2.7.6.34 018 試験（5.3.5.1-10）（参考資料）

治験の標題	A phase 3, double-blind, placebo-controlled, 18-month extension study 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 patients with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, and/or an anticholinergic
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals SpA.
治験責任医師名	[redacted] ほか 52 名
実施医療機関	全 53 施設 実施国：インド、ルーマニア、イタリア
治験期間	[redacted]年[redacted]月（016 試験）／[redacted]年[redacted]月（018 試験）～[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

2.7.6.34.1 試験の概要

目的

運動症状の日内変動を伴い、一定用量のレボドパで治療を受けている特発性パーキンソン病患者に 2 用量の safinamide（50 mg/日及び 100 mg/日）を併用療法として長期間経口投与したときの有効性及び安全性を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

本試験は先行する NW-1015/016/III/2006 試験（016 試験）の継続投与試験として実施した。本試験の実施期間は約 78 週間（016 試験及び 018 試験の合計で 102 週間）であった。016 試験の二重盲検期を完了した全ての割付被験者を本試験の組入れ対象とした。本試験に組入れ後、016 試験と同用量のレボドパと併用で（必要に応じてレボドパの増量又は MAO 阻害薬を除く他の抗パーキンソン病薬の追加投与を許可した）、016 試験と同じ治験薬の投与を同用量（safinamide 50 mg/日、safinamide 100 mg/日又はプラセボ）で継続した。

016 試験と同様に、safinamide の用量は 100 mg/日で忍容性に問題がある場合、50 mg/日へ減量可能とした。016 試験終了時に 50 mg/日に減量していた被験者は、他の全ての組入れ基準を満たした場合に本試験に組入れ可能とした。本試験の 1 回目のスクリーニング評価（Visit 1）は 016 試験の最終評価（Week 24）と兼ねて実施した。組入れ基準に合致する被験者を本試験に組み入れ、016 試験の Week 24 来院日に治験薬の初回投与を行った。規定来院日は Week 12、24、36、52、64、78（又は中止時）とし、有効性と安全性を評価した。78 週間の投与を終了した被験者及び中止した被験者（可能な場合）は、1 週間の漸減期に移行し、用量漸減後に治験薬の投与を中止した。本試験を完了した被験者は、非盲検継続投与試験（OLE 試験：実施計画書番号 28850）に移行できることとした。非盲検継続投与試験に移行する被験者は、Week 78 の試験終了時の来院を本試験の最終来院とし、漸減期（Week 79）を設けないこととした。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 016 試験において 24 週間の治験薬の投与を完了した被験者、又は中止した被験者の場合は、Week 12 及び Week 24 の有効性に関する全ての評価を完了した者（復帰被験者）
2) 016 試験において治験薬の投与を遵守した被験者
3) 016 試験に参加し、同意書に署名する意思がある被験者

016 試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

1) 30～80 歳の男女。女性患者の場合は、妊娠の可能性がないこと。80 歳超であっても、他の組入れ基準を全て満たしている患者は、Newron 社の医学専門家が承認した上で組入れ可能とする。
2) 特発性パーキンソン病との診断が下されて 5 年を超えている患者。診断は、病歴と神経学的検査に基づいて下されていること。パーキンソン病の罹病期間が 3 年以上の患者は、他の組入れ基準を全て満たしている場合には、開発業務受託機関の医学モニターが承認した上で組入れ可能とする。
3) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～4 度（off 時）の患者
4) レボドパが奏効しており、一定用量のレボドパを投与（COMT 阻害薬が追加されているかどうかを問わず、徐放性製剤（CR）、速放性製剤（IR）又は CR と IR との合剤等のレボドパ製剤+ベンセラジド／カルビドパを 1 日 4～10 回投与）されている患者。スクリーニング時、患者は一定用量のドパミンアゴニスト、抗コリン薬又は両剤を併用投与されていてもよい。被験者には、ベースライン時から併用薬として治験薬を投与する。
5) 1 日のうち 1 時間半を超える off 時間を伴う運動症状の変動がみられる患者
6) 介護者の助けを借りて正確かつ詳細にわたる日誌をつけ（18 時間）、on 時間、minor ジスキネジアを伴う on 時間、troublesome ジスキネジアを伴う on 時間、off 時間及び睡眠時間を記録することができる患者

除外基準

以下の基準に一つでも抵触しないこと

1) 臨床的に意義のある有害事象が認められ、試験への参加がリスクとなる被験者
2) 016 試験の試験期間中に臨床的に意義のある悪化が認められた被験者
3) 何らかの理由で 016 試験を中止し、Week 12 及び Week 24 の有効性評価を受けなかった被験者

016 試験の主な除外基準は以下のとおりであった。

1) 特発性パーキンソン病以外のパーキンソニズムであることを示す何らかの徴候を有する患者
2) 妊娠する可能性があるか、妊娠中又は授乳中の女性患者
3) 進行期パーキンソン病であり、重度の disabling peak dose ジスキネジア又は biphasic ジスキネジアが発現していたり、症状に予測できない変動又は大幅な変動が生じていたりするか、そうしたジスキネジアと変動の両者がみられる患者
4) 物質乱用の診断が下されているか（精神障害の診断と統計の手引き第 4 版）、過去 3 ヶ月の間にアルコール又は薬物の乱用歴がある患者
5) 急性胃潰瘍、十分にコントロールされていない高血圧症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び 1 型糖尿病をはじめとする臨床的に重要な胃腸疾患、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、肺疾患又は心血管疾患に罹患している患者。ただし、胃潰瘍の病歴があるものの、過去 6 ヶ月間に

急性胃炎のエピソードが生じておらず、現時点で胃痛が発現していない患者は、組入れ可能とする。

6) 第二度又は第三度の房室ブロックか洞不全症候群、コントロールされていない心房細動、重度の狭心症又は不安定狭心症、うっ血性心不全、スクリーニング時来院前3ヶ月以内の心筋梗塞、又は Bazett の補正式に基づく補正 QT 間隔（QTc）が 450 msec 以上（男性）又は 470 msec（女性）以上等、重大な心電図異常を有する患者
7) 過去に safinamide の治験に参加した患者
8) 治験薬に影響を及ぼす（治験薬の吸収、代謝又は消失を変化させうる等）ことが考えられる疾患を有する患者
9) 過去又は現在、精神病（統合失調症又は精神病性うつ病等）の病歴を有するか、Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part I の項目 2（思考障害）又は項目 3（抑うつ状態）のスコアが 3 以上の患者
10) Mini-Mental State Examination（MMSE）のスコアが 22 未満か UPDRS Part I の項目 1（精神機能）が 3 以上の認知症又は認知機能障害の患者
11) GRID-Hamilton Depression Rating Scale（GRID-HAMD）（17 項目尺度）スコアが 17 超の抑うつ状態である患者
12) 抗けいれん薬やレボドパをはじめとする抗パーキンソン病薬に対するアレルギー反応歴を有する患者
13) 精神的又は身体的な病状（神経症的行動、肢体不自由をもたらす変形性関節炎又は肢切断等）を有し、それによって有効性又は安全性の評価が実施できないと思われる患者
14) MAO-B 阻害薬に対する過敏症を有するか、同剤が禁忌である患者
15) 起立性低血圧に起因する重度の浮動性めまい又は失神を有する患者
16) 腫瘍性疾患を有し、現在活動性であるか、寛解して 1 年未満の患者
17) パーキンソン病に対する治療として定位脳手術を受けた患者
18) 本治験に入る（スクリーニング時来院）前 30 日以内に、治験に参加したことがあるか、スクリーニングの前 30 日又は 5 半減期のいずれか長いほうの期間内に何らかの治験薬を投与された患者。本治験中、safinamide 以外の治験薬の使用は認められない。
19) スクリーニング来院時に MAO 阻害薬（セレギリン等）、三環系抗うつ薬又はセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SNRI）（ベンラファキシン、デュロキセチン等）によってうつ病の治療を受けている患者。ただし、選択的セロトニン再取込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI）は、投与量を可能な限り低く保ち、本治験期間全体を通してその投与量を維持するのであれば、使用可とする。
20) MAO 阻害薬によってパーキンソン症状の治療を受けている患者。ただし、アマンタジン、COMT 阻害薬、ドパミンアゴニスト又は抗コリン薬を投与されている患者は、スクリーニング時に維持用量を服用しているのであれば、本治験に組入れ可能とする。
21) スクリーニング来院の前 4 週間以内に、薬剤代謝酵素を大幅に阻害するか誘導することが判明している何らかの薬剤（バルビツレート系、フェノチアジン系等）を投与された患者
22) スクリーニング来院の前 4 週間以内にオピオイド（トラマドール及びメペリジン誘導体等）による治療を受けた患者
23) スクリーニング来院時点で持効性神経遮断薬の投与から 1 サイクル以内、又は前 4 週間以内に経口神経遮断薬による治療を受けた患者。パーキンソン病又は抗パーキンソン病薬と関連がある精神病性症状（幻覚等）の治療のために低用量の経口神経遮断薬を投与されているものの、

他の組入れ基準を全て満たす患者は、開発業務受託機関の医学モニターの承認を得た上で本治験に登録可能とする。治験責任医師は、症状の大幅な悪化のために必要となる場合を除き、本治験中に経口神経遮断薬の投与量を増量しないこと

24) スクリーニング来院の前 4 週間以内に、肝毒性の可能性がある薬剤（タモキシフェン等）を投与されたか、スクリーニング時来院の前 1 年以内に放射線療法を受けた、又は細胞毒性の可能性がある薬剤（化学療法薬等）を投与された患者

25) これまでにヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の診断が下されているか、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、B 型肝炎コア抗体（B 型肝炎表面抗体は陰性）又は C 型肝炎抗体の検査結果が陽性である患者

26) 病歴、身体的検査、心電図又は診断的臨床検査から治験責任医師が臨床的に意味を持つと考える異常がみられる患者

27) 治験責任医師が本治験中に服薬不遵守又は非協力的であると判断した患者

28) 次の眼科の病歴を有する患者。白子症、遺伝性網膜疾患の家族歴、進行性又は重度の視力低下（20/70）、色素性網膜炎、原因を問わない網膜色素沈着、何らかの活動性網膜症又は眼炎症（ブドウ膜炎）又は進行性で重度の糖尿病網膜症等

目標被験者数

約 550 名（組入れ対象者）

【目標被験者数の設定根拠】

016 試験の脱落率を約 14%と仮定し、約 550 名の被験者が本試験への組入れ対象となると推測した。

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]、[redacted]
プラセボ錠／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、朝に経口投与した。

投与量

Safinamide 50 mg/日群

Day 1 の朝から 78 週間の治療期終了まで safinamide 50 mg 錠及びプラセボ錠を各 1 錠、1 日 1 回服用した。任意の漸減期（1 週間）では、プラセボ錠を 2 錠、1 日 1 回服用した。

Safinamide 100 mg/日群

Day 1 の朝から 78 週間の治療期終了まで safinamide 50 mg 錠を 2 錠、1 日 1 回服用した。任意の漸減期（1 週間）では、safinamide 50 mg 錠及びプラセボ錠を各 1 錠、1 日 1 回服用した。

プラセボ群

Day 1 の朝から 78 週間の治療期終了までプラセボ錠を 2 錠、1 日 1 回服用した。任意の漸減期（1 週間）では、プラセボ錠を 2 錠、1 日 1 回服用した。

治験薬の用量変更

治験責任（分担）医師は、規定来院日から次の規定来院日までの期間の半分が経過した時点（規定来院日の 6～8 週間後）で被験者又は介護者と連絡を取って忍容性を確認し、忍容性が良好

であれば同一用量で投与を継続し、問題がある場合は被験者を来院させるか、減量した（用量レベル 0）。

忍容性の問題により治験薬を 8 日間以上投与しなかった場合は、用量レベル 0 で投与を再開することとした。用量レベル 0 の忍容性が良好な場合は、用量レベル 1 への漸増を試みることとした。忍容性の問題以外の理由で治験薬を 8 日間以上投与しなかった場合は、開始用量（用量レベル 1）で投与を再開することとした。

併用薬

78 週間の投与期間をとおして、パーキンソン病症状の悪化の治療を目的として、必要に応じてレボドパを増量できることとした。また、被験者の状態改善や有害事象の発現状況に応じてレボドパの減量も可能とした。

投与期間

治療期として合計 102 週間（016 試験：24 週間及び 018 試験：78 週間）及び漸減期として 1 週間（任意）

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- 最終評価時点（Week 78）における on 時の Dyskinesia Rating Scale（DRS）合計スコアのベースライン（016 試験）からの平均変化量

注：以下の 1)～3)の動作を被験者に実施させ、ビデオ撮影し、四肢、胴体、頭部、頚部、口腔・顔面部のジスキネジア（最も高い重症度）をそれぞれ 0（なし）～4（評価対象の動作の完了を妨げる極度のジスキネジア）の尺度で 0.5 点ずつの間隔で評価した（最高スコア：28）。更に、ジスキネジアの種類（舞踏病、ジストニア、その他の運動障害動作）を確認し、最も顕著な disabling ジスキネジアの種類を特定した。

1) コートを着用し、ボタンを留める、2) テーブルの上からコップ 1 杯の水を唇へ運ぶ、3) 歩行する

二次評価項目

1) 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量
2) 12 ヶ月後（主要評価）並びに 18 ヶ月後及び 24 ヶ月後（副次評価）における以下の日誌データのレスポンダー率

- 改善：ベースラインから 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）の増加が 30 分超、かつ troublesome ジスキネジアの増加なし
- 悪化なし：1 日平均 on 時間の合計時間の増加が 0～30 分、かつ troublesome ジスキネジアの増加なし

3) UPDRS Part IV 合計スコア（主要評価）並びに項目 32～35 及び項目 32～34 の個別スコア及び合計スコア（主要評価で有意差が認められた場合の副次評価）のベースラインからの変化量
4) Troublesome ジスキネジアが発現するまでの時間
5) ジスキネジア（minor 又は troublesome）が発現するまでの時間（ベースラインと比較して 30 分超の増加）
6) On 時の UPDRS Part II （日常生活活動）合計スコアのベースラインからの変化量
7) UPDRS Part II 合計スコアのレスポンダーにおける効果の維持
8) レボドパ投与量のベースラインから最終評価時点までの変化率
9) 抗パーキンソン病薬（レボドパを除く）投与量のベースラインから最終評価時点までの変化率

10) UPDRS Part III（運動検査）合計スコアのベースラインからの変化量
11) Clinical Global Impression-Improvement（CGI-I）スコアに基づく臨床状態の改善及び不変・悪化を示した被験者の割合のベースラインからの変化率
12) CGI-Severity of Illness（CGI-S）のベースラインから最終評価時点までの変化量
13) 日誌の各項目（on 時間、off 時間、minor ジスキネジアを伴う on 時間、troublesome ジスキネジアを伴う on 時間、睡眠）のベースラインからの変化量
14) UPDRS Part I（精神活動、行動、気分）合計スコアのベースラインからの変化量
変化量は全ての項目について 016 試験のベースラインからの変化量とした。

三次評価項目

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類、GRID-HAMD-17、MMSE 及び Parkinson's Disease Questionnaire（PDQ-39）、Cognitive Test Battery（Cogtest）

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的検査、神経学的検査、皮膚科学的検査、眼科学的検査、Epworth Sleepiness Scale（ESS）

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：018 試験において治験薬を 1 回でも服用し、かつ、投与後に 1 回でも安全性の評価を受けた全ての被験者
- Intent-to-Treat（ITT）集団 : 治験実施計画書で規定した投与量を服用したか否かにかかわらず、016 試験から移行した全ての被験者
- Modified ITT（mITT）集団：016 試験のベースライン（投与前）のデータと 018 試験の投与後の一連の有効性データが 1 回以上得られた、018 試験に移行した全ての被験者

有効性：

主要解析

投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点との交互作用を固定効果、ベースライン値（016 試験）を共変量とする Mixed Linear Model REML repeated measures model（MMRM）を用いて解析し、最終時点における投与群の平均値の差とその両側 95%信頼区間及び両側 p 値を算出した。分母の自由度には、Kenward-Roger、系列相関には無構造を用いた。

ITT 集団を対象に、以下の 2 種類の線形混合モデルによる解析を実施した。

1) On-Treatmemt 解析（救済治療薬投与時点又は中止時点で当該被験者のデータを打ち切る）

2) On-and-Off Treatment 解析（救済治療薬投与の有無にかかわらず、入手した全てのデータを解析し、中止後に復帰した被験者のデータを含む）

救済治療薬の投与は、抗パーキンソン病薬（レボドパ、ドパミンアゴニスト又はその他の薬剤）の合計 1 日投与量の 20%以上の増量又は治療スケジュールへの新たな抗パーキンソン病薬の追加と定義した。

On-Treatmemt 解析を主要解析とし、On-and-Off Treatment 解析は感度解析として実施した。線形混合モデルによる解析では、016 試験と 018 試験で入手した全ての評価時点のデータを用いた。

主要解析に加えて、補足的な解析として欠測値を直前の値で補完する方法（last observation carried forward; LOCF）で ITT 集団及び mITT 集団を対象とした On-Treatmemt 解析及び

On-and-Off Treatment 解析、並びにベースライン値を共変量、投与群及び施設を固定効果とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）を実施した。

最も顕著な disabling ジスキネジアは投与群及び評価時点別に被験者数と割合を示した。

副次解析

有効性副次評価項目の解析は 1)～14)の項目を階層的に行った。各副次評価項目について safinamide 100 mg/日群とプラセボ群の間に有意差（有意水準 0.05）が認められる限り順次解析した。更に、プラセボ群と safinamide 100 mg/日群の間に有意差が認められる場合は、プラセボ群と safinamide 50 mg/日群を比較した。階層的な手順を用いることで、複数の評価項目及び投与群を検定する際の多重性に伴う p 値の補正を回避した。

解析は、ITT 集団及び mITT 集団に基づき、LOCF 法による On-Treatmemt 解析を実施した。

日誌の各項目について要約統計量を示した。

被験者データの長期的な推移を把握できるよう 016 試験及び 018 試験の全ての評価時点の要約統計量を示したが、検定はいずれも 016 試験のベースラインから 018 試験の最終評価時点までの変化量についてのみ実施した。

ベースラインから最終評価時点までの UPDRS Part II 合計スコアの変化量、日誌データの変化量、UPDRS Part III 合計スコア及び IV 合計スコアの変化量、CGI-S の変化量は、ITT 集団及び mITT 集団に基づき、016 試験のベースライン値を共変量、投与群及び施設を固定効果とした ANCOVA を用いて、LOCF 法により欠測値を補完して解析した。

日誌データの変化量は、症状日誌を用いて起床から就寝までの時間（06:00～24:00）に測定した。日誌の情報は規定来院前 5 日間分を収集し、最終 2 日間の記録をデータ解析に用いた。

日誌データのレスポンダー率は、施設を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて評価時点（12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後）ごとに解析した。本解析は ITT 集団及び mITT 集団に加えて、2 年間の治療を完了した被験者からなる部分集団に基づき実施した。

Troublesome ジスキネジアが発現するまでの時間は、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。実薬とプラセボの比較には、log-rank 検定を用いた。

UPDRS Part II 合計スコアのレスポンダーにおける効果の維持と CGI-I スコアの改善率は、施設を層別因子とした CMH 検定を用いて解析した。

CGI-I スコアは、改善（スコアが 1～3）を示す被験者と不変であるか悪化（スコアが 4～7）を示す被験者の割合を比較した。

レボドパ及びその他の抗パーキンソン病薬（全体及び個別）の投与量は、Wilcoxon 順位和検定を用いて、ベースラインからの変化率に safinamide 100 mg/日群及び 50 mg/日群とプラセボ群で統計学的有意差がないか検討した。更に、施設を層別因子とした CMH 検定を用いて、レボドパ投与量を減量した被験者数を各実薬群とプラセボ群で比較した。

安全性：

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

臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図等に関するデータを要約統計量を用いて要約した。

計画書の重要な改訂

試験の結果に影響を及ぼす重要な改訂はなかった。

2.7.6.34.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.34.2.1 被験者の内訳

被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.34-1に示した。

本試験には 016 試験から 544 名を組み入れた（プラセボ群 175 名、50 mg 群 189 名、100 mg 群 180 名、以下同順）。このうち、試験を完了したのは 440 名（142 名、148 名、150 名）、中止したのは 104 名（33 名、41 名、30 名）であった。主な中止理由は、同意撤回が 44 名（13 名、22 名、9 名）、追跡不能が 18 名（4 名、7 名、7 名）であった。

016 試験で割り付けた 669 名を ITT 集団、018 試験に組み入れベースライン後に有効性評価を実施した 527 名を mITT 集団とした。

本試験に組み入れた全ての被験者を安全性解析対象集団として、安全性の解析に用いた。安全性解析対象集団の被験者数は 544 名（175 名、189 名、180 名）であった。

表 2.7.6.34-1 被験者及び中止理由の内訳

	Placebo	Safinamide		合計
		50 mg/日	100 mg/日	
組入れ被験者数	175	189	180	544
試験を完了した被験者数	142	148	150	440
試験を中止した被験者数	33	41	30	104
中止理由				
同意撤回	13	22	9	44
追跡不能	4	7	7	18
重篤な有害事象	3	2	5	10
死亡	6	3	5	14
非重篤の有害事象	1	4	3	8
服薬不遵守	2	1	0	3
その他	4	2	1	7
安全性解析対象集団	175	189	180	544
ITT 集団	222	223	224	669
mITT 集団	171	179	177	527

Source: CSR Figure 1, Figure 2

2.7.6.34.2.2 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 2.7.6.34-2に、安全性解析対象集団においていずれかの投与群で被験者の 5%以上に併用された抗パーキンソン病薬の一覧を表 2.7.6.34-3に示した。

表 2.7.6.34-2 被験者背景（ITT 集団）

	Placebo (N = 222)	Safinamide 50 mg/日 (N = 223)	Safinamide 100 mg/日 (N = 224)	P value
Age (years)				0.6842 [a]
Mean (SD)	59.9 (9.36)	60.6 (9.64)	60.5 (9.15)	
Median	61.0	62.0	61.0	
Min, Max	34, 78	35, 79	35, 80	
Sex (n [%])				0.7754 [b]
Male	160 (72.1)	157 (70.4)	163 (72.8)	
Female	62 (27.9)	66 (29.6)	61 (27.2)	
Handedness (n [%])				0.7800 [b]
Right	219 (98.6)	218 (97.8)	219 (97.8)	
Left	3 (1.4)	5 (2.2)	5 (2.2)	
Ethnicity (n [%])				0.4301 [b]
Hispanic/Latin American	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	
Non-Hispanic/Latin American	218 (98.2)	222 (99.6)	220 (98.2)	
Other	2 (0.9)	0	1 (0.4)	
Race (n [%])				NA
Asian	180 (81.1)	180 (80.7)	179 (79.9)	
White	42 (18.9)	43 (19.3)	45 (20.1)	
Height (cm)				0.9507 [a]
Mean (SD)	162.4 (8.51)	162.3 (9.12)	162.5 (9.80)	
Median	162.0	162.0	163.0	
Min, Max	142.0, 185.0	135.0, 187.0	132.0, 191.0	
Weight (kg)				0.1680 [a]
Mean (SD)	64.67(13.602)	62.96 (12.902)	63.27 (13.763)	
Median	63.7	61.6	62.0	
Min, Max	34.0, 120.0	39.8, 98.0	34.2, 105.0	
Baseline Hoehn & Yahr stage [c]				NA
Stage 1 (n [%])	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	
Stage 1.5 (n [%])	7 (3.2)	4 (1.8)	4 (1.8)	
Stage 2 (n [%])	42 (18.9)	50 (22.4)	57 (25.4)	
Stage 2.5 (n [%])	63 (28.4)	54 (24.2)	52 (23.2)	
Stage 3 (n [%])	45 (20.3)	64 (28.7)	57 (25.4)	
Stage 4 (n [%])	20 (9.0)	11 (4.9)	12 (5.4)	
Mean (SD)	2.64 (0.632)	2.61 (0.551)	2.57 (0.578)	
Median	2.5	2.5	2.5	
Min, Max	1.5, 4.0	1.5, 4.0	1.0, 4.0	
Duration of PD (years)				0.5851 [a]
Mean (SD)	8.83 (3.775)	8.50 (3.902)	8.70 (3.800)	
Median	7.6	7.2	7.7	
Min, Max	3.0, 24.3	0.4, 25.7	0.6, 28.0	
Baseline MMSE [c]				NA
Mean (SD)	27.9 (2.17)	27.9 (2.13)	27.9 (2.23)	
Median	28.0	28.0	28.0	
Min, Max	22, 30	19, 30	18, 30	
Baseline GRID-HAMD-17 total score [c]				NA
Mean (SD)	5.5 (4.01)	5.3 (3.75)	5.0 (3.43)	
Median	5.0	5.0	4.0	
Min, Max	0, 29	0, 20	0, 15	

Source: CSR Table 8

Abbreviations: GRID-HAMD-17, Grid version of Hamilton rating scale for depression (17-item scale); MMSE, Mini-Mental State Examination; NA, Not analyzed; PD, Parkinson's disease; SD, Standard deviation.

a) Treatments were compared using ANOVA with treatment and pooled center as factors.

b) Treatments were compared using the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by center.

c) Values from Study 016 Week 24 visit.

表 2.7.6.34-3 いずれかの投与群で被験者の 5%以上に併用された抗パーキンソン病薬の一覧（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
	n (%)	n (%)	n (%)
ANTICHOLINERGIC AGENTS	70 (40.0)	67 (35.4)	72 (40.0)
Tertiary amines	70 (40.0)	67 (35.4)	72 (40.0)
- trihexyphenidyl	51 (29.1)	51 (27.0)	54 (30.0)
- trihexyphenidyl hydrochloride	21 (12.0)	18 (9.5)	18 (10.0)
DOPAMINERGIC AGENTS	175 (100)	189 (100)	180 (100)
Adamantane derivatives	34 (19.4)	42 (22.2)	34 (18.9)
- amantadine	32 (18.3)	40 (21.2)	31 (17.2)
Dopa and dopa derivatives	175 (100)	189 (100)	180 (100)
- Sinemet	113 (64.6)	125 (66.1)	115 (63.9)
- levodopa	42 (24.0)	55 (29.1)	59 (32.8)
- carbidopa	41 (23.4)	46 (24.3)	51 (28.3)
- Stalevo	30 (17.1)	35 (18.5)	29 (16.1)
- levodopa w/benserazide	15 (8.6)	7 (3.7)	9 (5.0)
Dopamine agonists	115 (65.7)	120 (63.5)	108 (60.0)
- ropinirole	66 (37.7)	62 (32.8)	57 (31.7)
- pramipexole	48 (27.4)	57 (30.2)	45 (25.0)
Other dopaminergic agents	43 (24.6)	50 (26.5)	55 (30.6)
- entacapone	43 (24.6)	50 (26.5)	54 (30.0)

Source: CSR Table 10

2.7.6.34.2.3 治験薬への曝露

安全性解析対象集団における治験薬への曝露を表 2.7.6.34-4に、治験薬の服薬率を表 2.7.6.34-5にそれぞれ示した。

016 試験と 018 試験の合計投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 1.86（0.352）年、1.78（0.455）年及び 1.87（0.349）年であった。また、全期間での治験薬の服薬率の平均値（標準偏差）は、それぞれ 98.11（5.761）%、98.05（7.476）%及び 98.72（3.027）%であった。

表 2.7.6.34-4 治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
016 試験			
平均 1 日投与量、mg			
平均値（標準偏差）	—	49.93 (0.451)	99.36 (4.051)
中央値	—	50.0	100.0
最小値–最大値	—	44.7–50.6	60.9–102.8
曝露期間、日			
平均値（標準偏差）	171.6 (9.12)	173.1 (9.64)	173.0 (8.86)
中央値	170	170	171
最小値–最大値	126–236	133–213	146–213
投与期間、年			
平均値（標準偏差）	0.49 (0.033)	0.50 (0.032)	0.49 (0.029)
中央値	0.5	0.5	0.5
最小値–最大値	0.3–0.6	0.4–0.6	0.4–0.6
018 試験			
平均 1 日投与量、mg			
平均値（標準偏差）	—	49.10 (3.597)	97.99 (6.315)
中央値	—	49.9	99.6
最小値–最大値	—	10.6–59.0	47.2–106.2
曝露期間、日			
平均値（標準偏差）	502.8 (127.70)	474.0 (165.26)	505.9 (126.89)
中央値	550	547	547
最小値–最大値	1–659	1–631	1–723
投与期間、年			
平均値（標準偏差）	1.37 (0.346)	1.29 (0.453)	1.38 (0.350)
中央値	1.5	1.5	1.5
最小値–最大値	0–1.8	0–1.7	0–2.0
016 試験及び 018 試験の合計			
平均 1 日投与量、mg			
平均値（標準偏差）	—	49.46 (1.498)	98.35 (5.237)
中央値	—	49.9	99.7
最小値–最大値	—	35.5–52.6	55.3–103.1
曝露期間、日			
平均値（標準偏差）	674.4 (126.97)	647.1 (165.65)	679.0 (126.72)
中央値	722	718	719
最小値–最大値	166–842	134–814	147–889
投与期間、年			
平均値（標準偏差）	1.86 (0.352)	1.78 (0.455)	1.87 (0.349)
中央値	2.0	2.0	2.0
最小値–最大値	0.5–2.3	0.4–2.2	0.4–2.4

Source: CSR Table 70

表 2.7.6.34-5 治験薬の服薬率（%）（安全性解析対象集団）

		Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
018 試験 Week 12	n	171	175	175
	平均値（標準偏差）	98.87 (5.421)	98.25 (9.084)	98.73 (5.991)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	53.8, 121.4	12.9, 127.1	30.3, 106.2
018 試験 Week 24	n	168	165	172
	平均値（標準偏差）	99.18 (3.074)	98.92 (3.631)	99.38 (3.439)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	74.5, 112.6	62.8, 104.0	71.4, 124.0
018 試験 Week 36	n	162	161	167
	平均値（標準偏差）	99.00 (6.230)	99.41 (1.733)	99.13 (3.311)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	54.5, 144.6	90.6, 102.4	77.7, 107.8
018 試験 Week 52	n	151	154	161
	平均値（標準偏差）	99.28 (1.827)	98.99 (4.119)	99.04 (3.053)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	91.0, 106.3	63.5, 107.9	79.9, 111.6
018 試験 Week 64	n	146	152	155
	平均値（標準偏差）	98.90 (5.545)	99.31 (2.385)	98.33 (6.942)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	37.2, 104.7	81.1, 106.8	46.1, 113.3
018 試験 Week 78	n	140	146	148
	平均値（標準偏差）	97.77 (9.279)	98.86 (4.022)	98.93 (3.082)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	0.0, 102.2	69.6, 110.0	79.7, 101.9
全期間	n	173	186	177
	平均値（標準偏差）	98.11 (5.761)	98.05 (7.476)	98.72 (3.027)
	中央値	99.6	99.7	99.6
	最小値, 最大値	39.0, 106.6	21.3, 117.9	79.9, 106.2

Source: CSR Table 11
Compliance was defined as: (Total number of tablets taken/[Treatment duration x 2]) x 100.

