表 2.7.6.27-4 各評価時点における 1 日平均 on 時間[a]のベースラインからの変化量（ANCOVA（LOCF））（ITT 集団）

Timepoint	Statistics	Safinamide (n=274)		Placebo (n=275)	
		Value	Change	Value	Change
Baseline	n (missing)	274 (0)		275 (0)	
	Mean ±SD	9.30 ± 2.41		9.06 ± 2.50	
	Median	9.50		9.25	
	Min; Max	0.8; 16.5		0.0; 15.5	
Week 2	n (missing)	263 (11)	263 (11)	270 (5)	270 (5)
	Mean ±SD	10.31 ± 2.68	1.04 ± 2.24	9.51 ± 2.79	0.40 ± 1.81
	Median	10.50	0.75	9.75	0.25
	Min; Max	0.0; 16.8	-7.8; 10.0	0.0; 17.0	-7.3; 6.5
Week 4	n (missing)	268 (6)	268 (6)	273 (2)	273 (2)
	Mean ±SD	10.59 ± 2.75	1.32 ± 2.47	9.44 ± 2.84	0.35 ± 2.04
	Median	10.50	1.25	9.50	0.50
	Min; Max	2.0; 17.0	-5.0; 9.5	0.0; 18.0	-8.8; 8.0
Week 8	n (missing)	268 (6)	268 (6)	273 (2)	273 (2)
	Mean ±SD	10.67 ± 2.65	1.40 ± 2.64	9.69 ± 2.84	0.60 ± 2.26
	Median	10.50	1.00	9.75	0.50
	Min; Max	3.0; 17.0	-4.8; 13.5	0.0; 18.0	-5.5; 8.5
Week 12	n (missing)	269 (5)	269 (5)	273 (2)	273 (2)
	Mean ±SD	10.88 ±2.81	1.60 ±2.80	9.78 ±2.91	0.69 ±2.34
	Median	11.00	1.25	9.75	0.50
	Min; Max	0.8; 17.8	-7.0; 14.5	0.0; 18.0	-5.5; 9.5
Week 18	n (missing)	269 (5)	269 (5)	273 (2)	273 (2)
	Mean ±SD	10.82 ±2.75	1.54 ±2.77	9.68 ±2.82	0.59 ±2.26
	Median	11.00	1.25	9.75	0.50
	Min; Max	0.8; 17.3	-7.0; 12.8	0.0; 17.0	-6.5; 8.8
Week 24	n (missing)	274 (0)	274 (0)	275 (0)	275 (0)
	Mean ±SD	10.73 ±2.75	1.42 ±2.80	9.63 ±2.77	0.57 ±2.47
	Median	10.75	1.25	9.75	0.50
	Min; Max	1.3; 17.3	-7.0; 13.8	0.0; 17.0	-6.5; 9.5
	LS Mean (SE)		1.52 (0.15)		0.56 (0.15)
	LS Diff vs. Placebo (SE)		0.96 (0.21)		
	95% CI of LS Diff		(0.56, 1.37)		
	p-value vs. Placebo		<0.001		

Source: CSR Table 19
Abbreviations: ANCOVA, Analysis of covariance; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; LOCF, Last observation carried forward; LS, Least squares; SD, Standard deviation; SE, Standard error.
a) On time is defined as on time without dyskinesia plus on time with minor dyskinesia.

2.7.6.27.3.2 副次評価項目

2.7.6.27.3.2.1 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量

最終評価時（Week 24）における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-5 に示した。

1 日平均 off 時間の変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ-0.62 時間及び-1.65 時間であった。プラセボ群との差は、-1.03 時間（p＜0.001）であり、プラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.27-5 最終評価時における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量（ANCOVA（LOCF））（ITT 集団）

Timepoint	Statistics	Safinamide (n=274)		Placebo (n=275)	
		Value	Change	Value	Change
Baseline	n (missing)	274 (0)		275 (0)	
	Mean ±SD	5.34 ± 1.97		5.38 ± 2.01	
	Median	5.25		5.25	
	Min; Max	0.0; 12.5		0.3; 12.0	
Week 24	n (missing)	274 (0)	274 (0)	275 (0)	275 (0)
	Mean ±SD	3.77 ±2.56	-1.56 ±2.35	4.84 ±2.59	-0.54 ±2.21
	Median	3.88	-1.38	5.00	-0.50
	Min; Max	0.0; 16.3	-9.0; 6.5	0.0; 13.0	-8.5; 5.8
	LS Mean (SE)		-1.65 (0.14)		-0.62 (0.14)
	LS Diff vs. Placebo (SE)		-1.03 (0.19)		
	95% CI of LS Diff		(-1.40, -0.67)		
	p-value vs. Placebo		<0.001		

Source: CSR Table 21
Abbreviations: ANCOVA, Analysis of covariance; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; LOCF, Last observation carried forward; LS, Least squares; SD, Standard deviation; SE, Standard error.
Parametric ANCOVA model is based on the change from baseline to endpoint with fixed effects for treatment, region, and baseline value as a covariate.
All p-values, LS means, and confidence intervals are calculated from the ANCOVA model.

2.7.6.27.3.2.2 UPDRS Part III（運動検査）（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-6 に、UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.27-7 に示した。

最終評価時（Week 24）における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ-1.70 及び-3.52 であった。プラセボ群との差は、-1.82（p＝0.003）であり、プラセボ群と比較して有意に減少した。

最終評価時における UPDRS Part III 振戦スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、-0.38 及び-0.82 であった。プラセボ群との差は、-0.43（p＝0.0142）であり、プラセボ群と比較して有意に減少した。

最終評価時における UPDRS Part III 筋強剛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、-0.40 及び-0.99 であった。プラセボ群との差は、-0.59（p＝0.0039）であり、プラセボ群と比較して有意に減少した。

最終評価時における UPDRS Part III 動作緩慢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、-0.92 及び-1.51 であった。プラセボ群との差は、-0.59（p＝0.0653）であった。

最終評価時における UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、-0.05 及び-0.14 であった。プラセボ群との差は、-0.10（p = 0.1991）であった。

表 2.7.6.27-6 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA（LOCF））（ITT 集団）

		Safinamide (n=274)		Placebo (n=275)	
Timepoint	Statistics	Value	Change	Value	Change
Baseline	n (missing)	274 (0)		275 (0)	
	Mean ±SD	22.26 ± 11.66		23.05 ± 12.65	
	Median	22.00		22.72	
	Min; Max	2.0; 72.0		0.0; 74.0	
Week 4	n (missing)	267 (7)	267 (7)	270 (5)	270 (5)
	Mean ±SD	19.67 ± 11.20	-2.54 ± 6.26	20.63 ± 11.54	-2.51 ± 7.01
	Median	19.00	-2.00	19.00	-2.00
	Min; Max	0.0; 54.0	-25.0; 27.0	0.0; 65.0	-32.0; 19.0
Week 8	n (missing)	270 (4)	270 (4)	271 (4)	271 (4)
	Mean ±SD	18.44 ± 11.04	-3.84 ± 6.64	19.98 ± 11.16	-3.16 ± 7.45
	Median	17.00	-3.00	19.00	-2.00
	Min; Max	0.0; 54.0	-46.0; 22.0	0.0; 64.0	-38.0; 20.0
Week 12	n (missing)	270 (4)	270 (4)	271 (4)	271 (4)
	Mean ±SD	18.57 ±11.03	-3.70 ±7.12	20.09 ±11.70	-3.06 ±7.98
	Median	17.50	-3.00	19.00	-2.00
	Min; Max	0.0; 53.0	-38.0; 27.0	1.0; 64.0	-37.0; 40.3
Week 18	n (missing)	270 (4)	270 (4)	271 (4)	271 (4)
	Mean ±SD	18.62 ±10.69	-3.66 ±7.05	20.55 ±11.69	-2.60 ±7.69
	Median	17.00	-4.00	19.00	-2.00
	Min; Max	0.0; 54.0	-33.0; 27.0	0.0; 64.0	-40.0; 27.3
Week 24	n (missing)	274 (0)	274 (0)	275 (0)	275 (0)
	Mean ±SD	18.83 ±10.87	-3.43 ±7.72	21.22 ±11.78	-1.83 ±8.23
	Median	17.00	-3.00	19.00	-1.00
	Min; Max	1.0; 53.0	-43.0; 27.0	1.0; 64.0	-28.0; 35.0
	LS Mean (SE)		-3.52 (0.46)		-1.70 (0.46)
	LS Diff vs. Placebo (SE)		-1.82 (0.61)		
	95% CI of LS Diff		(-3.01, -0.62)		
	p-value vs. Placebo		0.003		

Source: CSR Table 22
Abbreviations: ANCOVA, Analysis of covariance; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; LOCF, Last observation carried forward; LS, Least squares; SD, Standard deviation; SE, Standard error; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.
Parametric ANCOVA model is based on the change from baseline to endpoint with fixed effects for treatment, region, and baseline value as a covariate.
All p-values, LS means, and confidence intervals are calculated from the ANCOVA model.

表 2.7.6.27-7 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量（MMRM）（ITT 集団）

評価時点	項目	safinamide (N = 274)	placebo (N = 275)	safinamide と placebo との差
UPDRS Part III 振戦スコアの合計：item 20, 21				
Week 4	最小二乗平均	-0.41	-0.37	-0.03
	標準誤差	0.12	0.12	0.16
	95%信頼区間	-0.64, -0.17	-0.61, -0.14	-0.35, 0.29
	p 値（MMRM）	―	―	0.8464
Week 8	最小二乗平均	-0.61	-0.62	0.01
	標準誤差	0.13	0.13	0.18
	95%信頼区間	-0.87, -0.35	-0.88, -0.36	-0.34, 0.37
	p 値（MMRM）	―	―	0.9369
Week 12	最小二乗平均	-0.63	-0.50	-0.13
	標準誤差	0.13	0.13	0.17
	95%信頼区間	-0.88, -0.38	-0.75, -0.25	-0.47, 0.21
	p 値（MMRM）	―	―	0.4505
Week 18	最小二乗平均	-0.69	-0.46	-0.23
	標準誤差	0.12	0.12	0.16
	95%信頼区間	-0.92, -0.46	-0.69, -0.23	-0.54, 0.08
	p 値（MMRM）	―	―	0.1501
Week 24	最小二乗平均	-0.82	-0.38	-0.43
	標準誤差	0.13	0.13	0.18
	95%信頼区間	-1.07, -0.56	-0.64, -0.13	-0.78, -0.09
	p 値（MMRM）	―	―	0.0142
UPDRS Part III 筋強剛スコアの合計：item 22				
Week 4	最小二乗平均	-0.52	-0.52	0.00
	標準誤差	0.13	0.13	0.18
	95%信頼区間	-0.78, -0.25	-0.78, -0.25	-0.35, 0.35
	p 値（MMRM）	―	―	0.9978
Week 8	最小二乗平均	-0.83	-0.66	-0.17
	標準誤差	0.14	0.14	0.19
	95%信頼区間	-1.10, -0.55	-0.93, -0.38	-0.54, 0.20
	p 値（MMRM）	―	―	0.3667
Week 12	最小二乗平均	-1.00	-0.76	-0.24
	標準誤差	0.14	0.14	0.19
	95%信頼区間	-1.28, -0.73	-1.04, -0.49	-0.61, 0.14
	p 値（MMRM）	―	―	0.2101
Week 18	最小二乗平均	-0.95	-0.60	-0.35
	標準誤差	0.14	0.14	0.19
	95%信頼区間	-1.22, -0.67	-0.87, -0.32	-0.72, 0.03
	p 値（MMRM）	―	―	0.0698
Week 24	最小二乗平均	-0.99	-0.40	-0.59
	標準誤差	0.15	0.15	0.20
	95%信頼区間	-1.28, -0.70	-0.69, -0.11	-0.99, -0.19
	p 値（MMRM）	―	―	0.0039

表 2.7.6.27-7 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量（MMRM）（ITT 集団）（続き）

評価時点	項目	safinamide (N = 274)	placebo (N = 275)	safinamide と placebo との差
UPDRS Part III 動作緩慢スコアの合計：item 23, 24, 25, 26, 31				
Week 4	最小二乗平均	-1.05	-1.06	0.01
	標準誤差	0.19	0.19	0.26
	95%信頼区間	-1.43, -0.68	-1.43, -0.68	-0.50, 0.51
	p 値（MMRM）	―	―	0.9845
Week 8	最小二乗平均	-1.77	-1.22	-0.56
	標準誤差	0.19	0.19	0.26
	95%信頼区間	-2.15, -1.40	-1.59, -0.84	-1.06, -0.06
	p 値（MMRM）	―	―	0.0296
Week 12	最小二乗平均	-1.57	-1.39	-0.19
	標準誤差	0.21	0.21	0.28
	95%信頼区間	-1.98, -1.17	-1.80, -0.98	-0.74, 0.37
	p 値（MMRM）	―	―	0.5103
Week 18	最小二乗平均	-1.43	-1.21	-0.22
	標準誤差	0.21	0.21	0.29
	95%信頼区間	-1.85, -1.02	-1.62, -0.80	-0.79, 0.34
	p 値（MMRM）	―	―	0.4337
Week 24	最小二乗平均	-1.51	-0.92	-0.59
	標準誤差	0.23	0.23	0.32
	95%信頼区間	-1.96, -1.05	-1.38, -0.47	-1.21, 0.04
	p 値（MMRM）	―	―	0.0653
UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアの合計：item 29, 30				
Week 4	最小二乗平均	-0.20	-0.10	-0.09
	標準誤差	0.05	0.05	0.06
	95%信頼区間	-0.29, -0.11	-0.20, -0.01	-0.22, 0.03
	p 値（MMRM）	―	―	0.1395
Week 8	最小二乗平均	-0.25	-0.12	-0.13
	標準誤差	0.05	0.05	0.07
	95%信頼区間	-0.35, -0.15	-0.22, -0.03	-0.26, 0.00
	p 値（MMRM）	―	―	0.0589
Week 12	最小二乗平均	-0.15	-0.09	-0.06
	標準誤差	0.05	0.05	0.07
	95%信頼区間	-0.25, -0.05	-0.19, 0.02	-0.20, 0.08
	p 値（MMRM）	―	―	0.3815
Week 18	最小二乗平均	-0.21	-0.10	-0.11
	標準誤差	0.05	0.05	0.07
	95%信頼区間	-0.31, -0.11	-0.20, 0.01	-0.25, 0.03
	p 値（MMRM）	―	―	0.1184
Week 24	最小二乗平均	-0.14	-0.05	-0.10
	標準誤差	0.05	0.05	0.07
	95%信頼区間	-0.25, -0.04	-0.15, 0.06	-0.24, 0.05
	p 値（MMRM）	―	―	0.1991

2.7.6.27.3.2.3 UPDRS Part II（日常生活活動）（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

最終評価時（Week 24）における UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-8 に、UPDRS Part II（on 時）項目別スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-9 に示した。

UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ-0.79 及び-1.22 であった。プラセボ群との差は、-0.43（p = 0.149）であった。

表 2.7.6.27-8 最終評価時における UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA（LOCF））（ITT 集団）

Timepoint	Statistics	Safinamide (n = 274)		Placebo (n = 275)	
		Value	Change	Value	Change
Baseline	n (missing)	274 (0)		275 (0)	
	Mean ±SD	9.97 ±5.53		10.43 ±6.29	
	Median	10.00		10.00	
	Min; Max	0.0; 28.0		0.0; 35.0	
Week 24	n (missing)	274 (0)	274 (0)	275 (0)	275 (0)
	Mean ±SD	8.90 ±5.44	-1.07 ±3.63	9.68 ±5.94	-0.75 ±3.95
	Median	9.00	-1.00	9.00	0.00
	Min; Max	0.0; 26.0	-16.2; 9.0	0.0; 28.0	-20.2; 13.0
	LS Mean (SE)		-1.22 (0.23)		-0.79 (0.23)
	LS Diff vs. Placebo (SE)		-0.43 (0.30)		
	95% CI of LS Diff		(-1.02, 0.16)		
	p-value vs. Placebo		0.149		

Source: CSR Table 23
Abbreviations: ANCOVA, Analysis of covariance; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; LOCF, Last observation carried forward; LS, Last squares; SD, Standard deviation; SE, Standard error; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.
Parametric ANCOVA model is based on the change from baseline to endpoint with fixed effects for treatment, region and baseline value as a covariate.
All p-values, LS means, and confidence intervals are calculated from the ANCOVA model.

