2.7.6.27 SETTLE 試験（5.3.5.1-03）（評価資料）

治験の標題	A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 124 名
実施医療機関	全 125 施設 実施国：インド、マレーシア、韓国、台湾、タイ、エストニア、スロバキア、カナダ、米国、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、オランダ、ニュージーランド、スペイン、スイス、英国
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.27.1 試験の概要

目的

レボドパを一定の用量で投与している運動症状の日内変動を伴う特発性パーキンソン病患者を対象とし、safinamide（50～100 mg/日を毎朝 1 回経口投与）を併用で経口投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する。

主要目的

Week 24 における 1 日の on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化を評価する。

副次目的

Week 24 における日常生活動作、認知、ジスキネジア、全身状態の改善、運動症状、運動症状の日内変動、レボドパの用量及び健康に関する生活の質（Quality of Life; QOL）のベースラインからの変化を評価する。

安全性

Safinamide を 50～100 mg/日で毎朝 1 回経口投与したときの安全性を有害事象の発現率、臨床検査値、心電図所見、血圧モニタリングに注視したバイタルサイン、身体的検査、神経学的検査、眼科学的検査、皮膚科学的検査、衝動制御障害及び日中の眠気レベルの臨床的に重要な変化によりプラセボと比較する。

治験デザイン

国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

ベースラインで組入れ基準に合致した被験者を safinamide（50～100 mg/日）又はプラセボのいずれかを投与する群に均等（1：1）に無作為化した。本試験は、スクリーニング期、4 週間のレボドパ安定化期及び 24 週間の二重盲検治療期から構成された。被験者は Day 7 に電話連絡を受け、Week 2、4、8、12、18 及び 24（又は早期中止時）に来院した。Week 24 より前に抗パーキンソン病の治療を強化する必要のある被験者は、治療介入前に来院し Week 24 に規定された全ての評価を実施するとともに、24 週までの来院を継続し規定された全ての評価を実施することとした。Week 24 より前に治療を中止することとした被験者は、治験薬を漸減するための早期中止時の来院を完了するとともに、24

週までの来院を継続し規定された全ての評価を実施することとした。漸減期では、中止時のあらゆる影響の可能性を最小限にするために、被験者に対する治験薬の投与量を段階的に減量した。

本試験の二重盲検期は 24 週間であり、その後治療を中止する前に 1 週間の漸減期を設定した。被験者は治療継続のために 3 年間の非盲検延長試験（28850（OLE）試験）に参加できることとした。本試験期間の合計は約 34.5 週間であり、内訳はスクリーニング期（10 日）、レボドパ安定化期（4 週間）、治療期（24 週間）、漸減期（1 週間）及び安全性の追跡調査期（4 週間）であった。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者

選択基準

主な選択基準

1) 30～80 歳の男性及び女性（妊娠の可能性がないこと）の患者
2) 罹病期間が 3 年超かつ off 時の Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～4 度の患者
3) 1 日のうち off 時間が 1.5 時間を超える運動症状の日内変動がある患者
4) レボドパ奏功例でありかつスクリーニングの 4 週間前からレボドパを一定の用量で投与している患者
5) 日誌をつけることができ、文書により同意が得られる患者

主な除外基準

1) Disabling ジスキネジア、広範な swinging fluctuation 等、パーキンソン病以外の症状のある患者
2) 臨床的に重要な胃腸管、泌尿器、肝、内分泌、肺又は心血管障害（急性胃潰瘍、良好にコントロールされていない高血圧、コントロールされていない心房細動、亜急性心筋梗塞、喘息、慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary disease; COPD）、I 型糖尿病、体位性低血圧及び治験薬の投与に影響を及ぼす可能性のある他の合併症等）のある患者
3) HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎の診断を受けた患者
4) 臨床検査、心電図又は身体的検査で臨床的に重要な異常所見が認められた患者
5) 2～3 度の房室ブロック又は洞不全症候群、コントロールされていない心房細動、重度の狭心症又は不安定狭心症、うっ血性心不全、スクリーニング前 3 ヶ月以内の心筋梗塞、最近の腫瘍性疾患、伝播性海綿状脳症の徴候／症状のある患者又は定位脳手術の治療を受けた患者
6) Safinamide の類似薬に対して過敏性又はアレルギーの病歴のある患者
7) Safinamide の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす薬剤、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤、治験薬（30 日以内又は半減期の 5 倍以内）、オピオイド、セロトニン・ノルアドリナリン再取り込み阻害剤、三環系及び四環系抗うつ剤、経口神経弛緩薬及びデポ剤、肝毒性又は細胞傷害性がある薬物を使用中の患者
8) Safinamide 投与歴のある患者
9) 物質乱用、精神病性障害、認知症、うつ状態の診断・既往のある患者
10) 網膜疾患又は重度の視力低下の診断・既往のある患者