2.7.6.34.3 有効性の評価

2.7.6.34.3.1 主要評価項目

ITT 集団における各評価時点の on 時の DRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-6に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.32、-0.19 及び-0.28 であった。最終評価時におけるプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.51（p = 0.2125）及び-0.59（p = 0.1469）であった。

表 2.7.6.34-6 各評価時点の on 時の DRS 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/ Week	Statistic	DRS During *On* Time[a]					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[b]	n	222	—	223	—	223	—
	Mean (SD)	3.4 (3.93)	—	3.9 (3.89)	—	3.7 (4.07)	—
	Median	2	—	4	—	3	—
	Min, Max	0, 17	—	0, 16	—	0, 20	—
Study 016/ Week 12	n	201	201	198	198	204	203
	Mean (SD)	3.1 (3.48)	–0.2 (2.25)	3.5 (3.61)	–0.4 (2.30)	3.4 (3.83)	–0.4 (2.62)
	Median	2	0	3	0	3	0
	Min, Max	0, 16	–13, 9	0, 16	–8, 7	0, 20	–12, 13
Study 018/ (Baseline)	n	179	179	184	184	184	183
	Mean (SD)	3.0 (3.40)	–0.3 (2.11)	3.6 (3.77)	–0.2 (2.58)	3.4 (3.79)	–0.4 (3.20)
	Median	2	0	3	0	2	0
	Min, Max	0, 16	–13, 9	0, 17	–9, 9	0, 20	–12, 13
Study 018/ (Week 24)	n	100	100	97	97	97	97
	Mean (SD)	3.2 (3.39)	–0.2 (2.56)	3.3 (3.54)	–0.5 (3.02)	3.1 (3.49)	–0.8 (3.34)
	Median	2	0	3	0	2	0
	Min, Max	0, 12	–13, 8	0, 17	–8, 11	0, 16	–12, 10
Study 018/ (Week 52)	n	78	78	79	79	84	84
	Mean (SD)	2.9 (3.33)	–0.2 (2.74)	2.8 (3.16)	–1.0 (2.65)	3.0 (3.33)	–0.9 (3.42)
	Median	1	0	2	0	3	0
	Min, Max	0, 10	–13, 8	0, 13	–8, 4	0, 11	–12, 11
Study 018/ (Week 78)[c]	n	64	64	69	69	70	70
	Mean (SD)	3.3 (3.47)	0 (3.02)	2.7 (2.96)	–1.2 (2.88)	2.8 (3.43)	–1.1 (4.06)
	Median	2	0	2	0	2	0
	Min, Max	0, 12	–14, 7	0, 13	–9, 5	0, 18	–12, 12
LS mean		—	0.32	—	–0.19	—	–0.28
LS difference vs placebo		—	—	—	–0.51	—	–0.59
95% CI		—	—	—	(–1.32, 0.29)	—	(–1.40, 0.21)
P value[d]		—	—	—	0.2125	—	0.1469

Source: CSR Table 12

Abbreviation: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.

a) On time was defined as on time without dyskinesia plus on time with minor dyskinesia.

b) Baseline or last nonmissing value before study drug was taken.

c) Study 018 (Week 78) or last available observation (LOCF).

d) Treatments were compared using a repeated measures model, based upon the change from Baseline, with terms for Baseline, treatment, pooled center, visit, and treatment*visit interaction, using the unstructured covariance structure. *P* values for the overall treatment effect were 0.5443 for treatment, < 0.0001 for pooled center, 0.2310 for visit, and 0.7149 for treatment*visit.

最も顕著な disabling ジスキネジア

ITT 集団における各評価時点の最も顕著な disabling ジスキネジアを表 2.7.6.34-7に示した。

プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群ともに、いずれの評価時点でも舞踏病が最も顕著な disabling ジスキネジアであった。また、いずれの評価時点でも、約 3 分の 1 の被験者ではジスキネジア症状はなかった。

表 2.7.6.34-7 各評価時点の最も顕著な disabling ジスキネジア（ITT 集団）

Study/Week	Type of Dyskinesia	DRS [n (%)]		
		Placebo (N = 222)	Safinamide 50 mg/day (N = 223)	Safinamide 100 mg/day (N = 224)
Study 016/Baseline	Chorea	98 (44.1)	110 (49.3)	105 (46.9)
	Dystonia	33 (14.9)	37 (16.6)	28 (12.5)
	Other	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.4)
	No Dyskinesias	90 (40.5)	72 (32.3)	88 (39.3)
	Missing	0	0	2 (0.9)
Study 016/Week 12	Chorea	86 (38.7)	100 (44.8)	103 (46.0)
	Dystonia	32 (14.4)	25 (11.2)	20 (8.9)
	Other	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
	No Dyskinesias	77 (34.7)	71 (31.8)	79 (35.3)
	Missing	24 (10.8)	25 (11.2)	21 (9.4)
Study 018/Baseline[a]	Chorea	86 (38.7)	107 (48.0)	100 (44.6)
	Dystonia	35 (15.8)	23 (10.3)	20 (8.9)
	Other	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.3)
	No Dyskinesias	79 (35.6)	68 (30.5)	79 (35.3)
	Missing	21 (9.5)	24 (10.8)	22 (9.8)
Study 018/Week 24	Chorea	90 (40.5)	102 (45.7)	104 (46.4)
	Dystonia	35 (15.8)	28 (12.6)	18 (8.0)
	Other	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
	No Dyskinesias	75 (33.8)	68 (30.5)	78 (34.8)
	Missing	21 (9.5)	24 (10.8)	22 (9.8)
Study 018/Week 52	Chorea	87 (39.2)	101 (45.3)	101 (45.1)
	Dystonia	36 (16.2)	29 (13.0)	17 (7.6)
	Other	0	1 (0.4)	3 (1.3)
	No Dyskinesias	78 (35.1)	68 (30.5)	81 (36.2)
	Missing	21 (9.5)	24 (10.8)	22 (9.8)
Study 018/Week 78	Chorea	92 (41.4)	105 (47.1)	102 (45.5)
	Dystonia	33 (14.9)	27 (12.1)	16 (7.1)
	Other	0	1 (0.4)	3 (1.3)
	No Dyskinesias	76 (34.2)	66 (29.6)	81 (36.2)
	Missing	21 (9.5)	24 (10.8)	22 (9.8)

Source: CSR Table 13

a) Values are from Study 016 (Week 24) or Study 018, Visit 1. If the values differed, then the Study 018, Visit 1 value was used. If the Study 018, Visit 1 value was missing then the Study 016 (Week 24) value was used.

2.7.6.34.3.2 副次評価項目

2.7.6.34.3.2.1 ベースライン時の DRS 合計スコア 4 超又は 4 以下の集団での DRS 合計スコアの変化量

ITT 集団においてベースライン時の DRS 合計スコアが 4 超又は 4 以下の集団での、最終評価時における DRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-8に示した。

ベースライン（016 試験）時の DRS 合計スコアが 4 超の集団では、最終評価時（Week 78）におけるベースラインからの変化量の平均（標準偏差）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ-0.8（3.60）、-1.4（3.37）及び-2.0（4.72）であり、100 mg 群ではプラセボ群に対し有意に減少した（50 mg 群：p =0.1999、100 mg 群： p = 0.0317）。

一方、ベースライン時の DRS 合計スコアが 4 以下の集団では、最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均はそれぞれ 0.5（1.53）、0.5（2.22）及び 0.7（2.22）であった（50 mg 群：p = 0.2717、100 mg 群：p = 0.2301）。

表 2.7.6.34-8 ベースライン時の DRS 合計スコア 4 超又は 4 以下の集団における DRS 合計スコアのベースライン時からの変化量（ITT 集団）

Disease Characteristic	DRS Total Score > 4 at Baseline			DRS Total Score ≦ 4 at Baseline		
	Placebo (N = 76)	Safinamide 50 mg/day (N = 86)	Safinamide 100 mg/day (N = 80)	Placebo (N = 146)	Safinamide 50 mg/day (N = 137)	Safinamide 100 mg/day (N = 143)
n	69	78	74	133	121	129
Mean (SD)	-0.8 (3.60)	-1.4 (3.37)	-2.0 (4.72)	0.5 (1.53)	0.5 (2.22)	0.7 (2.22)
Median	0	-1	-2	0	0	0
Min, Max	-14, 9	-9, 9	-12, 13	-4, 7	-4, 11	-4, 11
P value[a]	—	0.1999	0.0317	—	0.2717	0.2301

Source: CSR Table 68 より抜粋
Abbreviations: DRS, Dyskinesia Rating Scare
Notes: Baseline is Study 016 (Week 0) or last nonmissing value before taking the study drug. One patient in the ITT population did not have a Baseline DRS score and, therefore, is not included in the summary.
[a] Treatments were compared using ANCOVA with baseline, treatment, and pooled center as factors.

2.7.6.34.3.2.2 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量

各評価時点の 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量を、ITT 集団について表 2.7.6.34-9に、mITT 集団について表 2.7.6.34-10に示した。

ITT 集団では、最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 0.34 時間、1.01 時間及び 1.18 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.67 時間（p = 0.0031）及び 0.83 時間（p = 0.0002）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に増加した。

mITT 集団では、最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ 0.59 時間、1.26 時間及び 1.44 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.67 時間（p = 0.0068）及び 0.85 時間（p = 0.0006）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に増加した。

表 2.7.6.34-9 各評価時点の 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

		Total Daily *On* Time (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
Study/Week	Statistic	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	221	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	9.301 (2.155)	—	9.373 (2.259)	—	9.520 (2.426)	—
	Median	9.50	—	9.75	—	9.38	—
	Min, Max	2.50, 14.50	—	2.00, 15.00	—	3.00, 15.75	—
Study 016/ Week 4	n	213	212	215	215	217	217
	Mean (SD)	9.612 (2.600)	0.322 (2.059)	10.119 (2.453)	0.718 (2.029)	10.386 (2.680)	0.832 (2.342)
	Median	9.50	0.25	10.25	0.50	10.25	0.75
	Min, Max	0, 16.00	–7.25, 8.50	2.50, 16.50	–5.75, 7.50	1.50, 17.00	–6.75, 6.75
Study 016/ Week 8	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	9.590 (2.566)	0.330 (2.247)	10.236 (2.522)	0.836 (2.221)	10.530 (2.761)	0.976 (2.387)
	Median	9.50	0.25	10.25	0.75	10.50	0.75
	Min, Max	0, 15.50	–10.00, 8.50	3.00, 18.00	–6.50, 6.25	0, 18.00	–7.00, 8.50
Study 016/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	9.761 (2.490)	0.474 (2.270)	10.514 (2.561)	1.114 (2.456)	10.660 (2.789)	1.106 (2.452)
	Median	9.75	0.25	10.50	1.00	10.75	0.75
	Min, Max	2.00, 15.75	–6.50, 9.00	1.50, 15.75	–5.00, 9.00	0, 18.00	–8.50, 7.75
Study 016/ Week 18	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	10.032 (2.411)	0.747 (2.328)	10.436 (2.720)	1.036 (2.477)	10.779 (2.980)	1.225 (2.744)
	Median	10.00	0.50	10.50	1.25	11.25	1.00
	Min, Max	2.75, 16.00	–7.00, 7.75	1.50, 17.00	–5.50, 8.75	0, 18.00	–9.50, 8.50
Study 016/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	10.108 (2.481)	0.823 (2.413)	10.605 (2.778)	1.205 (2.736)	10.751 (2.856)	1.197 (2.676)
	Median	10.00	0.50	10.75	1.25	10.75	1.25
	Min, Max	3.00, 17.25	–5.25, 7.50	1.50, 17.00	–5.00, 9.50	0, 18.00	–8.50, 7.25
Study 018/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	10.000 (2.355)	0.715 (2.390)	10.493 (2.618)	1.093 (2.755)	10.806 (2.818)	1.252 (2.580)
	Median	10.00	0.50	10.50	1.25	11.00	1.00
	Min, Max	3.00, 16.00	–5.75, 8.25	1.50, 17.50	–6.50, 10.25	0, 18.00	–8.50, 9.00
Study 018/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	10.034 (2.424)	0.749 (2.506)	10.548 (2.572)	1.148 (2.735)	10.820 (2.833)	1.266 (2.728)
	Median	10.00	0.50	10.75	1.25	11.00	1.25
	Min, Max	3.00, 16.00	–5.75, 9.00	1.50, 18.00	–9.50, 10.75	0, 18.00	–8.50, 9.00

表 2.7.6.34-9 各評価時点の 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/Week	Statistic	Total Daily *On* Time (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 36	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	9.950 (2.551)	0.665 (2.641)	10.580 (2.520)	1.180 (2.627)	10.778 (2.853)	1.224 (2.784)
	Median	9.75	0.50	10.75	1.25	10.75	1.00
	Min, Max	3.00, 16.75	–5.75, 8.75	1.50, 16.50	–5.00, 10.50	0, 18.00	–8.50, 7.25
Study 018/ Week 52	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	9.929 (2.467)	0.644 (2.505)	10.549 (2.647)	1.149 (2.784)	10.720 (2.894)	1.166 (2.894)
	Median	10.00	0.50	10.75	1.25	11.00	1.25
	Min, Max	3.00, 16.00	–5.75, 8.50	1.50, 18.00	–10.50, 11.00	0, 18.00	–10.50, 7.25
Study 018/ Week 64	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	9.991 (2.376)	0.706 (2.450)	10.584 (2.544)	1.184 (2.700)	10.681 (2.970)	1.127 (2.936)
	Median	10.00	0.50	10.75	1.25	10.75	1.25
	Min, Max	3.00, 16.00	–5.75, 8.50	1.50, 16.50	–6.00, 9.25	0, 18.00	–10.50, 7.25
Study 018/ Week 78[b]	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	9.851 (2.505)	0.565 (2.510)	10.545 (2.650)	1.145 (2.751)	10.745 (2.914)	1.191 (2.881)
	Median	10.00	0.50	10.75	1.25	10.75	1.25
	Min, Max	0, 16.00	–5.75, 8.50	1.50, 17.25	–9.50, 10.00	0, 18.00	–10.50, 7.25
	LS mean	—	0.34	—	1.01	—	1.18
	LS difference vs placebo	—	—	—	0.67	—	0.83
	95% CI	—	—	—	(0.23, 1.11)	—	(0.39, 1.27)
	P value[c]	—	—	—	0.0031	—	0.0002

Source: CSR Table 14
Abbreviation: CI, Confidence interval; LS, Least Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared with placebo using an ANCOVA with the model containing Baseline, treatment, and pooled center. *P* values were 0.0005 for treatment and < 0.0001 for center.

表 2.7.6.34-10 各評価時点の 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量（mITT 集団）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016 / Baseline	N	171	-	179	-	177	-
	Mean	9.379	-	9.391	-	9.581	-
	SD	2.122	-	2.276	-	2.319	-
	Median	9.50	-	9.75	-	9.50	-
	Min, Max	2.50, 14.50	-	2.00, 15.00	-	3.00, 15.00	-
Study 016 / Week 4	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	9.826	0.447	10.308	0.890	10.493	0.912
	SD	2.555	2.068	2.423	2.015	2.653	2.403
	Median	9.75	0.50	10.50	0.75	10.50	0.75
	Min, Max	2.50, 16.00	-7.25, 8.50	2.50, 16.50	-5.75, 7.50	1.50, 17.00	-6.75, 6.75
Study 016 / Week 8	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	9.863	0.485	10.390	0.972	10.696	1.116
	SD	2.471	2.266	2.491	2.206	2.752	2.452
	Median	9.75	0.25	10.50	0.75	11.00	1.00
	Min, Max	0.00, 15.50	-10.00, 8.50	3.00, 18.00	-6.50, 6.25	0.00, 17.75	-7.00, 8.50

表 2.7.6.34-10 各評価時点の 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量（mITT 集団）（続き）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016 / Week 12	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.053	0.674	10.700	1.283	10.904	1.323
	SD	2.405	2.270	2.514	2.425	2.653	2.443
	Median	10.00	0.50	10.75	1.25	11.00	1.00
	Min, Max	3.50, 15.75	-6.50, 9.00	2.75, 15.75	-5.00, 9.00	0.00, 17.00	-5.75, 7.75
Study 016 / Week 18	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.311	0.932	10.656	1.238	11.123	1.543
	SD	2.358	2.355	2.666	2.422	2.843	2.654
	Median	10.25	0.50	10.50	1.25	11.50	1.25
	Min, Max	2.75, 16.00	-7.00, 7.75	2.75, 17.00	-5.50, 8.75	0.00, 18.00	-6.50, 8.50
Study 016 / Week 24	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.448	1.069	10.916	1.498	11.021	1.441
	SD	2.421	2.436	2.689	2.668	2.760	2.657
	Median	10.25	0.75	11.00	1.50	11.00	1.50
	Min, Max	3.00, 17.25	-4.75, 7.50	3.00, 17.00	-5.00, 9.50	0.00, 17.00	-6.00, 7.25

表 2.7.6.34-10 各評価時点の 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量（mITT 集団）（続き）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018 / Week 12	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.313	0.935	10.780	1.362	11.089	1.508
	SD	2.278	2.420	2.501	2.706	2.704	2.532
	Median	10.50	1.00	10.75	1.25	11.25	1.25
	Min, Max	4.50, 16.00	-5.75, 8.25	3.00, 17.50	-6.50, 10.25	0.00, 17.00	-6.50, 9.00
Study 018 / Week 24	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.355	0.976	10.847	1.429	11.106	1.525
	SD	2.361	2.559	2.434	2.675	2.722	2.715
	Median	10.25	0.75	11.00	1.50	11.25	1.25
	Min, Max	3.00, 16.00	-5.75, 9.00	3.00, 18.00	-9.50, 10.75	0.00, 17.50	-6.50, 9.00
Study 018 / Week 36	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.251	0.872	10.886	1.469	11.054	1.473
	SD	2.536	2.731	2.361	2.534	2.753	2.788
	Median	10.25	0.50	11.00	1.25	11.00	1.25
	Min, Max	4.00, 16.75	-5.75, 8.75	3.00, 16.50	-5.00, 10.50	0.00, 17.00	-7.75, 7.25

表 2.7.6.34-10 各評価時点の 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量（mITT 集団）（続き）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018 / Week 52	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.224	0.846	10.848	1.430	10.983	1.403
	SD	2.433	2.569	2.531	2.736	2.812	2.928
	Median	10.25	0.75	11.00	1.50	11.25	1.50
	Min, Max	4.75, 16.00	-5.75, 8.50	3.00, 18.00	-10.50, 11.00	0.00, 17.00	-10.50, 7.25
Study 018 / Week 64	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.302	0.923	10.891	1.473	10.935	1.355
	SD	2.306	2.496	2.393	2.626	2.911	2.982
	Median	10.50	1.00	11.00	1.50	11.00	1.50
	Min, Max	4.25, 16.00	-5.75, 8.50	3.00, 16.50	-6.00, 9.25	0.00, 17.00	-10.50, 7.25
Study 018 / Week 78	N	171	171	176	176	177	177
	Mean	10.126	0.748	10.844	1.426	11.014	1.434
	SD	2.492	2.582	2.535	2.696	2.834	2.909
	Median	10.25	0.75	11.00	1.25	11.25	1.50
	Min, Max	0.00, 16.00	-5.75, 8.50	3.00, 17.25	-9.50, 10.00	0.00, 17.00	-10.50, 7.25

表 2.7.6.34-10 各評価時点の 1 日平均 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）のベースラインからの変化量（mITT 集団）（続き）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
ANCOVA	Treatment	0.0016					
	Center	<.0001					
	LS Mean		0.59		1.26		1.44
	LS Diff vs Placebo				0.67		0.85
	95% CI of LS Diff				(0.19, 1.16)		(0.36, 1.33)
	p-value[1] vs Placebo				0.0068		0.0006

Source: CSR Table 47.1
Baseline: Study 016 / Week 0 or last non-missing value before taking the study medication. Endpoint: Study 018 / Week 78 or last available observation.
ON time includes on time plus on time with minor dyskinesia.
[1] p-value is calculated using ANCOVA model on change from baseline with model containing baseline, treatment and pooled center. LS Means, LS Difference, p-values and confidence intervals are based on the ANCOVA model.

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

各評価時点の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を ITT 集団について表 2.7.6.34-11に、mITT 集団について表 2.7.6.34-12にそれぞれ示した。

ITT 集団では、最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ-3.94、-4.98 及び-6.06 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.05（p = 0.1791）及び-2.13（p = 0.0063）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

mITT 集団では、最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-4.87、-5.79 及び-6.48 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.91（p = 0.2873）及び-1.60（p = 0.0610）であった。

表 2.7.6.34-11 各評価時点の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/ Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	28.7 (12.02)	—	27.3 (12.66)	—	28.3 (13.30)	—
	Median	28	—	26	—	27	—
	Min, Max	1, 60	—	2, 64	—	3, 73	—
Study 016/ Week 4	n	215	215	214	214	217	217
	Mean (SD)	25.5 (11.49)	–3.3 (7.22)	23.5 (11.71)	–3.8 (7.20)	23.3 (11.81)	–5.1 (7.65)
	Median	24	–1	21	–2	22	–3
	Min, Max	3, 60	–34, 32	2, 65	–26, 18	1, 57	–32, 11
Study 016/ Week 8	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	24.7 (12.08)	–4.0 (8.28)	22.0 (12.36)	–5.3 (8.15)	21.9 (11.62)	–6.5 (8.76)
	Median	23	–3	20	–4	21	–4
	Min, Max	4, 65	–30, 32	3, 59	–34, 19	0, 60	–34, 13
Study 016/ Week 12	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	24.2 (11.76)	–4.5 (8.82)	21.2 (11.79)	–6.0 (8.82)	21.3 (11.82)	–7.1 (9.54)
	Median	23	–3	19	–5	21	–5
	Min, Max	2, 65	–31, 28	0, 60	–39, 23	0, 59	–37, 20
Study 016/ Week 18	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	23.5 (12.03)	–5.2 (9.59)	20.8 (11.67)	–6.5 (9.40)	21.4 (12.58)	–7.0 (10.19)
	Median	23	–3	20	–5	20	–5
	Min, Max	1, 65	–49, 21	0, 60	–41, 23	1, 72	–39, 22
Study 016/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	23.9 (12.60)	–4.8 (9.37)	21.1 (12.04)	–6.1 (9.61)	21.3 (12.53)	–7.1 (10.53)
	Median	23	–3	20	–5	20	–4
	Min, Max	2, 65	–39, 28	2, 60	–41, 23	1, 72	–35, 30
Study 018/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	24.0 (12.36)	–4.7 (9.05)	21.8 (12.63)	–5.5 (9.88)	21.8 (12.58)	–6.7 (10.43)
	Median	23	–3	20	–5	20	–4
	Min, Max	2, 65	–30, 21	0, 65	–44, 23	1, 72	–35, 30

表 2.7.6.34-11 各評価時点の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/ Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 52	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	24.0 (12.22)	–4.7 (9.21)	22.0 (12.83)	–5.2 (10.05)	21.8 (12.64)	–6.6 (10.98)
	Median	23	–3	20	–4	20	–4
	Min, Max	2, 65	–31, 21	0, 65	–45, 23	1, 72	–44, 30
Study 018/ Week 78[b]	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	24.0 (12.19)	–4.7 (9.40)	22.1 (12.87)	–5.1 (10.27)	22.0 (12.58)	–6.4 (10.96)
	Median	22	–3	20	–4	20	–4
	Min, Max	2, 65	–33, 21	0, 65	–45, 23	1, 72	–44, 30
	LS mean	—	–3.94	—	–4.98	—	–6.06
	LS difference vs placebo	—	—	—	–1.05	—	–2.13
	95% CI	—	—	—	–2.58, 0.48	—	–3.65, –0.60
	P value[c]	—	—	—	0.1791	—	0.0063

Source: CSR Table 24
Abbreviation: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and center as main effects. *P* values for overall treatment effect were 0.0238 for treatment and < 0.0001 for center.

表 2.7.6.34-12 各評価時点の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016 / Baseline	N	171	-	179	-	177	-
	Mean	28.6	-	26.6	-	28.2	-
	SD	12.19	-	12.28	-	12.39	-
	Median	28	-	25	-	28	-
	Min, Max	1, 60	-	2, 60	-	4, 73	-
Study 016 / Week 4	N	171	171	175	175	177	177
	Mean	25.2	-3.4	22.4	-4.1	22.7	-5.4
	SD	11.88	7.39	11.01	7.14	10.95	7.55
	Median	24	-1	21	-2	22	-3
	Min, Max	3, 60	-34, 32	2, 65	-26, 18	1, 52	-31, 11
Study 016 / Week 8	N	171	171	175	175	177	177
	Mean	24.3	-4.2	21.1	-5.5	21.1	-7.0
	SD	12.06	8.40	11.84	8.04	10.67	8.87
	Median	23	-3	19	-4	21	-4
	Min, Max	4, 60	-30, 32	3, 59	-34, 19	0, 51	-29, 13

表 2.7.6.34-12 各評価時点の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）（続き）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016 / Week 12	N	171	171	175	175	177	177
	Mean	23.5	-5.1	19.9	-6.6	20.4	-7.8
	SD	11.69	8.93	11.08	8.64	10.76	9.67
	Median	22	-4	18	-5	20	-6
	Min, Max	2, 60	-31, 28	0, 57	-39, 18	0, 49	-37, 20
Study 016 / Week 18	N	171	171	175	175	177	177
	Mean	22.5	-6.0	19.3	-7.2	20.2	-7.9
	SD	11.99	9.73	10.81	9.13	11.20	9.95
	Median	22	-4	18	-6	19	-6
	Min, Max	1, 60	-49, 19	0, 55	-41, 18	1, 53	-39, 22
Study 016 / Week 24	N	171	171	175	175	177	177
	Mean	22.7	-5.8	19.7	-6.9	20.3	-7.9
	SD	12.62	9.48	11.19	9.04	11.37	10.44
	Median	21	-4	18	-5	19	-6
	Min, Max	2, 60	-39, 28	2, 55	-41, 18	1, 47	-35, 30

表 2.7.6.34-12 各評価時点の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）（続き）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018 / Week 24	N	171	171	175	175	177	177
	Mean	22.9	-5.7	20.4	-6.2	20.8	-7.4
	SD	12.34	9.09	12.06	9.46	11.49	10.36
	Median	22	-4	19	-5	19	-5
	Min, Max	2, 60	-30, 18	0, 65	-44, 18	1, 47	-35, 30
Study 018 / Week 52	N	171	171	175	175	177	177
	Mean	22.9	-5.7	20.7	-5.8	20.8	-7.3
	SD	12.16	9.29	12.34	9.69	11.58	11.04
	Median	21	-4	19	-5	19	-5
	Min, Max	2, 60	-31, 18	0, 65	-45, 19	1, 53	-44, 30
Study 018 / Week 78	N	171	171	175	175	177	177
	Mean	22.9	-5.6	20.9	-5.7	21.1	-7.1
	SD	12.11	9.53	12.41	9.98	11.52	11.02
	Median	21	-4	19	-5	20	-5
	Min, Max	2, 60	-33, 18	0, 65	-45, 19	1, 53	-44, 30

表 2.7.6.34-12 各評価時点の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）（続き）

		Treatment					
		Placebo N=171		Safinamide 50 mg/day N=179		Safinamide 100 mg/day N=177	
Study / Week	Statistics	Value	Change	Value	Change	Value	Change
ANCOVA	Treatment	0.1711					
	Center	<.0001					
	LS Mean		-4.87		-5.79		-6.48
	LS Diff vs Placebo				-0.91		-1.60
	95% CI of LS Diff				(-2.60, 0.77)		(-3.28, 0.07)
	p-value[1] vs Placebo				0.2873		0.0610

Source: CSR Table 55.1
Baseline: Study 016 / Week 0 or last non-missing value before taking the study medication. Endpoint: Study 018 / Week 78 or last available observation.
[1] p-value is calculated using ANCOVA model on change from baseline with model containing baseline, pooled center, treatment. LS Means, LS Difference, p-values and confidence intervals are based on the ANCOVA model.

2.7.6.34.3.2.4 UPDRS Part I（精神活動・行動・気分）合計スコアのベースラインからの変化量

ITT 集団における各評価時点の UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-13に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.16、-0.22 及び-0.18 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.06（p = 0.6026）及び-0.02（p = 0.8592）であった。

表 2.7.6.34-13 各評価時点の UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	2.0 (1.55)	—	2.0 (1.51)	—	2.0 (1.58)	—
	Median	2	—	2	—	2	—
	Min, Max	0, 7	—	0, 7	—	0, 7	—
Study 016/ Week 24	n	177	177	183	183	183	183
	Mean (SD)	1.7 (1.49)	–0.2 (1.27)	1.8 (1.51)	–0.2 (1.21)	1.8 (1.43)	–0.2 (1.24)
	Median	1	0	2	0	2	0
	Min, Max	0, 7	–4, 5	0, 8	–4, 4	0, 6	–3, 3
Study 018/ Week 52	n	177	177	183	183	183	183
	Mean (SD)	1.8 (1.53)	–0.1 (1.35)	1.7 (1.45)	–0.3 (1.36)	1.7 (1.55)	–0.2 (1.42)
	Median	2	0	1	0	2	0
	Min, Max	0, 7	–4, 4	0, 8	–5, 6	0, 7	–4, 4
Study 018/ Week 78[b]	n	177	177	183	183	183	183
	Mean (SD)	1.7 (1.54)	–0.2 (1.36)	1.7 (1.55)	–0.3 (1.44)	1.8 (1.43)	–0.2 (1.39)
	Median	2	0	1	0	2	0
	Min, Max	0, 7	–4, 4	0, 8	–5, 6	0, 6	–4, 4
LS mean		—	–0.16	—	–0.22	—	–0.18
LS difference vs placebo		—	—	—	–0.06	—	–0.02
95% CI		—	—	—	–0.31, 0.18	—	–0.27, 0.22
P value[c]		—	—	—	0.6026	—	0.8592

Source: CSR Table 32
Abbreviations: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and center as main effects. *P* values for overall treatment effect were 0.8687 for treatment and < 0.0001 for center.

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

ITT 集団における各評価時点の UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-14に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.91、-1.43 及び-1.97 であった。最終評価時におけるプラセボ群との差は 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.52（p = 0.1857）及び-1.06（p = 0.0068）であり、100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.34-14 各評価時点の UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ (Baseline)[a]	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	12.3 (5.92)	—	11.8 (5.66)	—	12.1 (5.82)	—
	Median	12	—	11	—	11	—
	Min, Max	1, 33	—	1, 30	—	0, 29	—
Study 016/ Week 4	n	215	215	214	214	217	217
	Mean (SD)	11.0 (5.90)	−1.3 (3.05)	10.2 (5.63)	−1.5 (3.13)	10.1 (6.16)	−2.1 (3.48)
	Median	10	−1	10	−1	10	−1
	Min, Max	1, 34	−16, 10	1, 29	−12, 13	0, 29	−16, 8
Study 016/ Week 8	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	10.6 (6.03)	−1.7 (3.56)	9.7 (5.65)	−2.0 (3.46)	9.5 (6.14)	−2.6 (3.67)
	Median	10	−1	9	−2	8	−2
	Min, Max	1, 35	−20, 9	0, 28	−17, 8	0, 29	−17, 8
Study 016/ Week 12	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	11.0 (6.24)	−1.3 (3.96)	9.6 (5.87)	−2.1 (4.06)	9.4 (6.36)	−2.8 (4.02)
	Median	10	−1	9	−2	9	−3
	Min, Max	1, 34	−14, 12	0, 28	−18, 15	0, 33	−18, 9
Study 016/ Week 18	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	10.9 (6.52)	−1.3 (4.34)	9.5 (5.86)	−2.2 (4.22)	9.6 (6.58)	−2.6 (4.33)
	Median	9	−1	9	−2	9	−2
	Min, Max	0, 35	−16, 10	0, 28	−17, 15	0, 35	−18, 11
Study 016/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	10.7 (6.24)	−1.5 (4.18)	9.8 (6.01)	−1.9 (4.29)	9.7 (6.42)	−2.5 (4.19)
	Median	10	−1	9	−2	9	−2
	Min, Max	1, 35	−20, 12	0, 28	−16, 15	0, 30	−18, 8
Study 018/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	10.9 (6.15)	−1.4 (4.35)	10.1 (6.21)	−1.6 (4.30)	9.8 (6.42)	−2.3 (4.36)
	Median	10	−1	9	−2	9	−2
	Min, Max	0, 35	−20, 13	0, 31	−14, 15	0, 30	−18, 10

表 2.7.6.34-14 各評価時点の UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 52	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	10.9 (6.34)	–1.3 (4.61)	10.1 (6.33)	–1.6 (4.60)	10.0 (6.54)	–2.2 (4.64)
	Median	10	–1	9	–2	9	–2
	Min, Max	0, 35	–20, 14	0, 32	–16, 16	0, 30	–18, 15
Study 018/ Week 78[b]	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	11.1 (6.47)	–1.1 (4.81)	10.2 (6.37)	–1.5 (4.80)	10.1 (6.47)	–2.1 (4.69)
	Median	10	–1	10	–2	9	–2
	Min, Max	0, 35	–20, 13	0, 32	–16, 18	0, 30	–18, 15
	LS mean	—	–0.91	—	–1.43	—	–1.97
	LS difference vs placebo	—	—	—	–0.52	—	–1.06
	95% CI	—	—	—	–1.29, 0.25	—	–1.83, –0.29
	P value[c]	—	—	—	0.1857	—	0.0068

Source: CSR Table 21
Abbreviations: SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and center as main effects. *P* values for overall treatment effect were 0.0255 for treatment and < 0.0001 for center.

