2.7.6.28 004 試験（5.3.5.1-04）（参考資料）

治験の標題	A pilot dose finding study for tolerability and the anti-Parkinson effect of NW-1015, a MAO-B inhibitor.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：ドイツ
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.28.1 試験の概要

目的

漸増用量（0.25、0.50 及び 0.75 mg/kg）の safinamide（NW-1015）経口投与時の忍容性を評価するとともに、以下を改善する可能性について評価する。

1) 初回のレボドパ朝投与に対する運動反応の時間及び強度
2) 4 週間の投与期間後の運動スコア

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

本試験は、run-in 期（2 週間）、投与期（12 週間）、washout 期（2 週間）で構成された。投与期を 3 期（各 4 週間）に分け、投与群 A、投与群 B、投与群 C のいずれかに 1:1:1 に無作為に割り付けられた被験者に、規定された投与量の safinamide（0.25 mg/kg、0.50 mg/kg、0.75 mg/kg）又はプラセボを投与した。

Day -14（スクリーニング時）に患者の適格性の判断を行った。患者は、2 週間の run-in 期終了時、すなわち Day 1（ベースライン）にパーキンソン外来に来院し、ベースラインの各評価を受けた。投与期には、被験者ごとに決められた用量の基礎治療薬に加えて、治験薬を朝 8 時に投与した。

被験者は、Week 12 までは 4 週ごとに、その後 washout 期（2 週間）の終了時に来院し、有効性、安全性及び薬物動態の各評価を受けた。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

パーキンソン病患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 30 歳以上 72 歳以下の白人男性又は白人女性で、非喫煙者の患者
2) パーキンソン病に罹患しており、Hoehn & Yahr 重症度分類で Stage I～II の患者
3) レボドパに反応性であり、一定用量のレボドパ単独、又はレボドパとドパミンアゴニスト（1 剤以内）の併用で、試験開始の少なくとも 4 週以上前より治療を受けている患者
4) 治験審査委員会で承認された同意説明文書を理解する意思があり、かつ理解できる患者で、同意説明文書に署名をした患者

除外基準

以下の基準に一つでも抵触しないこと

1) アルコール依存又は薬物乱用の既往がある患者
2) 活動性の消化器疾患、腎疾患、肝疾患、肺疾患又は心臓血管疾患（高血圧を含む）を有する患者、喘息患者、糖尿病患者
3) 精神疾患（例：統合失調症又は心因性うつ病）の既往を有する患者、又は Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Section I の item 2（思考異常）又は item 3（うつ病）のスコアが 3 以上である患者
4) 重度の臨床的認知症を有する患者、又は UPDRS Section I の item 1（知的活動）のスコアが 3 以上である患者
5) 緑内障の既往を有する患者
6) 抗痙攣薬に対するアレルギー反応の既往を有する患者
7) 起立性低血圧症により起立時に重度のめまい又は失神を起こす患者
8) 腫瘍性疾患の既往（2 年以内）を有する患者
9) 過去 3 ヶ月以内に治験に参加した患者、又は 30 日若しくは 5 半減期のいずれか長い期間のうちに治験薬の投与を受けた患者
10) 試験参加前 4 週以内に、酵素誘導剤又は酵素阻害剤として知られている薬剤（バルビツール系薬剤、フェノチアジン系薬剤等）による治療を受けた患者
11) 過去 6 ヶ月以内に神経遮断薬の持効性製剤による治療を受けた患者、又はスクリーニング前の 4 週以内に経口神経遮断薬による治療を受けた患者
12) HIV 検査が陽性の患者、又は B 型肝炎若しくは C 型肝炎検査が陽性の患者
13) 試験参加前 4 週以内にパーキンソン病治療用の処方薬（ただし、上述の 2 剤は除く）による治療を受けた患者、又は頓用を除く一般用医薬品を使用した患者

目標被験者数

24 名（各群 8 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 10 mg ゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]
Safinamide 50 mg ゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]
プラセボ 10 mg ゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]
プラセボ 50 mg ゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

投与群ごと（投与群 A、投与群 B、投与群 C）、投与期ごと（Week 1～Week 4、Week 5～Week 8、Week 9～Week 12）に規定された投与量（safinamide 0.25 mg/kg、0.50 mg/kg 若しくは 0.75 mg/kg 又はプラセボ）になるように組み合わせた治験薬 5 カプセルを 1 日 1 回、午前 8 時に投与した。

投与量

各投与期における各投与群の治験薬投与量を表 2.7.6.28-1 に示した。

投与期ごとに処方された治験薬を来院日（Day 1、Day 29、Day 57）の翌日より投与した。

表 2.7.6.28-1 各投与期における各投与群の治験薬投与量

Weeks	1 - 4	5 - 8	9 - 12
Group A	0.25 mg/Kg/die	0.50 mg/Kg/die	0.75 mg/Kg/die
Group B	PL	0.50 mg/Kg/die	0.75 mg/Kg/ die
Group C	0.25 mg/Kg/die	0.50 mg/Kg/die	PL

Source: CSR 9.4 Treatments administered

投与期間

投与期として 12 週間

評価項目

有効性評価項目：

UPDRS Section II 及び III 並びに Clinical Global Impressions（CGI）

安全性評価項目：

1) 被験者より報告された全ての有害事象
2) 以下の検査値推移
   - 血液学的検査（赤血球沈降速度、RBC、WBC、Hb、Ht、PLT、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）
   - 血液生化学的検査（TBIL、AST、ALT、γ-GTP、BUN、CRE、Na、K、Ca、LDH、ALP、TC、高比重リポ蛋白（HDL）、低比重リポ蛋白（LDL）、超低比重リポ蛋白（VLDL）、TG）
   - 尿検査
   - バイタルサイン
   - 心電図
   - 神経学的評価

薬力学及び薬物動態評価項目：

1) 血小板モノアミン酸化酵素 B 型（MAO-B）活性
2) Safinamide の血漿中濃度
3) レボドパ及びその代謝物（ドパミン、ホモバニリン酸（HVA）、ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC））の血清中濃度

統計手法

解析対象集団：

有効性解析対象集団は、ベースライン後に 1 回以上来院し、その visit で評価可能なデータが得られた被験者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。

有効性：

UPDRS Section II 及び III の合計スコア並びにベースラインからの変化量及び変化率について、visit ごとに要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を算出した。投与群内で、各投与

量におけるベースラインからの変化量及び変化率に対して対応のある t 検定を実施した。ベースラインからの変化量及び変化率に対して、投与量を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）を実施し、投与量間の一様性を評価した。Safinamide の 3 投与量とプラセボの比較については、Dunnett 検定を用いて多重比較を実施した。

CGI Part I は、ベースライン及び 4 週間の各投与期の終了時における頻度及び割合（%）を算出した。4 週間の各投与期の終了時におけるベースラインからの変化に対して、χ^2 検定又は Fisher の正確検定（いずれか適切な方）を実施し、投与量間の比較を行った。

CGI Part II は、4 週間の各投与期の終了時における頻度及び割合（%）を算出した。χ^2 検定又は Fisher の正確検定（いずれか適切な方）を実施し、投与量間の比較を行った。

投与群間の比較は、いずれも有意水準 $\alpha = 0.05$ の両側検定で行った。全体の有意水準を 5%で維持するための有意水準の調整は実施しなかった。

安全性：

有害事象の発現割合について、程度別、因果関係別、WHO-ART の body system 別及び投与群別に要約した。

全ての有害事象、死亡、重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象を一覧表で提示した。

神経学的評価について、10 秒間の手の回内回外運動及び 5 秒間の手指のタッピングのベースラインからの変化量及び変化率に対して、UPDRS の合計スコアと同様の ANCOVA 及び Dunnett 検定を実施した。

臨床検査値について、ベースライン及び各投与期終了時における要約統計量、並びに基準範囲内値及び基準範囲外値の頻度及び割合（%）を算出した。さらにシフトテーブルを作成した。

バイタルサインの血圧及び心拍数について、ベースライン及び各 visit の要約統計量を算出した。ベースラインからの変化量について、対応のある t 検定を実施した。

薬力学及び薬物動態：

各投与期終了時における血小板 MAO-B 活性及びベースラインからの変化量について要約した。ベースラインからの変化量及び変化率については、UPDRS と同様の解析を実施した。

血漿中 safinamide 濃度について、各投与期終了時に測定し、要約統計量を算出した。投与量と血漿中濃度の関連性を線形回帰分析にて評価した。

レボドパ、ドパミン、DOPAC 及び HVA の血清中濃度について、各投与期終了時の要約統計量を算出した。

薬物動態パラメータについて、AUC 及び C_{max} は対応のある t 検定で、t_{max} は signed rank 検定で、それぞれ投与前値からの変化の有意差を評価した。投与前値からの変化量に対して、投与量を固定効果、投与前値を共変量とした ANCOVA を実施し、AUC 及び C_{max} について投与量間の差を評価した。safinamide の 3 投与量とプラセボの比較については、Dunnett 検定を実施した。t_{max} については、Kruskal-Wallis 検定を実施した。

計画書の重要な改訂

治験実施計画書を 2 回改訂した。2 回目の改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、年齢に関する選択基準を 55 歳以上 72 歳以下から 30 歳以上 72 歳以下に変更した。また、この変更に伴い妊娠可能な女性も本試験に組み入れ可能となったため、避妊及び妊娠検査に関する規定を追加した。

2.7.6.28.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.28.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.28-2 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.28-3 に示した。

本試験では 25 名で同意を取得し、このうち 24 名が組入れ基準に合致した。24 名全員が無作為化され、投与群 A、投与群 B 及び投与群 C に各 8 名割り付けられた。全被験者が有効性及び安全性の解析対象であった。

割付け被験者のうち、投与群 A の 2 名が試験を中止した。中止理由はいずれも重篤ではない有害事象の発現であった。

表 2.7.6.28-2 被験者の内訳

Population	Treatment group			Total
	A	B	C	
Randomised	8	8	8	24
Safety	8	8	8	24
Efficacy	8	8	8	24

Source: CSR Table 1

表 2.7.6.28-3 中止理由の内訳

Study status	Treatment group			Total
	A	B	C	
Trial completed	6	8	8	22
Withdrawals (due to non-serious AE)	2			2

Source: CSR Table 2

本試験では、評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.28.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

全被験者の被験者背景及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.28-4 及び表 2.7.6.28-5 に、レボドパによる前治療の有無別被験者背景及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.28-6 及び表 2.7.6.28-7 に示した。

全被験者の被験者背景及びベースラインの疾患特性において、投与群間で偏りがみられた項目はなかった。

レボドパによる前治療の有無別では、被験者背景について「無」のグループの年齢が有意に若く、身長が有意に高かったことを除き、body mass index（BMI）も含めてグループ間で差はみられなかった。ベースラインの疾患特性は、Hoehn & Yahr 重症度分類及び CGI スコアが「無」のグループで低かったが、UPDRS スコアは両グループで類似していた。

表 2.7.6.28-4 被験者背景（全被験者）

Demographics		Treatment group			Total
		A N=8	B N=8	C N=8	N=24
Age (years)	mean	53.1	59.8	56.3	56.4
	SD	11.5	10.5	9.2	10.4
Sex	Female	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	8 (33%)
	Male	4 (50%)	6 (75%)	6 (75%)	16 (67%)
Weight (kg)	mean	70.1	82.0	82.1	78.1
	SD	11.4	14.9	19.4	16.0
Height (cm)	mean	170.4	175.6	176.1	174.0
	SD	10.5	9.2	9.9	9.8
BMI (kg/m^2)	mean	24.54	25.38	26.57	25.50
	SD	4.03	3.15	4.96	4.02
Body frame	Small	3 (38%)		2 (25%)	5 (21%)
	Medium	3 (38%)	2 (25%)	2 (25%)	7 (29%)
	Large	2 (25%)	6 (75%)	4 (50%)	12 (50%)

Source: CSR Table 5

表 2.7.6.28-5 ベースラインの疾患特性（全被験者）

Variables		Treatment group			Total
		A N=8	B N=8	C N=8	N=24
Hoehn & Yahr	Stage 1	1 (13%)	2 (25%)	1 (13%)	4 (17%)
Staging	Stage 1.5	2 (25%)		2 (25%)	4 (17%)
	Stage 2	5 (63%)	6 (75%)	5 (63%)	16 (67%)
CGI part I	Borderline ill		1 (13%)	1 (13%)	2 (8%)
	Mildly ill	6 (75%)	5 (63%)	5 (63%)	16 (67%)
	Moderately ill	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	6 (25%)
UPDRS section I					
Mentation	None	7 (88%)	7 (88%)	6 (75%)	20 (83%)
	Mild	1 (13%)	1 (13%)	2 (25%)	4 (17%)
Thought disorders	None	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	24 (100%)
Depression	None	8 (100%)	7 (88%)	8 (100%)	23 (96%)
	Mild		1 (13%)		1 (4%)
Motivation/Initiative	None	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	24 (100%)
UPDRS Section II	mean	4.88	6.50	6.50	5.96
(Total score)	SD	3.40	2.67	3.74	3.25
UPDRS Section III	mean	12.38	15.63	13.00	13.67
(Total score)	SD	4.93	8.73	5.61	6.50

Source: CSR Table 7

表 2.7.6.28-6 被験者背景（全被験者、レボドパによる前治療の有無別）

Demographics		Concomitant L-dopa		Total
		No	Yes	
		N=12	N=12	
Age (years)	mean	49.6	63.2	56.4
	SD	9.0	6.6	10.4
Sex	Female	2 (17%)	6 (50%)	8 (33%)
	Male	10 (83%)	6 (50%)	16 (67%)
Weight (kg)	mean	82.6	73.6	78.1
	SD	17.8	13.1	16.0
Height (cm)	mean	180.0	168.1	174.0
	SD	7.9	7.8	9.8
BMI (kg/m^2)	mean	25.42	25.57	25.50
	SD	4.83	3.23	4.02
Body frame	Small	1 (8%)	4 (33%)	5 (21%)
	Medium	3 (25%)	4 (33%)	7 (29%)
	Large	8 (67%)	4 (33%)	12 (50%)

Source: CSR Table 6

表 2.7.6.28-7 ベースラインの疾患特性（全被験者、レボドパによる前治療の有無別）

Variables		Concomitant L-dopa		Total
		No	Yes	
		N=12	N=12	
Hoehn & Yahr	Stage 1	4 (33%)		4 (17%)
Staging	Stage 1.5	1 (8%)	3 (25%)	4 (17%)
	Stage 2	7 (58%)	9 (75%)	16 (67%)
CGI part I	Borderline ill	2 (17%)		2 (8%)
	Mildly ill	7 (58%)	9 (75%)	16 (67%)
	Moderately ill	3 (25%)	3 (25%)	6 (25%)
UPDRS section I				
Mentation	None	10 (83%)	10 (83%)	20 (83%)
	Mild	2 (17%)	2 (17%)	4 (17%)
Thought disorders	None	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
Depression	None	12 (100%)	11 (92%)	23 (96%)
	Mild		1 (8%)	1 (4%)
Motivation/Initiative	None	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
UPDRS Section II	mean	5.83	6.08	5.96
(Total score)	SD	3.38	3.26	3.25
UPDRS Section III	mean	14.00	13.33	13.67
(Total score)	SD	7.11	6.12	6.50

Source: CSR Table 8

2.7.6.28.2.3 治験薬への曝露

全被験者の各投与期における総投与量を表 2.7.6.28-8 に示した。

表 2.7.6.28-8 各投与期における総投与量（全被験者）

		Group A	Group B	Group C	TOTAL
Dose*days	N	8	0	8	16
(0.25mg*kg*days	Mean	506.875		585.531	546.203
	SD	80.622		134.381	114.500
	Median	507.500		580.500	530.500
	Min	400.000		387.500	387.500
	Max	651.000		754.000	754.000
Dose*days	N	8	8	8	24
(0.50mg*kg*days	Mean	811.250	1187.850	1144.125	1047.742
	SD	383.428	245.749	239.747	331.859
	Median	943.000	1217.250	1143.000	1106.000
	Min	210.000	882.000	775.000	210.000
	Max	1176.000	1641.000	1442.000	1641.000
Dose*days	N	6	8	0	14
(0.75mg*kg*days	Mean	1043.667	1200.775		1133.443
	SD	177.293	235.950		220.401
	Median	1106.000	1207.850		1143.000
	Min	700.000	910.000		700.000
	Max	1176.000	1641.000		1641.000

Source: CSR Table 20.2

2.7.6.28.3 有効性の評価

UPDRS Section III スコアのベースラインからの変化率を表 2.7.6.28-9 に示した。

UPDRS Section III スコアのベースラインからの変化量及び変化率について、投与量間及び safinamide の 3 投与量とプラセボとの間で統計学的に有意な差はみられなかった。ただし、プラセボが最後に投与された投与群 C では、UPDRS スコアの低下率の平均値は safinamide 0.25 mg/kg、0.50 mg/kg 及びプラセボの投与後でそれぞれ 7.11%、18.98%及び 2.96%であったことから、用量が大きいほど UPDRS スコアの低下率が大きくなる傾向があり、この傾向がプラセボの投与によって途切れたといえる。全体としては safinamide 投与による統計学的に有意な差はみられなかったものの、前回の visit との比較では、safinamide 0.50 mg/kg とプラセボ（特に投与群 C のプラセボ投与）との間で変化量及び変化率に差がみられ、safinamide 0.25 mg/kg と投与群 C のプラセボ投与との間で変化率に差がみられた。

UPDRS Section III スコアのベースラインからの変化量及び変化率をレボドパによる前治療の有無別で解析した場合にも、統計学的に有意な改善はみられなかった。

表 2.7.6.28-9 UPDRS Section III スコアのベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Dose		Group A	Group B	Group C	Total
Placebo	N		8	8	16
	Mean		7.882	-2.964	2.459
	SD		27.062	35.777	31.152
	Median		-4.545	-6.250	-4.545
	Min		-15.385	-47.368	-47.368
	Max		61.905	50.000	61.905
	P (t test)		0.437	0.821	0.757
0.25 mg	N	8		8	16
	Mean	4.311		-7.110	-1.400
	SD	39.620		25.758	32.817
	Median	-14.545		0.000	-3.846
	Min	-33.333		-50.000	-50.000
	Max	80.000		20.000	80.000
	P (t test)	0.767		0.461	0.867
0.50 mg	N	6	8	8	22
	Mean	-2.513	3.614	-18.975	-6.271
	SD	34.713	23.613	33.561	30.837
	Median	-13.636	3.618	-6.458	-5.757
	Min	-31.579	-27.273	-75.000	-75.000
	Max	54.545	33.333	20.000	54.545
	P (t test)	0.866	0.678	0.154	0.351
0.75 mg	N	6	8		14
	Mean	24.030	4.273		12.740
	SD	44.570	29.064		36.357
	Median	27.273	7.143		15.038
	Min	-30.769	-36.364		-36.364
	Max	93.333	53.846		93.333
	P (t test)	0.244	0.690		0.212

Source: CSR Table 30

2.7.6.28.4 安全性の評価

2.7.6.28.4.1 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象を WHO-ART を用いてコーディングした。WHO-ART の基本語の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。WHO-ART の基本語を MedDRA の下層語に読み替え、基本語で提示した。WHO-ART の器官別大分類は表 2.7.6.28-13 に従い翻訳した。

有害事象の概要を表 2.7.6.28-10 に示した。

表 2.7.6.28-10 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Patients with AEs	Placebo N=16			Safinamide 0.25 mg/kg N=16			Safinamide 0.50 mg/kg N=24			Safinamide 0.75 mg/kg N=14			Follow up N=24		
	N*	%	n	N*	%	n	N*	%	n	N*	%	n	N*	%	n
All	7	43.8	10	7	43.8	16	10	41.7	16	4	28.6	6	6	25.0	9
Not-related	3	18.8	3	1	6.3	1	1	4.2	1	1	7.1	1	4	16.7	7
Related§	6	37.5	7	6	37.5	15	10	41.7	15	4	28.6	5	2	8.3	2
Withdrawn due to AEs	0	0.0	0	0	0.0	0	2	8.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0

Source: CSR Table 27
N = Number of patients exposed to the treatment
N* = Number of patients with at least one AE
n = Number of AEs
§ Adverse events whose relationship with study drug was judged as certain, probable, possible

2.7.6.28.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.28-12 に示した。

2.7.6.28.4.1.2 死亡

本試験では、死亡した被験者はなかった。

2.7.6.28.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.28.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した2名の被験者に発現した全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.28-11 に示した。

表 2.7.6.28-11 有害事象による中止の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名 a)	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
投与群 A	[redacted]	白人	女性	[redacted]	INCREASE OF TREMOR BOTH HANDS	関連あるかもしれない	中等度	なし	悪化	9	-
					LOWER JAW TREMOR	関連あるかもしれない	軽度	なし	軽快	9	-
					GENERAL INACTIVITY	関連あるかもしれない	軽度	なし	軽快	5	-
					PSYCHED	関連あるかもしれない	中等度	なし	回復	3	2
					CONFUSION	関連あるかもしれない	中等度	なし	回復	16	25
					DIFFICULTIES OF BREATHING	関連あるかもしれない	中等度	なし	回復	36	2
	[redacted]	白人	女性	[redacted]	VEIN THROMBOSIS	関連あるかもしれない	重度	あり	軽快	34	-
					NASAL BLEEDING DURING HEPARIN MEDICATION	関連なし	軽度	なし	回復	不明	不明
					DRUG ERUPTION	多分関連あり	重度	なし	軽快	36	-
					DYSPNEA	多分関連あり	中等度	なし	回復	31	8

Source: CSR Listing 4, Listing 21
a) 有害事象名は医師記載名として英表記した。

2.7.6.28.4.2 臨床検査

1) 血液学的検査
   1 例でのインフルエンザに関連した赤血球沈降速度を除き、臨床的に意義のある異常値はなかった。
2) 血液生化学的検査
   1 例で試験中止の理由となった有害事象と関連する血液生化学的検査値の変動がみられたことを除き、臨床的に意義のある異常値はなかった。
3) 尿検査
   臨床的に意義のある異常値はなかった。

2.7.6.28.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

治験責任医師により、臨床的に意義があると判断されたバイタルサインの変動はみられなかった。

心電図

治験責任医師により、臨床的に意義があると判断された心電図の変動はみられなかった。

神経学的評価

神経学的評価の結果、運動機能の低下はみられなかった。また、指タップテストでは、レボドパによる治療を受けている被験者に safinamide 0.25 mg/kg を投与した際には、プラセボと比較して統計的に有意な運動機能の改善がみられた。

2.7.6.28.5 薬力学及び薬物動態の評価

本試験の結果から、safinamide の抗 MAO-B 活性及び safinamide の薬物動態の線形性が示された。

本試験で投与した safinamide の 3 用量全てで MAO-B 活性が約 25%低下し、この低下はプラセボと比較して統計学的に有意であった。レボドパによる前治療の有無別で解析した結果、用量間の傾向に違いがみられたものの、重要な差は認められなかった。

Safinamide の薬物動態の結果から、0.25、0.50 及び 0.75 mg/kg の用量範囲で線形性が認められ、レボドパによる前治療の有無別で実施した回帰分析からも線形性が確認された。safinamide と併用投与した際、レボドパの薬物動態への影響はみられなかった。レボドパ及びドパミンの代謝経路に対する safinamide の作用を AUC に基づき検討した結果、ドパミンの AUC は特に safinamide 0.25 mg/kg の投与後に増加した。レボドパによる前治療の有無別の解析では、レボドパによる前治療を受けた被験者で AUC の増加の程度が大きかったことを除き、違いはみられなかった。DOPAC について、全被験者を対象とした解析では AUC に有意な変化はみられなかったが、レボドパによる前治療を受けていない被験者に safinamide 0.75 mg/kg を投与した場合、AUC が有意に減少した。HVA の AUC は safinamide 0.50 mg/kg 投与後及び投与群 C のプラセボ投与後に有意に減少し、レボドパによる前治療を受けた被験者に safinamide 0.50 mg/kg を投与した際にも同様の変化がみられた。

2.7.6.28.6 まとめ

本試験の結果より、safinamide のプロファイルとして、探索的検討にとどまった有効性の結果を除き、いずれの投与量でも良好な安全性が認められ、線形の薬物動態を示し、期待された薬力学作用が認められたことから、これまでのデータが裏付けられた。

2.7.6.28.7 付録

表 2.7.6.28-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	器官別大分類	投与群 A	投与群 B	投与群 C	合計
	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Placebo (N = 16)	皮膚・皮膚付属器障害	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
	紅斑	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	発疹	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	筋・骨格系障害	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)
	筋肉痛	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)
	中枢・末梢神経系障害	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)
	筋骨格硬直	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	回転性めまい	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	消化管障害	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	悪心	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	代謝・栄養障害	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)
	糖尿病	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	体重減少	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	呼吸器系障害	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	気管支炎	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
0.25 mg/kg (N = 16)	筋・骨格系障害	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	筋痙縮	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	中枢・末梢神経系障害	4 (25.0)	0	3 (18.8)	7 (43.8)
	筋骨格硬直	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	運動低下	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	振戦（Tremor）	1 (6.3)	0	1 (6.3)	2 (12.5)
	振戦（Tremor perioral）	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	回転性めまい	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	異常感覚	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	精神障害	2 (12.5)	0	1 (6.3)	3 (18.8)
	錯乱状態	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	激越	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	精神病性障害	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	消化管障害	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	悪心	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	心・血管障害（一般）	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	高血圧	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
	泌尿器系障害	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	膀胱炎	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	一般的全身障害	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)
	疲労	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	疼痛	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
0.50 mg/kg (N = 24)	皮膚・皮膚付属器障害	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)
	湿疹	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	薬疹	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	筋・骨格系障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
	筋肉痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
	中枢・末梢神経系障害	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)
	振戦（Tremor）	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	回転性めまい	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
	消化管障害	2 (8.3)	0	1 (4.2)	3 (12.5)
	便秘	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	悪心	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)
	血管（心臓外）障害	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	静脈血栓症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)

表 2.7.6.28-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

	器官別大分類 基本語	投与群 A n (%)	投与群 B n (%)	投与群 C n (%)	合計 n (%)
0.50 mg/kg (N = 24)	呼吸器系障害	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)
	呼吸困難（Dyspnoea）	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	呼吸困難（Breathing difficult）	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	血小板・出血凝血障害	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	鼻出血	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
	一般的全身障害	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)
	疲労	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)
	インフルエンザ様疾患	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
0.75 mg/kg (N = 14)	筋・骨格系障害	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
	関節痛	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
	骨痛	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	中枢・末梢神経系障害	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
	筋骨格硬直	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
	聴覚・前庭障害	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	耳鳴	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	一般的全身障害	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
	疲労	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
Follow-up (N = 24)	中枢・末梢神経系障害	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
	振戦（Tremor）	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
	回転性めまい	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
	精神障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
	激越	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
	消化管障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
	胃炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
	心・血管障害（一般）	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
	高血圧	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
	泌尿器系障害	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
	膀胱炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
	尿路感染	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
	一般的全身障害	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
	頚部痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
	血沈亢進	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)

Source: CSR Table 78

表 2.7.6.28-13 WHO-ART 読替表

WHO-ART	読替
Body System	器官別大分類
SKIN AND APPENDAGES	皮膚・皮膚付属器障害
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	筋・骨格系障害
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM	中枢・末梢神経系障害
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM	消化管障害
METABOLIC AND NUTRITIONAL	代謝・栄養障害
RESPIRATORY SYSTEM	呼吸器系障害
PSYCHIATRIC	精神障害
CARDIOVASCULAR, GENERAL	心・血管障害（一般）
URINARY SYSTEM	泌尿器系障害
BODY AS WHOLE	一般的全身障害
VASCULAR (EXTRACARDIAC)	血管（心臓外）障害
PLATELETS, BLEEDING & CLOTTING	血小板・出血凝血障害
HEARING AND VESTIBULAR	聴覚・前庭障害

2.7.6.29 009 試験（5.3.5.1-05）（参考資料）

治験の標題	A phase II dose finding, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of safinamide, a MAO-B inhibitor, in patients affected by idiopathic early Parkinson's disease
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 28 名
実施医療機関	全 24 施設 実施国：ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.29.1 試験の概要

目的

未治療又は一定用量で 1 レジメンのドパミンアゴニスト単剤投与を受けたパーキンソン病患者を対象とし、2 用量（0.5 mg/kg 及び 1.0 mg/kg）の safinamide を経口投与したときの有効性及び安全性を評価する。

治験デザイン

多施設国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

本試験は run-in 期（10 日間（最長で 24 日間））及び治療期（12 週間）で構成された。

治験責任医師は Day 1（Visit 1、スクリーニング）に患者の病歴に基づき適格性を判断し、文書による同意を取得した。run-in 期終了時（Day 11（最長で Day 25）、ベースライン）に、被験者を safinamide 0.5 mg/kg、safinamide 1.0 mg/kg 又はプラセボのいずれかの投与群に無作為に割り付けた。未治療の被験者は治験薬の単独投与、ドパミンアゴニストによる治療歴のある被験者は当該ドパミンアゴニストと治験薬の併用投与を 12 週間受けた。被験者は治療期に計 7 回来院した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

パーキンソン病患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 30 歳以上 72 歳以下の白人男性又は女性で、非喫煙者の患者
2) 特発性パーキンソン病に罹患しており、罹病期間は 5 年以内、Hoehn & Yahr 分類で Stage I～II の患者
3) レボドパ又はアポモルヒネに反応性であり、いかなる抗パーキンソン病薬による治療も受けていない、又はスクリーニング前のレボドパ（単剤若しくは脱炭素酵素阻害剤との併用）若しくはドパミンアゴニスト単剤の投与が 4 週間に満たない患者（未治療例）
   スクリーニング前に一定用量で 1 レジメンのドパミンアゴニスト単剤投与を 4 週間以上受けた患者
4) 文書により試験への参加に同意した患者

目標被験者数

150 名（各群 50 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 10 mg カプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]
Safinamide 50 mg カプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]
プラセボ 10 mg カプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]
プラセボ 50 mg カプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

被験者の体重に基づき、投与群ごとに規定された投与量になるように治験薬 5 カプセルを組み合わせ、1 日 1 回、空腹時（午前 8 時）に投与した。

投与量

被験者の体重別、投与群別の治験薬の投与カプセル数を表 2.7.6.29-1 に示した。

表 2.7.6.29-1 治験薬の投与カプセル数（体重別、投与群別）

Weight (kg)	Safinamide capsules		Placebo capsules	
	10 mg	50 mg	10 mg	50 mg
Placebo group				
40-109	0	0	4	1
Safinamide 0.5 mg/kg group				
40-49	2	0	2	1
50-54	2	0	2	1
55-64	3	0	1	1
65-74	3	0	1	1
75-84	4	0	0	1
85-90	4	0	0	1
91-109	4	0	0	1
Safinamide 1.0 mg/kg group				
40-44	4	0	0	1
45-49	0	1	4	0
50-54	0	1	4	0
55-64	1	1	3	0
65-74	2	1	2	0
75-84	3	1	1	0
85-90	4	1	0	0
91-109	4	1	0	0

Source: CSR 5.4 Treatments

投与期間

治療期として 12 週間

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

最終評価時（Visit 9 又は早期中止時）において、Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Section III スコアがベースライン（Visit 2）から 30%以上改善した被験者の割合

副次評価項目

- Visit 5 及び Visit 7 において、UPDRS Section III のスコアがベースライン（Visit 2）から 30%以上改善した被験者の割合
- Visit 5、Visit 7 及び最終評価時（Visit 9 又は早期中止時）における、UPDRS Section II 及び Section III のスコアのベースラインからの変化量
- 治験責任医師の評価による Clinical Global Impressions（CGI）の試験期間中の推移
- 最終評価時（Visit 9 又は早期中止時）における、Hamilton Depression Scale（HAMD）スコアのスクリーニング時（Visit 1）からの変化量

安全性評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査

統計手法

解析対象集団：

有効性解析対象集団として、Intent-to-Treat（ITT）集団を用いた。ITT 集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与され、投与後に UPDRS Section III の評価が 1 回以上行われた被験者とした。ITT 集団を用いた解析を主要解析と位置づけ、安全性を除く全ての評価項目の解析について ITT 集団を用いた解析を実施した。また、有効性の主要評価項目及び被験者背景の解析については、Per-Protocol（PP）集団を用いた解析も実施した。PP 集団は、全被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく試験を完了した被験者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与され、投与後に 1 回以上安全性が評価された被験者とした。

有効性：

主要解析

有効性の主要評価項目について、ITT 集団を対象に、ベースラインの UPDRS Section III スコア、被験者の治療歴（未治療、ドパミンアゴニスト単剤投与のみ、又はドパミンアゴニスト単剤投与及びその他の抗パーキンソン病薬）及び実施国を考慮したロジスティック回帰モデルを用いて、投与群間の比較を行った。統計学的な有意差（$p < 0.05$）が検出された場合、同様の手法を用いて投与群間の対比較を追加で行った。さらに、被験者の治療歴の有無別のサブグループ解析も実施した。

有効性の副次評価項目について、以下の解析を実施した。

(1) UPDRS Section III スコアの改善割合

主要評価項目と同様の解析を実施した。

(2) UPDRS スコア及び HAMD スコアの変化量

当初の解析では、実測値の分布について Shapiro-Wilk 検定を実施し、その結果導き出された「データは非正規分布である」との仮定に基づき、Kruskal-Wallis のノンパラメトリック分散分析（analysis of variance; ANOVA）による解析を実施した。

しかしその後、残差の分布は正規性であり、上述の非正規性の仮定は適切ではないことが判明したため、Visit 5、Visit 7 及び Visit 9（又は最終評価時）におけるベースラインからの変化量を反応変数、治療をダミーの共変量、ベースライン値を連続共変量としたパラメトリック共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）モデルを用いた再解析を実施した。

(3) CGI スコアの推移

当初の解析では、CGI の治療による差について、Fisher の正確性検定を用いた投与群内の比較により検討した。
しかしその後、この解析方法は最適ではないと判断され、CGI Part I のデータについて、CGI スコアを順位に変換し、そのデータを混合線形モデル（治療、Visit 及び Visit ごとの治療を固定効果とした）に当てはめて再解析を実施した。

安全性：

治験薬投与後に発現した有害事象の発現割合について、MedDRA Ver. [redacted] の器官別大分類及び基本語を用いて要約した。

バイタルサインは、ベースライン（Visit 2）とその後の来院時点を Kruskal-Wallis 検定を用いて比較した。

他の安全性評価項目について、要約統計量を算出した。

計画書の重要な改訂

本試験の実施計画書を 1 回改訂した。この改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、選択基準の年齢の下限を 55 歳から 30 歳に変更した。その他の改訂内容は、試験の結果に影響を及ぼすものではなかった。

2.7.6.29.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.29.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.29-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.29-2 に示した。

本試験では 196 名がスクリーニングされ、このうち 172 名が無作為化された。無作為化された被験者のうち、4 名が治験薬投与前に試験を中止した。この 4 名を除く 168 名が各投与群に割り付けられ、いずれの投与群でも 56 名が治験薬の投与を受けた。なお、治験薬の投与前に試験を中止した 4 例は有効性及び安全性の全ての解析対象から除外された。試験を完了した被験者は、safinamide 0.5 mg/kg 群で 52 名、safinamide 1.0 mg/kg 群で 49 名、プラセボ群で 49 名であった。治験薬の投与を受けた被験者（168 名、各群 56 名）全員を安全性解析対象集団とした。このうち、ITT 集団は、safinamide 0.5 mg/kg 群 55 名、safinamide 1.0 mg/kg 群 56 名、プラセボ群 56 名とし、PP 集団はそれぞれ 54 名、51 名、51 名とした。

無作為化された被験者のうち、試験を中止した被験者は、safinamide 0.5 mg/kg 群で 5 名、safinamide 1.0 mg/kg 群で 8 名、プラセボ群で 9 名であった。重篤な有害事象の発現により試験を中止した被験者は safinamide 0.5 mg/kg 群の 1 名のみであり、ほかの中止理由は、重篤ではない有害事象の発現、同意撤回（各 6 名）、有効性の欠如（5 名）、服薬不遵守（1 名）、その他（3 名）であった。

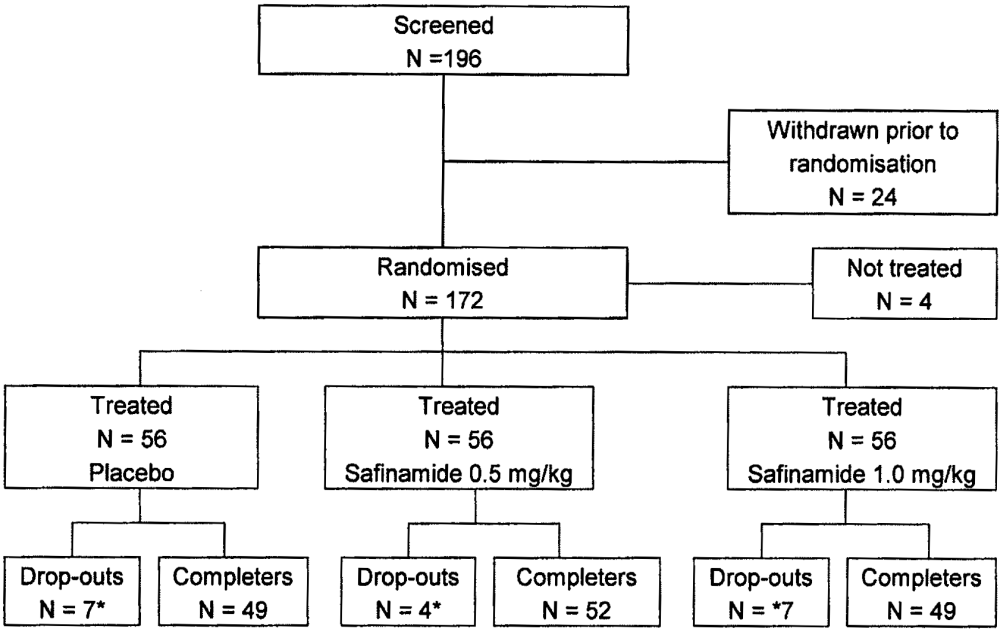


図 2.7.6.29-1 被験者の内訳

Source: CSR Figure 6.1-1
* 無作為化されたが治験薬の投与を受けなかった被験者を含まない。

表 2.7.6.29-2 中止理由の内訳（無作為化被験者）

Reason	Placebo (N = 58)		Safinamide 0.5 mg/kg (N = 57)		Safinamide 1.0 mg/kg (N = 57)	
	N	%	N	%	N	%
Serious adverse event	0	0.0	1	1.8	0	0.0
Non-serious adverse events	2	3.4	3	5.3	1	1.8
Non compliance	1	1.7	0	0.0	0	0.0
Lack of efficacy	2	3.4	0	0.0	3	5.3
Withdrawal of consent	3	5.2	1	1.8	2	3.5
Other	1	1.7	0	0.0	2	3.5
Total	9	15.5	5	8.8	8	14.0

Source: CSR Table 6.1-b
N = Number of patients
% = Percentage of patients

治験実施計画書からの重大な逸脱を表 2.7.6.29-3 に示した。

本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱は 26 名にみられ、その内訳（同一被験者でみられた複数の逸脱も各 1 名とした）は、最終評価時の UPDRS Section III の評価未実施（18 名）、無作為化後治験薬未投与（4 名）、1996 年以降の特発性パーキンソン病との診断がなくスクリーニング時の Hoehn & Yahr stage I～II の評価が欠落、無作為化の失敗（各 2 名）、キーコード開鍵（1 名）であった。

表 2.7.6.29-3 重大な治験実施計画書からの逸脱の内訳（無作為化被験者）

Reason	Placebo (N = 58)		Safinamide 0.5 mg/kg (N = 57)		Safinamide 1.0 mg/kg (N = 57)	
	N	%	N	%	N	%
Patients randomised but who did not receive study medication	2	3.4	1	1.8	1	1.8
Patients not diagnosed as having idiopathic PD in 1996 or afterwards and not assessed as Hoehn & Yahr stage I-II at screening	0	0.0	1	1.8	1	1.8
Patients without a final UPDRS section III assessment during study treatment	9	15.5	3	5.3	6	10.5
Randomisation failure	0	0.0	0	0.0	2	3.5
Study code broken	0	0.0	1	1.8	0	0.0
Total	11	19.0	5	8.8	10	17.5

Source: CSR Table 6.2-a

2.7.6.29.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

ITT 集団の被験者背景を表 2.7.6.29-4 に、スクリーニング時又はベースラインの疾患特性を表 2.7.6.29-5～表 2.7.6.29-7 に示した。

ITT 集団全体の被験者背景及びスクリーニング時又はベースラインの疾患特性において、投与群間で偏りがみられた項目はなかった。

表 2.7.6.29-4 被験者背景（ITT 集団）

	Placebo (N = 56)		Safinamide 0.5 mg/kg (N = 55)		Safinamide 1.0 mg/kg (N = 56)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age [years]	59.8	8.7	60.1	8.8	58.9	8.0
Height [cm]	166.2	7.6	169.9	8.1	167.7	9.4
Weight [kg]	74.5	12.7	75.6	13.0	73.6	14.7
	N	%	N	%	N	%
Gender						
Male	33	58.9	42	76.4	36	64.3
Female	23	41.1	13	23.6	20	35.7
Ethnic group						
Caucasian	56	100.0	55	100.0	56	100.0
Body frame						
Small	8	14.3	14	25.5	7	12.5
Medium	39	69.6	34	61.8	42	75.0
Large	9	16.1	7	12.7	7	12.5

Source: CSR Table 6.4.1-a
SD = Standard deviation
N = Number of patients
% = Percentage of patients

表 2.7.6.29-5 スクリーニング時の疾患特性（罹病期間、MMSE 及び HAMD スコア）（ITT 集団）

	Placebo (N = 56)		Safinamide 0.5 mg/kg (N = 55)		Safinamide 1.0 mg/kg (N = 56)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Duration of PD [months]	31.3	16.4	29.1	17.4	32.1	20.6
MMSE score	28.9	1.4	28.8	1.5	28.9	1.5
HAMD score	4.3	3.3	3.6	3.1	3.3	3.1

Source: CSR Table 6.4.2-a
SD = Standard deviation
PD = Parkinson's disease
MMSE = Mini-Mental State Examination
HAMD = Hamilton Depression Scale

表 2.7.6.29-6 スクリーニング時の疾患特性（UPDRS Section I 及び Hoehn & Yahr 重症度分類）（ITT 集団）

	Placebo (N = 56)		Safinamide 0.5 mg/kg (N = 55)		Safinamide 1.0 mg/kg (N = 56)	
	N	%	N	%	N	%
Hoehn & Yahr staging[1]						
Stage 1	9	16.1	18	32.7	15	26.8
Stage 1.5	11	19.6	11	20.0	14	25.0
Stage 2	36	64.3	25	45.5	27	48.2
Stage 2.5	0	0.0	1	1.8	0	0.0
UPDRS section I[2]						
Mentation						
None	48	85.7	49	89.1	45	80.4
Mild	8	14.3	5	9.1	10	17.9
Moderate	0	0.0	1	1.8	1	1.8
Thought disorders						
None	49	87.5	52	94.5	51	91.1
Mild	7	12.5	3	5.5	5	8.9
Moderate	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depression						
None	30	53.6	36	65.5	35	62.5
Mild	20	35.7	19	34.5	18	32.1
Moderate	6	10.7	0	0.0	3	5.4
Motivation/Initiative						
None	34	60.7	36	65.5	38	67.9
Mild	19	33.9	19	34.5	17	30.4
Moderate	3	5.4	0	0.0	1	1.8

Source: CSR Table 6.4.2-c
N = Number of patients
% = Percentage of patients
UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale
1 None of the patients had a Hoehn & Yahr staging of 3, 4, or 5.
2 None of the patients had an assessment of severe or markedly severe.