表 2.7.6.27-9 最終評価時における UPDRS Part II（on 時）項目別スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

評価時点	評価項目	safinamide (N = 274)	placebo (N = 275)
		平均値	
Week 24 (LOCF)	5. 会話	-0.03	-0.04
	6. 流涎	-0.06	-0.07
	7. 嚥下	-0.03	-0.08
	8. 書字	-0.07	-0.02
	9. 食事と食器の取り扱い	-0.10	-0.02
	10. 着衣	-0.05	-0.05
	11. 入浴・トイレ	-0.02	-0.03
	12. 寝返りおよびふとん直し	-0.12	-0.06
	13. 転倒	-0.02	-0.04
	14. 歩行中のすくみ	-0.13	-0.05
	15. 歩行	-0.10	-0.05
	16. ふるえ	-0.24	-0.14
	17. パーキンソニズムに関連した感覚症状	-0.10	-0.11

2.7.6.27.3.2.4 UPDRS Part IV（治療の合併症）合計スコアのベースラインからの変化量

最終評価時（Week 24）における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-10 に、UPDRS Part IV 症状別及び項目別スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-11 及び表 2.7.6.27-12 に示した。

UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ-0.45 及び-0.39 であった。プラセボ群との差は、0.06（p = 0.7410）であった。UPDRS Part IV 症状別スコアのうち「A. ジスキネジア」のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、で-0.27 及び-0.01 であった。プラセボ群との差は、0.26（p = 0.0425）であり、プラセボ群と比較して有意に増加した。

表 2.7.6.27-10 最終評価時における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA（LOCF））（ITT 集団）

Timepoint	Statistics	safinamide (N = 274)		placebo (N = 275)	
		Value	Change	Value	Change
Baseline	n (missing)	274 (0)	—	275 (0)	—
	Mean (SD)	5.92 (2.90)	—	5.94 (2.87)	—
	Median	5.47	—	6.00	—
	Min; Max	1.00; 18.00	—	0.00; 17.00	—
Week 24	n (missing)	274 (0)	274 (0)	275 (0)	275 (0)
	Mean (SD)	5.57 (2.90)	-0.35 (2.46)	5.53 (2.62)	-0.41 (2.03)
	Median	5.00	0.00	5.00	0.00
	Min; Max	0.00; 17.00	-10.00; 9.00	0.00; 13.00	-9.00; 6.00
	LS Mean (SE)	—	-0.39 (0.13)	—	-0.45 (0.13)
	LS Diff vs. Placebo (SE)	—	0.06 (0.17)	—	—
	95% CI of LS Diff	—	(-0.28, 0.40)	—	—
	p-value vs. placebo	—	0.7410	—	—

Abbreviations: ANCOVA, Analysis of covariance; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; LOCF, Last observation carried forward; LS, Last squares; SD, Standard deviation; SE, Standard error; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.
Parametric ANCOVA model is based on the change from baseline to endpoint with fixed effects for treatment, region and baseline value as a covariate.
All p-values, LS means, and confidence intervals are calculated from the ANCOVA model.

表 2.7.6.27-11 最終評価時における UPDRS Part IV 症状別スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA（LOCF））（ITT 集団）

評価項目		safinamide (N = 274)	placebo (N = 275)	safinamide と placebo との差
A. ジスキネジア	最小二乗平均	-0.01	-0.27	0.26
	標準誤差	0.10	0.10	0.13
	95%信頼区間	-0.20, 0.18	-0.46, -0.08	0.01, 0.52
	P 値（ANCOVA）	－	－	0.0425
B. 臨床症状の日内変動	最小二乗平均	-0.46	-0.17	-0.29
	標準誤差	0.06	0.06	0.08
	95%信頼区間	-0.58, -0.34	-0.29, -0.05	-0.45, -0.13
	P 値（ANCOVA）	－	－	0.0005
C. その他の合併症	最小二乗平均	0.08	-0.01	0.09
	標準誤差	0.04	0.04	0.05
	95%信頼区間	0.00, 0.16	-0.09, 0.06	-0.01, 0.20
	P 値（ANCOVA）	－	－	0.0637

表 2.7.6.27-12 最終評価時における UPDRS Part IV 項目別スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

評価時点	評価項目	safinamide (N = 274)	placebo (N = 275)
		平均値	
Week 24 (LOCF)	A.ジスキネジア		
	32. ジスキネジアの出現時間	0.10	0.00
	33. ジスキネジアに起因する障害	0.03	-0.12
	34. 痛みを伴うジスキネジアの痛み、どの位痛むのか	-0.02	-0.03
	35. 早朝のジストニア	-0.02	-0.04
	B. 臨床症状の日内変動		
	36. 服薬時間から予想できるオフ期間の有無	-0.02	-0.02
	37. 服薬時間から予想できないオフ時間の有無	-0.07	-0.03
	38. 数秒間のうちに突然起きるオフ時間の有無	-0.05	-0.02
	39. 起きている時間の何%がオフ期間か？	-0.36	-0.14
	C. その他の合併症		
	40. 食欲低下、吐き気、嘔吐の有無？	0.04	0.01
	41. 不眠、眠気などの睡眠障害の有無	-0.02	-0.01
	42. 起立性低血圧による立ちくらみ・失神の有無	0.04	-0.02

2.7.6.27.3.2.5 PDQ-39 Summary index スコアのベースラインからの変化量

最終評価時（Week 24）における PDQ-39 Summary index スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-13 に示した。

PDQ-39 Summary index のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ-0.62 及び-2.95 であった。プラセボ群との差は-2.33（p = 0.006）であり、プラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.27-13 最終評価時における PDQ-39 Summary index スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Timepoint	Statistics	Safinamide (n=274)		Placebo (n=275)	
		Value	Change	Value	Change
Baseline: On-Treatment (ANCOVA [LOCF])	n (missing)	274 (0)		275 (0)	
	Mean ±SD	27.47 ±14.61		26.94 ±14.83	
	Median	25.55		25.00	
	Min; Max	0.0; 68.2		1.0; 69.1	
Week 24: On-Treatment (ANCOVA [LOCF])	n (missing)	274 (0)	274 (0)	275 (0)	275 (0)
	Mean ±SD	24.31 ±13.73	-3.17 ±10.86	26.26 ±14.92	-0.68 ±10.51
	Median	23.31	-2.79	25.00	-1.56
	Min; Max	0.0; 74.7	-46.9; 34.2	1.0; 88.0	-41.9; 35.5
	LS Mean (SE)		-2.95 (0.63)		-0.62 (0.63)
	LS Diff vs. Placebo (SE)		-2.33 (0.84)		
	95% CI of LS Diff		(-3.98, -0.68)		
	p-value vs. Placebo		0.006		

Source: CSR Table 25
Abbreviations: ANCOVA, Analysis of covariance; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; LOCF: Last observation carried forward; LS, Least squares; PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire; SD, Standard deviation; SE, Standard error.
Parametric ANCOVA model is based on the change from baseline to endpoint with fixed effects for treatment, region and baseline value as a covariate.
All p-values, LS means, and confidence intervals are calculated from the ANCOVA model.

2.7.6.27.3.2.6 CGI-C スコアが 1、2 又は 3（改善を示す）の被験者の割合

最終評価時（Week 24）における CGI-C スコアが改善を示す被験者の割合を表 2.7.6.27-14 に示した。

最終評価時に CGI-C 改善を示した被験者の割合は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ 41.8%及び 57.7%であり、safinamide 群はプラセボ群と比較して有意に大きかった（$p < 0.001$）。

表 2.7.6.27-14 最終評価時における CGI-C スコアが改善を示す被験者の割合（Logistic Model（LOCF））（ITT 集団）

Characteristic	Statistics	Safinamide (n=274) n(%)	Placebo (n=275) n(%)
Week 24 CGI-C Responder	n (missing)	274 (0)	275 (0)
	Improvement	158 (57.7)	115 (41.8)
	No change or Worsening	116 (42.3)	160 (58.2)
	Odds Ratio (Safinamide/Placebo)		
	Point Estimate (SE)	1.92 (0.33)	
	95% CI	(1.36, 2.70)	
	p-value vs. Placebo	<0.001	

Source: CSR Table 24
Abbreviations: CGI-C, Clinical Global Impression of Change; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; LOCF, Last observation carried forward; SE, Standard error.
Odds ratio and 95% CI are estimated using a Logistic regression model with treatment and region as fixed effects.
All p-values are based on Wald Chi-square test from the Logistic regression model.

2.7.6.27.4 安全性の評価

2.7.6.27.4.1 有害事象

有害事象は、治験薬投与開始日以降に発現した事象、又は治験薬投与開始日以前に発現した場合でも、投与開始後に悪化した事象を集計した。収集した有害事象は、MedDRA Ver. [redacted] を用いてコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

有害事象と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 段階で評価した。「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象を因果関係の否定できない有害事象（副作用）とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.27-15 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群及び safinamide 群（以下、同順）でそれぞれ 69.1%（190 名/275 名）及び 67.9%（186 名/274 名）であった。このうち、副作用の発現率は、27.6%（76 名/275 名）及び 28.5%（78 名/274 名）であった。

重篤な有害事象の発現率は、9.5%（26 名/275 名）及び 6.6%（18 名/274 名）であった。このうち、副作用の発現率は、2.2%（6 名/275 名）及び 1.1%（3 名/274 名）であった。

中止に至った有害事象の発現率は、4.0%（11 名/275 名）及び 5.5%（15 名/274 名）であった。

本試験では合計で 3 名の死亡が報告された。その内訳はプラセボ群で 2 名、safinamide 群で 1 名であった。

表 2.7.6.27-15 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Safinamide (n = 274)	Placebo (n = 275)	p-value[c]
Subjects with Any TEAEs (n [%])[a]	186 (67.9)	190 (69.1)	0.783
No. of TEAEs (n)	604	606	—
Subjects with Study Drug-Related TEAEs (n [%])[b]	78 (28.5)	76 (27.6)	0.850
No. of Study Drug-Related TEAEs (n)	169	170	—
Subjects with Treatment-Emergent SAEs (n [%])	18 (6.6)	26 (9.5)	0.271
No. of SAEs (n)	20	42	—
Subjects with Treatment-Emergent Study Drug-Related SAEs (n [%])	3 (1.1)	6 (2.2)	0.504
No. of SAEs (n)	3	10	—
Subjects Who Discontinued Treatment Due to an AE (n [%])	15 (5.5)	11 (4.0)	0.430
Subjects Who Died Due to an AE (n [%])	1 (0.4)	2 (0.7)	1.000

Source: CSR Table 48

Abbreviations: AE, Adverse event; SAE, Serious adverse event; TEAE, Treatment-emergent adverse event.

a) Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) are defined as adverse events which started on the day of or after the first dose of the study medication, or adverse events which started before the first dose of study medication, but worsened after the start of the study medication.

b) Drug-related treatment-emergent adverse events are all AEs where the relationship to study drug is indicated as 'Probable', 'Possible', or missing.

c) Fisher's exact test p-value for comparing percentage of safinamide subjects to percentage of placebo subjects.

2.7.6.27.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.27-20 に、程度別有害事象の発現状況を表 2.7.6.27-21 に、因果関係別有害事象の発現状況を表 2.7.6.27-22 に示した。

いずれかの投与群で、5%以上の被験者に発現した有害事象の発現率は、プラセボ群及び safinamide 群の順で、ジスキネジーが 5.5%及び 14.6%、転倒が 3.6%及び 6.6%、尿路感染が 4.4%及び 6.2%、悪心が 5.5%及び 5.8%、頭痛が 6.2%及び 4.4%、背部痛が 5.1%及び 3.3%であった。

2.7.6.27.4.1.2 死亡

死亡被験者の一覧を表 2.7.6.27-16 に示した。

本試験では 3 名の死亡が報告され、内訳はプラセボ群で 2 名、safinamide 群で 1 名であった。

表 2.7.6.27-16 死亡被験者の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心筋虚血	多分関連なし	重度	-	死亡	28	1
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	急性リンパ球白血病	関連あるかもしれない	重度	中止	死亡	105	25
					汎血球減少症	関連あるかもしれない	重度	-	死亡	129	1
safinamide 群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	パーキンソン病 [a]	多分関連なし	重度	中止	死亡	22	1

Source: CSR Table 51; Listing 16.2.7.3
- = None/Continued
a) Although attributed to Parkinson's disease, this was considered a "sudden death," most likely of cardiac origin.
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.27.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.27-17 に、死亡を除く重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.27-18 に示した。また、safinamide 投与群で発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.27.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

死亡を除く重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ 8.7%（24 名/275 名）及び 6.2%（17 名/274 名）であった。このうち因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群では精神病性障害、幻覚、呼吸困難、胸痛、下痢、非心臓性胸痛、吐血、メレナが各 1 名、safinamide 群では精神病性障害 1 名、幻視 2 名であった。

表 2.7.6.27-17 重篤な有害事象（死亡を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 275	Safinamide 群 N = 274
全有害事象	26 (9.5)	18 (6.6)
精神障害	5 (1.8)	4 (1.5)
幻覚	2 (0.7)	0
幻視	0	2 (0.7)
精神病性障害	1 (0.4)	1 (0.4)
錯乱状態	1 (0.4)	0
うつ病	0	1 (0.4)
混合性幻覚	1 (0.4)	0
胃腸障害	5 (1.8)	3 (1.1)
下痢	2 (0.7)	0
腹部不快感	0	1 (0.4)
腹痛	1 (0.4)	0
吐血	1 (0.4)	0
メレナ	1 (0.4)	0
急性膵炎	0	1 (0.4)
直腸脱	1 (0.4)	0
口内炎	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	6 (2.2)
乳癌	0	2 (0.7)
急性リンパ性白血病	1 (0.4)	0
膀胱新生物	0	1 (0.4)
結腸癌	0	1 (0.4)
上咽頭癌	0	1 (0.4)
非ホジキンリンパ腫	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	4 (1.5)	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.4)	0
帯状疱疹	0	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	0
尿路性敗血症	1 (0.4)	0
神経系障害	3 (1.1)	2 (0.7)
頚動脈狭窄	0	1 (0.4)
錐体外路障害	1 (0.4)	0
パーキンソン病	0	1 (0.4)
痙攣性発声障害	1 (0.4)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7)	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)	0
特発性肺線維症	0	1 (0.4)
胸水	1 (0.4)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0
肺水腫	1 (0.4)	0
全身障害および投与局所様態	3 (1.1)	0
胸痛	1 (0.4)	0
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0
疼痛	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	0

表 2.7.6.27-17 重篤な有害事象（死亡を含む）の発現状況（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 N = 275	Safinamide 群 N = 274
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)	1 (0.4)
転倒	2 (0.7)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	0
肩径部痛	1 (0.4)	0
変形性関節症	1 (0.4)	0
横紋筋融解	1 (0.4)	0
心臓障害	2 (0.7)	0
心筋虚血	2 (0.7)	0
腎および尿路障害	1 (0.4)	0
腎結石症	1 (0.4)	0
腎仙痛	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0
汎血球減少症	1 (0.4)	0
眼障害	0	1 (0.4)
虚血性視神経症	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)
胆石症	0	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)	0
心電図異常	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0
脱水	1 (0.4)	0
社会環境	1 (0.4)	0
社会的入院	1 (0.4)	0
外科および内科処置	1 (0.4)	0
膀胱留置カテーテル管理	1 (0.4)	0
血管障害	1 (0.4)	0
高血圧	1 (0.4)	0

Source: CSR Table 15.3.10
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.27-18 重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	転倒	関連なし	重度	-	回復	150	1
					脱水	関連なし	重度	-	回復	150	2
プラセボ群	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	蜂巣炎	関連なし	中等度	-	持続	169	-
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	下痢	関連なし	中等度	NA	回復	136	10
					肺炎	関連なし	中等度	NA	回復	136	10
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	精神病性障害	多分関連あり	重度	中止	持続	122	-
プラセボ群	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	幻覚	関連あるかもしれない	重度	中止	持続	93	-
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	肩径部痛	多分関連なし	中等度	-	後遺症	174	10
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	社会的入院	関連なし	軽度	-	回復	109	5
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	変形性関節症	関連なし	中等度	-	後遺症	97	8
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	呼吸困難	関連あるかもしれない	重度	-	回復	11	7
					胸痛	関連あるかもしれない	重度	-	回復	11	7
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	転倒	関連なし	重度	中止	回復	42	1
					横紋筋融解	関連なし	重度	NA	回復	42	8
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	錐体外路障害	関連なし	軽度	中断	回復	80	9