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

1) UPDRS Part IV 合計スコア

ITT 集団における各評価時点の UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-15に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.22、-0.35 及び-0.90 であった。プラセボ群との差は-0.12（p = 0.5100）及び-0.68（p = 0.0003）であり、100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.34-15 各評価時点の UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ (Baseline)[a]	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	5.6 (2.79)	—	5.6 (2.41)	—	5.6 (2.68)	—
	Median	5	—	5	—	5	—
	Min, Max	0, 14	—	2, 13	—	2, 13	—
Study 016/ Week 4	n	215	215	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.4 (2.82)	–0.3 (1.63)	5.3 (2.55)	–0.3 (1.51)	4.9 (2.72)	–0.7 (1.69)
	Median	5	0	5	0	4	0
	Min, Max	0, 15	–7, 5	1, 13	–7, 5	1, 15	–7, 5
Study 016/ Week 8	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.3 (2.88)	–0.4 (1.88)	5.1 (2.49)	–0.5 (1.52)	4.8 (2.57)	–0.9 (1.75)
	Median	5	0	5	0	4	–1
	Min, Max	1, 15	–6, 8	1, 14	–7, 6	0, 14	–7, 3
Study 016/ Week 12	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.4 (2.93)	–0.3 (2.00)	5.0 (2.44)	–0.6 (1.82)	4.6 (2.61)	–1.0 (2.00)
	Median	5	0	4	0	4	–1
	Min, Max	1, 15	–6, 6	1, 13	–7, 4	0, 14	–8, 5
Study 016/ Week 18	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.2 (2.94)	–0.5 (2.21)	5.0 (2.63)	–0.6 (1.92)	4.7 (2.90)	–0.9 (2.20)
	Median	5	0	4	0	4	–1
	Min, Max	0, 15	–8, 9	1, 14	–7, 5	0, 16	–8, 8
Study 016/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.3 (3.00)	–0.4 (2.15)	4.9 (2.66)	–0.7 (2.10)	4.6 (2.67)	–1.0 (2.21)
	Median	5	0	4	0	4	–1
	Min, Max	1, 15	–8, 6	0, 14	–9, 6	0, 15	–9, 7
Study 018/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.3 (2.90)	–0.3 (2.08)	5.0 (2.72)	–0.6 (2.11)	4.7 (2.77)	–0.9 (2.25)
	Median	5	0	4	0	4	–1
	Min, Max	1, 15	–8, 6	0, 14	–9, 6	0, 15	–9, 7

表 2.7.6.34-15 各評価時点の UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 52	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.3 (2.95)	–0.4, 2.13	5.1 (2.68)	–0.5 (2.07)	4.7 (2.69)	–1.0 (2.41)
	Median	5	0	4	0	4	–1
	Min, Max	1, 15	–8, 6	1, 15	–9, 6	0, 15	–11, 8
Study 018 Week 78[b]	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.3 (2.95)	–0.3 (2.25)	5.1 (2.64)	–0.5 (2.07)	4.6 (2.69)	–1.0 (2.47)
	Median	5	0	5	0	4	–1
	Min, Max	1, 15	–9, 6	1, 14	–9, 6	0, 15	–11, 9
	LS mean	—	–0.22	—	–0.35	—	–0.90
	LS difference vs placebo	—	—	—	–0.12	—	–0.68
	95% CI	—	—	—	–0.49, 0.24	—	–1.04, –0.31
	P value[c]	—	—	—	0.5100	—	0.0003

Source: CSR Table 16
Abbreviation: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and center as main effects. *P* values for overall treatment effect were 0.0007 for treatment and < 0.0001 for center.

2) UPDRS Part IV（A.ジスキネジア）スコア（item 32～35）

ITT 集団における各評価時点の UPDRS Part IV（A.ジスキネジア）スコア（item 32～35）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-16に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.05、0.04 及び-0.16 であった。プラセボ群との差は 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.01（p = 0.9392）及び-0.22（p = 0.1094）であった。

表 2.7.6.34-16 各評価時点の UPDRS Part IV（A.ジスキネジア）スコア（item 32～35）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	2.3 (2.32)	—	2.2 (1.96)	—	2.1 (2.19)	—
	Median	2	—	2	—	2	—
	Min, Max	0, 9	—	0, 8	—	0, 8	—
Study 016/ Week 4	n	215	215	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.2 (2.31)	–0.2 (1.18)	2.2 (2.04)	0 (1.08)	1.9 (2.17)	–0.2 (1.24)
	Median	2	0	2	0	1	0
	Min, Max	0, 11	–5, 5	0, 8	–4, 6	0, 9	–6, 6
Study 016/ Week 8	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.2 (2.33)	–0.2 (1.36)	2.1 (1.96)	0 (1.17)	1.9 (2.10)	–0.2 (1.31)
	Median	2	0	2	0	1	0
	Min, Max	0, 10	–5, 7	0, 8	–4, 4	0, 10	–6, 5
Study 016/ Week 12	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.2 (2.39)	–0.1 (1.42)	2.0 (1.94)	–0.2 (1.35)	1.9 (2.07)	–0.3 (1.38)
	Median	2	0	2	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–6, 5	0, 9	–6, 4	0, 10	–6, 4
Study 016/ Week 18	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.2 (2.33)	–0.2 (1.55)	2.0 (1.96)	–0.2 (1.36)	2.0 (2.24)	–0.2 (1.55)
	Median	2	0	2	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–6, 8	0, 9	–6, 4	0, 10	–6, 5
Study 016/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.2 (2.38)	–0.1 (1.53)	2.0 (1.93)	–0.2 (1.46)	1.9 (2.10)	–0.3 (1.61)
	Median	2	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–6, 5	0, 9	–6, 5	0, 10	–6, 5
Study 018/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.3 (2.30)	–0.1 (1.50)	2.1 (1.97)	–0.1 (1.49)	2.0 (2.15)	–0.2 (1.67)
	Median	2	0	2	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–6, 5	0, 9	–6, 5	0, 10	–6, 5

表 2.7.6.34-16 各評価時点の UPDRS Part IV（A.ジスキネジア）スコア（item 32～35）のベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 52	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.2 (2.32)	–0.1 (1.57)	2.0 (1.97)	–0.1 (1.48)	1.9 (2.07)	–0.3 (1.75)
	Median	2	0	2	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–6, 5	0, 9	–6, 5	0, 10	–6, 5
Study 018/ Week 78[b]	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.2 (2.33)	–0.1 (1.59)	2.1 (1.97)	–0.1 (1.49)	1.9 (2.08)	–0.2 (1.83)
	Median	2	0	2	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–6, 5	0, 9	–6, 5	0, 10	–7, 6
	LS mean	—	0.05	—	0.04	—	–0.16
	LS difference vs placebo	—	—	—	–0.01	—	–0.22
	95% CI	—	—	—	–0.28, 0.26	—	–0.49, 0.05
	P value[c]	—	—	—	0.9392	—	0.1094

Source: CSR Table 17
Abbreviation: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and center as main effects. *P* values for overall treatment effect were 0.1955 for treatment and < 0.0001 for center.

3) UPDRS Part IV（A.ジスキネジア）スコア（item32～34）

ITT 集団における各評価時点の UPDRS Part IV（A.ジスキネジア）スコア（item 32～34）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-17に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.07、0.08 及び-0.09 であった。プラセボ群との差は 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.02（p = 0.9008）及び-0.15（p = 0.2266）であった。

表 2.7.6.34-17 各評価時点の UPDRS Part IV（A.ジスキネジア）スコア（item 32～34）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ (Baseline)[a]	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	2.0 (2.08)	—	1.9 (1.80)	—	1.9 (2.00)	—
	Median	1	—	1	—	1	—
	Min, Max	0, 8	—	0, 8	—	0, 8	—
Study 016/ Week 4	n	215	215	214	214	217	217
	Mean (SD)	1.9 (2.07)	–0.1 (1.06)	1.9 (1.87)	0.1 (1.02)	1.7 (2.02)	–0.2 (1.17)
	Median	1	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 10	–4, 5	0, 7	–4, 6	0, 9	–6, 6
Study 016/ Week 8	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	1.9 (2.10)	–0.1 (1.25)	1.8 (1.82)	0 (1.10)	1.8 (1.95)	–0.2 (1.21)
	Median	1	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 9	–4, 7	0, 7	–4, 4	0, 9	–5, 4
Study 016/ Week 12	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	1.9 (2.16)	–0.1 (1.32)	1.8 (1.82)	–0.1 (1.23)	1.7 (1.90)	–0.2 (1.28)
	Median	1	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–5, 6	0, 8	–5, 4	0, 9	–5, 4
Study 016/ Week 18	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	1.9 (2.14)	–0.1 (1.46)	1.8 (1.83)	–0.1 (1.23)	1.8 (2.04)	–0.1 (1.46)
	Median	1	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–5, 8	0, 8	–5, 4	0, 9	–6, 5
Study 016/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.0 (2.17)	0 (1.42)	1.7 (1.80)	–0.1 (1.29)	1.7 (1.92)	–0.2 (1.49)
	Median	1	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–5, 6	0, 8	–6, 5	0, 9	–6, 4
Study 018/ Week 24	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	2.0 (2.11)	0 (1.35)	1.8 (1.85)	0 (1.32)	1.7 (1.96)	–0.2 (1.57)
	Median	2	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–5, 6	0, 8	–6, 5	0, 9	–6, 4

表 2.7.6.34-17 各評価時点の UPDRS Part IV（A.ジスキネジア）スコア（item 32～34）のベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/Week	Statistic	Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 52	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	1.9 (2.14)	–0.1 (1.45)	1.8 (1.87)	0 (1.33)	1.7 (1.90)	–0.2 (1.62)
	Median	1	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–6, 6	0, 8	–6, 5	0, 9	–6, 4
Study 018 Week 78[b]	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	1.9 (2.14)	–0.1 (1.45)	1.8 (1.87)	0 (1.33)	1.7 (1.91)	–0.2 (1.69)
	Median	1	0	1	0	1	0
	Min, Max	0, 12	–6, 6	0, 8	–6, 5	0, 9	–7, 5
	LS mean	—	0.07	—	0.08	—	–0.09
	LS difference vs placebo	—	—	—	0.02	—	–0.15
	95% CI	—	—	—	–0.23, 0.27	—	–0.40, 0.10
	P value[c]	—	—	—	0.9008	—	0.2266

Source: CSR Table 18
Abbreviation: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and center as main effects. *P* values for overall treatment effect were 0.3378 for treatment and < 0.0001 for center.

4) Item 32～35 の項目別スコア

ITT 集団における item 32～34 の各スコアでは、最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群との差はなかった。Item 35 では、最終評価時におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.04（p = 0.3525）及び-0.09（p = 0.0222）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

2.7.6.34.3.2.7 症状日誌の項目別時間のベースラインからの変化量

1) ジスキネジアを伴わない 1 日平均 on 時間

ITT 集団における各評価時点のジスキネジアを伴わない 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-18に示した。

ジスキネジアを伴わない 1 日平均 on 時間はいずれの投与群においても時間の経過とともに増加した。最終評価時（Week 78）におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.20 時間、0.82 時間及び 0.92 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.62 時間（p = 0.0194）及び 0.72 時間（p = 0.0071）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に増加した。

表 2.7.6.34-18 各評価時点のジスキネジアを伴わない 1 日合計 on 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/ Week	Statistic	Total Daily *On* Time (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	221	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	6.982 (3.332)	—	7.073 (3.306)	—	7.098 (3.501)	—
	Median	7.25	—	7.50	—	7.00	—
	Min, Max	0, 14.50	—	0, 15.00	—	0, 15.00	—
Study 016/ Week 4	n	213	212	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.036 (3.628)	0.145 (2.103)	7.681 (3.429)	0.571 (2.423)	7.812 (3.967)	0.750 (2.453)
	Median	7.25	0.25	7.75	0.50	8.25	0.50
	Min, Max	0, 16.00	–8.25, 9.25	0, 14.75	–10.75, 11.25	0, 17.00	–7.00, 9.25
Study 016/ Week 8	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.099 (3.685)	0.212 (2.386)	7.570 (3.503)	0.459 (2.687)	7.906 (3.980)	0.843 (2.471)
	Median	7.50	0.25	8.00	0.47	8.25	0.50
	Min, Max	0, 15.50	–10.00, 8.25	0, 18.00	–11.00, 11.50	0, 18.00	–7.00, 8.50
Study 016/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.110 (3.705)	0.189 (2.763)	7.941 (3.691)	0.830 (3.093)	8.021 (4.007)	0.959 (2.688)
	Median	7.50	0.25	8.25	0.50	8.25	0.75
	Min, Max	0, 15.25	–13.00, 9.50	0, 15.00	–10.00, 10.50	0, 18.00	–8.00, 9.25
Study 016/ Week 18	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.406 (3.753)	0.486 (2.989)	7.905 (3.860)	0.794 (3.159)	8.088 (4.098)	1.025 (2.763)
	Median	8.00	0.25	8.25	0.75	8.50	0.50
	Min, Max	0, 15.50	–13.00, 8.75	0, 15.50	–10.75, 9.75	0, 18.00	–7.00, 8.75
Study 016/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.504 (3.793)	0.585 (2.984)	8.110 (3.901)	1.000 (3.237)	8.172 (4.065)	1.109 (2.859)
	Median	8.00	0.25	8.25	0.75	8.25	0.75
	Min, Max	0, 15.50	–13.00, 9.50	0, 15.50	–10.75, 10.00	0, 18.00	–7.00, 9.00
Study 018/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.406 (3.670)	0.486 (3.015)	8.051 (3.766)	0.941 (3.341)	8.082 (3.985)	1.020 (2.948)
	Median	7.92	0.25	8.25	1.00	8.25	0.75
	Min, Max	0, 15.50	–13.00, 10.50	0, 17.50	–10.75, 10.25	0, 18.00	–10.50, 9.00
Study 018/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.436 (3.682)	0.517 (3.126)	8.079 (3.743)	0.968 (3.377)	8.058 (3.967)	0.995 (3.023)
	Median	7.80	0.25	8.50	0.75	8.25	0.75
	Min, Max	0, 15.50	–13.00, 11.00	0, 18.00	–10.75, 10.75	0, 18.00	–11.00, 9.00

表 2.7.6.34-18 各評価時点のジスキネジアを伴わない 1 日合計 on 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/ Week	Statistic	Total Daily *On* Time (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 36	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.446 (3.825)	0.526 (3.197)	8.120 (3.736)	1.009 (3.218)	8.167 (4.081)	1.105 (2.978)
	Median	8.00	0.25	8.25	0.75	8.50	0.75
	Min, Max	0, 16.75	–13.00, 10.50	0, 16.50	–10.75, 10.50	0, 18.00	–9.25, 9.00
Study 018/ Week 52	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.454 (3.776)	0.534 (3.115)	8.169 (3.740)	1.058 (3.385)	8.211 (4.090)	1.149 (3.008)
	Median	7.80	0.25	8.50	0.75	8.25	0.75
	Min, Max	0, 16.00	–13.00, 10.50	0, 18.00	–10.75, 11.00	0, 18.00	–7.50, 9.00
Study 018/ Week 64	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.447 (3.690)	0.527 (3.017)	8.102 (3.755)	0.992 (3.396)	8.088 (4.113)	1.025 (3.027)
	Median	8.00	0.25	8.50	0.75	8.25	0.75
	Min, Max	0, 15.50	–13.00, 10.50	0, 16.50	–10.75, 11.25	0, 18.00	–7.75, 9.00
Study 018/ Week 78[b]	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	7.414 (3.700)	0.495 (3.072)	8.157 (3.788)	1.046 (3.416)	8.143 (4.084)	1.081 (2.957)
	Median	7.80	0.25	8.75	1.00	8.25	0.75
	Min, Max	0, 15.25	–13.00, 10.50	0, 17.25	–10.75, 11.25	0, 18.00	–7.50, 9.00
	LS mean	—	0.20	—	0.82	—	0.92
	LS difference vs placebo	—	—	—	0.62	—	0.72
	95% CI	—	—	—	0.10, 1.15	—	0.20, 1.24
	P value[c]	—	—	—	0.0194	—	0.0071

Source: CSR Table 27
Abbreviations: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared with placebo using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and site as main effects. *P* values were 0.0141 for treatment and < 0.0001 for center.

2) 1 日平均 off 時間

ITT 集団における各評価時点の 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-19に示した。

1 日平均 off 時間はいずれの投与群においても時間の経過とともに減少したが、50 mg 群及び 100 mg 群における減少量はそれぞれの評価時点でのプラセボ群の減少量よりも大きかった。最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.74 時間、-1.36 時間及び-1.49 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.62 時間（p = 0.0011）及び-0.75 時間（p < 0.0001）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.34-19 各評価時点の 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/Week	Statistic	Total Daily *Off* Time (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	221	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	5.301 (2.059)	—	5.166 (2.075)	—	5.193 (2.161)	—
	Median	5.00	—	4.75	—	4.75	—
	Min, Max	0.50, 12.00	—	1.50, 13.00	—	0, 13.00	—
Study 016/ Week 4	n	213	212	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.940 (2.454)	–0.371 (1.884)	4.309 (2.340)	–0.841 (1.768)	4.268 (2.346)	–0.893 (1.983)
	Median	4.75	–0.25	4.00	–0.75	4.25	–0.75
	Min, Max	0, 12.00	–7.50 (6.75)	0, 12.50	–6.00, 4.75	0, 11.75	–7.00, 5.50
Study 016/ Week 8	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.971 (2.507)	–0.347 (1.999)	4.146 (2.461)	–1.005 (1.837)	4.020 (2.439)	–1.142 (2.184)
	Median	4.63	–0.25	4.00	–1.00	3.75	–1.00
	Min, Max	0, 13.25	–7.25, 6.50	0, 12.50	–6.00, 5.25	0, 12.00	–8.50, 6.00
Study 016/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.893 (2.598)	–0.415 (2.188)	3.973 (2.475)	–1.177 (2.059)	3.916 (2.494)	–1.245 (2.155)
	Median	4.75	–0.50	3.50	–0.75	3.75	–1.00
	Min, Max	0, 13.25	–9.00, 6.75	0, 12.50	–10.25, 5.00	0, 11.00	–7.75, 5.00
Study 016/ Week 18	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.660 (2.461)	–0.649 (2.131)	3.964 (2.518)	–1.187 (2.078)	3.713 (2.464)	–1.449 (2.139)
	Median	4.50	–0.50	3.75	–1.25	3.50	–1.00
	Min, Max	0, 13.25	–6.75, 6.00	0, 12.50	–10.50, 5.00	0, 10.00	–7.75, 4.00
Study 016/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.488 (2.662)	–0.822 (2.186)	3.857 (2.578)	–1.294 (2.283)	3.861 (2.476)	–1.301 (2.158)
	Median	4.38	–0.75	3.25	–1.25	3.75	–1.25
	Min, Max	0, 13.25	–8.25, 6.00	0, 13.00	–10.50, 5.50	0, 10.75	–7.00, 7.25
Study 018/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.505 (2.627)	–0.804 (2.202)	3.849 (2.424)	–1.302 (2.155)	3.728 (2.386)	–1.433 (2.101)
	Median	4.50	–0.75	3.50	–1.25	3.75	–1.25
	Min, Max	0, 13.25	–8.00, 6.00	0, 10.75	–10.50, 4.25	0, 10.00	–9.00, 5.50

表 2.7.6.34-19 各評価時点の 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/ Week	Statistic	Total Daily *Off* Time (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.497 (2.693)	–0.813 (2.320)	3.888 (2.424)	–1.262 (2.215)	3.762 (2.386)	–1.400 (2.221)
	Median	4.38	–0.75	3.50	–1.25	3.75	–1.25
	Min, Max	0, 13.25	–8.75, 6.00	0, 11.50	–11.00, 9.00	0, 10.00	–9.00, 5.50
Study 018/ Week 36	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.489 (2.716)	–0.821 (2.384)	3.855 (2.334)	–1.296 (2.091)	3.732 (2.351)	–1.430 (2.081)
	Median	4.50	–0.75	3.50	–1.25	3.50	–1.25
	Min, Max	0, 13.25	–9.00, 6.00	0, 10.75	–11.00, 4.25	0, 10.00	–6.25, 5.50
Study 018/ Week 52	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.495 (2.657)	–0.815 (2.325)	3.841 (2.361)	–1.310 (2.042)	3.709 (2.346)	–1.453 (2.154)
	Median	4.38	–0.75	3.50	–1.25	3.75	–1.25
	Min, Max	0, 13.25	–9.00, 6.00	0, 10.75	–11.00, 4.25	0, 10.00	–6.25 5.50
Study 018/ Week 64	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.459 (2.683)	–0.851 (2.320)	3.847 (2.426)	–1.304 (2.103)	3.776 (2.417)	–1.385 (2.203)
	Median	4.38	–0.75	3.50	–1.25	3.75	–1.25
	Min, Max	0, 13.25	–9.00, 6.00	0, 12.25	–9.50, 4.50	0, 12.75	–6.75, 6.75
Study 018/ Week 78[b]	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.535 (2.680)	–0.775 (2.325)	3.853 (2.429)	–1.297 (2.065)	3.749 (2.352)	–1.412 (2.097)
	Median	4.25	–0.75	3.50	–1.25	3.75	–1.25
	Min, Max	0, 13.25	–9.00, 6.00	0, 11.25	–10.50, 4.25	0, 10.50	–7.00, 5.50
LS mean		—	–0.74	—	–1.36	—	–1.49
LS difference vs placebo		—	—	—	–0.62	—	–0.75
95% CI		—	—	—	–0.98, –0.25	—	–1.11, –0.38
P value[c]		—	—	—	0.0011	—	< 0.0001

Source: CSR Table 28

Abbreviations: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.

a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.

b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).

c) Treatments were compared with placebo using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and site as main effects. *P* values were 0.0001 for treatment and < 0.0001 for center.

3) Minor ジスキネジアを伴う 1 日平均 on 時間

ITT 集団における各評価時点の minor ジスキネジアを伴う 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-20に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.21 時間、0.22 時間及び 0.27 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.01 時間（p = 0.9583）及び 0.06 時間（p = 0.7445）であった。

表 2.7.6.34-20 各評価時点の minor ジスキネジアを伴う 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/ Week	Statistic	Total Daily *On* Time with Minor Dyskinesia (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	221	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	2.319 (2.605)	—	2.300 (2.517)	—	2.422 (2.734)	—
	Median	1.75	—	1.75	—	1.75	—
	Min, Max	0, 11.00	—	0, 10.75	—	0, 12.50	—
Study 016/ Week 4	n	213	212	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.575 (2.984)	0.177 (1.605)	2.437 (2.631)	0.148 (1.725)	2.574 (3.073)	0.082 (1.908)
	Median	1.50	0	2.0	0	2.00	0
	Min, Max	0, 16.00	–5.50, 10.25	0, 13.50	-5.50, 13.50	0, 13.75	–5.25, 9.00
Study 016/ Week 8	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.492 (2.860)	0.119 (1.446)	2.666 (2.914)	0.376 (2.046)	2.624 (2.994)	0.132 (1.792)
	Median	1.50	0	2.25	0	1.75	0
	Min, Max	0, 12.86	–4.75, 8.36	0, 14.75	–6.50, 14.75	0, 15.00	–5.75, 10.00
Study 016/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.651 (3.108)	0.285 (1.983)	2.573 (2.792)	0.284 (2.085)	2.639 (3.055)	0.147 (1.974)
	Median	1.50	0	1.75	0	1.50	0
	Min, Max	0, 15.50	–7.50, 15.50	0, 13.25	–6.50, 13.25	0, 14.25	–8.50, 9.50
Study 016/ Week 18	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.627 (2.992)	0.261 (1.894)	2.531 (2.815)	0.242 (2.131)	2.692 (3.154)	0.200 (2.290)
	Median	1.75	0	1.75	0	1.75	0
	Min, Max	0, 13.75	–4.00, 10.50	0, 12.50	–6.75, 12.00	0, 14.75	–8.50, 10.00
Study 016/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.604 (3.009)	0.238 (1.922)	2.494 (2.676)	0.205 (1.959)	2.579 (2.991)	0.088 (2.066)
	Median	1.50	0	1.75	0	2.00	0
	Min, Max	0, 12.00	–7.00, 10.00	0, 10.25	–6.75, 9.00	0, 16.00	–8.50, 9.75
Study 018/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.595 (2.912)	0.229 (1.906)	2.442 (2.581)	0.152 (2.162)	2.725 (2.978)	0.233 (2.197)
	Median	2.00	0	1.75	0	2.00	0
	Min, Max	0, 11.75	–8.25, 10.00	0, 10.25	–9.50, 9.00	0, 13.00	–8.50, 9.75

表 2.7.6.34-20 各評価時点の minor ジスキネジアを伴う 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/ Week	Statistic	Total Daily *On* Time with Minor Dyskinesia (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.598 (2.918)	0.232 (2.100)	2.469 (2.646)	0.179 (2.185)	2.763 (3.082)	0.271 (2.407)
	Median	2.00	0	1.75	0	2.00	0
	Min, Max	0, 12.75	–8.25, 10.00	0, 12.25	–9.50, 9.00	0, 17.50	–8.50, 17.50
Study 018/ Week 36	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.505 (2.899)	0.138 (2.046)	2.460 (2.593)	0.171 (2.133)	2.611 (2.853)	0.119 (2.090)
	Median	1.75	0	1.50	0	2.00	0
	Min, Max	0, 12.50	–8.25, 10.00	0, 11.00	–9.50, 9.00	0, 13.00	–8.50, 9.75
Study 018/ Week 52	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.475 (2.899)	0.109 (2.053)	2.380 (2.525)	0.091 (2.107)	2.509 (2.866)	0.017 (2.071)
	Median	1.63	0	1.50	0	2.00	0
	Min, Max	0, 12.50	–8.25, 10.00	0, 10.25	–9.50, 9.00	0, 13.00	–8.50, 9.75
Study 018/ Week 64	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.544 (2.933)	0.178 (2.050)	2.481 (2.628)	0.192 (2.172)	2.593 (2.893)	0.101 (2.058)
	Median	1.75	0	1.50	0	2.00	0
	Min, Max	0, 12.50	–8.25, 10.00	0, 10.25	–9.50, 9.00	0, 13.00	–8.50, 9.75
Study 018/ Week 78[b]	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.437 (2.843)	0.070 (2.081)	2.388 (2.553)	0.099 (2.143)	2.603 (2.851)	0.111 (2.025)
	Median	1.75	0	1.75	0	2.00	0
	Min, Max	0, 12.50	–8.25, 10.00	0, 11.00	–9.50, 9.00	0, 13.00	–8.50, 9.75
	LS mean	—	0.21	—	0.22	—	0.27
	LS difference vs placebo	—	—	—	0.01	—	0.06
	95% CI	—	—	—	–0.35, 0.37	—	–0.30, 0.42
	P value[c]	—	—	—	0.9583	—	0.7445

Source: CSR Table 29

Abbreviations: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.

a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.

b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).

c) Treatments were compared with placebo using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and site as main effects. *P* values were 0.9403 for treatment and 0.0002 for center.

4) Troublesome ジスキネジアを伴う 1 日平均 on 時間

ITT 集団における各評価時点の troublesome ジスキネジアを伴う 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-21に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.16 時間、0.20 時間及び 0.18 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.04 時間（p = 0.7776）及び 0.02 時間（p = 0.8995）であった。

表 2.7.6.34-21 各評価時点の troublesome ジスキネジアを伴う 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/ Week	Statistic	Total Daily *On* Time with Troublesome Dyskinesia (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	221	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	0.964 (1.714)	—	0.938 (1.726)	—	0.731 (1.376)	—
	Median	0	—	0	—	0	—
	Min, Max	0, 9.0	—	0. 8.50	—	0, 6.50	—
Study 016/ Week 4	n	213	212	215	215	217	217
	Mean (SD)	1.066 (1.855)	0.066 (1.149)	0.969 (1.794)	0.041 (1.248)	0.869 (1.720)	0.114 (1.453)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 12.00	–6.75, 6.50	0, 11.00	-5.25, 6.25	0, 9.50	–4.75, 9.50
Study 016/ Week 8	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	1.029 (1/821)	0.016 (1.369)	0.999 (1.770)	0.071 (1.386)	0.848 (1.672)	0.93 (1.316)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 12.00	–7.25, 11.00	0. 8.00	–5.75, 7.75	0, 12.25	–4.75, 5.75
Study 016/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.888 (1.581)	–0.100 (1.169)	0.916 (1.781)	–0.012 (1.584)	0.770 (1.679)	0.015 (1.418)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 7.25	–4.75, 6.00	0, 9.50	–7.25, 7.75	0, 12.25	–4.75, 7.75
Study 016/ Week 18	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.853 (1.617)	–0.135 (1.411)	0.987 (1.934)	0.059 (1.647)	0.826 (1.847)	0.071 (1.637)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 7.75	–4.75, 7.50	0, 10.75	–7.00, 6.25	0, 12.25	–4.75, 9.00
Study 016/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.857 (1.551)	–0.130 (1.480)	0.957 (1.914)	0.029 (1.775)	0.802 (1.737)	0.047 (1.543)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 7.25	–5.50, 6.00	0, 10.25	–7.00, 6.25	0, 12.25	–4.75, 7.75
Study 018/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.877 (1.615)	–0.110 (1.503)	0.971 (1.924)	0.043 (1.839)	0.787 (1.747)	0.032 (1.562)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 7.50	–5.50, 6.00	0, 10.25	–7.00, 8.50	0, 12.25	–4.75, 7.75
Study 018/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.876 (1.639)	–0.111 (1.563)	0.881 (1.721)	–0.047 (1.686)	0.793 (1.719)	0.038 (1.555)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 7.25	–5.50, 6.00	0, 8.75	–7.00, 6.25	0, 12.25	–4.75, 7.75

表 2.7.6.34-21 各評価時点の troublesome ジスキネジアを伴う 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/ Week	Statistic	Total Daily *On* Time with Troublesome Dyskinesia (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 36	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.922 (1.694)	–0.066 (1.622)	0.866 (1.746)	–0.062 (1.774)	0.846 (1.795)	0.091 (1.663)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 8.50	–5.50, 6.25	0, 8.75	–7.00, 6.25	0, 12.25	–4.75, 7.75
Study 018/ Week 52	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.926 (1.679)	–0.061 (1.635)	0.947 (1.940)	0.019 (1.945)	0.888 (1.881)	0.134 (1.756)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 7.50	–5.50, 6.25	0, 12.50	–7.00, 12.50	0, 12.25	–4.75, 8.00
Study 018/ Week 64	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.901 (1.671)	–0.087 (1.592)	0.938 (1.804)	0.010 (1.844)	0.851 (1.861)	0.097 (1.753)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 9.25	–5.50, 6.00	0, 8.75	–7.00, 8.00	0, 12.25	–4.75, 8.00
Study 018/ Week 78[b]	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	0.961 (1.777)	–0.026 (1.714)	0.958 (1.919)	0.030 (1.899)	0.861 (1.866)	0.106 (1.800)
	Median	0	0	0	0	0	0
	Min, Max	0, 9.50	–5.50, 6.75	0, 11.50	–7.00, 11.50	0, 12.25	–4.75, 8.00
	LS mean	—	0.16	—	0.20	—	0.18
	LS difference vs placebo	—	—	—	0.04	—	0.02
	95% CI	—	—	—	–0.24, 0.32	—	–0.26, 0.29
	P value[c]	—	—	—	0.7776	—	0.8995

Source: CSR Table 30
Abbreviations: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared with placebo using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and site as main effects. *P* values were 0.9607 for treatment and < 0.0001 for center.