表 2.7.6.29-7 ベースラインの疾患特性（CGI Part I、UPDRS Section II 及び Section III）（ITT 集団）

	Placebo (N = 56)		Safinamide 0.5 mg/kg (N = 55)		Safinamide 1.0 mg/kg (N = 56)	
	N	%	N	%	N	%
CGI part I						
Normal, not at all ill	0	0.0	1	1.8	0	0.0
Borderline ill	4	7.1	8	14.5	9	16.1
Mildly ill	36	64.3	31	56.4	34	60.7
Moderately ill	15	26.8	15	27.3	13	23.2
Markedly ill	1	1.8	0	0.0	0	0.0
Severely ill	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Among the most extremely ill	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
UPDRS section II	7.9	4.3	6.5	3.4	6.5	3.2
UPDRS section III	17.3	7.8	16.4	7.7	16.5	7.4

Source: CSR Table 6.4.2-d
N = Number of patients
% = Percentage of patients
UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

2.7.6.29.2.3 治験薬への曝露

安全性解析対象集団での治験薬投与期間を表 2.7.6.29-8 に、ITT 集団での safinamide の 1 日投与量を表 2.7.6.29-9 に示した。

表 2.7.6.29-8 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 56)		Safinamide 0.5 mg/kg (N = 56)		Safinamide 1.0 mg/kg (N = 56)	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Duration of treatment [days][1]	84.0	8 - 89	84.0	6 - 92	85.0	6 - 92

Source: CSR Table 6.5.1-a
1 Calculated as number of days from first dose of study medication to final visit

表 2.7.6.29-9 safinamide の 1 日投与量（ITT 集団）

Overall		Treatment Group: Safinamide 0.5 mg/kg N = 55	Safinamide 1.0 mg/kg N = 56	Total N = 111
	n	53	55	108
	Missing	2	1	3
	Mean (sd)	34.5 (6.1)	72.1 (14.7)	53.7 (22.0)
	Median	39.0	78.1	40.5
	Range	19.8 - 40.5	40.0 - 91.1	19.8 - 91.1
	Missing	2(3.6%)	1(1.8%)	3(2.7%)
	10 mg/kg - < 20 mg/kg	1(1.8%)	0(0.0%)	1(0.9%)
	20 mg/kg - < 30 mg/kg	9(16.4%)	0(0.0%)	9(8.1%)
	30 mg/kg - < 40 mg/kg	20(36.4%)	0(0.0%)	20(18.0%)
	40 mg/kg - < 50 mg/kg	23(41.8%)	6(10.7%)	29(26.1%)
	50 mg/kg - < 60 mg/kg	0(0.0%)	5(8.9%)	5(4.5%)
	60 mg/kg - < 70 mg/kg	0(0.0%)	10(17.9%)	10(9.0%)
	70 mg/kg - < 80 mg/kg	0(0.0%)	13(23.2%)	13(11.7%)
	80 mg/kg - < 90 mg/kg	0(0.0%)	12(21.4%)	12(10.8%)
	90 mg/kg - < 100 mg/kg	0(0.0%)	9(16.1%)	9(8.1%)

Source: Appendix B-1.1, Table 17
N = Number of patients
n = Number of patients with data available
Calculation of percentages based on N
sd = Standard deviation

2.7.6.29.3 有効性の評価

主要評価項目である、最終評価時（Visit 9 又は早期中止時）の UPDRS Section III スコアのレスポンダー（UPDRS Section III スコアがベースライン（Visit 2）から 30%以上改善した被験者）の割合を表 2.7.6.29-10 に示した。

いずれの群でも、大部分の被験者は最終評価時にレスポンダーの基準を満たしていなかったが、最終評価時のレスポンダーの割合は、safinamide の両用量群でプラセボ群に比べ高かった。Safinamide 群間では、0.5 mg/kg 群よりも 1.0 mg/kg 群の方がレスポンダーの割合が高かった。

レスポンダーの割合について、safinamide 1.0 mg/kg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p = 0.018）が、safinamide 0.5 mg/kg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（p = 0.143）。

表 2.7.6.29-10 最終評価時における UPDRS Section III スコアのレスポンダーの割合（ITT 集団）

	Placebo (N = 56)		Safinamide 0.5 mg/kg (N = 55)		Safinamide 1.0 mg/kg (N = 56)	
	N	%	N	%	N	%
Responders	12	21.4	17	30.9	21	37.5
Non-responders	44	78.6	38	69.1	35	62.5

Source: CSR Table 7.1.1.1-a
N = Number of patients
% = Percentage of patients
UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

2.7.6.29.4 安全性の評価

2.7.6.29.4.1 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象を 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。

有害事象の概要を表 2.7.6.29-11 に示した。

表 2.7.6.29-11 有害事象の概要[1]（安全性解析対象集団）

Patients with AEs/AEs	Placebo (N = 56)			Safinamide 0.5 mg/kg (N = 56)			Safinamide 1.0 mg/kg (N = 56)		
	N*	%	n	N*	%	n	N*	%	n
All	28	50.0	56	21	37.5	43	18	32.1	38
Not-related	19	33.9	35	19	33.9	34	17	30.4	27
Related[2]	14	25.0	21	7	12.5	9	6	10.7	11
Serious adverse events									
All SAEs	0	0.0	0	2	3.6	2	1	1.8	1
Withdrawn due to AEs									
All	2	3.6	3	4	7.1	5	1	1.8	1

Source: CSR Table 8.1.1-a
1 Multiple answers were possible.
2 Adverse events which had a suspected or probable relationship to study medication
N* = Number of patients with at least one adverse event
n = Number of adverse events
% = Percentage of patients with events

2.7.6.29.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約（因果関係を問わず）を表 2.7.6.29-14 に、有害事象の要約（因果関係を否定できない）を表 2.7.6.29-15 に示した。

2.7.6.29.4.1.2 死亡

本試験では、死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.29.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.29-12 に示した。

表 2.7.6.29-12 重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
Safinamide 0.5 mg/kg	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心房細動	多分関連なし	中等度	なし	回復	4	15
		白人	女性	[redacted]	妊娠ＮＯＳ	関連なし	重度	なし	未回復	89	-
Safinamide 1.0 mg/kg	[redacted]	白人	男性	[redacted]	重症筋無力症	関連なし	軽度	あり	未回復	29	-

Source: CSR Appendix C-3, Listing 1; Appendix C-4, Listing 1; Appendix C-6, Listing 2
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.29.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した 7 名の一覧を表 2.7.6.29-13 に示した。

表 2.7.6.29-13 有害事象による中止の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
Safinamide 0.5 mg/kg	[redacted]	白人	男性	[redacted]	幻覚ＮＯＳ	多分関連あり	軽度	なし	回復	15	3
					夜間頻尿	多分関連あり	中等度	なし	回復	15	6
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	浮動性めまい	多分関連なし	中等度	なし	回復	76	20
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心房細動	多分関連なし	中等度	なし	回復	4	15
	[redacted]	白人	女性	[redacted]	振戦増悪	多分関連あり	軽度	なし	未回復	14	-
Safinamide 1.0 mg/kg	[redacted]	白人	男性	[redacted]	重症筋無力症	関連なし	軽度	あり	未回復	29	-
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	腹痛ＮＯＳ	多分関連あり	重度	あり	回復	11	14
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	浮動性めまい	多分関連あり	中等度	なし	回復	4	4
					錯乱	多分関連あり	中等度	なし	回復	4	4

Source: CSR Appendix C-3, Listing 1; Appendix C-4, Listing 1; Appendix C-6, Listing 1
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.29.4.2 臨床検査

1) 血液学的検査

Ht 及びリンパ球の減少が safinamide の両用量群よりもプラセボ群で多くみられた。また、赤血球沈降速度の増加が safinamide 0.5 mg/kg 群よりも safinamide 1.0 mg/kg 群及びプラセボ群で多くみられた。これら以外の血液学的検査値では、投与群間で特筆すべき違いはみられなかった。

2) 血液生化学的検査

TC、低比重リポタンパク質（LDL）、超低比重リポタンパク質（VLDL）、TG の増加及び高比重リポタンパク質（HDL）の減少が safinamide の両用量群よりもプラセボ群で多くみられた。また、γ-GTP の増加が safinamide 0.5 mg/kg で多くみられた。これら以外の血液生化学的検査値では、投与群間で特筆すべき違いはみられなかった。

3) 尿検査

最終来院時に尿タンパクが safinamide の両用量群よりもプラセボ群で若干多くみられた。また、尿比重の増加が Visit 5 及び Visit 7 で safinamide の両用量群のみにみられた。これら以外の尿検査値では、投与群間で特筆すべき違いはみられなかった。

2.7.6.29.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインの推移について、投与群間で特筆すべき違いはみられなかった。

心電図

心電図の正常から臨床的に意義のない異常への変化が少数認められたが、臨床的に意義のある異常への変化は認められず、投与群間で特筆すべき違いはみられなかった。

2.7.6.29.5 まとめ

UPDRS Section III スコアが最終評価時にベースラインから 30%以上改善した被験者の割合は、safinamide 1.0 mg/kg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。有害事象を発現した被験者の割合は、safinamide 群がプラセボ群に比べ低かった。試験期間中に得られた臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の結果に関連した安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.29.6 付録

表 2.7.6.29-14 有害事象の要約（安全性解析対象集団、因果関係を問わず）

器官別大分類 基本語	プラセボ N = 56	safinamide	
		0.5 mg/kg N = 56	1.0 mg/kg N = 56
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	28 (50.0)	21 (37.5)	18 (32.1)
心臓障害	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
心室瘤	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
左室不全	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
心室肥大	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)
回転性眩暈	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)
内分泌障害	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺炎ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺中毒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (10.7)	3 (5.4)	6 (10.7)
腹痛ＮＯＳ	3 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.8)
上腹部痛	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
便習慣変化ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
便秘	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)
下痢ＮＯＳ	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
嘔気	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)
嘔吐ＮＯＳ	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	5 (8.9)	1 (1.8)	3 (5.4)
胸痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
倦怠感	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
疼痛増悪	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
脱力	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
過敏症ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (8.9)	4 (7.1)	4 (7.1)
気管支炎ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)
膀胱炎ＮＯＳ	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)
インフルエンザ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
扁桃炎ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
尿路感染ＮＯＳ	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
関節捻挫	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (5.4)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血沈亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

表 2.7.6.29-14 有害事象の要約（安全性解析対象集団、因果関係を問わず）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ N = 56	safinamide	
		0.5 mg/kg N = 56	1.0 mg/kg N = 56
	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)
高コレステロール血症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.1)	2 (3.6)	1 (1.8)
関節痛	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)
関節炎ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
滑液包炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	10 (17.9)	5 (10.7)	4 (7.1)
無動（症）	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (5.4)	1 (1.8)	1 (1.8)
頭痛ＮＯＳ	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)
感覚減退	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症筋無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
神経痛ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.6)
失神	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦増悪	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
妊娠ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
精神障害	4 (7.1)	1 (1.8)	0 (0.0)
錯乱	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病の増悪	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
膀胱テネスムス	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.6)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
呼吸困難ＮＯＳ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
鼻出血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	4 (7.1)	2 (3.6)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
光線過敏性皮疹	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
そう痒症ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
膿皮症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
皮疹ＮＯＳ	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)
多汗	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.29-14 有害事象の要約（安全性解析対象集団、因果関係を問わず）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ N = 56	safinamide	
		0.5 mg/kg N = 56	1.0 mg/kg N = 56
	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
高血圧ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
低血圧ＮＯＳ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
静脈炎ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 1

表 2.7.6.29-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団、因果関係を否定できない）

器官別大分類 基本語	プラセボ N = 56	safinamide	
		0.5 mg/kg N = 56	1.0 mg/kg N = 56
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	14 (25.0)	7 (12.5)	6 (10.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
回転性眩暈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸障害	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)
腹痛ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便習慣変化ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
嘔気	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
全身障害および投与局所様態	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.8)
胸痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛増悪	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱力	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血沈亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
高コレステロール血症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (8.9)	2 (3.6)	2 (3.6)
浮動性めまい	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)
傾眠	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.6)
振戦増悪	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)
精神障害	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)
錯乱	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	3 (5.4)	0 (0.0)
光線過敏性皮疹	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
そう痒症ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
皮疹ＮＯＳ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
低血圧ＮＯＳ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

Source: CSR Table 2
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.30 015 試験（5.3.5.1-06）（参考資料）

治験の標題	A phase III, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50-100 mg/day) and high (150-200 mg/day) dose range of safinamide, as add-on therapy, in patients with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 25 名
実施医療機関	全 26 施設 実施国：アルゼンチン、チリ、コロンビア、インド、イタリア、スペイン、英国
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.30.1 試験の概要

目的

本試験の目的：

単剤のドパミンアゴニストを維持用量で投与している早期特発性パーキンソン病患者を対象とし、2 用量（高用量：150～200 mg/日、低用量：50～100 mg/日）の safinamide を併用治療として経口投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する。

有効性の目的は、主要評価項目である Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part III（運動機能検査（Motor Examination; ME））について、注目した投与群でのベースラインから最終評価時までの変化量がプラセボ群に対して優越性を満たすか否かを検討する。

薬物動態の目的：

母集団薬物動態解析により、safinamide 及び代謝物の薬物動態（pharmacokinetics; PK）パラメータにおける safinamide の用量相関性を検討する。副次目的として、主要な有効性及び安全性の結果と safinamide の PK との相関性を検討する。

治験デザイン

国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

本試験には、Visit 1（スクリーニング）で組入れ基準に合致し、同意を取得した被験者を組み入れた。10～13 日間のスクリーニング期間後、適格性が確認された被験者を Visit 2（ベースライン）で割り付け、二重盲検下で治験薬の投与を開始した。適格性が確認された被験者は、国籍を層別因子とし、かつスクリーニング時の Hoehn & Yahr 重症度分類の不均一性が投与群間で最小になるように、Interactive Voice Response System（IVRS）を用いて高用量群（150～200 mg/日 safinamide）、低用量群（50～100 mg/日 safinamide）及びプラセボ群のいずれかに均等（1：1：1）に割り付けられた。被験者は Visit 3（Week 2）、Visit 4（Week 4）、Visit 5（Week 8）、Visit 6（Week 12）、Visit 7（Week 18）及び Visit 8（Week 24）に来院することとした。各予定来院時に有効性及び安全性を評価することとした。

24 週間の 015 試験を完了し組入れ基準に合致した全ての被験者は、12 ヶ月の二重盲検継続試験（NW-1015/017/III/2003 試験）で safinamide を継続投与することができることとした。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

特発性パーキンソン病患者

主な選択基準

1) 30～80 歳の男性及び女性の患者
2) 罹病期間が 5 年未満かつ Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 度の患者
3) Visit 1（スクリーニング）の 4 週間以前から単剤のドパミンアゴニストを維持用量で投与している患者

主な除外基準

1) 本試験の評価に影響を与えるか、要求事項を完了できない状態及び／又は併用薬を服用している患者
2) 物質乱用と診断された患者又はその既往がある患者。精神性疾患の既往、うつ状態、認知症の疑い又は wearing off 現象を有する患者
3) 妊娠可能な女性の患者

目標被験者数

240 名（各群 80 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg ハードゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]
プラセボハードゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

1 回 4 カプセルを 1 日 1 回、朝食時に投与した。

投与量

高用量群（150～200 mg/日 safinamide、目標用量は 200 mg/日 safinamide）

Day 0/1[*1] に safinamide カプセルとプラセボカプセルを各 2 カプセル投与した（用量レベル 1：100 mg/日 safinamide）。Day 7 に safinamide カプセルを 3 カプセルとプラセボカプセルを 1 カプセルに増量した（用量レベル 2：150 mg/日 safinamide）。用量制限毒性が認められなければ Day 14 に safinamide カプセル 4 カプセルに増量した（用量レベル 3：200 mg/日 safinamide）。

低用量群（50～100 mg/日 safinamide、目標用量は 100 mg/日 safinamide）

Day 0/1[*1] に safinamide カプセルを 1 カプセルとプラセボカプセルを 3 カプセル投与した（用量レベル 1：50 mg/日 safinamide）。その後も同用量を 2 週間継続した（用量レベル 2：用量レベル 1 と同じ）。用量制限毒性が認められなければ Day 14 に safinamide カプセルとプラセボカプセルを各 2 カプセルに増量した（用量レベル 3：100 mg/日 safinamide）。

プラセボ群

プラセボカプセル 4 カプセルを 1 日 1 回 24 週間投与した。

*1) Day 0 と Day 1 は同一日（Visit 2）を示す。治験薬投与前（Day 0）に規定の検査等を実施した後、投与を開始した（Day 1）。

投与期間

治療期として最長 24 週間

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- ベースライン、ベースライン以降の時点ごと及び最終評価時（Visit 8（Week 24））の UPDRS Part III（ME）の総スコア

副次評価項目

- 時点ごと及び最終評価時の UPDRS Part III（ME）の各スコア（last observation carried forward; LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の UPDRS Part III（ME）の総スコア（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の Clinical Global Impression（CGI）のベースラインからの変化量（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の UPDRS Part II（日常生活動作（Activities of Daily Living; ADL））の各スコア（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の UPDRS Part II（ADL）の総スコア（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の CGI-Severity of Illness（CGI-S）スコア（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の Hoehn & Yahr 重症度スコア（LOCF）
- 時点ごとのパーキンソン病 Cogtest バッテリースコア

その他の評価項目

- 時点ごと及び最終評価時の Hamilton Depression Scale（HAMD）17 項目の総スコア（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の UPDRS Part I（精神機能、行動及び気分）の総スコア（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の Mini-Mental State Examination（MMSE）の総スコア（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の Euro-Quality of Life（Euro-QOL）の総スコア（LOCF）
- 時点ごと及び最終評価時の UPDRS Part IV（治療の合併症）の総スコア（LOCF）

薬物動態評価項目：

血漿中 safinamide（NW-1015）及び主代謝物濃度の測定のため、試験期間を通して血液サンプルを採取した。治験薬の初回投与は臨床施設内で行った（Day 0/1）。治験薬投与前（ブランク試料）及び投与 5 時間後に血液サンプルを採取することとした。その後、予定した時点において、血漿中の薬剤及び代謝物濃度の測定のために血液サンプルを採取した。被験者から、投与後 8 時間以降に少なくとも 1 サンプルを採取することとした。サンプルは液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析計（Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry; LC-MS/MS）を用いて分析した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体的検査、神経学的所見及び眼科検査（最終評価時のみ）

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：無作為化及び二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン以降に安全性を評価された全ての無作為化された被験者
- Intent-to-Treat（ITT）集団：治験薬の投与に関わらず、全ての無作為化された被験者

有効性：

主要解析

ITT 集団におけるベースライン以降の 6 時点での UPDRS Part III（ME）の総スコアを以下の条件の線形混合モデルを用いて解析した。

- 共変量：ベースラインの UPDRS Part III（ME）の総スコア
- 固定効果：投与、Visit 及び投与と Visit との交互作用
- 変量効果：国
- 共分散構造：UPDRS Part III（ME）の総スコアについて、被験者内における 6 回（ベースライン以降の時点）の反復測定に対し、Autoregressive、Toeplitz、Antedependence、Unstructured（最終的にこの構造を主解析に用いた）等、様々な相関モデルをあてはめた。

最終評価時（Visit 8 の評価と定義）の UPDRS Part III（ME）の総スコアについて、高用量群とプラセボ群間及び低用量群とプラセボ群間での差の平均の点推定値及び 95%信頼区間を線形混合モデルより算出した。

本試験では投与群が 3 つあり、多重比較は以下の順序で行った。

- ステップ 1：有意水準 $\alpha = 0.05$ の両側検定を用い、高用量群がプラセボ群に対して優越性を示すことを検証した。有意差が認められた場合、ステップ 2 を続けて行った。
- ステップ 2：有意水準 $\alpha = 0.05$ の両側検定を用い、低用量群がプラセボ群に対して優越性を示すことを検証した。

副次解析

ITT 集団において、UPDRS Part III（ME）及び UPDRS Part II（ADL）のベースラインの各スコア、最終評価時（LOCF）の各スコア及びベースラインからの変化量を適切な要約統計量を用いて提示した。

以下の項目では、各項目のベースライン値を共変量、投与群及び国を主効果として、analysis of covariance（ANCOVA）により解析した。

- ITT 集団において、2006 年 4 月 26 日に統計解析計画書で設定した補完方法（LOCF 及び observed case（OC））を用いた、最終評価時での UPDRS Part III（ME）の総スコアのベースラインからの変化量
- ITT 集団のドパミンアゴニストに関する部分集団における、最終評価時での UPDRS Part III（ME）の総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）
- ITT 集団における、最終評価時での CGI-S スコアのベースラインからの変化量（LOCF）
- ITT 集団における、最終評価時での UPDRS Part II（ADL）の総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）
- 以下の項目は、国を層とした Cochran Mantel-Haenszel 法を用いて比較した。
  - » CGI のベースラインからの変化：時点ごと及び最終評価時において、ベースラインに比べ「改善」が認められた被験者の割合（LOCF）
  - » CGI のベースラインからの変化：時点ごと及び最終評価時において、OC サブセットでベースラインに比べ「改善」が認められた被験者の割合（LOCF）
- UPDRS：ITT 集団において「奏功」が認められた被験者の割合。「奏功」の定義を以下に示す。
  - » 最終評価時での UPDRS Part III（ME）の総スコア（LOCF）の改善が 30%以上

» 最終評価時での UPDRS Part III（ME）の総スコア（LOCF）の改善が OC サブセットで 30%以上
» 最終評価時での UPDRS Part III（ME）の総スコア（LOCF）のベースラインと比較した改善が 20%以上又は 30%以上
» 最終評価時での UPDRS Part II（ADL）の総スコア（LOCF）が悪化していない。
» 最終評価時での UPDRS Part IV（治療の合併症）の総スコア（LOCF）が悪化していない。

- Hoehn & Yahr 重症度スコア：最終評価時での Hoehn & Yahr 重症度スコアの分布

OC サブセットと同様に、ITT 集団における最終評価時（LOCF）での CGI のスコアのベースラインからの変化量について、投与群間の差を比較するために Wilcoxon 順位和検定を用いた。

その他の副次解析

以下の項目では、各項目のベースライン値を共変量、投与群及び国を主効果として、ANCOVA により解析した。

- ITT 集団における、最終評価時での HAMD17 項目の総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）
- ITT 集団における、最終評価時での UPDRS Part I（精神機能、行動及び気分）の総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）
- ITT 集団における、最終評価時での UPDRS Part IV（治療の合併症）の総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）
- ITT 集団における、最終評価時での MMSE の総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）
- ITT 集団における、最終評価時での Euro-QOL の総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）

薬物動態：

24 週の投与期間の目的母集団における safinamide の PK を safinamide 及び主要代謝物の血漿中濃度の分析により評価した。PK の特性（C_{max} 及び投与後 1 日の AUC 等）は、safinamide 及び代謝物に対する各被験者の曝露量の測定結果より算出した。

安全性：

有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体的検査、神経学的所見及び眼科学的検査（最終評価時）により評価した。全被験者の安全性データを適切な要約統計量を用いて要約した。

重篤な有害事象、有害事象又はその他の理由により死亡又は早期中止に至った有害事象を発現した被験者数及び割合を要約した。有害事象は特定の有害事象を発現した被験者数及び割合も含め概要を提示した。有害事象の概要には程度（「軽度」「中等度」「重度」）及び治験薬との因果関係（「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「多分関連なし」「関連なし」又は「不明」）別の有害事象も含めた。個々の被験者に発現した有害事象を提示した。臨床検査に関する有害事象に関しても同様の分類を行った。

臨床検査値の評価結果を要約統計量を用いて提示した。臨床検査値は全体、血液学、生化学、尿検査に分類し、時点ごと及びベースラインからの変化量を要約統計量で提示した。尿検査は頻度（n）及び割合（%）を時点ごとに提示した。異常高値及び異常低値はそれぞれの基準値との比較で決定した。検査値は基準値に対して「低値」「範囲内」及び「高値」で分類した。ベースラインからベース

ライン以降の時点ごとの変化量をこれらの分類を用いてシフト表に示した。臨床的に重要な検査値の発現頻度を要約統計量で提示した。

心電図検査について、項目ごと、ベースライン以降の時点ごと、及びベースラインから時点ごとの変化量を要約統計量で提示した。ベースラインからベースライン以降の時点ごとの心電図の状態（正常、異常）の変化をシフト表に示した。QTc 間隔は実測値及びベースラインからの変化量を基に評価した。

バイタルサインについて、ベースライン（治験薬投与前）、時点ごと測定項目ごと、ベースライン以降の時点ごと及びベースラインから最終評価時の変化量を要約統計量で提示した。臨床的に重要なバイタルサインの発現頻度を要約統計量（頻度及び割合）を用いて投与群ごとに提示した。

神経学的所見（所見あり、所見なし）について、ベースラインからベースライン以降の時点ごとの変化を絶対数及び割合を用いてシフト表に示した。身体的検査は個々の被験者の一覧表のみ作成した。

眼科検査の異常は検査数を母数（N）とし、絶対数（n）及び割合を算出した。

投与群ごとの結果は、国により層別した Cochran Mantel-Haenszel 法を用いて比較した。

計画書の重要な改訂

本試験では治験実施計画書を 5 回改訂（最初の 2 回は被験者組入れ前）し、データベースの固定及び盲検性の解除以前に統計解析計画書を 1 回改訂した。なお、ラットで網膜障害の所見が認められたことを受け、治験実施計画書の第 4 回の改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、眼科学的検査の実施が追加された。ただし、実際に検査が実施されたのは 1 施設の 8 名のみであった。

2.7.6.30.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.30.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.30-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.30-1 に示した。

合計 293 名がスクリーニングされた。試験の参加に同意し、全ての選択基準に合致し、除外基準に抵触しなかった 270 名が Visit 2（ベースライン）で 3 つの投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で割り付けられた。

高用量群で試験を中止した被験者数は、低用量群及びプラセボ群に比べ約 2 倍であった。最も多かった早期中止の理由は「同意の撤回」及び「非重篤な有害事象」であった。

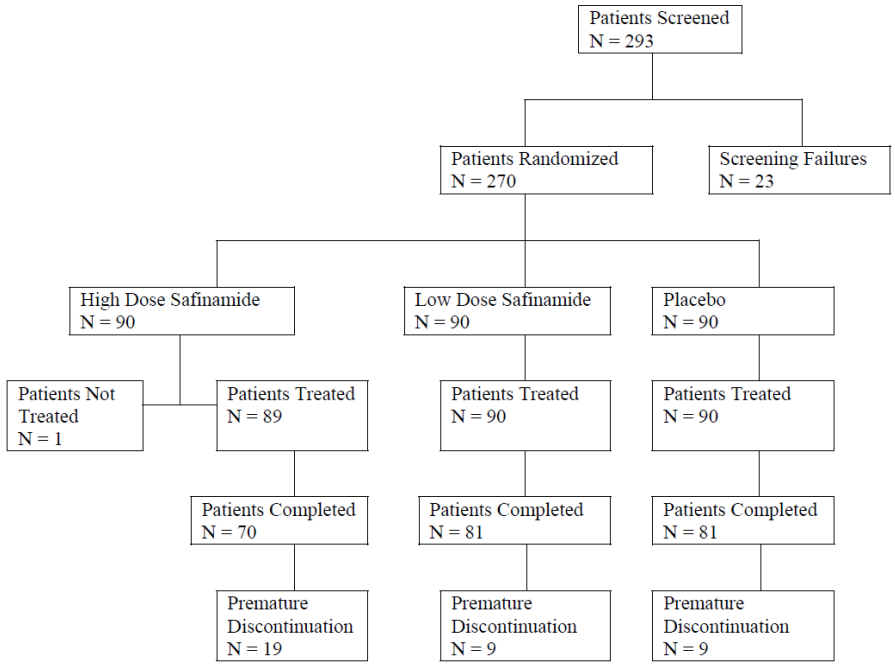


図 2.7.6.30-1 被験者の内訳

Source: CSR Figure 10.1

表 2.7.6.30-1 中止理由の内訳

	High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
	n	%	n	%	n	%
Number of patients randomized and treated	89	100.0	90	100.0	90	100.0
Completed study						
Yes	70	78.7	81	90.0	81	90.0
No	19	21.3	9	10.0	9	10.0
Total	89	100.0	90	100.0	90	100.0
Primary reason for withdrawal						
Lack of efficacy	2	2.2	0	0.0	0	0.0
Lost to follow-up	1	1.1	0	0.0	0	0.0
Non-compliance	1	1.1	0	0.0	0	0.0
Non-serious adverse event	4	4.5	2	2.2	2	2.2
Serious adverse event	1	1.1	1	1.1	0	0.0
Termination by Investigator	2	2.2	2	2.2	0	0.0
Withdrawal of consent	7	7.9	3	3.3	7	7.8
Other	1	1.1	1	1.1	0	0.0
Primary reason for withdrawal not AEs or SAEs						
Lost to follow-up	1	1.1	0	0.0	0	0.0
Non-compliance	1	1.1	0	0.0	0	0.0
Termination by clinical Investigator	1	1.1	1	1.1	0	0.0
Withdrawal of consent	1	1.1	1	1.1	2	2.2

Source: CSR Table 10.1

n: Number of patients; %: Percentage of patients.

Primary reason for withdrawal: Only the primary reason for withdrawal is presented, that is, where the priority order is documented as ‘1’.

Primary reason for withdrawal not AEs or LAEs: Only patients who prematurely discontinued with primary reason not ‘serious AE’ or ‘non-serious AE’ and with AEs or LAEs documented as ‘ongoing’ in CRF.

Missing: All missing assessments are presented as part of a missing category, summary statistics however, these are presented for observed data only.

2.7.6.30.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団及び ITT 集団の被験者背景を表 2.7.6.30-2 及び表 2.7.6.30-3 に、ITT 集団の疾患特性を表 2.7.6.30-4～表 2.7.6.30-7 に示した。

表 2.7.6.30-2 被験者背景（その 1）（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

Variable Characteristic	Treatment: High Dose Safinamide n	High Dose Safinamide %	Low Dose Safinamide n	Low Dose Safinamide %	Placebo n	Placebo %
Number of patients in Safety/ITT	89	100.0	90	100.0	90	100.0
Gender						
Male	54	60.7	59	65.6	56	62.2
Female	35	39.3	31	34.4	34	37.8
Ethnicity						
Hispanic/Latin American	33	37.1	38	42.2	38	42.2
Non Hispanic/Latin American	52	58.4	48	53.3	51	56.7
Other	4	4.5	4	4.4	1	1.1
Race						
American Indian or Alaska Native	1	1.1	4	4.4	1	1.1
Black or African American	1	1.1	0	0.0	0	0.0
White[a]	52	58.4	51	56.7	55	61.1
Asian[b]	35	39.3	35	38.9	34	37.8

Variable (unit)	Statistic	High Dose Safinamide	Low Dose Safinamide	Placebo
Age (years)	N	89	90	90
	Mean	58.5	56.5	57.3
	SD	11.68	11.26	10.83
	Minimum	31	30	36
	Median	59.0	58.0	58.0
	Maximum	82	76	76

Source: CSR Table 11.2
n: Number of patients; %: Percentage of patients; ITT: Intention to Treat; SD: Standard deviation.
a Reflects origins in Europe, Middle East or North Africa.
b Reflects origin in areas from India to Japan

表 2.7.6.30-3 被験者背景（その 2）（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

Variable (unit)	Statistic	Treatment: High Dose Safinamide	Low Dose Safinamide	Placebo
Height (cm)	N	89	89	90
	Mean	164.1	164.8	164.6
	SD	9.65	10.58	9.56
	Minimum	141	137	141
	Median	164.0	165.0	165.0
	Maximum	192	193	186
Weight (kg)	N	89	90	90
	Mean	68.0	72.3	69.3
	SD	12.46	13.76	13.93
	Minimum	42	34	35
	Median	67.0	72.8	69.0
	Maximum	100	103	120
BMI (kg/m^2)	N	89	89	90
	Mean	25.2	26.7	25.5
	SD	4.34	4.12	4.19
	Minimum	17	16	16
	Median	24.7	26.1	25.3
	Maximum	41	39	38

Source: CSR Table 11.4
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention to Treat; SD: Standard deviation.

表 2.7.6.30-4 被験者の疾患背景（Hoehn & Yahr 重症度分類）（ITT 集団）

	Treatment					
	High Dose Safinamide N = 89		Low Dose Safinamide N = 90		Placebo N = 90	
Hoehn and Yahr Stage	n	%	n	%	n	%
Number of patients in ITT	89	100.0	90	100.0	90	100.0
Stage I	18	20.2	14	15.6	10	11.1
Stage I.5	11	12.4	16	17.8	17	18.9
Stage II	43	48.3	45	50.0	48	53.3
Stage II.5	14	15.7	10	11.1	10	11.1
Stage III	3	3.4	5	5.6	5	5.6
Stage IV	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Stage V	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Source: CSR Table 11.6
n: Number of patients; %: Percentage of patients; ITT: Intention to Treat.

表 2.7.6.30-5 被験者の疾患背景（スクリーニング時の UPDRS Part I（精神機能、行動及び気分）の総スコア）（ITT 集団）

		Treatment		
Population	Statistic	High Dose Safinamide	Low Dose Safinamide	Placebo
ITT	N	89	89	90
	Mean	1.3	1.2	1.3
	SD	1.23	1.26	1.24
	Minimum	0	0	0
	Median	1.0	1.0	1.0
	Maximum	4	6	5

Source: CSR Table 11.7
ITT: Intention to Treat; SD: Standard deviation; UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale.

表 2.7.6.30-6 被験者の疾患背景（CGI-S）（ITT 集団）

	Treatment					
	High Dose Safinamide N = 89		Low Dose Safinamide N = 90		Placebo N = 90	
CGI - Severity of Illness	n	%	n	%	n	%
Number of patients in ITT	89	100.0	90	100.0	90	100.0
Normal, not at all ill	3	3.4	2	2.2	1	1.1
Borderline ill	16	18.0	13	14.4	16	17.8
Mildly ill	42	47.2	47	52.2	47	52.2
Moderately ill	25	28.1	27	30.0	24	26.7
Markedly ill	3	3.4	0	0.0	2	2.2
Severely ill	0	0.0	1	1.1	0	0.0

Source: CSR Table 11.8
n: Number of patients; %: Percentage of patients; CGI: Clinical Global Impression Scale; ITT: Intention to Treat.