目標被験者数

無作為化被験者として 484 名（各群 242 名）

【目標被験者数の設定根拠】

484 名の被験者（各群 242 名）が無作為化されるためには、少なくとも 540 名の被験者をスクリーニングする必要がある。脱落率を 14%と仮定し、Week 24 における 1 日の on 時間のベースラインからの変化量について、safinamide 群とプラセボ群の臨床的に意味のある差（0.75 時間）を 90%以上の検出力で検出するためには、試験完了被験者数として合計 416 名（各群 208 名）が必要となる。この試験完了被験者数は、Week 24 におけるベースラインからの変化量の共通の標準偏差を 2.35 時間、有意水準を 5%（両側）、脱落率を 14%と仮定し、両側 2 標本 t 検定を用いて算出した。

治験薬／製造番号

safinamide 50 mg 錠（小 7 mm）／ロット番号 [redacted]、[redacted]
safinamide 100 mg 錠（大 9 mm）／ロット番号 [redacted]、[redacted]
プラセボ錠（小 7 mm）（safinamide 50 mg 錠のプラセボ）／ロット番号 [redacted]、[redacted]
プラセボ錠（大 9 mm）（safinamide 100 mg 錠のプラセボ）／ロット番号 [redacted]、[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

1 回 1 錠を 1 日 1 回、朝食時に経口投与した。

投与量

治療期には、用量レベル 0（safinamide 50 mg 錠又はそのプラセボ錠）から投与開始し、忍容性が良好であれば、Day 14 に用量レベル 1（safinamide 100 mg 錠又はそのプラセボ錠）に増量した。

漸減期には、用量レベル 0 で safinamide 50 mg 錠のプラセボ錠、用量レベル 1 で safinamide 50 mg 錠を投与した。

Safinamide 50-100 mg 群

治療期には、safinamide 50 mg 錠（小 7 mm）又は safinamide 100 mg 錠（大 9 mm）1 錠を朝食時に投与した。漸減期には、safinamide 50 mg 錠（小 7 mm）又はプラセボ錠（小 7 mm）1 錠を投与した。

プラセボ群

治療期には、プラセボ錠（小 7 mm）又はプラセボ錠（大 9 mm）1 錠を朝食時に投与した。漸減期にはプラセボ錠（小 7 mm）1 錠を投与した。

投与期間

治療期として 24 週間 + 治療中止前の 7 日間の漸減期

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- Week 24 における 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量

重要な副次評価項目

- Week 24 における 1 日平均 off 時間（症状日誌より記録）のベースラインからの変化量
- Week 24 における on 時のパーキンソン病統一スケール（Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS）Part III スコアのベースラインからの変化量

- Week 24 における on 時の UPDRS Part II（日常生活動作（Activities of Daily Living; ADL））スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 における Clinical Global Impression-Change（CGI-C）スコアが 1、2 又は 3（改善を示す）の被験者の割合
- Week 24 における Parkinson's Disease Questionnaire（PDQ）-39 Summary index スコアのベースラインからの変化量

探索的な副次評価項目

- Week 24 における CGI-C スコアの変化量
- Week 24 における Clinical Global Impression-Severity（CGI-S）スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 におけるレボドパの初回朝投与後の off 時間のベースラインからの変化量
- Week 24 における on 時の DRS スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 におけるレボドパ用量のベースラインからの変化率
- Week 24 における患者の全般的印象の変化（PGIC）スコア
- Week 24 における on 時の UPDRS Part IV 項目 32～34 のベースラインからの変化量
- Week 24 における on 時の UPDRS Part IV 項目 32～35 のベースラインからの変化量
- Week 24 における Euro-QOL（EQ）-5D スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 におけるパーキンソン病 Cogtest バッテリー検査スコアのベースラインからの変化量

その他の評価項目

- Week 24 における Hoehn & Yahr 重症度スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 におけるグリッド式 Hamilton うつ病評価尺度（17 項目）（GRID-HAM-D-17）スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 における Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアのベースラインからの変化量
- 健康資源利用（Health Resource Utilization: HRU）に関する情報