5) 1 日平均睡眠時間

ITT 集団における各評価時点の 1 日平均睡眠時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-22に示した。

最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.20 時間、0.12 時間及び 0.13 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.08 時間（p = 0.4131）及び-0.08 時間（p = 0.4525）であった。

表 2.7.6.34-22 各評価時点の 1 日平均睡眠時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Study/ Week	Statistic	Total Daily Asleep Time (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 016/ Baseline[a]	n	221	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	2.434 (1.365)	—	2.522 (1.254)	—	2.556 (1.376)	—
	Median	2.25	—	2.50	—	2.50	—
	Min, Max	0, 7.00	—	0, 6.75	—	0, 6.75	—
Study 016/ Week 4	n	213	212	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.383 (1.352)	–0.017 (0.931)	2.603 (1.347)	0.082 (0.944)	2.477 (1.300)	–0.053 (1.099)
	Median	2.25	0	2.50	0	2.25	0
	Min, Max	0, 8.00	–3.00, 2.75	0, 7.00	–4.75, 3.00	0, 6.00	–4.00, 2.75
Study 016/ Week 8	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.409 (1.266)	0 (0.952)	2.620 (1.260)	0.098 (1.007)	2.603 (1.468)	0.073 (1.183)
	Median	2.25	0	2.50	0	2.50	0
	Min, Max	0, 6.25	–3.75, 2.75	0, 5.75	–3.00, 3.50	0, 8.75	–3.50, 4.50
Study 016/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.459 (1.312)	0.041 (1.017)	2.597 (1.298)	0.075 (1.000)	2.654 (1.471)	0.124 (1.304)
	Median	2.25	0	2.50	0	2.50	0
	Min, Max	0, 6.75	–6.50, 2.75	0, 7.00	–3.25, 3.00	0, 8.75	–3.50, 5.00
Study 016/ Week 18	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.455 (1.324)	0.037 (1.082)	2.613 (1.316)	0.091 (1.060)	2.682 (1.560)	0.152 (1.370)
	Median	2.50	0	2.50	0	2.50	0
	Min, Max	0, 6.75	–6.50, 2.50	0, 6.25	–4.00, 3.00	0, 13.25	–4.50, 10.25
Study 016/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.547 (1.355)	0.129 (0.931)	2.581 (1.233)	0.060 (1.048)	2.586 (1.399)	0.056 (1.217)
	Median	2.50	0	2.50	0	2.25	0
	Min, Max	0, 6.25	–2.00, 2.50	0, 5.75	–3.25, 3.50	0, 8.75	–4.50, 3.50
Study 018/ Week 12	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.617 (1.408)	0.200 (1.021)	2.687 (1.330)	0.166 (1.092)	2.679 (1.399)	0.149 (1.216)
	Median	2.50	0	2.50	0.25	2.50	0
	Min, Max	0, 6.50	–2.25, 4.25	0, 7.25	–3.00, 3.50	0, 8.75	–4.50, 4.75
Study 018/ Week 24	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.593 (1.382)	0.176 (1.049)	2.683 (1.216)	0.161 (1.094)	2.626 (1.420)	0.096 (1.302)
	Median	2.50	0.07	2.50	0.25	2.50	0
	Min, Max	0, 6.25	–2.50, 4.75	0, 6.25	–3.25, 4.00	0, 8.75	–5.25, 4.25

表 2.7.6.34-22 各評価時点の 1 日平均睡眠時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）（続き）

Study/ Week	Statistic	Total Daily Asleep Time (hours)					
		Placebo (N = 222)		Safinamide 50 mg/day (N = 223)		Safinamide 100 mg/day (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Study 018/ Week 36	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.639 (1.375)	0.222 (0.997)	2.699 (1.286)	0.177 (1.154)	2.645 (1.462)	0.115 (1.358)
	Median	2.50	0.25	2.50	0.25	2.50	0
	Min, Max	0, 7.25	–2.25, 3.25	0, 7.75	–3.00, 4.25	0, 8.75	–5.25, 5.50
Study 018/ Week 52	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.650 (1.376)	0.232 (0.975)	2.664 (1.350)	0.143 (1.152)	2.683 (1.437)	0.153 (1.390)
	Median	2.50	0.25	2.50	0.25	2.50	0
	Min, Max	0, 7.00	–2.75, 4.25	0, 8.00	–3.25, 4.25	0, 8.75	–5.25, 5.25
Study 018/ Week 64	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.650 (1.431)	0.232 (1.038)	2.631 (1.283)	0.110 (1.127)	2.691 (1.422	0.161 (1.373)
	Median	2.50	0.25	2.50	0	2.50	0
	Min, Max	0, 7.00	–2.25, 5.25	0, 7.00	–3.00, 4.25	0, 8.75	–5.25, 5.50
Study 018/ Week 78[b]	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	2.653 (1.415)	0.236 (1.058)	2.643 (1.315)	0.122 (1.111)	2.645 (1.412)	0.115 (1.408)
	Median	2.63	0.25	2.50	0	2.50	0
	Min, Max	0, 8.00	–2.00, 5.25	0, 7.00	–3.00, 4.25	0, 8.75	–5.25, 5.00
LS mean		—	0.20	—	0.12	—	0.13
LS difference vs placebo		—	—	—	–0.08	—	–0.08
95% CI		—	—	—	–0.28, 0.11	—	–0.27, 0.12
P value[c]		—	—	—	0.4131	—	0.4525

Source: CSR Table 31
Abbreviations: CI, Confidence interval; LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Baseline was Study 016 Week 0 or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Endpoint was Study 018 Week 78 or last available observation (LOCF).
c) Treatments were compared with placebo using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and site as main effects. *P* values were 0.6625 for treatment and < 0.0001 for center

2.7.6.34.3.2.8 1 日平均 on 時間のレスポンダー率

ITT 集団における各評価時点の 1 日平均 on 時間のレスポンダー率を表 2.7.6.34-23に示した。

レスポンダー率は、12 ヶ月時点でプラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 38.7%（86 名/222 名）、52.0%（116 名/223 名）及び 51.3%（115 名/224 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった（50 mg 群：p = 0.0073、100 mg 群：p = 0.0159）。18 ヶ月及び 24 ヶ月でも同様に、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 2.7.6.34-23 各評価時点の 1 日平均 on 時間のレスポンダー率（ITT 集団）

Time Point	Response[a]	Placebo (N = 222) n (%)	Safinamide 50 mg/day (N = 223) n (%)	Safinamide 100 mg/day (N = 224) n (%)
12 Months	Improvement	86 (38.7)	116 (52.0)	115 (51.3)
	Lack of Worsening	33 (14.9)	20 (9.0)	25 (11.2)
	Worsening	94 (42.3)	79 (35.4)	77 (34.4)
	Missing	9 (4.1)	8 (3.6)	7 (3.1)
	P value[b]	—	0.0073	0.0159
18 Months	Improvement	88 (39.6)	113 (50.7)	117 (52.2)
	Lack of Worsening	31 (14.0)	18 (8.1)	23 (10.3)
	Worsening	94 (42.3)	84 (37.7)	77 (34.4)
	Missing	9 (4.1)	8 (3.6)	7 (3.1)
	P value[b]	—	0.0138	0.0111
24 Months	Improvement	91 (41.0)	117 (52.5)	118 (52.7)
	Lack of Worsening	24 (10.8)	19 (8.5)	23 (10.3)
	Worsening	98 (44.1)	79 (35.4)	76 (33.9)
	Missing	9 (4.1)	8 (3.6)	7 (3.1)
	P value[b]	—	0.0288	0.0179

Source: CSR Table 15

a) Improvement was defined as greater than 30 minute improvement in on time plus *on* time with minor dyskinesia with no increase in *on* time with troublesome dyskinesia. Lack of worsening was defined as 0 to 30-minute increase in *on* time plus *on* time with minor dyskinesia with no increase in *on* time with troublesome dyskinesia. All responses were calculated with respect to the Baseline value from Study 016.

b) Treatments were compared using Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by pooled center for active versus placebo.

2.7.6.34.3.2.9 ジスキネジア（minor 又は troublesome）が発現するまでの時間

ITT 集団におけるジスキネジア（minor 又は troublesome）が発現するまでの時間の要約を表 2.7.6.34-24に示した。

ジスキネジア（minor 又は troublesome）が発現するまでの時間の平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 427.14 分、306.96 分及び 409.86 分であった（50 mg 群：p = 0.3672、100 mg 群：p = 0.4730）。

表 2.7.6.34-24 ジスキネジア（minor 又は troublesome）が発現するまでの時間の要約（ITT 集団）

Statistic	Time (minutes) to Develop Any Dyskinesia		
	Placebo (N = 222)	Safinamide 50 mg/day (N = 223)	Safinamide 100 mg/day (N = 224)
N	222	223	224
N censored	119	108	112
Mean	427.14	306.96	409.86
Median	730.00	340.00	528.00
25th, 75th Percentiles	57.00, —	57.00, —	50.00, —
95% CI of Median	267, —	165, —	182, —
P value[a]	—	0.3672	0.4730

Source: CSR Table 20
Abbreviations: CI, Confidence interval.
a) Treatments were compared using log rank test comparing active versus placebo at endpoint.

2.7.6.34.3.2.10 Troublesome ジスキネジアが発現するまでの時間

ITT 集団における troublesome ジスキネジアが発現するまでの時間の要約を表 2.7.6.34-25に示した。

ジスキネジアが発現するまでの時間の平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 537.32 分、506.42 分及び 563.13 分であった（50 mg 群：p = 0.8898、100 mg 群：p = 0.5550）。

表 2.7.6.34-25 Troublesome ジスキネジアが発現するまでの時間の要約（ITT 集団）

Statistic	Time (minutes) to Develop Troublesome Dyskinesia		
	Placebo (N = 222)	Safinamide 50 mg/day (N = 223)	Safinamide 100 mg/day (N = 224)
N	222	223	224
N censored	156	157	163
Mean	537.32	506.42	563.13
25th, 75th Percentiles	254.00, —	148.00, —	271.00, —
P value[a]	—	0.8898	0.5550

Source: CSR Table 19
a) Treatments were compared using log rank test comparing active versus placebo at endpoint.

2.7.6.34.3.2.11 UPDRS Part II 合計スコアのレスポンダーにおける効果の維持

ITT 集団における UPDRS Part II 合計スコアのレスポンダーにおける効果の維持について表 2.7.6.34-26に示した。

016 試験終了時のレスポンダー（ベースラインからスコアが 20%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 37.4%（83 名/222 名）、42.2%（94 名/223 名）及び 48.2%（108 名/224 名）であった。最終評価時（Week 78）では、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 81.9%（68 名/222 名）、86.2%（81 名/223 名）及び 89.8%（97 名/224 名）であり、その傾向は維持されていた。

表 2.7.6.34-26 UPDRS Part II 合計スコアのレスポンダーにおける効果の維持（ITT 集団）

Parameter	Statistic	Placebo (N = 222)	Safinamide 50 mg/day (N = 223)	Safinamide 100 mg/day (N = 224)
≥ 20% Improvement (n [%])[a]	Yes	83 (37.4)	94 (42.2)	108 (48.2)
	No	134 (60.4)	120 (53.8)	109 (48.7)
	Missing	5 (2.3)	9 (4.0)	7 (3.1)
Maintained in 018 (n [%])	Yes	68 (81.9)	81 (86.2)	97 (89.8)
	No	15 (18.1)	13 (13.8)	11 (10.2)
	P value[b]	—	0.4794	0.1579

Source: CSR Table 22
a) Responders: ≥20% improvement in UPDRS Part II in Study 016 from Baseline to endpoint (Week 24).
b) Treatments were compared with placebo using Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by site, comparing active versus placebo at endpoint.

2.7.6.34.3.2.12 CGI-I が改善した被験者の割合

ITT 集団において最終評価時（Week 78）に CGI-I が改善した被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 53.6%（119 名/222 名）、62.3%（139 名/223 名）及び 59.8%（134 名/224 名）であり、50 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（50 mg 群：p = 0.0085、100 mg 群：p = 0.0625）。

2.7.6.34.3.2.13 CGI-S スコアのベースラインからの変化量

ITT 集団の最終評価時（Week 78）におけるベースライン（016 試験）からの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.24、-0.40 及び-0.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.16（p = 0.0068）及び-0.14（p = 0.0147）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。

2.7.6.34.3.2.14 レボドパ投与量の変化率

ITT 集団におけるレボドパ投与量のベースラインからの変化率を表 2.7.6.34-27に示した。

レボドパを減量した被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 11.3%（25 名/222 名）、17.0%（38 名/223 名）及び 18.3%（41 名/224 名）であり、100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった（50 mg 群：p = 0.0567、100 mg 群：p = 0.0317）。

試験期間中のレボドパ増量率の平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 17.67%、9.92%及び 4.99%であった。増量率の中央値がいずれの群でも 0 であったため Wilcoxon 順位和検定を用いて比較した結果、100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に低かった（50 mg 群：p = 0.2024、100 mg 群：p = 0.0044）。

表 2.7.6.34-27 レボドパ投与量のベースラインからの変化率（ITT 集団）

Levodopa Dose	Statistic	Placebo (N = 222)	Safinamide 50 mg/day (N = 223)	Safinamide 100 mg/day (N = 224)
Patients with any reduction (n [%])	n (%)	25 (11.3)	38 (17.0)	41 (18.3)
	P value[a]	—	0.0567	0.0317
Percentage change in levodopa dose	N	222	223	224
	Mean (SD)	17.67 (170.070)	9.92 (51.118)	4.99 (45.853)
	Median	0	0	0
	Min, Max	–100.0, 2500.0	–100.0, 360.0	–100.0, 400.0
	P value[b]	—	0.4393	0.2056
	P value[c]	—	0.2024	0.0044

Source: CSR Table 23
Abbreviation: SD, Standard deviation.
a) Treatments were compared with placebo using Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by site, comparing active versus placebo at endpoint.
b) Treatments were compared using a 2 sample *t* test comparing active versus placebo at endpoint.
c) Treatments were compared using Wilcoxon rank-sum test comparing active versus placebo at endpoint.

2.7.6.34.3.2.15 併用抗パーキンソン病薬（レボドパを除く）投与量の変化率

ロピニロールを除く併用抗パーキンソン病薬（レボドパを除く）では、減量した被験者数及び投与量の変化率のいずれも 50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群との差はなかった。ロピニロールでは、減量した被験者数に 50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群との差はなかった。投与量の変化率の平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 8.53%、-16.34%及び-17.27%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した（50 mg 群：p = 0.0494、100 mg 群：p = 0.0439）。

2.7.6.34.4 安全性の評価

2.7.6.34.4.1 有害事象

有害事象は以下の 3 つに分類して解析した。

1) 新たに発現した有害事象：016 試験では報告されず 018 試験で報告された事象、又は 016 試験で報告され、018 試験で重症化した事象
2) 再発した有害事象：016 試験で発現・消失し、018 試験でも発現し、程度が 016 試験と同じか低い事象
3) 全有害事象（016 試験及び 018 試験）：治験薬の投与開始以降に発現した事象、又は治験薬の投与開始前に発現したが投与開始後に悪化した事象

有害事象の収集期間は、同意取得から追跡調査終了（最終投与 30 日後）までとした。

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。

有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし Not Related」、「多分関連なし Unlikely」、「関連あるかもしれない Possible」、「多分関連あり Probable」、「不明 Unknown」の 5 段階で評価され、「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象を、因果関係の否定できない有害事象（副作用）とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.34-28に示した。

018 試験で新たに発現した有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 85.1%（149 名/175 名）、76.7%（145 名/189 名）及び 78.3%（141 名/180 名）であった。このうち、副作用の発現率は、それぞれ 22.3%（39 名/175 名）、19.0%（36 名/189 名）及び 22.8%（41 名/180 名）であった。018 試験で再発した有害事象の発現率は、それぞれ 12.0%（21 名/175 名）、9.5%（18 名/189 名）及び 10.6%（19 名/180 名）であった。このうち副作用の発現率は、それぞれ 3.4%（6 名/175 名）、3.2%（6 名/189 名）及び 2.8%（5 名/180 名）であった。全有害事象（016 試験及び 018 試験）の発現率は、それぞれ 91.4%（160 名/175 名）、88.9%（168 名/189 名）及び 90.6%（163 名/180 名）であった。このうち副作用の発現率は、それぞれ 32.6%（57 名/175 名）、37.0%（70 名/189 名）及び 39.4%（71 名/180 名）であった。

重篤な有害事象の発現率は、018 試験で新たに発現した事象がそれぞれ 12.6%（22 名/175 名）、14.8%（28 名/189 名）及び 14.4%（26 名/180 名）、018 試験で再発した事象はいずれの投与群でも 0%、全有害事象（016 試験及び 018 試験）がそれぞれ 16.0%（28 名/175 名）、16.9%（32 名/189 名）及び 18.9%（34 名/180 名）であった。

中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 5.7%（10 名/175 名）、5.3%（10 名/189 名）及び 6.7%（12 名/180 名）であった。

表 2.7.6.34-28 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Parameter		Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)	P value[a]
TEAEs						
Newly Emergent in Study 018		Patients (n [%])	149 (85.1)	145 (76.7)	141 (78.3)	0.0329
		No. of TEAEs (n)	605	601	600	
Re-emergent in Study 018		Patients (n [%])	21 (12.0)	18 (9.5)	19 (10.6)	0.6736
		No. of TEAEs (n)	40	22	34	
Studies 016 and 018 Combined		Patients (n [%])	160 (91.4)	168 (88.9)	163 (90.6)	0.4456
		No. of TEAEs (n)	1011	1011	971	
Intensity of TEAEs						
Newly Emergent in Study 018	Mild	Patients (n [%])	83 (47.4)	70 (37.0)	78 (43.3)	–
	Moderate	Patients (n [%])	48 (27.4)	58 (30.7)	46 (25.6)	
	Severe	Patients (n [%])	18 (10.3)	17 (9.0)	17 (9.4)	
Re-emergent in Study 018	Mild	Patients (n [%])	6 (3.4)	5 (2.6)	4 (2.2)	–
	Moderate	Patients (n [%])	0	1 (0.5)	1 (0.6)	
	Severe	Patients (n [%])	0	0	0	
Studies 016 and 018 Combined	Mild	Patients (n [%])	75 (42.9)	70 (37.0)	72 (40.0)	–
	Moderate	Patients (n [%])	61 (34.9)	76 (40.2)	65 (36.1)	
	Severe	Patients (n [%])	24 (13.7)	22 (11.6)	26 (14.4)	
Laboratory TEAEs						
Newly Emergent in Study 018		Patients (n [%])	53 (30.3)	42 (22.2)	47 (26.1)	0.2045
		No. of TEAEs (n)	127	78	94	
Re-emergent in Study 018		Patients (n [%])	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0.7634
		No. of TEAEs (n)	2	2	2	
Studies 016 and 018 Combined		Patients (n [%])	68 (38.9)	67 (35.4)	66 (36.7)	0.8463
		No. of TEAEs (n)	194	140	136	
Study Drug-Related TEAEs						
Newly Emergent in Study 018		Patients (n [%])	39 (22.3)	36 (19.0)	41 (22.8)	0.4829
		No. of TEAEs (n)	72	82	77	
Re-emergent in Study 018		Patients (n [%])	6 (3.4)	6 (3.2)	5 (2.8)	0.8179
		No. of TEAEs (n)	9	6	15	
Studies 016 and 018 Combined		Patients (n [%])	57 (32.6)	70 (37.0)	71 (39.4)	0.4435
		No. of TEAEs (n)	162	189	195	
Study Drug-Related Laboratory TEAEs						
Newly Emergent in Study 018		Patients (n [%])	9 (5.1)	8 (4.2)	7 (3.9)	0.8873
		No. of TEAEs (n)	12	9	9	
Re-emergent in Study 018		Patients (n [%])	0	0	0	
		No. of TEAEs (n)	0	0	0	
Studies 016 and 018 Combined		Patients (n [%])	10 (5.7)	9 (4.8)	7 (3.9)	0.7748
		No. of TEAEs (n)	13	11	9	
Serious Adverse Events						
Newly Emergent in Study 018		Patients (n [%])	22 (12.6)	28 (14.8)	26 (14.4)	0.8859
		No. of TEAEs (n)	50	55	59	
Re-emergent in Study 018		Patients (n [%])	0	0	0	
		No. of TEAEs (n)	0	0	0	
Studies 016 and 018 Combined		Patients (n [%])	28 (16.0)	32 (16.9)	34 (18.9)	0.8100
		No. of TEAEs (n)	59	63	74	
Laboratory Serious Adverse Events						
Newly Emergent in Study 018		Patients (n [%])	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0.6413
		No. of TEAEs (n)	0	2	1	
Re-emergent in Study 018		Patients (n [%])	0	0	0	
		No. of TEAEs (n)	0	0	0	
Studies 016 and 018 Combined		Patients (n [%])	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0.6413
		No. of TEAEs (n)	0	2	1	
Discontinuations due to Adverse Events						
		Patients (n [%])	10 (5.7)	10 (5.3)	12 (6.7)	–
Deaths (Studies 016 and 018 combined)						
		Patients (n [%])	8 (4.5)	5 (2.6)	12 (6.7)	–

Source: CSR Table 71

Abbreviations: n, Number of patients reporting the event; TEAE, Treatment-emergent adverse event.

a) Treatments were compared using Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by center.

2.7.6.34.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

018 試験で新たに発現した有害事象、018 試験で再発した有害事象及び全有害事象（016 試験及び 018 試験）について、有害事象の発現状況を表 2.7.6.34-34～表 2.7.6.34-36に、臨床検査に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.6.34-37～表 2.7.6.34-39に、副作用の発現状況を表 2.7.6.34-40～表 2.7.6.34-42に、臨床検査に関連する副作用の発現状況を表 2.7.6.34-43～表 2.7.6.34-45にそれぞれ示した。

018 試験で新たに発現した有害事象のうち、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の順で、白内障が 10.3%、11.1%及び 10.0%、便秘が 4.6%、6.3%及び 5.0%、無力症が 7.4%、5.3%及び 8.9%、発熱が 7.4%、7.4%及び 6.1%、転倒が 7.4%、6.9%及び 6.1%、体重減少が 4.6%、6.9%及び 4.4%、背部痛が 5.1%、4.8%及び 7.8%、四肢痛が 2.9%、5.3%及び 3.9%、関節痛が 2.9%、5.3%及び 2.2%、パーキンソン病が 16.6%、16.9%及び 21.1%、ジスキネジーが 15.4%、12.7%及び 13.3%、不眠症が 4.0%、9.5%及び 3.3%、高血圧が 3.4%、3.7%及び 6.1%であった。

018 試験で再発した有害事象のうち、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の順で、口内乾燥が 2.3%、0.0%及び 0.0%、ジスキネジーが 1.1%、3.2%及び 2.2%であった。

全有害事象（016 試験及び 018 試験）のうち、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の順で、貧血が 5.7%、1.6%及び 3.9%、白内障が 15.4%、14.3%及び 13.9%、視力低下が 5.1%、2.1%及び 4.4%、便秘が 6.9%、7.9%及び 7.8%、悪心が 5.1%、3.2%及び 5.6%、胃酸過多が 2.3%、1.6%及び 5.0%、無力症が 12.0%、7.4%及び 11.7%、発熱が 12.0%、11.6%及び 8.3%、疼痛が 5.7%、4.2%及び 4.4%、尿路感染が 6.9%、5.3%及び 3.9%、転倒が 9.7%、10.6%及び 8.3%、体重減少が 6.3%、9.5%及び 7.8%、体重増加が 4.6%、2.6%及び 5.6%、食欲不振が 5.1%、1.6%及び 2.2%、背部痛が 12.0%、9.0%及び 12.8%、四肢痛が 5.7%、7.9%及び 5.0%、筋固縮が 3.4%、4.2%及び 5.0%、関節痛が 5.1%、8.5%及び 3.9%、ジスキネジーが 21.7%、31.2%及び 27.8%、パーキンソン病が 24.0%、22.2%及び 23.9%、頭痛が 7.4%、10.6%及び 8.3%、傾眠が 5.7%、3.7%及び 6.1%、視野欠損が 6.9%、4.2%及び 4.4%、振戦が 6.9%、6.3%及び 3.3%、浮動性めまいが 5.7%、3.7%及び 1.7%、不眠症が 6.3%、11.1%及び 7.2%、うつ病が 8.6%、2.6%及び 2.8%、咳嗽が 5.7%、5.3%及び 3.9%、高血圧が 6.9%、10.1%及び 10.0%であった。

2.7.6.34.4.1.2 死亡

死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.34-29に示した。

018 試験の試験期間中に 18 名の死亡が報告され、内訳はプラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 6 名、5 名、及び 7 名であった。

治験責任医師によって死亡と治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたものはなかった。

表 2.7.6.34-29 死亡被験者の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
プラセボ	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	心停止	不明	重度	なし	死亡	440	1
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	発熱	報告なし	重度	入院/入院期間延長	死亡	417	29
					脱水	関連なし	重度	入院/入院期間延長	死亡	417	29
					肺虚脱	報告なし	重度	入院/入院期間延長	死亡	417	29
					嚥下性肺炎	報告なし	重度	入院/入院期間延長	死亡	439	7
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心肺不全	関連なし	重度	中止	死亡	582	1
					錐体路症候群	関連なし	中等度	非薬物療法、理学療法	死亡	532	51
					誤嚥	報告なし	重度	なし	死亡	582	1
プラセボ	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	突然死	報告なし	重度	なし	死亡	514	1
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心突然死	報告なし	重度	中止	死亡	599	1
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	発熱	報告なし	重度	薬物療法	死亡	626	9
					錯乱状態	不明	重度	薬物療法	死亡	626	9
					敗血症	不明	重度	薬物療法	死亡	626	9
					褥瘡性潰瘍	不明	重度	薬物療法	死亡	626	9
50 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	敗血症	関連なし	重度	入院/入院期間延長、中止	死亡	301	37
					レプトスピラ症	関連なし	重度	入院/入院期間延長、中止	死亡	301	37
					マラリア	関連なし	重度	入院/入院期間延長、中止	死亡	301	37
					心肺停止	関連なし	重度	入院/入院期間延長、中止	死亡	301	37
					糖尿病性ケトアシドーシス	関連なし	重度	入院/入院期間延長、中止	死亡	301	37
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	無症候性心筋梗塞	関連なし	重度	なし	死亡	215	1
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	突然死	報告なし	重度	なし	死亡	658	1
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	ウイルス肝炎	多分関連なし	重度	なし	死亡	768	1
					肝性脳症	多分関連なし	重度	なし	死亡	768	1
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	偽性結腸閉塞	関連なし	重度	入院/入院期間延長、薬物療法、診断/臨床検査	死亡	623	75
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	突然死	報告なし	重度	なし	死亡	676	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	敗血症	関連なし	重度	薬物療法、入院/入院期間延長	死亡	553	6
					嚥下性肺炎	報告なし	重度	薬物療法、入院/入院期間延長	死亡	553	6
					急性腎不全	関連なし	重度	薬物療法、入院/入院期間延長	死亡	554	5
					心肺停止	関連なし	重度	薬物療法、入院/入院期間延長	死亡	558	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	突然死	報告なし	重度	なし	死亡	377	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心筋梗塞	関連なし	重度	なし	死亡	326	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心停止	関連なし	重度	入院/入院期間延長	死亡	677	1
					椎骨脳底動脈不全	関連なし	中等度	中止	死亡	640	38
					小脳梗塞	関連なし	中等度	中止	死亡	640	38
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心筋梗塞	関連なし	重度	中止	死亡	356	1

表 2.7.6.34-29 死亡被験者の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
100 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	肺転移	報告なし	重度	入院/入院期間延長、中止	死亡	727	18
					呼吸不全	報告なし	重度	薬物療法、入院/入院期間延長、診断/臨床検査	死亡	727	18
					気管支肺炎	不明	重度	薬物療法、入院/入院期間延長、診断/臨床検査	死亡	727	18
					貧血	不明	重度	薬物療法、入院/入院期間延長、診断/臨床検査	死亡	727	18

Source: CSR Table 77, Appendix 16.2.7 Listing 18
MedDRA Ver. [redacted]
発現時期：016 試験投与開始日 - 発現日 +1

2.7.6.34.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

018 試験で新たに発現した重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.34-30に、全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）の発現状況を表 2.7.6.34-31に、死亡転帰を除く全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）の一覧を表 2.7.6.34-32に示した。また、50 mg 群若しくは 100 mg 群で発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.34.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

018 試験で新たに発現した重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 12.6%（22 名/175 名）、14.8%（28 名/189 名）及び 14.4%（26 名/180 名）であった。このうち因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群ではうつ病 1 名、50 mg 群ではパーキンソン病及び精神病性障害 1 名、100 mg 群では心筋梗塞及び左室不全 1 名、パーキンソン病 1 名、神経根障害 1 名、セロトニン症候群 1 名であった。プラセボ群の上部消化管出血及び貧血 1 名、100 m g 群の低血糖症 1 名、洞性不整脈 1 名、尿閉 1 名は因果関係が不明であった。また、プラセボ群の転倒 1 名、異常高熱及び胸痛 1 名、直腸新生物、肝転移、呼吸不全及び発熱 1 名、50 mg 群の背部痛 1 名、骨関節炎 1 名、発熱 1 名、姿勢異常及び転倒 1 名、肺臓炎 1 名、肝の悪性新生物 1 名、胸膜炎 1 名、鎖骨骨折、上腕骨骨折、腸骨骨折、転位骨折、転倒（2 件）、損傷及びメラノサイト性母斑 1 名、基底細胞癌 1 名、転倒及び上肢骨折 1 名、100 mg 群の転倒、顔面損傷、顎の骨折及び関節脱臼 1 名、喘息及び呼吸不全 1 名、大腿骨骨折及び転倒 1 名、しゃっくり 1 名、発熱 1 名、転倒 1 名、損傷及び転倒 1 名、前立腺腺腫 1 名、転倒及び皮膚裂傷 1 名は、因果関係が報告されなかった。

018 試験で再発した重篤な有害事象は報告されなかった。

全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 16.0%（28 名/175 名）、16.9%（32 名/189 名）及び 18.9%（34 名/180 名）であった。

表 2.7.6.34-30 018 試験で新たに発現した重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
全有害事象	22 (12.6)	28 (14.8)	26 (14.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	2 (1.1)
貧血	1 (0.6)	0	2 (1.1)
心臓障害	3 (1.7)	5 (2.6)	6 (3.3)
心筋梗塞	0	1 (0.5)	3 (1.7)
心停止	1 (0.6)	0	1 (0.6)
心肺停止	0	1 (0.5)	1 (0.6)
左室不全	0	0	1 (0.6)
洞性不整脈	0	0	1 (0.6)
心不全	0	2 (1.1)	0
心肺不全	1 (0.6)	0	0
心筋虚血	0	1 (0.5)	0
動悸	1 (0.6)	0	0
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.5)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.5)	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.6)
前庭障害	0	0	1 (0.6)
前庭神経炎	0	0	1 (0.6)
内分泌障害	0	0	1 (0.6)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.6)
眼障害	0	2 (1.1)	0
白内障	0	2 (1.1)	0
胃腸障害	4 (2.3)	2 (1.1)	2 (1.1)
便秘	0	0	1 (0.6)
麻痺性イレウス	1 (0.6)	0	1 (0.6)
偽性結腸閉塞	0	1 (0.5)	0
消化不良	1 (0.6)	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.5)	0
腸管閉塞	1 (0.6)	0	0
腹膜炎	1 (0.6)	0	0
直腸狭窄	1 (0.6)	0	0
上部消化管出血	1 (0.6	0	0
全身障害および投与局所様態	6 (3.4)	2 (1.1)	3 (1.7)
突然死	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)
発熱	3 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.6)
胸痛	1 (0.6)	0	0
異常高熱	1 (0.6)	0	0
心突然死	1 (0.6)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0
肝不全	0	1 (0.5)	0
門脈血栓症	0	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	7 (4.0)	5 (2.6)	5 (2.8)
敗血症	3 (1.7)	1 (0.5)	3 (1.7)
虫垂炎	0	0	1 (0.6)
気管支肺炎	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.34-30 018 試験で新たに発現した重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
下気道感染	0	0	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.6)	0	0
壊疽	0	1 (0.5)	0
胃腸炎	2 (1.1)	1 (0.5)	0
ウイルス肝炎	0	1 (0.5)	0
レプトスピラ症	0	1 (0.5)	0
マラリア	0	1 (0.5)	0
肺炎	0	1 (0.5)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.8)
転倒	1 (0.6)	3 (1.6)	5 (2.8)
顔面損傷	0	0	1 (0.6)
大腿骨骨折	0	0	1 (0.6)
損傷	0	1 (0.5)	1 (0.6)
顎の骨折	0	0	1 (0.6)
関節脱臼	0	0	1 (0.6)
皮膚裂傷	0	0	1 (0.6)
鎖骨骨折	0	1 (0.5)	0
肺虚脱	1 (0.6)	0	0
転位骨折	0	1 (0.5)	0
上腕骨骨折	0	1 (0.5)	0
腸骨骨折	0	1 (0.5)	0
上肢骨折	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
低血糖症	1 (0.6)	0	1 (0.6)
鉄欠乏	0	0	1 (0.6)
ビタミン B12 欠乏	0	0	1 (0.6)
脱水	1 (0.6)	0	0
糖尿病性足病変	0	1 (0.5)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (1.6)	0
背部痛	0	1 (0.5)	0
骨関節炎	0	1 (0.5)	0
姿勢異常	0	1 (0.5)	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)	2 (1.1)	2 (1.1)
肺転移	0	0	1 (0.6)
前立腺腺腫	0	0	1 (0.6)
基底細胞癌	0	1 (0.5)	0
肝の悪性新生物	0	1 (0.5)	0
肝転移	1 (0.6)	0	0
直腸新生物	1 (0.6)	0	0
神経系障害	5 (2.9)	3 (1.6)	6 (3.3)
パーキンソン病	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
小脳梗塞	0	0	1 (0.6)
すくみ現象	0	0	1 (0.6)
代謝性脳症	0	0	1 (0.6)
向精神薬悪性症候群	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.34-30 018 試験で新たに発現した重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
神経根障害	0	0	1 (0.6)
セロトニン症候群	0	0	1 (0.6)
椎骨脳底動脈不全	0	0	1 (0.6)
脳梗塞	1 (0.6)	0	0
脳血管発作	1 (0.6)	0	0
昏睡	1 (0.6)	0	0
ジスキネジー	2 (1.1)	0	0
ジストニー	0	1 (0.5)	0
肝性脳症	0	1 (0.5)	0
錐体路症候群	1 (0.6)	0	0
精神障害	3 (1.7)	3 (1.6)	3 (1.7)
不眠症	0	0	1 (0.6)
幻覚	0	0	1 (0.6)
レム睡眠異常	0	0	1 (0.6)
不安障害	0	1 (0.5)	0
錯乱状態	2 (1.1)	0	0
うつ病	1 (0.6)	1 (0.5)	0
解離性障害	0	1 (0.5)	0
精神病性障害	0	1 (0.5)	0
自殺念慮	0	1 (0.5)	0
自殺企図	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.7)
急性腎不全	0	0	2 (1.1)
尿閉	0	0	1 (0.6)
膀胱頚部閉塞	1 (0.6)	0	0
膀胱結石	1 (0.6)	0	0
尿管結石	0	1 (0.5)	0
緊張性膀胱	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.5)	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.7)	2 (1.1)	4 (2.2)
呼吸不全	1 (0.6)	0	2 (1.1)
喘息	0	0	1 (0.6)
しゃっくり	0	0	1 (0.6)
嚥下性肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)
誤嚥	1 (0.6)	0	0
胸膜炎	0	1 (0.5)	0
肺臓炎	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	1 (0.5)	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.6)	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.5)	0

Source: CSR Table 78
MedDRA Ver. [redacted]
Newly emergent events are those that were never recorded in 016 but appeared in 018, or events that occurred in 016 but re-emerged in 018 with a higher intensity.
A patient was counted only once if the patient experienced the same AE more than once. This table includes the SAEs that resulted in death [表 2.7.6.34-29参照].