表 2.7.6.30-7 被験者の疾患背景（神経学的所見）（ITT 集団）

	Treatment					
	High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
Neurological Testing	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Number of patients in ITT	89	100.0	90	100.0	90	100.0
Tremor at rest	76/89	85.4	74/90	82.2	73/90	81.1
Bradykinesia	88/89	98.9	89/90	98.9	86/89	96.6
Rigidity	86/89	96.6	88/90	97.8	87/90	96.7
Gait abnormalities	44/89	49.4	52/90	57.8	57/90	63.3
Balance impairment	14/89	15.7	13/90	14.4	15/90	16.7
Handwriting impairment	57/89	64.0	62/90	68.9	56/90	62.2
End of dose wearingoff phenomena	2/89	2.2	1/90	1.1	1/90	1.1
On-off phenomena	1/89	1.1	0/90	0.0	0/90	0.0
Dyskinesias	0/89	0.0	0/90	0.0	0/90	0.0
Motor fluctuations	1/89	1.1	1/90	1.1	0/90	0.0
Facial expression hypomimic	75/89	84.3	74/90	82.2	70/90	77.8
Other neurological signs	2/88	2.3	2/90	2.2	1/89	1.1

Source: CSR Table 11.9
n: Number of patients with condition; N: Number of patients with data; %: Percentage of patients with condition calculated relative to the number of patients with data; ITT: Intention to Treat.

2.7.6.30.2.3 治験薬への曝露

安全性解析対象集団の治験薬の用量レベルを表 2.7.6.30-8 に示した。

表 2.7.6.30-8 治験薬の用量レベル（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

		Treatment					
	Dose Levels/Dose	High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
	level maintenance	n	%	n	%	n	%
Dose levels dispensed at visits							
Baseline (Week 1)	Level 1	89	100.0	90	100.0	90	100.0
	Level 2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Level 3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Baseline (Week 2)	Level 1	0	0.0	2	2.2	0	0.0
	Level 2	86	96.6	83	92.2	87	96.7
	Level 3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Visit 3*	Level 1	2	2.2	0	0.0	2	2.2
	Level 2	2	2.2	3	3.3	1	1.1
	Level 3	82	92.1	84	93.3	84	93.3
Visit 7*	Level 1	0	0.0	0	0.0	2	2.2
	Level 2	1	1.1	0	0.0	2	2.2
	Level 3	73	82.0	82	91.1	79	87.8
Dose level maintenance at visits							
Visit 3	Dose level maintained	3	3.4	1	1.1	2	2.2
	Dose level decreased	2	2.2	0	0.0	2	2.2
	Dose level increased	81	91.0	86	95.6	82	91.1
Visit 7	Dose level maintained	73	82.0	81	90.0	81	90.0
	Dose level decreased	1	1.1	0	0.0	2	2.2
	Dose level increased	0	0.0	1	1.1	0	0.0

Source: CSR Table 12.1
n: Number of patients in the Safety/ITT population; %: Percentage of patients in the Safety/ITT population; ITT: Intention to Treat.
*Weeks for which prescribed dose level was to be used following the visit/dose decision: Visit 3 (Week 3 to Week 4) and Visit 7 (Week 19 to Week 24).
Level 1: High Dose 100 mg, Low Dose 50 mg.
Level 2: High Dose 150 mg, Low Dose 50 mg.
Level 3: High Dose 200 mg, Low Dose 100 mg.

2.7.6.30.3 有効性の評価

2.7.6.30.3.1 主要評価項目

主要評価項目である時点ごと及び最終評価時の UPDRS Part III（ME）の総スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.30-9 に示した。

最終評価時の UPDRS Part III（ME）平均変化量は 3 つの投与群のいずれでも改善（スコアの減少）が認められた。低用量群では最終評価時の平均変化量が-6.0 と最も大きな改善が示された。

高用量群とプラセボ群の比較では、最終評価時での投与群間の差に統計学的な有意差はなかった（p = 0.6504）。多重比較の順序の基準には該当しなかったが、低用量群とプラセボ群の比較では、最終評価時での投与群間の差に統計学的な有意差があり（p = 0.0419）、低用量群の方が大きく改善した。

表 2.7.6.30-9 主要評価項目：時点ごと及び最終評価時の UPDRS Part III（ME）の総スコア及びベースラインからの変化量（ITT 集団）（欠測値の補完なし）

	Treatment					
	High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
Visit Statistic	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Baseline						
n (N)	89 (89)		90 (90)		90 (90)	
Mean (SD)	19.3 (9.80)		22.0 (10.15)		20.7 (9.63)	
Median	18.0		21.5		18.5	
Min; Max	6; 45		3; 59		3; 53	
Visit 3						
n (N)	86 (89)	86 (89)	87 (90)	87 (90)	88 (90)	88 (90)
Mean (SD)	16.5 (8.61)	-2.8 (4.70)	19.0 (9.05)	-3.5 (4.93)	18.2 (9.28)	-2.1 (3.67)
Median	15.0	-1.5	17.0	-2.0	16.0	-1.0
Min; Max	3; 39	-15; 14	4; 46	-19; 8	4; 55	-15; 6
Visit 4						
n (N)	80 (89)	80 (89)	86 (90)	86 (90)	86 (90)	86 (90)
Mean (SD)	15.5 (8.66)	-4.2 (4.72)	18.0 (9.55)	-4.5 (5.64)	17.4 (9.15)	-3.1 (4.72)
Median	14.0	-4.0	16.5	-4.0	16.0	-3.0
Min; Max	2; 36	-21; 5	2; 58	-20; 10	3; 42	-13; 17
Visit 5						
n (N)	78 (89)	78 (89)	85 (90)	85 (90)	85 (90)	85 (90)
Mean (SD)	15.4 (9.06)	-4.4 (5.13)	16.9 (8.39)	-5.7 (6.43)	16.3 (9.06)	-4.2 (5.42)
Median	13.5	-4.0	16.0	-5.0	15.0	-4.0
Min; Max	2; 41	-14; 14	3; 42	-22; 12	3; 45	-16; 17
Visit 6						
n (N)	79 (89)	79 (89)	85 (90)	85 (90)	87 (90)	87 (90)
Mean (SD)	14.6 (9.20)	-4.5 (5.57)	16.1 (9.18)	-6.4 (6.98)	16.2 (9.20)	-4.5 (6.11)
Median	12.0	-4.0	15.0	-5.0	14.0	-4.0
Min; Max	2; 42	-15; 15	2; 49	-28; 8	3; 45	-23; 17
Visit 7						
n (N)	74 (89)	74 (89)	82 (90)	82 (90)	84 (90)	84 (90)
Mean (SD)	14.9 (9.07)	-4.8 (5.55)	16.1 (8.63)	-6.6 (7.23)	16.5 (9.43)	-4.2 (5.94)
Median	12.5	-4.0	15.0	-7.0	14.0	-3.0
Min; Max	2; 38	-22; 10	1; 40	-24; 18	2; 49	-22; 17
Endpoint						
N (n)	81 (89)	81 (89)	86 (90)	86 (90)	87 (90)	87 (90)
Mean (SD)	15.6 (9.61)	-3.9 (6.01)	16.3 (8.97)	-6.0 (7.18)	17.1 (8.85)	-3.6 (7.08)
Median	14.0	-4.0	15.0	-5.0	16.0	-3.0
Min; Max	2; 51	-18; 13	1; 46	-26; 8	3; 44	-24; 18
95% Confidence interval		[-2.3, 1.4]		[-3.7, -0.1]		
Point estimate		-0.4		-1.9		
p-value		0.6504		0.0419		

Source: CSR Table 11.17

n: Number of patients with an evaluation; N: Number of patients in the ITT population; ITT: Intention to Treat;

ME: Motor examination; SD: Standard deviation; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Baseline: Visit 2.

Endpoint: Visit 8 (Week 24) or Visit 8 (Early Discontinuation), depending on last date of evaluation.

A mixed linear model was used to calculate a point estimate, 95% confidence interval and p-value for the difference between active treatment groups and Placebo in the change from Baseline at Endpoint. The unstructured covariance model was used as output.

2.7.6.30.4 薬物動態の評価

本試験の PK データの評価から、safinamide 投与群に割り付けられた被験者の血漿中 safinamide 濃度は、投与群間で用量線形性が認められた。ただし、プラセボ群に割り付けられた被験者にも血漿中に safinamide が認められた。プラセボ群（90 名）から採取した 588 サンプルに対して、safinamide 及び 2 つの主な血中代謝物である P2（NW-1153、safinamide acid）及び P3（NW-1689、*N*-dealkylated acid）の濃度を分析した。その結果、155 サンプル（26%）に定量化可能な safinamide 濃度が検出された。Visit 5 及び Visit 6 の safinamide の曝露は最大であり、測定可能な safinamide の平均濃度はそれぞれ 237 ng/mL 及び 135 ng/mL であり、低用量群の約 20%に相当する濃度であった。プラセボ群の 11 名では、試験期間を通して safinamide 及び代謝物が検出されなかった（検出限界未満）。

2.7.6.30.5 安全性の評価

2.7.6.30.5.1 有害事象

治療下で発現した有害事象は、治験薬の初回投与時又は投与以降に発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現した場合でも投与後に悪化した有害事象と定義した。

収集した有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. [redacted] の下層語に読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

治験薬との因果関係は「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」又は「不明」と判断された有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.30-10 に、臨床検査値に関連する有害事象の概要を表 2.7.6.30-11 に示した。

表 2.7.6.30-10 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment								
	High Dose Safinamide			Low Dose Safinamide			Placebo		
	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
Number of patients in Safety	89		100.0	90		100.0	90		100.0
Number of patients with at least one TEAE	47	(166)	52.8	57	(168)	63.3	47	(148)	52.2
Number of patients with at least one non-TEAE	5	(6)	5.6	3	(3)	3.3	0	(0)	0.0
Number of patients with at least one drug-related TEAE	36	(116)	40.4	42	(102)	46.7	39	(104)	43.3
Number of patients with at least one serious TEAE	2	(4)	2.2	1	(1)	1.1	0	(0)	0.0
Number of patients with at least one serious drug-related TEAE	0	(0)	0.0	1	(1)	1.1	0	(0)	0.0
Number of patients with a TEAE leading to death	1	(3)	1.1	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Number of patients with a TEAE leading to premature discontinuation	3	(9)	3.4	1	(1)	1.1	2	(7)	2.2
Severity									
Mild	36	(91)	40.4	49	(128)	54.4	40	(95)	44.4
Moderate	34	(61)	38.2	21	(35)	23.3	23	(46)	25.6
Severe	9	(14)	10.1	2	(5)	2.2	6	(7)	6.7
Relationship to study medication									
Related	54	(116)	60.7	52	(102)	57.8	59	(104)	65.6
Probable	6	(19)	6.7	6	(9)	6.7	7	(9)	7.8
Possible	24	(46)	27.0	15	(39)	16.7	20	(37)	22.2
Unlikely	13	(22)	14.6	18	(22)	20.0	17	(30)	18.9
Unknown	11	(29)	12.4	13	(32)	14.4	15	(28)	16.7
Unrelated	29	(50)	32.6	32	(66)	35.6	22	(44)	24.4
Not related	29	(50)	32.6	32	(66)	35.6	22	(44)	24.4
Continuing at final examination									
Yes	25	(58)	28.1	25	(52)	27.8	28	(48)	31.1
No	41	(108)	46.1	50	(116)	55.6	38	(100)	42.2
Action taken									
None	27	(58)	30.3	26	(77)	28.9	31	(72)	34.4
Change in study medication administration	3	(7)	3.4	2	(3)	2.2	4	(8)	4.4
Drug treatment required	34	(65)	38.2	41	(75)	45.6	23	(48)	25.6
Non-drug treatment required	10	(18)	11.2	5	(6)	5.6	10	(11)	11.1
Hospitalization or prolonged hospitalization	2	(4)	2.2	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Diagnostic or clinical test(s) conducted	8	(10)	9.0	3	(6)	3.3	2	(3)	2.2
Patient discontinued from the study	3	(9)	3.4	1	(1)	1.1	2	(7)	2.2
Outcome									
Missing	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	1.1
Recovered without sequelae	40	(98)	44.9	48	(109)	53.3	32	(86)	35.6
Recovered with sequelae	2	(2)	2.2	0	(0)	0.0	6	(9)	6.7
Not recovered/event ongoing	26	(67)	29.2	30	(68)	33.3	30	(55)	33.3
Death	1	(3)	1.1	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0

Source: CSR Table 12.2

n: Number of patients with condition in the Safety population; m: Number of mentions;

%: Percentage of patients in the Safety population; TEAE: Treatment-emergent adverse event.

TEAEs are adverse events which started on or after the first administration of study medication, or adverse events which started before administration of study medication, but worsened after study medication administration.

Action taken: Patients may have had more than one action taken specified per adverse event. For summary statistics where action taken was specified as ‘none’ and another reason was given, ‘none’ was ignored; also when one specific action taken was selected more than once, the second record was ignored and only counted once for summary statistics.

Outcome: Patients may have had more than one outcome specified per adverse event.

表 2.7.6.30-11 臨床検査関連の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment								
	High Dose Safinamide			Low Dose Safinamide			Placebo		
	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
Number of patients in Safety	89		100.0	90		100.0	90		100.0
Number of patients with at least one TELAE	6	(11)	6.7	22	(41)	24.4	11	(19)	12.2
Number of patients with at least one non-TELAE	6	(9)	6.7	4	(10)	4.4	5	(10)	5.6
Number of patients with at least one drug-related TELAE	5	(8)	5.6	17	(34)	18.9	9	(13)	10.0
Number of patients with at least one serious TELAE	0	(0)	0.0	1	(1)	1.1	0	(0)	0.0
Number of patients with a TELAE leading to premature discontinuation	0	(0)	0.0	2	(2)	2.2	2	(3)	2.2
Clinical indication									
Abnormal	4	(7)	4.5	15	(29)	16.7	7	(12)	7.8
Significant	0	(0)	0.0	5	(6)	5.6	4	(6)	4.4
Notable	2	(4)	2.2	4	(6)	4.4	1	(1)	1.1
Relationship to study medication									
Related	6	(8)	6.7	19	(34)	21.1	9	(13)	10.0
Probable	1	(1)	1.1	1	(1)	1.1	1	(2)	1.1
Possible	2	(2)	2.2	7	(15)	7.8	1	(1)	1.1
Unlikely	2	(3)	2.2	4	(5)	4.4	5	(7)	5.6
Unknown	1	(2)	1.1	7	(13)	7.8	2	(3)	2.2
Unrelated	1	(3)	1.1	6	(7)	6.7	6	(6)	6.7
Not related	1	(3)	1.1	6	(7)	6.7	6	(6)	6.7
Continuing at final examination									
Yes	6	(8)	6.7	12	(21)	13.3	5	(8)	5.6
No	2	(3)	2.2	14	(20)	15.6	8	(11)	8.9
Action taken									
Missing	0	(0)	0.0	3	(6)	3.3	1	(1)	1.1
None	3	(5)	3.4	10	(15)	11.1	6	(11)	6.7
Drug treatment required	2	(4)	2.2	8	(14)	8.9	2	(2)	2.2
Non-drug treatment required	1	(1)	1.1	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Hospitalization or prolonged hospitalization	0	(0)	0.0	1	(1)	1.1	0	(0)	0.0
Diagnostic or clinical test(s) conducted	1	(1)	1.1	5	(5)	5.6	2	(4)	2.2
Patient discontinued from the study	0	(0)	0.0	2	(2)	1.1	2	(3)	2.2
Outcome									
Missing	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	1.1
Recovered without sequelae	2	(4)	2.2	13	(19)	14.4	6	(8)	6.7
Recovered with sequelae	1	(1)	1.1	1	(1)	1.1	0	(0)	0.0
Not recovered/event ongoing	5	(6)	5.6	14	(25)	15.6	7	(10)	7.8

Source: CSR Table 12.4

n: Number of patients with condition in the Safety population; m: Number of mentions;

%: Percentage of patients in the Safety population; TELAE: Treatment-emergent laboratory adverse event. TELAEs are LAEs which started on or after the first administration of study medication, or LAEs which started before administration of study medication, but worsened after study medication administration.

Action taken: Patients may have had more than one action taken specified per adverse event. For summary statistics where action taken was specified as ‘none’ and another reason was given, ‘none’ was ignored; also when one specific action taken was selected more than once, the second record was ignored and only counted once for summary statistics.

Outcome: Patients may have had more than one outcome specified per adverse event.

2.7.6.30.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.30-15 に、臨床検査関連の有害事象の要約を表 2.7.6.30-16 に、有害事象の程度別発現件数を表 2.7.6.30-17 に、臨床検査に関連する有害事象の程度別発現件数を表 2.7.6.30-18 に、因果関係を否定できない有害事象の要約を表 2.7.6.30-19 に、因果関係を否定できない臨床検査関連の有害事象の要約を表 2.7.6.30-20 に示した。

2.7.6.30.5.1.2 死亡

本試験では 1 名が死亡した。詳細を表 2.7.6.30-12 に示した。

表 2.7.6.30-12 死亡被験者の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期 a)（日）	持続期間（日）
高用量群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	四肢麻痺	関連なし	重度	入院	死亡	68	7
					銃創	関連なし	重度	入院	死亡	68	7
					呼吸不全	関連なし	重度	入院	死亡	74	1

Source: CSR Table 14.3.2.1
MedDRA Ver. [redacted]
a) 015 試験の投与開始日を投与 1 日目として換算した。

2.7.6.30.5.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.30-13 に示した。

表 2.7.6.30-13 重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期 a)（日）	持続期間（日）
重篤な有害事象											
高用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	胃腸炎	関連なし	中等度	入院	回復	67	5
高用量群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	四肢麻痺	関連なし	重度	入院	死亡	68	7
					銃創	関連なし	重度	入院	死亡	68	7
					呼吸不全	関連なし	重度	入院	死亡	74	1
低用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	網膜静脈閉塞	多分関連なし	中等度	薬物治療	未回復	136	---
重篤な臨床検査関連の有害事象											
低用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	鉄欠乏性貧血	関連なし	異常	入院	回復したが後遺症あり	114	16

Source: CSR Table 14.3.2.2、Table 14.3.2.5
MedDRA Ver. [redacted]
a) 015 試験の治療期開始日を投与 1 日目として換算した。

2.7.6.30.5.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した 10 名の一覧を表 2.7.6.30-14 に示した。

表 2.7.6.30-14 有害事象による中止の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期 a)（日）	持続期間（日）
有害事象による中止											
低用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	錯感覚	多分関連あり	軽度	治験薬中止	回復	3	2
高用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	悪心	多分関連あり	軽度	治験薬中止	回復	8	13
					悪夢	多分関連あり	中等度	治験薬中止	回復	8	13
					不安	関連あるかもしれない	中等度	治験薬中止	回復	8	13
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	高血圧	多分関連あり	重度	治験薬中止	回復	20	71
					悪心	関連あるかもしれない	中等度	治験薬中止	回復	20	71
高用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	頭部動揺	多分関連あり	軽度	治験薬中止	回復	29	7
					悪心	多分関連あり	中等度	治験薬中止	回復	29	7
					胃食道逆流性疾患	多分関連あり	中等度	治験薬中止	回復	29	7
高用量群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	低血圧	関連なし	中等度	治験薬中止	回復	18	3
					下痢	多分関連あり	中等度	治験薬中止	回復	18	3
					嘔吐	多分関連あり	中等度	治験薬中止	回復	18	3
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	頭痛	関連あるかもしれない	軽度	治験薬中止	回復	3	6
					ジストニー	関連あるかもしれない	軽度	治験薬中止	回復	3	6
					ジストニー	関連あるかもしれない	軽度	治験薬中止	回復	3	6
					発声障害	関連あるかもしれない	軽度	治験薬中止	回復	3	6
					悪心	関連あるかもしれない	軽度	治験薬中止	回復	3	6
臨床検査値関連の有害事象による中止											
低用量群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	多分関連あり	異常	治験薬中止	未回復	27	---
低用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	鉄欠乏性貧血	関連なし	異常	治験薬中止	回復したが後遺症あり	114	16
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	血中甲状腺刺激ホルモン増加	多分関連なし	重要	治験薬中止	未回復	2	---
					抗甲状腺抗体陽性	多分関連なし	重要	治験薬中止	未回復	2	---
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	低ナトリウム血症	関連あるかもしれない	重要	治験薬中止	回復	28	64

Source: CSR Table 14.3.2.3、Table 14.3.2.6
MedDRA Ver. [redacted]
a) 015 試験の投与開始日を投与 1 日目として換算した。

2.7.6.30.5.2 臨床検査

以下の項目を測定した。

- 血液学的検査：Ht、Hg、RBC、WBC、WBC 百分率、PLT
- 血液生化学的検査：Na、K、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質（VLDL）、CK
- 尿検査：pH、尿比重、尿蛋白、尿糖、ケトン体、潜血、尿沈渣、尿中尿素窒素、尿ビリルビン

1) 血液学的検査

血液学的検査値が変動した被験者はわずかであり、3 つの投与群で同程度であった。

2) 血液生化学的検査
TC、HDL、LDL、VLDL、TG 及び GLU の変動が一部の被験者に認められた。ただし、変動した被験者の割合は 3 つの投与群で同程度であった。

3) 尿検査
いずれの投与群でも、大部分の尿検査は陰性であった。いずれの尿検査項目でも、治療と関連のある有害な変化に傾向はなかった。

2.7.6.30.5.3 その他の安全性項目

2.7.6.30.5.3.1 バイタルサイン

事前に設定した基準を基にした臨床的に注目すべきバイタルサインの値の発現率は低かった。プラセボ群の発現率（18.9%）は、高用量群（12.4%）及び低用量群（14.4%）と比較して、最も高かった。

臨床的に意味のある体温の変化は認められなかった。また、ベースラインから最終評価時までにバイタルサインで重要な意味のある変化はなかった。

2.7.6.30.5.3.2 身体的検査

スクリーニング時及び最終評価時での身体所見の大部分はパーキンソン病の病態と一致していた。

2.7.6.30.5.3.3 心電図

大部分の被験者のベースライン及び最終評価時（LOCF）での心電図所見は、2 つの実薬群及びプラセボ群のいずれでも正常であった。ベースラインの心電図が正常であり、最終評価時（LOCF）の心電図が異常となった被験者が、各群で 1 名又は 2 名認められた。

2.7.6.30.6 まとめ

- 単剤のドパミンアゴニストで治療中の早期パーキンソン病患者を対象とした本試験において、低用量（50～100 mg/日）の safinamide 投与群では、主要評価項目である UPDRS Part III（ME）のスコアが有意に減少し、運動症状を改善することが示された。
- プラセボ群と比べ、高用量（150～200 mg/日）の safinamide 投与群では UPDRS Part III（ME）にベースラインからの大きな改善は認められず、早期中止の割合が高かった。
- 全体として、safinamide は忍容性が良好であり、重篤な有害事象の発現率及び有害事象による中止の発現率は低かった。また、有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で差はなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見及び神経学的所見に関して、safinamide 投与と関連のある有害な変化に傾向は認められなかった。
- プラセボ群の被験者において、多くの時点で血漿中 safinamide 濃度が検出された。本試験でプラセボ群を定義する際には、プラセボ群の被験者の血漿から safinamide が検出されたことを考慮する必要がある。

2.7.6.30.7 付録

表 2.7.6.30-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群	safinamide	
		低用量群	高用量群
	(N = 90)	(N = 90)	(N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	47 (52.2)	57 (63.3)	47 (52.8)
胃腸障害	22 (24.4)	23 (25.6)	19 (21.3)
悪心	6 (6.7)	7 (7.8)	8 (9.0)
嘔吐	6 (6.7)	5 (5.6)	2 (2.2)
胃炎	2 (2.2)	4 (4.4)	5 (5.6)
上腹部痛	4 (4.4)	6 (6.7)	1 (1.1)
下痢	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
腹痛	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)
消化不良	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
流涎過多	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
下腹部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼓腸	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肛門周囲そう痒症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
神経系障害	14 (15.6)	17 (18.9)	21 (23.6)
頭痛	8 (8.9)	4 (4.4)	4 (4.5)
浮動性めまい	2 (2.2)	5 (5.6)	4 (4.5)
傾眠	4 (4.4)	3 (3.3)	3 (3.4)
振戦	1 (1.1)	5 (5.6)	3 (3.4)
神経系障害	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)
味覚消失	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
灼熱感	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯車様固縮	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
ジストニー	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
運動低下	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
運動緩慢	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
ジスキネジー	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感覚減退	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
意識消失	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
運動障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
四肢麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
会話障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.30-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群	safinamide	
		低用量群	高用量群
	(N = 90)	(N = 90)	(N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	13 (14.4)	11 (12.2)	13 (14.6)
関節痛	3 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.4)
背部痛	3 (3.3)	5 (5.6)	3 (3.4)
筋痛	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
筋固縮	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
筋痙縮	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
頚部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
胸壁痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
軟骨軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
ガングリオン	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
後側弯症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
多発性関節炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
斜頚	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	13 (14.4)	13 (14.4)	8 (9.0)
発熱	6 (6.7)	5 (5.6)	5 (5.6)
末梢性浮腫	4 (4.4)	5 (5.6)	3 (3.4)
インフルエンザ様疾患	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
無力症	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
疼痛	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	6 (6.7)	14 (15.6)	14 (15.7)
鼻咽頭炎	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (5.6)
尿路感染	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.4)
気管支炎	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
限局性感染	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
急性気管支炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
蠕虫感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染性皮脂嚢腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
骨盤内感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
膿皮症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.30-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群	safinamide	
		低用量群	高用量群
	(N = 90)	(N = 90)	(N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	9 (10.0)	9 (10.0)	7 (7.9)
不安	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.5)
不眠症	4 (4.4)	3 (3.3)	1 (1.1)
幻覚	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
悪夢	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
不安障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
睡眠障害	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
幻視	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビド消失	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
睡眠発作	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (11.1)	7 (7.8)	8 (9.0)
咳嗽	4 (4.4)	6 (6.7)	5 (5.6)
湿性咳嗽	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
発声障害	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸困難	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻閉	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害	5 (5.6)	2 (2.2)	9 (10.1)
高血圧	3 (3.3)	0 (0.0)	6 (6.7)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
低血圧	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
潮紅	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (2.2)	7 (7.8)	3 (3.4)
霧視	0 (0.0)	5 (5.6)	2 (2.2)
視力低下	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
弱視	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
赤視症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
眼痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
視覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.3)	3 (3.3)	5 (5.6)
そう痒症	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
脱毛症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
嵌入爪	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
黄色皮膚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.30-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群	safinamide	
		低用量群	高用量群
	(N = 90)	(N = 90)	(N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.4)
転倒	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
擦過傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
銃創	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
半月板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚裂傷	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
腱損傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (5.6)
頻尿	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
肋骨脊柱角圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)
腟出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
乳房痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
勃起不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟分泌物	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
狭心症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
右室不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
臨床検査	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.4)
体重増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
心電図変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
耳痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
骨手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
爪手術	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
インスリン非依存性糖尿病	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table 14.3.1.3
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.30-16 臨床検査に関連する有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 90)	safinamide 低用量群 (N = 90)	safinamide 高用量群 (N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	90 (100.0) 11 (12.2)	90 (100.0) 22 (24.4)	89 (100.0) 6 (6.7)
臨床検査	7 (7.8)	15 (16.7)	3 (3.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)
血中トリグリセリド増加	2 (2.2)	3 (3.3)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿蛋白	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
超低比重リポ蛋白増加	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗甲状腺抗体陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿検査異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中白血球	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	5 (5.6)	1 (1.1)
赤血球大小不同症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
低色素血	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
小赤血球症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
貧血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
楕円赤血球症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
好中球増加症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
赤血球異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (3.3)	5 (5.6)	2 (2.2)
高トリグリセリド血症	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
尿路感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
無症候性細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source: CSR Table 14.3.1.10
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.30-17 有害事象の程度別発現件数

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ群	safinamide	
			低用量群	高用量群
		件数	件数	件数
全有害事象	軽度	95	128	91
	中等度	46	35	61
	重度	7	5	14
胃腸障害	軽度	21	28	22
	中等度	6	8	11
	重度	2	1	0
悪心	軽度	3	6	7
	中等度	2	1	2
	重度	1	0	0
嘔吐	軽度	7	9	2
	中等度	1	0	1
	重度	0	1	0
胃炎	軽度	2	2	4
	中等度	0	4	2
上腹部痛	軽度	3	5	1
	中等度	1	1	0
下痢	軽度	2	1	1
	中等度	0	0	1
腹痛	軽度	1	2	0
	中等度	0	1	0
便秘	軽度	0	1	1
	中等度	0	0	1
消化不良	軽度	0	2	1
胃食道逆流性疾患	軽度	1	0	0
	中等度	0	0	2
流涎過多	軽度	1	0	1
	中等度	0	0	1
下腹部痛	中等度	1	0	1
歯痛	中等度	1	1	0
腹部膨満	軽度	0	0	1
十二指腸炎	軽度	0	0	1
鼓腸	軽度	1	0	0
口腔粘膜びらん	軽度	0	0	1
肛門周囲そう痒症	重度	1	0	0
直腸瘤	軽度	0	0	1
神経系障害	軽度	17	19	11
	中等度	13	4	8
	重度	0	4	6
頭痛	軽度	7	3	2
	中等度	3	1	2
浮動性めまい	軽度	3	4	4
	中等度	0	1	0
	重度	0	1	0
傾眠	軽度	3	2	1
	中等度	1	1	2
振戦	軽度	0	4	0
	中等度	1	1	1
	重度	0	0	2
神経系障害	軽度	0	1	0
	中等度	2	0	0
錯感覚	軽度	0	3	0
味覚消失	軽度	1	0	1

表 2.7.6.30-17 有害事象の程度別発現件数（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ群	safinamide	
			低用量群	高用量群
		件数	件数	件数
灼熱感	軽度	1	0	0
	中等度	1	0	0
歯車様固縮	中等度	1	0	0
	重度	0	1	0
ジストニー	軽度	2	0	0
頭部動揺	軽度	0	0	2
過眠症	中等度	0	0	2
運動低下	中等度	1	0	0
	重度	0	0	1
運動緩慢	中等度	1	0	0
体位性めまい	軽度	0	1	0
ジスキネジー	軽度	0	1	0
感覚減退	中等度	1	0	0
嗜眠	軽度	0	0	1
意識消失	中等度	1	0	0
片頭痛	重度	0	0	1
運動障害	重度	0	1	0
四肢麻痺	重度	0	0	1
坐骨神経痛	中等度	0	0	1
会話障害	重度	0	1	0
緊張性頭痛	重度	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	軽度	8	15	8
	中等度	9	1	10
	重度	2	0	3
関節痛	軽度	2	3	1
	中等度	1	0	5
	重度	0	0	1
背部痛	軽度	2	5	2
	中等度	1	0	1
筋痛	軽度	2	0	0
	中等度	2	0	0
	重度	1	0	0
四肢痛	軽度	0	0	1
	中等度	0	1	0
	重度	0	0	2
筋固縮	軽度	0	1	0
	中等度	1	0	1
筋痙縮	中等度	3	0	0
筋骨格系胸痛	軽度	0	1	0
	中等度	0	0	1
頚部痛	軽度	1	0	1
胸壁痛	軽度	0	1	0
軟骨軟化症	中等度	0	0	1
肋軟骨炎	中等度	0	0	1
側腹部痛	軽度	0	1	0
ガングリオン	軽度	1	0	0
後側弯症	軽度	0	1	0
筋拘縮	軽度	0	0	1
筋骨格不快感	軽度	0	1	0
骨関節炎	軽度	0	0	1
多発性関節炎	重度	1	0	0
肩部痛	軽度	0	1	0

表 2.7.6.30-17 有害事象の程度別発現件数（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ群	safinamide	
			低用量群	高用量群
		件数	件数	件数
滑液嚢腫	軽度	0	0	1
斜頸	中等度	1	0	0
全身障害および投与局所様態	軽度	11	14	8
	中等度	4	6	4
発熱	軽度	7	7	5
	中等度	0	1	0
末梢性浮腫	軽度	2	3	2
	中等度	2	3	2
インフルエンザ様疾患	軽度	0	2	0
	中等度	1	2	0
無力症	軽度	1	0	1
	中等度	0	0	1
疼痛	軽度	1	2	0
胸部不快感	中等度	1	0	0
顔面浮腫	中等度	0	0	1
感染症および寄生虫症	軽度	6	13	9
	中等度	3	6	6
	重度	0	0	1
鼻咽頭炎	軽度	1	4	5
	中等度	1	0	1
尿路感染	軽度	2	1	1
	中等度	0	0	2
気管支炎	中等度	1	4	0
インフルエンザ	軽度	1	1	1
	中等度	0	0	1
限局性感染	軽度	0	2	0
	重度	0	0	1
急性気管支炎	軽度	1	1	0
爪真菌症	軽度	0	1	0
	中等度	0	1	0
上気道感染	軽度	0	0	2
蜂巣炎	中等度	0	1	0
せつ	軽度	0	1	0
胃腸炎	中等度	0	0	1
蠕虫感染	軽度	0	1	0
感染性皮脂嚢腫	中等度	1	0	0
外耳炎	中等度	0	0	1
骨盤内感染	軽度	0	1	0
膿皮症	軽度	1	0	0
精神障害	軽度	7	8	3
	中等度	5	3	8
	重度	1	0	0
不安	軽度	1	2	1
	中等度	1	0	4
不眠症	軽度	2	2	0
	中等度	1	1	1
	重度	1	0	0
幻覚	軽度	3	0	1
悪夢	中等度	2	0	1
不安障害	軽度	1	0	0
	中等度	0	0	1
睡眠障害	軽度	0	2	0

表 2.7.6.30-17 有害事象の程度別発現件数（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ群	safinamide	
			低用量群	高用量群
		件数	件数	件数
激越	軽度	0	1	0
妄想	軽度	0	0	1
うつ病	中等度	0	0	1
幻視	中等度	1	0	0
リビド消失	中等度	0	1	0
精神病性障害	中等度	0	1	0
睡眠発作	軽度	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	10	8	7
	中等度	1	2	1
	重度	0	0	1
咳嗽	軽度	5	6	4
	中等度	0	2	1
湿性咳嗽	軽度	2	1	1
発声障害	軽度	1	0	0
	中等度	1	0	0
喘息	軽度	0	0	1
呼吸困難	軽度	1	0	0
しゃっくり	軽度	0	0	1
鼻閉	軽度	1	0	0
咽喉頭疼痛	軽度	0	1	0
呼吸不全	重度	0	0	1
血管障害	軽度	4	2	8
	中等度	0	0	4
	重度	1	0	0
高血圧	軽度	2	0	4
	中等度	0	0	2
	重度	1	0	0
起立性低血圧	軽度	0	1	3
	中等度	0	0	1
低血圧	軽度	1	0	1
	中等度	0	0	1
本態性高血圧症	軽度	0	1	0
潮紅	軽度	1	0	0
眼障害	軽度	2	9	2
	中等度	0	1	1
	重度	0	0	1
霧視	軽度	0	5	1
	重度	0	0	1
視力低下	軽度	0	2	0
弱視	軽度	1	0	0
結膜炎	軽度	0	1	0
赤視症	軽度	0	1	0
眼痛	軽度	1	0	0
羞明	中等度	0	0	1
網膜静脈閉塞	中等度	0	1	0
視覚障害	軽度	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	軽度	3	4	3
	中等度	1	0	2
そう痒症	軽度	1	3	0
脱毛症	軽度	0	0	1
	中等度	1	0	0
多汗症	軽度	0	0	1

表 2.7.6.30-17 有害事象の程度別発現件数（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ群	safinamide	
			低用量群	高用量群
		件数	件数	件数
嵌入爪	軽度	1	0	0
乾癬	軽度	1	0	0
紅斑性皮疹	中等度	0	0	1
脂漏性皮膚炎	軽度	0	0	1
皮膚色素過剰	軽度	0	1	0
黄色皮膚	中等度	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	軽度	4	2	1
	中等度	1	1	1
	重度	0	0	1
転倒	軽度	3	0	0
	中等度	0	0	1
擦過傷	軽度	1	0	0
足骨折	中等度	0	1	0
銃創	重度	0	0	1
四肢損傷	軽度	0	1	0
半月板障害	軽度	0	0	1
皮膚裂傷	軽度	0	1	0
腱損傷	中等度	1	0	0
腎および尿路障害	軽度	0	1	1
	中等度	1	0	4
	重度	0	0	1
頻尿	軽度	0	1	0
	中等度	1	0	0
肋骨脊柱角圧痛	重度	0	0	1
排尿困難	軽度	0	0	1
尿意切迫	中等度	0	0	1
腎結石症	中等度	0	0	1
尿失禁	中等度	0	0	1
尿閉	中等度	0	0	1
生殖系および乳房障害	軽度	1	1	0
	中等度	2	1	0
	重度	1	0	0
腟出血	軽度	1	0	0
	中等度	1	0	0
乳房障害	軽度	0	1	0
乳房痛	中等度	0	1	0
勃起不全	重度	1	0	0
腟分泌物	中等度	1	0	0
心臓障害	軽度	0	2	3
狭心症	軽度	0	2	1
心房細動	軽度	0	0	1
右室不全	軽度	0	0	1
臨床検査	軽度	1	0	2
	中等度	0	0	1
体重増加	軽度	1	0	0
	中等度	0	0	1
心電図変化	軽度	0	0	1
体重減少	軽度	0	0	1
耳および迷路障害	軽度	0	1	1
耳痛	軽度	0	1	0
回転性めまい	軽度	0	0	1

表 2.7.6.30-17 有害事象の程度別発現件数（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ群	safinamide	
			低用量群	高用量群
		件数	件数	件数
外科および内科処置	軽度	0	1	1
骨手術	軽度	0	0	1
爪手術	軽度	0	1	0
血液およびリンパ系障害	中等度	0	1	0
貧血	中等度	0	1	0
肝胆道系障害	軽度	0	0	1
胆石症	軽度	0	0	1
代謝および栄養障害	中等度	0	1	0
インスリン非依存性糖尿病	中等度	0	1	0

Source: CSR Table 14.3.1.7
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.30-18 臨床検査に関連する有害事象の程度別発現件数（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ群	safinamide	
			低用量群	高用量群
		件数	件数	件数
全有害事象	異常	12	29	7
	顕著	1	6	4
	重要	6	6	0
臨床検査	異常	9	16	2
	顕著	0	3	3
	重要	4	2	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	異常	0	2	1
	重要	1	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	異常	3	2	0
血中ブドウ糖増加	異常	1	1	0
	顕著	0	2	1
血中トリグリセリド増加	異常	2	3	0
血中クレアチニン増加	顕著	0	1	1
ヘモグロビン減少	異常	0	0	1
	重要	1	0	0
尿蛋白	異常	0	2	0
超低比重リポ蛋白増加	異常	2	0	0
甲状腺抗体陽性	重要	1	0	0
血中ブドウ糖減少	顕著	0	0	1
血中甲状腺刺激ホルモン増加	重要	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	異常	0	1	0
尿中ブドウ糖	異常	0	1	0
尿中ブドウ糖陽性	異常	0	1	0
リンパ球数減少	異常	0	1	0
尿中蛋白陽性	異常	0	1	0
尿検査異常	重要	0	1	0
尿中白血球	異常	1	0	0
尿中白血球陽性	異常	0	1	0
血液およびリンパ系障害	異常	1	8	1
	顕著	0	3	0
	重要	0	1	0
赤血球大小不同症	異常	0	1	1
	顕著	0	1	0
低色素血	異常	0	1	0
	顕著	0	1	0
小赤血球症	異常	0	1	0
	顕著	0	1	0
貧血	異常	1	0	0
楕円赤血球症	異常	0	1	0
好酸球増加症	重要	0	1	0
鉄欠乏性貧血	異常	0	1	0
好中球減少症	異常	0	1	0
好中球増加症	異常	0	1	0
赤血球異常	異常	0	1	0
代謝および栄養障害	異常	2	3	2
	顕著	1	0	0
	重要	1	3	0
高トリグリセリド血症	異常	1	2	2
	顕著	1	0	0
	重要	0	1	0