安全性評価項目：

有害事象の発現率、臨床検査値、心電図所見、血圧モニタリングに注視したバイタルサイン、身体的検査、神経学的検査、眼科学的検査、皮膚科学的検査、衝動制御障害及び日中の眠気レベルの臨床的に重要な変化

統計手法

解析対象集団：

安全性解析対象集団

- 安全性解析対象集団は治験薬を 1 回でも投与され、かつ投与開始後に安全性を評価された全ての被験者と定義した。全ての安全性評価には安全性解析対象集団を用いた。

有効性解析対象集団

- Intent-to-Treat（ITT）集団：safinamide 又はプラセボ投与群に無作為化された全ての被験者と定義した。主要解析には ITT 集団を用いた。有効性の全評価項目の解析並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約に ITT 集団を用いた。
- Modified ITT（mITT）集団：無作為化され、治験薬を投与され、かつベースラインの評価及びベースライン以降に有効性の主要評価項目に関するデータが 1 回以上ある全ての被験者と定義した。mITT 集団は、ITT 解析に対する重要な supportive 解析を行い、有効性の主要評価項目（1 日の on 時間）及び重要な副次評価項目の解析に用いた。

- Completer 集団：ITT 集団のうち、ベースラインの評価があり、かつ Week 24 での治療状況に関わらず予定していた Week 24 の評価を完了した全ての被験者と定義した。Completer 集団は、有効性の主要評価項目（1 日の on 時間）及び重要な副次評価項目の感度分析に用いた。
- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、ベースラインの評価があり、かつ 24 週間の治療期を治験実施計画書からの重大な逸脱がなく完了した全ての被験者と定義した。治療を早期に中止した被験者及び Week 24 より前に抗パーキンソン病の治療の強化又は変更が必要である被験者は PP 集団から除外された。PP 集団に基づく解析は、有効性評価の supportive 解析であり、解析対象数が ITT 集団と 10%以上異なる場合に行うこととした。PP 集団は、有効性の主要評価項目（1 日の on 時間）及び重要な副次評価項目の主要解析の感度分析に用いた。
- スクリーニング集団：被験者の無作為化及び治療状況に関わらず、同意を取得した全ての被験者が含まれた。この集団を用いてスクリーニングされた被験者の内訳を要約した。

有効性：

主要解析

有効性主要評価項目（1 日の on 時間）の主要解析は、ITT 集団を用いて On-Treatment Approach（治療下の有効性データのみ使用）で行った。治療下の有効性データは、抗パーキンソン病治療の強化、治療の早期中止、又は治療終了のいずれか早い時点までに収集されたベースライン後の有効性データとした。

主要評価項目の解析は、投与群及び地域を固定効果、ベースラインの 1 日の on 時間の値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）モデルを用いて行った。投与群と地域の交互作用項を含むフルモデルの ANCOVA で、投与群と地域の潜在的交互作用を検討した。地域の分類は統計解析計画書で定義した。

投与群と地域の交互作用及び投与群とベースラインの交互作用を評価した。交互作用が統計学的に有意（$p < 0.10$）であった場合、ノンパラメトリックな ANCOVA モデルを用いた感度分析を更に行い、結果を報告することとした。

上記の ANCOVA モデルに加えて、supportive 解析として、1 日の on 時間のベースラインからベースライン以降の各来院時の変化量を混合効果（mixed model for repeated measures; MMRM）モデルを用いて検討し、投与群、時点、投与群と時点の交互作用を評価した。混合効果モデルの解析は欠測値の補完を行わずに、ITT 集団を用いた。

1 日の on 時間を要約統計量で要約し、上述した解析と共に投与群及び来院時点ごとに示した。

副次解析

有効性の重要な副次評価項目の解析は階層的に行った。各重要な副次評価項目を safinamide 群とプラセボ群の間に有意差が認められる限り順次に解析した。この解析に加えて、各副次評価項目を投与群及び来院時点ごとに記述的に示した。

副次評価項目の階層順は、投与群の盲検性の解除前に統計解析計画書で規定した。

連続量の副次評価項目については、ベースライン値を単一の共変量として有効性の主要評価項目の解析と同じ ANCOVA モデルにより解析した。パラメトリックモデルの仮定が満たされない場合、ベースライン及び Week 24 のデータを順位付けし、有効性の主要評価項目と同じモデルを用いて順位付けしたデータに対するノンパラメトリックな ANCOVA を行った。

