 7 から事後評価（治験薬及びチラミン投与）」）に表 2.7.6.23-12 に示した。

2.7.6.23.5.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.23.5.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.23-10 に示した。

表 2.7.6.23-10 重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期 a)（日）	持続期間（日）
phenelzine 30mg 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	腓骨骨折	関連なし	重度	併用薬、併用治療	回復したが後遺症あり	19	130

Source: CSR Appendix, Listing 16.2.7.2.3
MedDRA Ver. [redacted]
a) 治験薬及びチラミンの投与開始日からの日数

2.7.6.23.5.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した 1 名の一覧を表 2.7.6.23-11 に示した。

表 2.7.6.23-11 有害事象による中止の一覧

投与群	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）
safinamide 350 mg 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復	3	10

Source: CSR Appendix, Listing 16.2.7.2.3
MedDRA Ver. [redacted]
a) 治験薬及びチラミンの投与開始日からの日数

2.7.6.23.5.2 臨床検査

Safinamide 350 mg 群の 1 名に基準値の 3.35 倍のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（関連あるかもしれない）が Day 3 に発現し、中等度の有害事象と判断された。被験者は本事象により試験を中止したが、本事象は 10 日後には自然治癒した。その他に臨床的に意義のある臨床検査値異常は認められず、投与群の差による一定の傾向も認められなかった。

2.7.6.23.5.3 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なかった。

心電図

Safinamide 群（100 及び 350 mg 群）の Day 7 以降に用量依存性の僅かな QTcF 間隔短縮が認められた。その他の心電図パラメータに経時的変化及び投与群の差による傾向は認められなかった。

2.7.6.23.6 まとめ

Safinamide を臨床用量（100 mg）及び臨床用量を超える用量（350 mg）で投与したとき、safinamide は経口チラミンによる昇圧作用を軽度増強し、その程度は僅かに用量に比例したが、safinamide の昇圧増強作用は MAO-B 阻害作用を有するセレギリン 10 mg より弱かった。

また、本試験の結果、safinamide の MAO-B 阻害に対する選択性は高く、臨床用量を超える 350 mg 投与時においても、チラミン含有食摂取の安全性が示された。

本試験期間中、有害事象は 46 名に 136 件発現した。重度の有害事象は 2 名に各 1 件（phenelzine 30 mg 群：腓骨骨折、プラセボ群：頭痛）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。重度の腓骨骨折は重篤な有害事象と判断された。その他に重篤な有害事象は認められなかった。死亡した被験者はいなかった。中止に至った有害事象は 1 名に 1 件（safinamide 350 mg 群：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）認められた。

Safinamide 投与による血圧上昇リスクは極めて低く、safinamide はチラミンに関する食事制限なしに安全に投与することが可能である。

2.7.6.23.7 付録

表 2.7.6.23-12 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	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
スクリーニング期（チラミンのみ投与）			
safinamide 100 mg 群(N = 18)			
全有害事象	8(44.4)	1(5.6)	0(0.0)
心臓障害	5(27.8)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	5(27.8)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
腹痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	3(16.7)	1(5.6)	0(0.0)
浮動性めまい	1(5.6)	1(5.6)	0(0.0)
頭痛	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
safinamide 350 mg 群(N = 18)			
全有害事象	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
phenelzine 30 mg 群(N = 17)			
全有害事象	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
前兆	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
セレギリン 10 mg 群(N = 18)			
全有害事象	6(33.3)	1(5.6)	0(0.0)
心臓障害	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	2(11.1)	1(5.6)	0(0.0)
頭痛	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
浮動性めまい	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
血管障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
プラセボ群(N = 18)			
全有害事象	5(27.8)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
頻尿	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
Day 1～Day 6（治験薬のみ投与）			
safinamide 100 mg 群(N = 18)			
全有害事象	2(11.1)	2(11.1)	0(0.0)
胃腸障害	0(0.0)	2(11.1)	0(0.0)
便秘	0(0.0)	2(11.1)	0(0.0)