表 2.7.6.30-18 臨床検査に関連する有害事象の程度別発現件数（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ群	safinamide	
			低用量群	高用量群
		件数	件数	件数
低ナトリウム血症	異常	1	0	0
	重要	1	0	0
コントロール不良の糖尿病	異常	0	1	0
高コレステロール血症	重要	0	1	0
低血糖症	重要	0	1	0
感染症および寄生虫症	異常	0	1	2
	重要	1	0	0
尿路感染	異常	0	1	0
	重要	1	0	0
無症候性細菌尿	異常	0	0	1
細菌尿	異常	0	0	1
肝胆道系障害	異常	0	1	0
高ビリルビン血症	異常	0	1	0
腎および尿路障害	顕著	0	0	1
血尿	顕著	0	0	1

Source: CSR Table 14.3.1.14
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.30-19 因果関係を否定できない有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 90)	safinamide	
		低用量群 (N = 90)	高用量群 (N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	39 (43.3)	42 (46.7)	36 (40.4)
胃腸障害	20 (22.2)	21 (23.3)	17 (19.1)
悪心	6 (6.7)	7 (7.8)	8 (9.0)
嘔吐	4 (4.4)	5 (5.6)	2 (2.2)
胃炎	2 (2.2)	4 (4.4)	5 (5.6)
上腹部痛	4 (4.4)	5 (5.6)	1 (1.1)
下痢	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
腹痛	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
流涎過多	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
下腹部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
消化不良	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼓腸	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肛門周囲そう痒症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
神経系障害	14 (15.6)	13 (14.4)	16 (18.0)
頭痛	7 (7.8)	1 (1.1)	4 (4.5)
浮動性めまい	1 (1.1)	5 (5.6)	4 (4.5)
傾眠	4 (4.4)	2 (2.2)	3 (3.4)
振戦	1 (1.1)	4 (4.4)	2 (2.2)
神経系障害	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
味覚消失	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯車様固縮	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
ジストニー	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
錯感覚	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
運動緩慢	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
ジスキネジー	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
頭部動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感覚減退	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動低下	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
会話障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.0)	5 (5.6)	9 (10.1)
関節痛	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
背部痛	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
筋痛	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
筋固縮	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
筋痙縮	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
頚部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
ガングリオン	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
多発性関節炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.30-19 因果関係を否定できない有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 90)	safinamide	
		低用量群 (N = 90)	高用量群 (N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
斜頸	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	6 (6.7)	6 (6.7)	6 (6.7)
不安	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.4)
不眠症	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
幻覚	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
悪夢	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
リビド消失	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
睡眠発作	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	7 (7.8)	6 (6.7)	6 (6.7)
末梢性浮腫	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)
発熱	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
疼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (7.8)	4 (4.4)	7 (7.9)
咳嗽	3 (3.3)	4 (4.4)	4 (4.5)
湿性咳嗽	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
発声障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
眼障害	2 (2.2)	6 (6.7)	2 (2.2)
霧視	0 (0.0)	5 (5.6)	1 (1.1)
視力低下	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
弱視	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤視症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
眼痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
視覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	3 (3.3)	3 (3.3)	5 (5.6)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)
インフルエンザ	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿路感染	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
気管支炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
蠕虫感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染性皮脂嚢腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (4.4)	1 (1.1)	5 (5.6)
高血圧	3 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.2)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
低血圧	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (5.6)
脱毛症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
そう痒症	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.30-19 因果関係を否定できない有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 90)	safinamide	
		低用量群 (N = 90)	高用量群 (N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
黄色皮膚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)
腟出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
乳房痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
勃起不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟分泌物	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
肋骨脊柱角圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
頻尿	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
臨床検査	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
体重増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
右室不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腱損傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table 14.3.1.4
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.30-20 因果関係を否定できない臨床検査に関連する有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 90)	safinamide	
		低用量群 (N = 90)	高用量群 (N = 89)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	9 (10.0)	17 (18.9)	5 (5.6)
臨床検査	7 (7.8)	13 (14.4)	2 (2.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)
血中トリグリセリド増加	2 (2.2)	3 (3.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿蛋白	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
超低比重リポ蛋白増加	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗甲状腺抗体陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿検査異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中白血球	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	4 (4.4)	1 (1.1)
赤血球大小不同症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
低色素血	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
小赤血球症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
楕円赤血球症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
好中球増加症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
赤血球異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
無症候性細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source: CSR Table 14.3.1.11
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.31 017 試験（5.3.5.1-07）（参考資料）

治験の標題	A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the efficacy and safety of a dose range of safinamide of 50-200 mg/day as add-on therapy in patients with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 25 名
実施医療機関	全 26 施設 実施国：アルゼンチン、チリ、コロンビア、インド、イタリア、スペイン、英国
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.31.1 試験の概要

目的

単剤のドパミンアゴニストを維持用量で投与している早期特発性パーキンソン病患者を対象とし、50～200 mg/日の safinamide を併用治療として長期間経口投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する。

治験デザイン

国際共同、プラセボ対照、二重盲検、12 ヶ月継続投与試験

本試験には、Visit 1（スクリーニング）で組入れ基準に合致し、同意を取得した被験者を組み入れた。10～13 日間のスクリーニング期間後、適格性が確認された被験者を Visit 2（ベースライン）で割り付け、二重盲検下で治験薬の投与を開始した。

015 試験において、現行の治療の継続を希望し、かつ用量制限毒性、臨床的に重要な有害事象、重大な健康状態の悪化又は投与の早期中止をすることなく、かつ Visit 6（Week 12）及び Visit 8（Week 24）の有効性評価を完了した被験者のみを本試験の組み入れの適格例とした。

同意を取得し、かつ継続投与試験（017 試験）の全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しない被験者を 017 試験の長期継続投与に適格とした。被験者は 015 試験で無作為化された投与群を継続した。

017 試験は 3 ヶ月ごとに 5 回の Visit で構成され、017 試験の Visit 1（長期投与開始）は 015 試験の Visit 8（Week 24）と同じであった。017 試験の Visit 1 の手順は、追加の同意取得、選択／除外基準の評価及び治験薬の交付を除き、015 試験の Visit 8（Week 24）と同一であった。身体的検査、神経学的検査、Hoehn & Yahr 重症度分類、Mini-Mental State Examination（MMSE）、Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part I 及び Hamilton Depression Scale（HAMD）17 項目は、017 試験の Visit 5 でのみ行った。その他の試験手順（血漿中 safinamide 濃度、バイタルサイン、心電図、UPDRS Part II、III、IV 及び Clinical Global Impression（CGI）等）は、017 試験の設定した時点ごとに行った。

診断及び主要な選択・除外基準

基本的な選択基準

015 試験を完了し継続投与試験（017 試験）への参加を希望した、早期特発性パーキンソン病の男性又は女性の患者。なお、015 試験において、コンプライアンスを遵守して 24 週の投与を完了し、有効性評価を完了した被験者を組入れ可能とした。

目標被験者数

015 試験に割り付けられた全 269 名が、ベースライン（015 試験の治験薬投与開始前の測定、以下、ベースライン（015 試験））から「介入」又は追跡調査の期間に対する有効性の主要解析に含まれた。しかし、017 試験には 227 名が組み入れられたのみであり、これらの被験者を 017 試験の有効性及び安全性解析対象とした。

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg ハードゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]
プラセボハードゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]、[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

1 回 4 カプセルを 1 日 1 回、朝食時に投与した。投与量に応じて safinamide 及びプラセボカプセルの数を調整した。

投与量

被験者は、015 試験で無作為化された以下の投与群での治療を継続した。

- 高用量群：150～200 mg/日 safinamide
- 低用量群：50～100 mg/日 safinamide
- プラセボ群

投与期間

二重盲検期として 12 ヶ月

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- ベースライン（015 試験）から、以下に定義する「介入」までの期間
  (a) ベースライン（015 試験）からドパミンアゴニストの投与量が増加する。
  (b) その他のドパミンアゴニスト、レボドパ又はその他のパーキンソン病の治療を追加する。
  (c) 効果不十分により試験を中止する。
- 015 試験又は 017 試験でイベント（「介入（上記の 3 項目のいずれか）」）が認められなかった場合、015 試験の治験薬初回投与日から最終 Visit の日（d）までの期間を打切りデータとして扱った。

副次評価項目

- 最終評価時（Last observation carried forward; LOCF（017 試験））における UPDRS Part III（運動機能検査（Motor Examination; ME））総スコアのベースライン（015 試験）からの平均変化
- UPDRS Part III（ME）の Responder Rate 1（RR1）：ベースライン（015 試験）から最終評価時（LOCF（017 試験））までに一度でも改善した被験者の割合
- UPDRS Part III（ME）の Responder Rate 2（RR2）：ベースライン（015 試験）から最終評価時（LOCF（017 試験））までに 20%以上改善し、かつ UPDRS Part II（日常生活動作（ADL））及び Part IV（治療の合併症）が悪化していない被験者の割合
- CGI-Change（CGI-C）：ベースライン（015 試験）から最終評価時（LOCF（017 試験））までの変化（改善）
  - 改善した被験者と変化なし又は悪化した被験者の割合の比較

－ CGI-C の平均スコア

- 015 試験又は 017 試験において「介入」を必要とした被験者の割合
- 最終評価時（LOCF（017 試験））における UPDRS Part II（ADL）総スコアのベースライン（015 試験）からの変化
- 最終評価時（LOCF（017 試験））におけるパーキンソン病 Cogtest バッテリーで測定された認知能のベースライン（015 試験）からの変化
- 最終評価時（LOCF（017 試験））での Hoehn & Yahr 重症度スコア
- 最終評価時（LOCF（017 試験））における CGI-Severity of Illness（CGI-S）スコアのベースライン（015 試験）からの変化

その他の評価項目

- 最終評価時（LOCF（017 試験））における Euro-Quality of Life（Euro-QOL）の総スコア（5 項目スケール）のベースライン（015 試験）からの変化
- 最終評価時（LOCF（017 試験））における HAMD17 項目の総スコアのベースライン（015 試験）からの変化
- 最終評価時（LOCF（017 試験））における UPDRS Part IV（治療の合併症）のベースライン（015 試験）からの変化
- 最終評価時（LOCF（017 試験））における UPDRS Part I（精神機能、行動及び気分）のベースライン（015 試験）からの変化
- 最終評価時（LOCF（017 試験））における MMSE のベースライン（015 試験）からの変化

安全性評価項目：

有害事象、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、12 誘導心電図、身体的検査、神経学的検査及び眼科学的検査

薬物動態評価項目：

血漿中 safinamide 及び代謝物濃度の測定のため血液サンプルを採取した。薬物動態の結果は別報告書に記載した。

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：017 試験（015 試験で事前に無作為化）に組み入れられ、017 試験の Visit 1 以降に治験薬を投与されかつ安全性評価をされた全ての被験者
- Intent-to-Treat（ITT）集団：治験薬の投与に関わらず、017 試験（015 試験で事前に無作為化）に組み入れられた全ての被験者

有効性：

全ての統計学的検定は、特に記載のない限り有意水準 5%（両側）で行った。共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）モデルには、関連するベースライン（015 試験）の値及びその他の共変量として、パーキンソン病の罹病期間、併合した試験施設、性別及び年齢群を必要に応じて含めた。設定された 017 試験の Visit 5（12 ヶ月）において、副次評価項目及びその他の評価項目が欠測であった場合、LOCF で補完した。高用量及び低用量の safinamide 投与群のデータは有効性解析時に併合した。有効性の主要評価は要約統計量、Kaplan-Meier 推定及び Cox 回帰モデルを用いて提示した。解析は以下の仮定を基にした。

- イベント（介入）の発現率がプラセボ群で 75%、safinamide 投与の併合集団で 55%
- ハザード比が 0.4812 であり、試験期間を通して一定
- 低用量及び高用量がいずれもプラセボを上回っており、併合することができる。
- コア試験（015 試験）に組み入れられた被験者数を基にした場合、20%の介入率の差（偶発率 5%）に対する検出力が 90%

有効性の副次評価項目及びその他の評価項目は、適切な要約統計量を用いて記述的に提示した。平均スコアを ANCOVA、Wilcoxon 順位和検定で比較し、被験者の割合について層別した Cochran Mantel-Haenszel 法により比較した。データベース固定後に、より詳細かつ特異的な情報を得て、早期パーキンソン病患者における safinamide 投与に関する知見を加えるために追加解析を行った。

015 試験で得られた結果及び今後の試験で safinamide 投与量を決定する必要性から、safinamide 投与の併合集団を用いた解析に加え、2 つの投与群（低用量群及び高用量群）についても個別に解析した。有効性の主要評価（介入までの時間）において、上記に特定した仮定の発現率がいずれの群でも予想より極端に低く（仮定に対し、safinamide 投与の併合集団が-39.7%、プラセボ群が-47.8%）、ハザード比が 0.83（95%信頼区間：0.57～1.21）かつ試験期間を通して一定ではなく、高用量はプラセボを上回らなかった。そのため、Cox 比例ハザードモデルによる推定は行わず、比例ハザード性を満たさない Cox 回帰（Landmark）により解析した。副次評価項目では、RR に対して定義を 2 つ（UPDRS Part III の 20%の改善及び 30%超の改善）追加し、追加解析（高用量及び低用量の線形混合モデル）を行った。更に、高用量群及び低用量群とプラセボ群との UPDRS Part I～Part IV、CGI、生活の質（Quality of Life; QOL）の比較を以下の分類を用いて線形混合モデル及び ANCOVA（LOCF）により解析した。

- “On Treatment”解析：救済治療薬投与（介入）時の被験者のデータは採用しない。
- “On and Off Treatment”解析：救済治療薬投与（介入）の有無にかかわらず、入手可能な全てのデータを解析する。

安全性：

本試験の安全性は、安全性解析対象集団の有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体的検査、神経学的検査及び眼科学的検査の記録により評価した。全被験者の安全性データを適切な要約統計量を用いて要約した。

017 試験で発現した有害事象は 015 試験の治験薬初回投与後に発現したものであり、治療下で発現した有害事象とした。また、015 試験で発現し、017 試験でも継続中の有害事象も治療下で発現した有害事象と定義した。

有害事象を発現した被験者数及び関連する分類での有害事象件数を含む、全ての有害事象の要約を投与群ごとに提示した。重篤な有害事象、有害事象による死亡及び有害事象による中止を発現した被験者数も提示した。

投与群ごと及び時点ごとの臨床検査値の評価（血液学、生化学、尿検査）は、要約統計量を用いて提示した。連続変数の測定値に関してはベースライン（015 試験）からの変化量を提示した。分類変数は、時点ごとに頻度集計を用いて要約した。

異常高値及び異常低値はそれぞれの基準値との比較で決定した。検査値は基準値に対して「低値」「範囲内」及び「高値」で分類した。ベースライン（015 試験）から 017 試験の時点ごとの変化量を、これらの分類を用いてシフト表に示した。各被験者に対して、時点ごとの臨床検査値が臨床的に重要な値であるかどうかを評価した。

心電図検査について、項目ごと、時点ごとの測定値を要約統計量で投与群ごとに提示した。また、ベースライン（015 試験）から 017 試験の時点ごとの変化量を要約した。更に、ベースライン（015 試験）からの心電図の状態（正常、異常）の変化をシフト表に示した。

バイタルサインについて、投与群ごと及び時点ごとの要約統計量を提示した。ベースライン（015 試験）からの変化量も提示した。臨床的に重要なバイタルサインの発現数及び頻度を投与群ごとに提示した。

身体的検査の所見について、投与群ごと及び時点ごとの要約統計量を提示した。また、ベースライン（015 試験）から 017 試験の Visit 1 及び Visit 5 の身体的検査の状態（正常、異常）の変化をシフト表に示した。

神経学的検査の所見について、投与群ごと及び時点ごとの要約統計量を提示した。また、ベースライン（015 試験）から 017 試験の Visit 1 及び Visit 5 の神経学的検査の状態（所見あり、所見なし）の変化をシフト表に示した。

眼科学的検査の結果は別途報告書を作成した。

被験者の一覧表には、必要に応じて、症例報告書に記載された性別、年齢、参照期間等の内容を含めた。

併用薬は試験期間を通して記録し、投与群ごとに要約統計量で提示した。

計画書の重要な改訂

本試験では治験実施計画書を 5 回改訂した。4 回目の改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、眼科学的検査を Visit 1、Visit 3（Month 6）、Visit 5（Month 12）又は中止時に実施することを追加した。

2.7.6.31.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.31.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.31-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.31-1 に示した。

合計 227 名が 017 試験に同意し、組み入れられた。被験者は 015 試験で割り付けられた治験薬の投与（高用量群、低用量群、プラセボ群）を継続した。

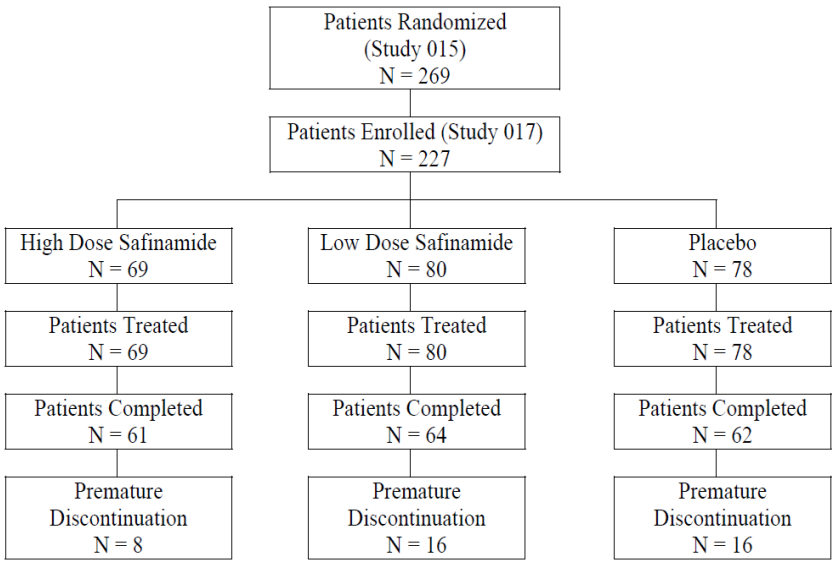


図 2.7.6.31-1 被験者の内訳

Source: CSR Figure 10-1

表 2.7.6.31-1 中止理由の内訳

	High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
	n	%	n	%	n	%
Number of patients enrolled in Study 017	69	100.0	80	100.0	78	100.0
Completed Study						
Yes	61	88.4	64	80.0	62	79.5
No	8	11.6	16	20.0	16	20.5
Total	69	100.0	80	100.0	78	100.0
Primary Reason for Discontinuation						
Withdrawal of consent	3	4.3	8	10.0	5	6.4
Lack of efficacy	4	5.8	2	2.5	5	6.4
Non-serious AE	1	1.4	1	1.3	2	2.6
SAE	0	0.0	2	2.5	1	1.3
Lost to follow-up	0	0.0	2	2.5	1	1.3
Death	0	0.0	0	0.0	1	1.3
Termination by Investigator	0	0.0	0	0.0	1	1.3
Other	0	0.0	1	1.3	0	0.0
Non-compliance	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Termination by Newron	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Source: CSR Table 10-1

n = Number of patients; % = Percentage of patients; AE: Adverse event; SAE: Serious adverse event; V: Visit.

Reason for discontinuation: Only the primary reason for discontinuation is presented, that is, where the priority order is documented as '1'.

2.7.6.31.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団及び ITT 集団の被験者背景を表 2.7.6.31-2 及び表 2.7.6.31-3 に、安全性解析対象集団又は ITT 集団の疾患特性を表 2.7.6.31-4～表 2.7.6.31-7 に示した。

表 2.7.6.31-2 被験者背景（その 1）（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

Variable Characteristic	Treatment: High Dose Safinamide n	%	Low Dose Safinamide n	%	Placebo n	%
Number of patients in Safety/ITT	69		80		78	
Gender						
Male	43	62.3	54	67.5	47	60.3
Female	26	37.7	26	32.5	31	39.7
Ethnicity						
Hispanic/Latin American	25	36.2	31	38.8	32	41.0
Non Hispanic/Latin American	40	58.0	45	56.3	45	57.7
Other	4	5.8	4	5.0	1	1.3
Race						
American Indian or Alaskan Native	1	1.4	4	5.0	1	1.3
Black or African American	1	1.4	0	0.0	0	0.0
White[a]	40	58.0	42	52.5	44	56.4
Asian[b]	27	39.1	34	42.5	33	42.3
Age group						
≥ 30 to < 44	7	10.1	14	17.5	9	11.5
≥ 44 to < 64	35	50.7	39	48.8	43	55.1
≥ 64	27	39.1	27	33.8	26	33.3

Variable	Statistic	High Dose Safinamide	Low Dose Safinamide	Placebo
Age (years)	N	69	80	78
	Mean	59.8	56.6	57.0
	SD	11.12	11.20	10.73
	Min	31	30	36
	Median	61.0	58.5	58.0
	Max	82	76	75

Source: CSR Table 11-1
N, n = Number of patients; ITT: Intent-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standard deviation.
a White reflects origins in Europe, Middle East or North Africa.
b Asian reflects origins in areas from India to Japan.
Baseline (Study 015), defined as the last observation before first administration of study medication in Study 015.

表 2.7.6.31-3 被験者背景（その 2）（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

		Treatment		
Variable (unit)	Statistic	High Dose Safinamide	Low Dose Safinamide	Placebo
Height (cm)	N	69	79	78
	Mean	164.0	164.9	164.0
	SD	9.51	10.50	9.91
	Min	141	137	141
	Median	165.0	165.0	165.0
	Max	180	193	186
Weight (kg)	N	69	80	78
	Mean	67.85	72.53	68.49
	SD	12.481	13.378	13.309
	Min	42.0	44.0	35.0
	Median	68.0	72.75	68.45
	Max	100.3	102.8	96.2
BMI (kg/m^2)	N	69	79	78
	Mean	25.221	26.780	25.371
	SD	4.209	4.025	4.107
	Min	16.82	16.90	16.20
	Median	24.691	26.122	25.021
	Max	40.81	39.26	38.05

Source: CSR Table 11-2
N = Number of patients with data; BMI: Body Mass Index; ITT: Intent-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standard deviation.
Baseline (Study 015), defined as the last observation before first administration of study medication in Study 015.

表 2.7.6.31-4 ベースライン（015 試験）での被験者の疾患背景（Hoehn & Yahr 重症度分類）（ITT 集団）

	Treatment					
	High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
	N = 69		N = 80		N = 78	
Hoehn and Yahr Stage	n	%	n	%	n	%
Number of patients in Safety/ITT	69		80		78	
p-value (overall) 0.6995						
Stage I	14	20.3	11	13.8	10	12.8
Stage I.5	8	11.6	14	17.5	12	15.4
Stage II	35	50.7	41	51.3	41	52.6
Stage II.5	10	14.5	10	12.5	10	12.8
Stage III	2	2.9	4	5.0	5	6.4
Stage IV	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Stage V	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Source: CSR Table 11-4
N, n = Number of patients; % = Percentage of patients with data; ITT: Intent-to-Treat.
Baseline (Study 015), defined as the last observation before first administration of study medication in Study 015.
P-value was calculated using the Cochran Mantel-Haenzel test stratified by pooled study center.

表 2.7.6.31-5 被験者の疾患背景（ベースライン（015 試験）での UPDRS Part I～IV の総スコア）（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

UPDRS Section		Statistic		Treatment: High Dose Safinamide	Treatment: Low Dose Safinamide	Treatment: Placebo
I	Mentation, Behavior and Mood	N		69	80	78
		Mean		1.2	1.3	1.2
		SD		1.18	1.30	1.24
		Min		0	0	0
		Median		1.0	1.0	1.0
		Max		4	6	5
		p-value	0.9716			
II	ADL	N		69	80	78
		Mean		7.6	8.3	8.3
		SD		4.94	4.59	5.39
		Min		0	1	0
		Median		6.0	7.0	8.0
		Max		20	23	27
		p-value	0.7492			
III	ME	N		69	80	78
		Mean		20.1	22.5	21.0
		SD		10.44	9.28	9.73
		Min		6	5	3
		Median		20.0	22.0	19.5
		Max		45	48	53
		p-value	0.3915			
IV	Complication of Therapy	N		69	80	78
		Mean		0.5	0.5	0.6
		SD		0.83	0.76	0.98
		Min		0	0	0
		Median		0.0	0.0	0.0
		Max		3	3	4
		p-value	0.3469			

Source: CSR Table 11-6
N = Number of patients; ADL: Activities of Daily Living; ANOVA: Analysis of variance;
ITT: Intent-to-Treat; Max: Maximum; ME: Motor Examination; Min: Minimum; SD: Standard deviation;
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.
Baseline (Study 015), defined as the last observation before first administration of study medication in Study 015.
P-value was calculated using ANOVA with treatment and pooled study center as main effects.

表 2.7.6.31-6 被験者の疾患背景（ベースライン（015 試験）での CGI-S）（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

	Treatment					
	High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
CGI – Severity of Illness	n	%	n	%	n	%
Number of patients in Safety/ITT	69	100.0	80	100.0	78	100.0
p-value 0.9871						
Normal, not at all ill	2	2.9	1	1.3	0	0.0
Borderline ill	13	18.8	11	13.8	14	17.9
Mildly ill	30	43.5	42	52.5	40	51.3
Moderately ill	22	31.9	26	32.5	23	29.5
Markedly ill	2	2.9	0	0.0	1	1.3
Severely ill	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Among the most extremely ill	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Source: CSR Table 11-9
n = Number of patients; % = Percentage of patients; CGI: Clinical Global Impression; ITT: Intent-to-Treat.
Baseline (Study 015), defined as the last observation before first administration of study medication in Study 015.
P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by pooled study center.

表 2.7.6.31-7 被験者の疾患背景（ベースライン（015 試験）での神経学的検査）（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

	Treatment					
	High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
Neurological Testing	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Number of patients in Safety/ITT	69	100.0	80	100.0	78	100.0
Tremor	59/69	85.5	68/80	85.0	65/78	83.3
Bradykinesia	68/69	98.6	80/80	100.0	75/78	96.2
Rigidity	69/69	100.0	78/80	97.5	75/78	96.2
Gait abnormalities	37/69	53.6	47/80	58.8	49/78	62.8
Balance impairment	10/69	14.5	11/80	13.8	14/78	17.9
Handwriting impairment	44/69	63.8	56/80	70.0	50/78	64.1
End of dose wearing-off phenomena	1/69	1.4	1/80	1.3	0/78	0.0
On-off phenomena	0/69	0.0	0/80	0.0	0/78	0.0
Dyskinesias	0/69	0.0	0/80	0.0	0/78	0.0
Motor fluctuations	0/69	0.0	1/80	1.3	0/78	0.0
Hypomimic facial expression	57/69	82.6	67/80	83.8	60/78	76.9
Other neurological signs	2/69	2.9	2/80	2.5	0/78	0.0

Source: CSR Table 11-10
n = Number of patients with condition; N = Number of patients with data;
% = Percentage of patients with condition calculated relative to the number of patients with data;
ITT: Intent-to-Treat.
Baseline (Study 015), defined as the last observation before first administration of study medication in Study 015.

2.7.6.31.2.3 治験薬への曝露

安全性解析対象集団及び ITT 集団の治験薬の用量レベルを表 2.7.6.31-8 に示した。

表 2.7.6.31-8 治験薬の用量レベル（安全性解析対象集団及び ITT 集団）

		Treatment					
		High Dose Safinamide		Low Dose Safinamide		Placebo	
	Dose Levels/Dose Level Maintenance	N = 69		N = 80		N = 78	
		n	%	n	%	n	%
Visit 3 (Study 017)	Dose level maintained	62	89.9	67	83.8	60	76.9
	Dose level decreased	0	0.0	0	0.0	1	1.3
	Dose level increased	0	0.0	1	1.3	2	2.6
Visit 4 (Study 017)	Dose level maintained	61	88.4	65	81.3	61	78.2
	Dose level decreased	0	0.0	0	0.0	1	1.3
	Dose level increased	0	0.0	0	0.0	1	1.3

Source: CSR Table 12-1
N: Number of patients; n = Number of patients with data; % = Percentage of patients; ITT: Intent-to-Treat.

2.7.6.31.3 有効性の評価

2.7.6.31.3.1 主要評価項目：ベースライン（015 試験）から「介入」又は最終追跡までの期間

主要評価項目である、ベースライン（015 試験）から「介入」又は最終追跡までの期間を表 2.7.6.31-9 に示した。

Cox 回帰分析モデルを用いたベースライン（015 試験）から「介入」又は最終追跡までの期間（日）の平均値及び中央値は、safinamide 投与の併合集団の方がプラセボ群よりも高かった。しかし、投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（p = 0.3342）。

表 2.7.6.31-9 主要評価項目 ：ベースライン（015 試験）から「介入」又は最終追跡までの期間（日）（無作為化（015 試験）された全被験者）

		Treatment	
Test	Statistic	Pooled Safinamide	Placebo
	N	179	90
	Mean	349.1	347.2
	SD	196.36	182.03
	Min	2	7
	Median	362.0	353.5
	Max	588	563
Log-rank	p-value	0.3342	
	Median (Time to 'Intervention' only)	559.0	466.0

Source: CSR Table 11-15
N: Number of patients in the ITT population; ITT: Intention to Treat;
ME: Motor examination; SD: Standard deviation; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.
Baseline: Visit 2.
Endpoint: Visit 8 (Week 24) or Visit 8 (Early Discontinuation), depending on last date of evaluation.
A mixed linear model was used to calculate a point estimate, 95% confidence interval and p-value for the difference between active treatment groups and Placebo in the change from Baseline at Endpoint. The unstructured covariance model was used as output.

2.7.6.31.4 安全性の評価

2.7.6.31.4.1 有害事象

017 試験で発現した有害事象及び 015 試験で発現し、017 試験で継続中の有害事象を安全性の評価に用いた。

収集した有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. [redacted] の下層語に読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

治験薬との因果関係は「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」又は「不明」と判断された有害事象を因果関係を否定できない有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.31-10 に、臨床検査に関連する有害事象の概要を表 2.7.6.31-11 に示した。

表 2.7.6.31-10 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment								
	High Dose Safinamide			Low Dose Safinamide			Placebo		
	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
Number of patients in Safety	69		100.0	80		100.0	78		100.0
Number of patients with at least one TEAE	42	(147)	60.9	61	(202)	76.3	54	(178)	69.2
Number of patients with at least one drug-related TEAE	31	(83)	44.9	51	(123)	63.8	37	(105)	47.4
Number of patients with at least one serious TEAE	5	(6)	7.2	8	(16)	10.0	5	(7)	6.4
Number of patients with at least one serious drug-related TEAE	1	(1)	1.4	6	(10)	7.5	4	(6)	5.1
Number of patients with a TEAE leading to death	0	(0)	0.0	1	(6)	1.3	1	(1)	1.3
Number of patients with a TEAE leading to premature discontinuation	2	(5)	2.9	3	(5)	3.8	3	(4)	3.8
Severity									
Mild	37	(96)	53.6	57	(141)	71.3	43	(96)	55.1
Moderate	20	(35)	29.0	25	(51)	31.3	32	(71)	41.0
Severe	9	(16)	13.0	6	(10)	7.5	7	(11)	9.0
Relationship to study medication									
Related									
Missing	1	(1)	1.4	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Probable	2	(3)	2.9	7	(9)	8.8	1	(1)	1.3
Possible	14	(25)	20.3	13	(19)	16.3	14	(27)	17.9
Unlikely	16	(29)	23.2	21	(42)	26.3	22	(38)	28.2
Unknown	13	(25)	18.8	26	(53)	32.5	20	(39)	25.6
Unrelated									
Not related	29	(64)	42.0	39	(79)	48.8	32	(73)	41.0

表 2.7.6.31-10 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment								
	High Dose Safinamide			Low Dose Safinamide			Placebo		
	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
Continuing at final examination									
Missing	3	(5)	4.3	7	(16)	8.8	13	(15)	16.7
Yes	28	(61)	40.6	37	(78)	46.3	33	(68)	42.3
No	36	(81)	52.2	48	(108)	60.0	42	(95)	53.8
Action taken									
None	34	(73)	49.3	46	(85)	57.5	39	(92)	50.0
Change in study medication administration	3	(7)	4.3	0	(0)	0.0	2	(4)	2.6
Drug treatment required	27	(44)	39.1	41	(83)	51.3	30	(60)	38.5
Non-drug treatment required	7	(11)	10.1	7	(16)	8.8	10	(11)	12.8
Hospitalization or prolonged hospitalization	2	(2)	2.9	6	(13)	7.5	4	(5)	5.1
Diagnostic or clinical test(s) conducted	11	(18)	15.9	5	(7)	6.3	6	(9)	7.7
Patients discontinued from the study	2	(5)	2.9	3	(5)	3.8	3	(4)	3.8
Outcome									
Missing	1	(2)	1.4	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Recovered without sequelae	36	(82)	52.2	48	(108)	60.0	42	(95)	53.8
Recovered with sequelae	3	(4)	4.3	5	(8)	6.3	10	(12)	12.8
Not recovered/ event ongoing	27	(60)	39.1	39	(80)	48.8	34	(70)	43.6
Death	0	(0)	0.0	1	(6)	1.3	1	(1)	1.3

Source: CSR Table 12-3

n = Number of patients with condition; m = Number of mentions; % = Percentage of patients; CRF: Case report form; TEAE: Treatment-emergent adverse event.

Treatment-emergent adverse events are adverse events which started after the first administration of study medication (Study 015), or adverse events which started before administration of study medication, but worsened after study medication administration.

表 2.7.6.31-11 臨床検査に関連する有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment								
	High Dose Safinamide			Low Dose Safinamide			Placebo		
	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
Number of patients in Safety	69			80			78		
Number of patients with at least one TELAE	8	(15)	11.6	18	(40)	22.5	20	(31)	25.6
Number of patients with at least one drug-related TELAE	6	(11)	8.7	16	(38)	20.0	15	(24)	19.2
Number of patients with at least one serious TELAE	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Number of patients with at least one serious drug-related TELAE	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Number of patients with a TELAE leading to death	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Number of patients with a TELAE leading to premature discontinuation	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0
Clinical indication									
Abnormal	3	(7)	4.3	13	(32)	16.3	8	(16)	10.3
Significant	6	(8)	8.7	7	(8)	8.8	11	(13)	14.1
Notable	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	2	(2)	2.6
Relationship to study medication									
Related									
Probable	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(2)	1.3
Possible	1	(1)	1.4	5	(9)	6.3	0	(0)	0.0
Unlikely	2	(2)	2.9	4	(5)	5.0	4	(8)	5.1
Unknown	3	(8)	4.3	9	(24)	11.3	10	(14)	12.8
Unrelated									
Not related	4	(4)	5.8	2	(2)	2.5	6	(7)	7.7

表 2.7.6.31-11 臨床検査に関連する有害事象の概要（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment								
	High Dose Safinamide			Low Dose Safinamide			Placebo		
	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
Continuing at final examination									
Missing	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	2	(4)	2.6
Yes	3	(6)	4.3	9	(15)	11.3	11	(14)	14.1
No	8	(9)	11.6	13	(25)	16.3	11	(13)	14.1
Action taken									
None	5	(9)	7.2	11	(20)	13.8	9	(19)	11.5
Drug treatment required	4	(5)	5.8	5	(12)	6.3	5	(6)	6.4
Non-drug treatment required	1	(1)	1.4	3	(3)	3.8	1	(1)	1.3
Diagnostic or clinical test(s) conducted	0	(0)	0.0	5	(6)	6.3	6	(6)	7.7
Outcome									
Recovered without sequelae	8	(9)	11.6	13	(25)	16.3	12	(15)	15.4
Recovered with sequelae	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	1	(1)	1.3
Not recovered/ event ongoing	3	(6)	4.3	9	(15)	11.3	11	(15)	14.1

Source: CSR Table 12-5
n: Number of patients with condition in the Safety population; m: Number of mentions;
%: Percentage of patients in the Safety population; TELAE: Treatment-emergent laboratory adverse event.
TELAEs are LAEs which started on or after the first administration of study medication, or LAEs which started before administration of study medication, but worsened after study medication administration.
Action taken: Patients may have had more than one action taken specified per adverse event. For summary statistics where action taken was specified as 'none' and another reason was given, 'none' was ignored; also when one specific action taken was selected more than once, the second record was ignored and only counted once for summary statistics.
Outcome: Patients may have had more than one outcome specified per adverse event.