CGI-C スコアが 1、2 又は 3 の被験者の割合は、投与群及び地域を要因としたロジスティック回帰モデルにより解析した。

有効性の探索的な副次評価項目は、ITT 集団のみを用いて有効性の重要な副次評価項目と同じ方法で解析した。

EQ-5D 及び Cogtest に関する評価項目は第三者機関で解析し、解析方法は別途解析計画書に記載した。

その他の解析

有効性のその他の評価項目は、有効性の副次評価項目の解析と同様に要約統計量で要約し、ANCOVA モデルにより解析した。

HUR パラメータは第三者機関で解析し、解析方法は別途解析計画書に記載した。

安全性：

安全性データの解析は安全性解析対象集団を対象とした。全ての安全性データは投与群ごとに要約統計量で要約した。

有害事象

有害事象の発現率及び頻度を器官別大分類及び基本語別に要約した。各有害事象、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率を Fisher の直接確率法を用いて解析し、探索的に p 値を提示した。いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった有害事象を基本語別に要約した。また、いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象（非重篤のみ）を器官別大分類及び基本語別に要約した。

治験薬初回投与から、有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）、重篤な有害事象、中止に至った有害事象が発現するまでの日数を要約した。Kaplan-Meier 生存曲線を用いて、各イベントまでの期間のパーセンタイル値を推定した。全有害事象及びいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象の発現率及び頻度を年齢分類（65 歳未満、65 歳以上 74 歳以下、75 歳以上）、性別、体重（中央値以下、中央値超）及び世界保健機関（World Health Organization; WHO）国際分類による成人の体格指数（body mass index; BMI）（やせ気味：18.50 未満、正常：18.50～24.99、太り気味：25.00～29.99、肥満：30.00 以上）等のベースライン特性ごとに要約した。

臨床検査値

評価予定の来院時に臨床検査用サンプル（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）を採取し、中央検査機関で臨床検査値を測定した。

連続変数で示される血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査の各時点での測定値及びベースラインからの変化量について、時点ごとに要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

臨床的に重要な臨床検査値の発現率を発現被験者数及び安全性解析対象集団に対する割合で示した。臨床検査値を正常範囲と比較して低値、正常値、高値に分類し、ベースライン及び最終評価時（worst observation carried forward; WOCF）との間のシフトテーブルを提示した。更に、臨床的に重要である基準及び正常範囲との比較を組み合わせて、低値（臨床的に重要）、低値（臨床的に重要でない）、正常値、高値（臨床的に重要でない）及び高値（臨床的に重要）に分類し、ベースライン及び最終評価時（WOCF）との間のシフトテーブルを提示した。

バイタルサイン

バイタルサインについて、ベースライン（治験薬投与前）での測定値及びベースラインからベースライン以降の各来院時及び最終評価時までの変化量を要約統計量により提示した。Week 24

におけるバイタルサインの最終評価時（last observation carried forward; LOCF）は、予定外の来院を含め、ベースライン以降の最終観察値と定義した。最終評価時（LOCF）の測定値は要約統計量により提示した。ベースライン値が欠測の場合、ベースラインからの変化量は欠測とした。バイタルサインのベースラインから Day 0 投与後の変化量を Week 24 の測定値と同じ方法で記述的に要約した。

その他の安全性項目

携帯型 24 時間血圧モニター（ambulatory blood pressure monitoring; ABPM）を試験期間中、その日の主要な食事の前後に被験者のサブセットで行い、チラミンの潜在的交互作用を評価した。治験実施計画書ではチラミンを含有する食物の制限は強制しなかった。

評価予定の各時点に心電図を解析し、特発性パーキンソン病患者における QT 及び QTc の外れ値及び safinamide と関連する QT 及び QTc 時間延長又は短縮を評価した。また、投与期間中の不整脈やその他の調律異常、伝導異常及び心筋虚血又は梗塞等の臨床的に重要な形態学的異常、safinamide の PR 間隔、QRS 時間及びその他の心電図の間隔に対する影響についても解析した。

臨床的に懸念される安全性シグナルを検出し、評価するために、眼科学的検査の全データを解析した。中央判定による臨床的に重要な悪化の発現率を主要解析項目とした。また、中央判定による臨床的に重要な悪化について、投与群間の発現率の差を Fisher の直接確率法により評価した。

身体的検査、神経学的検査及び皮膚科学的検査をベースライン及び Week 24 に行った。各検査は、ベースライン及び Week 24 のシフトテーブルで解析し、カテゴリ変化を示した。

Epworth Sleepiness Scale（ESS）は、日中の眠気のレベルを被験者が評価する 8 項目からなるスコアであり、ベースラインからの変化量を Week 12 及び Week 24 に要約した。