表 2.7.6.34-31 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
全有害事象	28 (16.0)	32 (16.9)	34 (18.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	2 (1.1)
貧血	1 (0.6)	0	2 (1.1)
心臓障害	3 (1.7)	5 (2.6)	7 (3.9)
心筋梗塞	0	1 (0.5)	3 (1.7)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.6)
心停止	1 (0.6)	0	1 (0.6)
心肺停止	0	1 (0.5)	1 (0.6)
左室不全	0	0	1 (0.6)
洞性不整脈	0	0	1 (0.6)
心不全	0	2 (1.1)	0
心肺不全	1 (0.6)	0	0
心筋虚血	0	1 (0.5)	0
動悸	1 (0.6)	0	0
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.5)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.5)	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.6)
前庭障害	0	0	1 (0.6)
前庭神経炎	0	0	1 (0.6)
内分泌障害	0	0	1 (0.6)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.6)
眼障害	0	2 (1.1)	0
白内障	0	2 (1.1)	0
胃腸障害	4 (2.3)	2 (1.1)	4 (2.2)
便秘	0	0	1 (0.6)
びらん性胃炎	0	0	1 (0.6)
麻痺性イレウス	1 (0.6)	0	1 (0.6)
上部消化管出血	1 (0.6)	0	1 (0.6)
偽性結腸閉塞	0	1 (0.5)	0
消化不良	1 (0.6)	0	0
臍径ヘルニア	0	1 (0.5)	0
腸管閉塞	1 (0.6)	0	0
腹膜炎	1 (0.6)	0	0
直腸狭窄	1 (0.6)	0	0
全身障害および投与局所様態	6 (3.4)	3 (1.6)	3 (1.7)
突然死	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)
発熱	3 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.6)
胸痛	1 (0.6)	0	0
異常高熱	1 (0.6)	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.5)	0
心突然死	1 (0.6)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0
肝不全	0	1 (0.5)	0
門脈血栓症	0	1 (0.5)	0

表 2.7.6.34-31 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
感染症および寄生虫症	9 (5.1)	6 (3.2)	6 (3.3)
敗血症	3 (1.7)	1 (0.5)	3 (1.7)
虫垂炎	0	0	1 (0.6)
気管支肺炎	0	0	1 (0.6)
下気道感染	0	0	1 (0.6)
気道感染	0	0	1 (0.6)
蜂巣炎	2 (1.1)	0	0
壊疽	0	1 (0.5)	0
胃腸炎	2 (1.1)	1 (0.5)	0
ウイルス肝炎	0	1 (0.5)	0
レプトスピラ症	0	1 (0.5)	0
大葉性肺炎	1 (0.6)	0	0
マラリア	0	1 (0.5)	0
肺炎	0	1 (0.5)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0	0
尿路感染	0	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.7)	5 (2.6)	6 (3.3)
転倒	2 (1.1)	3 (1.6)	6 (3.3)
擦過傷	0	0	1 (0.6)
顔面損傷	0	0	1 (0.6)
大腿骨骨折	0	2 (1.1)	1 (0.6)
損傷	0	1 (0.5)	1 (0.6)
顎の骨折	0	0	1 (0.6)
関節脱臼	0	0	1 (0.6)
裂傷	0	0	1 (0.6)
皮膚裂傷	0	0	1 (0.6)
鎖骨骨折	0	1 (0.5)	0
肺虚脱	1 (0.6)	0	0
転位骨折	0	1 (0.5)	0
上腕骨骨折	0	1 (0.5)	0
腸骨骨折	0	1 (0.5)	0
交通事故	0	1 (0.5)	0
上肢骨折	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
低血糖症	1 (0.6)	0	1 (0.6)
鉄欠乏	0	0	1 (0.6)
ビタミン B12 欠乏	0	0	1 (0.6)
脱水	1 (0.6)	0	0
糖尿病性足病変	0	1 (0.5)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (1.6)	0
背部痛	0	1 (0.5)	0
骨関節炎	0	1 (0.5)	0
姿勢異常	0	1 (0.5)	0

表 2.7.6.34-31 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide	
		50 mg/日	100 mg/日
	(N = 175)	(N = 189)	(N = 180)
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)	2 (1.1)	2 (1.1)
肺転移	0	0	1 (0.6)
前立腺腺腫	0	0	1 (0.6)
基底細胞癌	0	1 (0.5)	0
肝の悪性新生物	0	1 (0.5)	0
肝転移	1 (0.6)	0	0
直腸新生物	1 (0.6)	0	0
神経系障害	5 (2.9)	3 (1.6)	7 (3.9)
パーキンソン病	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
小脳梗塞	0	0	1 (0.6)
ジスキネジー	2 (1.1)	0	1 (0.6)
すくみ現象	0	0	1 (0.6)
意識消失	0	0	1 (0.6)
代謝性脳症	0	0	1 (0.6)
向精神薬悪性症候群	0	0	1 (0.6)
神経根障害	0	0	1 (0.6)
セロトニン症候群	0	0	1 (0.6)
椎骨脳底動脈不全	0	0	1 (0.6)
脳梗塞	1 (0.6)	0	0
脳血管発作	1 (0.6)	0	0
昏睡	1 (0.6)	0	0
ジストニー	0	1 (0.5)	0
肝性脳症	0	1 (0.5)	0
錐体路症候群	1 (0.6)	0	0
精神障害	4 (2.3)	3 (1.6)	3 (1.7)
不眠症	0	0	2 (1.1)
幻覚	0	0	1 (0.6)
レム睡眠異常	0	0	1 (0.6)
不安障害	0	1 (0.5)	0
錯乱状態	2 (1.1)	0	0
うつ病	2 (1.1)	1 (0.5)	0
解離性障害	0	1 (0.5)	0
パニック発作	1 (0.6)	0	0
精神病性障害	0	1 (0.5)	0
自殺念慮	0	1 (0.5)	0
自殺企図	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	3 (1.7)	1 (0.5)	3 (1.7)
急性腎不全	0	0	2 (1.1)
尿閉	1 (0.6)	0	1 (0.6)
膀胱頚部閉塞	1 (0.6)	0	0
膀胱結石	1 (0.6)	0	0
尿管結石	0	1 (0.5)	0
緊張性膀胱	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.5)	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5)	0

表 2.7.6.34-31 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.3)	2 (1.1)	5 (2.8)
呼吸不全	1 (0.6)	0	2 (1.1)
喘息	0	0	1 (0.6)
呼吸困難	0	0	1 (0.6)
しゃっくり	0	0	1 (0.6)
嚥下性肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)
誤嚥	1 (0.6)	0	0
間質性肺疾患	0	1 (0.5)	0
肺障害	1 (0.6)	0	0
胸膜炎	0	1 (0.5)	0
肺臓炎	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	1 (0.5)	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.6)	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.5)	0
外科および内科処置	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.7)
白内障手術	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)
胆嚢切除	0	0	1 (0.6)
血管障害	0	0	1 (0.6)
起立性低血圧	0	0	1 (0.6)

Source: CSR Table 79
MedDRA Ver. [redacted]
A patient was counted only once if the patient experienced the same AE more than once. This table includes the SAEs that resulted in death [表 2.7.6.34-29参照].

表 2.7.6.34-32 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡を除く）の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
プラセボ	[redacted] [a)]	アジア人	男性	[redacted]	うつ病	あるかも	軽度	非薬物療法	回復	175	32
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	脳血管発作	関連なし	軽度	薬物療法	回復	589	8
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	膀胱結石	関連なし	重度	入院/入院期間延長	回復	269	5
					膀胱頚部閉塞	関連なし	重度	入院/入院期間延長	回復	269	5
プラセボ	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	胃腸炎	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	582	4
					胃腸炎	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	588	11
					胃腸炎	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	621	8
					錯乱状態	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	621	8
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	緊張性膀胱	関連なし	重度	薬物療法	回復	479	7
プラセボ	[redacted] [b)]	アジア人	男性	[redacted]	低血糖症	関連なし	重度	入院/入院期間延長	後遺症	528	5
					昏睡	関連なし	重度	入院/入院期間延長	後遺症	528	5
					脳梗塞	関連なし	中等度	薬物療法	後遺症	528	7
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	蜂巣炎	関連なし	軽度	薬物療法、入院/入院期間延長	回復	323	8
プラセボ	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	消化不良	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	346	2
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	胃腸炎	関連なし	重度	薬物療法、入院/入院期間延長、診断/臨床検査	回復	440	15
					麻痺性イレウス	関連なし	重度	薬物療法、入院/入院期間延長、診断/臨床検査	回復	440	15
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	パーキンソン病	関連なし	重度	入院/入院期間延長	継続	641	-
					転倒	報告なし	重度	入院/入院期間延長	継続	641	-
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	敗血症	関連なし	重度	入院/入院期間延長、中止	回復	235	65
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	ジスキネジー	関連なし	重度	入院/入院期間延長	後遺症	456	8
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	急性腎盂腎炎	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	252	6
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	上部消化管出血	不明	重度	薬物療法、入院/入院期間延長、診断/臨床検査	回復	502	8
					貧血	不明	重度	薬物療法、入院/入院期間延長、診断/臨床検査	回復	502	8

表 2.7.6.34-32 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	異常高熱	報告なし	軽度	入院/入院期間延長、薬物療法、診断/臨床検査	回復	243	5
					胸痛	報告なし	軽度	入院/入院期間延長、診断/臨床検査	回復	344	2
					動悸	関連なし	軽度	入院/入院期間延長、診断/臨床検査	回復	344	2
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	腸管閉塞	関連なし	重度	中止	後遺症	497	16
					腹膜炎	関連なし	重度	中止	後遺症	497	16
					直腸新生物	報告なし	重度	中止	継続	497	-
					直腸狭窄	関連なし	重度	中止	継続	497	-
					肝転移	報告なし	重度	中止	継続	497	-
					敗血症	関連なし	重度	中止	後遺症	497	16
					呼吸不全	報告なし	重度	中止	後遺症	497	16
					発熱	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	502	52
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	パーキンソン病	関連なし	重度	中止	回復	645	15
					ジスキネジー	関連なし	重度	中止	回復	645	15
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	背部痛	報告なし	重度	入院/入院期間延長	回復	687	17
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	骨関節炎	報告なし	重度	入院/入院期間延長	回復	609	6
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	皮膚潰瘍	関連なし	重度	入院/入院期間延長	回復	640	33
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	白内障	関連なし	重度	非薬物療法、手術	回復	527	23
50 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	発熱	報告なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	250	6
					胃腸炎	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	250	6
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	糖尿病性足病変	関連なし	重度	入院/入院期間延長、切断	後遺症	501	10
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	ジストニー	関連なし	中等度	薬物療法	回復	229	5
					パーキンソン病	関連なし	中等度	薬物療法	回復	229	5
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	解離性障害	関連なし	中等度	非薬物療法、入院/入院期間延長	回復	564	73
					うつ病	関連なし	中等度	薬物療法、入院/入院期間延長	回復	564	73
					自殺念慮	関連なし	中等度	薬物療法、非薬物療法、入院/入院期間延長	回復	564	54
					自殺企図	関連なし	重度	非薬物療法、	回復	576	1
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心筋梗塞	関連なし	軽度	薬物療法、	後遺症	535	86
50 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	姿勢異常	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	298	10
					転倒	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	298	9
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	不安障害	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	532	4
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	尿管結石	関連なし	重度	入院/入院期間延長	回復	703	6

表 2.7.6.34-32 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	単径ヘルニア	関連なし	重度	入院/入院期間延長	回復	384	3
50 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	肺臓炎	報告なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	341	4
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	良性前立腺肥大症	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	290	9
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	パーキンソン病	あるかも	重度	入院/入院期間延長、薬物療法、中止	回復	665	17
					精神病性障害	あるかも	中等度	薬物療法	回復	665	6
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	肝不全	関連なし	重度	入院/入院期間延長	継続	682	-
					肝の悪性新生物	報告なし	重度	薬物療法	不明	682	-
					門脈血栓症	関連なし	重度	薬物療法	不明	682	-
50 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心不全	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	214	19
					肺炎	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	214	19
					胸膜炎	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	214	19
50 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	鎖骨骨折	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	329	45
					上腕骨骨折	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	717	14
					腸骨骨折	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	717	14
					転位骨折	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	365	9
					転倒	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	329	45
					損傷	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	329	45
					メラノサイト性母斑	報告なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	541	1
					転倒	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	717	6
50 mg/日	[redacted]	白人	女性	[redacted]	基底細胞癌	報告なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	724	3
50 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	尿路感染	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	173	9
50 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心筋虚血	関連なし	中等度	なし	後遺症	778	11
					壊疽	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	330	2
					心不全	関連なし	中等度	なし	後遺症	778	11
50 mg/日	[redacted]	白人	女性	[redacted]	白内障	関連なし	軽度	入院/入院期間延長、手術	回復	380	7
					白内障	関連なし	軽度	入院/入院期間延長、手術	回復	459	1
50 mg/日	[redacted]	白人	女性	[redacted]	転倒	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	778	1
					上肢骨折	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	後遺症	778	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心筋梗塞	あるかも	重度	入院/入院期間延長、中止	回復	237	26
					左室不全	あるかも	重度	入院/入院期間延長	回復	237	26

表 2.7.6.34-32 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	麻痺性イレウス	関連なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	582	28
					敗血症	関連なし	中等度	薬物療法	回復	582	27
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	転倒	報告なし	重度	入院/入院期間延長	後遺症	199	3
					顔面損傷	報告なし	重度	入院/入院期間延長	後遺症	199	3
					レム睡眠異常	関連なし	重度	入院/入院期間延長	後遺症	199	3
					顎の骨折	報告なし	重度	入院/入院期間延長	後遺症	199	1
					関節脱臼	報告なし	重度	入院/入院期間延長	後遺症	199	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	喘息	報告なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	216	20
					呼吸不全	報告なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	216	20
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	大腿骨骨折	報告なし	重度	入院/入院期間延長	回復	220	7
					転倒	報告なし	中等度	なし	後遺症	220	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	パーキンソン病	あるかも	軽度	中止	回復	545	6
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	前庭障害	関連なし	軽度	薬物療法	回復	252	4
					前庭神経炎	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	258	6
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	抗利尿ホルモン不適合分泌	関連なし	中等度	なし	回復	265	9
100 mg/日	[redacted][b)]	アジア人	男性	[redacted]	向精神薬悪性症候群	関連なし	重度	薬物療法	回復	617	50
					下気道感染	関連なし	重度	薬物療法	回復	617	50
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	鉄欠乏	関連なし	重度	入院/入院期間延長	回復	734	6
					ビタミン B12 欠乏	関連なし	重度	入院/入院期間延長	回復	734	6
100 mg/日	[redacted][b)]	アジア人	男性	[redacted]	尿路感染	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	532	40
					急性腎不全	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	542	30
					便秘	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	532	8
					しゃっくり	報告なし	軽度	薬物療法	回復	532	9
					代謝性脳症	関連なし	軽度	薬物療法	回復	555	17
					敗血症	関連なし	軽度	薬物療法	回復	555	17
					虫垂炎	関連なし	軽度	治験薬投与の変更	回復	556	16
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	幻覚	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	449	3
					不眠症	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	449	3
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	パーキンソン病	関連なし	軽度	入院/入院期間延長	回復	440	3
					不眠症	関連なし	軽度	薬物療法	回復	440	3
					すくみ現象	関連なし	軽度	薬物療法	回復	440	3
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	発熱	報告なし	中等度	入院/入院期間延長	回復	310	6
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	低血糖症	不明	重度	入院/入院期間延長	回復	367	3

表 2.7.6.34-32 全ての重篤な有害事象（016 試験及び 018 試験）（死亡を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	転倒 神経根障害	報告なし 多分あり	重度 重度	なし 入院/入院期間延長	後遺症 回復	697 697	1 14
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	セロトニン症候群	あるかも	重度	入院/入院期間延長、診断/臨床検査、中止	回復	585	9
100 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	損傷 転倒 貧血	報告なし 報告なし 関連なし	中等度 中等度 中等度	入院/入院期間延長 入院/入院期間延長 入院/入院期間延長	後遺症 後遺症 後遺症	211 478 492	8 13 5
100 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	洞性不整脈	不明	中等度	薬物療法	回復	504	4
100 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	尿閉 前立腺腺腫	不明 報告なし	中等度 重度	薬物療法、非薬物療法、入院/入院期間延長 入院/入院期間延長、手術	継続 後遺症	259 253	- 7
100 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	転倒 皮膚裂傷	報告なし 報告なし	重度 重度	薬物療法、入院/入院期間延長 入院/入院期間延長	回復 回復	316 316	3 3

Source: CSR Table 80; Appendix 16.2.7 Listing 17
MedDRA Ver. [redacted]
あるかも：関連あるかもしれない、後遺症：回復したが後遺症あり
発現時期：016 試験投与開始日-発現日+1
a) An SAE for Patient [redacted] was reported in the database, but the SAE was not considered treatment emergent for Study 018, since it occurred on the last day of Study 016 (and, thus, the first day of Study 018). It was considered treatment emergent for Study 016. This patient is not included in 表 2.7.6.34-30.
b) This table does not include the SAEs that resulted in death (refer to 表 2.7.6.34-29).

2.7.6.34.4.1.4 有害事象による中止

中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.34-33に示した。

全体で 32 名の被験者が有害事象により試験を中止した。有害事象で試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 5.7%（10 名/175 名）、5.3%（10 名/189 名）及び 6.7%（12 名/180 名）であった。

表 2.7.6.34-33 中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
全有害事象	10 (5.7)	10 (5.3)	12 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.6)
貧血	0	0	1 (0.6)
心臓障害	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.8)
心筋梗塞	0	0	3 (1.7)
心停止	1 (0.6)	0	1 (0.6)
心肺停止	0	1 (0.5)	1 (0.6)
心肺不全	1 (0.6)	0	0
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.5)	0
胃腸障害	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)
腹部不快感	0	0	1 (0.6)
偽性結腸閉塞	0	1 (0.5)	0
腸管閉塞	1 (0.6)	0	0
腹膜炎	1 (0.6)	0	0
直腸狭窄	1 (0.6)	0	0
全身障害および投与局所様態	4 (2.3)	2 (1.1)	4 (2.2)
不快感	0	0	2 (1.1)
突然死	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)
末梢性浮腫	0	1 (0.5)	0
発熱	2 (1.1)	0	0
心突然死	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.1)
気管支肺炎	0	0	1 (0.6)
敗血症	3 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.6)
ウイルス肝炎	0	1 (0.5)	0
レプトスピラ症	0	1 (0.5)	0
マラリア	0	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0	0
肺虚脱	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1 (0.5)	0
脱水	1 (0.6)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.5)	0
筋固縮	0	1 (0.5)	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)	0	1 (0.6)
肺転移	0	0	1 (0.6)
肝転移	1 (0.6)	0	0
直腸新生物	1 (0.6)	0	0
神経系障害	3 (1.7)	4 (2.1)	4 (2.2)
小脳梗塞	0	0	1 (0.6)
頭部不快感	0	0	1 (0.6)
感覚減退	0	0	1 (0.6)
錯感覚	0	0	1 (0.6)
パーキンソン病	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)
セロトニン症候群	0	0	1 (0.6)
傾眠	0	0	1 (0.6)
椎骨脳底動脈不全	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.34-33 中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 175)	Safinamide 50 mg/日 (N = 189)	Safinamide 100 mg/日 (N = 180)
運動緩慢	0	1 (0.5)	0
ジスキネジー	1 (0.6)	2 (1.1)	0
肝性脳症	0	1 (0.5)	0
錐体路症候群	1 (0.6)	0	0
振戦	1 (0.6)	0	0
精神障害	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.6)
錯乱状態	1 (0.6)	0	0
うつ病	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.6)
急性腎不全	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.7)	0	2 (1.1)
嚥下性肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)
呼吸不全	1 (0.6)	0	1 (0.6)
誤嚥	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.6)	0	0

Source: CSR Table 84
A patient was counted only once if the patient experienced the same AE more than once.

2.7.6.34.4.2 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、尿沈渣（RBC、WBC、円柱）、亜硝酸塩、尿ビリルビン

1) 血液学的検査

各検査項目のベースラインからの変化量の平均及びベースライン時に基準値内であり Visit 7（Week 78）又は最終測定時点で基準値外に変動した項目のある被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった。

2) 腎機能及び肝機能検査

各検査項目のベースラインからの変化量の平均及びベースライン時に基準値内であり Visit 7（Week 78）又は最終測定時点で基準値外に変動した項目のある被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった。

3) 血液生化学検査

各検査項目のベースラインからの変化量の平均及びベースライン時に基準値内であり Visit 7（Week 78）又は最終測定時点で基準値外に変動した項目のある被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった。

4) 尿検査

各検査項目のベースラインからの変化量の平均及びベースライン時に基準値内であり Visit 7（Week 78）又は最終測定時点で基準値外に変動した項目のある被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.6.34.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.34.4.3.1 バイタルサイン

呼吸数、体温、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数では、いずれの評価時点でも臨床的に顕著な変動はわずかであり、投与群間で意義のある差はなかった。

体重では、臨床的に顕著な変動（ベースラインから 7%以上の増加又は減少と定義）を示した被験者の割合は、いずれの投与群も Visit ごとに増加した。Visit 7（Week 78）又は最終測定時点で臨床的に顕著な変動を示した被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 22.9%（40 名/175 名）、23.8%（45 名/189 名）及び 26.1%（47 名/180 名）であった。各評価時点で、臨床的に顕著なバイタルサインの変動を示した被験者の割合に投与群間で意義のある差はなかった。

2.7.6.34.4.3.2 身体的検査及び神経学的検査

ベースライン及び Visit 7（Week 78）において、投与群間で違いはなかった。

2.7.6.34.4.3.3 心電図

全般的に、QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量は、いずれの投与群でも複数の評価時点で統計学的に有意な増加や減少を示した。QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量は、いずれの評価時点においても 50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群との差はなかった。また、QTcB 及び QTcF の測定値及びベースラインからの変化量に外れ値が認められた被験者の割合はいずれの投与群で同程度であり、QTc 値が 500 msec を上回った被験者はいなかった。

心拍数のベースラインからの変化量は、いずれの評価時点においても 50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群との差はなかった。PR 間隔及び QRS 間隔では、ベースラインからの変化量の中央値は、1 つの評価時点において、プラセボ群と比較して 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 3 msec 及び 2 msec の延長がそれぞれ認められた。これらの結果に臨床的意義はなく、検定の多重性による偶発的結果と考えられた。

洞性徐脈、洞性頻脈、心房性期外収縮（単源性）、第一度房室ブロック、不完全右脚ブロック、心室内伝導遅延、右脚ブロック、心室早期興奮を伴わない PR 間隔短縮、境界域の左房拡大、左房拡大、左室肥大（電位のみ）、左軸偏位及び右軸偏位、非特異的 ST-T 変化等の異常所見が認められた被験者の割合はいずれの投与群で同程度であった。

一部の被験者に左室肥大・ストレイン型、右房拡大、発症時期不明の陳旧性下壁心筋梗塞、発症時期不明の陳旧性前壁心筋梗塞、急性・亜急性前壁中隔心筋梗塞、右脚ブロック + 左脚前枝ブロック（2 枝ブロック）、虚血を示唆する T 波異常、右室肥大・ストレイン型（電位のみ）がみられた。臨床所見との関連性が明らかではないことから、これらの異常所見の原因や意義について結論付けることはできないと考えられた。

以上の結果から、50 mg 群及び 100 mg 群では QTc 間隔又はその他の心電図パラメータに影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.6.34.4.3.4 眼科学的検査

1) 眼関連の病歴、有害事象、眼科学的検査の結果

白子症、遺伝性網膜疾患の家族歴、進行性又は重度の視力低下、色素性網膜炎、網膜色素沈着、網膜症、眼炎症（ブドウ膜炎）又は進行性で重度の糖尿病網膜症を有する患者は本試験の対象から除外した。スクリーニング時に眼障害の既往歴が報告された被験者は全体で 3.5%未満であったが、約 34%の被験者に眼関連の合併症や併発症が認められ、その多くは白内障及び屈折障害であった。60%以上の被験者がロピニロール及びプラミペキソールを併用していた。また、約 86%の被験者は抗パーキンソン病薬以外の薬剤を併用しており、主な併用薬剤はレニン-アンジオテンシン系作用薬、鎮痛薬、β 遮断薬、胃酸に関連する障害の治療薬、糖尿病治療薬、脂質調節薬、ビタミン剤であった。

眼関連の有害事象は 28.5%（147 名/516 名）の被験者で 245 件報告された。眼関連の有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 31.5%、25.7%及び 28.5%であった。発現率の高い眼関連の有害事象は、白内障が 10.9%、10.6%及び 11.0%、視野欠損が 3.6%、2.8%及び 3.5%、視力低下が 3.6%、0.6%及び 3.5%であった。その他の眼関連有害事象の発現率はいずれの投与群でも 3%未満であった。

2) 全般的印象

眼科学的検査の一部として、中央検査機関で全般的印象の評価（正常/異常/評価不能）を実施し、眼関連の検査全体と各項目の悪化について評価した。プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群において、検査全体の全般的印象の評価が正常であった被験者の割合は 18.2%、12.8%及び 18.0%、異常であった被験者の割合は 81.2%、84.9%及び 82.0%であり、正常、異常ともに被験者の割合は同程度であった。異常の結果について、ベースラインから変化なしと判断された被験者はそれぞれ 19.4%、27.4%及び 18.6%、臨床的に意義のある悪化と判断された被験者はそれぞれ 44.8%、39.1%及び 40.7%であり、臨床的に意義のある悪化と判断された被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であった。悪化と判断された結果（医学的意義を問わない）のほとんどは治験薬との関連性が高いと判断された。

3) 眼関連評価項目の悪化

中央検査機関の判定による眼関連評価項目で悪化が認められた被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群で、いずれかの評価項目が 46.7%、43.0%及び 47.1%、視力が 29.7%、25.1%及び 32.0%、色覚が 2.4%、3.4%及び 4.1%、視野が 22.4%、18.4%及び 23.3%、眼底が 2.4%、3.9%及び 0.6%であり、項目ごとにいずれの投与群でも同程度であった。

4) 視力検査

右眼/左眼/片眼/両眼の視力異常（試験施設の評価者及び中央検査機関の評価者による判定）が認められた被験者の割合は、ほとんどの評価時点においていずれの投与群でも同程度であった。右眼及び左眼の logMAR（logarithm of the minimum angle of resolution）の平均値についても全ての評価時点において投与群内及び投与群間でほとんど差はなかった。視力の悪化（主に軽度又は中等度の判定）が認められた被験者の割合は、試験期間をとおしていずれの投与群でもおおむね増加した。

5) 色覚検査

ほとんどの被験者はベースライン時及びその後の全ての評価時点での結果が正常であった。右眼、左眼、片眼、両眼の色覚が悪化した被験者の割合は、全ての評価時点においていずれの投与群でも同程度であった。

6) 眼底検査

眼底検査で異常が認められた被験者の割合は比較的低く、いずれの投与群でも同程度であったが、試験施設での評価と中央検査機関での評価で眼底検査異常の発現率に差がみられた。試験施設での評価では、中央検査機関での評価と比較して全ての評価時点においていずれの投与群でも異常の発現率が高かった。