2.7.6.31.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.31-15 に、程度別有害事象の要約を表 2.7.6.31-16 に、臨床検査に関連する有害事象の要約を表 2.7.6.31-17 に、程度別臨床検査に関連する有害事象の要約を表 2.7.6.31-18 に、因果関係を否定できない有害事象の要約を表 2.7.6.31-19 に、因果関係を否定できない臨床検査に関連する有害事象の要約を表 2.7.6.31-20 に示した。

2.7.6.31.4.1.2 死亡

本試験では 2 名が死亡した。詳細を表 2.7.6.31-12 に示した。

表 2.7.6.31-12 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 a)（日）	持続期間（日）
プラセボ群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	ウイルス感染	関連なし	重度	治験薬中止	死亡	357	10
低用量群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	敗血症	関連なし	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
					体重減少	不明	軽度	診断又は臨床検査	死亡	374	69
					栄養失調	関連なし	重度	入院	死亡	不明	不明
					腎不全	不明	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
					脱水	関連なし	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
					尿路感染	関連なし	重度	入院、治験薬中止	死亡	438	5

Source: CSR Table 14.3.2.3
MedDRA Ver. [redacted]
a) Day = Adverse event day relative to first dose of study medication in Study 015

2.7.6.31.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.31-13 に示した。

表 2.7.6.31-13 重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期 a)（日）	持続期間（日）
プラセボ群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	左室不全	多分関連なし	中等度	入院	回復	350	4
低用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	網膜静脈閉塞	多分関連なし	重度	薬物治療	未回復	136	---
低用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	狭心症	多分関連なし	軽度	入院	回復	404	4
					冠動脈疾患	多分関連なし	軽度	なし	回復	407	1
低用量群	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	冠動脈疾患	関連なし	軽度	なし	回復	390	1
プラセボ群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	転倒	多分関連なし	重度	入院	未回復	457	20
					大腿骨骨折	多分関連なし	重度	入院	未回復	457	---
低用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心筋虚血の心電図所見	関連なし	軽度	入院	回復	469	2
低用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	低血糖症	多分関連なし	中等度	入院	回復	334	5
					低ナトリウム血症	多分関連なし	中等度	入院	回復	334	5
高用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	糖尿病	多分関連なし	軽度	入院	回復	385	4
高用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	協調運動異常	関連なし	重度	入院	未回復	285	---
高用量群	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	尿路感染	関連なし	中等度	薬物治療	回復	369	5
プラセボ群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	ウイルス感染	関連なし	重度	治験薬中止	死亡	357	10
高用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	幻視	関連なし	重度	治験薬中止	回復	269	18
					妄想	関連なし	重度	治験薬中止	回復	269	18
低用量群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	敗血症	関連なし	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
					栄養障害	関連なし	重度	入院	死亡	---	---
					腎不全	不明	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
					脱水	関連なし	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
					尿路感染	関連なし	重度	入院	死亡	438	5
低用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	心房粗動	不明	重度	薬物治療、入院、治験薬中止	回復	341	1
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	急性胆嚢炎	多分関連なし	重度	入院	回復	172	7
高用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	腸管閉塞	関連なし	中等度	治験薬投与変更、薬物治療、診断又は臨床検査	回復	421	21
低用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	過量投与	多分関連なし	中等度	入院	回復	244	1
					自殺企図	多分関連なし	中等度	入院	回復	244	1
					うつ病	多分関連なし	中等度	薬物治療、入院、治験薬中止	回復	201	107
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	血管迷走神経性失神	関連あるかもしれない	中等度	休薬、診断又は臨床検査	回復したが後遺症あり	231	1
					血管迷走神経性失神	関連あるかもしれない	中等度	治験薬投与変更、休薬、診断又は臨床検査	回復したが後遺症あり	239	1

Source: CSR Table 14.3.2.1
MedDRA Ver. [redacted]
a) Day = Adverse event day relative to first dose of study medication in Study 015

2.7.6.31.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した 8 名の一覧を表 2.7.6.31-14 に示した。

表 2.7.6.31-14 有害事象による中止の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期 a)（日）	持続期間（日）
プラセボ群	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	呼吸困難	不明	重度	治験薬中止	回復	169	4
					咳嗽	不明	重度	治験薬中止	回復	169	4
プラセボ群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	ウイルス感染	関連なし	重度	治験薬中止	死亡	357	10
高用量群	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	幻視	関連なし	重度	治験薬中止	回復	269	18
					妄想	関連なし	重度	治験薬中止	回復	269	18
低用量群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	敗血症	関連なし	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
					腎不全	不明	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
					脱水	関連なし	重度	入院、治験薬中止	死亡	439	4
低用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	心房粗動	不明	重度	薬物治療、入院、治験薬中止	回復	341	1
低用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	うつ病	多分関連なし	中等度	薬物治療、入院、治験薬中止	回復	201	107
プラセボ群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	関節痛	関連なし	重度	治験薬中止	未回復	336	---
高用量群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	筋痛	関連あるかもしれない	中等度	治験薬投与変更、休薬、診断又は臨床検査、治験薬中止	未回復	248	---
					筋拘縮	多分関連なし	中等度	治験薬投与変更、休薬、診断又は臨床検査、治験薬中止	未回復	248	---
					筋固縮	多分関連なし	中等度	治験薬投与変更、休薬、診断又は臨床検査、治験薬中止	未回復	248	---

Source: CSR Table 14.3.2.2
MedDRA Ver. [redacted]
a) Day = Adverse event day relative to first dose of study medication in Study 015

2.7.6.31.4.2 臨床検査

以下の項目を測定した。

- 血液学的検査：Ht、Hb、RBC、WBC、WBC 百分率、PLT
- 血液生化学的検査：Na、K、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質（VLDL）、CK
- 尿検査：pH、尿比重、尿蛋白、尿糖、ケトン体、潜血、尿沈渣、尿中尿素窒素、尿ビリルビン

1) 血液学的検査
いずれの Visit でも、ベースライン（015 試験）からの血液学的検査の変動は臨床的に意味のあるものではなかった。

2) 血液生化学的検査
いずれの Visit でも、ベースライン（015 試験）からの血液生化学的検査の変動は臨床的に意味のあるものではなかった。

3) 尿検査
いずれの投与群の尿検査項目でも、Visit ごとのベースライン（015 試験）からの有害な変化に傾向はなかった。

2.7.6.31.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.31.4.3.1 バイタルサイン

事前に設定した基準を基にした臨床的に注目すべきバイタルサイン値の発現率は、3 つの投与群で同程度であった。

2.7.6.31.4.3.2 心電図

017 試験の Visit 5 の心拍数は、高用量群でベースライン（015 試験）から平均 4.4 bpm 増加しており、低用量群では 1.6 bpm 増加、プラセボ群では 2.6 bpm 減少した。

017 試験の Visit 5 の PR 間隔は、いずれの投与群でもベースライン（015 試験）から平均値が減少しており、高用量群で最も大きく減少した。

2.7.6.31.4.3.3 身体的検査

017 試験のいずれの Visit でも、ベースライン（015 試験）からの身体所見に注目すべき変化は認められなかった。Visit 5 で新たに報告された異常所見で最も多かったのは、いずれの投与群も神経系に関するものであった。

2.7.6.31.4.3.4 神経学的検査

ベースライン（015 試験）と 017 試験の Visit 5 との間に、神経学的所見に注目すべき差は認められなかった。

2.7.6.31.4.3.5 眼科学的検査

眼科学的所見は低用量群とプラセボ群で同程度であった。本試験では、ドパミンアゴニスト単剤による治療を行ったときの異常所見の発現率と比較して、ドパミンアゴニストと safinamide による併用治療を行ったときの眼科学的所見の変化に特別な傾向は認められないことが示された。

2.7.6.31.5 まとめ

- 有効性の主解析の結果、「介入」又は最終追跡までの期間（日）の平均値及び中央値は、safinamide 投与の併合集団の方がプラセボ群よりも高かったが、投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（$p = 0.3342$）。同様に、「介入」を必要とした被験者の割合は、safinamide 投与の併合集団（39.7%）の方がプラセボ群（47.8%）よりも低かったが、統計学的な有意差はなかった。それぞれの safinamide 投与群（高用量群及び低用量群）とプラセボ群を Cox の非比例ハザード回帰（ランドマーク法）を用い比較した追加解析の結果、2 回目の追跡期間（240～540 日）における各イベントの割合は、低用量群（25%）の方がプラセボ群（51%）よりも有意に低かった（$p < 0.05$）。
- 単剤のドパミンアゴニストを投与している早期パーキンソン病患者に対し低用量（50～100 mg/日）の safinamide を投与することで、UPDRS Part III（ME）で評価される運動症状に統計学的に有意なベネフィットが認められることが示された。
- 個別解析では、RR2（20%超の改善、かつ UPDRS Part II（ADL）及び Part IV（治療の合併症）が悪化していない）が低用量群の方がプラセボ群よりも統計学的に高かった（$p = 0.0455$）。低

用量群での結果は、介入の有無にかかわらず ANCOVA（LOCF）を用いた UPDRS Part III が 30%超の改善を示した被験者の割合の追加解析からも支持された（p = 0.0249）。

- 高用量群及び低用量群での safinamide 長期投与に対する忍容性はどちらも同じく良好であった。全体として、017 試験を完了した被験者の割合は高く（80%超）、safinamide の投与量に有害事象による中止との関連性は認められなかった。
- 臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体的検査及び神経学的検査に関して、safinamide 投与と関連性のある異常な変化は認められなかった。
- 本試験の結果より、ドパミンアゴニストと safinamide による併用治療を行ったときの眼科学的所見の変化は、ドパミンアゴニスト単剤による治療を行ったときと比較して、特別な傾向は認められないことが示された。

2.7.6.31.6 付録

表 2.7.6.31-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
全有害事象	54 (69.2)	61 (76.3)	42 (60.9)
眼障害	21 (26.9)	22 (27.5)	17 (24.6)
白内障	5 (6.4)	4 (5.0)	7 (10.1)
暗点	6 (7.7)	7 (8.8)	2 (2.9)
視力低下	2 (2.6)	3 (3.8)	3 (4.3)
霧視	1 (1.3)	5 (6.3)	1 (1.4)
視神経萎縮	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜滲出物	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
黄斑症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
網膜変性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
網膜色素上皮症	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
網膜血管障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
脈絡膜硬化症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜混濁	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠視	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
流涙増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
水晶体混濁	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
視覚コントラスト感度低下	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼血管障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
視神経乳頭障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
網膜動脈攣縮	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜色素脱失	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜色素沈着	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
神経系障害	20 (25.6)	21 (26.3)	16 (23.2)
浮動性めまい	4 (5.1)	6 (7.5)	2 (2.9)
頭痛	1 (1.3)	4 (5.0)	3 (4.3)
パーキンソニズム	5 (6.4)	1 (1.3)	2 (2.9)
視野欠損	2 (2.6)	4 (5.0)	2 (2.9)
パーキンソン病	4 (5.1)	3 (3.8)	0 (0.0)
傾眠	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (4.3)
振戦	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.9)
運動緩慢	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
突発的睡眠	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
自律神経失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
灼熱感	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
協調運動異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
不全失語症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
運動機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
下肢静止不能症候群	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血管迷走神経性失神	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
胃腸障害	13 (16.7)	19 (23.8)	15 (21.7)
上腹部痛	3 (3.8)	5 (6.3)	4 (5.8)
悪心	4 (5.1)	5 (6.3)	2 (2.9)
胃炎	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (5.8)
便秘	1 (1.3)	3 (3.8)	2 (2.9)
嘔吐	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.9)
下痢	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.4)
腹痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腸管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
消化性潰瘍	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
肛門周囲そう痒症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	17 (21.8)	13 (16.3)	10 (14.5)
背部痛	5 (6.4)	10 (12.5)	1 (1.4)
四肢痛	1 (1.3)	2 (2.5)	4 (5.8)
関節痛	2 (2.6)	3 (3.8)	1 (1.4)
筋骨格痛	4 (5.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋拘縮	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
筋痙縮	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
頚部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
骨関節炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
関節炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節滲出液	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
運動性低下	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
多発性関節炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
腱炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	9 (11.5)	11 (13.8)	10 (14.5)
尿路感染	3 (3.8)	3 (3.8)	3 (4.3)
鼻炎	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
ウイルス感染	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
気管支炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
せつ	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
インフルエンザ	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	13 (16.7)	8 (10.0)	7 (10.1)
末梢性浮腫	8 (10.3)	3 (3.8)	3 (4.3)
発熱	4 (5.1)	2 (2.5)	1 (1.4)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.4)
無力症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
疲労	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
疼痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
上肢腫瘤	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	8 (10.3)	7 (8.8)	9 (13.0)
不安	2 (2.6)	4 (5.0)	3 (4.3)
うつ病	3 (3.8)	2 (2.5)	2 (2.9)
不眠症	2 (2.6)	2 (2.5)	2 (2.9)
異常な夢	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
幻覚	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
幻視	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
無感情	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
リビドー亢進	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
睡眠時随伴症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血管障害	5 (6.4)	8 (10.0)	3 (4.3)
高血圧	1 (1.3)	5 (6.3)	1 (1.4)
低血圧	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
静脈瘤性潰瘍	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
静脈瘤	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	3 (3.8)	5 (6.3)	4 (5.8)
体重減少	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
眼底検査異常	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
体重増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
心雑音	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
心筋虚血の心電図所見	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
心電図変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心電図Ｔ波振幅減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼圧上昇	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.1)	3 (3.8)	5 (7.2)
咳嗽	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (4.3)
呼吸困難	2 (2.6)	2 (2.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
鼻閉	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻茸	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心臓障害	2 (2.6)	5 (6.3)	4 (5.8)
狭心症	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)
冠動脈疾患	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
左室不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.8)	7 (8.8)	1 (1.4)
転倒	2 (2.6)	3 (3.8)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
関節損傷	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
脂肪塞栓症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節捻挫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
過量投与	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.6)	5 (6.3)	3 (4.3)
食欲不振	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
糖尿病	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.4)
脱水	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
高コレステロール血症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
栄養障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (3.8)	4 (5.0)	3 (4.3)
頻尿	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.9)
尿意切迫	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
排尿困難	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
腎仙痛	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
尿路結石	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
尿路痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (2.9)
良性前立腺肥大症	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性外陰腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
勃起不全	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
陰部そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
直腸瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.6)	2 (2.5)	2 (2.9)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚剥脱	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
耳および迷路障害	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
急性前庭症候群	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
内分泌障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
家塵アレルギー	1 (1.3)	0 (0.0)	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）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
真珠腫	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内レンズ摘出	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 14.3.1.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.31-16 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	43 (55.1)	32 (41.0)	7 (9.0)	57 (71.3)	25 (31.3)	6 (7.5)	37 (53.6)	20 (29.0)	9 (13.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.4)	11 (14.1)	2 (2.6)	10 (12.5)	6 (7.5)	1 (1.3)	4 (5.8)	5 (7.2)	3 (4.3)
関節痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.9)
背部痛	2 (2.6)	3 (3.8)	0 (0.0)	6 (7.5)	4 (5.0)	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
多発性関節炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節滲出液	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
頚部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨関節炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
腱障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	8 (10.3)	14 (17.9)	1 (1.3)	16 (20.0)	7 (8.8)	1 (1.3)	12 (17.4)	3 (4.3)	4 (5.8)
協調運動異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
不全失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	5 (6.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)

表 2.7.6.31-16 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動緩慢	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (5.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン病	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発的睡眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管迷走神経性失神	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視野欠損	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	20 (25.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	21 (26.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	13 (18.8)	2 (2.9)	3 (4.3)
白内障	5 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (7.2)	1 (1.4)	1 (1.4)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
視力低下	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
脈絡膜硬化症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水晶体混濁	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視覚コントラスト感度低下	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-16 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経萎縮	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜動脈攣縮	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜色素脱失	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜滲出物	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜色素上皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜色素沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
暗点	6 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	10 (12.8)	5 (6.4)	0 (0.0)	13 (16.3)	6 (7.5)	0 (0.0)	12 (17.4)	4 (5.8)	2 (2.9)
鼡径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
悪心	4 (5.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (5.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
嘔吐	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-16 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	4 (5.1)	6 (7.7)	1 (1.3)	9 (11.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	8 (11.6)	2 (2.9)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	6 (7.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-16 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.4)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
呼吸困難	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻茸	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室不全	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲不振	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-16 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	3 (3.8)	5 (6.4)	0 (0.0)	4 (5.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	6 (8.7)	3 (4.3)	1 (1.4)
妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
幻視	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
異常な夢	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)
無感情	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
幻覚	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時随伴症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性前庭症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	11 (14.1)	5 (6.4)	0 (0.0)	7 (8.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (4.3)	5 (7.2)	0 (0.0)
無力症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	5 (6.4)	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)
疼痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	3 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢腫瘤	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-16 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
免疫系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
家塵アレルギー	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	3 (3.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (5.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (4.3)	2 (2.9)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血の心電図所見	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図Ｔ波振幅減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼底検査異常	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	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）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真珠腫	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性外陰腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内レンズ摘出	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-16 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害	3 (3.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	7 (8.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤性潰瘍	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 14.3.1.5
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.31-17 臨床検査に関連する有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	20 (25.6)	18 (22.5)	8 (11.6)
臨床検査	14 (17.9)	14 (17.5)	6 (8.7)
血中ブドウ糖増加	2 (2.6)	3 (3.8)	3 (4.3)
血中トリグリセリド増加	2 (2.6)	3 (3.8)	1 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.4)
超低比重リポ蛋白増加	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
好酸球数増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
尿中細菌検出	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
バーセル陽性	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	3 (3.8)	4 (5.0)	2 (2.9)
赤血球大小不同症	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.4)
好酸球増加症	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
巨赤芽球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
低色素血	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
大赤血球症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
小赤血球症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (6.4)	3 (3.8)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	4 (5.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
高血糖	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
膿尿	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Source: CSR Table 14.3.1.8
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.31-18 程度別臨床検査に関連する有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 78)			safinamide					
				低用量群 (N = 80)			高用量群 (N = 69)		
	異常	顕著	重要	異常	顕著	重要	異常	顕著	重要
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	8 (10.3)	11 (14.1)	2 (2.6)	13 (16.3)	7 (8.8)	0 (0.0)	3 (4.3)	6 (8.7)	0 (0.0)
臨床検査	5 (6.4)	8 (10.3)	1 (1.3)	9 (11.3)	6 (7.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	5 (7.2)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中細菌検出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バーセル陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
超低比重リポ蛋白増加	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	4 (5.1)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
巨赤芽球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
赤血球大小不同症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-18 程度別臨床検査に関連する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）			safinamide					
				低用量群 （N = 80）			高用量群 （N = 69）		
	異常	顕著	重要	異常	顕著	重要	異常	顕著	重要
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿尿	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 14.3.1.11
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.31-19 因果関係を否定できない有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	37 (47.4)	51 (63.8)	31 (44.9)
神経系障害	15 (19.2)	18 (22.5)	10 (14.5)
浮動性めまい	2 (2.6)	6 (7.5)	1 (1.4)
頭痛	1 (1.3)	3 (3.8)	2 (2.9)
パーキンソニズム	4 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.4)
傾眠	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (4.3)
視野欠損	2 (2.6)	3 (3.8)	0 (0.0)
パーキンソン病	2 (2.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
運動緩慢	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全失語症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
下肢静止不能症候群	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発的睡眠	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血管迷走神経性失神	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	10 (12.8)	17 (21.3)	13 (18.8)
上腹部痛	3 (3.8)	5 (6.3)	3 (4.3)
悪心	4 (5.1)	5 (6.3)	1 (1.4)
胃炎	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (5.8)
便秘	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.9)
嘔吐	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.9)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
下痢	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
消化性潰瘍	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼障害	11 (14.1)	17 (21.3)	9 (13.0)
暗点	4 (5.1)	6 (7.5)	1 (1.4)
白内障	2 (2.6)	3 (3.8)	3 (4.3)
霧視	1 (1.3)	4 (5.0)	1 (1.4)
網膜滲出物	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
視力低下	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
網膜変性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
網膜色素上皮症	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
網膜血管障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
脈絡膜硬化症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜混濁	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠視	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼血管障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-19 因果関係を否定できない有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
	n (%)	n (%)	n (%)
視神経萎縮	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
網膜色素脱失	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜色素沈着	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (10.3)	5 (6.3)	5 (7.2)
背部痛	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)
筋骨格痛	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)
関節痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋拘縮	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
頚部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
運動性低下	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋痙縮	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
多発性関節炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	8 (10.3)	3 (3.8)	6 (8.7)
うつ病	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (1.4)
不眠症	2 (2.6)	2 (2.5)	2 (2.9)
不安	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
異常な夢	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
幻覚	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
無感情	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻視	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	8 (10.3)	5 (6.3)	2 (2.9)
末梢性浮腫	5 (6.4)	2 (2.5)	0 (0.0)
無力症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
疲労	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
疼痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
発熱	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢腫瘤	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (2.6)	3 (3.8)	3 (4.3)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)
狭心症	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
心房粗動	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
左室不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-19 因果関係を否定できない有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	3 (3.8)	3 (3.8)	2 (2.9)
体重減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
体重増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
心雑音	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心電図Ｔ波振幅減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.6)	3 (3.8)	3 (4.3)
咳嗽	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.4)
呼吸困難	2 (2.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血管障害	3 (3.8)	3 (3.8)	2 (2.9)
高血圧	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
低血圧	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (2.9)
ウイルス性上気道感染	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
気管支炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
咽頭炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	5 (6.3)	0 (0.0)
転倒	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
脂肪塞栓症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節捻挫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
過量投与	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (4.3)
頻尿	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)
排尿困難	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腎不全	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (2.9)
食欲不振	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
低血糖症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
急性前庭症候群	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.31-19 因果関係を否定できない有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
萎縮性外陰腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
良性前立腺肥大症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
内分泌障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 14.3.1.4
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.31-20 因果関係を否定できない臨床検査に関連する有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 78）	safinamide	
		低用量群 （N = 80）	高用量群 （N = 69）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	15 (19.2)	16 (20.0)	6 (8.7)
臨床検査	12 (15.4)	13 (16.3)	4 (5.8)
血中ブドウ糖増加	1 (1.3)	3 (3.8)	1 (1.4)
血中トリグリセリド増加	2 (2.6)	3 (3.8)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.4)
尿中赤血球陽性	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
超低比重リポ蛋白増加	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
尿中細菌検出	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
バーセル陽性	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	4 (5.0)	2 (2.9)
赤血球大小不同症	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.4)
貧血	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
巨赤芽球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
低色素血	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
大赤血球症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
小赤血球症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (3.8)	2 (2.5)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
高血糖	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
膿尿	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Source: CSR Table 14.3.1.10
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.32 MOTION 試験（5.3.5.1-08）（参考資料）

治験の標題	A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 117 名
実施医療機関	全 118 施設 実施国：インド、ブルガリア、クロアチア、チェコ、ポーランド、スロバキア、フィンランド、ドイツ、イタリア、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、カナダ、米国
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.32.1 試験の概要

目的

単剤のドパミンアゴニストを維持用量で投与している早期特発性パーキンソン病患者を対象とし、safinamide の 2 用量（50 mg/日及び 100 mg/日を毎朝経口投与）を併用治療として経口投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する。

主要目的

Week 24 での運動症状（Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part III）のベースラインからの変化を評価する。

副次目的

Week 24 での日常生活動作、認知、全身状態の改善、運動症状に関する反応率及び健康に関する生活の質（Quality of Life; QOL）のベースラインからの変化を評価する。

安全性

Safinamide の 2 用量（50 mg/日及び 100 mg/日を毎朝経口投与）の安全性を有害事象の発現率、臨床検査値、心電図所見、血圧に注視したバイタルサイン、眼科学的検査、皮膚科学的検査、衝動制御障害及び日中の眠気レベルの臨床的に重要な変化によりプラセボと比較する。

治験デザイン

国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

ベースラインで組入れ基準に合致した被験者を 2 用量の safinamide 又はプラセボのいずれかを投与する群に均等（1：1：1）に無作為化した。被験者は Week 2、4、8、12、18 及び 24（又は早期中止時）に来院した。Week 24 以前に抗パーキンソン病の治療を強化する必要のある被験者は、治療介入までに来院し、Week 24 の全ての評価を行うこととした。本試験の二重盲検期は 24 週間であり、その後治療を中止する前に 1 週間の漸減期を設定した。被験者は治療継続のために 18 ヶ月の延長試験（27938（MOTION EXT）試験）に参加できることとした。本試験期間の合計は約 30.5 週間であり、内訳はスクリーニング期（10 日）、治療期（24 週間）、漸減期（1 週間）及び安全性の追跡調査期（4 週間）であった。18 ヶ月の延長試験に参加しない被験者は、治療を中止する前に 1 週間の漸減期に移行した。漸減期では、中止時のあらゆる影響の可能性を最小限にするために、被験者に対する治

験薬の投与量を段階的に減量した。延長試験で治療を継続する被験者は、延長試験の前に漸減は行わなかった。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

パーキンソン病患者

主な選択基準

1) 30～80 歳の男性及び女性（妊娠の可能性がないこと）の患者
2) 罹病期間が 5 年未満かつ Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 度の患者
3) スクリーニングの 4 週間以前から単剤のドパミンアゴニストを維持用量で投与している患者

主な除外基準

1) Wearing off 現象、disabling peak dose ジスキネジア又は biphasic ジスキネジア、広範な swinging fluctuation 等、パーキンソン病以外の症状のある患者
2) 臨床的に重要な胃腸管、腎、肝、内分泌、肺又は心血管障害のある患者
3) 物質乱用、精神病性障害、認知症、うつ状態の診断・既往のある患者
4) 網膜疾患又は重度の視力低下の診断・既往のある患者

目標被験者数

無作為化被験者として 666 名（各群 222 名）

治験薬／製造番号

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

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

1 回 2 錠を 1 日 1 回、朝食時に投与した。

投与量

Safinamide 50 mg 群

1 回 2 錠（safinamide 50 mg 錠（小 7 mm）及びプラセボ錠（大 9 mm）を各 1 錠）を 1 日 1 回、朝食時に投与した。漸減期はプラセボ錠（小 7 mm）及びプラセボ錠（大 9 mm）各 1 錠を 1 日 1 回投与した。

Safinamide 100 mg 群

1 回 2 錠（プラセボ錠（小 7 mm）及び safinamide 100 mg 錠（大 9 mm）を各 1 錠）を 1 日 1 回、朝食時に投与した。漸減期は safinamide 50 mg 錠（小 7 mm）及びプラセボ錠（大 9 mm）各 1 錠を 1 日 1 回投与した。

プラセボ群

1 回 2 錠（プラセボ錠（小 7 mm）及びプラセボ錠（大 9 mm）を各 1 錠）を 1 日 1 回、朝食時に投与した。漸減期はプラセボ錠（小 7 mm）及びプラセボ錠（大 9 mm）各 1 錠を 1 日 1 回投与した。

投与期間

24 週間（MOTION EXT 試験に参加する被験者以外では治療中止前に 7 日間の漸減期を追加）

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- Week 24 の UPDRS Part III スコアのベースラインからの変化

重要な副次評価項目

- Week 24 の UPDRS Part II（日常生活動作（ADL））スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の Clinical Global Impression（CGI）スコアが 1、2 又は 3（改善を示す）の被験者の割合
- Week 24 の Parkinson's Disease Questionnaire（PDQ）-39 スコアのベースラインからの変化
- Week 24 のパーキンソン病 Cogtest バッテリー検査（Strategic Target Detection Test（STDT）及び Auditory Numbering Sequence（ANS））スコアのベースラインからの変化

その他の副次評価項目

- Week 24 の CGI - Severity of Illness（CGI-S）スコア
- Week 24 の CGI-S スコアのベースラインからの変化
- レスポンダー（Week 24 の UPDRS Part III スコアがベースラインから 30%以上改善した被験者）の割合
- Week 24 の患者の全般的印象の変化（PGIC）スコア
- Week 24 の Euro-Quality of Life（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化
- Week 24 のパーキンソン病 Cogtest バッテリー検査（Spatial Working Memory（SWM）、Continuous Performance Test（CPT）Flanker version 及び Tower of London（TOL））スコアのベースラインからの変化

その他の評価項目

- Week 24 の Hoehn & Yahr 重症度スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の GRID-HAM-D（17 項目）スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の MMSE スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の UPDRS Part IV スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の UPDRS Part I スコアのベースラインからの変化
- Health Resource Utilization パラメータ

安全性評価項目：

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

統計手法

解析対象集団：

安全性解析対象集団

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

有効性解析対象集団

- Intent-to-Treat（ITT）集団：いずれかの投与群に無作為化された全ての被験者と定義した。ITT 集団を人口統計学的特性及びベースラインの特性の要約に用いた。また、有効性の主要評価項

目及び重要な副次評価項目の解析、その他の副次評価項目及びその他の評価項目の探索的な解析には ITT 集団を用いた。

- Modified ITT（MITT）集団：無作為化され、治験薬を投与され、かつベースラインの評価及びベースライン以降に有効性の主要評価項目に関するデータが 1 回以上ある全ての被験者が MITT 集団に含まれた。MITT 集団は、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の感度分析に用いた。
- Completer 集団:ITT 集団のうち、ベースラインの評価及び投与状況にかかわらず予定した Week 24 の評価を完了した全ての被験者と定義した。Completer 集団は、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の感度分析に用いた。
- 治験実施計画書に適合した（PP）対象集団：ITT 集団のうち、ベースラインの評価があり、24 週間の治療期を治験実施計画書からの重大な逸脱がなく完了した全ての被験者と定義した。PP 集団は、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の感度分析に用いた。
- スクリーニング集団：無作為化及び治療状況にかかわらず、同意を取得した全ての被験者が含まれた。この集団を用いて被験者の内訳を要約した。

有効性：

主要解析

有効性の主要評価項目は、Week 24 の UPDRS Part III スコアのベースラインからの変化であった。主要評価項目の主要解析は、ITT 集団を用いた On-Treatment Approach（解析に On-Treatment の有効性データのみを使用する方法）に基づく検証的検定を行った。投与群及び地域を固定効果、ベースラインの UPDRS Part III スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、Week 24 のベースラインからの変化量を解析した。地域の分類は統計解析計画書で定義した。投与群間の比較は、ANCOVA モデルによるタイプ III の最小二乗（LS）平均変化量における差に基づいた。

各 safinamide 投与群とプラセボ投与群における主要パラメータの比較には階層手順を用いた。初めに safinamide 100 mg 群とプラセボ群を比較した。この比較が統計学的に有意であった場合に、safinamide 50 mg 群とプラセボ群を比較し、有意でなかった場合には、safinamide 50 mg 群とプラセボ群は比較しなかった。

投与群と地域の交互作用及び投与群とベースラインの交互作用を評価した。交互作用が統計学的に有意（$p < 0.1$）であった場合、ノンパラメトリックな ANCOVA モデルを用いた感度分析を更に行い報告した。

有効性の副次解析

有効性の重要な副次評価項目は以下のとおりであった。

- Week 24 の UPDRS Part II（ADL）スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の CGI スコアが 1、2 又は 3（改善を示す）の被験者の割合
- Week 24 の PDQ-39 スコアのベースラインからの変化
- Week 24 のパーキンソン病 Cogtest バッテリー検査（STDT 及び ANS）スコアのベースラインからの変化

これらの副次評価項目の検定は、用量群も考慮して階層的に行った。検定は事前に設定した上記の順番で行い、初めに safinamide 100 mg 群とプラセボ群を全ての項目に対して順番に比較した。全ての比較で有意差が認められた場合、次に safinamide 50 mg 群とプラセボ群を比較した。

パーキンソン病 Cogtest バッテリー検査については、その他の評価項目の safinamide 両群に対する検定が完了した場合にのみ、検定を行った。
副次評価項目の階層順は、投与群の盲検性の解除前に統計解析計画書で規定した。
連続量の副次評価項目については、ベースライン値を単一の共変量として有効性の主要評価項目の解析と同じ ANCOVA モデルにより解析した。パラメトリックモデルの仮定が満たされない場合、ベースライン及び Week 24 のデータを順位付けし、有効性の主要評価項目と同じモデルを用いて順位付けしたデータに対するノンパラメトリックな ANCOVA を行った。
CGI 又は PGIC スコアが 1、2 又は 3 の被験者の割合は、投与群及び地域を要因としたロジスティック回帰モデルにより解析した。
その他の探索的な副次評価項目は以下のとおりであった。
- Week 24 の CGI-S スコア
- Week 24 の CGI-S スコアのベースラインからの変化
- レスポンダー（Week 24 の UPDRS Part III スコアがベースラインから 30%以上改善した被験者）の割合
- Week 24 の PGIC スコア
- Week 24 の EQ-5D スコアのベースラインからの変化
- Week 24 のパーキンソン病 Cogtest バッテリー検査（SWM、CPT 及び TOL）スコアのベースラインからの変化

これらの評価項目は、有効性の重要な副次評価項目と同じ方法で解析した。
QOL の評価項目は第三者機関で解析し、解析方法は別途解析計画書に記載した。

その他の有効性の解析

その他の有効性の評価項目は以下のとおりであった。
- Week 24 の Hoehn & Yahr 重症度スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の GRID-HAM-D（17 項目）スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の UPDRS Part IV スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の UPDRS Part I スコアのベースラインからの変化
- Week 24 の MMSE スコアのベースラインからの変化
- Health Resource Utilization パラメータ

連続変数の評価項目は、ベースライン値を単一の共変量として有効性の主要評価項目の解析と同じ ANCOVA モデルにより解析した。
Health Resource Utilization パラメータは第三者機関で解析し、解析方法は別途解析計画書に記載した。

安全性：

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

有害事象

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

本語を全体での発現数の高い順に並べ替えた。また、いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象（非重篤のみ）を器官別大分類及び基本語別に要約した。

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

臨床検査値

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

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

臨床的に重要な臨床検査値の発現率を時点ごとに提示した。臨床検査値を正常範囲と比較して低値、正常値、高値に分類し、ベースライン及び最終評価時（worst observation carried forward（WOCF））との間のシフト表を提示した。更に、臨床的に重要である基準及び正常範囲との比較を組み合わせて、以下のように低値（臨床的に重要）、低値（臨床的に重要でない）、正常値、高値（臨床的に重要でない）及び高値（臨床的に重要）に分類し、ベースライン及び最終評価時（WOCF）との間のシフト表を提示した。

- 低値（臨床的に重要）：正常範囲より低値であり、臨床的に重要である基準より低値である。
- 低値（臨床的に重要でない）：正常範囲より低値ではあるが、臨床的に重要である基準より低値ではない。
- 正常値：正常範囲内である。
- 高値（臨床的に重要でない）：正常範囲より高値ではあるが、臨床的に重要である基準より高値ではない。
- 高値（臨床的に重要）：正常範囲より高値であり、臨床的に重要である基準より高値である。

バイタルサイン

バイタルサインについて、ベースライン（治験薬投与前）での測定値及びベースラインから最終評価時までの変化量を記述統計量により提示した。Week 24 におけるバイタルサインの最終評価時（last observation carried forward（LOCF））は、予定外の来院を含め、ベースライン以降の最終観察値と定義した。最終評価時（LOCF）の測定値は要約統計量により提示した。ベースライン値が欠測の場合、ベースラインからの変化量は欠測とした。

その他の安全性項目

携帯型 24 時間血圧モニター（ABPM）を試験期間中行ったが、治験実施計画書ではチラミンを含有する食物の制限は強要しなかった。

評価予定の各時点に心電図を解析し、早期特発性パーキンソン病患者における QT 及び QTc の外れ値及び safinamide と関連する QT 及び QTc 時間延長又は短縮を評価した。また、投与期間中の不整脈やその他の調律異常、伝導異常及び心筋虚血及び梗塞等の臨床的に重要な形態学的

異常も評価した。更に、safinamide の PR 間隔、QRS 及びその他の心電図の間隔に対する影響を評価した。
臨床的に懸念される安全性シグナルを検出し、評価するために、眼科学的検査を解析した。中央判定による臨床的に重要な悪化の発現率を主解析とした。また、中央判定による臨床的に重要な悪化について、発現率の差を分類法により評価した。
身体的検査、神経学的検査及び皮膚科学的検査をベースライン及び Week 24 に収集した。各検査は、ベースライン及び Week 24 のシフト表で解析した。
Epworth Sleepiness Scale（ESS）は、日中の眠気のレベルを被験者が 4 段階評価する 8 項目からなるスコアであり、ベースライン、Week 12 及び Week 24 に収集した。スコア 0 は活動中にうとうとしたり眠ることが決してない状態を示した。スコア 1 はうとうとしたり眠ることがまれにある、スコア 2 は時々ある、スコア 3 はうとうとしたり眠くなることが多い状態を示した。
パーキンソン病に特異的な衝動制御障害の質問票（QUIP）は、特にパーキンソン病患者での衝動制御行動を特定するために設計された自己記入質問書であり、ベースライン、Week 12 及び Week 24 にスコアを回収した。それぞれの質問は、「はい」、「いいえ」及び「回答なし」に分類した。

計画書の重要な改訂

試験の結果に影響を及ぼす重要な改訂はなかった。

2.7.6.32.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.32.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.32-1 に示した。

本試験では合計 871 名をスクリーニングし、192 名（22.0%）がスクリーニング不適格と判断され（うち 146 名（16.8%）は選択／除外基準の不適格）、679 名（78.0%）が safinamide 50 mg 群（227 名）、safinamide 100 mg 群（227 名）及びプラセボ群（225 名）に無作為に割付けられた。Safinamide 50 mg 群の 1 名が無作為化されたものの、治験薬が投与されなかった。Safinamide 50 mg 群の 199 名（87.7%）、safinamide 100 mg 群の 210 名（92.5%）及びプラセボ群の 201 名（89.3%）の合計 610 名（89.8%）が試験を完了した。治験薬投与を中止した被験者で多かった中止理由は、有害事象（20 名（2.9%））、効果不十分（15 名（2.2%））及び「その他」（32 名（4.7%））であった。

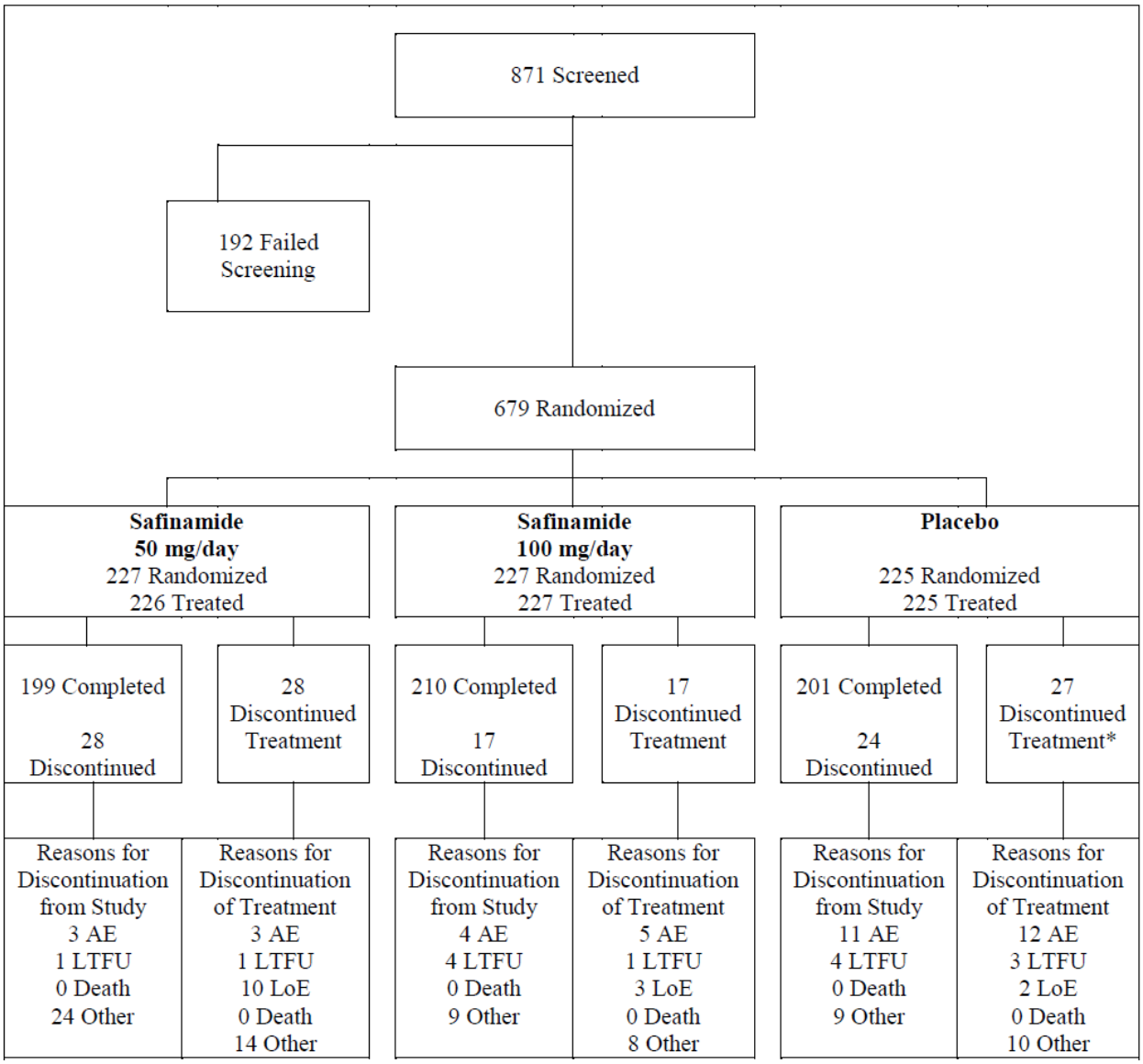


図 2.7.6.32-1 被験者の内訳

Source: CSR Figure 1
Abbreviations: AE, adverse event; LoE, lack of efficacy; LTFU, lost to follow-up.
*Note: Several subjects discontinued treatment but completed the study.