パーキンソン病に特異的な衝動制御障害の質問票（Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease; QUIP）は、特にパーキンソン病患者での衝動制御行動を特定するために設計された自己記入質問書であり、ベースライン、Week 12 及び Week 24 にスコアを回収した。それぞれの質問は、「はい」、「いいえ」及び「回答なし」に分類した。結果をカテゴリごとに制御行動を報告した被験者数及び割合で要約した。

計画書の重要な改訂

試験の結果に影響を及ぼす重要な改訂はなかった。

2.7.6.27.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.27.2.1 被験者の内訳

被験者及び中止理由の内訳を図 2.7.6.27-1 に示した。

本試験では合計 851 名をスクリーニングし、549 名を無作為に割り付け、治験薬を投与した（プラセボ群 275 名及び safinamide 群 274 名、以下、同順）。このうち、試験を完了した被験者は 486 名（241 名及び 245 名）、中止した被験者は 63 名（34 名及び 29 名）であった。主な中止理由は、有害事象発現が 22 名（10 名及び 12 名）、追跡不能が 5 名（2 名及び 3 名）、死亡が 3 名（2 名及び 1 名）及び「その他」が 33 名（20 名及び 13 名）であった。

割り付けた全ての被験者を安全性解析対象集団及び ITT 集団とした。

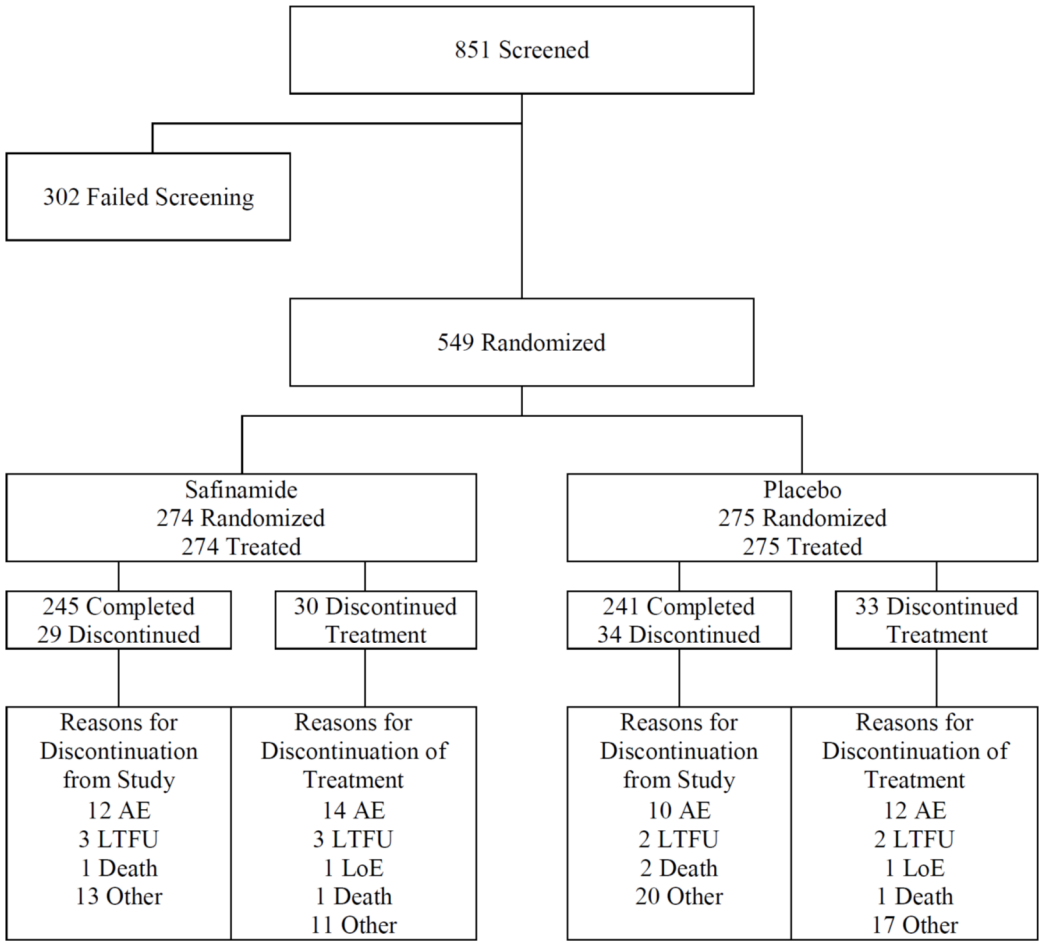


図 2.7.6.27-1 被験者及び中止理由の内訳

Source: CSR Figure 1
Abbreviations: AE, Adverse event; LoE, Lack of efficacy; LTFU, Lost to follow-up.