7) 視野検査

視野マッピングの評価で異常が認められた被験者の割合及び異常の種類について、評価時点及び投与群で特定の傾向はみられなかった。

本試験の被験者集団の平均年齢から予測されたとおり、いずれの投与群でもベースライン時の両眼の Mean Deviation（MD）の平均値はやや低く、Pattern Standard Deviation（PSD）の平均値は高かった。いずでの投与群でも、MD の平均値は試験期間をとおしてやや改善し、PSD の平均値はほとんど変化しなかった。MD 及び PSD の平均値では、投与群間で意義のある差はなかった。

2.7.6.34.4.3.5 皮膚科学的検査

3 投与群間で検査結果に大きな違いはなかった。

2.7.6.34.4.3.6 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

ESS 合計スコアの平均値の推移に特定の傾向はみられず、治療による日中の眠気への影響はなかった。

2.7.6.34.5 まとめ

- 016 試験及び 018 試験の 102 週間（2 年間）の二重盲検期間において、50 mg 及び 100 mg の投与により、on 時の DRS スコアはベースラインからそれぞれ 31%及び 27%減少したが、50 mg 群、100 mg 群ともにプラセボ群（3%減少）との差はなかった。
- 2 年間の試験期間において、100 mg 投与により 1 日の合計 on 時間（ジスキネジアを伴わない on 時間と minor ジスキネジアを伴う on 時間の合計）の平均値の統計学的に有意な増加、1 日の合計 off 時間、UPDRS Part II スコア、UPDRS Part III スコア、UPDRS Part IV スコア及び CGI-S スコアの統計学的に有意な減少が認められた。また、on 時間のレスポンダー率、レボドパ減量率は統計学的に有意に高かった。
- レボドパ及びその他の抗パーキンソン病薬で治療を受けているパーキンソン病患者において、50 mg 及び 100 mg の投与は安全であり、忍容性も良好であった。
- 安全性に関する重大な懸念は認められず、ジスキネジアを除く有害事象の発現率はいずれの投与群でも同程度であった。ジスキネジアの発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。
- 運動症状の日内変動を伴いレボドパ及びその他の抗パーキンソン病薬で治療を受けているパーキンソン病患者において、safinamide 投与のベネフィットが多くの評価項目について認められ、有害事象の発現率は低かった。長期間（102 週間）の 50 mg 及び 100 mg 投与のベネフィットはリスクを上回ると考えられた。

2.7.6.34.6 付録

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	149 (85.1%)	145 (76.7%)	141 (78.3%)
血液およびリンパ系障害	8 (4.6%)	1 (0.5%)	7 (3.9%)
貧血	7 (4.0%)	1 (0.5%)	6 (3.3%)
悪性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
脾腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	10 (5.7%)	8 (4.2%)	10 (5.6%)
心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
徐脈	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
動悸	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
不整脈	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心停止	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心肺停止	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
左室不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
洞性不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
洞性頻脈	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
心不全	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
心肺不全	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心筋虚血	3 (1.7%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
無症候性心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
上室性期外収縮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
頻脈	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
色盲	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
筋ジストロフィー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮様嚢腫	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
表皮母斑	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
メラノサイト性母斑	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
脊椎すべり症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	2 (1.1%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
ろう	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
回転性めまい	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
前庭障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
前庭神経炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
耳垢栓塞	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
聴力低下	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
内分泌障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	47 (26.9%)	42 (22.2%)	43 (23.9%)
白内障	18 (10.3%)	21 (11.1%)	18 (10.0%)
視力低下	6 (3.4%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)
暗点	5 (2.9%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)
核性白内障	5 (2.9%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
霰粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
水晶体混濁	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
黄斑変性	5 (2.9%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
瞼板腺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
視神経萎縮	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
視神経乳頭浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
屈折障害	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
網膜変性	0 (0.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
網膜色素上皮症	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
霧視	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
弱視	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
皮質白内障	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
角膜症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
後嚢部混濁	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
高血圧性網膜症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
硝子体出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
硝子体脱出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
無水晶体眼	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
乱視	3 (1.7%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
眼瞼皮膚弛緩症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
網脈絡膜萎縮	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
色視症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
角膜混濁	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
糖尿病性網膜症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
複視	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
眼そう痒症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼下垂	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
緑内障	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
黄斑症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
近視	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
開放隅角緑内障	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
虚血性視神経症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
視神経乳頭陥凹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
翼状片	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
網膜滲出物	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
網膜出血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斜視	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
胃腸障害	29 (16.6%)	36 (19.0%)	37 (20.6%)
便秘	8 (4.6%)	12 (6.3%)	9 (5.0%)
悪心	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)
嘔吐	1 (0.6%)	2 (1.1%)	6 (3.3%)
胃炎	3 (1.7%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)
胃酸過多	3 (1.7%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)
下痢	1 (0.6%)	7 (3.7%)	4 (2.2%)
上腹部痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
腹部不快感	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
消化不良	4 (2.3%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
流涎過多	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
腹部ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
腹痛	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
アフタ性口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
嚥下障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
小腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
便失禁	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
痔核	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
裂孔ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
麻痺性イレウス	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
直腸出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
下腹部痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
偽性結腸閉塞	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
口内乾燥	3 (1.7%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
心窩部不快感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
排便回数増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
吐血	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血便排泄	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臍径ヘルニア	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腸管閉塞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹膜炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
直腸狭窄	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃不快感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
上部消化管出血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身障害および投与局所様態	39 (22.3%)	38 (20.1%)	45 (25.0%)
無力症	13 (7.4%)	10 (5.3%)	16 (8.9%)
発熱	13 (7.4%)	14 (7.4%)	11 (6.1%)
末梢性浮腫	2 (1.1%)	3 (1.6%)	6 (3.3%)
不快感	1 (0.6%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
疼痛	4 (2.3%)	6 (3.2%)	5 (2.8%)
疲労	3 (1.7%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
歩行障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
胸痛	3 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
突然死	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
乾燥症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
嚢胞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
歩行困難	3 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
薬効低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
顔面浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
冷感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異常高熱	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
易刺激性	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
非心臓性胸痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
心突然死	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	5 (2.9%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
胆嚢炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胆石症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性肝炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝不全	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
脂肪肝	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
門脈血栓症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
免疫系障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
過敏症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	27 (15.4%)	25 (13.2%)	25 (13.9%)
尿路感染	8 (4.6%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)
鼻咽頭炎	4 (2.3%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
敗血症	4 (2.3%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
上気道感染	3 (1.7%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
虫垂炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
体部白癬	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
気管支肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
蜂巣炎	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃腸感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
真菌性性器感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
下気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
爪真菌症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
肛門周囲膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
気道感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
結核	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
四肢膿瘍	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
齲歯	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
赤痢	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
耳感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
壊疽	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
胃腸炎	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
ウイルス性肝炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
単純ヘルペス	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
レプトスピラ症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
マラリア	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
爪白癬	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
外耳炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
中耳炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
爪囲炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肺炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
急性腎盂腎炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ウイルス性気道感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
股部白癬	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
白癬感染	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
癜風	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
ウイルス感染	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	21 (12.0%)	16 (8.5%)	12 (6.7%)
転倒	13 (7.4%)	13 (6.9%)	11 (6.1%)
擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
顔面損傷	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
大腿骨骨折	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
損傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
顎の骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
関節脱臼	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
四肢損傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
動物咬傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸部損傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
鎖骨骨折	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肺虚脱	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
転位骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
手骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
頭部損傷	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
上腕骨骨折	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腸骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
関節損傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
橈骨骨折	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肋骨骨折	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上肢骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	19 (10.9%)	20 (10.6%)	23 (12.8%)
体重減少	8 (4.6%)	13 (6.9%)	8 (4.4%)
色覚検査異常	3 (1.7%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)
網膜機能検査異常	0 (0.0%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
体重増加	4 (2.3%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)
視野検査異常	4 (2.3%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
眼圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血圧低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
心電図ＱＴ補正間隔延長	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼底検査異常	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	13 (7.4%)	8 (4.2%)	10 (5.6%)
食欲不振	6 (3.4%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
食欲減退	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
脱水	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
糖尿病	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
インスリン非依存性糖尿病	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
異脂肪血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高コレステロール血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
低血糖症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鉄欠乏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
糖尿病性足病変	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
高血糖	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高脂血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高トリグリセリド血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	28 (16.0%)	41 (21.7%)	33 (18.3%)
背部痛	9 (5.1%)	9 (4.8%)	14 (7.8%)
四肢痛	5 (2.9%)	10 (5.3%)	7 (3.9%)
関節痛	5 (2.9%)	10 (5.3%)	4 (2.2%)
筋固縮	2 (1.1%)	6 (3.2%)	5 (2.8%)
頚部痛	2 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)
筋骨格系胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
筋骨格硬直	3 (1.7%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)
肩部痛	2 (1.1%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)
線維筋痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
椎間板炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
骨関節炎	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
関節周囲炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
重感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
脊椎関節障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
運動性低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋痙縮	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋痛	1 (0.6%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)
骨減少症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
骨粗鬆症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
姿勢異常	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
滑液嚢腫	1 (0.6%)	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 (2.9%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)
前立腺腺腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
アクロコルドン	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血管腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
肺転移	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
基底細胞癌	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肝の悪性新生物	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肝転移	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
化膿性肉芽腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
直腸新生物	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脂漏性角化症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
神経系障害	80 (45.7%)	82 (43.4%)	74 (41.1%)
パーキンソン病	29 (16.6%)	32 (16.9%)	38 (21.1%)
ジスキネジー	27 (15.4%)	24 (12.7%)	24 (13.3%)
傾眠	7 (4.0%)	0 (0.0%)	7 (3.9%)
視野欠損	8 (4.6%)	6 (3.2%)	7 (3.9%)
頭痛	4 (2.3%)	7 (3.7%)	5 (2.8%)
すくみ現象	5 (2.9%)	7 (3.7%)	4 (2.2%)
感覚減退	0 (0.0%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)
平衡障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
書字障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
錯感覚	1 (0.6%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
振戦	7 (4.0%)	8 (4.2%)	3 (1.7%)
運動緩慢	1 (0.6%)	5 (2.6%)	2 (1.1%)
浮動性めまい	4 (2.3%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
ジストニー	0 (0.0%)	6 (3.2%)	2 (1.1%)
過眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
仮面状顔貌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
神経根障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
小脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
体位性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
構語障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
頭部不快感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
不全片麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
運動低下	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
記憶障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
感覚異常性大腿神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
代謝性脳症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
向精神薬悪性症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
神経根痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
セロトニン症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
椎骨脳底動脈不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
アカシジア	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
健忘	2 (1.1%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
脳梗塞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脳血管発作	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
認知障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
昏睡	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痙攣	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痴呆	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
よだれ	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
錐体外路障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝性脳症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
意識消失	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腰髄神経根障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神的機能障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
運動障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
神経痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
多発ニューロパシー	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
錐体路症候群	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
会話障害	1 (0.6%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
三叉神経痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	23 (13.1%)	33 (17.5%)	18 (10.0%)
不眠症	7 (4.0%)	18 (9.5%)	6 (3.3%)
幻覚	4 (2.3%)	6 (3.2%)	3 (1.7%)
不安	2 (1.1%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
うつ病	6 (3.4%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)
落ち着きのなさ	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
転換性障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
幻視	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
レム睡眠異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
睡眠障害	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
異常な夢	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
感情不安定	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
不安障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
錯乱状態	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
抑うつ気分	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
解離性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
幻聴	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神病性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
睡眠驚愕	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
自殺念慮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
自殺企図	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	16 (9.1%)	9 (4.8%)	8 (4.4%)
尿意切迫	4 (2.3%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
急性腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
尿失禁	4 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
夜間頻尿	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
排尿躊躇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
尿閉	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
膀胱頚部閉塞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膀胱結石	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿管結石	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
非感染性膀胱炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
排尿困難	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
高血圧性腎症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
緊張性膀胱	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎結石症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経因性膀胱	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
頻尿	4 (2.3%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
腎嚢胞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性腎不全	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ストレス性尿失禁	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	5 (2.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
良性前立腺肥大症	4 (2.3%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
腟分泌物	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (9.1%)	11 (5.8%)	14 (7.8%)
咳嗽	8 (4.6%)	6 (3.2%)	6 (3.3%)
しゃっくり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
呼吸不全	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
気管支痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
呼吸困難	3 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
咽喉頭疼痛	3 (1.7%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)
胸膜炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
嚥下性肺炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鼻漏	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
喘鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
アレルギー性咳嗽	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
誤嚥	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺硬化	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肺臓炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
湿性咳嗽	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-34 有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
皮膚および皮下組織障害	18 (10.3%)	19 (10.1%)	14 (7.8%)
多形日光疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
乾癬	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚乾燥	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
貨幣状湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
間擦疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
メラノーシス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
光線性皮膚症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
そう痒症	3 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
皮膚剥脱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚色素過剰	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
尋常性白斑	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
円形脱毛症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肝斑	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
湿疹	3 (1.7%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紅斑	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
多汗症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
過角化	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
扁平苔癬	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
色素沈着障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身性そう痒症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (0.6%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
丘疹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
皮膚色素脱失	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚潰瘍	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
顔面腫脹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	14 (8.0%)	9 (4.8%)	16 (8.9%)
高血圧	6 (3.4%)	7 (3.7%)	11 (6.1%)
動脈瘤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
低血圧	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
起立性低血圧	4 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
リンパ浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
糖尿病性微小血管症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧性血管障害	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢血管障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
静脈瘤	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 15.1
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-35 有害事象の発現状況：018 試験で再発した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	21 (12.0%)	18 (9.5%)	19 (10.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
貧血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
眼障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
流涙増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	10 (5.7%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
胃酸過多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
便秘	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
口内乾燥	4 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化不良	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
流涎過多	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身障害および投与局所様態	3 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
無力症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸痛	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
疲労	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
転倒	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
臨床検査	0 (0.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
体重減少	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
体重増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.3%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
背部痛	3 (1.7%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
関節周囲炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
関節痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	7 (4.0%)	8 (4.2%)	5 (2.8%)
ジスキネジー	2 (1.1%)	6 (3.2%)	4 (2.2%)
傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
すくみ現象	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
パーキンソン病	3 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
坐骨神経痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
振戦	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
幻覚	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
幻視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
不眠症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
不安	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
排尿困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-35 有害事象の発現状況 : 018 試験で再発した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
呼吸困難	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血管障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
高血圧	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 15.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	160 (91.4%)	168 (88.9%)	163 (90.6%)
血液およびリンパ系障害	11 (6.3%)	3 (1.6%)	8 (4.4%)
貧血	10 (5.7%)	3 (1.6%)	7 (3.9%)
悪性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
脾腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	12 (6.9%)	9 (4.8%)	14 (7.8%)
心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
洞性徐脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
徐脈	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
動悸	3 (1.7%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
急性冠動脈症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
大動脈弁疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
不整脈	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
第一度房室ブロック	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心停止	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心肺停止	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
左室不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心筋虚血	3 (1.7%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
洞性不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
洞性頻脈	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
頻脈	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心不全	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
心肺不全	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無症候性心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
上室性期外収縮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (1.1%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
色盲	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
先天性嚢胞性腎疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
筋ジストロフィー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮様嚢腫	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
表皮母斑	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
虹彩欠損	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
メラノサイト性母斑	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
脊椎すべり症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	3 (1.7%)	7 (3.7%)	5 (2.8%)
回転性めまい	2 (1.1%)	6 (3.2%)	2 (1.1%)
ろう	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
前庭障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
前庭神経炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
耳垢栓塞	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
聴力低下	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
内分泌障害	3 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
甲状腺機能低下症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	63 (36.0%)	56 (29.6%)	53 (29.4%)
白内障	27 (15.4%)	27 (14.3%)	25 (13.9%)
視力低下	9 (5.1%)	4 (2.1%)	8 (4.4%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
屈折障害	4 (2.3%)	1 (0.5%)	7 (3.9%)
暗点	7 (4.0%)	4 (2.1%)	6 (3.3%)
核性白内障	5 (2.9%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
霰粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
糖尿病性網膜症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
水晶体混濁	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
黄斑変性	7 (4.0%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
瞼板腺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視神経萎縮	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
視神経乳頭浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
後嚢部混濁	3 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
網膜変性	1 (0.6%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)
網膜色素上皮症	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
霧視	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
弱視	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
皮質白内障	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
脈絡網膜障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
結膜炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
眼そう痒症	3 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
角膜症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
流涙増加	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
夜盲	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
眼充血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高血圧性網膜症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視覚障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
硝子体出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
硝子体脱出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
無水晶体眼	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
乱視	3 (1.7%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
眼瞼皮膚弛緩症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嚢下白内障	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
網脈絡膜萎縮	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
色視症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
角膜混濁	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
複視	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
眼脂	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
眼瞼下垂	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
緑内障	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
黄斑部瘢痕	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
黄斑症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
近視	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
開放隅角緑内障	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
虚血性視神経症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
視神経乳頭陥凹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
翼状片	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
網膜滲出物	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
網膜出血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
網膜色素沈着	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
斜視	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
胃腸障害	50 (28.6%)	53 (28.0%)	53 (29.4%)
便秘	12 (6.9%)	15 (7.9%)	14 (7.8%)
悪心	9 (5.1%)	6 (3.2%)	10 (5.6%)
胃酸過多	4 (2.3%)	3 (1.6%)	9 (5.0%)
腹痛	1 (0.6%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)
胃炎	5 (2.9%)	7 (3.7%)	7 (3.9%)
嘔吐	3 (1.7%)	3 (1.6%)	6 (3.3%)
上腹部痛	2 (1.1%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
下痢	4 (2.3%)	8 (4.2%)	4 (2.2%)
流涎過多	3 (1.7%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)
消化不良	6 (3.4%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)
腹部不快感	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
びらん性胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
胃不快感	0 (0.0%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)
腹部膨満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
腹部ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
アフタ性口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
口内乾燥	8 (4.6%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
嚥下障害	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
小腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
便失禁	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鼓腸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
痔核	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
裂孔ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
麻痺性イレウス	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	3 (1.7%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
直腸出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
上部消化管出血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
下腹部痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
偽性結腸閉塞	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
心窩部不快感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
排便回数増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
吐血	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血便排泄	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痔出血	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腸管閉塞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹膜炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
直腸狭窄	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
舌潰瘍	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身障害および投与局所様態	61 (34.9%)	59 (31.2%)	61 (33.9%)
無力症	21 (12.0%)	14 (7.4%)	21 (11.7%)
発熱	21 (12.0%)	22 (11.6%)	15 (8.3%)
疼痛	10 (5.7%)	8 (4.2%)	8 (4.4%)
末梢性浮腫	4 (2.3%)	4 (2.1%)	8 (4.4%)
不快感	1 (0.6%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
胸痛	5 (2.9%)	9 (4.8%)	4 (2.2%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
疲労	6 (3.4%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
歩行障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
胸部不快感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
歩行困難	4 (2.3%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
非心臓性胸痛	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
突然死	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
乾燥症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
嚢胞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
薬効低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
顔面浮腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
冷感	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
熱感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
全身性浮腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異常高熱	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
易刺激性	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
心突然死	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	5 (2.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
胆管結石	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胆石症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胆嚢炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性肝炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝不全	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
脂肪肝	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
門脈血栓症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
免疫系障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
過敏症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	37 (21.1%)	40 (21.2%)	36 (20.0%)
尿路感染	12 (6.9%)	10 (5.3%)	7 (3.9%)
鼻咽頭炎	7 (4.0%)	6 (3.2%)	6 (3.3%)
気道感染	0 (0.0%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
敗血症	4 (2.3%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
上気道感染	3 (1.7%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)
虫垂炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
体部白癬	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
気管支肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
蜂巣炎	3 (1.7%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
膀胱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
毛包炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃腸炎	2 (1.1%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)
胃腸感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
真菌性性器感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
インフルエンザ	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
喉頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
下気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
爪真菌症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
肛門周囲膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
皮膚感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
結核	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ウイルス感染	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
四肢膿瘍	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
細菌性関節炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
赤痢	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
耳感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
壊疽	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
ウイルス性肝炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
単純ヘルペス	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
寄生	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
レプトスピラ症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
大葉性肺炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
マラリア	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
爪白癬	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
外耳炎	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
中耳炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
爪囲炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
咽頭炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
急性腎盂腎炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性腎盂腎炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
ウイルス性気道感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
股部白癬	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
白癬感染	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
癜風	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
歯感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	25 (14.3%)	26 (13.8%)	17 (9.4%)
転倒	17 (9.7%)	20 (10.6%)	15 (8.3%)
擦過傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
顔面損傷	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
大腿骨骨折	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
損傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
顎の骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
関節脱臼	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
四肢損傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
上肢骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
動物咬傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸部損傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
鎖骨骨折	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肺虚脱	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
転位骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
手骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
頭部損傷	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
上腕骨骨折	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腸骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
関節損傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
橈骨骨折	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肋骨骨折	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
交通事故	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	32 (18.3%)	31 (16.4%)	35 (19.4%)
体重減少	11 (6.3%)	18 (9.5%)	14 (7.8%)
体重増加	8 (4.6%)	5 (2.6%)	10 (5.6%)
色覚検査異常	4 (2.3%)	1 (0.5%)	6 (3.3%)
網膜機能検査異常	0 (0.0%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)
視野検査異常	4 (2.3%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
血圧上昇	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
眼圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
眼底検査異常	3 (1.7%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
血圧低下	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
最低血圧低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
最低血圧上昇	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
最高血圧低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
体温上昇	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
色覚検査赤緑異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
心電図ＱＴ補正間隔延長	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心電図異常	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視力検査異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	18 (10.3%)	13 (6.9%)	15 (8.3%)
食欲不振	9 (5.1%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
食欲減退	2 (1.1%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
脱水	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
糖尿病	0 (0.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
コントロール不良の糖尿病	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
インスリン非依存性糖尿病	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
異脂肪血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高コレステロール血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
低血糖症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鉄欠乏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
糖尿病性足病変	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
高血糖	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高脂血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高トリグリセリド血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重変動	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	48 (27.4%)	63 (33.3%)	49 (27.2%)
背部痛	21 (12.0%)	17 (9.0%)	23 (12.8%)
四肢痛	10 (5.7%)	15 (7.9%)	9 (5.0%)
筋固縮	6 (3.4%)	8 (4.2%)	9 (5.0%)
関節痛	9 (5.1%)	16 (8.5%)	7 (3.9%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
筋骨格硬直	3 (1.7%)	5 (2.6%)	6 (3.3%)
頚部痛	5 (2.9%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)
関節周囲炎	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
肩部痛	5 (2.9%)	7 (3.7%)	4 (2.2%)
筋骨格系胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
線維筋痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
椎間板炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
筋痙縮	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
骨関節炎	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
重感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
脊椎関節障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
運動性低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋痛	2 (1.1%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
骨減少症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
骨粗鬆症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
姿勢異常	2 (1.1%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)
滑液嚢腫	1 (0.6%)	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）	6 (3.4%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)
前立腺腺腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
アクロコルドン	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血管腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
肺転移	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
基底細胞癌	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肝の悪性新生物	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肝転移	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
化膿性肉芽腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
直腸新生物	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脂漏性角化症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
神経系障害	104 (59.4%)	117 (61.9%)	98 (54.4%)
ジスキネジー	38 (21.7%)	59 (31.2%)	50 (27.8%)
パーキンソン病	42 (24.0%)	42 (22.2%)	43 (23.9%)
頭痛	13 (7.4%)	20 (10.6%)	15 (8.3%)
傾眠	10 (5.7%)	7 (3.7%)	11 (6.1%)
視野欠損	12 (6.9%)	8 (4.2%)	8 (4.4%)
運動緩慢	3 (1.7%)	5 (2.6%)	6 (3.3%)
振戦	12 (6.9%)	12 (6.3%)	6 (3.3%)
すくみ現象	7 (4.0%)	9 (4.8%)	5 (2.8%)
感覚減退	0 (0.0%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)
浮動性めまい	10 (5.7%)	7 (3.7%)	3 (1.7%)
錯感覚	2 (1.1%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
平衡障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
構語障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
書字障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
ジストニー	3 (1.7%)	7 (3.7%)	3 (1.7%)
過眠症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
仮面状顔貌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
神経根痛	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
神経根障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
会話障害	2 (1.1%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
小脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
頚髄神経根痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
体位性めまい	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
頭部不快感	0 (0.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
不全片麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
運動低下	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
意識消失	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
記憶障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
感覚異常性大腿神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
代謝性脳症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
向精神薬悪性症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
坐骨神経痛	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
セロトニン症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
椎骨脳底動脈不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
味覚消失	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
アカシジア	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
健忘	2 (1.1%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
灼熱感	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脳梗塞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脳血管発作	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
認知障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
昏睡	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痙攣	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痴呆	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
よだれ	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
錐体外路障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝性脳症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腰髄神経根障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神的機能障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
運動障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
神経痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
多発ニューロパシー	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
錐体路症候群	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
ねごと	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
三叉神経痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	34 (19.4%)	42 (22.2%)	30 (16.7%)
不眠症	11 (6.3%)	21 (11.1%)	13 (7.2%)
幻覚	7 (4.0%)	9 (4.8%)	5 (2.8%)
うつ病	15 (8.6%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)
不安	3 (1.7%)	6 (3.2%)	4 (2.2%)
幻視	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
精神病性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
落ち着きのなさ	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
異常な夢	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
転換性障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
抑うつ気分	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
レム睡眠異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
睡眠障害	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
感情不安定	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
不安障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
錯乱状態	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
解離性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
幻聴	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
初期不眠症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中期不眠症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
パニック発作	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
睡眠驚愕	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
自殺念慮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
自殺企図	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	20 (11.4%)	12 (6.3%)	14 (7.8%)
排尿困難	2 (1.1%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
夜間頻尿	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
排尿躊躇	0 (0.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
尿失禁	4 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
尿意切迫	4 (2.3%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
急性腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
乏尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
尿閉	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
膀胱頚部閉塞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膀胱結石	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿管結石	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
非感染性膀胱炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧性腎症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
緊張性膀胱	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎結石症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経因性膀胱	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
頻尿	5 (2.9%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
多尿	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎嚢胞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性腎不全	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ストレス性尿失禁	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	6 (3.4%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
良性前立腺肥大症	4 (2.3%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
陰部そう痒症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
性器出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腟分泌物	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (12.6%)	20 (10.6%)	20 (11.1%)
咳嗽	10 (5.7%)	10 (5.3%)	7 (3.9%)
呼吸困難	4 (2.3%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
しゃっくり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
鼻漏	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
呼吸不全	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
気管支痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
咽喉頭疼痛	5 (2.9%)	6 (3.2%)	1 (0.6%)
胸膜炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
嚥下性肺炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
咽喉刺激感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
喘鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
アレルギー性咳嗽	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
誤嚥	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発声障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肺硬化	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肺障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺臓炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
湿性咳嗽	0 (0.0%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	21 (12.0%)	23 (12.2%)	17 (9.4%)
多形日光疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
乾癬	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚乾燥	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
貨幣状湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
間擦疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
苔癬様角化症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
メラノーシス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
光線性皮膚症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
そう痒症	3 (1.7%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
脂漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚剥脱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚色素過剰	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
尋常性白斑	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
脱毛症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
円形脱毛症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肝斑	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
湿疹	3 (1.7%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紅斑	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
多汗症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
過角化	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
扁平苔癬	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
色素沈着障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身性そう痒症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	2 (1.1%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
斑状皮疹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
丘疹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
皮膚色素脱失	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚潰瘍	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
顔面腫脹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-36 有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
外科および内科処置	4 (2.3%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
白内障手術	3 (1.7%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
胆嚢切除	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
膝手術	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
縫合	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
抜歯	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	26 (14.9%)	27 (14.3%)	28 (15.6%)
高血圧	12 (6.9%)	19 (10.1%)	18 (10.0%)
起立性低血圧	8 (4.6%)	4 (2.1%)	6 (3.3%)
動脈瘤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
低血圧	4 (2.3%)	5 (2.6%)	2 (1.1%)
アテローム性動脈硬化症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
リンパ浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
糖尿病性微小血管症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ほてり	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧性血管障害	3 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢血管障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血栓性静脈炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
静脈瘤	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 15.3
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-37 臨床検査に関連する有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
全有害事象	53 (30.3%)	42 (22.2%)	47 (26.1%)
血液およびリンパ系障害	9 (5.1%)	5 (2.6%)	11 (6.1%)
リンパ球減少症	4 (2.3%)	0 (0.0%)	8 (4.4%)
好酸球増加症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
白血球減少症	3 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
リンパ球増加症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
好中球減少症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
好塩基球増加症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
顆粒球増加症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球増加症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
正色素性正球性貧血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
内分泌障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高ビリルビン血症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	3 (1.7%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
細菌尿	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	40 (22.9%)	28 (14.8%)	33 (18.3%)
血中ブドウ糖増加	7 (4.0%)	4 (2.1%)	8 (4.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (4.0%)	7 (3.7%)	8 (4.4%)
尿中蛋白陽性	3 (1.7%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (2.3%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)
ヘモグロビン減少	8 (4.6%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
血中トリグリセリド増加	9 (5.1%)	6 (3.2%)	3 (1.7%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
ヘマトクリット減少	3 (1.7%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
超低比重リポ蛋白増加	3 (1.7%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)
血中コレステロール増加	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
血中クレアチニン増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
血中尿素増加	4 (2.3%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
赤血球数減少	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
尿中ケトン体陽性	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
血中クロール増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血中カリウム増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
高比重リポ蛋白増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
低比重リポ蛋白増加	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
リンパ球数減少	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
単球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
好中球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
白血球数増加	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	0 (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	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好塩基球数増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-37 臨床検査に関連する有害事象の発現状況：018 試験で新たに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ナトリウム減少	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中ナトリウム増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好酸球数減少	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好酸球数増加	3 (1.7%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	3 (1.7%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
尿中赤血球	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	6 (3.4%)	9 (4.8%)	10 (5.6%)
高血糖	0 (0.0%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
異脂肪血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
高コレステロール血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高カリウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)
低血糖症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
低ナトリウム血症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
糖尿病	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高カルシウム血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
高脂血症	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
高トリグリセリド血症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低アルブミン血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低カリウム血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
低マグネシウム血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	5 (2.9%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)
膿尿	4 (2.3%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)
血尿	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 16.1
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-38 臨床検査に関連する有害事象の発現状況：018 試験で再発した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
全有害事象	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
臨床検査	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
超低比重リポ蛋白増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 16.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-39 臨床検査に関連する有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
全有害事象	68 (38.9%)	67 (35.4%)	66 (36.7%)
血液およびリンパ系障害	12 (6.9%)	9 (4.8%)	14 (7.8%)
リンパ球減少症	4 (2.3%)	1 (0.5%)	8 (4.4%)
好酸球増加症	5 (2.9%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)
白血球減少症	3 (1.7%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
リンパ球増加症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
好中球減少症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
好塩基球増加症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
顆粒球増加症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球増加症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好中球増加症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
正色素性正球性貧血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板減少症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
内分泌障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高ビリルビン血症	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	3 (1.7%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
細菌尿	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	53 (30.3%)	43 (22.8%)	40 (22.2%)
血中ブドウ糖増加	11 (6.3%)	8 (4.2%)	10 (5.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (5.7%)	7 (3.7%)	9 (5.0%)
血中トリグリセリド増加	13 (7.4%)	10 (5.3%)	7 (3.9%)
尿中蛋白陽性	6 (3.4%)	4 (2.1%)	6 (3.3%)
超低比重リポ蛋白増加	4 (2.3%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (2.9%)	2 (1.1%)	6 (3.3%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.1%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)
ヘモグロビン減少	12 (6.9%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)
血中コレステロール増加	5 (2.9%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)
血中尿素増加	4 (2.3%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)
ヘマトクリット減少	6 (3.4%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
赤血球数減少	3 (1.7%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
血中クレアチニン増加	3 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
低比重リポ蛋白増加	5 (2.9%)	5 (2.6%)	2 (1.1%)
尿中ケトン体陽性	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
血中クロール増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
血中カリウム増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.6%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
高比重リポ蛋白増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
肝機能検査値異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
リンパ球数減少	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
単球数増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
好中球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
尿中亜硝酸塩	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-39 臨床検査に関連する有害事象の発現状況：全有害事象（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
白血球数増加	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.6%)	0 (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	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好塩基球数増加	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中ビリルビン増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中コレステロール減少	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ブドウ糖異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中ナトリウム減少	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中ナトリウム増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好酸球数減少	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好酸球数増加	4 (2.3%)	6 (3.2%)	0 (0.0%)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
脂質増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	3 (1.7%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
尿中赤血球	3 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	13 (7.4%)	17 (9.0%)	16 (8.9%)
異脂肪血症	4 (2.3%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)
高血糖	1 (0.6%)	6 (3.2%)	5 (2.8%)
高コレステロール血症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
高カリウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高トリグリセリド血症	5 (2.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)
低血糖症	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
低カリウム血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
低ナトリウム血症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
糖尿病	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高カルシウム血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
高脂血症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
低アルブミン血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低マグネシウム血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	10 (5.7%)	12 (6.3%)	8 (4.4%)
膿尿	9 (5.1%)	10 (5.3%)	7 (3.9%)
蛋白尿	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
糖尿	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血尿	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 16.3
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-40 副作用の発現状況：018 試験で新たに発現した副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	39 (22.3%)	36 (19.0%)	41 (22.8%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
貧血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
左室不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心筋梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心筋虚血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上室性期外収縮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
頻脈	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	4 (2.3%)	3 (1.6%)	8 (4.4%)
白内障	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
暗点	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
黄斑変性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
網膜色素上皮症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視力低下	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
複視	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
後嚢部混濁	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
斜視	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
胃腸障害	3 (1.7%)	6 (3.2%)	6 (3.3%)
上腹部痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
便秘	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
悪心	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
流涎過多	1 (0.6%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
口内乾燥	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
消化不良	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
胃炎	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
全身障害および投与局所様態	3 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
無力症	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
薬効低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胸痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歩行困難	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
不快感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
易刺激性	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (3.4%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
転倒	5 (2.9%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)
皮膚裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鎖骨骨折	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭部損傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	4 (2.3%)	5 (2.6%)	2 (1.1%)
視野検査異常	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
色覚検査異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
眼圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
網膜機能検査異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心電図ＱＴ補正間隔延長	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-40 副作用の発現状況：018 試験で新たに発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
体重減少	1 (0.6%)	5 (2.6%)	0 (0.0%)
体重増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
関節痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋固縮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋痙縮	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
四肢痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	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 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脂漏性角化症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	24 (13.7%)	22 (11.6%)	28 (15.6%)
ジスキネジー	14 (8.0%)	13 (6.9%)	14 (7.8%)
パーキンソン病	3 (1.7%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)
傾眠	3 (1.7%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)
運動緩慢	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
体位性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
書字障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
ジストニー	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
すくみ現象	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
頭部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
感覚減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
錯感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
神経根障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
セロトニン症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
振戦	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
視野欠損	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
痙攣	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
構語障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
運動障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
会話障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
三叉神経痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	3 (1.7%)	8 (4.2%)	2 (1.1%)
うつ病	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
落ち着きのなさ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
感情不安定	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
幻覚	0 (0.0%)	5 (2.6%)	0 (0.0%)
幻聴	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
幻視	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不眠症	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
精神病性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
夜間頻尿	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
尿意切迫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻尿	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
多形日光疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-40 副作用の発現状況：018 試験で新たに発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
皮膚剥脱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
湿疹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
過角化	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
扁平苔癬	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)
起立性低血圧	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
低血圧	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 17.1
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-41 副作用の発現状況：018 試験で再発した副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
全有害事象	6 (3.4%)	6 (3.2%)	5 (2.8%)
胃腸障害	3 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
便秘	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口内乾燥	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化不良	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身障害および投与局所様態	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無力症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
転倒	1 (0.6%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
神経系障害	1 (0.6%)	6 (3.2%)	2 (1.1%)
ジスキネジー	1 (0.6%)	5 (2.6%)	2 (1.1%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
精神障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
幻覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
不安	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 17.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-42 副作用の発現状況：全副作用（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	57 (32.6%)	70 (37.0%)	71 (39.4%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
貧血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	3 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
左室不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心筋梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
心筋虚血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動悸	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
上室性期外収縮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
頻脈	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
虹彩欠損	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
眼障害	8 (4.6%)	5 (2.6%)	11 (6.1%)
白内障	4 (2.3%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)
暗点	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視力低下	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
眼そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
黄斑変性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
夜盲	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
後嚢部混濁	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
網膜色素上皮症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
複視	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
屈折障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斜視	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
胃腸障害	9 (5.1%)	15 (7.9%)	11 (6.1%)
悪心	3 (1.7%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)
流涎過多	1 (0.6%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
上腹部痛	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
便秘	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
腹部不快感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
腹部膨満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鼓腸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃炎	0 (0.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
口内乾燥	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
消化不良	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃不快感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
全身障害および投与局所様態	4 (2.3%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)
無力症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
薬効低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
疲労	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
歩行障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胸痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-42 副作用の発現状況：全副作用（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
歩行困難	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
不快感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
熱感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
易刺激性	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
乾燥症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.7%)	7 (3.7%)	6 (3.3%)
転倒	9 (5.1%)	7 (3.7%)	6 (3.3%)
皮膚裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鎖骨骨折	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭部損傷	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	7 (4.0%)	7 (3.7%)	6 (3.3%)
視野検査異常	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
体重増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
色覚検査異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
眼圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
網膜機能検査異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
体重減少	1 (0.6%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)
血圧低下	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
最低血圧低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
最高血圧低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
心電図ＱＴ補正間隔延長	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
食欲不振	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.4%)	11 (5.8%)	1 (0.6%)
筋骨格硬直	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
関節痛	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋固縮	2 (1.1%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)
筋痙縮	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頚部痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢痛	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
姿勢異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
重感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	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 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脂漏性角化症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	38 (21.7%)	54 (28.6%)	50 (27.8%)
ジスキネジー	22 (12.6%)	40 (21.2%)	37 (20.6%)
パーキンソン病	5 (2.9%)	8 (4.2%)	7 (3.9%)
傾眠	5 (2.9%)	4 (2.1%)	7 (3.9%)
構語障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
ジストニー	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
頭痛	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
振戦	3 (1.7%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)
運動緩慢	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
浮動性めまい	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.34-42 副作用の発現状況：全副作用（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 175 n (%)	Safinamide 50 mg/日 N = 189 n (%)	Safinamide 100 mg/日 N = 180 n (%)
体位性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
書字障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
すくみ現象	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
頭部不快感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
感覚減退	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
錯感覚	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
神経根痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
神経根障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
セロトニン症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
視野欠損	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
灼熱感	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痙攣	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
過眠症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
意識消失	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
運動障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
感覚障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
会話障害	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
三叉神経痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	6 (3.4%)	11 (5.8%)	10 (5.6%)
幻覚	1 (0.6%)	6 (3.2%)	2 (1.1%)
うつ病	3 (1.7%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
不眠症	1 (0.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
精神病性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
異常な夢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
幻視	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
落ち着きのなさ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
感情不安定	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
不安	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
抑うつ気分	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
幻聴	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
夜間頻尿	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
排尿困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
排尿躊躇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
尿意切迫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻尿	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
陰部そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
呼吸困難	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.7%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
苔癬様角化症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
多形日光疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
皮膚剥脱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
脱毛症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
湿疹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.34-42 副作用の発現状況：全副作用（016 試験及び 018 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
過角化	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
扁平苔癬	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	7 (4.0%)	3 (1.6%)	6 (3.3%)
起立性低血圧	5 (2.9%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
高血圧	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
低血圧	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 17.3
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-43 臨床検査に関連する副作用の発現状況：018 試験で新たに発現した副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	9 (5.1%)	8 (4.2%)	7 (3.9%)
血液およびリンパ系障害	5 (2.9%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
リンパ球減少症	3 (1.7%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)
白血球減少症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
臨床検査	4 (2.3%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
血中クレアチニン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血中尿素増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高比重リポ蛋白増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘマトクリット減少	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘモグロビン減少	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ球数減少	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
尿中蛋白陽性	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
赤血球数減少	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
高脂血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 18.1
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.34-44 臨床検査に関連する副作用の発現状況：018 試験で再発した副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 18.2