2.7.6.32.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

ITT 集団の被験者背景及び疾患特性を表 2.7.6.32-1 に示した。

表 2.7.6.32-1 被験者背景及び疾患特性（ITT 集団）

Demographic/Baseline Characteristic	Statistics	Safinamide 50 mg/day (n = 227)	Safinamide 100 mg/day (n = 227)	Placebo (n = 225)	p-value[a]
Age (y)	n (missing) Mean ± SD Median Min; Max	227 (0) 60.5 ± 10.2 62.0 34; 80	227 (0) 60.4 ± 9.8 60.0 30; 80	225 (0) 61.2 ± 10.3 63.0 33; 79	0.650
Sex Male Female	n (missing) n (%)	227 (0) 137 (60.4) 90 (39.6)	227 (0) 155 (68.3) 72 (31.7)	225 (0) 133 (59.1) 92 (40.9)	0.085
Ethnicity Hispanic/Latin American Not Hispanic/Latin American	n (missing) n (%)	227 (0) 72 (31.7) 155 (68.3)	227 (0) 69 (30.4) 158 (69.6)	225 (0) 74 (32.9) 151 (67.1)	0.392
Race American Indian or Alaskan Native Black or African American White Asian Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (missing) n (%)	227 (0) 21 (9.3) 1 (0.4) 179 (78.9) 26 (11.5) 0	227 (0) 25 (11.0) 3 (1.3) 175 (77.1) 24 (10.6) 0	225 (0) 33 (14.7) 0 166 (73.8) 26 (11.6) 0	0.116
Region Asia East Europe West Europe Latin America North America	n (missing) n (%)	227 (0) 25 (11.0) 47 (20.7) 56 (24.7) 67 (29.5) 32 (14.1)	227 (0) 24 (10.6) 48 (21.1) 56 (24.7) 67 (29.5) 32 (14.1)	225 (0) 24 (10.7) 48 (21.3) 56 (24.9) 66 (29.3) 31 (13.8)	1.000
Height (cm)	n (missing) Mean ±SD Median Min; Max	226 (1) 167.0 ± 10.0 167.0 138; 191	226 (1) 168.8 ± 10.4 169.0 144; 200	224 (1) 167.0 ± 10.9 166.0 140; 195	0.079
Weight (kg)	n (missing) Mean ±SD Median Min; Max	225 (2) 74.1 ± 15.5 74.0 39; 120	226 (1) 76.8 ± 15.8 76.0 46; 134	224 (1) 76.1 ± 16.1 75.1 36; 131	0.143
BMI (kg/m^2)	n (missing) Mean ±SD Median Min; Max	225 (2) 26.4 ± 4.5 26.3 16; 43	226 (1) 26.9 ± 4.4 26.4 18; 44	224 (1) 27.2 ± 4.6 27.0 16; 42	0.206

表 2.7.6.32-1 被験者背景及び疾患特性（ITT 集団）（続き）

Demographic/Baseline Characteristic	Statistics	Safinamide 50 mg/day (n = 227)	Safinamide 100 mg/day (n = 227)	Placebo (n = 225)	p-value[a]
Underweight (<18.50)	n (%)	7 (3.1)	2 (0.9)	4 (1.8)	0.395
Normal (18.50 – 24.99)		73 (32.4)	83 (36.7)	67 (29.9)	
Overweight (25.00 – 29.99)		102 (45.3)	90 (39.8)	100 (44.6)	
Obese (≥ 30.00)		43 (19.1)	51 (22.6)	53 (23.7)	
Formal Education	n (missing)	221 (6)	222 (5)	214 (11)	0.698
1-8 years	n (%)	45 (20.4)	50 (22.5)	47 (22.0)	
9-16 years		143 (64.7)	124 (55.9)	131 (61.2)	
>16 years		33 (14.9)	48 (21.6)	36 (16.8)	
Ever Smoked	n (missing)	227 (0)	227 (0)	225 (0)	0.313
No	n (%)	146 (64.3)	152 (67.0)	159 (70.7)	
Yes		81 (35.7)	75 (33.0)	66 (29.3)	
Current smoker					
No		62 (76.5)	58 (77.3)	52 (78.8)	
Yes		19 (23.5)	17 (22.7)	14 (21.2)	
Dopamine Agonist	n (missing)	226 (1)	227 (0)	224 (1)	0.360
Pramipexole	n (%)	124 (54.9)	124 (54.6)	127 (56.7)	
Ropinirole		73 (32.3)	73 (32.2)	64 (28.6)	
Rotigotine		5 (2.2)	5 (2.2)	7 (3.1)	
Piribedil		9 (4.0)	6 (2.6)	2 (0.9)	
Bromocriptine		15 (6.6)	19 (8.4)	24 (10.7)	
Other		0	0	0	
UPDRS Section I	n (missing)	226 (1)	227 (0)	225 (0)	0.726
	Mean ±SD	0.89 ± 1.08	0.91 ± 1.11	0.97 ± 1.18	
	Median	1.00	1.00	1.00	
	Min; Max	0.0; 5.0	0.0; 6.0	0.0; 6.0	
UPDRS Section II	n (missing)	226 (1)	227 (0)	224 (1)	0.191
	Mean ±SD	7.38 ± 4.37	6.74 ± 3.79	6.88 ± 4.28	
	Median	7.00	6.00	6.00	
	Min; Max	1.0; 24.0	0.0; 18.0	0.0; 22.0	
UPDRS Section III	n (missing)	226 (1)	227 (0)	225 (0)	**0.034**
	Mean ±SD	20.99 ± 9.54	18.87 ± 8.40	19.84 ± 8.95	
	Median	20.00	17.00	19.00	
	Min; Max	5.0; 61.0	2.0; 47.0	1.0; 61.0	
UPDRS Section IV	n (missing)	226 (1)	227 (0)	225 (0)	0.417
	Mean ±SD	0.92 ± 1.48	0.79 ± 1.24	0.96 ± 1.47	
	Median	0.00	0.00	0.00	
	Min; Max	0.0; 11.0	0.0; 8.0	0.0; 10.0	
Hoehn and Yahr Staging	n (missing)	226 (1)	227 (0)	224 (1)	0.402

表 2.7.6.32-1 被験者背景及び疾患特性（ITT 集団）（続き）

Demographic/Baseline Characteristic	Statistics	Safinamide 50 mg/day (n = 227)	Safinamide 100 mg/day (n = 227)	Placebo (n = 225)	p-value[a]
	Mean ± SD	1.83 ± 0.59	1.77 ± 0.56	1.79 ± 0.56	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min; Max	1.0; 3.0	1.0; 3.0	1.0; 3.0	
MMSE	n (missing)	226 (1)	227 (0)	225 (0)	0.503
	Mean ± SD	28.72 ± 1.61	28.86 ± 1.45	28.72 ± 1.55	
	Median	29.00	29.00	29.00	
	Min; Max	24.0; 30.0	24.0; 30.0	22.0; 30.0	
GRID-HAM-D-17	n (missing)	226 (1)	227 (0)	225 (0)	0.666
	Mean ± SD	3.33 ± 3.25	3.11 ± 2.62	3.13 ± 2.93	
	Median	3.00	3.00	2.00	
	Min; Max	0.0; 17.0	0.0; 16.0	0.0; 12.0	
CGI-S	n (missing)	222 (5)	225 (2)	224 (1)	0.150
Normal/not at all ill	n (%)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
Borderline ill		16 (7.2)	19 (8.4)	25 (11.2)	
Mildly ill		131 (59.0)	145 (64.4)	137 (61.2)	
Moderately ill		67 (30.2)	56 (24.9)	58 (25.9)	
Markedly ill		7 (3.2)	5 (2.2)	2 (0.9)	
Severely ill		0	0	1 (0.4)	

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

2.7.6.32.2.3 治験薬への曝露

安全性解析対象集団の治験薬の曝露量を表 2.7.6.32-2 に示した。

表 2.7.6.32-2 治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）

Variable	Statistics	Safinamide 50 mg/day (n = 226)	Safinamide 100 mg/day (n = 227)	Placebo (n = 225)	Total (n = 678)
Duration of Treatment (days)	n (missing)	225 (1)	227 (0)	225 (0)	677 (1)
	Mean (SD)	163.5 ± 27.6	167.3 ± 23.4	162.4 ± 35.1	164.4 ± 29.1
	Median	169.0	170.0	169.0	169.0
	Min–Max	27–216	14–264	16–302	14–302
Exposure[a] (mg)	n (missing)	225 (1)	227 (0)	225 (0)	677 (1)
	Mean (SD)	8050.7 ± 1472.3	16466.3 ± 2615.9	0.9 ± 13.3	8197.1 ± 6952.3
	Median	8450.0	16950.0	0.0	8450.0
	Min–Max	950–9750	800–22000	0–200	0–22000

Source: CSR Table 37
Abbreviation: SD: standard deviation.
a Baseline to Week 24

2.7.6.32.3 有効性の評価

2.7.6.32.3.1 主要評価項目

主要評価項目である Week 24 の UPDRS Part III スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.32-3 に示した。

Week 24 の UPDRS Part III スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、safinamide の 2 群（safinamide 100 mg 群が-1.96 ± 5.53、safinamide 50 mg 群が-1.95 ± 7.35）でプラセボ群（-1.10 ± 6.17）よりも減少が大きかった。Safinamide 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差（標準誤差）は、safinamide 100 mg 群が-1.04（0.58）、safinamide 50 mg 群が-0.65（0.58）であり、safinamide により運動症状が大きく改善することが示された。Week 24 の UPDRS Part III スコア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 100 mg 群とプラセボ群間の差は、統計学的に有意ではなかったが、ほぼ 5%（p 値）に近い値であった（最小二乗平均値の差 = -1.04、p = 0.073）。Safinamide 50 mg 群とプラセボ群間の差は統計学的に有意ではなかった（最小二乗平均値の差 = -0.65、p = 0.259）。

表 2.7.6.32-3 主要評価項目：Week 24 の UPDRS Part III スコア及びベースラインからの変化の比較（ANCOVA（LOCF））

		Safinamide 50 mg/day (n = 227)		Safinamide 100 mg/day (n = 227)		Placebo (n = 225)	
Timepoint	**Statistics**	**Value**	**Change**	**Value**	**Change**	**Value**	**Change**
ITT Population							
Baseline	n (missing)	227 (0)		227 (0)		225 (0)	
	Mean ± SD	20.99 ± 9.52		18.87 ± 8.40		19.84 ± 8.95	
	Median	20.00		17.00		19.00	
	Min; Max	5.0; 61.0		2.0; 47.0		1.0; 61.0	
Week 24	n (missing)	227 (0)	227 (0)	227 (0)	227 (0)	225 (0)	225 (0)
	Mean ± SD	19.04 ± 10.30	–1.95 ± 7.35	16.92 ± 8.84	–1.96 ± 5.53	18.74 ± 9.76	–1.10 ± 6.17
	Median	17.00	–2.00	16.00	–1.00	18.00	–1.00
	Min; Max	2.0; 62.0	-32.0; 35.0	0.0; 50.0	–17.0; 13.0	1.0; 67.0	–18.0; 19.0
	LS Mean (SE)		–1.60 (0.42)		–1.98 (0.42)		–0.95 (0.42)
	LS Diff vs. Placebo (SE)		–0.65 (0.58)		–1.04 (0.58)		
	95% CI of LS Diff		(–1.79, 0.48)		(–2.17, 0.10)		
	p-value vs. Placebo		0.259		0.073		
DA-Agonist Monotherapy Population							
Baseline	n (missing)	223		221		222	
	Mean ± SD	20.81 ± 9.43		18.94 ± 8.50		19.8 ± 8.99	
	Median	19.0		17.0		10.9	
	Min; Max	5.0; 61.0		2.0; 47.0		1.0; 61.0	
Week 24	n (missing)	223	223	221	221	222	222
	Mean ± SD	18.88 ± 10.25	–1.93 ± 7.41	16.87 ± 8.91	–2.06 ± 5.46	18.79 ± 9.81	–1.04 ± 6.18
	Median	17.00	-2.00	16.00	-1.00	18.00	-1.0
	Min; Max	2.0;62.0	–32; 35.0	0.0; 50.0	–17; 13.0	1.0; 67.0	–18; 19.0
	LS Mean (SE)		–1.59 (0.42)		–2.09 (0.42)		–0.89 (0.42)
	LS Diff vs Placebo (SE)		–0.70 (0.58)		–1.20 (0.58)		
	95% CI of LS Diff		–1.85 (0.44)		–2.35; -0.16		
	p-value vs Placebo		0.2280		**0.0396**		

Source: CSR Table 18
Abbreviations: ANCOVA, Analysis of Covariance; CI, confidence interval; DA, dopamine agonist; ITT, Intention to Treat; LOCF, Last Observation Carried Forward; LS, Least squares; SD, Standard deviation; SE, Standard error; UPDRS III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Section III.
The parametric ANCOVA model is based on the change from Baseline to endpoint with fixed effects for treatment and region and Baseline value as covariate.
All p-values, LS means, and confidence intervals are calculated from the ANCOVA model.

2.7.6.32.4 安全性の評価

2.7.6.32.4.1 有害事象

治療下で発現した有害事象は、治験薬の投与開始日以降に発現した事象、又は治験薬の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と定義した。

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。

治験薬との因果関係は「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」又は「不明」と判断された有害事象を因果関係を否定できない有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.32-4 に示した。

表 2.7.6.32-4 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Safinamide 50 mg/day (n = 226)	Safinamide 100 mg/day (n = 227)	Placebo (n = 225)	p-value[a]
Subjects with Any TEAEs (n [%])	150 (66.4)	155 (68.3)	163 (72.4)	0.359
No. of TEAEs (n)	559	495	596	—
Subjects with Any Predose AEs (n [%])	31 (13.7)	30 (13.2)	39 (17.3)	0.403
No. of Predose AEs (n)	52	47	60	—
Subjects with Study Drug-Related TEAEs (n [%])	67 (29.6)	70 (30.8)	75 (33.3)	0.696
No. of Study Drug-Related TEAEs (n)	154	162	182	—
Subjects with SAEs (n [%])	9 (4.0)	8 (3.5)	5 (2.2)	0.610
No. of SAEs (n)	12	12	6	—
Subjects Who Discontinued Treatment due to an AE (n [%])	3 (1.3)	5 (2.2)	12 (5.3)	0.036
Subjects Who Died (n [%])	0	0	0	—

Source: CSR Table 38
Abbreviations: AE, adverse event; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
a Treatments were compared by using the Fisher exact test for comparing the percentages of subjects in the 50- and 100-mg/day safinamide groups and the placebo groups.

2.7.6.32.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.32-7 に、程度別有害事象の要約を表 2.7.6.32-8 に、因果関係別有害事象の要約を表 2.7.6.32-9 に示した。

2.7.6.32.4.1.2 死亡

本試験では死亡は認められなかった。

2.7.6.32.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.32-5 に示した。

表 2.7.6.32-5 重篤な有害事象

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	5 (2.2)	9 (4.0)	8 (3.5)
心臓障害	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
心房細動	1 (0.4)	1 (0.4)	0
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0
心室性頻脈	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
十二指腸ポリープ	0	1 (0.4)	0
胃腸出血	0	0	1 (0.4)
鼡径ヘルニア	0	1 (0.4)	0
壊死性大腸炎	1 (0.4)	0	0
腹膜炎	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	2 (0.9)
脳振盪	0	1 (0.4)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)
関節損傷	0	0	1 (0.4)
眼障害	0	0	2 (0.9)
白内障	0	0	1 (0.4)
緑内障	0	0	1 (0.4)
黄斑浮腫	0	0	1 (0.4)
黄斑症	0	0	1 (0.4)
眼血管障害	0	0	1 (0.4)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
関節炎	1 (0.4)	0	0
変形性関節症	0	1 (0.4)	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）	1 (0.4)	0	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.4)	0	0
皮膚癌	0	0	1 (0.4)
神経系障害	0	2 (0.9)	0
浮動性めまい	0	1 (0.4)	0
失神寸前の状態	0	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)
メニエール病	0	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	0	1 (0.4)	0
歩行障害	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	0
気管気管支炎	0	1 (0.4)	0
臨床検査	0	1 (0.4)	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.4)	0
精神障害	1 (0.4)	0	0
自殺企図	1 (0.4)	0	0

Source: CSR Table 15.3.12
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.32.4.1.4 有害事象による中止

中止に至った有害事象を表 2.7.6.32-6 に示した。

表 2.7.6.32-6 中止に至った有害事象

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	12 (5.3)	3 (1.3)	5 (2.2)
精神障害	6 (2.7)	0	0
不安	1 (0.4)	0	0
幻覚	1 (0.4)	0	0
衝動制御障害	1 (0.4)	0	0
不眠症	1 (0.4)	0	0
リビドー減退	1 (0.4)	0	0
神経過敏	1 (0.4)	0	0
自殺企図	1 (0.4)	0	0
臨床検査	2 (0.9)	2 (0.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.4)	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
線維筋痛	1 (0.4)	0	0
関節腫脹	1 (0.4)	0	0
筋痙縮	0	1 (0.4)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.4)
眼障害	2 (0.9)	0	1 (0.4)
白内障	0	0	1 (0.4)
複視	1 (0.4)	0	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.4)
黄斑症	0	0	1 (0.4)
眼血管障害	0	0	1 (0.4)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (0.4)
霧視	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	2 (0.9)	1 (0.4)	0
上腹部痛	1 (0.4)	0	0
悪心	0	1 (0.4)	0
壊死性大腸炎	1 (0.4)	0	0
神経系障害	2 (0.9)	1 (0.4)	0
振戦	1 (0.4)	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0	0
心臓障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0
心室性頻脈	0	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
回転性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2.7.6.32-6 中止に至った有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
全身障害および投与局所様態 疲労	1 (0.4) 1 (0.4)	0 0	0 0
感染症および寄生虫症 鼻炎	0 0	0 0	1 (0.4) 1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害 紅斑性皮疹	0 0	0 0	1 (0.4) 1 (0.4)

Source: CSR Table 15.3.13
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.32.4.2 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質（VLDL）、CK
- 尿検査：pH、尿比重、尿蛋白、尿糖、ケトン体、潜血、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。臨床的に重要な血液学的検査の変動は Hb でのみ認められ、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）であり、3 群間で発現率は同程度であった。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 1 名ないし 2 名のみであった。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、AST、ALT、γ-GTP 及び CK に認められた。3 群間で異常変動の発現率は同程度であった。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。3 群間で異常変動の発現率は同程度であった。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。

2.7.6.32.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.32.4.3.1 バイタルサイン

バイタルサインの結果から、血圧（起立性変化を含む）、脈拍数、呼吸数、体温及び体重に対する safinamide の臨床的に重要な影響は示されなかった。ベースラインから治験薬初回投与後 5 時間及び Week 24／最終評価時までの、仰臥位の収縮期血圧及び拡張期血圧及び脈拍数の平均変化量は、3 群

で同程度であった。また、試験期間中にバイタルサインが臨床的に注目すべき値となった被験者の割合は小さく、投与に関連する差は認められなかった。

2.7.6.32.4.3.2 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り、Week 24／最終評価時が異常変動した被験者の割合は、いずれの群でも小さかった。投与群間で異常変動に意味のある違いは認められず、この結果から懸念される傾向は示唆されなかった。

神経学的検査では、Week 24 の評価で新規に異常が認められた被験者数は、各群で 0～5 名（0%～2%）であった。ベースラインで正常であり、Week 24 が異常変動した神経学的検査で発現率の高かった（6%～12%）ものは、歩行、上肢緊張、下肢緊張であった。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。

ベースラインの皮膚科学的検査が正常であり、Week 24 に異常となった被験者は 3%～4%のみであった。皮膚科学的検査が異常となった被験者の割合は、投与群間で同程度であった。

2.7.6.32.4.3.3 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投与群間で同程度であった。

個別の心電図異常が認められた被験者の割合も投与群間で同程度であった。

2.7.6.32.4.3.4 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、Humprey apparatus）、OCT（選択された被験者のみ）等の眼科学的検査の結果、眼機能に対する safinamide の影響は認められなかった。

2.7.6.32.5 まとめ

- 有効性の主要評価項目の結果から、Week 24 の UPDRS Part III スコアのベースラインからの変化量の safinamide 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差（標準誤差）は、safinamide 100 mg 群が-1.04（0.58）、safinamide 50 mg 群が-0.65（0.58）であり、safinamide により運動症状が大きく改善することが示された。Week 24 の UPDRS Part III スコア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）は、safinamide 100 mg 群とプラセボ群間の差は、統計学的に有意ではなかったが、ほぼ 5%（p 値）に近い値であった（$p = 0.073$）。safinamide 50 mg 群とプラセボ群間の差は統計学的に有意ではなかった（$p = 0.259$）。
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現率は 3 群間で有意な差はなかったが、中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群の方が safinamide の 2 群よりも高かった。
- 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に関して、safinamide 投与と関連性のある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の間に関連性は認められなかった。
- 全体として、単剤のドパミンアゴニストを投与している早期特発性パーキンソン病患者に対して、safinamide 50 mg/日及び 100 mg/日投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.32.6 付録

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	163 (72.4)	150 (66.4)	155 (68.3)
神経系障害	60 (26.7)	50 (22.1)	55 (24.2)
浮動性めまい	15 (6.7)	18 (8.0)	14 (6.2)
傾眠	18 (8.0)	17 (7.5)	11 (4.8)
頭痛	14 (6.2)	13 (5.8)	13 (5.7)
振戦	9 (4.0)	6 (2.7)	2 (0.9)
錯感覚	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)
過眠症	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)
感覚鈍麻	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
緊張性頭痛	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
灼熱感	3 (1.3)	0	1 (0.4)
パーキンソン病	3 (1.3)	0	1 (0.4)
味覚異常	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
ジストニー	0	1 (0.4)	2 (0.9)
記憶障害	0	1 (0.4)	2 (0.9)
下肢静止不能症候群	0	2 (0.9)	1 (0.4)
坐骨神経痛	0	1 (0.4)	2 (0.9)
片頭痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)
神経根障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
失神	1 (0.4)	0	1 (0.4)
視野欠損	0	2 (0.9)	0
運動緩慢	1 (0.4)	0	0
協調運動異常	0	1 (0.4)	0
片側頭痛	0	0	1 (0.4)
平衡障害	0	1 (0.4)	0
手根管症候群	0	1 (0.4)	0
頚髄神経根痛	0	0	1 (0.4)
頚腕症候群	1 (0.4)	0	0
認知障害	1 (0.4)	0	0
痙攣	0	1 (0.4)	0
注意力障害	0	0	1 (0.4)
体位性めまい	0	1 (0.4)	0
異常感覚	1 (0.4)	0	0
構語障害	1 (0.4)	0	0
頭部不快感	0	1 (0.4)	0
反射減弱	0	1 (0.4)	0
嗜眠	1 (0.4)	0	0
腰髄神経根障害	0	1 (0.4)	0
運動機能障害	0	0	1 (0.4)
不随意性筋収縮	1 (0.4)	0	0
眼振	0	0	1 (0.4)
パーキンソン病安静時振戦	0	0	1 (0.4)
パーキンソニズム	1 (0.4)	0	0
失神寸前の状態	0	1 (0.4)	0
精神運動亢進	0	1 (0.4)	0
神経根痛	0	1 (0.4)	0
神経根炎	0	0	1 (0.4)
鎮静	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	53 (23.6)	44 (19.5)	43 (18.9)
悪心	15 (6.7)	13 (5.8)	22 (9.7)
下痢	7 (3.1)	9 (4.0)	6 (2.6)

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
便秘	9 (4.0)	5 (2.2)	3 (1.3)
消化不良	8 (3.6)	3 (1.3)	6 (2.6)
上腹部痛	6 (2.7)	3 (1.3)	3 (1.3)
口内乾燥	5 (2.2)	3 (1.3)	3 (1.3)
嘔吐	3 (1.3)	1 (0.4)	5 (2.2)
腹痛	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)
胃炎	3 (1.3)	0	3 (1.3)
歯痛	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
腹部膨満	0	1 (0.4)	3 (1.3)
腹部不快感	0	2 (0.9)	1 (0.4)
齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
鼓腸	1 (0.4)	2 (0.9)	0
結腸ポリープ	1 (0.4)	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.4)	1 (0.4)
歯肉痛	0	0	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.4)	0
憩室	1 (0.4)	0	0
十二指腸ポリープ	0	1 (0.4)	0
食中毒	0	1 (0.4)	0
排便回数増加	1 (0.4)	0	0
胃腸出血	0	0	1 (0.4)
痔核	0	1 (0.4)	0
壊死性大腸炎	1 (0.4)	0	0
腹膜炎	1 (0.4)	0	0
レッチング	0	1 (0.4)	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0
歯の磨耗	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	51 (22.7)	53 (23.5)	36 (15.9)
鼻咽頭炎	7 (3.1)	13 (5.8)	4 (1.8)
尿路感染	6 (2.7)	11 (4.9)	6 (2.6)
インフルエンザ	7 (3.1)	7 (3.1)	4 (1.8)
上気道感染	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.8)
咽頭炎	4 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.3)
爪真菌症	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.3)
膀胱炎	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
足部白癬	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
喉頭炎	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻炎	0	1 (0.4)	3 (1.3)
胃腸炎	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
副鼻腔炎	3 (1.3)	1 (0.4)	0
気管支炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0
歯感染	1 (0.4)	2 (0.9)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)
中耳炎	0	0	2 (0.9)
扁桃炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
歯膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)
熱帯性好酸球増加症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
急性扁桃炎	0	1 (0.4)	0
無症候性細菌尿	1 (0.4)	0	0
カンジダ症	1 (0.4)	0	0
カンジダ尿	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
蜂巣炎	0	1 (0.4)	0
感染性結膜炎	1 (0.4)	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.4)	0	0
感染性湿疹	0	0	1 (0.4)
眼瞼感染	1 (0.4)	0	0
毛包炎	0	1 (0.4)	0
感染性皮脂嚢腫	1 (0.4)	0	0
大葉性肺炎	0	1 (0.4)	0
限局性感染	1 (0.4)	0	0
爪囲炎	1 (0.4)	0	0
肺炎	1 (0.4)	0	0
サルモネラ症	1 (0.4)	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.4)	0
気管気管支炎	0	1 (0.4)	0
腸チフス熱	0	1 (0.4)	0
ウイルス感染	1 (0.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	47 (20.9)	40 (17.7)	40 (17.6)
背部痛	18 (8.0)	11 (4.9)	11 (4.8)
関節痛	6 (2.7)	12 (5.3)	9 (4.0)
四肢痛	5 (2.2)	6 (2.7)	5 (2.2)
筋痙縮	5 (2.2)	5 (2.2)	4 (1.8)
変形性関節症	3 (1.3)	4 (1.8)	2 (0.9)
筋骨格痛	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (2.2)
関節腫脹	6 (2.7)	0	0
筋肉痛	2 (0.9)	0	4 (1.8)
頚部痛	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)
腱炎	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
関節炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0
筋力低下	2 (0.9)	1 (0.4)	0
線維筋痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)
筋緊張	1 (0.4)	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.9)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	0	2 (0.9)	0
腋窩腫瘤	0	1 (0.4)	0
滑液包炎	0	0	1 (0.4)
四肢不快感	0	1 (0.4)	0
筋攣縮	0	0	1 (0.4)
骨炎	0	1 (0.4)	0
骨減少症	1 (0.4)	0	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.4)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.4)	0	0
仙腸骨炎	0	1 (0.4)	0
重感	0	1 (0.4)	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.4)	0
交感神経性後頚部症候群	1 (0.4)	0	0
滑液嚢腫	0	1 (0.4)	0
滑膜炎	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	32 (14.2)	31 (13.7)	24 (10.6)
不眠症	9 (4.0)	10 (4.4)	8 (3.5)
うつ病	7 (3.1)	9 (4.0)	2 (0.9)
不安	6 (2.7)	6 (2.7)	3 (1.3)
異常な夢	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
錯乱状態	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
抑うつ気分	0	0	3 (1.3)
幻覚	1 (0.4)	2 (0.9)	0
中期不眠症	2 (0.9)	1 (0.4)	0
幻視	1 (0.4)	0	1 (0.4)
錯覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0
リビドー減退	2 (0.9)	0	0
精神障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
睡眠障害	2 (0.9)	0	0
ねごと	0	2 (0.9)	0
早朝覚醒型不眠症	0	2 (0.9)	0
感情不安定	0	0	1 (0.4)
不安障害	1 (0.4)	0	0
強迫行為	0	0	1 (0.4)
譫妄	0	1 (0.4)	0
失見当識	0	1 (0.4)	0
ディスフェミア	0	0	1 (0.4)
衝動制御障害	1 (0.4)	0	0
衝動行為	1 (0.4)	0	0
神経過敏	1 (0.4)	0	0
悪夢	0	1 (0.4)	0
強迫性障害	1 (0.4)	0	0
パニック発作	0	1 (0.4)	0
妄想症	0	1 (0.4)	0
早漏	0	0	1 (0.4)
社会恐怖症	0	0	1 (0.4)
自殺念慮	0	0	1 (0.4)
自殺企図	1 (0.4)	0	0
全身障害および投与局所様態	34 (15.1)	26 (11.5)	23 (10.1)
末梢性浮腫	10 (4.4)	7 (3.1)	6 (2.6)
疲労	6 (2.7)	7 (3.1)	7 (3.1)
無力症	6 (2.7)	3 (1.3)	4 (1.8)
発熱	4 (1.8)	2 (0.9)	0
歩行障害	0	3 (1.3)	1 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	3 (1.3)	0
胸部不快感	2 (0.9)	0	1 (0.4)
倦怠感	1 (0.4)	2 (0.9)	0
疼痛	2 (0.9)	0	1 (0.4)
胸痛	0	2 (0.9)	0
熱感	0	0	2 (0.9)
悪寒	1 (0.4)	0	0
医療機器破損	1 (0.4)	0	0
びくびく感	0	1 (0.4)	0
全身健康状態低下	0	0	1 (0.4)
炎症	1 (0.4)	0	0
易刺激性	1 (0.4)	0	0
微石症	0	0	1 (0.4)
乾燥症	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	20 (8.9)	24 (10.6)	23 (10.1)
白内障	4 (1.8)	2 (0.9)	5 (2.2)
結膜炎	0	1 (0.4)	5 (2.2)
複視	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
緑内障	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
暗点	0	2 (0.9)	2 (0.9)
黄斑症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
眼瞼炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0
眼の障害	1 (0.4)	0	2 (0.9)
流涙増加	1 (0.4)	0	2 (0.9)
羞明	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
眼痛	0	2 (0.9)	0
眼の異物感	0	1 (0.4)	1 (0.4)
眼瞼痙攣	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0
眼出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
眼瞼浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.4)
角膜炎	0	0	2 (0.9)
霧視	2 (0.9)	0	0
視力低下	1 (0.4)	0	1 (0.4)
結膜出血	0	1 (0.4)	0
閉塞隅角緑内障	0	0	1 (0.4)
嚢下白内障	0	1 (0.4)	0
霰粒腫	0	1 (0.4)	0
眼運動障害	0	0	1 (0.4)
眼そう痒症	0	0	1 (0.4)
乾性角結膜炎	0	0	1 (0.4)
黄斑変性	1 (0.4)	0	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.4)
夜盲	0	1 (0.4)	0
眼血管障害	0	0	1 (0.4)
開放隅角緑内障	0	0	1 (0.4)
視神経乳頭出血	0	1 (0.4)	0
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (0.4)
光視症	0	1 (0.4)	0
後嚢部混濁	0	1 (0.4)	0
網膜障害	0	0	1 (0.4)
網膜出血	1 (0.4)	0	0
閃輝暗点	0	0	1 (0.4)
視力障害	0	0	1 (0.4)
臨床検査	21 (9.3)	25 (11.1)	18 (7.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (2.7)	6 (2.7)	2 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (0.9)
体重増加	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)
血中コレステロール増加	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
心電図ＱＴ延長	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
尿中結晶陽性	1 (0.4)	2 (0.9)	0
血中重炭酸塩増加	2 (0.9)	0	1 (0.4)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.4)	2 (0.9)	0
血中クレアチニン増加	0	2 (0.9)	0
血中ブドウ糖増加	0	2 (0.9)	0

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
血中尿素増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ヘマトクリット減少	0	0	2 (0.9)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0	1 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.9)	0	0
体重減少	0	2 (0.9)	0
細菌検査	0	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中カルシウム減少	0	1 (0.4)	0
血中クレアチン増加	0	1 (0.4)	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.4)
血圧低下	1 (0.4)	0	0
血中テストステロン減少	0	0	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0
尿中血陽性	0	1 (0.4)	0
心臓負荷試験異常	0	0	1 (0.4)
眼底検査異常	0	0	1 (0.4)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.4)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	0
単球数減少	1 (0.4)	0	0
好中球数増加	0	1 (0.4)	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (0.4)	0
便潜血陽性	0	0	1 (0.4)
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)
尿検査異常	0	1 (0.4)	0
尿中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0
超低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	0
視野検査異常	1 (0.4)	0	0
ビタミンD減少	0	0	1 (0.4)
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	17 (7.6)	17 (7.5)	14 (6.2)
転倒	9 (4.0)	5 (2.2)	3 (1.3)
挫傷	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
節足動物咬傷	4 (1.8)	1 (0.4)	0
関節損傷	0	2 (0.9)	2 (0.9)
頭部損傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)
損傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)
関節捻挫	1 (0.4)	0	1 (0.4)
四肢損傷	0	2 (0.9)	0
皮膚裂傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)
熱傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0
歯牙破折	1 (0.4)	1 (0.4)	0
節足動物刺傷	0	1 (0.4)	0
脳振盪	0	1 (0.4)	0
擦過傷	0	1 (0.4)	0
脂肪塞栓症	0	1 (0.4)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)
裂傷	0	1 (0.4)	0
靭帯断裂	0	0	1 (0.4)
半月板障害	0	1 (0.4)	0
筋損傷	0	0	1 (0.4)
筋断裂	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
筋挫傷	0	0	1 (0.4)
肋骨骨折	0	0	1 (0.4)
脊柱損傷	0	1 (0.4)	0
眼の擦過傷	0	1 (0.4)	0
腱断裂	0	1 (0.4)	0
外傷性血腫	0	1 (0.4)	0
ワクチン接種合併症	0	0	1 (0.4)
むち打ち損傷	0	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	17 (7.6)	11 (4.9)	17 (7.5)
日光性角化症	2 (0.9)	3 (1.3)	0
過角化	2 (0.9)	0	3 (1.3)
脂漏性皮膚炎	3 (1.3)	0	1 (0.4)
黒子	0	2 (0.9)	1 (0.4)
全身性そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
脱毛症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
接触性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
貨幣状湿疹	0	0	2 (0.9)
間擦疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)
発疹	0	1 (0.4)	1 (0.4)
前癌性皮膚病変	1 (0.4)	0	0
うっ滞性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.4)
皮膚症	0	1 (0.4)	0
紅斑	0	0	1 (0.4)
環状紅斑	0	0	1 (0.4)
扁平苔癬	1 (0.4)	0	0
メラノーシス	0	0	1 (0.4)
爪の障害	1 (0.4)	0	0
寝汗	0	0	1 (0.4)
光線過敏性反応	0	0	1 (0.4)
色素沈着障害	1 (0.4)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.4)	0
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0	0
瘢痕	0	0	1 (0.4)
脂漏	0	1 (0.4)	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0
皮膚病変	0	0	1 (0.4)
尋常性白斑	1 (0.4)	0	0
乾皮症	0	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (6.2)	14 (6.2)	12 (5.3)
咳嗽	4 (1.8)	8 (3.5)	5 (2.2)
呼吸困難	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)
喘息	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
発声障害	0	3 (1.3)	0
しゃっくり	0	1 (0.4)	2 (0.9)
湿性咳嗽	2 (0.9)	0	0
口腔咽頭痛	0	2 (0.9)	0
肺高血圧症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
気管支痙攣	0	0	1 (0.4)
鼻出血	0	1 (0.4)	0
口腔咽頭水疱形成	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.4)
鼻漏	0	1 (0.4)	0
いびき	1 (0.4)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.4)	0	0
上気道の炎症	1 (0.4)	0	0
喘鳴	0	0	1 (0.4)
血管障害	14 (6.2)	9 (4.0)	16 (7.0)
高血圧	5 (2.2)	3 (1.3)	10 (4.4)
低血圧	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)
起立性低血圧	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
血栓性静脈炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
静脈瘤	0	1 (0.4)	1 (0.4)
動脈攣縮	0	0	1 (0.4)
血圧変動	1 (0.4)	0	0
本態性高血圧症	1 (0.4)	0	0
潮紅	1 (0.4)	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.4)
静脈炎	1 (0.4)	0	0
静脈不全	1 (0.4)	0	0
心臓障害	11 (4.9)	10 (4.4)	6 (2.6)
心房細動	3 (1.3)	2 (0.9)	0
第一度房室ブロック	0	1 (0.4)	2 (0.9)
右脚ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
動悸	3 (1.3)	0	0
期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0
頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)
心不快感	1 (0.4)	0	0
狭心症	0	0	1 (0.4)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)
不整脈	0	1 (0.4)	0
心房粗動	1 (0.4)	0	0
房室ブロック	0	1 (0.4)	0
第二度房室ブロック	0	0	1 (0.4)
二束ブロック	1 (0.4)	0	0
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0
心筋虚血	0	1 (0.4)	0
洞性頻脈	1 (0.4)	0	0
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	0
心室性頻脈	0	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	6 (2.7)	9 (4.0)	9 (4.0)
食欲減退	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.8)
食欲亢進	0	3 (1.3)	1 (0.4)
高コレステロール血症	2 (0.9)	0	1 (0.4)
高血糖	0	2 (0.9)	1 (0.4)
高トリグリセリド血症	0	2 (0.9)	1 (0.4)
高脂血症	2 (0.9)	0	0
糖尿病	1 (0.4)	0	0
過食	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	8 (3.6)	11 (4.9)	2 (0.9)
排尿困難	0	3 (1.3)	1 (0.4)
尿失禁	2 (0.9)	2 (0.9)	0