表 2.7.6.23-12 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
神経系障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
不眠症	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
頻尿	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
safinamide 350 mg 群(N = 18)			
全有害事象	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
口内乾燥	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
無力症	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
乳房痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
phenelzine 30 mg 群(N = 17)			
全有害事象	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)
浮動性めまい	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
外陰膣紅斑	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
セレギリン 10 mg 群(N = 18)			
全有害事象	3(16.7)	1(5.6)	0(0.0)
胃腸障害	1(5.6)	1(5.6)	0(0.0)
下痢	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
悪心	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
頻尿	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
プラセボ群(N = 18)			
全有害事象	8(44.4)	1(5.6)	0(0.0)
耳および迷路障害	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
耳痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
回転性めまい	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1(5.6)	1(5.6)	0(0.0)
悪心	1(5.6)	1(5.6)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
熱傷	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	2(11.1)	1(5.6)	0(0.0)
頭痛	2(11.1)	1(5.6)	0(0.0)
精神障害	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
不眠症	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
寝汗	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.23-12 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
Day 7 から事後評価（治験薬及びチラミン投与）			
safinamide 100 mg 群(N = 18)			
全有害事象	7(38.9)	3(16.7)	0(0.0)
心臓障害	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
腹痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
上腹部痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
胸痛	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
神経系障害	5(27.8)	2(11.1)	0(0.0)
頭痛	3(16.7)	2(11.1)	0(0.0)
浮動性めまい	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
錯感覚	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
鼻出血	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
safinamide 350 mg 群(N = 18)			
全有害事象	4(22.2)	3(16.7)	0(0.0)
心臓障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
消化不良	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭炎	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2(11.1)	1(5.6)	0(0.0)
背部痛	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
筋骨格系胸痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
頚部痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
頭痛	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
血管障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
phenelzine 30 mg 群(N = 17)			
全有害事象	3(17.6)	1(5.9)	1(5.9)
心臓障害	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	2(11.8)	1(5.9)	0(0.0)
下痢	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)
嘔吐	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)
胃腸炎	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	0(0.0)	1(5.9)
腓骨骨折	0(0.0)	0(0.0)	1(5.9)
神経系障害	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)
骨盤痛	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)

表 2.7.6.23-12 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)
口腔咽頭痛	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)
セレギリン 10 mg 群(N = 18)			
全有害事象	4(22.2)	3(16.7)	0(0.0)
心臓障害	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	2(11.1)	1(5.6)	0(0.0)
悪心	1(5.6)	1(5.6)	0(0.0)
腹痛	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	1(5.6)	1(5.6)	0(0.0)
胃腸炎	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭炎	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
神経系障害	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
錯感覚	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
頻呼吸	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
プラセボ群(N = 18)			
全有害事象	6(33.3)	2(11.1)	1(5.6)
心臓障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
頻脈	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
胸痛	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
胃腸炎	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
筋痙縮	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	4(22.2)	1(5.6)	1(5.6)
頭痛	4(22.2)	1(5.6)	1(5.6)
精神障害	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)
不安	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)

Source: CSR Table 15.3.1.2
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.24 006 試験（5.3.4.1-05）（参考資料）

治験の標題	Dose finding for changes of the response induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex in healthy subjects. A double blind single ascending dose study followed by an open steady state phase of safinamide, an anticonvulsant and antiparkinson agent.
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：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

2.7.6.24.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男性を対象として、safinamide を 0.5～4 mg/kg の用量範囲で単回投与したとき（パート A）及び safinamide 1 又は 2 mg/kg を定常状態で反復投与したとき（パート B）の経頭蓋磁気刺激（TMS）後に生じる運動皮質の電気生理現象に対する調節作用を検討する。

治験デザイン

パート A：単施設、プラセボ対照、二重盲検、4 期クロスオーバー試験
パート B：単施設、非盲検試験

本試験は、safinamide 0.5、1、2、4 mg/kg 及びプラセボを単回経口投与するパート A と safinamide 1 又は 2 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口投与するパート B で構成された。各投与期の間には少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。

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

12 名

治験薬／製造番号

Safinamide 10 mg 硬ゼラチンカプセル、50 mg 硬ゼラチンカプセル

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

【パート A】

Safinamide 0.5、1、2、4 mg/kg 及びプラセボを表 2.7.6.24-1 に示した投与順序で各投与期の Day 1 の朝に絶食下で単回経口投与した。

表 2.7.6.24-1 治験薬の投与順序

Test session	[redacted]											
1	D1	D2	D3	D4	P	P	D4	D3	D2	D1	D2	D3
2	D2	D3	D4	P	D1	D4	P	D2	D1	P	D3	D4
3	D3	D4	P	D1	D2	D3	D2	D1	P	D4	D4	P
4	P	P	D1	D2	D3	D2	D1	P	D4	D3	P	D1

Source: CSR Appendix (Protocol) Section 7.4
D1, D2, D3, D4 indicate the four doses of safinamide administration (0.5, 1, 2, 4 mg/kg) and placebo (P) in the double blind period.