表 2.7.6.27-18 重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	下痢	関連あるかもしれない	中等度	-	回復	8	23
					非心臓性胸痛	関連あるかもしれない	中等度	-	回復	101	1
					疼痛	多分関連なし	重度	NA	後遺症	125	18
					高血圧	多分関連なし	中等度	NA	回復	133	10
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	幻覚	多分関連なし	重度	-	回復	134	41
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	混合性幻覚	関連なし	中等度	NA	回復	308	11
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	腹痛	多分関連なし	軽度	-	回復	103	24
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	一過性脳虚血発作	関連なし	軽度	-	回復	33	1
					心電図異常	関連なし	軽度	-	回復	60	6
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	膀胱留置カテーテル管理	関連なし	軽度	-	回復	67	3
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心筋虚血	多分関連なし	中等度	中断	回復	75	1
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	腎盂腎炎	関連なし	軽度	-	回復	128	40
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	直腸脱	関連なし	中等度	-	回復	36	2
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	痙攣性発声障害	関連なし	重度	-	後遺症	172	1
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	吐血	関連あるかもしれない	重度	中止	回復	13	3
					メレナ	関連あるかもしれない	中等度	-	回復	13	3
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	腎結石症	関連なし	重度	-	回復	39	2
					腎仙痛	関連なし	重度	中断	回復	39	8
					尿路性敗血症	関連なし	重度	-	後遺症	39	10
					肺塞栓症	関連なし	重度	NA	回復	40	8
					胸水	関連なし	中等度	NA	回復	40	29
					肺水腫	関連なし	重度	NA	回復	40	29
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	錯乱状態	関連なし	重度	-	回復	117	1
					発熱	関連なし	重度	-	回復	117	2
safinamide 群	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	腹部不快感	関連なし	中等度	-	回復	162	NA
					結腸癌	関連なし	軽度	NA	後遺症	182	10
safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	非ホジキンリンパ腫	関連なし	重度	中止	持続	138	-
					口内炎	関連なし	重度	NA	回復	159	9
safinamide 群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	上咽頭癌	関連なし	中等度	-	持続	180	-
safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	乳癌	関連なし	重度	-	不明	28	-
safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	乳癌	多分関連なし	重度	中止	持続	59	-
safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	急性膵炎	関連なし	重度	NA	回復	190	9
safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	虚血性視神経症	関連なし	重度	-	後遺症	147	10
safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	頚動脈狭窄	関連なし	重度	-	回復	90	16
safinamide 群	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	特発性肺線維症	関連なし	重度	-	回復	21	9
safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	帯状疱疹	多分関連なし	軽度	-	回復	32	5
safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	胆石症	関連なし	軽度	-	回復	10	6
safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	うつ病	関連なし	中等度	-	回復	34	27
safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	膀胱新生物	関連なし	軽度	-	回復	25	4
safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	精神病性障害	関連あるかもしれない	中等度	用量調整、中断	回復	65	2
safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	転倒	関連なし	軽度	-	回復	17	3
safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	幻視	関連あるかもしれない	重度	中止	回復	92	22
safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	幻視	関連あるかもしれない	重度	中止	回復	106	12

Source: Listing 16.2.7.2
- = None/Continued, NA = Not applicable
後遺症：回復したが後遺症あり
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.27.4.1.4 有害事象による中止

中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.27-19 に示した。

全体で 26 名（4.7%）の被験者が有害事象により試験を中止した。有害事象で試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ 4.0%（11 名/275 名）及び 5.5%（15 名/274 名）であった。

表 2.7.6.27-19 中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 275)	safinamide 群 (N = 274)
全有害事象	11 (4.0)	15 (5.5)
神経系障害	1 (0.4)	6 (2.2)
ジスキネジー	0	3 (1.1)
パーキンソン病	0	2 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.4)	0
錯感覚	0	1 (0.4)
精神障害	4 (1.5)	3 (1.1)
幻覚	2 (0.7)	0
幻視	0	2 (0.7)
精神緩慢	1 (0.4)	0
精神病性障害	1 (0.4)	0
睡眠時驚愕	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	1 (0.4)
筋固縮	1 (0.4)	0
筋痙縮	0	1 (0.4)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0
四肢痛	1 (0.4)	0
眼障害	1 (0.4)	2 (0.7)
嚢下白内障	0	1 (0.4)
眼乾燥	1 (0.4)	0
霧視	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	2 (0.7)
急性リンパ性白血病	1 (0.4)	0
乳癌	0	1 (0.4)
非ホジキンリンパ腫	0	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.4)	1 (0.4)
吐血	1 (0.4)	0
嘔吐	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0
転倒	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.4)
水疱	0	1 (0.4)

Source: CSR Table 15.3.11
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.27.4.2 臨床検査

以下の項目を測定した。

- 血液学的検査：Ht、Hb、RBC、WBC、白血球百分率及び PLT
- 血液生化学的検査：Na、K、Cl、重炭酸塩、Ca、GLU、BUN、CRE、TBIL、TG、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、TC、高比重リポタンパク質（HDL）、低比重リポタンパク質（LDL）、超低比重リポタンパク（VLDL）、CK
- 尿検査：pH、尿比重、尿蛋白、尿糖、ケトン体、尿沈渣（RBC、WBC）、亜硝酸塩、尿ビリルビン

1) 血液学的検査

ベースラインの血液学的検査が正常であった被験者において、検査値が正常範囲外となった被験者は少なかった。主な臨床的に重要な血液学的検査の変動は Ht に認められ、いずれも低値への変動（低値（臨床的に重要）、低値（臨床的に重要でない）、正常値の間での変動）であった。また、臨床的に重要な変動は、白血球及び PLT にわずかにみられた。これらの異常変動の発現率は 2 群間で同程度であった。この結果から、懸念される傾向は示唆されなかった。

2) 血液生化学的検査

ほとんどの被験者のベースラインでの血液生化学的検査は正常であった。ベースラインで正常であり、ベースライン以降の最終測定値が異常変動した被験者の割合は小さかった。臨床的に重要な血液生化学的検査の変動が若干認められたが、いずれの群でも発現数はわずかであった。臨床的に重要な低値への変動が Ca に認められ、高値への変動が K、GLU、CRE、BIL、TG、ALT、γ-GTP 及び CK に認められた。異常変動の発現率は 2 群間で同程度であった。血液生化学的検査の異常変動に基づく明らかな副作用は認められなかった。

3) 尿検査

尿検査では臨床的に重要な高値への変動が、尿糖、尿比重、ケトン体及び尿蛋白に認められた。異常変動の発現率は 2 群間で同程度であった。尿検査の異常変動に基づく明らかな副作用は認められなかった。

2.7.6.27.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.27.4.3.1 バイタルサイン

Week 24 におけるバイタルサインのベースラインからの変化量はいずれの投与群でも小さかった。

体重を除き、臨床的に顕著な変動はわずかであった。臨床的に顕著な体重の変動（ベースラインから 7%以上の増加又は減少と定義）を示した被験者の割合は、いずれの投与群も Visit ごとに増加した。Visit 9 で臨床的に顕著な体重の変動を示した被験者の割合は、プラセボ群及び safinamide 群でそれぞれ 10.5%（29 名/275 名）及び 13.1%（36 名/274 名）であった。

5 日間連続で食事の前後に被験者のサブセット（合計の 8%）で行った ABPM の結果、収縮期血圧及び拡張期血圧及び脈拍数の平均変化量は 2 群間で同程度であった。食後には、血圧及び脈拍数に対する safinamide の顕著な影響は認められず、チラミン含有食物との潜在的交互作用は認められなかった。

2.7.6.27.4.3.2 心電図

全ての心電図パラメータにおいて、ベースラインからの変化量及び投与中の異常の発現率は 2 群間で同程度であった。

QTcB 値又は QTcF 値に臨床的に重要な変動を有する被験者の割合は、いずれの群でも小さく、QTc に対する safinamide の影響は認められなかった。

2.7.6.27.4.3.3 眼科学的検査

標準的な眼科学的検査（細隙灯を含む）、視力（ETDRS 検査）、色覚（Farnsworth-Munsell 28）、眼底検査（眼底図）、視野（Octopus、Humphrey apparatus）、光干渉断層撮影（Optical Coherence Tomography; OCT）（選択された被験者のみ）等の眼科学的検査の結果、プラセボ群と safinamide 群で違いはなく、眼機能に対する safinamide の影響は認められなかった。

2.7.6.27.4.3.4 身体的検査、神経学的検査及び皮膚科学的検査

身体的検査の結果から、ベースラインで正常であった被験者のうち、Week 24／最終来院時に異常となった被験者の割合は、いずれの群でも小さく、懸念される傾向は示唆されなかった。

神経学的検査では、ベースラインで正常であった被験者のうち、Week 24 に上肢緊張、下肢緊張及び歩行の異常が認められた被験者の割合は、9%～13%であった。各カテゴリでの正常から異常に変動した被験者の割合は投与群間で同程度であった。その他の神経学的分類の変動に、特筆すべき傾向は示唆されなかった。

皮膚科学的検査では、ベースラインで正常であった被験者のうち、Week 24 に異常となった被験者は 5%～10%であった。皮膚科学的検査が異常となった被験者の割合は、2 群間で同程度であった。

2.7.6.27.4.3.5 ESS

Week 24／最終来院時における ESS 平均スコアのベースラインからの変化量は、2 群間で同程度であり、わずかな減少（改善）が示された。正常から異常に変動した被験者の割合は少なく、「眠気があり」又は「非常に眠気があり」と分類された被験者の割合は、2 群間で同程度であった。

2.7.6.27.4.3.6 QUIP

Week 24／最終評価時における QUIP 合計スコアのベースラインからの変化量は、2 群間で同程度であった。Week 24 における QUIP 合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、プラセボ群及び safinamide 群で 0.13（1.83）及び-0.03（1.96）であり、それぞれわずかな減少及び増加がみられた。

衝動制御障害を有する被験者の割合は各評価時点において 2 群間で同程度であった。投与中に衝動制御障害が増加した被験者はわずかであり、懸念される傾向は示唆されなかった。

2.7.6.27.5 まとめ

- 有効性の主要評価項目の結果から、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に関する safinamide 群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は 0.96（0.21）時間であり、safinamide により 1 日平均 on 時間は約 1 時間増加した。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に対する主要解析（パラメトリック ANCOVA モデル、

ITT 集団、On-Treatment Approach）では、safinamide 群とプラセボ群間の差は、統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。mITT 集団及び MMRM モデルを用いた解析及び感度分析でも、同様な結果が得られた。on 時間の増加では、troublesome ジスキネジアの増加はみられなかった。

- 1 日平均 on 時間の増加と並行して、safinamide 群ではプラセボ群と比べ、1 日平均 off 時間が約 1 時間有意に減少した（$p < 0.001$）。
- Safinamide 群ではプラセボ群と比べて運動症状（UPDRS Part III）が有意に改善した（$p = 0.003$）。
- CGI-C（改善を示す被験者の割合）又は on 時間、off 時間、運動症状（UPDRS Part III）に基づいたカテゴリでの改善では、safinamide 群の臨床的に意味のある反応を示す被験者の割合は、プラセボ群と比較して有意に大きかった（$p < 0.05$）。
- ADL 及び QOL の評価では、safinamide の有益な効果も認められた。
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現率は 2 群間で有意な差はなかった。事前に指定された眼系、心血管系及び肝臓系の有害事象発生率は、いずれも低く、2 群間で同程度であった。事前に指定されたジスキネジーの有害事象発生率は、safinamide 群（14.6%、40 名/274 名）でプラセボ群（5.5%、15 名/275 名）よりも高かった。
- 臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体的検査、神経学的検査、皮膚科学的検査及び眼科学的検査では、safinamide 投与に関連する臨床的に異常な変化は認められなかった。
- Safinamide 投与と日中の眠気及び衝動制御行動との間に関連性は認められなかった。
- 全体として、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に対して、safinamide 50～100 mg/日を併用治療として投与したときの忍容性は良好であった。safinamide 50～100 mg/日の投与により、1 日平均 on 時間、1 日平均 off 時間、運動症状、QOL 及び機能の改善が認められた。

2.7.6.27.6 付録

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
全有害事象	190 (69.1)	186 (67.9)
神経系障害	65 (23.6)	73 (26.6)
ジスキネジー	15 (5.5)	40 (14.6)
頭痛	17 (6.2)	12 (4.4)
傾眠	8 (2.9)	10 (3.6)
浮動性めまい	8 (2.9)	7 (2.6)
パーキンソン病	5 (1.8)	7 (2.6)
感覚鈍麻	2 (0.7)	8 (2.9)
平衡障害	2 (0.7)	3 (1.1)
錯感覚	2 (0.7)	3 (1.1)
すくみ現象	3 (1.1)	1 (0.4)
失神	2 (0.7)	2 (0.7)
振戦	3 (1.1)	1 (0.4)
体位性めまい	1 (0.4)	2 (0.7)
運動低下	2 (0.7)	1 (0.4)
ジストニー	2 (0.7)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	1 (0.4)
健忘	0	2 (0.7)
嗜眠	2 (0.7)	0
坐骨神経痛	2 (0.7)	0
痙攣性発声障害	1 (0.4)	0
無動	1 (0.4)	0
頚動脈狭窄	0	1 (0.4)
手根管症候群	1 (0.4)	0
頚髄神経根痛	0	1 (0.4)
頚腕症候群	0	1 (0.4)
意識レベルの低下	0	1 (0.4)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.4)
注意力障害	0	1 (0.4)
よだれ	1 (0.4)	0
構語障害	1 (0.4)	0
味覚異常	1 (0.4)	0
錐体外路障害	1 (0.4)	0
顔面神経麻痺	1 (0.4)	0
頭部不快感	1 (0.4)	0
腰髄神経根障害	1 (0.4)	0
記憶障害	1 (0.4)	0
周期性四肢運動障害	0	1 (0.4)
橈骨神経麻痺	1 (0.4)	0
神経根痛	1 (0.4)	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.4)	0
視野欠損	1 (0.4)	0
胃腸障害	49 (17.8)	56 (20.4)
悪心	15 (5.5)	16 (5.8)
便秘	11 (4.0)	11 (4.0)
下痢	7 (2.5)	7 (2.6)
嘔吐	5 (1.8)	5 (1.8)
消化不良	3 (1.1)	7 (2.6)
腹痛	6 (2.2)	0
腹部不快感	3 (1.1)	2 (0.7)

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（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 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
上腹部痛	3 (1.1)	1 (0.4)
口内乾燥	1 (0.4)	3 (1.1)
腹部膨満	0	3 (1.1)
齲歯	1 (0.4)	2 (0.7)
歯痛	3 (1.1)	0
排便回数増加	1 (0.4)	1 (0.4)
嚥下障害	2 (0.7)	0
メレナ	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	1 (0.4)
流涎過多	1 (0.4)	1 (0.4)
歯肉炎	0	1 (0.4)
唾液腺腫大	0	1 (0.4)
下腹部痛	1 (0.4)	0
十二指腸潰瘍	0	1 (0.4)
鼓腸	1 (0.4)	0
胃障害	0	1 (0.4)
胃炎	1 (0.4)	0
びらん性胃炎	1 (0.4)	0
消化器痛	1 (0.4)	0
吐血	1 (0.4)	0
痔出血	0	1 (0.4)
痔核	0	1 (0.4)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.4)
急性膵炎	0	1 (0.4)
直腸脱	1 (0.4)	0
口内炎	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	46 (16.7)	51 (18.6)
尿路感染	12 (4.4)	17 (6.2)
鼻咽頭炎	11 (4.0)	9 (3.3)
気管支炎	1 (0.4)	3 (1.1)
上気道感染	2 (0.7)	2 (0.7)
膀胱炎	1 (0.4)	2 (0.7)
麦粒腫	2 (0.7)	1 (0.4)
インフルエンザ	0	3 (1.1)
爪真菌症	2 (0.7)	1 (0.4)
咽頭炎	1 (0.4)	2 (0.7)
歯感染	1 (0.4)	2 (0.7)
せつ	1 (0.4)	1 (0.4)
帯状疱疹	0	2 (0.7)
下気道感染	2 (0.7)	0
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.4)	1 (0.4)
歯膿瘍	2 (0.7)	0
ウイルス感染	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌感染	0	1 (0.4)
細菌尿	1 (0.4)	0
カンジダ症	0	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.4)	0
感染性結膜炎	0	1 (0.4)
皮膚糸状菌症	1 (0.4)	0
毛包炎	0	1 (0.4)
真菌感染	1 (0.4)	0
ウイルス性胃炎	1 (0.4)	0