2.7.6.27.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

ITT 集団の被験者背景を表 2.7.6.27-1 に、併用薬（レボドパを含む抗パーキンソン病薬）の内訳を表 2.7.6.27-2 に示した。

表 2.7.6.27-1 被験者背景（ITT 集団）

Demographic Characteristic	Statistics	Safinamide (n=274)	Placebo (n=275)	p-value[a]
Age (yr)	n (missing) Mean ±SD Median Min; Max	274 (0) 61.7 ±9.0 62.5 40; 80	275 (0) 62.1 ±8.9 62.0 30; 79	0.554
Sex Male Female	n (missing) n (%)	274 (0) 171 (62.4) 103 (37.6)	275 (0) 163 (59.3) 112 (40.7)	0.452
Ethnicity Hispanic/Latin American Not Hispanic/Latin American	n (missing) n (%)	274 (0) 8 (2.9) 266 (97.1)	275 (0) 8 (2.9) 267 (97.1)	0.993
Race American Indian or Alaskan Native Black or African American White Asian Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (missing) n (%)	274 (0) 0 3 (1.1) 183 (66.8) 88 (32.1) 0	275 (0) 0 2 (0.7) 188 (68.4) 85 (30.9) 0	0.353
Region Asia East Europe West Europe North America	n (missing) n (%)	274 (0) 84 (30.7) 30 (10.9) 109 (39.8) 51 (18.6)	275 (0) 84 (30.5) 30 (10.9) 110 (40.0) 51 (18.5)	1.000
Height (cm)	n (missing) Mean ±SD Median Min; Max	272 (2) 167.8 ±9.7 168.0 147; 196	274 (1) 167.1 ±10.5 166.5 140; 190	0.347
Weight (kg)	n (missing) Mean ±SD Median Min; Max	272 (2) 72.5 ±16.4 71.0 39; 125	274 (1) 71.0 ±15.8 69.6 35; 125	0.207
BMI (kg/m^2)	n (missing) Mean ±SD Median Min; Max	271 (3) 25.6 ±4.7 25.0 16; 41	274 (1) 25.3 ±4.2 24.9 15; 43	0.323
Underweight (<18.50) Normal (18.50 - 24.99) Overweight (25.00-29.99) Obese (≥ 30.00)	n (%)	11 (4.1) 125 (46.1) 92 (33.9) 43 (15.9)	8 (2.9) 131 (47.8) 96 (35.0) 39 (14.2)	0.850

表 2.7.6.27-1 被験者背景（ITT 集団）（続き）

Demographic Characteristic	Statistics	Safinamide (n=274)	Placebo (n=275)	p-value[a]
Formal Education	n (missing)	266 (8)	262 (13)	0.300
1-8 years	n (%)	45 (16.9)	47 (17.9)	
9-16 years		163 (61.3)	169 (64.5)	
>16 years		58 (21.8)	46 (17.6)	
Ever Smoked	n (missing)	274 (0)	275 (0)	0.377
No	n (%)	188 (68.6)	179 (65.1)	
Yes		86 (31.4)	96 (34.9)	
Current smoker				
No		65 (75.6)	83 (86.5)	
Yes		21 (24.4)	13 (13.5)	
Levodopa Daily Dose (mg)	n (missing)	273 (1)	272 (3)	0.386
	Mean ±SD	760.8 ±445.9	792.3 ±400.7	
	Median	625.0	750.0	
	Min; Max	125; 3200	200; 2750	
UPDRS Section I	n (missing)	274 (0)	275 (0)	0.890
	Mean ±SD	1.26 ±1.34	1.28 ±1.49	
	Median	1.00	1.00	
	Min; Max	0.0; 7.0	0.0; 7.0	
UPDRS Section II	n (missing)	271 (3)	272 (3)	0.355
	Mean ±SD	9.97 ±5.57	10.43 ±6.32	
	Median	10.00	10.00	
	Min; Max	0.0; 28.0	0.0; 35.0	
UPDRS Section III	n (missing)	274 (0)	275 (0)	0.378
	Mean ±SD	22.35 ±11.75	23.25 ±12.87	
	Median	22.00	23.00	
	Min; Max	2.0; 72.0	0.0; 74.0	
UPDRS Section IV	n (missing)	272 (2)	275 (0)	0.964
	Mean ±SD	5.94 ±2.94	5.96 ±2.88	
	Median	5.00	6.00	
	Min; Max	1.0; 18.0	0.0; 17.0	
Hoehn and Yahr Staging	n (missing)	274 (0)	274 (1)	0.801
	Mean ±SD	2.48 ±0.59	2.49 ±0.61	
	Median	2.50	2.50	
	Min; Max	1.0; 4.0	1.5; 4.0	
MMSE	n (missing)	274 (0)	275 (0)	0.910
	Mean ±SD	28.65 ±1.46	28.64 ±1.58	
	Median	29.00	29.00	
	Min; Max	23.0; 30.0	23.0; 30.0	