【パート B】

Safinamide 1 又は 2 mg/kg をパート B の Day 1～Day 7 の朝に絶食下で 1 日 1 回反復経口投与した。

評価項目

血漿中 safinamide 濃度：

以下の時点で血漿中 safinamide 濃度を測定した。

パート A：ベースライン（投与前）及び投与 4 時間後

パート B：Day 1 ベースライン（投与前）、Day 4 投与前、Day 7 投与 4 時間後、Day 7 投与 24 時間後

薬力学的検査項目：

TMS では毎回、安静時運動閾値（RMT）及び活動時運動閾値（AMT）、刺激強度を固定値 4%、8%、12%及び 16%（磁気刺激装置の表示値を基準とする（Method 1））に上げた場合及び RMT/AMT の 110%、120%、140%及び 160%（各被験者の閾値を基準とする（Method 2））に上げた場合の安静時及び活動時の運動反応動員曲線、AMT の 110%、120%、140%及び 160%での cortical silent period（CSP）、刺激時間間隔（ISI）を 2、3、4、5、7、8、10 及び 15 msec とし、試験刺激を 1 mV とした場合の皮質内興奮性、ISI を 80、20 及び 160 msec とした場合の 2 連発刺激法による抑制性、ISI を 0.7～4.9 msec（0.2 msec 間隔で延長）とした場合の I-wave パターンを記録した。以下の時点で TMS を実施した。

パート A：ベースライン（投与前）及び投与 4 時間後

パート B：Day 1 ベースライン（投与前）及び Day 7 投与 4 時間後

安全性評価項目：

神経学的検査、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、尿検査、薬物スクリーニング検査

統計手法

TMS の結果（閾値（%）、運動誘発電位（MEP）振幅（mV）、CSP の長さ（msec））は t 検定を用いて解析し、用量ごとにベースラインと投与 4 時間後を比較した。さらに、分散分析（ANOVA）を用いて、パート A では治療（実薬とプラセボの比較）及び用量の効果について、パート B では時期及び用量の効果についてより詳細な解析を実施した。