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
血尿	1 (0.4)	2 (0.9)	0
尿意切迫	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎結石症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
頻尿	0	2 (0.9)	0
多尿	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎嚢胞	2 (0.9)	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.4)	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.4)
蛋白尿	0	1 (0.4)	0
腎仙痛	1 (0.4)	0	0
尿閉	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	6 (2.7)	6 (2.7)	8 (3.5)
回転性めまい	2 (0.9)	5 (2.2)	4 (1.8)
耳痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.4)	0	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0
片耳難聴	0	0	1 (0.4)
耳そう痒症	0	0	1 (0.4)
耳管機能障害	1 (0.4)	0	0
メニエール病	0	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）	6 (2.7)	3 (1.3)	4 (1.8)
基底細胞癌	1 (0.4)	2 (0.9)	0
メラノサイト性母斑	3 (1.3)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	0	0	2 (0.9)
前立腺癌	1 (0.4)	0	0
眼の母斑	0	1 (0.4)	0
脂肪腫	0	1 (0.4)	0
皮膚癌	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)
勃起不全	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
無月経	0	1 (0.4)	0
乳房痛	1 (0.4)	0	0
射精障害	0	1 (0.4)	0
精巣上体炎	0	0	1 (0.4)
前立腺腫大	0	0	1 (0.4)
腟の炎症	0	1 (0.4)	0
外陰腟乾燥	1 (0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)
好酸球増加症	2 (0.9)	0	1 (0.4)
貧血	0	2 (0.9)	0
出血性貧血	0	0	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.4)	0
白血球減少症	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	1 (0.4)
好中球減少症	1 (0.4)	0	0
内分泌障害	1 (0.4)	2 (0.9)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
エストロゲン欠乏症	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 226）	100 mg 群 （N = 227）
	n (%)	n (%)	n (%)
免疫系障害	0	1 (0.4)	2 (0.9)
薬物過敏症	0	0	1 (0.4)
家塵アレルギー	0	1 (0.4)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)
異形成母斑症候群	0	0	1 (0.4)
先天性母斑	1 (0.4)	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (0.9)
胆石症	0	0	1 (0.4)
脂肪肝	0	0	1 (0.4)
社会環境	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ギャンブル	0	1 (0.4)	0
身体的暴行	0	0	1 (0.4)
外科および内科処置	0	0	1 (0.4)
抜歯	0	0	1 (0.4)

Source: CSR Table 15.3.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 225)			safinamide					
				50 mg 群 (N = 226)			100 mg 群 (N = 227)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	153 (68.0)	56 (24.9)	8 (3.6)	137 (60.6)	52 (23.0)	11 (4.9)	135 (59.5)	46 (20.3)	6 (2.6)
神経系障害	56 (24.9)	8 (3.6)	2 (0.9)	42 (18.6)	12 (5.3)	5 (2.2)	43 (18.9)	14 (6.2)	1 (0.4)
浮動性めまい	14 (6.2)	1 (0.4)	0	15 (6.6)	2 (0.9)	2 (0.9)	12 (5.3)	2 (0.9)	0
傾眠	15 (6.7)	4 (1.8)	1 (0.4)	13 (5.8)	4 (1.8)	0	8 (3.5)	3 (1.3)	0
頭痛	13 (5.8)	0	1 (0.4)	11 (4.9)	2 (0.9)	0	10 (4.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
振戦	7 (3.1)	2 (0.9)	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0
錯感覚	4 (1.8)	0	0	5 (2.2)	0	0	3 (1.3)	0	0
過眠症	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
感覚鈍麻	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
緊張性頭痛	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
灼熱感	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
パーキンソン病	3 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ジストニー	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
記憶障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
味覚異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
神経根障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
視野欠損	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
失神	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
協調運動異常	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
片側頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
平衡障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
運動緩慢	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頚髄神経根痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
痙攣	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
体位性めまい	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
反射減弱	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腰髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
運動機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼振	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
パーキンソン病安静時振戦	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
神経根痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
神経根炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
鎮静	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
構語障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	46 (20.4)	12 (5.3)	2 (0.9)	33 (14.6)	12 (5.3)	2 (0.9)	34 (15.0)	10 (4.4)	0
悪心	14 (6.2)	3 (1.3)	0	10 (4.4)	3 (1.3)	0	18 (7.9)	5 (2.2)	0
下痢	5 (2.2)	2 (0.9)	0	8 (3.5)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	0	0
消化不良	7 (3.1)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	0	0
便秘	6 (2.7)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
上腹部痛	6 (2.7)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0
口内乾燥	5 (2.2)	0	0	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
嘔吐	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (1.8)	0
腹痛	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
歯痛	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
胃炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
齲歯	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
鼓腸	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
結腸ポリープ	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
十二指腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
痔核	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯の磨耗	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
憩室	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
壊死性大腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	45 (20.0)	10 (4.4)	0	45 (19.9)	8 (3.5)	1 (0.4)	33 (14.5)	3 (1.3)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	6 (2.7)	1 (0.4)	0	13 (5.8)	0	0	4 (1.8)	0	0
尿路感染	6 (2.7)	1 (0.4)	0	10 (4.4)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	0	0
インフルエンザ	5 (2.2)	2 (0.9)	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	0	0
上気道感染	2 (0.9)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	0	0
爪真菌症	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	0	0
咽頭炎	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	0
膀胱炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
足部白癬	4 (1.8)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
喉頭炎	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0
副鼻腔炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
気管支炎	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
帯状疱疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
扁桃炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歯膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
熱帯性好酸球増加症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
カンジダ尿	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
感染性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腸チフス熱	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
無症候性細菌尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性結膜炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮脂嚢腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
サルモネラ症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	38 (16.9)	14 (6.2)	2 (0.9)	29 (12.8)	17 (7.5)	2 (0.9)	29 (12.8)	9 (4.0)	1 (0.4)
背部痛	12 (5.3)	8 (3.6)	1 (0.4)	6 (2.7)	6 (2.7)	0	8 (3.5)	2 (0.9)	0
関節痛	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	10 (4.4)	3 (1.3)	0	7 (3.1)	2 (0.9)	0
四肢痛	3 (1.3)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	4 (1.8)	0	5 (2.2)	0	0
筋痙縮	5 (2.2)	0	0	5 (2.2)	0	0	4 (1.8)	0	0
変形性関節症	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
筋骨格痛	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0
筋肉痛	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
頚部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節腫脹	6 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
関節炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
線維筋痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋緊張	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腋窩腫瘤	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
四肢不快感	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
重感	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
骨減少症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
交感神経性後頚部症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	23 (10.2)	10 (4.4)	1 (0.4)	25 (11.1)	9 (4.0)	1 (0.4)	20 (8.8)	4 (1.8)	0
不眠症	7 (3.1)	2 (0.9)	0	7 (3.1)	2 (0.9)	1 (0.4)	8 (3.5)	0	0
うつ病	6 (2.7)	1 (0.4)	0	6 (2.7)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
不安	4 (1.8)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0	0
異常な夢	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0
錯乱状態	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
幻覚	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
中期不眠症	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ねごと	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
幻視	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
錯覚	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
リビドー減退	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
強迫行為	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
譫妄	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ディスフェミア	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
悪夢	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
妄想症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
早漏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
社会恐怖症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
不安障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
衝動制御障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
衝動行為	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
強迫性障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺企図	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	31 (13.8)	3 (1.3)	0	22 (9.7)	4 (1.8)	1 (0.4)	19 (8.4)	4 (1.8)	0
末梢性浮腫	9 (4.0)	1 (0.4)	0	5 (2.2)	2 (0.9)	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0
疲労	5 (2.2)	1 (0.4)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	1 (0.4)	0
無力症	5 (2.2)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
発熱	4 (1.8)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
胸部不快感	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胸痛	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
びくびく感	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
微石症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
悪寒	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器破損	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	18 (8.0)	1 (0.4)	0	21 (9.3)	3 (1.3)	0	20 (8.8)	2 (0.9)	2 (0.9)
白内障	4 (1.8)	0	0	2 (0.9)	0	0	5 (2.2)	0	0
結膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	0	0
複視	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
緑内障	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
暗点	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
黄斑症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
眼瞼炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
羞明	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
眼痛	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
眼の異物感	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼瞼痙攣	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼乾燥	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼出血	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
視力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
霧視	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
嚢下白内障	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
乾性角結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
夜盲	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
眼血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
視神経乳頭出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
光視症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
後嚢部混濁	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
網膜障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
閃輝暗点	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
黄斑変性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	18 (8.0)	6 (2.7)	0	23 (10.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	16 (7.0)	3 (1.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (2.7)	1 (0.4)	0	6 (2.7)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
体重増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	0	0
血中コレステロール増加	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
尿中結晶陽性	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩増加	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
低比重リポ蛋白増加	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌検査	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中テストステロン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心臓負荷試験異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼底検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
好中球数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
尿検査異常	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
超低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血圧低下	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
単球数減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
視野検査異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (5.8)	5 (2.2)	0	15 (6.6)	3 (1.3)	0	8 (3.5)	6 (2.6)	1 (0.4)
転倒	6 (2.7)	3 (1.3)	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
挫傷	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
節足動物咬傷	4 (1.8)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
損傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
四肢損傷	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
頭部損傷	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
関節捻挫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
熱傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳振盪	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脂肪塞栓症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
裂傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
靭帯断裂	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
半月板障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋断裂	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
脊柱損傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼の擦過傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腱断裂	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
むち打ち損傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (6.2)	3 (1.3)	0	10 (4.4)	2 (0.9)	0	15 (6.6)	2 (0.9)	0
日光性角化症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
黒子	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
発疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
脱毛症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
環状紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
メラノーシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
前癌性皮膚病変	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
瘢痕	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
脂漏	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
うっ滞性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
間擦疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尋常性白斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	14 (6.2)	0	0	11 (4.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
咳嗽	4 (1.8)	0	0	8 (3.5)	0	0	5 (2.2)	0	0
呼吸困難	2 (0.9)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
喘息	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
発声障害	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
鼻出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭水疱形成	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
いびき	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	12 (5.3)	2 (0.9)	0	9 (4.0)	0	0	13 (5.7)	3 (1.3)	0
高血圧	5 (2.2)	0	0	3 (1.3)	0	0	8 (3.5)	2 (0.9)	0
低血圧	1 (0.4)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
起立性低血圧	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
静脈瘤	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血圧変動	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
本態性高血圧症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	9 (4.0)	3 (1.3)	0	8 (3.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)
心房細動	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
右脚ブロック	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
動悸	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
期外収縮	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
不整脈	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
房室ブロック	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
左脚ブロック	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心房粗動	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
二束ブロック	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (2.2)	1 (0.4)	0	7 (3.1)	2 (0.9)	0	7 (3.1)	2 (0.9)	0
食欲減退	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
食欲亢進	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
高血糖	0	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
高コレステロール血症	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
高脂血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
過食	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
糖尿病	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (2.2)	3 (1.3)	0	9 (4.0)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
排尿困難	0	0	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
尿失禁	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
血尿	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
頻尿	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
多尿	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
腎結石症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腎嚢胞	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	5 (2.2)	1 (0.4)	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	2 (0.9)	0
回転性めまい	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
耳痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
メニエール病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
耳管機能障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	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）	5 (2.2)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	4 (1.8)	0	0
基底細胞癌	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼の母斑	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
前立腺癌	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (1.3)	1 (0.4)	0	5 (2.2)	0	0	3 (1.3)	0	0
勃起不全	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
無月経	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
射精障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精巣上体炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
腟の炎症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 226）			100 mg 群 （N = 227）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
好酸球増加症	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
貧血	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
出血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
好中球減少症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
家塵アレルギー	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
内分泌障害	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
エストロゲン欠乏症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
異形成母斑症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
先天性母斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
社会環境	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
ギャンブル	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
身体的暴行	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
抜歯	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0

Source: CSR Table 15.3.4～Table 15.3.7
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	118 (52.4)	47 (20.9)	62 (27.6)	19 (8.4)	113 (50.0)	44 (19.5)	58 (25.7)	11 (4.9)	109 (48.0)	41 (18.1)	54 (23.8)	22 (9.7)
神経系障害	23 (10.2)	11 (4.9)	26 (11.6)	11 (4.9)	32 (14.2)	8 (3.5)	19 (8.4)	5 (2.2)	24 (10.6)	9 (4.0)	22 (9.7)	9 (4.0)
浮動性めまい	4 (1.8)	3 (1.3)	7 (3.1)	1 (0.4)	7 (3.1)	2 (0.9)	7 (3.1)	2 (0.9)	6 (2.6)	2 (0.9)	6 (2.6)	2 (0.9)
傾眠	4 (1.8)	4 (1.8)	9 (4.0)	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.4)	8 (3.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	5 (2.2)	5 (2.2)
頭痛	6 (2.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (2.2)	9 (4.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	9 (4.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
振戦	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
錯感覚	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
過眠症	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.9)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
緊張性頭痛	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
灼熱感	1 (0.4)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
パーキンソン病	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ジストニー	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
味覚異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
神経根障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
視野欠損	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
失神	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
協調運動異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
片側頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
運動緩慢	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痙攣	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
反射減弱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
運動機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼振	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
パーキンソン病安静時振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
神経根痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
神経根炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
鎮静	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
構語障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	20 (8.9)	9 (4.0)	25 (11.1)	8 (3.6)	17 (7.5)	8 (3.5)	16 (7.1)	6 (2.7)	18 (7.9)	4 (1.8)	19 (8.4)	8 (3.5)
悪心	4 (1.8)	2 (0.9)	9 (4.0)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	6 (2.7)	4 (1.8)	8 (3.5)	0	9 (4.0)	6 (2.6)
下痢	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
消化不良	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
便秘	2 (0.9)	1 (0.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0
上腹部痛	0	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)
口内乾燥	0	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0
嘔吐	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.4)
腹痛	2 (0.9)	0	0	0	4 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
歯痛	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃炎	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
齲歯	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
鼓腸	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
結腸ポリープ	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
歯の磨耗	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
憩室	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
壊死性大腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	44 (19.6)	5 (2.2)	2 (0.9)	0	47 (20.8)	5 (2.2)	2 (0.9)	0	30 (13.2)	6 (2.6)	0	1 (0.4)
鼻咽頭炎	7 (3.1)	0	0	0	12 (5.3)	0	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
尿路感染	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0	11 (4.9)	0	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0
インフルエンザ	6 (2.7)	1 (0.4)	0	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)	0	0	0
上気道感染	4 (1.8)	0	0	0	6 (2.7)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
爪真菌症	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
咽頭炎	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
膀胱炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
足部白癬	4 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭炎	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
副鼻腔炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
気管支炎	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
熱帯性好酸球増加症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
カンジダ尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
感染性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腸チフス熱	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
無症候性細菌尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮脂嚢腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サルモネラ症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (15.6)	9 (4.0)	9 (4.0)	1 (0.4)	31 (13.7)	6 (2.7)	7 (3.1)	1 (0.4)	27 (11.9)	10 (4.4)	4 (1.8)	0
背部痛	14 (6.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	10 (4.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	8 (3.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
関節痛	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0	7 (3.1)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	6 (2.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	0
四肢痛	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
筋痙縮	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
変形性関節症	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
筋肉痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
頚部痛	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
関節腫脹	2 (0.9)	1 (0.4)	4 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節炎	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腋窩腫瘤	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
仙腸骨炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
重感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨減少症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交感神経性後頚部症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	13 (5.8)	7 (3.1)	13 (5.8)	3 (1.3)	15 (6.6)	5 (2.2)	14 (6.2)	0	9 (4.0)	5 (2.2)	9 (4.0)	2 (0.9)
不眠症	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	0	5 (2.2)	0	5 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
うつ病	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0
不安	4 (1.8)	0	2 (0.9)	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
異常な夢	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
錯乱状態	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
中期不眠症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ねごと	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
幻覚	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
幻視	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
錯覚	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
強迫行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
譫妄	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ディスフェミア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
妄想症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
早漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
社会恐怖症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
不安障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
衝動制御障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
衝動行為	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
強迫性障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺企図	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	15 (6.7)	3 (1.3)	14 (6.2)	3 (1.3)	16 (7.1)	5 (2.2)	7 (3.1)	1 (0.4)	10 (4.4)	6 (2.6)	5 (2.2)	2 (0.9)
末梢性浮腫	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0
疲労	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
無力症	3 (1.3)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
発熱	4 (1.8)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
疼痛	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胸痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
びくびく感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
微石症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
悪寒	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器破損	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	6 (2.7)	6 (2.7)	5 (2.2)	2 (0.9)	13 (5.8)	6 (2.7)	5 (2.2)	0	11 (4.8)	5 (2.2)	7 (3.1)	3 (1.3)
白内障	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
結膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
複視	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
緑内障	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
暗点	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0
黄斑症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)
眼瞼炎	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
羞明	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
眼痛	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
眼の異物感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼乾燥	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼出血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
霧視	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
嚢下白内障	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乾性角結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
夜盲	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
視神経乳頭出血	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
光視症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
後嚢部混濁	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
網膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
閃輝暗点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
黄斑変性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	12 (5.3)	5 (2.2)	9 (4.0)	1 (0.4)	15 (6.6)	7 (3.1)	5 (2.2)	0	7 (3.1)	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.3)	0	4 (1.8)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
体重増加	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
尿中結晶陽性	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
体重減少	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌検査	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血中テストステロン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心臓負荷試験異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
眼底検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
超低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＤ減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血圧低下	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単球数減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視野検査異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (6.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	14 (6.2)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	13 (5.7)	0	1 (0.4)	0
転倒	6 (2.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
挫傷	4 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
節足動物咬傷	4 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0
損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭部損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節捻挫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
熱傷	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳振盪	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
裂傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
靭帯断裂	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
半月板障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋断裂	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊柱損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼の擦過傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
むち打ち損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (6.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	6 (2.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	10 (4.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)
日光性角化症	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
過角化	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黒子	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脱毛症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
間擦疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
環状紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
メラノーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
前癌性皮膚病変	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂漏	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
うっ滞性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
色素沈着障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尋常性白斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4.0)	5 (2.2)	1 (0.4)	0	7 (3.1)	4 (1.8)	4 (1.8)	0	6 (2.6)	5 (2.2)	2 (0.9)	0
咳嗽	4 (1.8)	0	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0
呼吸困難	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
喘息	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭水疱形成	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
いびき	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	10 (4.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	5 (2.2)	0	10 (4.4)	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.4)
高血圧	5 (2.2)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	1 (0.4)	3 (1.3)	0
低血圧	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
起立性低血圧	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血圧変動	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
本態性高血圧症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
潮紅	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.8)	0	3 (1.3)	3 (1.3)	0	1 (0.4)
心房細動	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
右脚ブロック	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
動悸	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心房粗動	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
二束ブロック	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)	0	5 (2.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	0
食欲減退	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
高血糖	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高脂血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
過食	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
糖尿病	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	6 (2.7)	2 (0.9)	0	0	7 (3.1)	4 (1.8)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
排尿困難	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿失禁	2 (0.9)	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
血尿	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0
頻尿	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
多尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腎結石症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4 (1.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
回転性めまい	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
耳痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
メニエール病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳管機能障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	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）	4 (1.8)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼の母斑	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脂肪腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺癌	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
勃起不全	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
無月経	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
射精障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腟の炎症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
好酸球増加症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
貧血	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
出血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
好中球減少症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
家塵アレルギー	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
エストロゲン欠乏症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
異形成母斑症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
先天性母斑	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.32-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 225）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 226）				100 mg 群 （N = 227）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
ギャンブル	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
身体的暴行	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
抜歯	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Source: CSR 15.3.8～Table 15.3.11
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.33 MOTION-EXT 試験（5.3.5.1-09）（参考資料）

治験の標題	A phase III, double-blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose safinamide, as add-on therapy in subjects with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 98 名
実施医療機関	全 99 施設 実施国：インド、ブルアリア、クロアチア、チェコ、ポーランド、スロバキア、フィンランド、ドイツ、イタリア、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、カナダ、米国
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.33.1 試験の概要

目的

単剤のドパミンアゴニストを維持用量で投与している早期特発性パーキンソン病患者を対象とし、safinamide の 2 用量（50 mg/日及び 100 mg/日）を併用治療として長期投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する。

治験デザイン

国際共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

先行する 27918（MOTION）試験を完了した被験者のみ、本長期投与試験（27938（MOTION EXT）試験）に登録した。

本試験の開始時に、被験者は MOTION 試験と同じ投与群を継続し、同用量の safinamide 又はプラセボ及びドパミンアゴニストを投与した。被験者は治験薬初回投与後 12 週、24 週、36 週、48 週、60 週及び 78 週に来院することとした。78 週間の継続試験を完了した被験者は、治療中止時の 1 週間の漸減期に移行するか、非盲検下で safinamide（50～100 mg/日）を投与する別の非盲検試験（28850（Open Label Extension; OLE）試験）に移行することとした。1 週間の漸減期に移行した被験者は、治験薬最終投与後 4 週に安全性を評価した。MOTION 試験の開始時から MOTION EXT 試験の完了時までの全参加期間は 108.5 週間とした。

2011 年 10 月、Merck-Serono は safinamide に関する全ての権利を Newron Pharmaceuticals に返還することを発表した。この決定は safinamide の安全性又は有効性に対する懸念によるものではなかった。この決定を受けて、本試験は治験実施計画書の規定に基づき早期中止された。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

パーキンソン病患者

主な選択基準

1) MOTION 試験での 24 週間の治療及び評価を完了した特発性パーキンソン病患者

2) 文書による同意が可能な患者

主な除外基準

1) MOTION 試験で被験者がリスクとなる臨床的に重要な有害事象を発現した、又は MOTION 試験の参加中に臨床的に重要な悪化が示された患者

目標被験者数

本試験は継続試験として実施したため、目標症例数は設定しなかった。実際に組入れた症例数は、safinamide 群 353 名、プラセボ群 154 名であった。

治験薬／製造番号

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

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

1 回 2 錠（小 7 mm 及び大 9 mm）を 1 日 1 回、朝食時に投与した。それぞれの被験者が割り付けられた投与群に応じて実薬及びプラセボの錠剤を組み合わせた。

投与期間

78 週間

評価項目

有効性評価項目：

以下の評価項目を計画したが、解析はしなかった。

主要評価項目

- ベースラインから、最初の介入（ドパミンアゴニストの投与量変更、その他のドパミンアゴニスト、レボドパ若しくはその他のパーキンソン病の治療の追加、又は効果不十分による試験中止）までの期間

副次評価項目

- 介入を必要とした被験者の割合
- Week 78 のパーキンソン病統一スケール（Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; UPDRS）Part III（運動機能検査（ME））スコアのベースラインからの変化
- Week 78 の UPDRS Part II（日常生活動作（ADL））スコアのベースラインからの変化
- Week 78 の Clinical Global Impression（CGI）スコアの MOTION 試験の Day 0 からの減少
- Week 78 の CGI - Severity of Illness（CGI-S）スコアのベースラインからの変化
- Week 78 の Euro-Quality of Life 5D（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化
- Week 78 の Parkinson’s Disease Questionnaire（PDQ）-39 スコアのベースラインからの変化
- Week 78 のパーキンソン病 Cogtest バッテリー検査スコアのベースラインからの変化

その他の有効性評価項目

- Week 78 のうつ病用ハミルトン評価尺度（GRID-HAMD：17 項目）スコアのベースラインからの変化
- Week 78 の UPDRS Part IV スコアのベースラインからの変化
- Week 78 の UPDRS Part I スコアのベースラインからの変化
- Week 78 の Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアのベースラインからの変化

- Hoehn & Yahr 重症度スコア
- Health Resource Utilization パラメータ

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査値、心電図所見、バイタルサイン、身体的検査、神経学的検査、Epworth Sleepiness Scale（ESS）に基づく日中の眠気レベル、眼科学的検査及び皮膚科学的検査の臨床的に重要な変化の発現率

薬物動態評価項目：

様々な時間での血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、最高血中濃度（C_{max}）、C_{max} までの時間（t_{max}）及び半減期（$t_{1/2}$）を薬物動態の評価項目とした。

統計手法

解析対象集団：

安全性解析対象集団は、継続試験での治験薬投与の有無にかかわらず、MOTION EXT 試験の同意文書に署名した全ての被験者と定義した。全ての安全性評価の要約には安全性解析対象集団を用いた。

有効性：

主要解析

有効性の連続変数パラメータの解析には、主効果（投与群及び国／地域の効果）のモデルを用いることとした。また、主効果及びそれらの交互作用を含めた完全効果モデルによる解析も実施することとした。有意な交互作用が検出された場合、最終解析モデルには主効果に加え、有意な交互作用を含めることとした。全ての統計学的検定は両側検定で行い、有意水準を 5%とした。

有効性の主要評価項目（介入までの期間）は、投与群及び国／地域を効果とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析することとした。投与群間の比較には、Wald 検定に基づいた近似カイ二乗検定を用いることとした。

副次解析及びその他の解析

有効性の副次解析及びその他の連続変数パラメータの解析には、有効性の主要評価項目の解析と同様に、主効果のモデルを用いることとした。

安全性：

投与期間中の有害事象は、MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した。更に、重症度別及び治験薬との因果関係別の有害事象の要約も提示した。重篤な有害事象の一覧表を作成した。試験又は投与を早期中止した被験者の一覧表を提示し、投与群ごとに主な中止理由を要約した。

バイタルサイン、臨床検査値、心電図所見及び ESS のベースライン及び追跡調査時の結果を投与群ごとに要約した。MOTION 試験のベースライン及び継続試験の Week 78 の身体的検査、神経学的検査及び皮膚科学的検査を収集した。安全性解析対象集団において、検査結果を MOTION 試験のベースラインから本試験の Week 78 までの測定値（正常、異常、欠測）の変動を解析し、シフト表に要約し、一覧表も作成した。

必要に応じて、これらの測定値のベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した。更に、正常範囲及び臨床的に重要な基準に基づいた低値、正常値、高値の分類により、臨床検査値のシフト表を投与群ごとに要約した。

計画書の重要な改訂

本試験では、治験実施計画書を 1 回改訂した（[redacted]）が、試験の結果に影響を及ぼすものではなかった。

2.7.6.33.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.33.2.1 被験者の内訳

被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.33-1 に示した。

MOTION 試験を完了した 610 名のうち、507 名が MOTION EXT 試験の同意文書に署名し、登録された。本試験に登録された 507 名の内訳は、174 名（34.3%）が safinamide 50 mg 群、179 名（35.3%）が safinamide 100 mg 群、154 名（30.4%）がプラセボ群であった。全体で 216 名（42.6%）が Week 78 の追跡調査を行い、本試験を完了した。完了した被験者数は、safinamide 50 mg 群が 80 名（46.0%）、safinamide 100 mg 群が 73 名（40.8%）、プラセボ群が 63 名（40.9%）であった。試験を中止した被験者の中止理由は、大部分（291 名中 261 名）が「その他」であった。有害事象のために中止した被験者は 18 名（3.6%）のみであり、投与群別ではプラセボ群（5.2%）が最も多かった。

本試験（MOTION EXT 試験）において、試験中止までの平均期間の範囲は、safinamide 100 mg 群の 313 日から safinamide 50 mg 群の 344 日であった。先行する MOTION 試験も含めた試験中止までの平均期間は、プラセボ群が 474 日、safinamide 50 mg 群が 485 日、safinamide 100 mg 群が 460 日であった。投与日数は最短が safinamide 100 mg 群の 175 日、最長が safinamide 50 mg 群の 741 日であった。

表 2.7.6.33-1 被験者及び中止理由の内訳

Characteristic	Safinamide 50 mg/day (n=174) n (%)	Safinamide 100 mg/day (n=179) n (%)	Placebo (n=154) n (%)	Total (n=507) n (%)
Subjects with informed consent (Safety population)	174 (100.0)	179 (100.0)	154 (100.0)	507 (100.0)
Subjects who discontinued from treatment	94 (54.0)	107 (59.8)	90 (58.4)	291 (57.4)
Adverse event	4 (2.3)	10 (5.6)	7 (4.5)	21 (4.1)
Lost to follow-up	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (0.6)	6 (1.2)
Lack of efficacy	7 (4.0)	6 (3.4)	8 (5.2)	21 (4.1)
Death	0	0	0	0
Other	82 (47.1)	87 (48.6)	74 (48.1)	243 (47.9)
Subjects who discontinued treatment and completed study	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
Subjects who completed treatment and discontinued study	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
Subjects who discontinued from study	94 (54.0)	106 (59.2)	91 (59.1)	291 (57.4)
Adverse event	3 (1.7)	7 (3.9)	8 (5.2)	18 (3.6)
Lost to follow-up	3 (1.7)	6 (3.4)	2 (1.3)	11 (2.2)
Death	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Other	87 (50.0)	93 (52.0)	81 (52.6)	261 (51.5)

Source: CSR 15.1.2

2.7.6.33.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

全体的に、人口統計学的特性は safinamide 50 mg 群、safinamide 100 mg 群、プラセボ群で差はなかった。登録された被験者のうち、317 名（62.5%）が男性であり、大部分（76%）が白人であった。

ベースラインの平均年齢（平均値 ± 標準偏差；60.5 ± 9.9 歳）は投与群間で差はなかった（p = 0.426）。性別は男性（317 名）が女性（190 名）を上回っていた。しかし、投与群間で男性及び女性の割合に差はなかった（p = 0.328）。人種で最も比率が高かったのは白人（76.3%）であり、各人種の割合は投与群間で差はなかった（p = 0.519）。登録した地域別の被験者の割合は投与群間で差はなく（p = 0.773）、割合が高かったのはラテンアメリカ（31.0%）及び西ヨーロッパ（25.6%）であった。

平均身長（平均値 ± 標準偏差；167.5 ± 10.3 cm）及び平均体重（平均値 ± 標準偏差；76.0 ± 16.33 kg）は投与群間で差はなかった（それぞれ p = 0.181 及び p = 0.101）。平均 BMI（平均値 ± 標準偏差；26.9 ± 4.6）は投与群間で差はなく（p = 0.160）、体重の分類は、正常が 167 名（33.1%）、過体重が 212 名（42.0%）及び肥満が 116 名（23.0%）であった。体重の分類に投与群間で差はなかった（p = 0.504）。

2.7.6.33.2.3 治験薬への曝露

治験薬の総曝露量は safinamide 100 mg 群（平均値 ± 標準偏差；39116 ± 16726 mg）の方が safinamide 50 mg 群（平均値 ± 標準偏差；20636 ± 7817 mg）よりも約 2 倍高かった。平均曝露期間は、全被験者で 406 ± 160 日（平均値 ± 標準偏差）であり、safinamide 100 mg 群及び safinamide 50 mg 群では、それぞれ 397 日から 417 日の範囲であった。

2.7.6.33.3 有効性の評価

2.7.6.33.3.1 主要評価項目

本試験は早期中止された。このため、有効性の主要評価項目である、ベースラインから最初の介入（ドパミンアゴニストの投与量変更、その他のドパミンアゴニスト、レボドパ若しくはその他のパーキンソン病の治療の追加、又は効果不十分による試験中止）までの期間は解析しなかった。

2.7.6.33.4 安全性の評価

2.7.6.33.4.1 有害事象

治療下で発現した有害事象は、治験薬の投与開始日以降に発現した事象、又は既に存在していた状態が悪化した事象と定義した。

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。

治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない（Possible）」、「多分関連あり（Probable）」又は「不明（Missing）」と判断された事象を因果関係が否定できない事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.33-2 に示した。

表 2.7.6.33-2 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category	Safinamide 50 mg/day (N = 174)	Safinamide 100 mg/day (N = 179)	All Safinamide (n = 353)	Placebo (n = 154)
Subjects with Any AE (n [%]) (a)	123 (70.7)	128 (71.5)	251 (71.1)	117 (76.0)
Subjects with Any TEAE (n [%]) (b)	106 (60.9)	105 (58.7)	211 (59.8)	98 (63.6)
Subjects with drug-related TEAEs (c)	25 (14.4)	28 (15.6)	53 (15.0)	32 (20.8)
Serious treatment-emergent adverse events	9 (5.2)	10 (5.6)	19 (5.4)	11 (7.1)
Serious drug-related treatment-emergent adverse events	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (1.3)
Treatment-emergent adverse events leading to death	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0)
Treatment-emergent adverse events leading to premature treatment discontinuation	4 (2.3)	10 (5.6)	14 (4.0)	7 (4.5)

Source: CSR Table 10

(a) All adverse events reported during the extension trial, including any reported as ongoing that started prior to the first dose of study medication administered during the extension trial.

(b) A treatment-emergent adverse event is an adverse event that started on or after first dose of study medication in the extension trial or an adverse event which started before administration of study medication in the extension trial and worsened afterwards.

(c) A drug-related treatment-emergent adverse event is an AE where the relationship to study medication is 'Probable', 'Possible' or missing.

2.7.6.33.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.33-6 に、程度別有害事象の要約を表 2.7.6.33-7 に、因果関係別有害事象の要約を表 2.7.6.33-8 に示した。

2.7.6.33.4.1.2 死亡

本試験では 2 名が死亡した。詳細を表 2.7.6.33-3 に示した。

表 2.7.6.33-3 死亡被験者の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
safinamide 100 mg 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	急性心筋梗塞	関連なし	重度	なし	死亡	689	1
safinamide 50 mg 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心筋梗塞	関連なし	重度	なし	死亡	315	1

Source: CSR Table 15.3.13

MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.33.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.33-4 に示した。

表 2.7.6.33-4 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	11 (7.1)	9 (5.2)	10 (5.6)
心臓障害	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.1)
狭心症	1 (0.6)	0	1 (0.6)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.6)
冠動脈疾患	1 (0.6)	0	0
心筋梗塞	0	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
顔面骨骨折	0	1 (0.6)	0
損傷	0	0	1 (0.6)
骨盤骨折	1 (0.6)	0	0
脛骨骨折	1 (0.6)	0	0
上肢骨折	0	0	1 (0.6)
手首関節骨折	0	1 (0.6)	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）	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
結腸癌	0	1 (0.6)	0
リンパ腫	0	0	1 (0.6)
多発性骨髄腫	0	0	1 (0.6)
前立腺癌	1 (0.6)	0	0
皮膚癌	0	0	1 (0.6)
精神障害	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
表出性言語障害	1 (0.6)	0	0
うつ病	0	0	1 (0.6)
幻視	0	1 (0.6)	0
嫉妬妄想	1 (0.6)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	2 (1.1)	0
胆石症	0	2 (1.1)	0
胆管結石	0	1 (0.6)	0
肝障害	1 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.1)	1 (0.6)
変形性関節症	0	2 (1.1)	0
背部痛	0	0	1 (0.6)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	0	2 (1.1)
アレルギー性気管支炎	1 (0.6)	0	0
呼吸困難	0	0	1 (0.6)
肺塞栓症	0	0	1 (0.6)
眼障害	2 (1.3)	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.6)	0	0
視力低下	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	0
大球性貧血	1 (0.6)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (0.6)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	0	0
肺感染	1 (0.6)	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.6)
心電図変化	0	0	1 (0.6)
神経系障害	0	1 (0.6)	0
坐骨神経痛	0	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.6)	0
腎機能障害	0	1 (0.6)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.6)
閉経後出血	0	0	1 (0.6)

Source: CSR 15.3.11
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.33.4.1.4 有害事象による中止

中止に至った有害事象を表 2.7.6.33-5 に示した。

表 2.7.6.33-5 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	7 (4.5)	4 (2.3)	10 (5.6)
精神障害	4 (2.6)	0	1 (0.6)
幻覚	1 (0.6)	0	1 (0.6)
強迫性性行動	1 (0.6)	0	0
表出性言語障害	1 (0.6)	0	0
嫉妬妄想	1 (0.6)	0	0
神経系障害	1 (0.6)	0	3 (1.7)
パーキンソン病	0	0	1 (0.6)
傾眠	0	0	1 (0.6)
振戦	0	0	1 (0.6)
視野欠損	1 (0.6)	0	0
心臓障害	0	2 (1.1)	1 (0.6)
狭心症	0	0	1 (0.6)
心筋梗塞	0	1 (0.6)	0
動悸	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
背部痛	0	0	1 (0.6)
変形性関節症	0	1 (0.6)	0
姿勢異常	1 (0.6)	0	0
臨床検査	0	1 (0.6)	1 (0.6)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.6)	0
眼圧上昇	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	0	0	1 (0.6)
腹痛	0	0	1 (0.6)
悪心	0	0	1 (0.6)
嘔吐	0	0	1 (0.6)
眼障害	1 (0.6)	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.6)
胃腸炎	0	0	1 (0.6)
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）	0	1 (0.6)	0
結腸癌	0	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.6)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.6)

Source: CSR Table 15.3.12
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.33.4.2 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、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質（VLDL）、CK

・尿検査：pH、尿比重、尿蛋白、尿糖、ケトン体、潜血、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く、投与群間で同程度であった。正常値から低値への変動がいずれかの投与群で10%超に認められた項目は、RBC、HCT、Hb、WBC、リンパ球、リンパ球／WBC、単球及び単球／WBC であった。

臨床的に重要な血液学的検査の変動は Hb でのみ認められ、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。ベースラインの血液学的検査が正常であり、最終測定値が低値（臨床的に重要）に変動した被験者は、safinamide 50 mg 群が 3 名、safinamide 100 mg 群が 2 名、プラセボ群が 2 名であった。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

血液生化学的検査が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が認められたが、発現率は投与群間で同程度であった。正常値から低値への変動がいずれかの投与群で 10%超に認められた項目は、重炭酸塩、コレステロール及び HDL コレステロールであった。正常値から高値への変動がいずれかの投与群で 10%超に認められた項目は、ALT、AST、重炭酸塩、BUN、コレステロール、CK、CRE、GLU、LDL コレステロール、LDH、TG 及び VLDL コレステロールであった。

ベースラインの血液生化学的検査値は、ほとんどの被験者が正常であった。血液生化学的検査値がベースラインで正常であり、最終測定値で臨床的に重要な低値又は高値に変動した被験者の割合は低かった。臨床的に重要な低値への変動は Ca にのみ認められ、臨床的に重要な高値への変動は ALT、AST、BIL、Ca、CK、γ-GTP、GLU、K 及び TG に認められた。3 群間で異常変動の発現率は同程度であったが、Ca が臨床的に重要な減少を示した被験者の割合は safinamide を投与した群で高い傾向があった。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

尿検査が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が認められたが、発現率は投与群間で同程度であった。正常値から高値への変動がいずれかの投与群で 10%超に認められた項目は、尿ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩、尿蛋白及び潜血であった。

臨床的に重要な高値への変動は尿糖、ケトン体、尿蛋白及び尿比重に認められた。3 群間で異常変動の発現率は同程度であった。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。