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（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 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.4)
咬傷感染	0	1 (0.4)
腎感染	1 (0.4)	0
限局性感染	1 (0.4)	0
爪感染	1 (0.4)	0
外耳炎	0	1 (0.4)
中耳炎	1 (0.4)	0
慢性中耳炎	0	1 (0.4)
膿皮症	0	1 (0.4)
敗血症	1 (0.4)	0
副鼻腔炎	0	1 (0.4)
レンサ球菌感染	0	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0
足部白癬	0	1 (0.4)
気管炎	1 (0.4)	0
尿路性敗血症	1 (0.4)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	54 (19.6)	33 (12.0)
背部痛	14 (5.1)	9 (3.3)
関節痛	13 (4.7)	7 (2.6)
四肢痛	5 (1.8)	5 (1.8)
筋痙縮	6 (2.2)	3 (1.1)
筋骨格痛	4 (1.5)	5 (1.8)
筋肉痛	5 (1.8)	3 (1.1)
筋骨格硬直	3 (1.1)	1 (0.4)
運動性低下	3 (1.1)	0
鼡径部痛	2 (0.7)	0
筋骨格系胸痛	0	2 (0.7)
頚部痛	1 (0.4)	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.4)	1 (0.4)
強直性脊椎炎	0	1 (0.4)
関節障害	1 (0.4)	0
腱付着部症	1 (0.4)	0
椎間板障害	1 (0.4)	0
関節不安定	1 (0.4)	0
関節腫脹	1 (0.4)	0
筋拘縮	1 (0.4)	0
筋固縮	1 (0.4)	0
筋力低下	1 (0.4)	0
筋膜疼痛症候群	1 (0.4)	0
変形性骨炎	1 (0.4)	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0
顎痛	0	1 (0.4)
横紋筋融解	1 (0.4)	0
関節リウマチ	1 (0.4)	0
重感	0	1 (0.4)
脊椎炎	1 (0.4)	0
精神障害	31 (11.3)	38 (13.9)
不眠症	5 (1.8)	10 (3.6)
幻覚	6 (2.2)	6 (2.2)
不安	4 (1.5)	6 (2.2)
うつ病	3 (1.1)	4 (1.5)
幻視	3 (1.1)	3 (1.1)

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（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 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
睡眠障害	2 (0.7)	2 (0.7)
異常な夢	1 (0.4)	2 (0.7)
錯乱状態	2 (0.7)	1 (0.4)
精神病性障害	2 (0.7)	1 (0.4)
レム睡眠異常	2 (0.7)	0
精神緩慢	2 (0.7)	0
衝動行為	1 (0.4)	1 (0.4)
リビドー亢進	0	2 (0.7)
攻撃性	1 (0.4)	0
激越	0	1 (0.4)
無感情	1 (0.4)	0
情動障害	0	1 (0.4)
混合性幻覚	1 (0.4)	0
性欲過剰	0	1 (0.4)
軽躁	0	1 (0.4)
短時間睡眠	1 (0.4)	0
中期不眠症	0	1 (0.4)
神経過敏	0	1 (0.4)
悪夢	0	1 (0.4)
強迫観念	0	1 (0.4)
睡眠時驚愕	0	1 (0.4)
早朝覚醒型不眠症	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	19 (6.9)	31 (11.3)
転倒	10 (3.6)	18 (6.6)
挫傷	1 (0.4)	5 (1.8)
肋骨骨折	0	3 (1.1)
擦過傷	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔内損傷	1 (0.4)	1 (0.4)
筋挫傷	2 (0.7)	0
骨格損傷	1 (0.4)	1 (0.4)
手首関節骨折	0	1 (0.4)
術後貧血	0	1 (0.4)
節足動物刺傷	0	1 (0.4)
胸部損傷	0	1 (0.4)
眼外傷	1 (0.4)	0
足骨折	0	1 (0.4)
体内異物	1 (0.4)	0
関節損傷	1 (0.4)	0
関節捻挫	0	1 (0.4)
半月板障害	1 (0.4)	0
筋断裂	1 (0.4)	0
眼窩周囲血腫	0	1 (0.4)
処置による悪心	0	1 (0.4)
処置による疼痛	0	1 (0.4)
橈骨骨折	1 (0.4)	0
皮膚裂傷	0	1 (0.4)
サンバーン	0	1 (0.4)
外傷性血腫	0	1 (0.4)
上肢骨折	0	1 (0.4)
創傷	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	28 (10.2)	22 (8.0)
疲労	8 (2.9)	3 (1.1)
末梢性浮腫	5 (1.8)	4 (1.5)

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（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 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
発熱	3 (1.1)	3 (1.1)
無力症	4 (1.5)	1 (0.4)
歩行障害	4 (1.5)	1 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	4 (1.5)
倦怠感	1 (0.4)	2 (0.7)
疼痛	2 (0.7)	1 (0.4)
胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)
冷感	1 (0.4)	1 (0.4)
医薬品副作用	1 (0.4)	0
医療機器破損	1 (0.4)	0
不快感	0	1 (0.4)
熱感	1 (0.4)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0
易刺激性	0	1 (0.4)
顎下腫瘤	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	23 (8.4)	21 (7.7)
日光性角化症	2 (0.7)	2 (0.7)
発疹	3 (1.1)	1 (0.4)
過角化	2 (0.7)	1 (0.4)
皮膚炎	1 (0.4)	2 (0.7)
斑状出血	1 (0.4)	2 (0.7)
黒子	2 (0.7)	1 (0.4)
そう痒症	2 (0.7)	1 (0.4)
皮膚病変	2 (0.7)	1 (0.4)
被角血管腫	0	1 (0.4)
水疱	0	1 (0.4)
頭部粃糠疹	1 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0
接触性皮膚炎	1 (0.4)	0
湿疹	0	1 (0.4)
紅斑	0	1 (0.4)
紅色汗疹	0	1 (0.4)
多汗症	0	1 (0.4)
挫傷発生の増加傾向	0	1 (0.4)
嵌入爪	1 (0.4)	0
扁平苔癬	1 (0.4)	0
爪床の炎症	0	1 (0.4)
光線過敏性反応	0	1 (0.4)
色素沈着障害	0	1 (0.4)
全身性そう痒症	0	1 (0.4)
紅斑性皮疹	1 (0.4)	0
丘疹	1 (0.4)	0
酒さ	0	1 (0.4)
脂漏	1 (0.4)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0
蕁麻疹	1 (0.4)	0
臨床検査	23 (8.4)	18 (6.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.8)	4 (1.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.7)
血中トリグリセリド増加	2 (0.7)	2 (0.7)
体重減少	3 (1.1)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	2 (0.7)

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（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 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
尿中結晶陽性	1 (0.4)	1 (0.4)
尿中赤血球陽性	0	2 (0.7)
尿検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)
尿中白血球エステラーゼ	0	2 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0
血圧上昇	1 (0.4)	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0
尿中血陽性	0	1 (0.4)
心電図異常	1 (0.4)	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.4)
心拍数増加	0	1 (0.4)
ＩＮＲ増加	1 (0.4)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0
眼科検査異常	1 (0.4)	0
血小板数減少	1 (0.4)	0
尿蛋白	0	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4)
細隙灯試験異常	1 (0.4)	0
尿円柱	0	1 (0.4)
尿中ビリルビン増加	0	1 (0.4)
尿中ケトン体陽性	0	1 (0.4)
視野検査異常	1 (0.4)	0
ビタミンＤ減少	0	1 (0.4)
体重増加	1 (0.4)	0
尿中白血球陽性	0	1 (0.4)
眼障害	23 (8.4)	18 (6.6)
眼乾燥	5 (1.8)	4 (1.5)
霧視	4 (1.5)	2 (0.7)
白内障	2 (0.7)	1 (0.4)
嚢下白内障	2 (0.7)	1 (0.4)
結膜炎	2 (0.7)	1 (0.4)
眼痛	2 (0.7)	1 (0.4)
視力障害	1 (0.4)	2 (0.7)
核性白内障	0	2 (0.7)
眼の障害	0	2 (0.7)
眼刺激	2 (0.7)	0
緑内障	2 (0.7)	0
視力低下	1 (0.4)	1 (0.4)
霰粒腫	1 (0.4)	0
複視	0	1 (0.4)
眼そう痒症	1 (0.4)	0
眼部腫脹	1 (0.4)	0
虹彩炎	0	1 (0.4)
黄斑円孔	0	1 (0.4)
黄斑症	0	1 (0.4)
虚血性視神経症	0	1 (0.4)
点状角膜炎	0	1 (0.4)
瞳孔不同	1 (0.4)	0
網膜血管血栓症	1 (0.4)	0
暗点	1 (0.4)	0

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（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 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
血管障害	13 (4.7)	13 (4.7)
高血圧	6 (2.2)	4 (1.5)
低血圧	4 (1.5)	1 (0.4)
起立性低血圧	1 (0.4)	4 (1.5)
ほてり	1 (0.4)	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4)
潮紅	1 (0.4)	0
高血圧クリーゼ	0	1 (0.4)
血栓性閉塞性血管炎	0	1 (0.4)
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.3)	15 (5.5)
咳嗽	3 (1.1)	6 (2.2)
呼吸困難	2 (0.7)	0
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	0	2 (0.7)
無気肺	0	1 (0.4)
慢性気管支炎	1 (0.4)	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.4)
特発性肺線維症	0	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0	1 (0.4)
胸水	1 (0.4)	0
湿性咳嗽	0	1 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.4)	0
肺水腫	1 (0.4)	0
呼吸不全	1 (0.4)	0
気道刺激症状	1 (0.4)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.4)
咽喉刺激感	0	1 (0.4)
気管の炎症	0	1 (0.4)
声帯障害	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	14 (5.1)	10 (3.6)
食欲減退	3 (1.1)	4 (1.5)
高コレステロール血症	4 (1.5)	0
悪液質	0	2 (0.7)
糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)
脂質異常症	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲亢進	2 (0.7)	0
脱水	1 (0.4)	0
痛風	1 (0.4)	0
高カリウム血症	0	1 (0.4)
高脂血症	1 (0.4)	0
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4)
低血糖症	0	1 (0.4)
低脂血症	0	1 (0.4)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (2.9)	12 (4.4)
基底細胞癌	1 (0.4)	2 (0.7)
乳癌	0	2 (0.7)
メラノサイト性母斑	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔乳頭腫	0	2 (0.7)
脂漏性角化症	2 (0.7)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（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 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
膀胱新生物	0	1 (0.4)
急性リンパ性白血病	1 (0.4)	0
結腸癌	0	1 (0.4)
線維腫	0	1 (0.4)
血管腫	0	1 (0.4)
上咽頭癌	0	1 (0.4)
非ホジキンリンパ腫	0	1 (0.4)
前立腺腺腫	0	1 (0.4)
扁平上皮癌	1 (0.4)	0
ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	13 (4.7)	5 (1.8)
尿失禁	2 (0.7)	3 (1.1)
排尿困難	2 (0.7)	1 (0.4)
尿閉	2 (0.7)	1 (0.4)
尿意切迫	1 (0.4)	1 (0.4)
腎結石症	2 (0.7)	0
血尿	1 (0.4)	0
失禁	1 (0.4)	0
頻尿	1 (0.4)	0
多尿	1 (0.4)	0
腎仙痛	1 (0.4)	0
腎機能障害	1 (0.4)	0
切迫性尿失禁	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	11 (4.0)	7 (2.6)
鉄欠乏性貧血	5 (1.8)	2 (0.7)
貧血	3 (1.1)	0
好酸球増加症	2 (0.7)	1 (0.4)
好中球減少症	0	2 (0.7)
慢性疾患の貧血	1 (0.4)	0
リンパ節症	0	1 (0.4)
好中球増加症	0	1 (0.4)
汎血球減少症	1 (0.4)	0
心臓障害	11 (4.0)	4 (1.5)
第一度房室ブロック	2 (0.7)	0
徐脈	2 (0.7)	0
心筋虚血	2 (0.7)	0
動悸	1 (0.4)	1 (0.4)
心房細動	1 (0.4)	0
左脚ブロック	0	1 (0.4)
心嚢液貯留	1 (0.4)	0
洞性徐脈	1 (0.4)	0
上室性期外収縮	0	1 (0.4)
頻脈	0	1 (0.4)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	5 (1.8)	5 (1.8)
回転性めまい	3 (1.1)	3 (1.1)
聴力低下	1 (0.4)	0
内耳の炎症	1 (0.4)	0
メニエール病	0	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.4)	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.4)

表 2.7.6.27-20 有害事象の発現状況（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 N = 275 n (%)	Safinamide 群 N = 274 n (%)
肝胆道系障害	2 (0.7)	3 (1.1)
胆石症	1 (0.4)	2 (0.7)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.4)
脂肪肝	0	1 (0.4)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0
生殖系および乳房障害	3 (1.1)	2 (0.7)
勃起不全	1 (0.4)	1 (0.4)
乳房腫瘤	0	1 (0.4)
月経過多	1 (0.4)	0
性機能不全	1 (0.4)	0
精巣痛	1 (0.4)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.7)	1 (0.4)
色盲	1 (0.4)	0
角膜ジストロフィー	0	1 (0.4)
異形成母斑症候群	1 (0.4)	0
社会環境	1 (0.4)	1 (0.4)
社会問題	0	1 (0.4)
社会的入院	1 (0.4)	0
外科および内科処置	2 (0.7)	0
膀胱留置カテーテル管理	1 (0.4)	0
胃炎予防	1 (0.4)	0
内分泌障害	1 (0.4)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0
免疫系障害	0	1 (0.4)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.4)