2.7.6.24.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.24.2.1 被験者の内訳

本試験では 5 名が組み入れ前に除外された（ビリルビン上昇 4 名及び心電図の異常所見（左脚前枝ブロック）1 名）。

組み入れた 12 名全員を安全性及び薬力学の解析対象とした。

2.7.6.24.3 血漿中 safinamide 濃度

パート A 及びパート B の血漿中 safinamide の濃度をそれぞれ図 2.7.6.24-1 及び図 2.7.6.24-2 に示した。

パート A 及びパート B ともに、先行試験で認められた用量線形性が確認された。

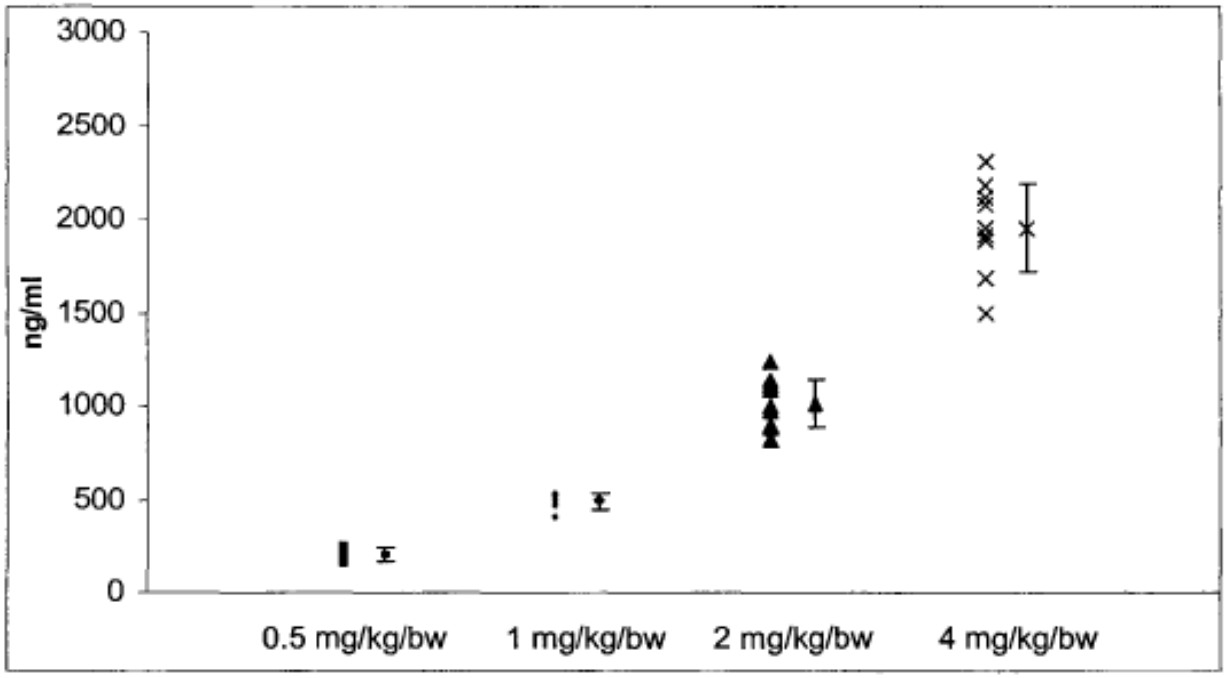


図 2.7.6.24-1 外国人健康成人男性に safinamide 0.5、1、2、4 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度（パート A）

Source: CSR Figure 1
N = 9 each group

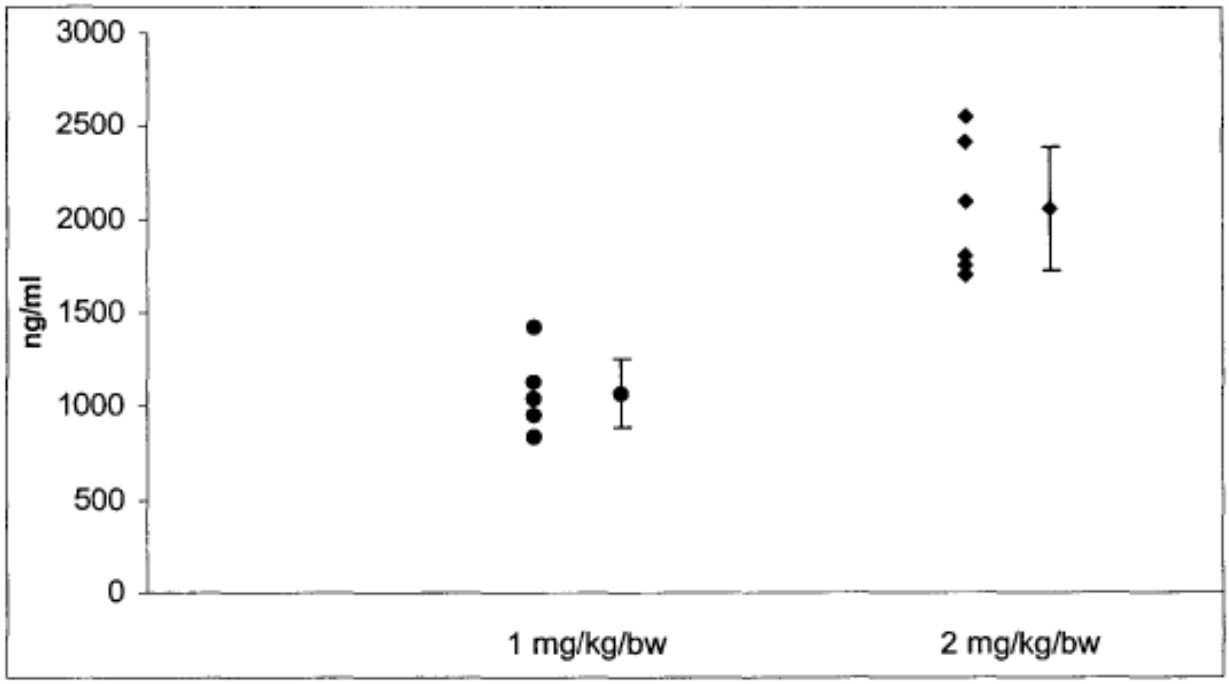


図 2.7.6.24-2 外国人健康成人男性に safinamide 1 又は 2 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中 safinamide 濃度（パート B）

Source: CSR Figure 2
N = 6 each group

2.7.6.24.4 薬力学的検査項目の評価

2.7.6.24.4.1 運動閾値

パート A

対応のある t 検定（両側）を用いて、各用量（0.5、1、2、4 mg/kg 又はプラセボ）についてベースラインと投与 4 時間後を比較した結果、安静時及び活動時ともにいずれの用量においても運動閾値に有意な変化は認められなかった。また、ANOVA において治療及び用量の効果は認められなかった。