2.7.6.33.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.33.4.3.1 バイタルサイン

ベースライン又は試験終了時（LOCF）に臨床的に重要なバイタルサインが認められた被験者は少なく、いずれかの投与群で 2 名以上に認められた項目は、起立性低血圧、収縮期血圧、体重のみであった。最終評価時（LOCF）に起立性低血圧（立位 1 分間）が safinamide 50 mg 群の 3 名、safinamide 100 mg 群の 3 名及びプラセボ群の 2 名に認められた。また、最終評価時（LOCF）に起立性低血圧（立位 3

分間）が safinamide 50 mg 群の 1 名、safinamide 100 mg 群の 3 名及びプラセボ群の 2 名に認められた。最終評価時（LOCF）に臨床的に重要な収縮期血圧（立位 1 分間）が safinamide 100 mg 群の 1 名及びプラセボ群の 2 名に認められた。最終評価時（LOCF）に臨床的に重要な体重の変動が全体の 20.9%に認められ、体重変動の発現率が最も高かったのは safinamide 50 mg 群（23.0%）であった。試験期間を通して、バイタルサイン値に注目すべき傾向はなかった。全ての測定時期において、ベースラインからのバイタルサインの変化量は小さく、いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.6.33.4.3.2 身体的検査及び神経学的検査

いずれかの身体的検査項目で、ベースライン（MOTION 試験）が正常であり、最終評価時（LOCF）に異常変動した被験者はわずかであった。発現率の最も高かったのは筋骨格系検査であり、safinamide 50 mg 群の 12 名、safinamide 100 mg 群の 3 名及びプラセボ群の 8 名に認められた。これは、ベースラインの筋骨格系検査が正常であった被験者では、safinamide 50 mg 群で 7.7%、safinamide 100 mg 群で 1.9%及びプラセボ群で 5.7%に相当した。

同様に、神経学的検査がベースラインで正常であり、最終評価時（LOCF）に異常変動した被験者はわずかであった。パーキンソン病患者で予想されたように、正常から異常変動した項目で割合が高かったのは、歩行、上肢緊張及び下肢緊張であった。これらの検査項目では、ほとんどの被験者がベースライン及び最終評価時のいずれでも異常となる傾向にあった。これらの変動は safinamide 50 mg 群、safinamide 100 mg 群及びプラセボ群のいずれでも同様に認められた。最終評価時に認められた身体的検査及び神経学的検査の異常変動から懸念される傾向は示唆されなかった。

2.7.6.33.4.3.3 皮膚科学的検査

ベースラインが正常であった皮膚科学的検査が最終評価時に異常変動した被験者数は、safinamide 50 mg 群で 11 名、safinamide 100 mg 群で 10 名及びプラセボ群で 7 名であった。これは、ベースラインの皮膚科学的検査が正常であった被験者では、safinamide 50 mg 群で 9.1%、safinamide 100 mg 群で 7.5%及びプラセボ群で 6.6%に相当した。以上の結果から、懸念される傾向は示唆されなかった。

2.7.6.33.4.3.4 心電図

心電図検査の結果、多くの被験者に様々な種類の異常が認められたが、いずれの測定時期でも、心電図異常の発現率は safinamide 50 mg 群、safinamide 100 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。

試験期間を通しての心電図パラメータのベースラインからの変化量は、投与群間で同程度であり、safinamide の心電図パラメータに対する影響は示されなかった。

2.7.6.33.4.3.5 眼科学的検査

眼科学的症状が悪化した被験者の割合、又は悪化の状態が治験薬投与と関連があると判断された被験者の割合は、safinamide 群のいずれの用量でもプラセボ群との統計学的に有意な差はなかった。

2.7.6.33.4.3.6 ESS

ESS スコアが正常な被験者の割合は、各投与群及び評価時期で同程度であった。ESS スコアが正常な被験者数及び割合は、ベースラインにおいて safinamide 50 mg 群 149 名（88.2%）、safinamide 100 mg

群 159 名（89.8%）及びプラセボ群 129 名（83.8%）であり、最終評価時（LOCF）ではそれぞれ 146 名（84.9%）、158 名（88.8%）及び 125 名（81.2%）であった。

ベースラインの ESS スコアが正常であり、最終評価時（worst observation carried forward（WOCF））で「眠気あり」に変動した被験者数及び割合は、safinamide 50 mg 群 30 名（20.1%）、safinamide 100 mg 群 26 名（16.4%）及びプラセボ群 25 名（19.4%）であり、「非常に眠気あり」に変動した被験者の割合は、それぞれ 1 名（0.7%）、3 名（1.9%）及び 0 名（0.0%）であった。正常から「眠気あり」又は「非常に眠気あり」への変動の結果から、safinamide 投与により日中の眠気が増加する等の懸念される傾向は示唆されなかった。

2.7.6.33.5 まとめ

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に関して、safinamide 投与と関連性のある異常な変化は認められなかった。safinamide 投与と日中の眠気の間に関連性は認められなかった。

これらの結果から、単剤のドパミンアゴニストを投与している早期特発性パーキンソン病患者に対して、safinamide 50 mg/日及び 100 mg/日を 2 年間長期投与したときの忍容性は良好であることが示された。

2.7.6.33.6 付録

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	98 (63.6)	106 (60.9)	105 (58.7)
感染症および寄生虫症	29 (18.8)	36 (20.7)	31 (17.3)
尿路感染	6 (3.9)	7 (4.0)	8 (4.5)
鼻咽頭炎	3 (1.9)	7 (4.0)	5 (2.8)
インフルエンザ	1 (0.6)	6 (3.4)	7 (3.9)
気管支炎	4 (2.6)	4 (2.3)	5 (2.8)
上気道感染	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (2.8)
足部白癬	2 (1.3)	0	3 (1.7)
咽頭炎	3 (1.9)	1 (0.6)	0
爪真菌症	0	3 (1.7)	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.6)	0	2 (1.1)
皮膚真菌感染	2 (1.3)	0	1 (0.6)
丹毒	0	2 (1.1)	0
胃腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)
急性扁桃炎	2 (1.3)	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0
真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.6)
咽頭扁桃炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0
鼻炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0
膀胱炎	0	1 (0.6)	0
デング熱	0	1 (0.6)	0
感染性下痢	0	1 (0.6)	0
憩室炎	0	0	1 (0.6)
感染性湿疹	1 (0.6)	0	0
毛包炎	0	0	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6)	0
ジアルジア症	0	1 (0.6)	0
歯肉感染	1 (0.6)	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.6)	0
ヘリコバクター感染	0	1 (0.6)	0
帯状疱疹	1 (0.6)	0	0
脊髄内膿瘍	0	1 (0.6)	0
肺感染	1 (0.6)	0	0
爪感染	1 (0.6)	0	0
精巣炎	0	0	1 (0.6)
中耳炎	0	0	1 (0.6)
肺炎	1 (0.6)	0	0
気道感染	1 (0.6)	0	0
ウイルス性気道感染	0	1 (0.6)	0
白癬感染	1 (0.6)	0	0
扁桃炎	1 (0.6)	0	0
腟感染	1 (0.6)	0	0
外陰部炎	0	0	1 (0.6)
創傷感染	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	32 (20.8)	37 (21.3)	26 (14.5)
背部痛	8 (5.2)	17 (9.8)	9 (5.0)
四肢痛	5 (3.2)	5 (2.9)	6 (3.4)
関節痛	5 (3.2)	6 (3.4)	3 (1.7)
筋骨格痛	3 (1.9)	4 (2.3)	2 (1.1)

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
変形性関節症	1 (0.6)	5 (2.9)	2 (1.1)
筋肉痛	6 (3.9)	0	1 (0.6)
関節腫脹	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
筋痙縮	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
筋骨格硬直	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
頚部痛	3 (1.9)	0	0
骨粗鬆症	0	3 (1.7)	0
腱炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
関節炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0
単径部痛	0	2 (1.1)	0
足底筋膜炎	2 (1.3)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.6)	1 (0.6)
脊柱管狭窄症	1 (0.6)	1 (0.6)	0
肋軟骨炎	1 (0.6)	0	0
筋膜炎	0	1 (0.6)	0
椎間板変性症	1 (0.6)	0	0
椎間板障害	0	0	1 (0.6)
関節硬直	0	1 (0.6)	0
膝関節変形	1 (0.6)	0	0
中足骨痛	0	0	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.6)	0
ミオパチー	0	1 (0.6)	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.6)
姿勢異常	1 (0.6)	0	0
重感	0	1 (0.6)	0
変形性脊椎症	0	1 (0.6)	0
腱痛	1 (0.6)	0	0
神経系障害	31 (20.1)	29 (16.7)	33 (18.4)
傾眠	5 (3.2)	5 (2.9)	5 (2.8)
浮動性めまい	4 (2.6)	8 (4.6)	1 (0.6)
頭痛	3 (1.9)	1 (0.6)	5 (2.8)
坐骨神経痛	2 (1.3)	4 (2.3)	2 (1.1)
錯感覚	3 (1.9)	2 (1.1)	3 (1.7)
振戦	2 (1.3)	3 (1.7)	1 (0.6)
感覚鈍麻	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)
パーキンソン病	0	0	6 (3.4)
視野欠損	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
平衡障害	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
過眠症	1 (0.6)	0	2 (1.1)
片頭痛	2 (1.3)	0	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
緊張性頭痛	0	0	2 (1.1)
運動低下	1 (0.6)	1 (0.6)	0
記憶障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)
頚髄神経根痛	0	0	1 (0.6)
異常感覚	0	1 (0.6)	0
アカシジア	0	1 (0.6)	0
健忘	0	1 (0.6)	0
失語症	0	0	1 (0.6)
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.6)
頚腕症候群	0	1 (0.6)	0

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
認知障害	1 (0.6)	0	0
注意力障害	1 (0.6)	0	0
体位性めまい	0	0	1 (0.6)
よだれ	1 (0.6)	0	0
ジスキネジー	1 (0.6)	0	0
ジストニー	1 (0.6)	0	0
脳症	0	1 (0.6)	0
運動機能障害	0	1 (0.6)	0
神経学的代償不全	1 (0.6)	0	0
オンオフ現象	0	1 (0.6)	0
神経根痛	0	1 (0.6)	0
脊髄浮腫	0	1 (0.6)	0
失神	1 (0.6)	0	0
血管性頭痛	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	24 (15.6)	19 (10.9)	21 (11.7)
下痢	5 (3.2)	3 (1.7)	6 (3.4)
悪心	6 (3.9)	3 (1.7)	3 (1.7)
胃炎	3 (1.9)	3 (1.7)	3 (1.7)
便秘	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)
嚥下障害	4 (2.6)	0	2 (1.1)
歯痛	0	3 (1.7)	2 (1.1)
嘔吐	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
腹痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
口内乾燥	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
腹部不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	0
消化不良	1 (0.6)	1 (0.6)	0
鼓腸	0	1 (0.6)	1 (0.6)
直腸ポリープ	1 (0.6)	0	1 (0.6)
腹部膨満	0	0	1 (0.6)
上腹部痛	0	1 (0.6)	0
肛門直腸静脈瘤	0	1 (0.6)	0
結腸ポリープ	0	0	1 (0.6)
憩室	0	0	1 (0.6)
腸炎	0	1 (0.6)	0
排便回数増加	1 (0.6)	0	0
胃ポリープ	1 (0.6)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6)	0
歯肉潰瘍	0	1 (0.6)	0
膵臓障害	1 (0.6)	0	0
消化性潰瘍	0	1 (0.6)	0
歯周炎	0	1 (0.6)	0
結腸直腸ポリープ	1 (0.6)	0	0
流涎過多	1 (0.6)	0	0
精神障害	22 (14.3)	18 (10.3)	18 (10.1)
不眠症	12 (7.8)	3 (1.7)	3 (1.7)
うつ病	5 (3.2)	3 (1.7)	3 (1.7)
不安	4 (2.6)	3 (1.7)	2 (1.1)
幻視	1 (0.6)	4 (2.3)	0
幻覚	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.6)
不安障害	3 (1.9)	1 (0.6)	0
睡眠障害	0	0	4 (2.2)
衝動行為	0	0	2 (1.1)

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
自殺念慮	1 (0.6)	0	1 (0.6)
表出性言語障害	1 (0.6)	0	0
異常な夢	0	1 (0.6)	0
強迫性性行動	1 (0.6)	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.6)
薬物依存	0	0	1 (0.6)
感情的苦悩	0	0	1 (0.6)
錯覚	0	0	1 (0.6)
嫉妬妄想	1 (0.6)	0	0
リビドー亢進	1 (0.6)	0	0
パニック障害	0	1 (0.6)	0
精神運動制止遅滞	0	1 (0.6)	0
レム睡眠異常	0	1 (0.6)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.6)
眼障害	19 (12.3)	19 (10.9)	18 (10.1)
白内障	5 (3.2)	7 (4.0)	3 (1.7)
結膜炎	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.6)
眼そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
流涙増加	0	2 (1.1)	1 (0.6)
視力低下	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
硝子体浮遊物	2 (1.3)	0	1 (0.6)
複視	1 (0.6)	0	1 (0.6)
緑内障	0	0	2 (1.1)
水晶体混濁	0	1 (0.6)	1 (0.6)
網膜静脈閉塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0
霧視	1 (0.6)	1 (0.6)	0
視力障害	0	0	2 (1.1)
硝子体剥離	0	1 (0.6)	1 (0.6)
眼瞼炎	0	1 (0.6)	0
核性白内障	1 (0.6)	0	0
霰粒腫	0	0	1 (0.6)
眼乾燥	1 (0.6)	0	0
眼球陥入	0	0	1 (0.6)
眼の障害	1 (0.6)	0	0
眼刺激	0	0	1 (0.6)
眼痛	1 (0.6)	0	0
虹彩癒着	1 (0.6)	0	0
角膜炎	0	0	1 (0.6)
乾性角結膜炎	0	0	1 (0.6)
黄斑変性	1 (0.6)	0	0
黄斑症	0	0	1 (0.6)
夜盲	0	1 (0.6)	0
開放隅角緑内障	1 (0.6)	0	0
視神経乳頭障害	0	1 (0.6)	0
羞明	1 (0.6)	0	0
翼状片	0	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (9.7)	21 (12.1)	11 (6.1)
脂漏性皮膚炎	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.1)
皮膚病変	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.1)	1 (0.6)
湿疹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
多汗症	2 (1.3)	1 (0.6)	0

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
間擦疹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
皮膚潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0
日光性角化症	0	2 (1.1)	0
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)	0
丘疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0
蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0
皮膚炎	0	0	1 (0.6)
接触性皮膚炎	0	1 (0.6)	0
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.6)	0
紅斑	0	1 (0.6)	0
過角化	1 (0.6)	0	0
黒子	0	0	1 (0.6)
苔癬様角化症	1 (0.6)	0	0
爪の障害	0	0	1 (0.6)
爪ジストロフィー	0	1 (0.6)	0
神経皮膚炎	0	1 (0.6)	0
爪甲離床症	0	1 (0.6)	0
皮膚疼痛	0	0	1 (0.6)
点状出血	0	1 (0.6)	0
光線性皮膚症	0	1 (0.6)	0
炎症後色素沈着変化	0	1 (0.6)	0
全身性そう痒症	1 (0.6)	0	0
乾癬	0	1 (0.6)	0
老人性紫斑	0	1 (0.6)	0
斑状皮疹	1 (0.6)	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.6)
皮膚亀裂	1 (0.6)	0	0
中毒性皮疹	0	1 (0.6)	0
全身障害および投与局所様態	18 (11.7)	16 (9.2)	12 (6.7)
末梢性浮腫	6 (3.9)	7 (4.0)	3 (1.7)
歩行障害	4 (2.6)	2 (1.1)	2 (1.1)
無力症	4 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
発熱	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)
疲労	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.6)
非心臓性胸痛	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
胸部不快感	1 (0.6)	0	1 (0.6)
胸痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	2 (1.3)	0	0
乾燥症	0	1 (0.6)	1 (0.6)
顔面浮腫	0	0	1 (0.6)
熱感	1 (0.6)	0	0
過形成	0	0	1 (0.6)
注射針の問題	0	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	12 (7.8)	19 (10.9)	13 (7.3)
転倒	3 (1.9)	11 (6.3)	7 (3.9)
四肢損傷	0	3 (1.7)	2 (1.1)
挫傷	2 (1.3)	1 (0.6)	0
眼外傷	1 (0.6)	0	1 (0.6)
皮膚裂傷	2 (1.3)	0	0
外傷性血腫	0	2 (1.1)	0
上肢骨折	0	0	2 (1.1)

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
上腕骨骨折	0	0	1 (0.6)
外傷後疼痛	0	0	1 (0.6)
動物咬傷	0	0	1 (0.6)
骨亀裂	0	1 (0.6)	0
第１度熱傷	1 (0.6)	0	0
第２度熱傷	1 (0.6)	0	0
上顆炎	0	1 (0.6)	0
顔面骨骨折	0	1 (0.6)	0
前腕骨折	0	1 (0.6)	0
陰茎折症	0	1 (0.6)	0
頭部損傷	1 (0.6)	0	0
損傷	0	0	1 (0.6)
関節損傷	0	1 (0.6)	0
関節捻挫	0	1 (0.6)	0
靭帯断裂	0	0	1 (0.6)
四肢圧挫損傷	1 (0.6)	0	0
多発性外傷	0	1 (0.6)	0
骨盤骨折	1 (0.6)	0	0
脳振盪後症候群	0	1 (0.6)	0
処置による疼痛	1 (0.6)	0	0
骨格損傷	1 (0.6)	0	0
脛骨骨折	1 (0.6)	0	0
手首関節骨折	0	1 (0.6)	0
臨床検査	10 (6.5)	14 (8.0)	10 (5.6)
体重増加	3 (1.9)	4 (2.3)	3 (1.7)
体重減少	4 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (1.7)	1 (0.6)
血中尿素増加	0	2 (1.1)	0
胃内ｐＨ低下	1 (0.6)	0	1 (0.6)
血中カルシウム増加	0	1 (0.6)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.6)	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.6)
血中ナトリウム増加	0	0	1 (0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.6)	0
尿中血陽性	1 (0.6)	0	0
心電図変化	0	0	1 (0.6)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.6)	0
ヘモグロビン増加	0	0	1 (0.6)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	0
眼圧上昇	0	0	1 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.6)	0
視野検査異常	0	1 (0.6)	0
血管障害	9 (5.8)	8 (4.6)	5 (2.8)
高血圧	5 (3.2)	2 (1.1)	3 (1.7)
起立性低血圧	1 (0.6)	3 (1.7)	0
血腫	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
静脈瘤	1 (0.6)	2 (1.1)	0
大動脈瘤	0	1 (0.6)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	0	0
低血圧	1 (0.6)	0	0
血栓症	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.9)	9 (5.2)	6 (3.4)
咳嗽	3 (1.9)	4 (2.3)	3 (1.7)
呼吸困難	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)
発声障害	0	2 (1.1)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.6)	0
アレルギー性気管支炎	1 (0.6)	0	0
無気肺	1 (0.6)	0	0
咽喉乾燥	1 (0.6)	0	0
鼻閉	1 (0.6)	0	0
咽頭障害	0	0	1 (0.6)
後鼻漏	0	1 (0.6)	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.6)
鼻漏	1 (0.6)	0	0
喘鳴	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	8 (5.2)	6 (3.4)	5 (2.8)
尿失禁	4 (2.6)	0	1 (0.6)
排尿困難	1 (0.6)	2 (1.1)	0
尿意切迫	0	1 (0.6)	1 (0.6)
頻尿	0	2 (1.1)	0
遺尿	1 (0.6)	0	0
腎結石症	1 (0.6)	0	0
腎症	0	0	1 (0.6)
多尿	0	0	1 (0.6)
腎嚢胞	1 (0.6)	0	0
腎不全	0	0	1 (0.6)
腎機能障害	0	1 (0.6)	0
尿閉	0	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	9 (5.8)	4 (2.3)	6 (3.4)
食欲減退	2 (1.3)	0	2 (1.1)
高コレステロール血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0
脂質異常症	1 (0.6)	0	1 (0.6)
高血糖	1 (0.6)	0	1 (0.6)
中心性肥満	0	0	1 (0.6)
糖尿病	1 (0.6)	0	0
耐糖能障害	1 (0.6)	0	0
痛風	1 (0.6)	0	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.6)
高脂血症	0	1 (0.6)	0
高トリグリセリド血症	0	1 (0.6)	0
高尿酸血症	1 (0.6)	0	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.6)	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 (3.2)	5 (2.9)	7 (3.9)
基底細胞癌	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
メラノサイト性母斑	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
脂漏性角化症	2 (1.3)	0	2 (1.1)
皮膚良性新生物	0	0	1 (0.6)
結腸癌	0	1 (0.6)	0
脂肪腫	0	1 (0.6)	0
リンパ腫	0	0	1 (0.6)
多発性骨髄腫	0	0	1 (0.6)
前立腺癌	1 (0.6)	0	0
皮膚癌	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	6 (3.9)	3 (1.7)	8 (4.5)
勃起不全	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.7)
良性前立腺肥大症	3 (1.9)	0	2 (1.1)
乳房嚢胞	1 (0.6)	0	0
射精遅延	0	0	1 (0.6)
月経過多	0	0	1 (0.6)
骨盤痛	0	1 (0.6)	0
閉経後出血	0	0	1 (0.6)
前立腺腫大	0	1 (0.6)	0
心臓障害	6 (3.9)	5 (2.9)	5 (2.8)
狭心症	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.6)	1 (0.6)	0
洞性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.6)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.6)
冠動脈硬化症	1 (0.6)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.6)	0	0
徐脈	0	1 (0.6)	0
左脚ブロック	1 (0.6)	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.6)
冠動脈疾患	1 (0.6)	0	0
拡張機能障害	0	1 (0.6)	0
左室肥大	0	0	1 (0.6)
心筋梗塞	0	1 (0.6)	0
心筋虚血	1 (0.6)	0	0
動悸	0	1 (0.6)	0
心室肥大	0	1 (0.6)	0
耳および迷路障害	4 (2.6)	4 (2.3)	4 (2.2)
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
聴力低下	1 (0.6)	0	1 (0.6)
耳鳴	0	1 (0.6)	1 (0.6)
回転性めまい	0	1 (0.6)	1 (0.6)
耳痛	1 (0.6)	0	0
聴覚障害	0	0	1 (0.6)
乗物酔い	0	1 (0.6)	0
耳硬化症	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.6)
貧血	0	1 (0.6)	0
大球性貧血	1 (0.6)	0	0
低色素性貧血	0	1 (0.6)	0
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	1 (0.6)	0	0

表 2.7.6.33-6 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）	safinamide	
		50 mg 群 （N = 174）	100 mg 群 （N = 179）
	n (%)	n (%)	n (%)
肝胆道系障害	2 (1.3)	2 (1.1)	0
胆石症	0	2 (1.1)	0
胆管結石	0	1 (0.6)	0
脂肪肝	1 (0.6)	0	0
肝障害	1 (0.6)	0	0
内分泌障害	0	2 (1.1)	0
甲状腺機能低下症	0	2 (1.1)	0
甲状腺腫	0	1 (0.6)	0
外科および内科処置	1 (0.6)	0	1 (0.6)
色素性母斑切除	1 (0.6)	0	0
抜歯	0	0	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.6)	0
混合型高脂血症	0	1 (0.6)	0
免疫系障害	0	0	1 (0.6)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.6)

Source: CSR 15.3.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	89 (57.8)	36 (23.4)	6 (3.9)	92 (52.9)	49 (28.2)	10 (5.7)	87 (48.6)	53 (29.6)	8 (4.5)
感染症および寄生虫症	26 (16.9)	7 (4.5)	1 (0.6)	27 (15.5)	14 (8.0)	0	23 (12.8)	12 (6.7)	1 (0.6)
尿路感染	6 (3.9)	0	0	4 (2.3)	4 (2.3)	0	7 (3.9)	1 (0.6)	0
鼻咽頭炎	3 (1.9)	0	0	7 (4.0)	1 (0.6)	0	4 (2.2)	1 (0.6)	0
インフルエンザ	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)	2 (1.1)	0	5 (2.8)	2 (1.1)	0
気管支炎	4 (2.6)	0	0	0	4 (2.3)	0	2 (1.1)	3 (1.7)	0
上気道感染	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0
足部白癬	2 (1.3)	0	0	0	0	0	3 (1.7)	0	0
爪真菌症	0	0	0	3 (1.7)	0	0	1 (0.6)	0	0
咽頭炎	3 (1.9)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	0
皮膚真菌感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
丹毒	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
細菌性結膜炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
咽頭扁桃炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
デング熱	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
感染性下痢	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
ジアルジア症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
脊髄内膿瘍	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
感染性湿疹	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉感染	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
爪感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
腟感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	21 (13.6)	12 (7.8)	0	27 (15.5)	13 (7.5)	3 (1.7)	17 (9.5)	11 (6.1)	0
背部痛	6 (3.9)	2 (1.3)	0	10 (5.7)	9 (5.2)	0	6 (3.4)	4 (2.2)	0
四肢痛	4 (2.6)	1 (0.6)	0	4 (2.3)	0	1 (0.6)	4 (2.2)	2 (1.1)	0
関節痛	2 (1.3)	3 (1.9)	0	4 (2.3)	2 (1.1)	0	3 (1.7)	0	0
筋骨格痛	3 (1.9)	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0
変形性関節症	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0
筋肉痛	4 (2.6)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
筋痙縮	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	0
関節腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
腱炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
頚部痛	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
単径部痛	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋膜炎	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
椎間板障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節硬直	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
中足骨痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
ミオパチー	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
重感	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
膝関節変形	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
姿勢異常	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	23 (14.9)	9 (5.8)	1 (0.6)	21 (12.1)	10 (5.7)	1 (0.6)	21 (11.7)	13 (7.3)	2 (1.1)
傾眠	4 (2.6)	1 (0.6)	0	4 (2.3)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	3 (1.7)	0
浮動性めまい	3 (1.9)	1 (0.6)	0	6 (3.4)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
頭痛	3 (1.9)	0	0	1 (0.6)	0	0	4 (2.2)	1 (0.6)	0
坐骨神経痛	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
錯感覚	3 (1.9)	0	0	2 (1.1)	0	0	3 (1.7)	0	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	5 (2.8)	0
振戦	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	3 (1.7)	0	0
視野欠損	2 (1.3)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
平衡障害	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
過眠症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
片頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
運動低下	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
頚髄神経根痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
異常感覚	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
アカシジア	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
健忘	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
失語症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
頚腕症候群	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
脳症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
運動機能障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
オンオフ現象	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
神経根痛	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
脊髄浮腫	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
認知障害	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
よだれ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
ジスキネジー	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
ジストニー	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経学的代償不全	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管性頭痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	22 (14.3)	1 (0.6)	0	13 (7.5)	8 (4.6)	0	15 (8.4)	7 (3.9)	0
下痢	4 (2.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.1)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0
悪心	6 (3.9)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0
胃炎	3 (1.9)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.1)	0
便秘	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0
嚥下障害	4 (2.6)	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0
歯痛	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	0
嘔吐	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
腹痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0
口内乾燥	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
腹部不快感	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
消化不良	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
直腸ポリープ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
肛門直腸静脈瘤	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
憩室	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
歯肉潰瘍	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	13 (8.4)	12 (7.8)	1 (0.6)	12 (6.9)	6 (3.4)	0	13 (7.3)	7 (3.9)	0
不眠症	10 (6.5)	2 (1.3)	0	3 (1.7)	0	0	0	3 (1.7)	0
うつ病	1 (0.6)	4 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	2 (1.1)	0
不安	2 (1.3)	3 (1.9)	0	3 (1.7)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0
幻視	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0
幻覚	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	4 (2.2)	0	0
不安障害	1 (0.6)	3 (1.9)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
衝動行為	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0
自殺念慮	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
異常な夢	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
薬物依存	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
感情的苦悩	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
表出性言語障害	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
錯覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
パニック障害	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
精神運動制止遅滞	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
強迫性性行動	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
嫉妬妄想	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
リビドー亢進	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	18 (11.7)	0	1 (0.6)	16 (9.2)	3 (1.7)	0	15 (8.4)	3 (1.7)	0
白内障	5 (3.2)	0	0	6 (3.4)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0
結膜炎	2 (1.3)	0	0	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0	0
流涙増加	0	0	0	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0	0
眼そう痒症	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
視力低下	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
硝子体浮遊物	2 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
水晶体混濁	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0
硝子体剥離	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
複視	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
霧視	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
眼球陥入	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
乾性角結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
黄斑症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
夜盲	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
視神経乳頭障害	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
翼状片	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
核性白内障	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
虹彩癒着	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
開放隅角緑内障	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (8.4)	2 (1.3)	0	17 (9.8)	4 (2.3)	0	9 (5.0)	2 (1.1)	0
脂漏性皮膚炎	3 (1.9)	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0
皮膚病変	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0	0
湿疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
間擦疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
多汗症	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
日光性角化症	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
丘疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
黒子	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
爪甲離床症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
点状出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
光線性皮膚症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
炎症後色素沈着変化	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
老人性紫斑	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
苔癬様角化症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	14 (9.1)	4 (2.6)	0	13 (7.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	10 (5.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
末梢性浮腫	4 (2.6)	2 (1.3)	0	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	0	0
歩行障害	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.1)	0	0
無力症	2 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
発熱	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)	0	0	1 (0.6)	0	0
疲労	2 (1.3)	0	0	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.6)
胸痛	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
乾燥症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
胸部不快感	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
過形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
注射針の問題	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
熱感	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (5.2)	3 (1.9)	1 (0.6)	16 (9.2)	5 (2.9)	1 (0.6)	9 (5.0)	5 (2.8)	2 (1.1)
転倒	3 (1.9)	0	0	9 (5.2)	3 (1.7)	0	5 (2.8)	2 (1.1)	0
四肢損傷	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	0
挫傷	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
眼外傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚裂傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
骨亀裂	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
上顎炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
前腕骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
陰茎折症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
関節損傷	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
靭帯断裂	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
多発性外傷	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
脳振盪後症候群	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
第１度熱傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
第２度熱傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢圧挫損傷	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨格損傷	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	10 (6.5)	0	0	12 (6.9)	2 (1.1)	0	7 (3.9)	3 (1.7)	0
体重増加	3 (1.9)	0	0	4 (2.3)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0
体重減少	4 (2.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	3 (1.7)	0	0	1 (0.6)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
胃内ｐＨ低下	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
心電図変化	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
視野検査異常	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	8 (5.2)	1 (0.6)	0	6 (3.4)	2 (1.1)	0	5 (2.8)	0	0
高血圧	5 (3.2)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0	0
起立性低血圧	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)	0	0	0	0	0
血腫	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
静脈瘤	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	7 (4.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)
咳嗽	3 (1.9)	1 (0.6)	0	4 (2.3)	0	0	3 (1.7)	0	0
呼吸困難	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
発声障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
咽頭障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
後鼻漏	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
アレルギー性気管支炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
無気肺	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	8 (5.2)	0	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (0.6)	0
尿失禁	4 (2.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
排尿困難	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
頻尿	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
腎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
多尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
遺尿	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (4.5)	2 (1.3)	0	4 (2.3)	0	0	5 (2.8)	1 (0.6)	0
食欲減退	2 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0
高コレステロール血症	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
高血糖	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
中心性肥満	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
高脂血症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	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）	5 (3.2)	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
基底細胞癌	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
メラノサイト性母斑	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
脂漏性角化症	2 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
多発性骨髄腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
前立腺癌	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	4 (2.6)	2 (1.3)	0	3 (1.7)	0	0	6 (3.4)	2 (1.1)	0
勃起不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)	0	0
良性前立腺肥大症	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
射精遅延	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
月経過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
骨盤痛	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
閉経後出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
前立腺腫大	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
乳房嚢胞	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	4 (2.6)	2 (1.3)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
狭心症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
徐脈	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
拡張機能障害	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
心室肥大	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
冠動脈硬化症	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1.9)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	3 (1.7)	0	3 (1.7)	2 (1.1)	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
耳鳴	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
聴力低下	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0

表 2.7.6.33-7 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）			safinamide					
				50 mg 群 （N = 174）			100 mg 群 （N = 179）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
耳痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳硬化症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
貧血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
低色素性貧血	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
大球性貧血	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0
胆管結石	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
抜歯	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
色素性母斑切除	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
混合型高脂血症	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0

Source: CSR Table 15.3.3～Table 15.3.6
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	80 (51.9)	24 (15.6)	29 (18.8)	4 (2.6)	87 (50.0)	22 (12.6)	23 (13.2)	3 (1.7)	79 (44.1)	27 (15.1)	27 (15.1)	3 (1.7)
感染症および寄生虫症	27 (17.5)	3 (1.9)	1 (0.6)	0	33 (19.0)	3 (1.7)	2 (1.1)	0	30 (16.8)	2 (1.1)	0	0
尿路感染	6 (3.9)	0	0	0	6 (3.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	8 (4.5)	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (1.9)	0	0	0	7 (4.0)	0	0	0	4 (2.2)	1 (0.6)	0	0
インフルエンザ	1 (0.6)	0	0	0	6 (3.4)	0	0	0	6 (3.4)	1 (0.6)	0	0
気管支炎	3 (1.9)	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)	0	0	0	5 (2.8)	0	0	0
上気道感染	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	5 (2.8)	0	0	0
足部白癬	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
咽頭炎	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
皮膚真菌感染	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
デング熱	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
感染性下痢	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
ジアルジア症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
脊髄内膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
感染性湿疹	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膣感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	26 (16.9)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	28 (16.1)	8 (4.6)	2 (1.1)	0	21 (11.7)	6 (3.4)	0	0
背部痛	6 (3.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	0	13 (7.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	7 (3.9)	2 (1.1)	0	0
四肢痛	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (2.2)	2 (1.1)	0	0
関節痛	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0	5 (2.9)	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)	0	0	0
筋骨格痛	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	0	0
筋肉痛	3 (1.9)	3 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
筋痙縮	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
関節腫脹	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
腱炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
頚部痛	3 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋膜炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
中足骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
ミオパチー	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
重感	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝関節変形	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
姿勢異常	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	12 (7.8)	8 (5.2)	10 (6.5)	3 (1.9)	20 (11.5)	3 (1.7)	7 (4.0)	2 (1.1)	23 (12.8)	6 (3.4)	6 (3.4)	0
傾眠	0	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	3 (1.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
浮動性めまい	1 (0.6)	0	3 (1.9)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
坐骨神経痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	0
錯感覚	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	0
振戦	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0	0	0
視野欠損	0	2 (1.3)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
平衡障害	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
過眠症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
片頭痛	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
運動低下	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頚髄神経根痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
アカシジア	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
脳症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
運動機能障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
オンオフ現象	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
神経根痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
脊髄浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
認知障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
よだれ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ジスキネジー	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ジストニー	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経学的代償不全	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管性頭痛	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	16 (10.4)	3 (1.9)	6 (3.9)	0	16 (9.2)	1 (0.6)	3 (1.7)	0	12 (6.7)	5 (2.8)	6 (3.4)	1 (0.6)
下痢	5 (3.2)	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0	6 (3.4)	0	0	0
悪心	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.6)	0	3 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
胃炎	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0
便秘	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
嚥下障害	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
歯痛	0	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
嘔吐	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
腹痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0
口内乾燥	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹部不快感	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
直腸ポリープ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
肛門直腸静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
憩室	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸直腸ポリープ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	14 (9.1)	2 (1.3)	7 (4.5)	2 (1.3)	12 (6.9)	2 (1.1)	5 (2.9)	0	11 (6.1)	1 (0.6)	6 (3.4)	0
不眠症	6 (3.9)	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
うつ病	4 (2.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
不安	3 (1.9)	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
幻視	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
幻覚	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0
不安障害	3 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
衝動行為	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
自殺念慮	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
薬物依存	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
感情的苦悩	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
表出性言語障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
パニック障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
精神運動制止遅滞	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
強迫性性行動	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嫉妬妄想	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー亢進	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	14 (9.1)	2 (1.3)	4 (2.6)	0	14 (8.0)	3 (1.7)	2 (1.1)	0	12 (6.7)	5 (2.8)	2 (1.1)	0
白内障	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0	6 (3.4)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
結膜炎	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
眼そう痒症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
視力低下	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
硝子体浮遊物	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
水晶体混濁	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0
硝子体剥離	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
複視	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
眼球陥入	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
乾性角結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
黄斑症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
夜盲	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
翼状片	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
核性白内障	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虹彩癒着	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
開放隅角緑内障	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (7.8)	2 (1.3)	1 (0.6)	0	17 (9.8)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	8 (4.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	0
脂漏性皮膚炎	3 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
皮膚病変	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
湿疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
間擦疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
多汗症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
日光性角化症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
黒子	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
爪甲離床症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
点状出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
光線性皮膚症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
炎症後色素沈着変化	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
老人性紫斑	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
苔癬様角化症	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	12 (7.8)	4 (2.6)	3 (1.9)	0	12 (6.9)	4 (2.3)	2 (1.1)	0	8 (4.5)	1 (0.6)	3 (1.7)	0
末梢性浮腫	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	0	5 (2.9)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0
歩行障害	4 (2.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	0
無力症	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
発熱	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
疲労	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
胸痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
注射針の問題	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (7.1)	0	2 (1.3)	0	17 (9.8)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	0
転倒	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0	9 (5.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0
四肢損傷	0	0	0	0	3 (1.7)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
挫傷	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
眼外傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
皮膚裂傷	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
骨亀裂	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
前腕骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
陰茎折症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
靭帯断裂	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
多発性外傷	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
脳振盪後症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
第１度熱傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第２度熱傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢圧挫損傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨格損傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (2.6)	5 (3.2)	0	1 (0.6)	9 (5.2)	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	6 (3.4)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	4 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	0
体重減少	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃内ｐＨ低下	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
心電図変化	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
視野検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	4 (2.6)	3 (1.9)	3 (1.9)	0	5 (2.9)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
高血圧	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)
起立性低血圧	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
血腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
静脈瘤	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	9 (5.2)	0	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0
咳嗽	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
発声障害	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
後鼻漏	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
アレルギー性気管支炎	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無気肺	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	8 (5.2)	0	0	0	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	5 (2.8)	0	0	0
尿失禁	4 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
排尿困難	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
遺尿	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (3.9)	0	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	6 (3.4)	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
高血糖	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
中心性肥満	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高尿酸血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	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）	5 (3.2)	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0	4 (2.2)	1 (0.6)	2 (1.1)	0
基底細胞癌	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
メラノサイト性母斑	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
脂漏性角化症	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
結腸癌	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
多発性骨髄腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
皮膚癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
前立腺癌	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (3.9)	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.1)	0
勃起不全	2 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
良性前立腺肥大症	3 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
射精遅延	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
月経過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
閉経後出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (3.2)	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	5 (2.8)	0	0	0
狭心症	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
拡張機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
心室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
冠動脈硬化症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1.9)	0	1 (0.6)	0	4 (2.3)	0	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
聴力低下	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳硬化症	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
低色素性貧血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
大球性貧血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
胆管結石	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.33-8 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N = 154）				safinamide							
					50 mg 群 （N = 174）				100 mg 群 （N = 179）			
	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	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 (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
外科および内科処置	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
抜歯	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
色素性母斑切除	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
混合型高脂血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

Source: CSR 15.3.7～Table 15.3.10
MedDRA Ver. [redacted]