Source: CSR Table 15.3.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	161 (58.5)	72 (26.2)	25 (9.1)	163 (59.5)	85 (31.0)	19 (6.9)
神経系障害	48 (17.5)	25 (9.1)	2 (0.7)	46 (16.8)	34 (12.4)	9 (3.3)
ジスキネジー	10 (3.6)	5 (1.8)	1 (0.4)	18 (6.6)	22 (8.0)	5 (1.8)
頭痛	11 (4.0)	8 (2.9)	0	9 (3.3)	3 (1.1)	0
傾眠	7 (2.5)	1 (0.4)	0	8 (2.9)	2 (0.7)	0
浮動性めまい	7 (2.5)	1 (0.4)	0	7 (2.6)	0	0
パーキンソン病	2 (0.7)	3 (1.1)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)
感覚鈍麻	2 (0.7)	0	0	6 (2.2)	3 (1.1)	0
平衡障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
錯感覚	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
すくみ現象	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0
失神	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
振戦	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
体位性めまい	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
運動低下	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
ジストニー	0	2 (0.7)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
健忘	0	0	0	0	2 (0.7)	0
嗜眠	2 (0.7)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
痙攣性発声障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
無動	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.4)
手根管症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頚髄神経根痛	0	0	0	0	0	1 (0.4)
頚腕症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.4)	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.4)	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0
よだれ	1 (0.4)	0	0	0	0	0
構語障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
味覚異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0
錐体外路障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
顔面神経麻痺	0	1 (0.4)	0	0	0	0
頭部不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
記憶障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
周期性四肢運動障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
橈骨神経麻痺	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経根痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0	0	0
視野欠損	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃腸障害	35 (12.7)	15 (5.5)	4 (1.5)	49 (17.9)	12 (4.4)	2 (0.7)
悪心	14 (5.1)	2 (0.7)	0	14 (5.1)	2 (0.7)	0
便秘	9 (3.3)	2 (0.7)	0	8 (2.9)	3 (1.1)	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
下痢	2 (0.7)	4 (1.5)	1 (0.4)	7 (2.6)	0	0
嘔吐	3 (1.1)	2 (0.7)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
消化不良	2 (0.7)	1 (0.4)	0	7 (2.6)	0	0
腹痛	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
腹部不快感	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
上腹部痛	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0
口内乾燥	1 (0.4)	0	0	3 (1.1)	0	0
腹部膨満	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
齲歯	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
歯痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
嚥下障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
メレナ	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
唾液腺腫大	0	0	0	1 (0.4)	0	0
下腹部痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0
鼓腸	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胃炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
消化器痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
吐血	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痔出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0
痔核	0	0	0	0	1 (0.4)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.4)	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)
直腸脱	0	1 (0.4)	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	33 (12.0)	15 (5.5)	3 (1.1)	43 (15.7)	13 (4.7)	0
尿路感染	8 (2.9)	4 (1.5)	0	14 (5.1)	4 (1.5)	0
鼻咽頭炎	10 (3.6)	1 (0.4)	0	9 (3.3)	0	0
気管支炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0
上気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
膀胱炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
麦粒腫	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
インフルエンザ	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
爪真菌症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
咽頭炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
歯感染	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
せつ	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
下気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
肺炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歯膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
細菌尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0
カンジダ症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
感染性結膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚糸状菌症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
真菌感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腎感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
爪感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
中耳炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
慢性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
膿皮症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
敗血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	1 (0.4)	0	0
気管炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	34 (12.4)	18 (6.5)	6 (2.2)	23 (8.4)	13 (4.7)	1 (0.4)
背部痛	7 (2.5)	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (2.6)	2 (0.7)	0
関節痛	7 (2.5)	5 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	0
四肢痛	3 (1.1)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	0
筋痙縮	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格痛	3 (1.1)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0
筋肉痛	5 (1.8)	0	0	3 (1.1)	0	0
筋骨格硬直	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
運動性低下	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
鼡径部痛	0	2 (0.7)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	2 (0.7)	0	0
頚部痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
変形性関節症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
強直性脊椎炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
関節障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腱付着部症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
椎間板障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
関節不安定	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋拘縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋固縮	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0
変形性骨炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
横紋筋融解	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節リウマチ	0	1 (0.4)	0	0	0	0
重感	0	0	0	0	1 (0.4)	0
脊椎炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精神障害	14 (5.1)	14 (5.1)	7 (2.5)	29 (10.6)	11 (4.0)	2 (0.7)
不眠症	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	9 (3.3)	1 (0.4)	0
幻覚	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (2.2)	1 (0.4)	0
不安	3 (1.1)	1 (0.4)	0	6 (2.2)	1 (0.4)	0
うつ病	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0
幻視	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)
睡眠障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
異常な夢	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
精神病性障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
レム睡眠異常	0	2 (0.7)	0	0	0	0
精神緩慢	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
衝動行為	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
リビドー亢進	0	0	0	2 (0.7)	0	0
攻撃性	0	1 (0.4)	0	0	0	0
激越	0	0	0	1 (0.4)	0	0
無感情	1 (0.4)	0	0	0	0	0
情動障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
混合性幻覚	0	1 (0.4)	0	0	0	0
性欲過剰	0	0	0	1 (0.4)	0	0
軽躁	0	0	0	0	1 (0.4)	0
短時間睡眠	1 (0.4)	0	0	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (0.4)	0
悪夢	0	0	0	1 (0.4)	0	0
強迫観念	0	0	0	1 (0.4)	0	0
睡眠時驚愕	0	0	0	0	1 (0.4)	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (3.3)	7 (2.5)	3 (1.1)	26 (9.5)	7 (2.6)	1 (0.4)
転倒	5 (1.8)	3 (1.1)	2 (0.7)	15 (5.5)	3 (1.1)	1 (0.4)
挫傷	1 (0.4)	0	0	5 (1.8)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0
擦過傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
口腔内損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
筋挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
骨格損傷	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	0
術後貧血	0	0	0	0	1 (0.4)	0
節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胸部損傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼外傷	0	1 (0.4)	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0
体内異物	1 (0.4)	0	0	0	0	0
関節損傷	0	1 (0.4)	0	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
半月板障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋断裂	0	1 (0.4)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
処置による悪心	0	0	0	1 (0.4)	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0
橈骨骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.4)	0
外傷性血腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
上肢骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0
創傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0
全身障害および投与局所様態	22 (8.0)	6 (2.2)	4 (1.5)	16 (5.8)	8 (2.9)	1 (0.4)
疲労	7 (2.5)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
末梢性浮腫	5 (1.8)	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
無力症	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
歩行障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0
倦怠感	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
胸痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
冷感	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
医薬品副作用	1 (0.4)	0	0	0	0	0
医療機器破損	1 (0.4)	0	0	0	0	0
不快感	0	0	0	1 (0.4)	0	0
熱感	1 (0.4)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	1 (0.4)	0	0
顎下腫瘤	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	20 (7.3)	4 (1.5)	0	17 (6.2)	5 (1.8)	0
日光性角化症	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
発疹	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
過角化	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
斑状出血	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0
黒子	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
そう痒症	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚病変	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
被角血管腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0
水疱	0	0	0	0	1 (0.4)	0
頭部粃糠疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (0.4)	0
紅色汗疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
多汗症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	1 (0.4)	0	0
嵌入爪	1 (0.4)	0	0	0	0	0
扁平苔癬	0	1 (0.4)	0	0	0	0
爪床の炎症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.4)	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
丘疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0
酒さ	0	0	0	1 (0.4)	0	0
脂漏	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0
臨床検査	21 (7.6)	3 (1.1)	0	16 (5.8)	3 (1.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.8)	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
体重減少	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
尿中結晶陽性	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中赤血球陽性	0	0	0	2 (0.7)	0	0
尿検査異常	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中白血球エステラーゼ	0	0	0	2 (0.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0
心電図異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (0.4)	0	0
心拍数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ＩＮＲ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼科検査異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿蛋白	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0
細隙灯試験異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿円柱	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0
視野検査異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0
体重増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼障害	21 (7.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	13 (4.7)	7 (2.6)	1 (0.4)
眼乾燥	5 (1.8)	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0
霧視	4 (1.5)	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0
白内障	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0
嚢下白内障	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0
結膜炎	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
眼痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
視力障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
核性白内障	0	0	0	2 (0.7)	0	0
眼の障害	0	0	0	2 (0.7)	0	0
眼刺激	2 (0.7)	0	0	0	0	0
緑内障	2 (0.7)	0	0	0	0	0
視力低下	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
霰粒腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼そう痒症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼部腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
虹彩炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
黄斑円孔	0	0	0	1 (0.4)	0	0
黄斑症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
虚血性視神経症	0	0	0	0	0	1 (0.4)
点状角膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
瞳孔不同	1 (0.4)	0	0	0	0	0
網膜血管血栓症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
暗点	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血管障害	9 (3.3)	4 (1.5)	0	9 (3.3)	4 (1.5)	0
高血圧	4 (1.5)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
低血圧	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
起立性低血圧	0	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0	0
ほてり	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
潮紅	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血栓性閉塞性血管炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	14 (5.1)	0	1 (0.4)
咳嗽	3 (1.1)	0	0	6 (2.2)	0	0
呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
鼻漏	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	2 (0.7)	0	0
無気肺	0	0	0	1 (0.4)	0	0
慢性気管支炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.4)	0	0
特発性肺線維症	0	0	0	0	0	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胸水	0	1 (0.4)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺水腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸不全	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気道刺激症状	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (0.4)	0	0
気管の炎症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
声帯障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (3.3)	4 (1.5)	1 (0.4)	8 (2.9)	2 (0.7)	0
食欲減退	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0	0
高コレステロール血症	4 (1.5)	0	0	0	0	0
悪液質	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
脂質異常症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
食欲亢進	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
脱水	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痛風	0	1 (0.4)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
高脂血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
低血糖症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
低脂血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.1)
基底細胞癌	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
乳癌	0	0	0	0	0	2 (0.7)
メラノサイト性母斑	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
口腔乳頭腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
脂漏性角化症	2 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
膀胱新生物	0	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
急性リンパ性白血病	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結腸癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0
線維腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血管腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
上咽頭癌	0	0	0	0	1 (0.4)	0
非ホジキンリンパ腫	0	0	0	0	0	1 (0.4)
前立腺腺腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
扁平上皮癌	0	1 (0.4)	0	0	0	0
ワルデンストローム・マクログロブリン血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	10 (3.6)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	0
尿失禁	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
排尿困難	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
尿閉	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0
尿意切迫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
腎結石症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
血尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0
失禁	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0
多尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腎仙痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
切迫性尿失禁	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (2.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)	2 (0.7)	0
鉄欠乏性貧血	4 (1.5)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0
貧血	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0
好酸球増加症	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
好中球減少症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
慢性疾患の貧血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
好中球増加症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心臓障害	8 (2.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.5)	0	0
第一度房室ブロック	2 (0.7)	0	0	0	0	0
徐脈	2 (0.7)	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
動悸	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
心房細動	0	1 (0.4)	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	1 (0.4)	0	0
心嚢液貯留	1 (0.4)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.4)	0	0
頻脈	0	0	0	1 (0.4)	0	0
心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	0
回転性めまい	3 (1.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
聴力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.27-21 程度別有害事象の発現状況（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 N = 275			Safinamide 群 N = 274		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
内耳の炎症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
メニエール病	0	0	0	0	1 (0.4)	0
耳鳴	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝胆道系障害	2 (0.7)	0	0	3 (1.1)	0	0
胆石症	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (0.4)	0	0
脂肪肝	0	0	0	1 (0.4)	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
勃起不全	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
乳房腫瘤	0	0	0	0	1 (0.4)	0
月経過多	1 (0.4)	0	0	0	0	0
性機能不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0
精巣痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
色盲	1 (0.4)	0	0	0	0	0
角膜ジストロフィー	0	0	0	1 (0.4)	0	0
異形成母斑症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0
社会環境	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
社会問題	0	0	0	1 (0.4)	0	0
社会的入院	1 (0.4)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	2 (0.7)	0	0	0	0	0
膀胱留置カテーテル管理	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃炎予防	1 (0.4)	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	1 (0.4)	0	0

Source: CSR Table 15.3.4, 15.3.5
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	127 (46.2)	74 (26.9)	72 (26.2)	10 (3.6)	135 (49.3)	66 (24.1)	70 (25.5)	12 (4.4)
神経系障害	24 (8.7)	10 (3.6)	33 (12.0)	4 (1.5)	22 (8.0)	18 (6.6)	44 (16.1)	7 (2.6)
ジスキネジー	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (2.9)	4 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	31 (11.3)	5 (1.8)
頭痛	5 (1.8)	4 (1.5)	8 (2.9)	0	8 (2.9)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
傾眠	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (2.2)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	7 (2.6)	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0	7 (2.5)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
パーキンソン病	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	0
感覚鈍麻	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	4 (1.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
平衡障害	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
錯感覚	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
すくみ現象	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0
失神	2 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
振戦	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
体位性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
運動低下	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
ジストニー	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
健忘	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
嗜眠	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
痙攣性発声障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
無動	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
手根管症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
よだれ	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
錐体外路障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
顔面神経麻痺	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
周期性四肢運動障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
橈骨神経麻痺	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
神経根痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃腸障害	17 (6.2)	16 (5.8)	20 (7.3)	1 (0.4)	26 (9.5)	19 (6.9)	15 (5.5)	3 (1.1)
悪心	4 (1.5)	3 (1.1)	9 (3.3)	1 (0.4)	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (2.6)	2 (0.7)
便秘	5 (1.8)	2 (0.7)	4 (1.5)	0	5 (1.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	0
下痢	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	0
嘔吐	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
消化不良	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	0
腹痛	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	3 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
口内乾燥	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
齲歯	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
歯痛	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
嚥下障害	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
唾液腺腫大	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
下腹部痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
鼓腸	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胃障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
消化器痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
吐血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
痔核	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
直腸脱	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	36 (13.1)	11 (4.0)	0	0	46 (16.8)	5 (1.8)	1 (0.4)	0
尿路感染	9 (3.3)	3 (1.1)	0	0	15 (5.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
鼻咽頭炎	7 (2.5)	4 (1.5)	0	0	7 (2.6)	2 (0.7)	0	0
気管支炎	0	1 (0.4)	0	0	3 (1.1)	0	0	0
上気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
爪真菌症	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
歯感染	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
せつ	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
下気道感染	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯膿瘍	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
蜂巣炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
感染性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚糸状菌症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
真菌感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
中耳炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
慢性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膿皮症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
敗血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	36 (13.1)	15 (5.5)	8 (2.9)	0	23 (8.4)	6 (2.2)	5 (1.8)	1 (0.4)
背部痛	7 (2.5)	6 (2.2)	1 (0.4)	0	9 (3.3)	0	0	0
関節痛	10 (3.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
四肢痛	4 (1.5)	0	1 (0.4)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
筋痙縮	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
筋骨格痛	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	4 (1.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
運動性低下	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼡径部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頚部痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
強直性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
関節障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腱付着部症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節不安定	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
筋拘縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
変形性骨炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
横紋筋融解	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
脊椎炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	6 (2.2)	13 (4.7)	11 (4.0)	5 (1.8)	10 (3.6)	9 (3.3)	18 (6.6)	2 (0.7)
不眠症	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (1.8)	0
幻覚	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	6 (2.2)	0
不安	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0	1 (0.4)
うつ病	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
幻視	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	0
睡眠障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
異常な夢	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
錯乱状態	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
精神病性障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
レム睡眠異常	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
精神緩慢	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
衝動行為	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
リビドー亢進	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
攻撃性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
無感情	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
情動障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
混合性幻覚	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
性欲過剰	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
軽躁	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
短時間睡眠	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
強迫観念	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
睡眠時驚愕	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (5.1)	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	25 (9.1)	3 (1.1)	5 (1.8)	0
転倒	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	14 (5.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	0
挫傷	0	1 (0.4)	0	0	5 (1.8)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
擦過傷	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋挫傷	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
骨格損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
術後貧血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸部損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼外傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
体内異物	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
半月板障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋断裂	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
処置による悪心	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
全身障害および投与局所様態	12 (4.4)	11 (4.0)	10 (3.6)	0	11 (4.0)	8 (2.9)	3 (1.1)	1 (0.4)
疲労	3 (1.1)	0	5 (1.8)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
末梢性浮腫	2 (0.7)	4 (1.5)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
発熱	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
無力症	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0
歩行障害	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0	0	0
倦怠感	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0
胸痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
冷感	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
医薬品副作用	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器破損	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
熱感	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顎下腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (3.6)	9 (3.3)	4 (1.5)	1 (0.4)	11 (4.0)	5 (1.8)	5 (1.8)	1 (0.4)
日光性角化症	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
発疹	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
過角化	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
斑状出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
黒子	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚病変	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
被角血管腫	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
頭部粃糠疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紅色汗疹	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嵌入爪	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
爪床の炎症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
丘疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
酒さ	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂漏	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
臨床検査	12 (4.4)	8 (2.9)	7 (2.5)	0	10 (3.6)	7 (2.6)	2 (0.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	0
体重減少	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0
尿中結晶陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中赤血球陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿検査異常	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中白血球エステラーゼ	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ＩＮＲ増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼科検査異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尿蛋白	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細隙灯試験異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿円柱	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
視野検査異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＤ減少	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
体重増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	12 (4.4)	8 (2.9)	3 (1.1)	0	9 (3.3)	4 (1.5)	6 (2.2)	1 (0.4)
眼乾燥	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
霧視	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
白内障	2 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
嚢下白内障	2 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
結膜炎	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼痛	0	2 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0
視力障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
核性白内障	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
眼刺激	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
視力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
霰粒腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
眼そう痒症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
虹彩炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄斑円孔	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄斑症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
虚血性視神経症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
点状角膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
瞳孔不同	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
網膜血管血栓症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
暗点	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血管障害	9 (3.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.1)	0
高血圧	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
低血圧	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
ほてり	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
潮紅	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血栓性閉塞性血管炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.2)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	12 (4.4)	3 (1.1)	0	0
咳嗽	3 (1.1)	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.7)	0	0
呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性気管支炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
特発性肺線維症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胸水	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
気道刺激症状	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管の炎症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
声帯障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	8 (2.9)	3 (1.1)	3 (1.1)	0	8 (2.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
食欲減退	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
高コレステロール血症	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
悪液質	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂質異常症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食欲亢進	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
痛風	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高脂血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
低脂血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	0	9 (3.3)	3 (1.1)	0	0
基底細胞癌	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
乳癌	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膀胱新生物	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性リンパ性白血病	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
線維腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上咽頭癌	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
非ホジキンリンパ腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
前立腺腺腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	6 (2.2)	2 (0.7)	5 (1.8)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
尿失禁	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0
排尿困難	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿閉	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿意切迫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
腎結石症	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
失禁	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
多尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
切迫性尿失禁	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (1.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	0	5 (1.8)	2 (0.7)	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
貧血	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
慢性疾患の貧血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (1.8)	2 (0.7)	4 (1.5)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
心房細動	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
回転性めまい	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
聴力低下	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
内耳の炎症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
メニエール病	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0
胆石症	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
勃起不全	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
月経過多	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
性機能不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
精巣痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
色盲	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.27-22 因果関係別有害事象の発現状況（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 N = 275				Safinamide 群 N = 274			
	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり	関連なし	多分なし	あるかもしれない	多分あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
角膜ジストロフィー	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
異形成母斑症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
社会問題	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
社会的入院	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱留置カテーテル管理	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎予防	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.7, 15.3.8
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.27.6.1 重篤な有害事象の叙述