表 2.7.6.27-1 被験者背景（ITT 集団）（続き）

Demographic Characteristic	Statistics	Safinamide (n=274)	Placebo (n=275)	p-value[a]
GRID-HAMD-17	n (missing)	274 (0)	275 (0)	0.477
	Mean ±SD	4.74 ±4.04	4.99 ±4.13	
	Median	4.00	4.00	
	Min; Max	0.0; 17.0	0.0; 17.0	
CGI-S	n (missing)	274 (0)	272 (3)	0.095
Normal/not at all ill	n (%)	0	0	
Borderline ill		7 (2.6)	4 (1.5)	
Mildly ill		54 (19.7)	45 (16.5)	
Moderately ill		162 (59.1)	160 (58.8)	
Markedly ill		48 (17.5)	60 (22.1)	
Severely ill		3 (1.1)	3 (1.1)	

Source: CSR Table 14
Abbreviations: ANOVA, Analysis of variance; BMI, Body mass index; CMH, Cochran Mantel Haenszel; CGI-S, Clinical Global Impression-Severity; GRID-HAM-D-17, Grid version of Hamilton rating scale for depression (17-item scale); MMSE, Mini-Mental State Examination; SD, Standard deviation; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.
a) For continuous variables, p-value is calculated using a two-way ANOVA with treatment and region as fixed effects. For categorical variables, p-value is calculated using a CMH test stratified by region.

表 2.7.6.27-2 併用薬（レボドパを含む抗パーキンソン病薬）の内訳（ITT 集団）

Drug Class (ATC Level 3) Drug Class (ATC Level 4) Drug Name	Safinamide Subjects (n=274) n (%)	Placebo Subjects (n=275) n (%)	Total Subjects (n=549) n (%)
Subjects receiving at least one concomitant medication	274 (100.0)	275 (100.0)	549 (100.0)
Dopaminergic Agents	274 (100.0)	275 (100.0)	549 (100.0)
Dopa and Dopa Derivatives	271 (98.9)	274 (99.6)	545 (99.3)
Sinemet	128 (46.7)	140 (50.9)	268 (48.8)
Stalevo	84 (30.7)	94 (34.2)	178 (32.4)
Madopar	90 (32.8)	79 (28.7)	169 (30.8)
Levodopa	26 (9.5)	17 (6.2)	43 (7.8)
Levodopa W/Benserazide	12 (4.4)	8 (2.9)	20 (3.6)
Carbidopa	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)
Dopa and Dopa Derivatives	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Dopamine Agonists	207 (75.5)	201 (73.1)	408 (74.3)
Ropinirole Hydrochloride	77 (28.1)	65 (23.6)	142 (25.9)
Pramipexole Dihydrochloride	63 (23.0)	70 (25.5)	133 (24.2)
Ropinirole	22 (8.0)	20 (7.3)	42 (7.7)
Pramipexole	16 (5.8)	23 (8.4)	39 (7.1)
Rotigotine	11 (4.0)	10 (3.6)	21 (3.8)
Bromocriptine	10 (3.6)	7 (2.5)	17 (3.1)
Piribedil	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
Pergolide Mesilate	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (1.1)
Cabergoline	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
Bromocriptine Mesilate	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Pergolide	1 (0.4)	0	1 (0.2)