表 2.7.6.34-45 臨床検査に関連する副作用の発現状況 : 全副作用 (016 試験及び 018 試験)（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo	Safinamide 50 mg/日	Safinamide 100 mg/日
	N = 175	N = 189	N = 180
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	10 (5.7%)	9 (4.8%)	7 (3.9%)
血液およびリンパ系障害	5 (2.9%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
リンパ球減少症	3 (1.7%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)
白血球減少症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
臨床検査	5 (2.9%)	6 (3.2%)	3 (1.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)
血中クレアチニン増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
血中尿素増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
高比重リポ蛋白増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血中ビリルビン増加	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘマトクリット減少	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘモグロビン減少	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ球数減少	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
尿中蛋白陽性	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
赤血球数減少	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
高脂血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 18.3
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.34.6.1 重篤な有害事象の叙述

本剤投与群で発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象（入院）／死亡／ADO
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	敗血症、レプトスピラ症、マラリア、心肺停止、糖尿病性ケトアシドーシス
有害事象の発現日	Day 301*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳女性。パーキンソン病が既知で、気管支喘息及び軽度うつ病の既往歴あり。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本治験で無作為に割り付けられた。

Day 301*　、1 日持続した発熱、呼吸困難及び失見当識を愁訴として救急外来を受診した。傾眠、発熱、頻呼吸、頻脈及び低血圧が認められた（血圧：70/50 mmHg）。

向精神薬悪性症候群（NMS）の疑い及びレプトスピラ症／マラリアによる発熱等の臨床診断が考えられた。

患者は静脈内輸液（IVF）、抗菌薬、インスリン点滴、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、解熱薬、気管支拡張薬、噴霧薬、粘液溶解薬、抗パーキンソン病薬、カルシウム及びビタミン剤と、そのほかの支持療法により治療された。

抗菌薬は奏効し、解熱が得られた。尿中ミオグロビンが正常で、抗菌薬が奏効したことから、NMS の疑いは除外された。QBC 法によるマラリア寄生虫は陰性であった。最終的に、レプトスピラ症の疑いと診断された。

Day 303*　、傾眠が強くなり、換気補助のための挿管を必要とする重度呼吸窮迫が発現した。レプトスピラによる敗血症の疑いと判断された。治療により徐々に改善し、Day 311*　、人工呼吸器を離脱し抜管された。Day 313*　、嚥下性肺炎により重度呼吸窮迫が再発した。胸部 X 線検査で左下葉の浸潤影が確認された。再挿管され、換気補助が開始された。患者の神経学的状態、再挿管、大量の分泌物が認められたことから、気管切開が指示され、これを行った。適切な治療の後、患者の状態は改善し、Day 332*　、退院した。退院時には自宅介護とリハビリテーションが指導された。

自宅での状態は良好であったが、Day 337*　の朝、覚醒しなかった。脈のないことが確認され、死亡宣告を受けた。

治験責任医師は死因を、気管チューブの閉塞、突然の肺塞栓症又は突然の心筋梗塞と推定した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病（ステージ 3）	投与約6年前*～
軽度うつ病	投与約2ヶ月前*～
不眠症	投与約8ヶ月後*～
異脂肪血症	投与同月* ～
気管支喘息	―

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Indication	Medications (Generic Name)	Total Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa Plus tablet (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg combination)	2 tab x 5	Oral	Since Day 297*
	Syndopa tablet 275 (levodopa + carbidopa combination)	2 tab x 1	Oral	Day 170*
	Ropinirole 1 mg	1 tab x 3	Oral	Since Day -950*
Depression	Sertraline 25 mg	1 tab x 1	Oral	Since Day -45*
Dyslipidemia	Fenofibrate 160 mg	1 tab x 1	Oral	Since Day 1*
Insomnia	Zolpidem 10 mg	1 tab x 1	Oral	Since Day 254*
Dietary supplement	Evion E (vitamin E)	1 tab x 1	Oral	Since Day -24*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -58*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Study 016 Week 04	Day 29*	Dose level 1
Study 016 Week 08	Day 57*	Dose level 1
Study 016 Week 12	Day 85*	Dose level 1
Study 016 Week 18	Day 127*	Dose level 1
Study 016 Week 24	Day 169*	Dose level 1
Study 018 Week 00	Day 169*	Dose level 1
Study 018 Week 06	Day 211*	Dose level 1
Study 018 Week 12	Day 254*	Dose level 1
Study 018 Week 18	Day 297*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -47*	—	食道カンジダ症が発現し、スクリーニング期中の重篤な有害事象として記録された（症例 ID：2007IN000018）。抗真菌薬が投与され、Day -40* 、事象は後遺症なく回復した。
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。
Day 301* ～ Day 302*	用量レベル 1	患者は 1 日持続した発熱、呼吸困難及び失見当識を愁訴として救急外来を受診した。意識はあったが傾眠、発熱（104°F（40°C））、頻呼吸（呼吸数：38 回/分）、頻脈（心拍数：128bpm）、高血圧（血圧：70/50 mmHg）、軽度気管支痙攣を伴う両肺への空気流入（軽度両肺喘鳴）が認められた。SaO_2 は酸素吸入下で 98%。腹部は軟で臓器腫大なし。中枢神経系：指示に応答あり。全四肢の運動あり。深部腱反射あり、足底反射あり。 臨床検査で多形核白血球増加症、血小板減少症、肝酵素増加、低ナトリウム血症、高血糖及びケトン尿を認める。PT 延長ありで国際標準化比（INR）は 2.10。CPK は 3988 まで上昇。腎パラメータ正常。QBC 法によるマラリア寄生虫陰性。デング熱及びレプトスピラ抗体陰性。尿中ミオグロビン陰性。血液及び尿培養検査は無菌。心電図正常。胸部 X 線検査で著変なし。腹部超音波断層検査正常。 NMS（向精神薬悪性症候群）の疑い及びレプトスピラ症／マラリアによる発熱等の臨床診断が考えられた。 患者は IVF、抗菌薬、インスリン点滴、PPI、解熱薬、気管支拡張薬、噴霧薬、粘液溶解薬、抗パーキンソン薬、カルシウム及びビタミン剤

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		と、そのほかの支持療法により治療された。低リン酸血症を認めたが十分に改善された。 抗菌薬が奏効し、解熱が得られた。尿中ミオグロビンが正常で、抗菌薬が奏効したことから、NMS の疑いは除外された。最終的に、レプトスピラ症の疑いと診断された。 治験薬を中止した。
Day 303* ～ Day 310*	―	傾眠が強くなり、換気補助のための挿管を必要とする重度呼吸窮迫が発現した。抗菌薬を Monocef 注に変更した。 レプトスピラによる敗血症の疑いという消化器病専門医の見解を考慮し、肝保護薬を追加した。気管吸引物の培養検査でシュードモナス属及びブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が認められた。感受性に応じて抗菌薬を変更した。患者のヘモグロビンが 8 g に減少したことから、AB+血を輸血した。
Day 311*	―	患者は抜管された。肺理学療法及び四肢の理学療法が継続された。
Day 313* ～ Day 317*	―	嚥下性肺炎により重度呼吸窮迫が再発した。胸部 X 線検査で左下葉の浸潤影が確認された。再挿管され、換気補助が開始された。患者の神経学的状態、再挿管、大量の分泌物が認められたことから、気管切開が指示された。 意識はあり、軽い換気補助（プレッシャーサポート換気（PSV）で、PS +15/FiO_2 40%/PEEP +5）、無熱、水分及び栄養状態は十分であった。胸部 X 線及び動脈血ガス（ABG）は良好。血糖コントロール良好。血小板減少症及び INR は改善。低リン酸血症及びトランスアミナイティスも良好に回復した。
Day 318* ～ Day 332*	―	全身麻酔及び換気補助下で気管切開（サイズ 7.5）が施行された。胸部 X 線検査は正常。中心ラインを抜去し、Ryle's チューブによる 1.5 L/日の栄養補給が開始された。 褥瘡のため一般外科の見解を求めた。脱落組織を切除して創部を清拭し、コロプラストでドレッシングした。 耳鼻咽喉科外科医が患者を診察し、ストーマ周囲の分泌物が認められたことから、咽頭スワブ培養・感受性試験が指示された。その結果、重度の緑膿菌及びクレブシエラ属感染が確認された。そのため、抗菌薬を調節した。金属気管切開が指示された。 患者の状態は改善し、換気補助から離脱し離床可能となったため理学療法を開始した。
Day 332*	―	退院し、退院時には在宅介護とリハビリテーションが指導された。 退院時、患者に意識はあり、指示に応答した。全四肢の運動可能、足底反射あり、ジスキネジアあり、全身状態良好、バイタル安定、指導あり。 ・Ryle's チューブによる栄養補給-1800 kcal、糖質主体、高蛋白 ・Pantocid（パントプラゾール）錠 40 mg 1-0-0 ・Ropark（ロピニロール）錠 1 mg 1-1-1 ・Pacitane（benzhexol）錠 1 mg 1-1-1 ・Forcon 錠 50 mg 0-1-0×2 日間 ・Oflox（オフロキサシン）錠 200 mg 1-0-1×5 日間 ・Polybion（ビタミン B 群）シロップ 10 mL 1-0-1 ・Macalvit（カルシウムサプリメント）シロップ 10 mL 1-0-1 ・Mucolite（アンブロキソール）シロップ小さじ 2 杯 1-0-1×5 日間 ・KCL（塩化カリウム）シロップ 5 mL 1-1-1 ・Syndopa Plus（レボドパ+カルビドパ）錠 1-1-1-1 ・Ganaton（イトプリド塩酸塩）錠 50 mg 1-0-1 在宅ケアの指示： ・24 時間看護 ・定期的な気管洗浄 ・ウォーターベッドの使用 理学療法と 2 時間ごとの体位変換。 毎日のドレッシング材交換による褥瘡ケア、Ryle's チューブによる栄養補給 1.5 L、1800 kcal、2 時間ごと、午後 9 時以降は控える。 退院時の最終診断は敗血症であったか？レプトスピラ症、誤嚥性肺

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		炎、ストレス誘発性高血糖、パーキンソン病。
Day 337*	ー	退院後の患者状態は良好であった。夫による最後の清拭と気管吸引は午前 1 時であった。 午前 5 時、覚醒せず、脈のないことが確認され、死亡宣告を受けた。
ー	ー	治験責任医師は死因を、気管チューブの閉塞、突然の肺塞栓症又は突然の心筋梗塞と推定した。 重篤な有害事象の転帰は死亡であった。報告された死因は、突然の心肺停止であった。剖検は実施しなかった。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳女性。パーキンソン病が既知で、気管支喘息及び軽度うつ病の既往歴あり。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本治験で無作為に割り付けられた。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

企業による評価

入手できた情報によれば、患者は突然死したようである。この突然死は、気管切開のプラグによる呼吸窮迫及び呼吸停止が原因であった可能性がある。患者の年齢、糖尿病及び異脂肪血症等のリスク因子を踏まえて、そのほかの死因として心突然死又は肺塞栓症が考えられた。以上より、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	無症候性心筋梗塞
有害事象の発現日	Day 215*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

パーキンソン病が既知で治験薬が投与されていた本患者には、パーキンソン病に対してレボドパ+カルビドパ及びトリヘキシフェニジル、糖尿病に対してメトホルミン+グリクラジド、胃刺激症状に対してパントプラゾールが投与されていた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬の投与を開始した。

Day 215*　の夕方まで状態良好のようであった。20 時 15 分頃、患者が無反応であることを家族が発見した。救急病棟に運ばれ、脈拍を触知できず、血圧測定不可であった。また、自発呼吸努力もなかった。あらゆる蘇生が試みられたが蘇生せず、21 時 45 分、死亡宣告を受けた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

患者には冠動脈疾患の家族歴はなかった。スクリーニング時及び治験期間を通しての一連の心電図から、心筋虚血又は冠動脈疾患は示唆されなかった。当該事象の発現前に胸痛、失神、チアノーゼ、呼吸困難又は動悸等の症状はなく、基礎心疾患を示唆する同様の症状を過去に認めておらず、肺塞栓症を示唆する総体症状もなかった。また、2 ヶ月前には、右大腿骨転子間骨折に至った転倒歴があった。経口血糖降下薬による血糖コントロールは良好で、異脂肪血症は認められなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
2 型糖尿病	投与約9年前*～
右大腿骨転子間骨折に至った転倒	Day 156*

Condition	Medications (Generic Name)	Total Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Levodopa 100 mg + carbidopa 10 mg combination	4 tab	Oral	From Day -28* to Day 215*
	Levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg CR combination	1 tab	Oral	From Day -28* to Day 215*
	Trihexyphenidyl 2 mg	2 tab	Oral	From Day -28* to Day 215*
Diabetes mellitus type II	Gliclazide 80 mg + metformin 500 mg combination	2 tab	Oral	From Day 1* to Day 215*
Gastric irritation	Pantoprazole 40 mg	2 tab	Oral	From Day -28* to Day 215*

Visit	Date	Dose Level
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016-Week 04	Day 29*	Dose level 1
016-Week 08	Day 57*	Dose level 1
016-Week 12	Day 86*	Dose level 1
016-Week 18	Day 127*	Dose level 1
016-Week 24	Day 168*	Dose level 1
018-Week 00	Day 168*	Dose level 1
018-Week 06	Day 213*	Dose level 1
018-Week 12	Day 237*	Dose level 1

事象経過

治験日	用量レベル	説明
		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。
Day 156*	用量レベル 1	ジストニアに続く転倒により、右大腿骨転子間骨折に至った。骨折に対して非観血的整復及び動的股関節スクリューによる内固定を行い、患者は離床可能となり、 Day 179* に退院した。当該事象は重篤な有害事象として記録・報告された（症例 ID : No. 2008IN000010）。
Day 163*	用量レベル 1	記録によれば： ・心電図：臨床的に重要な異常所見はない ・心エコー像：臨床的に重要な異常所見はない
Day 168*	用量レベル 1	患者は継続投与試験に移行した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 215*	用量レベル 1	患者はこの日の夕方まで状態良好のようであった。20 時 15 分頃、患者が無反応であることを家族が発見した。救急病棟に運ばれ、脈拍を触知できず、血圧測定不可であった。また、自発呼吸努力もなかった。あらゆる蘇生が試みられたが蘇生せず、21 時 45 分、死亡宣告を受けた。
Day 224*	NA	治験責任医師によれば、患者に冠動脈疾患の家族歴はなかった。スクリーニング時及び治験期間を通しての一連の心電図から、心筋虚血又は冠動脈疾患は示唆されなかった。当該事象の発現前に胸痛、失神、チアノーゼ、呼吸困難又は動悸等の症状はなく、基礎心疾患を示唆する同様の症状を過去に認めておらず、肺塞栓症を示唆する総体症状もなかった。骨折手術の術前に施行した心エコー検査では、心異常は確認されなかった。経口血糖降下薬による血糖コントロールは良好で、異脂肪血症は認められなかった。2 型糖尿病の病歴が長かったことを考えると、無症候性心筋梗塞が死因であった可能性が最も高かった。

関連するバイタルサイン及び臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：未入手。

医学的評価

治験薬開始後約 7 ヶ月の時点で、患者はその家族により無反応の状態が確認され、救急病棟に運ばれたが脈拍を触知できず、血圧測定不可であった。また、自発呼吸努力もなかった。あらゆる蘇生が試みられたが蘇生せず、死亡宣告を受けた。

治験責任医師は治験薬と当該事象との因果関係を、「関連なし」と報告した。さらに、治験責任医師は、患者の長期にわたる 2 型糖尿病を考慮すると、無症候性心筋梗塞が死因であった可能性が最も高いとコメントしていた。

企業による評価

患者の状態は良好で、死亡前に愁訴はなかった。そのほかに重要な情報、徴候又は症状を認めなかったことから、患者は心突然死したと推定された。本患者の心突然死に寄与した可能性がある重要なリスク因子として、高齢、男性及び長期糖尿病があった。死亡状況を踏まえて、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	突然死
有害事象の発現日	Day 676*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、エンタカポン+レボドパ+カルビドパの配合剤、トリヘキシフェニジル、アマンタジン、ロピニロール及び rimonabant が投与されていた。合併症として 2 型糖尿病及び冠動脈疾患が認められ、併用薬としてフマル酸第一鉄+葉酸が投与されていた。コア試験完了後、継続投与試験（018 試験）に移行した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は用量レベル 1 で治験薬の服用を開始し、 Day 129* 、用量レベル 0 に減量し、 Day 171* に用量レベル 1 に戻した。

関連する既往歴として、冠動脈疾患（抗血小板薬で治療された 2 年前の下壁心筋梗塞）及び 2 型糖尿病があった。

試験中、患者にはほか 2 件の重篤な有害事象が発現した。最初の重篤な有害事象（症例 ID：2008IN000018 として報告された）は、 Day 128* から Day 132* までのジスキネジー管理のための入院であった。レボドパの用量調節及び治験薬の減量により治療し、ジスキネジーはその後改善した。2 件目の重篤な有害事象（症例 ID：2009IN000029 として報告された）は、Day 619* の発熱、傾眠状態及び固縮を主訴とする入院であり、これは向精神薬悪性症候群（NMS）及び下気道感染と診断された。患者は入院前日、抗パーキンソン薬を含む一切の薬剤を服用していなかった。患者は変力作用薬補助及び換気補助により管理された。さらに気管切開が施行され、Ryle's チューブによる経管栄養が行われた。NPH ヒトインスリン及びそのほかの適当な薬剤が投与された。 Day 666* 、この重篤な有害事象は消失した。

患者は NMS 及び下気道感染という重篤な有害事象のため入院した後、 Day 666* 、気管カニューレ留置状態で退院した。退院時、患者は傾眠状態であったが覚醒可能であり、簡単な指示に従った。退院 10 日後の Day 676* 正午、患者は突然死した。低血糖もしくは糖尿病性ケトアシドーシスのエピソードの既往、又は NMS の再発は認められなかった。また、患者の死亡に先立ってほかの重大な事象も認められなかった。

報告された重篤な有害事象の転帰は、死亡であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
冠動脈疾患	2 年間
2 型糖尿病	不明
ジスキネジー（重篤な有害事象）の既往	当該事象は Day 128* に発現し、Day 132* に消失した。
向精神薬悪性症候群及び下気道感染という重篤な有害事象の既往歴	当該事象は Day 619* に発現し、Day 666* に消失した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Entacapone + levodopa + carbidopa combination	3 tab	Oral	Day 171* to Day 255*
	Entacapone + levodopa + carbidopa combination	4 tab	Oral	Day 255* to Day 676*
	Trihexyphenidyl 1 2 mg	2 tab	Oral	Day 128* to Day 255*
	Trihexyphenidyl 1 2 mg	3 tab	Oral	Day 256* to Day 676*
	Ropinirole 0.5 mg	3 tab	Oral	Day 255* to Day 425*
	Ropinirole 1 mg	3 tab	Oral	Day 425* to Day 676*
	Amantadine 100 mg	2 tab	Oral	Day 255* to Day 676*
	Rimonabant 20 mg	1 tab	Oral	Day 128* to Day 255*
Coronary artery disease	Aspirin 75 mg	1 tab	Oral	Day 171* to Day 255*
	Aspirin 150 mg	1 tab	Oral	Day 256* to Day 339*
	Atorvastatin 10 mg	1 tab	Oral	Day 255* to Day 338*
	Aspirin + atorvastatin combination 150 mg	1 tab	Oral	Day 339* to Day 676*
GERD	Ranitidine 150 mg	2 tab	Oral	Day 171* to Day 255*
Iron supplement	Ferrous fumarate + folic acid	2 tab	Oral	Day 130* to Day 676*

Patient had not taken any drug for a day prior to his hospitalization on Day 619.