本剤投与群で発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

27919[redacted]（腹部不快感、結腸癌）［[redacted]］

試験番号： **27919**
出身国 **韓国**
叙述の種類： **重篤な有害事象**
被験者番号： **27919[redacted]**
投与群： **safinamide 50～100 mg/日**
識別番号： **[redacted]（[redacted]）**
基本語 1 **腹部不快感**
基本語 2 **結腸癌**

[redacted]歳女性。中等度の下腹部不快感のため入院した。被験者は上行結腸癌と診断された。これにより、治験終了の約 5 ヶ月後に死亡した。

臨床経過：

Safinamide の経口投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 0/1）～ Day 15* に 50 mg を 1 日 1 回、 Day 16* ～ Day18* に 100 mg を 1 日 1 回、 Day 22* ～ Day176* に 50 mg を 1 日 1 回投与。 Day 176* 、治験薬投与を完了した。

Day 72* 、非重篤な下腹部不快感（グレード 1）が発現し、 Day 160* 、当該事象は回復した。 Day 162* 、下腹部不快感（グレード 2）が再発し、被験者は入院した。治験責任医師により当該事象は中等度と判断された。Week 24 の来院時にも、被験者は腹痛と胃痛を訴えていた。内視鏡検査が行われたが、結果は陰性であった。しかし、被験者には腹痛が継続して認められ、結腸鏡検査のための入院が勧められた（ Day 181* 、入院）。 Day 182* 、上行結腸癌と診断された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 184*　、結腸切除が施行されたが、　Day 191*　、肺水腫が発現した。同日、被験者は退院した。化学療法が 投与約7ヶ月後*に計画されたが、血小板数の減少がみられたため施行されなかった。　Day 211*　（治験 Week 29 の来院時（最終来院時））、被験者は予定されていた血液検査と心電図検査を拒否した。被験者はそれ以降、実施医療機関に来院しなかったことから、　Day 350*　時点で結腸癌の追跡調査はできなかった。

投与約1年後*　、被験者が死亡した時点で下腹部不快感は継続していた。剖検は行われなかった。

既往歴：

関連する全般的な既往歴として、腹部不快感（投与約6ヶ月前*～）及び不整脈があり、不整脈に対してアロチノロール塩酸塩 10 mg/日を経口投与していた（投与約7年前*～）。

腹部不快感に対して domperidone maleate 10 mg 1 日 4 回を経口投与し（Day -416以後*～）、不安に対してアルプラゾラム 0.5 mg 錠を 1 日 2 回経口投与していた（投与約8年前*～）。

治験登録時にパーキンソン病に対して服用していた併用薬は、アマンタジン 100 mg 1 日 2 回経口（投与約8年前*～）、レボドパ+カルビドパ（Sinemet）100 mg 1 日 4 回経口、ロピニロール 1 mg 1 日 4 回経口（Day -112以後*～）であった。

医学的評価：

治験責任医師は両事象について、safinamide と「関連なし」と判断した。

被験者は上行結腸癌と診断され、その症状（腹痛）はこの診断と矛盾しなかった。疾患の性質及び症状の経過を踏まえて、当該事象は治験薬と「関連なし」と考えられる。

27919[redacted]（重篤な有害事象－上咽頭癌）

試験番号：	**27919**
出身国	**台湾**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]（[redacted]）**
基本語 1	**上咽頭癌**

[redacted]歳男性患者。上咽頭癌のため入院した。

臨床経過：

Safinamide の経口投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～　Day 15*　に 50 mg を 1 日 1 回、　Day 16*　～　Day 173*　に 100 mg、　Day 174*　～　Day 180*　（治験実施計画書に基づく最終投与）に 50 mg を投与。　Day 180*　、治験薬投与を完了した。

Day 173*　、右頚部腫瘤が確認され、血痰が認められた。エプスタイン・バー（EBV）ウイルス量は 39448 copies/mL であった。被験者は耳鼻咽喉科に紹介され、同日生検が行われた。　Day 173*　、頚部リンパ節症及び慢性中耳炎に対して、serratiopeptidase（セラペプターゼ）5 mg 1 日 3 回の経口投与及びアモキシシリン 250 mg 1 日 3 回の経口投与を開始した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 180*　、Week 25 の来院を行い、治験実施計画書のデザインに従って治験薬が中止された。同日、右鼻咽頭生検により上咽頭癌 T2N1M0 と確定診断された。被験者は血液内科に紹介され、外来を受診した。

Day 189*　、磁気共鳴画像検査（MRI）で上咽頭癌（T2N1M0）が示され、Day 190*　、化学療法のため被験者は入院した。Day 192*　、腹部超音波検査で軽度慢性肝疾患と胆嚢の微小ポリープが確認され、Day 193*　、骨スキャンで骨転移の確定的なエビデンスは示されなかった。

Day 190*　、上咽頭癌の治療が開始され、フロセミド 20MG/2CC 40 mg 静脈内投与、マンニトール 150 g 静脈内投与、メトクロプラミド 50 mg 静脈内投与、5% detrose（ブドウ糖）1000 mL 静脈内投与、カリウム 20MEQ/10CC/AMP 20 mEq、5-フルオロウラシル 1700 mg、パロノセトロン 0.25 mg 静脈内投与、シスプラチン 167 mg 静脈内投与、0.9%塩化ナトリウム 500 mL 静脈内投与及びデキサメタゾン 15 mg 静脈内投与を 1 日 4 回行った。

Day 192*　、高血圧に対してニフェジピン 10 mg 経口投与を開始した。

Day 194*　、化学療法のためポート a カテーテルをセットした（カテーテル留置）。

Day 195*　、被験者は退院し、放射線療法が必要となった（計画された）。

Day 197*　及び　Day 204*　、入院日、治療、既往歴及び臨床検査データを含むフォローアップ情報を受領した。

既往歴：

[redacted]歳男性。本治験に参加中、上咽頭癌のため入院していた。当該事象は治験責任医師により、医学的に重要と判断された。既往歴より、被験者は 12 歳から喫煙していたことが確認された（10～12 本/日）。さらに、被験者はビンロウの実を 30 年間摂取していたが、[redacted]にこの摂取を中止した。がんの家族歴なし。

治験登録時に被験者が服用していたパーキンソン病に対する併用薬は、アマンタジン 100 mg 1 日 3 回経口（Day -551以後*～）、トリヘキシフェニジル 2 mg 1 日 2 回経口（Day -64以後*～）、バクロフェン 5 mg 1 日 2 回経口（Day -64以後*～）、レボドパ+ベンセラジド 125 mg 1 日 3 回経口（Day -156以後*～）であった。

医学的評価：

右頚部に腫瘤が確認されたため、患者は上咽頭癌 T2N1M0 と診断された。疾患の性質と患者の既往歴を踏まえて、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と考えられる。

治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]（重篤な有害事象－急性膵炎）

試験番号：	**27919**
出身国	**ドイツ**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	[redacted]
基本語 1	**急性膵炎　発現日**　Day 190*　**終了日**　Day 198*

[redacted]歳男性。急性膵炎が発現した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床経過：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～　Day 15*　及び　Day 16*　～　Day 178*　に、治験薬（safinamide 又はプラセボ）を盲検下で 1 日 1 回経口投与した。

Day 176*　、その後 4 日間続いた軽度の下痢が発現し、治験責任医師により治験薬と「多分関連なし」と判断された。　Day 190*　に腹痛を来し入院した。急性膵炎と診断され、治験責任医師により重度と評価された。

肝炎の徴候は認められなかった。臨床検査データは、アミラーゼ 163 IU/L（正常範囲 40～140 IU/L）、白血球数 31×10^9/L（正常範囲 2.8～16×10^9/L）であった。腹部超音波検査で、肝管から総胆管にかけて腫大が確認された。胃内視鏡検査では胃不全麻痺の徴候、結腸鏡検査では憩室症が確認された。HCV 抗体、HBV 抗体及び HAV 抗体の検査は陰性であった。

当該事象発現時に服用していた薬剤は、胃食道逆流症に対するパントプラゾールナトリウム水和物（Pantozol）20 mg 経口（投与約9年前*～）、糖尿病に対するグリメピリド（アマリール）1 mg 経口（投与約9年前*～）及び下肢浮腫に対するトラセミド（Torem）5 mg 経口（投与約4年前*～）であった。

アモキシシリン／スルバクタム配合剤及びメトロニダゾールの静脈内抗生物質投与を行った。被験者は当該事象から完全に回復し、事象が消失した　Day 198*　に退院した。

被験者は、その後 1 年間非盲検拡大試験に参加し、safinamide 投与を継続した。

既往歴：

関連する既往歴は、食道狭窄（投与約2年前*～）、糖尿病（投与約9年前*～）及び食後の胸やけ（投与約2年前*～）であった。

治験登録時に服用していた併用薬は、胃食道逆流症に対するパントプラゾールナトリウム水和物（Pantozol）20 mg 1 日 1 回経口（投与約9年前*～）、糖尿病に対するグリメピリド（アマリール）1 mg 1 日 1 回経口（投与約9年前*～）、下肢浮腫に対するトラセミド（Torem）5 mg 1 日 1 回経口（投与約4年前*～）であった。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連なし」と判断した。

下痢の発現及び 14 日後の膵炎症状の発現前に、被験者が 176 日間 safinamide に対する耐容性示していたこと、並びに非盲検拡大試験でその後 1 年間 safinamide 投与を継続したことから、治験依頼者は膵炎と safinamide 投与との因果関係を「多分関連なし」と考える。

27919[redacted]（虚血性視神経症）［[redacted]］

試験番号：	**27919**
出身国	**ドイツ**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]（[redacted]）**
基本語 1	**虚血性視神経症**

＊新薬情報提供時に置き換えた。

右眼の前部虚血性視神経症の既往歴(投与約6ヶ月前*)がある[redacted]歳男性。Day 147*に前部虚血性視神経症が発現し入院した。Day 156*、被験者は退院し、当該事象は回復したが後遺症（間欠的な視覚障害）が残った。

臨床経過：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日からDay 169*の治験薬投与完了まで、治験薬（safinamide又はプラセボ）を盲検下で 1 日 1 回経口投与した。

Day -40*のスクリーニング来院時の眼科検査では、両眼とも異常が報告された。［Snellen 視力検査で右眼（OD）20/32、LogMAR 値 0.2；左眼（OS）20/50、LogMAR 値 0.4、異常］。左眼の視力は Week 12 の予定来院で改善したが、Week 24 の治験終了時来院（Day 169*）では、視神経炎の再発（投与約5ヶ月後*）後であり、両眼の視力低下が報告された（Snellen 視力検査で OD 20/40、LogMAR 値 0.3；OS 20/63、LogMAR 値 0.5）。最終評価は、Day 147*の虚血性視神経症の所見後に行われた。光干渉断層撮影（OCT）は実施されなかった。スクリーニング来院時の細隙灯顕微鏡検査の結果は両眼とも異常があり［OD は結膜及び水晶体、OS は水晶体のみ、両眼（OU）に白内障を認めず］、試験期間を通じて大きな変化はみられなかった。視野測定のデータはない。眼底検査は両眼とも異常と報告され、試験期間中の予定された検査で変化は認められなかった。

Day 147*、色覚障害を伴う視力障害が突然発現した。前部虚血性視神経症と診断され、同日入院した。

当該事象に対して行われた治療は、ドルゾラミド塩酸塩（トルソプト）1 滴 1 日 3 回（Day 147*～）、パントプラゾールナトリウム水和物（Pantozol）40 mg 1 日 1 回経口投与（Day 147*～）であった。

Day 156*、当該事象は回復したが、間欠的な視覚障害と記録された後遺症を残し、被験者は退院した。当該事象は治験責任医師により重度と評価された。

独立中央判定機関の眼科医はこの結果を入手し、Day 177*の治験最終評価で、被験者の眼科的状態を、複視を認めない両眼の新たな垂直斜位により悪化しており、異常であると判断した。本所見は妥当であると判断された。

既往歴：

パーキンソン病に関連する既往歴は、非定型な臨床的特徴、平衡障害（投与約1年前*）、運動緩慢（投与約16年前*）、ジスキネジー、歩行異常、筆記障害（投与約16年前*）、レボドパ治療（投与約15年前*）、運動症状の日内変動（投与約7年前*）、姿勢反射障害（投与約1年前*）、固縮（投与約15年前*）及び振戦（投与約16年前*）であった。その他の全般的な既往歴は、心房細動（投与約4年前*～）、白内障手術（投与約4年前*）、椎間板手術（投与約31年前*及び投与約17年前*）及び有害事象の医学的評価時に報告された右眼の前部虚血性視神経症（投与約6ヶ月前*～投与約5ヶ月前*）であった。

併用薬：

パーキンソン病に対する併用薬

- レボドパ+ベンセラジド（マドパー）100 mg 1 日 4 回経口（投与約7年前*～）
- pramipexole dihydrochloride（Sifrol）0.7 mg 1 日 4 回経口（投与約7年前*～）
- エンタカポン（Comtess）200 mg 1 日 4 回経口（投与約7年前*～）

＊新薬情報提供時に置き換えた。

その他の併用薬

- 不整脈に対するベラパミル 80 mg 1 日 1 回経口（投与1年前*～）
- 抗凝固薬の phenprocoumon（Marcumar）経口（用量の報告なし）（投与1年前*～）
- 色覚障害（前部虚血性視神経症）に対するドルゾラミド塩酸塩（トルソプト）1 滴 1 日 3 回（Day 147*　～）
- パントプラゾールナトリウム水和物（Pantozol）40 mg 1 日 1 回経口（　Day 147*　～）
- 色覚障害に対するプレドニゾロン（Prednisolon）75 mg 1 日 1 回経口（　Day 147*　～ Day 158*　）

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連なし」と判断した。

治験依頼者の意見では、治験登録前の右眼の前部虚血性視神経症（投与1年前*～）の診断及びスクリーニング時の複数の異常は、治験期間中の前部虚血性視神経症の所見が治験前の既往症と関連しており、治験薬とは関連がないことを示唆している。

27919[redacted]（重篤な有害事象－頚動脈狭窄）

試験番号：	**27919**
出身国	**ハンガリー**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	[redacted]
基本語	**頚動脈狭窄　発現日**　Day 90*　**終了日**　Day 108*

[redacted]歳男性。重度の頚動脈狭窄のため入院した。

臨床経過：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から　Day 176*　の治験薬投与完了まで、治験薬（safinamide 又はプラセボ）を盲検下で 1 日 1 回経口投与した。

被験者は左手の変動的な脱力感を訴えた。　Day 90*　に頚動脈超音波検査を行い、右の内頚動脈に 80～90%の狭窄が確認された。　Day 85*　の頭部コンピュータ断層撮影（CT）では、関連する異常は認められなかった。CT 血管造影で右内頚動脈の重要な狭窄が確認され、Day 91*　の頭部対照 CT スキャンでは異常は認められなかった。右内頚動脈の動脈内膜切除術を受けるため、　Day 105*　に血管手術科に入院した。