パート B

対応のある t 検定（両側）を用いて、各用量（1 又は 2 mg/kg）について Day 1 ベースラインと Day 7 投与 4 時間後を比較した結果、安静時及び活動時ともに運動閾値に有意な変化は認められなかった。また、ANOVA において時期及び用量の効果は認められなかった。

2.7.6.24.4.2 運動反応の動員

2.7.6.24.4.2.1 安静時

パート A

対応のある t 検定（両側）を用いた解析では、Method 1 及び Method 2 の両方で統計学的に有意な変化が一部で認められた。MEP の大きさはベースラインから投与 4 時間後までに一部で有意に増加し、一部で有意に減少した。全ての用量を含めた反復測定 ANOVA を用いた解析では、MEP の大き

さは Method 1 ではプラセボと比較して実薬で有意に減少し、Method 2 では変化は認められなかった。ANOVA では、Method 1 及び Method 2 のいずれも用量の効果は認められなかった。

パート B

対応のある t 検定（両側）を用いた解析では、各用量の各刺激強度でベースラインと比較して統計学的に有意な変化が一部で認められた。認められた変化は全て MEP の大きさのベースラインからの減少であった。2 つの用量及び全ての刺激強度を含めた ANOVA では、Method 1 及び Method 2 の両方で MEP の大きさのベースラインからの減少に有意な時期の効果が認められたが、用量の効果は認められなかった。

2.7.6.24.4.2.2 活動時

パート A

対応のある t 検定（両側）を用いた解析では、Method 1 及び Method 2 の両方で統計学的に有意な変化が一部で認められた。MEP の大きさはベースラインから投与 4 時間後までに一部で有意に増加し、一部で有意に減少した。全ての用量を含めた反復測定 ANOVA を用いた解析では、MEP の大きさは Method 2 ではプラセボと比較して実薬で有意に減少し、Method 1 では変化は認められなかった。ANOVA では、Method 1 及び Method 2 のいずれも用量の効果は認められなかった。

パート B

対応のある t 検定（両側）を用いた解析では、各用量の各刺激強度でベースラインと比較して統計学的に有意な変化が一部で認められた。認められた変化は全て MEP の大きさのベースラインからの減少であった。2 つの用量及び全ての刺激強度を含めた ANOVA では、Method 1 及び Method 2 の両方で MEP の大きさのベースラインからの減少に有意な時期の効果が認められたが、用量の効果は認められなかった。

2.7.6.24.4.3 Cortical silent period（CSP）の長さ、連発刺激法による抑制性、皮質内興奮性、I-wave

パート A

対応のある t 検定（両側）を用いて、各用量（0.5、1、2、4 mg/kg 又はプラセボ）についてベースラインと投与 4 時間後を比較した結果、いずれの用量においても CSP の長さ、連発刺激法による抑制性、皮質内興奮性、I-wave に顕著な変化は認められなかった。また、ANOVA において治療及び用量の効果は認められなかった。

パート B

対応のある t 検定（両側）を用いて、各用量（1 又は 2 mg/kg）について Day 1 ベースラインと Day 7 投与 4 時間後を比較した結果、CSP の長さ、連発刺激法による抑制性、皮質内興奮性、I-wave に顕著な変化は認められなかった。また、ANOVA において時期及び用量の効果は認められなかった。

2.7.6.24.5 安全性の評価

2.7.6.24.5.1 神経学的検査

パート A 及びパート B ともに、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.24.5.2 血液学的検査、尿検査及び薬物スクリーニング検査

パート A

臨床的に重要な変化は認められなかった。ANOVA では治療及び用量の効果は認められなかった。

パート B

臨床的に重要な変化は認められなかった。ANOVA では時期及び用量の効果は認められなかった。

薬物スクリーニング検査及び尿検査は、陰性であることを実施計画書で規定していたため、統計解析を実施しなかった。

2.7.6.24.5.3 バイタルサイン及び心電図

パート A

臨床的に重要な変化は認められなかった。ANOVA では治療及び用量の効果は認められなかった。

パート B

臨床的に重要な変化は認められなかった。ANOVA では時期及び用量の効果は認められなかった。

2.7.6.24.6 まとめ

Safinamide 1 及び 2 mg/kg 初回投与時には、活動状態及び安静状態における経頭蓋磁気刺激後に運動誘発電位の低下傾向がみられ、更に 7 日間反復投与時には統計学的有意差も認められた。この作用は活動状態依存性ナトリウムチャネルの遮断についての臨床マーカーと考えられた。

神経学的検査、血液学的検査、バイタルサイン、心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.24.7 付録

該当なし