表 2.7.6.27-2 併用薬（レボドパを含む抗パーキンソン病薬）の内訳（ITT 集団）（続き）

Drug Class (ATC Level 3) Drug Class (ATC Level 4) Drug Name	Safinamide Subjects (n=274) n (%)	Placebo Subjects (n=275) n (%)	Total Subjects (n=549) n (%)
Adamantane Derivatives	85 (31.0)	81 (29.5)	166 (30.2)
Amantadine	37 (13.5)	38 (13.8)	75 (13.7)
Amantadine Sulfate	33 (12.0)	34 (12.4)	67 (12.2)
Amantadine Hydrochloride	15 (5.5)	9 (3.3)	24 (4.4)
Other Dopaminergic Agents	55 (20.1)	43 (15.6)	98 (17.9)
Entacapone	47 (17.2)	36 (13.1)	83 (15.1)
Tolcapone	8 (2.9)	7 (2.5)	15 (2.7)
Monoamine Oxidase B Inhibitors	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Rasagiline Mesylate	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Anticholinergic Agents	46 (16.8)	49 (17.8)	95 (17.3)
Tertiary Amines	43 (15.7)	46 (16.7)	89 (16.2)
Trihexyphenidyl Hydrochloride	28 (10.2)	21 (7.6)	49 (8.9)
Trihexyphenidyl	5 (1.8)	8 (2.9)	13 (2.4)
Biperiden	6 (2.2)	4 (1.5)	10 (1.8)
Profenamine	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
Biperiden Hydrochloride	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Metixene Hydrochloride	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Procyclidine Hydrochloride	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Procyclidine	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Ethers Chemically Close to Antihistamines	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Orphenadrine	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Orphenadrine Hydrochloride	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Ethers of Tropine or Tropine Derivatives	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Benzatropine Mesilate	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

表 2.7.6.27-2 併用薬（レボドパを含む抗パーキンソン病薬）の内訳（ITT 集団）（続き）

Drug Class (ATC Level 3) Drug Class (ATC Level 4) Drug Name	Safinamide Subjects (n=274) n (%)	Placebo Subjects (n=275) n (%)	Total Subjects (n=549) n (%)
Antiadrenergic Agents, Centrally Acting	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Methyldopa	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Methyldopa	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Other Vitamin Products, Combinations	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Vitamins, Other Combinations	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Trihexin /00220101/	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Antimigraine Preparations	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Ergot Alkaloids	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Lisuride	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Muscle Relaxants, Peripherally Acting Agents	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Other Muscle Relaxants, Peripherally Acting Agents	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Botulinum Toxin Type A	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Psychostim., Agents Used for Adhd and Nootropics	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Other Psychostimulants and Nootropics	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Citicoline	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Source: CSR Appendix 15.1.16

2.7.6.27.2.3 治験薬への曝露

治験薬への曝露を表 2.7.6.27-3 に示した。

治験薬の投与期間の平均（標準偏差）は、プラセボ群及び safinamide 群（以下、同順）でそれぞれ 160.7（37.5）日及び 162.3（37.7）日であった。最小投与期間は、それぞれ 4 日及び 3 日、最大投与期間は、それぞれ 203 日及び 231 日であった。投与期間の中央値は両群とも 170 日であった。Safinamide 群の治験薬の曝露量の平均（標準偏差）は、14836.1（3952.3）mg であった。

Safinamide の 1 日当たりの投与量の平均（標準偏差）は 90.09（12.13）mg であり、最小値 48.2 mg、最大値 98.0 mg であった。Safinamide 群でほとんどの被験者は、Day 14（Week 2）から漸減期まで標的用量 100 mg で投与されていた。

表 2.7.6.27-3 治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

Variable	Statistics	Safinamide (n = 274)	Placebo (n = 275)	Total (n = 549)
Duration of Treatment (days)	n (missing)	274 (0)	275 (0)	549 (0)
	Mean (SD)	162.3 ±37.7	160.7 ±37.5	161.5 ±37.6
	Median	170.0	170.0	170.0
	Min–Max	3; 231	4; 203	3; 231
Exposure[a] (mg)	n (missing)	274 (0)	275 (0)	549 (0)
	Mean (SD)	14836.1 ±3952.3	0.0 ±0.0	7404.6 ±7931.6
	Median	16200.0	0.0	0.0
	Min–Max	100; 20100	0; 0	0; 20100

Source: CSR Table 46
Abbreviation: SD: Standard deviation.
a) Baseline to Week 25

2.7.6.27.3 有効性の評価

2.7.6.27.3.1 主要評価項目

各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-4 に示した。

1 日平均 on 時間の増加は、Week 2 から各評価時点において、safinamide 群でプラセボ群よりも大きかった。

最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、0.56 時間及び 1.52 時間であった。最終評価時におけるプラセボ群との差は、0.96 時間（$p < 0.001$）であり、プラセボ群と比較して有意に増加した。