当該事象に対して行われた治療は、右内頚動脈の動脈内膜切除術（　Day 105*　）及びピラセタム（Nootropil）1200 mg 1 日 2 回経口投与（　Day 90*　～）であった。

治験薬投与は継続した。　Day 108*　、被験者は退院した。当該事象は治験責任医師により重度（グレード 4）と評価された。

既往歴：

投与6年前*からパーキンソン病に関連する既往歴があった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

その他の全般的な既往歴は、虫垂切除術（投与約4年前*）、関節痛（ Day -125* ～）、胆嚢摘出術（投与約11年前*）、糖尿病（投与約2年前*～）、中毒性肝炎（投与約16年前*）、椎間板障害（投与約6年前*～）、膝関節形成（ Day -126* ）、膵炎（投与約9年前*）及び高血圧（ Day 71* ～）であった。

治験登録時に服用していたパーキンソン病に対する併用薬は、ロピニロール塩酸塩（Requip Modutab）16 mg 1 日 1 回経口（ Day -554* ～）及び 2 mg 1 日 1 回経口（ Day -302* ～）、カルビドパ+レボドパ+エンタカポン（スタレボ）100 mg 1 日 5 回経口（ Day -1563* ～）、並びにカルビドパ+レボドパ（Sinemet CR）250 mg 1 錠 1 日 3 回経口及び 1.5 錠 1 日 2 回経口（ Day -554*～）であった。また、不安に対するクロナゼパム（リボトリール）2 mg 1 日 1 回経口（ Day -1351* ～）、関節障害に対するテノキシカム（Tilcoltil）1 錠 1 日 1 回経口（ Day -52* ～）、痙縮に対するチザニジン塩酸塩（Sirdalud）1 錠 1 日 3 回経口（ Day -1385* ～）、高血圧に対するペリンドプリル（Coverex）5 mg 1 日 1 回経口（ Day 89* ～）も併用していた。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連なし」と判断した。

治験依頼者は、頚動脈狭窄は長期間にわたって進行するものであり、また、被験者は治験終了時まで治験薬を服用したが、本件以外のエピソードは認められなかったことから、この頚動脈狭窄は治験薬と「関連なし」と考える。

27919[redacted]（重篤な有害事象－特発性肺線維症）

試験番号：	**27919**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50 又は 100 mg/日**
識別番号：	[redacted]
基本語	**特発性肺線維症　発現日** Day 21* **終了日** Day 29*

[redacted]歳女性。特発性肺線維症（入院）に分類される重篤な有害事象である息切れの増加により入院した。

臨床経過：

治験薬（safinamide 又はプラセボ）の経口投与を盲検下で以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から Day 16* まで 50 mg、続いて Day 17* から 100 mg を 1 日 1 回投与。Day 166*、治験薬投与を完了した。

Day 21* 、息切れの増加を来し、同日に入院した。特発性肺線維症と診断された。2 次元心エコーでは左室駆出率が 65%と正常であった。当該事象は治験責任医師により重度と評価された。

当該事象に対して行われた治療は、メチルプレドニゾロン 1 g/日、ピペラシリン・タゾバクタム配合抗生物質 4.5 g 1 日 3 回、クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回、パントプラゾール 40 mg/日及び輸液であり、いずれも静脈内投与した。被験者は上記治療により安定し、息切れは改善した。

特発性肺線維症は Day 29* に後遺症なく回復し、治療を受けながら同日に安定した状態で退院した。退院時に投与されていた薬剤は、レボフロキサシン（Levoflox）500 mg 1 日 1 回経口、クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回経口、エソメプラゾールマグネシウム（ネキシウ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

ム）40 mg 1 日 1 回経口、ピルフェニドン 200 mg 1 日 3 回経口、メチルシステイン 600 mg 1 日 3 回経口、カルシウム（Shelcal）1 錠 1 日 1 回経口、グリメピリド 1 mg/日経口及びその他数種類の薬剤であった。

報告を行った治験責任医師は、当該事象の重症度を重度と評価した。

既往歴：

投与約3年前*からパーキンソン病に関連する既往歴があった。

その他の全般的な既往歴は、間質性肺疾患（投与約1年10ヶ月前*～）、2 型糖尿病（投与約22年前*～）、全身性高血圧（投与約24年前*～）及び甲状腺機能低下症（投与約24年前*～）であった。

治験登録時に服用していたパーキンソン病に対する併用薬は、レボドパ（Syndopa Plus）100 mg 1 日 4 回（　Day -321*　～）、プラミペキソール（ミラペックス）0.5 mg 錠 1 日 3 回経口（　Day -289* ～）、エンタカポン錠 200 mg 経口（　Day -139*　～）であった。また、糖尿病に対するメトホルミン（Glycophage）1 錠 1 日 2 回経口（投与約22年前*～）、高血圧に対するエナラプリル 2.5 mg 1 日 1 回経口（　Day -433*　～）、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム（Thyrox）100 mg 1 日 1 回経口（投与約24年前*～）、右脚の神経根痛に対するガバペンチン（Gabapin）100 mg 1 日 1 回経口（　Day -542*　～）、カルシウム剤としてカルシウム（Shelcal）1 錠経口（　Day -458*　～　Day 56*　）も併用していた。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連なし」と判断した。

間質性肺疾患は 投与約1年10ヶ月前*からの既往症であったため、治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]（重篤な有害事象－帯状疱疹）

試験番号：	**27919**
出身国	**スロバキア共和国**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]**
基本語	**帯状疱疹　発現日**　Day 32*　**終了日**　Day 36*

[redacted]歳女性。Herpes zoster（帯状疱疹）に分類される、帯状疱疹ウイルス感染による帯状疱疹を発症した。

臨床経過：

運動症状の日内変動を認めるパーキンソン病患者に対する一定用量のレボドパとの併用療法として、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から　Day 169*　まで、治験薬（safinamide 又はプラセボ）を盲検下で 1 日 1 回経口投与した。

Day 32*　に、帯状疱疹ウイルス感染による帯状疱疹で入院し、当該事象は治験責任医師により軽度と評価された。

症状はそう痒、疼痛及び水疱であった。臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び沈渣試験）を受けたが、結果は提供されなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

当該事象に対して行われた治療は、アシクロビル（Herpesin）400 mg 経口投与及び Calcium panthotenicum（ung）軟膏であった。当該事象は　Day 36*　までに消失した。

Day 737*　に治験責任医師から得た追跡調査情報には、「当該事象の重症度を『中等度』から『軽度』に変更した」と記載されていた。

既往歴：

関連する既往歴は報告されなかった。

投与群からパーキンソン病薬のマドパー、スタレボ及びロチゴチンを服用していた。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、軽度で、治験薬と「関連なし」と判断した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]（重篤な有害事象－胆石症）

試験番号：	**27919**
出身国	**スロバキア共和国**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]**
基本語	**胆石症　発現日**　Day 10*　**終了日**　Day 15*

[redacted]歳女性。腹腔鏡下胆嚢摘出術のために入院した。

臨床経過：

運動症状の日内変動を認めるパーキンソン病患者に対する一定用量のレボドパとの併用療法として、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～　Day 15*　及び　Day 16*　以降、治験薬（safinamide 又はプラセボ）を盲検下で 1 日 1 回経口投与した。

Day 10*　、本治験への登録よりもかなり以前に計画されていた胆石症の腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けるため入院した。手術中に合併症は起こらなかった。　Day 15*　、当該事象は消失したと判断され、被験者は退院し、治験薬投与を継続した。

Day 787*　に治験責任医師から得た追跡調査情報には、併用薬、既往歴及びその他の原因因子が記載されていた。

既往歴：

既往歴は胆石症であった。

併用経口薬は、動脈性高血圧に対する Betaloc（メトプロロール）1 日 2 回（　Day -185*　～）及び Corvaton Retard（モルシドミン）1 日 2 回（　Day -3087*　～）、甲状腺機能低下症に対する Euthyrox 1 日 1 回（　Day -3087*　～）であった。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連なし」と判断した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

27919[redacted]（重篤な有害事象－うつ病）

試験番号：	**27919**
出身国	**スロバキア共和国**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted]**
基本語	**うつ病　発現日**　Day 5*　**終了日**　Day 31*

[redacted]歳女性。うつ病が発現した。

臨床経過：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から治験薬（safinamide 又はプラセボ）を連日経口投与した。

Day 5*　、悲嘆、涙もろさ、不安の増幅が認められた。被験者は入院し、身体化を伴ううつ病と診断され、治験責任医師によりグレード 2 で軽度であると評価された。

当該事象に対して行われた治療は、ヒドロキシジン（アタラックス）3×1 経口投与（　Day 5*　～）、エスシタロプラム（Cipralex）10 mg 経口投与（　Day 5*　～）、オキサゼパム 15 mg 経口投与（　Day 5*　～）及びゾルピデム（Stilnox）（用量の記載なし）であった。治験薬投与は継続した。

当該事象は　Day 31*　に消失し、被験者は退院した。

既往歴：

関連する既往歴は報告されなかった。

併用薬は報告されなかった。

医学的評価：

報告を行った治験責任医師は、当該事象であるうつ病をグレード 2 で軽度であり、治験薬と「関連なし」と評価し、治験に関連のない特定されていない処置が原因因子であると判断した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]（膀胱癌）［[redacted]］

試験番号：	**27919**
出身国	**スロバキア共和国**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]（[redacted]）**
基本語	**膀胱癌　発現日**　Day 25*　**終了日**　Day 28*

[redacted]歳男性。　Day 25*　に膀胱腫瘍（膀胱癌）により入院した。　Day 26*　に経尿道的切除術を受け、3 日後に退院した。　Day 168*　に本被験者は治験を終了した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床経過：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から　Day 168*　の治験薬投与完了まで、治験薬(safinamide 又はプラセボ) 50 又は 100 mg を盲検下で 1 日 1 回経口投与した。

被験者は予防を目的として、　Day 12*　に初めて泌尿器科医の診察を受けた。超音波検査で、膀胱左側壁に最大径 21 mm の外方増殖性病変の疑いがあることが判明した。

Day 12*　、前立腺特異抗原（PSA）が上昇した（9.44 µg/L）。 Day 14*　に膀胱鏡検査を実施し、正常容量、正常開口部を認め、膀胱左側壁の移行部に乳頭腫を確認した。

Day 25*　、泌尿器科に入院し、膀胱超音波検査で、膀胱左側に大きさ 21×16 mm の腫瘍が疑われ、膀胱腫瘍の経尿道的切除術が計画された。膀胱は中程度に充満しており、左側壁に高輝度の外方増殖性病変である大きさ 21×16 mm の腫瘍が認められた。

Day 26*　、腫瘍を外科的に切除した。

生検の結果、表面に複数の小さな乳頭形成及び異型尿路上皮が確認された。最終診断は膀胱腫瘍であった。本膀胱癌は治験責任医師により軽度と評価された。

入院中に行われた治療は、アルプラゾラム（Frontin）（0.5 mg、血栓塞栓症の予防として手術 2 時間前に投与）及び amantadine sulfate（PK-Merz）、プラミペキソール塩酸塩（Mirapexin）であり、レボドパ（Isicom）も継続した。

Day 28*　、当該事象は消失したと判断され、被験者は退院した。退院時の被験者の体調は良好で、排尿困難は認められず、尿は清澄で、股関節の疼痛もなかった。

被験者は　Day 168*　に治験を終了し、同日に化膿性結膜炎（継続中）であることが判明した。

既往歴：

投与約6年前*からパーキンソン病と診断されていた。関連する全般的な既往歴は、関節炎（ Day -604* ～投与約1年前*）、結膜炎（投与約4年前*～）、角膜変性（ Day -164* ～）、湿疹（ Day -37* ～）、湿疹（ Day -164* ～）、上顎炎（投与約1年7ヶ月前*～投与約1年前*）、痔出血（ Day -16* ～）、過角化（ Day -37* ～）、メラノサイト性母斑（ Day -39* ～）、爪真菌症（ Day -37* ～）、関節周囲炎（ 投与約5年前* ～投与約4年前*）、直腸ポリープ（ Day -16* ～）、血栓性静脈瘤（ 投与約4年前* ～ 同年* ）、足部白癬（ Day -37* ～）、静脈瘤（ Day -37* ～）及び尋常性白斑（ Day -37* ～）であった。

治験登録時に服用していたパーキンソン病に対する併用薬は、amantadine sulfate（PK-Merz）200 mg/日経口（ Day -2341* ～）、プラミペキソール塩酸塩（Mirapexin）0.52 mg/日経口（ Day -244* ～）及びレボドパ（Isicom）300 mg/日経口（ Day -324* ～）であった。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連なし」と判断した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]（重篤な有害事象－精神病性障害）

試験番号：	**27919**
出身国	**米国**

＊新薬情報提供時に置き換えた。

叙述の種類： **重篤な有害事象**
被験者番号： **27919[redacted]**
投与群： **safinamide**
識別番号： [redacted]
基本語 **精神病性障害　発現日** Day 65*　**終了日** Day 66*

[redacted]歳男性。精神病性障害に分類される薬物性精神障害のため入院した。その結果、 Day 65* から Day 68* まで治験薬を一時的に中止し、その後 Day 69* から 50 mg/日に減量して再開した。

臨床経過：

治験薬（safinamide 又はプラセボ）の経口投与を盲検下で以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から Day 16* まで 50 mg、続いて Day 17* から Day 65* まで 100 mg を 1 日 1 回投与。 Day 65* から Day 68* まで一次的に中止、その後 Day 69* から 50 mg/日に減量して再開。 Day 167* 、治験薬投与を完了した。

Day 65* に、治験責任医師により中等度と評価された薬物性精神障害により入院した。治験薬の増量後間もなく、被験者に幻覚、妄想及び錯乱が突然発現した。ロピニロール塩酸塩（レキップ）及びカルビドパ+レボドパ+エンタカポン（スタレボ）も服用していた。当初はパーキンソン病の症状の改善が報告され、可能な活動も増えていたが、妄想及び錯乱が突然発現した。被験者の妻は、被験者は好戦的で気難しく、他の人たちが自分を殺そうとし、追いかけてくるとおびえるようになったと報告した。被験者は手を振って警察を呼び止め、自分の妻を妻ではないと伝えたこともあった。また、誰かが家の中にいるのが聞こえ、その後いないことに気づいたり、妻の外見が変化し、妻のようではないと感じたりもした。

診断的印象は、パーキンソン病薬及びそのドパミン作用によって生じたと考えられる急性の妄想及び幻覚であった。ロピニロール及び治験薬の投与を中止した。水分補給をするよう指導し、潜在感染がないかモニタリングすることとした。被験者は自分が非常に活動的で、庭仕事をしようとしすぎて脱水症状になったのかもしれないと述べた。

身体的診察の結果は正常で、胸部 X 線検査で活動性の心肺疾患は認められなかった。尿中薬物スクリーニングの結果は正常であった。 Day 65* から Day 68* まで治験薬を中止した。治験薬及びロピニロールを中止した結果、当該事象は Day 66* に後遺症なく回復したと判断された（被験者の状態は改善し、幻覚を見ていたことを認識していた）。治験薬はその後、 Day 69* から 50 mg/日に減量して再開した。

既往歴：

関連する全般的な既往歴は、パーキンソン病、プリンツメタル狭心症、ステージ III の慢性腎疾患、バレット食道及び肺塞栓症であった。アルコール乱用及びタバコ乱用の既往歴はなかった。

治験登録時に服用していたパーキンソン病に対する併用薬は、ロピニロール塩酸塩（レキップ）7 mg 1 日 3 回経口及びその後の 4 mg 1 日 3 回経口、並びにカルビドパ+レボドパ+エンタカポン（スタレボ）150 mg 1 日 3 回経口であった。また、肺塞栓症に対する warfarin sodium（Warfarin）5 mg 週 6 日及び 7.5 mg 週 1 回（投与終了～）並びに市販薬も併用していた。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。

治験依頼者は当該事象と増量との時間的関連に基づき、この評価に同意する。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

27919[redacted]（転倒）［[redacted]］

試験番号：	**27919**
出身国	**米国**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]（[redacted]）**
基本語 1	**転倒　発現日**　Day 17*　**終了日**　Day 19*

[redacted]歳女性。Day 17* に氷で滑って転倒し、転倒後の右股関節挫傷状態のため入院した。

臨床経過：

Safinamide の経口投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）から Day 16* まで 50 mg/日、その後 Day 17* から Day 198* の治験薬投与完了まで 100 mg/日を投与した。

Day 17* 、犬の散歩中に氷で滑って転倒し、縁石に右脚を打ち付けた。適切な靴を履いておらず、杖も使用していなかった。直後に右股関節に疼痛が生じ、歩くことができなかった。救急室に搬送され、X 線検査（胸部、骨盤、肩及び右股関節）で右股関節部の骨頭下骨折が疑われ、精査及び治療のため入院した。

股関節 CT スキャンが行われ、骨折の所見は認められなかった。腰仙椎画像に変性変化が認められたが、急性所見は認められなかった。国際標準比は 1 であった。下肢（右側）CT で異常は認められず、右股関節腔の軽度狭小化が認められたのみであった。血球数は安定しており、血液生化学検査は正常であった。尿検査は陰性であった。股関節、骨盤、胸部及び右肩の X 線検査で異常は認められなかった。右股関節 X 線検査でも急性の骨異常は認められなかった。被験者には歩行困難がみられ、脚の全体的な不安定さのため自宅で頻繁に転倒した。

理学療法科を受診し、歩行器及び歩行補助杖の使用を指示された。また、外来での理学療法も勧められた。疼痛に対しては ketorolac（Toradol）が投与され、疼痛は消失した。安定した状態で、その時点で退院できる状態にあった。

退院時診断は転倒後の右股関節挫傷状態であった。退院時の薬剤は、カルビドパ+レボドパ（Sinemet）25/100 mg 1 錠 1 日 7 回及び 1.5 錠/日朝投与、docusate sodium（Colace）100 mg 1 日 2 回、パントプラゾール（Protonix）40 mg/日、cyclobenzaprine 10 mg 1 日 2 回頓用（通常半錠）、不安に対するロラゼパム（Ativan）0.25 mg 12 時間ごと頓用、悪心に対するプロメタジン 25 mg 6 時間ごと頓用、ロピニロール 3 mg/日就寝時投与、睡眠のためのトラゾドン 50 mg 就寝時頓用、疼痛に対する超強力 paracetamol（Tylenol）1～2 種類の剤型を 6 時間ごとに頓用であった。

Day 19* 、当該事象は消失したと判断され、被験者は退院した。当該事象は治験責任医師により軽度と評価された。

既往歴：

関連する全般的な既往歴は、パーキンソン病、長期にわたる不安及びうつ病であった。また、歩行困難及び脚の全体的な不安定さによる自宅での頻繁な転倒であった（有害事象のための入院中に報告された）。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

併用薬：

- カルビドパ+レボドパ（Sinemet）150 mg/日及び 100 mg 1 日 6 回（　Day -188*　～）
- ロピニロール塩酸塩（レキップ）3 mg 1 日 2 回経口（投与約1年前*～）

その他の併用薬

- うつ病に対するブプロピオン塩酸塩（Wellbutrin）300 mg/日（投与約2年前*～Day 117以前*）
- 尿路感染に対するセファレキシン 1 錠経口（投与約4ヶ月後*）
- 筋痙攣に対する cyclobenzaprine hydrochloride（Flexeril）5 mg 経口、頓用（投与約6年前*～）
- 不眠症に対するトラゾドン 50 mg/日経口（　Day -390*　～）
- ロラゼパム 2 mg 経口、頓用（投与約7年前*～　Day -35*　）
- 不安に対するアルプラゾラム（Xanax）0.5 mg 経口、頓用（　Day -35*　～）
- 被験者が使用していた栄養補助剤は、マルチビタミン 1 錠 1 日 1 回経口（投与約1年2ヶ月前*～）、カルシウム 1 錠 1 日 1 回経口（投与約1年2ヶ月前*～）及びビタミン D 1000 IU 1 日 1 回経口（Day -7*　～）であった。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連なし」と判断した。また、気象条件も原因因子の 1 つであると判断した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]（非ホジキンリンパ腫）［[redacted]］

試験番号：	**27919**
出身国	**イスラエル**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]（[redacted]）**
基本語 1	**非ホジキンリンパ腫**

[redacted]歳白人男性。右顎下腫瘤が認められ、その後、高悪性度非ホジキンリンパ腫（NHL）と診断された。重度粘膜炎も認められた。

Day 138*　、右側顎下腫瘤が認められ、その後、高悪性度非ホジキンリンパ腫と診断された。当該事象のため、　Day 155*　に治験薬の投与中止に至った。

臨床経過：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）から　Day 155*　まで、safinamide 50～100 mg/日を経口投与した。

Day 138*　に、被験者は右側に顎下腫瘤を感じた。生検を実施し、侵襲的びまん性 B 細胞（NHL）リンパ腫（高悪性度非ホジキンリンパ腫）の診断が下され、治験責任医師により重度と評価された。陽電子放射断層撮影－コンピュータ断層撮影（PET-CT）では頸部病変のみ認められた。

当該事象に対して行われた治療は、シクロホスファミド+ビンクリスチン+ドキソルビシン+メトトレキサート（Codox M 療法）とリツキシマブ（Mabthera）の併用化学療法であった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

当該事象は Day 155* に治験薬の投与中止に至り、 Day 148* の時点で投与中止が継続していた。被験者は当該事象のため治験中止となった。

Day 159* 、化学療法施行中に被験者が粘膜炎に罹患し、入院した。本粘膜炎は治験責任医師により重度と評価された。入院中、輸液、塩酸メトクロプラミド（Pramin）、folinic acid（Leucoverin）、metamizole（Optalgyn）、シプロフロキサシン及びフルコナゾール（ジフルカン）を投与した。

Day 167* に粘膜炎は後遺症なく回復し、同日に被験者は退院した。

既往歴：

関連する全般的な既往歴は、良性前立腺肥大症（投与約35年前*～）、高血圧（投与約1年前*～）、睡眠障害（投与約7年前*～）及び抑うつ気分（投与約7年前*～）であった。

治験登録時に服用していたパーキンソン病に対する併用薬は、カルビドパ+レボドパ+エンタカポン（スタレボ）150 mg 1 日 6 回経口及びプラミペキソール 0.25 mg 1 日 6 回経口であった。また、良性前立腺肥大症に対するアルフゾシン（Xatral）10 mg 1 日 1 回経口（投与約5年前*～）も併用していた。

医学的評価：

治験責任医師は両事象について、治験薬と「関連なし」と判断した。非ホジキンリンパ腫には他の原因因子があり、既往／現疾患が粘膜炎の原因因子であると考えられた。

治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]（重篤な有害事象－乳癌）

試験番号：	**27919**
出身国	**エストニア**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]**
基本語 1	**乳癌**

[redacted]歳女性。乳癌が発現した。

臨床経過：

運動症状の日内変動を認めるパーキンソン病患者に対する一定用量のレボドパとの併用療法として、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ Day 14* 及び Day 15* ～ Day 91* に、治験薬(safinamide 又はプラセボ）を盲検下で 1 日 1 回経口投与した。

Day 55* 、被験者は左胸にしこりを発見した。 Day 59* に、超音波検査に基づき、浸潤性乳管内乳頭癌（グレード 2）と診断された。マンモグラフィーが行われたが、結果は報告されていない。また、組織学的検査も行われ、グレード 2 の浸潤性乳管内乳頭癌が確認された。当該事象は治験責任医師により重度と評価された。当該事象に対して行われた治療は、化学療法（2 クール）であった。 Day 112* に当該事象は継続しており、治験薬投与が中止された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

既往歴：

既往歴はパーキンソン病（投与約8年前*～）及び高血圧（投与約3年前*～）であった。

併用薬は、高血圧に対する Lozap 1 日 1 回経口（投与約8年前*～）、パーキンソン病に対するカルビドパ+レボドパ（Sinemet）250 mg 1 日 4 回経口（投与約8年前*～）及びカルビドパ+エンタカポン+レボドパ（スタレボ）200 mg 1 日 1 回経口（　Day -28*　～）であった。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、重度で、治験薬と「関連なし」と判断した。疾患の特性を考慮すると、当該事象は治験薬投与と関連がないと考えられる。

治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]［重篤な有害事象－幻視及び有害事象（ジスキネジー、転倒）による中止］

試験番号：	**27919**				
出身国	**米国**				
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**				
被験者番号：	**27919[redacted]**				
投与群：	**safinamide**				
識別番号：	[redacted]				
基本語 1	**幻視**	**発現日**	Day 92*	**終了日**	Day 123*
基本語 2	**ジスキネジー**	**発現日**	Day 92*	**終了日**	Day 123*
基本語 3	**転倒**	**発現日**	Day 92*	**終了日**	Day 123*

[redacted]歳男性。幻視（hallucination, visual）に分類される重篤な有害事象である幻視が発現した（治験責任医師により医学的に重要と判断された）。さらに、治験薬投与の永続的な中止に至った 2 つの有害事象が発現した。両事象は、ジスキネジー及び転倒に分類されるジスキネジー増加及び転倒増加（1 日 30～40 回、外傷なし、自力で姿勢を立て直した）であった。

臨床経過：

治験薬（safinamide 又はプラセボ）の経口投与を盲検下で以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から　Day 99*　まで 100 mg、続いて　Day 100*　から　Day 123*　まで 50 mg を連日投与。　Day 123*　に投与を中止した。

Day 92*　、ジスキネジー増加、転倒増加及び幻視が認められた。Day 92*　に幻視を来し、症状は 1 週間以上続いた。幻視は毎日断続的に起きたが、特に夜間に認められた。被験者は何千もの虫がシーツや毛布の上、部屋の隅、角や枠組みのあるあらゆる場所に這い回っているのが見えると報告した。虫は被験者が手を触れると、逃げようとしたり、シーツの中に溶けていなくなったりするように見えた。被験者は、それが現実ではないことを自覚しており、父親に現実ではないと伝えていたと報告した。関連する検査及び処置は行われなかった。幻視は治験責任医師により重度かつ重篤であると評価された。ジスキネジー増加及び転倒増加は治験責任医師により重度で非重篤と評価され、治験薬の投与中止に至った。ジスキネジー増加及び転倒増加はいずれも消失した。

Day 100*　、治験薬（safinamide 又はプラセボ）が半量の 50 mg/日に減量され、幻視は軽快した。　Day 123*　、治験薬が中止されると、幻視は直ちに消失した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

既往歴：

関連する全般的な既往歴は、不眠症（　Day -259*　～）及びパーキンソン病（投与約20年前*～）であった。

治験登録時に服用していたパーキンソン病に対する併用薬は、カルビドパ+レボドパ（Sinemet）50 mg 1 日 7 回経口（　Day -105*　～）、トリヘキシフェニジル（アーテン）1 日 3 回経口（Day -105*　～）、アマンタジン（シンメトレル）100 mg 1 日 2 回経口（　Day -105*　～）、プラミペキソール（ミラペックス）1 錠経口（投与頻度不明）（　Day -105*　～）、エンタカポン（コムタン）200 mg 1 日 7 回経口（　Day -105*　～）であった。また、パーキンソン病予防のためのブプロピオン（Welbutrin）100 mg 1 日 3 回経口（　Day -105*　～）、並びに不眠症に対するアルプラゾラム（Xanax）1 日 1 回（　Day -2476*　～）及びその後の 1 日 2 回（　Day -105*　～）経口も併用していた。

医学的評価：

治験責任医師は、既往歴のパーキンソン病及び不眠症も原因因子であると考え、幻視を治験薬と「関連あり」、ジスキネジー増加及び転倒増加を「関連あるかもしれない」と判断した。

27919[redacted]（重篤な有害事象－幻視）

試験番号：	**27919**
出身国	**米国**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**該当せず**
基本語	**幻視　発現日**　Day 106*　**終了日**　Day 117*

[redacted]歳男性。幻視（hallucinations visual に分類される）により　Day 109*　に治験薬の服用を中止した。

臨床経過：

治験薬（safinamide 又はプラセボ）の経口投与を盲検下で以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から　Day 109*　まで、100 mg を連日投与。　Day 109*　に被験者自ら治験薬の服用を中止した。

Day 106*　に、幻視が発現し、当該事象は治験責任医師により重度と評価された。被験者にはアニメのキャラクターが家中を走り回っているという幻視が見えていた。

当該事象発現時に被験者が服用していた薬剤は、パーキンソン病に対するカルビドパ+レボドパ（Sinemet）1 日 5 回経口（　Day -96*　～）、アマンタジン（シンメトレル）1 日 3 回経口（Day -96*　～）及びプラミペキソール（ミラペックス ER）（　Day -82*　～）、うつ病に対するブプロピオン（Wellbutrin）連日経口（　Day-622*　～）、高血圧に対するリシノプリル連日経口（Day -596以後*～）並びに高コレステロールに対するアトルバスタチン（リピトール）連日経口（Day -596以後*～）であった。

当該事象は　Day 109*　に治験薬の投与中止に至り、　Day 117*　に後遺症なく消失した。被験者は当該事象では入院しなかった。治験薬の投与中止に至

＊新薬情報提供時に置き換えた。

った他の有害事象は、幻視と同時に発現し消失した重度のジスキネジー及び重度の転倒であり、治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

既往歴：

関連する既往歴は報告されなかった。

治験登録時に服用していた併用薬は既述のとおりである。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、治験薬と「関連あり」と判断した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

27919[redacted]（突然死）　[redacted]

試験番号：	**27919**
出身国	**マレーシア**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO（致死的）**
被験者番号：	**27919[redacted]**
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**
識別番号：	**[redacted]**
基本語 1	**突然死**

[redacted]歳（体重[redacted]kg、身長[redacted]cm）パーキンソン病のアジア人男性。Safinamide 投与開始後 Day 22* に死亡した。

臨床経過：

Safinamide の投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から　Day 15*　まで 50 mg/日、続いて　Day 16*　から　Day 22*　まで 100 mg/日を投与。　Day 16* に軽度の頭痛をきたし、治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

スクリーニング（　Day -42*　）及びベースライン（投与前、Day 0）時の心電図は、R 波早期移行帯の単独所見（投与前）及び投与後の正常洞調律時に 1 回の心房期外収縮（投与後 5 時間 24 分）が認められたのを除いては、正常であった。

バイタルサインはスクリーニング時には総じて正常であったが、ベースライン来院での立位 1 分後及び 3 分後の収縮期血圧に臨床的に重要な起立性変化が認められた（それぞれ 31 mmHg 及び 24 mmHg 低下）。事象発現前の最終来院である Week 2 の来院（治験 Day 16）時にはバイタルサインは正常であった。

Day 22*　、胸部不快感を来し、病院への搬送途中で死亡した。被験者の死亡前に検査は行えなかった。胸痛が突然発現し、急速に死に至ったことから、急性の心筋イベントが示唆される。被験者の既往歴に虚血性心疾患はなく、現症は大球性貧血及び尿路感染であった。

既往歴：

関連する既往歴は、パーキンソン病（13 年間）、大球性貧血（13 年前～）、軽度甲状腺機能低下症（　Day 1*　～）、体位性低血圧及び尿路感染（　Day 16*　～）であった。

治験登録時に服用していた併用薬は、パーキンソン病に対するレボドパ+ベンセラジド（マドパー）125 mg 1 日 5 回経口（　Day -107*　～）、パーキンソン病に対するカルビドパ+レボドパ+

＊新薬情報提供時に置き換えた。

エンタカポン（スタレボ）150 mg 1 日 5 回経口（　Day -107*　～）（レボドパ 1 日用量=1375 mg）、体位性低血圧に対するドンペリドン 10 mg 1 日 5 回経口（　Day -42*　～）及び尿路感染に対するノルフロキサシン 400 mg 1 日 2 回経口（　Day 16*　～　Day 22*　）であった。

医学的評価：

治験責任医師は当該事象について、重度と評価したが、死亡はパーキンソン病によるものであり、治験薬と「多分関連なし」と判断した。

治験依頼者は、当該事象は被験者の病状からは説明できない急性の心イベントによって生じた可能性が極めて高い突然死であったと考える。

＊新薬情報提供時に置き換えた。