Study Visit	Date	Dose Level
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 29*	Dose level 1
016 Week 08	Day 57*	Dose level 1
016 Week 12	Day 86*	Dose level 1
016 Week 18	Day 128*	Dose level 1
Unscheduled	Day 129*	Dose level 0
016 Week 24	Day 171*	Dose level 1
018 Week 00	Day 171*	Dose level 1
018 Week 06	Day 213*	Dose level 1
018 Week 12	Day 255*	Dose level 1
018 Week 18	Day 297*	Dose level 1
Unscheduled	Day 339*	Dose level 1
018 Week 30	Day 381*	Dose level 1
018 Week 36	Day 425*	Dose level 1
018 Week 44	Day 479*	Dose level 1
018 Week 52	Day 537*	Dose level 1
018 Week 58	Day 580*	Dose level 1
018 Week 64	Day 621*	Dose level 1
018 Week 71	Day 666*	Dose level 1
Unscheduled	Day 676*	Dose level 1

事象経過

治験週	1 日量	説明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 128*　～ Day 132*	Day 129*、用量レベル 1 から用量レベル 0 に用量調節した	Day 128*　～　Day 132*　、ジスキネジー管理のため患者は入院した。レボドパの用量調節及び治験薬の減量により治療し、ジスキネジーはその後改善した。
Day 619*　～ Day 666*	用量レベル 1	Day 619*　、発熱、傾眠状態及び固縮を主訴として入院し、これは向精神薬悪性症候群（NMS）及び下気道感染と診断された。患者は変力作用薬補助及び換気補助により管理された。さらに気管切開が施行され、Ryle's チューブによる経管栄養が行われた。NPH ヒトインスリン及びそのほかの適当な薬剤が投与された。　Day 666*　、当該の重篤な有害事象は消失した。
Day 666*	用量レベル 1	患者は NMS 及び下気道感染という重篤な有害事象のため入院した後、気管カニューレ留置状態で退院した。退院時、患者には傾眠状態であったが覚醒可能であり、簡単な指示に従った。
Day 676*	－	患者は正午に突然死した。 低血糖もしくは糖尿病性ケトアシドーシスのエピソードの既往、又は NMS の再発は認められなかった。また、患者の死亡に先立ってほかの重大な事象も認められなかった。

関連するバイタルサイン：情報入手できず。

関連する臨床検査データ：詳細を入手できず。

そのほかの関連する処置及び所見：詳細を入手できず。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、糖尿病及び冠動脈疾患を合併していた。コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

治験薬開始後 22 ヶ月の時点で患者は突然死した。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

企業による評価

治験薬開始後 22 ヶ月の時点で患者は突然死した。患者は糖尿病及び冠動脈疾患の既往歴を有する高齢男性であった。患者は NMS 及び下気道感染のため 1 ヶ月以上入院していたが、死亡の 10 日前に退院した。年齢、性別、糖尿病及び冠動脈疾患の既往歴といったリスク因子を考慮し、本患者は心突然死を発現し、本事象は治験薬と「多分関連なし」と推定された。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	敗血症、嚥下性肺炎、急性腎不全、心肺停止
有害事象の発現日	Day 553*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床概要

パーキンソン病が既知の高血圧を有する[redacted]歳男性患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は 016 試験に無作為に割り付けられた。

Day 552*　に、漠然とした腹部不快感、散発性の広汎性腹痛及び経口摂取不良が発現した。診察時、無熱、意識あり、見当識ありで、脱水の徴候が認められ、血圧 90/60 mmHg であった。患者は ICU に入院し、輸液、酸素及び抗菌薬による治療が開始された。血圧は 110/60 mmHg に改善し、臨床検査から腎前性高窒素血症及び代謝性アシドーシスが明らかになった。

入院 2 日後、誤嚥が発現し、口腔内吸引及び挿管が施行された。血圧、尿量及び酸素飽和度が低下した。ドパミン、機械換気及び抗菌薬による治療が開始された。

胸部 X 線検査から気管支含気像を伴う右下肺野の陰影及び左下肺の均等陰影が認められた。

翌日、血圧が再度低下し、変力作用薬補助としてノルアドレナリンが追加された。

Day 558*　、血圧がさらに低下し、ドパミンとノルアドレナリンの増量にもかかわらず改善しなかった。代償性呼吸性アルカローシスも発現した。13 時 10 分、血圧計測不能となり、徐脈が認められた。心肺蘇生を開始したが応答せず、14 時 50 分、死亡した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
高血圧	投与約3年前*～
脱水（原因不明）	Day 517*　～　Day 524*

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syncapone (levodopa + carbidopa + entacapone) 100 mg	200 mg	Oral	Day 525* to Day 558*
	Syncapone (levodopa + carbidopa + entacapone) 50 mg	100 mg	Oral	Day 525* to Day 553*
	Pramipexole 0.125 mg	0.250 mg	Oral	Day -29* to Day 524*
	Propranolol 20 mg	40 mg	Oral	Day 2* to Day 558*
Hypertension	Ramipril 2.5 mg	2.5 mg	Oral	Day 29* to Day 558*
	Amlodipine 5 mg	5 mg	Oral	Day -218* to Day 558*
Hallucinations	Quetiapine 25 mg	50 mg	Oral	Day 517* to Day 553*
Anemia	Vitcofol	1 tab	Oral	Day 1* to Day 558*
Vitamin supplement	Rejunex Plus	1 tab	Oral	Day 517* to Day 558*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Dose Level	Date
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 29*
016 Week 08	Dose level 1	Day 57*
016 Week 12	Dose level 1	Day 85*
016 Week 18	Dose level 1	Day 127*
016 Week 24	Dose level 1	Day 169*
018 Week 00	Dose level 1	Day 169*
018 Week 06	Dose level 1	Day 211*
018 Week 12	Dose level 1	Day 253*
018 Week 18	Dose level 1	Day 295*
018 Week 24	Dose level 1	Day 337*
018 Week 30	Dose level 1	Day 379*
018 Week 36	Dose level 1	Day 421*
018 Week 44	Dose level 1	Day 470*
018 Week 52	Dose level 1	Day 533*
Unscheduled	Dose level 1	Day 559*

事象経過

治験来院	用量レベル	説明
―	―	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 517* ～ Day 524*	用量レベル 1	食欲減退及び経口摂取不良により脱水が発現した。脱水のエピソードは幻覚を伴った。クエチアピンが奏効し、経口摂取は改善した。 当該エピソードは軽度で、後遺症なく回復した。
Day 552*	用量レベル 1	腹痛が発現し、drotaverine 錠、メフェナム酸錠、ラベプラゾール錠及びドンペリドン錠の単回投与により治療された。症状が安定し、疼痛と腹部不快感は散発的となった。
Day 553*	用量レベル 1	午前 9 時 30 分、治験責任医師が患者の介護者から電話を受け、前日（ Day 552* ）から患者が漠然とした腹部不快感及び散発性の広汎性腹痛を訴えていると報告された。それにより、固形物と液体の両方の経口摂取量が減少した。介護者には、経口摂取を再開するよう患者を説得し、さらに患者の全身状態を観察して、悪化した場合は知らせて入院させるよう指示した。 午前 11 時、治験分担医師が患者を訪問した。尿色が濃かったほかは、発熱、嘔吐、下痢、重度仙痛性腹痛、便秘又はメレナの既往はなかった。同様に黄疸、吐血又は外科手術の既往もなかった。患者には糖尿病、消化性潰瘍、最近の腹部／背部外傷又は細菌感染、マイコプラズマ感染及び回虫感染の既往もなかった。メチルドパ、NSAIDs、テトラサイクリンは投与されておらず、アルコール乱用歴もなかった。 この時点で腹部愁訴は認められなかったが、経口摂取不良は持続した。 診察時、無熱、意識あり、見当識ありで、脱水のようであり、脈拍 76/分、血圧 90/60 mmHg であった。眼陥凹、ツルゴール低下、溝状舌も認められた。触診時の腹部圧痛及びしこりは感じなかった。聴診で、胸部に異常なく、S1 及び S2 音正常。治験責任医師に情報が知らされ、患者は入院となった。救急治療室に搬送され、その後集中治療室入院となった。 入院時、血圧 90/60 mmHg、脈拍 100/分。静脈アクセスを確保し、ブドウ糖点滴を開始した。酸素マスクも装着した。 パルスオキシメーターで酸素飽和度 100%が確認された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		後の診察時、意識あり、見当識ありで、脈拍 80/分、血圧 110/60 mmHg であった。脱水の原因は腹痛に起因する経口摂取減少によるものと判断された。 腎前性高窒素血症の精査を行った。 以下の治療が開始された： 1. 輸液 2. Ceftum（セフロキシム）錠 500 mg 1-0-1 3. クエチアピン錠 25 mg 0-0-1/2 4. Syncapone（レボドパ+カルビドパ+エンタカポン）錠 50 mg 1-1-1-1 5. Polybion シロップ（ビタミンサプリメント）5 mL 1-0-1 6. ラシックス（フロセミド）注射剤 40 mg 1-0-1+輸液、動脈血ガス（ABG）： pH 7.258、PCO_2 21.9、PO_2 177.6、HCO_3 9.5、酸素飽和度 99.2、総 CO_2 10.2、過剰塩基–15.2
Day 555*	用量レベル 1	午前 1 時 45 分、誤嚥が生じた。口腔内分泌物があり、両側性捻髪音を聴取した。飽和度が 75%に低下した。口腔内吸引を行い、カフ付き気管内チューブ（8.5 mm）を挿管した。機械換気のため鎮静を行った。血圧が 90/70 mmHg に降下したため、変力作用薬補助を追加した。ドパミンと輸液の投与により血圧は 143/80 mmHg に維持されたが、尿量は減少した（I/O=5800 mL/3045 mL）。嚥下性肺臓炎のため抗菌薬、メロペネム、メトロニダゾール及びアミカシン投与を開始した。 午後 4 時 30 分、胸部外科医により気管支鏡検査が施行された。気管支内閉塞を示す所見は得られなかった。顕微鏡検査のため BAL 液を採取して、染色検査を行ったところ AFB/グラム染色陰性であった。
Day 556*	用量レベル 1	血圧（収縮期）は再度 90 mmHg に降下した。吸入酸素濃度 100%で飽和度 92%。尿量は減少した。そのため変力作用薬補助にノルアドレナリンを追加した。患者の状態は変わらず、換気補助と変力作用薬補助を必要とし、血圧（収縮期）は 100～130 mmHg に維持された。
Day 557*	用量レベル 1	正午、心房細動が発現し、それを IV Cordarone（アミオダロン）150 mg の急速静脈内投与と 900 mg/50 cc 輸液ポンプで治療した。患者の低血圧は持続し、血圧維持のため昇圧補助を必要とした。午後 9 時頃、心拍数が洞調律に復したが、血圧はまだ補助を必要とした。
Day 558*	用量レベル 1	10 時 45 分、血圧の再度低下（90/50 mmHg）が確認され、脈拍は 28/分であった。ドパミンとノルアドレナリンを増量するも血圧は改善しなかった。 胸部 X 線 PA 像で両側下側に均等陰影が認められた。 13 時 10 分、血圧は低下し、計測不能となった。モニターから徐脈が示された。14 時 20 分、心肺蘇生を開始したが、患者は死亡し、14 時 50 分に死亡宣告された。剖検は実施しなかった。 動脈血ガス（ABG）：pH 7.395、PCO_2 29.7、PO_2 109.6、HCO_3 17.8、酸素飽和度 98.9、総 CO_2 18.7、過剰塩基=（-5.6）代償性呼吸性アルカローシス。 既知の特発性パーキンソン病と、敗血症、急性腎不全、低血圧、肺臓炎を伴う心停止と診断された。 当該事象の重症度は重度、治験薬と当該事象との因果関係は「関連なし」と報告された。

合併症／臨床的事象の詳細は以下のとおり：

事象	発現日	消失日：
脱水	Day 553*	Day 554*
低血圧	Day 553*　9 時 30 分	Day 553*　12 時 15 分
腹痛	Day 552*	Day 553*
急性腎不全	Day 554*	死亡時まで継続
敗血症を伴う嚥下性肺臓炎	Day 555*　1 時 45 分	死亡時まで継続
低血圧	Day 555*	死亡時まで継続
酸素飽和度低下	Day 555*	死亡時まで継続
機械換気	Day 555*	死亡時まで継続

＊新薬情報提供時に置き換えた。

亜急性軽度腸管閉塞	Day 555*	Day 556*
心房細動	Day 557*　12 時	Day 557*　21 時
徐脈を伴う末期低血圧	Day 558*	死亡時まで継続

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ

Test Name	Date					
	Day 553*	Day 554*	Day 555*	Day 556*	Day 557*	Day 558*
Serum creatinine (mg %)	2.6	3.2	2.2	2.8	—	—
Serum sodium (mEq/L)	146	126	136	139	—	143
Serum potassium (mEq/L)	3.1	5.2	3.7	3.6	—	3.9
Serum chloride (mEq/L)	118	98	102	112	—	110
Serum magnesium (mEq/L)	—	—	—	—	—	141.4
Blood urea (mg %)	60	—	—	—	—	—
Blood sugar (mg/dL)	243	168	128	175 181 154	191 204 179	148 150
Hemoglobin (g %)	14.2	—	15.4	16	—	12.2

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Date					
	Day 553*	Day 554*	Day 555*	Day 556*	Day 557*	Day 558*
Total leucocytes ($/mm^3$)	10,100	—	2500	12,900 4000	—	12,800
Bilirubin direct (mg)	—	—	0.09	—	—	—
Bilirubin indirect (mg)	—	—	0.65	—	—	—
Bilirubin total (mg)	—	—	0.74	—	—	—
SGOT (U/L)	—	—	32	—	—	—
SGPT (U/L)	—	—	22	—	—	—
GGT (U/L)	—	—	20	—	—	—
Alkaline phosphatase (mg %)	—	—	82	—	—	—
Total protein (g %)	—	—	4.8	—	—	—
Albumin (g %)	—	—	2.3	—	—	—
Globulin (g %)	—	—	2.5	—	—	—
A/G Ratio	—	—	0.9	—	—	—
Platelet count ($x\ 10^3$)	—	—	99	72	—	48
BUN (mg %)	—	—	45.8	57.4	—	—
Polymorphs (%)	81	—	68	70 65	—	78
Lymphocytes	14	—	25	25 35	—	16
Eosinophils (%)	01	—	01	0.2	—	01
Monocytes (%)	—	—	01	-	—	—
Neutrobands (%)	04	—	03	02	—	04
Atypical lymphocytes	—	—	02	01	—	01
Erythrocytes ($million/mm^3$)	4.47	—	4.78	5	—	3.81
PCV (%)	43%	—	—	—	—	35.8
MCV (fl)	96	—	—	—	—	94
MCH (picogram)	31.9	—	—	—	—	31.9
MCHC (g/dL)	—	—	—	—	—	34g

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Date					
	Day 553*	Day 554*	Day 555*	Day 556*	Day 557*	Day 558*
Smear for AFB	BAL: acid fast bacilli not seen	—	—	—	—	—
Urine specific gravity	—	—	1.030	—	—	—
Urine pH	—	—	6.0	—	—	—
Urine protein	—	—	Traces	—	—	—
Urine occult blood	—	—	Present 1+	—	—	—
Urine sugar	—	—	Present 4+	—	—	—
Bile salts; Bile pigment	—	—	Nil	—	—	—
Urine acetone	—	—	Nil	—	—	—
Urine appearance	—	—	Slightly hazy	—	—	—
Urine color	—	—	Pale yellow	—	—	—
Urine; microscopic examination	—	—	Erythrocytes: 1-2 Epithelial cells: 2-3, Leucocytes: 12-15	—	—	—
Prothrombin time of patient (s)	—	—	15	—	—	—
Prothrombin time of control (s)	—	—	13	—	—	—
Prothrombin ratio	—	—	1.15:1	—	—	—
Prothrombin index (%)	—	—	86.6	—	—	—
International normalization ratio	—	—	1.20	—	—	—
ABG test:	Day 553*	Day 555*	Day 556*	Day 558*	—	—
pH	7.258	7.368 7.329	7.225 7.343	7.395	—	—
PCO2 (mmHg)	21.9	26.6 33.9	42.0 27	29.7	—	—
O_2 saturation (%)	99.2	82.8 90.8	92.0 90.9	98.9	—	—
Bicarbonate (mmol/L)	9.5	15.0 17.3	16.8 14.4	17.8	—	—

Test Name	Date					
	Day 553*	Day 554*	Day 555*	Day 556*	Day 557*	Day 558*
Total CO_2 (mmol/L)	10.2	15.8 18.3	18.1 15.2	18.7	—	—
Base excess (mmol/L)	−15.2	−8.4 −7.3	−9.4 −9.5	−5.6	—	—
PO_2 (mmHg)	177.6	50.1 66.8	74.1 66.6	109.6	—	—

＊新薬情報提供時に置き換えた。

胸部 X 線：

Day 554*　、両肺野は清明

Day 556*　、気管支含気像を伴う右下肺野の陰影及び左下肺の均等陰影が認められた

Day 558*　、両下肺に均等陰影

Day 554*　の腹部超音波検査：肝臓、脾臓、腎臓、胆嚢、膀胱正常。小腸ループの軽度拡張。前立腺肥大、年齢相応。腸内ガスのため膵臓描出不良。

医学的評価

パーキンソン病が既知の高血圧を有する[redacted]歳男性患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は 016 試験に無作為に割り付けられた。

治験薬開始後約 1.5 年の時点で、漠然とした腹部不快感、散発性の広汎性腹痛、経口摂取不良及び脱水が発現した。管理のため入院し、入院中に敗血症、腎不全、誤嚥性肺炎が発現し、心肺停止により死亡した。

治験責任医師は重篤な有害事象の転帰を、「死亡」と報告した。報告された死因は、敗血症と腎不全を伴う嚥下性肺臓炎による心肺停止であった。当該事象の重症度は重度、治験薬と当該事象との因果関係は「関連なし」と報告された。

企業による評価

入手できた情報から、患者にはおそらく敗血症が発現し、これにより低血圧、脱水及び腎前性高窒素血症が生じたようであった。誤嚥性肺炎が生じて心肺停止により死亡した。パーキンソン病の高齢患者は誤嚥リスクが高い。上記のことから、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	突然死
有害事象の発現日	Day 378*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

パーキンソン病が既知の[redacted]歳男性患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は 016 試験に無作為に割り付けられた。患者には 17 年来の高血圧の既往があり、薬物で適切にコントロールされていた。

Day 378*　まで状態は良好であったが、同日、不安な感じで落ち着きがなくなり、これが 1 時間半続いた後、突然死した。

患者には胸痛、発汗、動悸、チアノーゼ、息詰まり、末梢冷感、悪心・嘔吐、行動の変化、発熱、咳嗽、息切れ及び腹部膨満は認められなかった。喫煙、糖尿病、異脂肪血症及び冠動脈疾患の既往はなかった。

前駆症状を認めなかったことから、治験責任医師は本症例を突然死と判断した。死体検案は実施されなかった。正確な死因は確認できなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
高血圧	投与約16年前*～

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's Disease	Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	4 tab	Oral	Day 333* to Day 378*
	Syndopa (levodopa + carbidopa) 137.5 mg	1 tab	Oral	Day 333* to Day 378*
	Syndopa (levodopa + carbidopa) 275 mg	2 tab	Oral	Day 32* to Day 378*
	Entacapone	800 mg	Oral	Day -172* to Day 378*
	Pramipexole	0.75 mg	Oral	Day -323* to Day 378*
Hypertension	Propranolol	80 mg	Oral	Day -3610* to Day 378*
	Valsartan	40 mg	Oral	Day -53* to Day 64*
	Valsartan	80 mg	Oral	Day 65* to Day 256*

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Hallucination	Quetiapine 25 mg	25 mg	Oral	Day -53* to Day 378*
NA	Multivitamin	1 tab	Oral	Day -2880* to Day 378*

Study Visit	Date	Dose Level
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 31*	Dose level 1
Unscheduled	Day 45*	Dose level 1
016 Week 08	Day 64*	Dose level 1
016 Week 12	Day 87*	Dose level 1
016 Week 18	Day 127*	Dose level 1
016 Week 24	Day 169*	Dose level 1
018 Week 00	Day 169*	Dose level 1
018 Week 06	Day 211*	Dose level 1
018 Week 12	Day 254*	Dose level 1
018 Week 18	Day 295*	Dose level 1
018 Week 24	Day 333*	Dose level 1
018 Week 30	Day 379*	Dose level 1

事象経過

試験日	1 日量	説明
Day -53*（スクリーニング来院）	－	以前の記録によれば、患者には投与約17年前*以降、7～14 日間継続する間欠的幻覚が様々な間隔で認められた。 「見当識（insight）」ありで、薬物の変更に容易に応答した。スクリーニング来院時、患者には不定期の幻視が認められ「見当識（insight）」は維持されていたため、クエチアピン 25 mg を同時に追加した。 バイタルサイン：

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		仰臥位：血圧 154/94 mmHg、脈拍 62 bpm 起立後 1 分：血圧 170/100 mmHg、脈拍 60 bpm 起立後 3 分：血圧 170/100 mmHg、脈拍 60 bpm 呼吸数：21
	－	■■■年■月■日、患者は無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
Day 254*	用量レベル 1	顕著なジスキネジーの愁訴があったことから、レボドパとカルビドパの予定を変更したが、レボドパの 1 日総投与量は変更しなかった。プラミペキソールを 0.75 mg/日から 0.25 mg/日に減量した。エンタカポンの用量は変更しなかった。 バイタルサイン： 仰臥位：血圧 140/80 mmHg、脈拍 68 bpm 起立後 1 分：血圧 132/76 mmHg、脈拍 72 bpm 起立後 3 分：血圧 130/76 mmHg、脈拍 74 bpm 呼吸数：22
Day 256*	用量レベル 1	バルサルタン 80 mg を開始し､その後患者自身が服用を中止した｡Visit 3 まで再開されず、血圧は適切にコントロールされていた（140/80、仰臥位）。
Day 333* （Visit 3）	用量レベル 1	ジスキネジーは軽快した。夜間、Syndopa Plus の代わりにレボドパ CR 製剤を投与した。レボドパの総投与量に変化はなかった。プラミペキソールも同一用量で継続された。 バイタルサイン： 仰臥位：血圧 140/80 mmHg、脈拍 76 bpm 起立後 1 分：血圧 136/80 mmHg、脈拍 80 bpm 起立後 3 分：血圧 136/80 mmHg、脈拍 84 bpm 呼吸数：18
Day 378*	用量レベル 1	23.30、患者の妻が治験実施医療機関に対し、この 1 時間半ほど不安で落ち着きがないと伝えた。問い合わせたところ、患者には胸痛、発汗、動悸、チアノーゼ、息詰まり、末梢冷感、悪心・嘔吐、行動の変化、発熱、咳嗽、息切れ及び腹部膨満は認められないことを妻が確認した。意識清明で、異常行動はないと伝えた。彼の息子と娘と会話し、食事をとった。治験責任医師は介護者に対し、診察のため、特に心イベントを除外するため近くの病院に直ちに搬送するよう伝えた。救急車を呼ぶ間、患者はソファーに座っており、2 回あえぐように呼吸し、その後、無呼吸、無反応が確認された。近医が呼ばれ、この医師が死亡を確認した。10 分後の 23 時 40 分、患者の妻から再度電話があり、死亡したと伝えられた。病院へは搬送されず、死体検案も実施されなかった。

関連する臨床検査データ

検査名	収集日	結果
心電図	Day -53*	QTcB 延長、非特異的 ST 異常、正常洞調律、QTcB 延長（QTcB 平均値=425 ms @両側=異常信号。両側雑音あり、V2 で QT 測定、V3-V4 で T 波平坦、V5-V6 で反転。
心電図	Day 333*	正常洞調律、非特異的 T 波異常、両側雑音。V3 で QT 測定。I、V1、V5、V6 で二相性 T 波。

そのほかの関連する処置及び所見：詳細を入手できず。

医学的評価

パーキンソン病及び高血圧が既知の■歳男性。治験薬開始後 1 年より後に突然死した。

前駆症状を認めなかったことから、治験責任医師は本症例を突然死と判断した。死体検案は実施されなかった。正確な死因は確認できなかった。治験責任医師は治験薬と「関連なし」と判断した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

企業による評価

患者は[redacted]歳であり、過去 17 年間高血圧があった。また治験薬を開始して 1 年後に突然死した。年齢、男性という性別、長期間の高血圧といったリスク因子を考慮し、本患者の心突然死は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	心筋梗塞
有害事象の発現日	Day 326*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

パーキンソン病が既知で体高血圧を合併している[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験（018 試験）に無作為に割り付けられ、初期試験を完了した後に継続投与試験に移行した。

パーキンソン病にレボドパ、カルビドパ、エンタカポン及びロピニロールが投与され、予防薬としてアスピリンが、便秘にラクツロースが、胃酸過多に pantoprazole が、幻覚にクエチアピンが、そのほかビタミンサプリメントが投与されていた。

Day 326*　、体調が良いようにみえたが、同日夜、無反応で昏睡状態であることが確認された。かかりつけ医が呼ばれ、死亡宣告を受けた。

死因は急性心臓発作（心筋梗塞）が疑われた。死亡が発見される 30 分前に、彼の娘が会話していた。剖検は実施しなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
体高血圧	投与約11年前*～
左眼白内障手術	Day 211*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's Disease	Syndopa Plus 125 (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	4 tab	Oral	Since Day 257*
	Syncapone 100 (levodopa + carbidopa + entacapone)	4 tab	Oral	Since Day 176*
	Ropinirole	3 mg	Oral	Since Day 211*
Prophylaxis	Aspirin (acetylsalicylic acid) 150 mg	150 mg	Oral	Since Day -702*
Constipation	Lactulose	6 tsp	Oral	Day -183*
Acidity	Pantoprazole	40 mg	Oral	Since Day -33*
Hallucinations	Quetiapine	25 mg	Oral	Day 287*
Hiccups	Liofen (baclofen)	30 mg	Oral	Since Day 298*
Vitamin supplement	Rejunex (methylcobalamin alpha lipoic acid)	1 tab	Oral	Since Day -112*
Cataract postoperative coverage	Prednisolone acetate 2 drops	6 times a day	Eye drops	Since Day 221*
	Moxifloxacin hydrochloride 2 drops	3 times a day	Eye drop	Since Day 211*
	Cefazolin 50 mg	50 mg	IV infusion	On Day 211*
Fever	Paracetamol 500 mg	1500 mg	Oral	From Day 293* to Day 302*
	Ciprofloxacin 250 mg	500 mg	Oral	From Day 302* to Day 306*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -62*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 29*	Dose level 1
016 Week 08	Day 58*	Dose level 1
016 Week 12	Day 86*	Dose level 1
016 Week 18	Day 132*	Dose level 1
016 Week 24	Day 175*	Dose level 1
018 Week 00	Day 175*	Dose level 1
018 Week 06	Day 211*	Dose level 1
018 Week 12	Day 258*	Dose level 1
018 Week 18	Day 302*	Dose level 1
018 Week 18	Day 336*	—

事象経過

治験週	1 日量	説明
—	—	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、無作為化（用量レベル 1）
Day 326*		同日、患者は日常作業を全て行っていた。夜、就寝した。19 時 15 分、娘が夕食のため声をかけたところ、反応がなく覚醒しなかった。かかりつけ医が呼ばれ、患者の拍動が止まっていることを確認し、死亡を宣告した。病院へ搬送されず、その後の治療も行われなかった。死亡が発見される 30 分前に、彼の娘が会話していた。剖検は行われなかっ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		た。かかりつけ医は、急性心臓発作（心筋梗塞）の可能性を述べていた。

関連するバイタルサイン：情報入手できず。

関連する臨床検査データ：入手されず。

そのほかの関連する処置及び所見：詳細を入手できず。

医学的評価

パーキンソン病及び体高血圧が既知の[redacted]歳男性（患者番号[redacted]/[redacted]）。治験薬開始後約 1 年に自宅で死亡が確認された。

治験責任医師は死因として「心停止（心筋梗塞の疑い）」を述べていた。当該事象の重症度は重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告された。

企業による評価

Day 326*　、患者の状態は良好なようであった。同日、自宅で死亡した状態で発見された。患者には約 11 ヶ月間治験薬が投与されていた。高血圧も認められていた。死亡の約 1 ヶ月前に 10 日間の発熱が認められた。詳細は入手されなかった。患者の既往歴に基づき、突然死に至る可能性がある特別な疾患はないようであった。患者の心突然死は急性心筋梗塞と考えられたが、確認できなかった。全体の情報を考え、当社は、本患者の死亡は治験薬と「関連なし」という治験責任医師の意見に同意する。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	突然死
有害事象の発現日	Day 658*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。 投与約7年前* 以降のパーキンソン病が既知で、ブロモクリプチン、Syndopa（レボドパ+カルビドパ）、Syndopa CR（レボドパ+カルビドパ）及びプラミペキソールが投与されていた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、（IVRS により割り付けられた）治験薬の服用を開始し、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

患者の既往歴には、 投与約11年前* 以降の屈折異常、 投与約6年前* 以降の高血圧、投与約2年前* 以降の胃酸過多、 Day -118* 以降の白内障、 投与約4年前* 以降の神経障害性疼痛があった。患者は糖尿病を罹患しておらず、非喫煙者であり、異脂肪血症、虚血性心疾患又は ECG 異常の既往はなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 658*　、午前 8 時 30 分、朝食後に家の前に立ったとき、突然虚脱状態となった。かかりつけ医が呼ばれ、死亡宣告を受けた。治療及び臨床検査は行われなかった。死亡前に胸痛、呼吸困難、動悸、チアノーゼ、失神、意識消失又は痙攣の既往はなかった。

治験責任医師の報告によれば、　Day 538*　の最終試験来院時の患者のバイタルサイン及び 12 誘導心電図も正常であった。近親者の話によれば、前回の試験来院から死亡日までの患者の全身状態は安定していた。試験中に重大な有害事象は報告されなかった。

治験責任医師はこの重篤な有害事象の重症度を重度、治験薬との因果関係を「不明」と報告した。また、死因を急性心筋梗塞と推測した。

剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約7年前*　～
屈折異常	投与約11年前*　～
高血圧	投与約6年前*　～
胃酸過多	投与約2年前*　～
白内障	Day -118*　～
神経障害性疼痛	投与約4年前*　～

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Bromocriptine 1.25 mg	1 tab	Oral	Day -893* to Day 658*
	Bromocriptine 1.875 mg	1 tab	Oral	Day -893* to Day 658*
	Syndopa (levodopa + carbidopa) 110 mg	3 tab	Oral	Day 338* to Day 658*
	Syndopa CR (levodopa + carbidopa) 200 mg	3 tab	Oral	Day 538* to Day 658*
	Pramipexole 0.375 mg	3 tab	Oral	Day 538* to Day 658*
Prophylactic	Clopidogrel 75 mg	1 tab	Oral	Day -836* to Day 658*
Acidity	Pantoprazole 40 mg	1 tab	Oral	Day -836* to Day 658*

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Neuropathic pain	Pregabalin 50 mg	1 tab	Oral	Day -28* to Day 658*
Generalized weakness	Multivitamins	1 tsp once a day	Oral	Day 33* to Day 658*
Prophylaxis of body ache	Calcium 500 mg	1 tab	Oral	Day 131* to Day 658*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -118*	
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 33*	Dose level 1
016 Week 08	Day 57*	Dose level 1
016 Week 12	Day 92*	Dose level 1
016 Week 18	Day 131*	Dose level 1
016 Week 24	Day 169*	Dose level 1
018 Week 00	Day 169*	Dose level 1
018 Week 06	Day 215*	Dose level 1
018 Week 12	Day 253*	Dose level 1
018 Week 18	Day 296*	Dose level 1
018 Week 24	Day 338*	Dose level 1
018 Week 30	Day 378*	Dose level 1
018 Week 36	Day 422*	Dose level 1
018 Week 44	Day 478*	Dose level 1
018 Week 52	Day 538*	Dose level 1
018 Week 58	Day 578*	Dose level 1
018 Week 64	Day 607*	Dose level 1
018 Week 71	Day 660*	—

事象経過

治験週	1 日量	説明
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	用量レベル 1	患者は治験薬の服用を開始した。 仰臥位血圧 100/60 mmHg、脈拍 82 bpm、呼吸数 19/min、正常洞調律。 投薬後： 仰臥位血圧 130/84 mmHg、脈拍 82 bpm、呼吸数 22/min、正常洞調律。 臨床検査：臨床的に重要な異常所見はない。
Day 422*	用量レベル 1	ヘモグロビン 10.9 g/dL ヘマトクリット 37.2% ほかに臨床的に重要な異常は認められなかった。
Day 538*	用量レベル 1	仰臥位血圧 130/88 mmHg、脈拍 80 bpm、呼吸数 20/min 心電図で正常洞調律 ヘモグロビン 10.1 g/dL ヘマトクリット 34.3% ほかに臨床的に重要な異常は認められなかった。
Day 607*	用量レベル 1	バイタルサインは正常であった。 愁訴として発熱、軟便及び口腔内潰瘍を訴えた。 臨床検査：臨床的に重要な異常所見はなかった。
Day 607* ～ Day 657*	用量レベル 1	患者の全身状態は安定していた。
Day 658*	用量レベル 1	午前 8 時 30 分、朝食後に家の前に立ったとき、突然虚脱状態となった。かかりつけ医が呼ばれ、死亡宣告を受けた。治療及び臨床検査は行われなかった。 死亡前に胸痛、呼吸困難、動悸、チアノーゼ、失神、意識消失又は痙攣の既往はなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

患者の既往歴には、投与約11年前* 以降の屈折異常、　投与約6年前*　以降の高血圧、投与約2年前*　以降の胃酸過多、　Day -118*　以降の白内障、　投与約4年前*　以降の神経障害性疼痛があった。患者は糖尿病を罹患しておらず、非喫煙者であり、異脂肪血症、虚血性心疾患又は ECG 異常の既往はなかった。

Day 658*　、患者は突然死した。

治験責任医師はこの重篤な有害事象の重症度を重度、治験薬との因果関係を「不明」と報告した。また、死因を急性心筋梗塞と推測した。

企業による評価

治験薬開始後約 22 ヶ月の時点で患者は突然死した。年齢、男性という性別及び高血圧の既往を考慮し、患者は心突然死であったと考える。詳細が入手されていないことから、事象と治験薬との関係は「不明」と判断する。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	心停止、椎骨脳底動脈不全、小脳梗塞
有害事象の発現日	Day 640*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者。パーキンソン病が既知で、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。パーキンソン病にレボドパ+カルビドパ配合剤とプラミペキソール、胃炎に pantoprazole、高血圧にアムロジピンを投与していた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は治験薬の服用を開始した。

脳卒中の既往歴及び家族歴なし。糖尿病又は冠動脈疾患の既往歴なし。

Day 640*　、（前日からの）無反応のため入院した。嘔吐又は頭痛は認めなかった。診察時、収縮瞳孔、四肢の弛緩、両側性低音性連続性ラ音及び捻髪音を伴う傾眠が確認された。脳 CT 検査から、左側優位の両側小脳梗塞が認められた。臨床検査では血清クレアチニン増加、低ナトリウム及び低カリウムが認められたが、臨床的に意義はなく、基礎疾患との関連はなかった。　Day 649* までに、これらの臨床検査値異常は改善した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

「椎骨脳底動脈不全と両側性小脳梗塞」の診断が確定し、患者には抗血小板薬、脳うっ血除去薬及び抗菌薬と、そのほかの対症的治療が開始された。患者は改善し、　Day 656*　、Ryle's チューブ及び留置カテーテルが挿入された状態で退院した。退院時、患者は意識あり、バイタルサインは安定しており、簡単な指示に従い、介助により坐位を保持することができた。

Day 641*　に一時的に中断していた治験薬を永続的に中止し、　Day 659*　、患者は治験を中止した。

Day 677*　（退院後 3 週間）、急性の呼吸困難が発現し、数分以内に無動となった。同日午前 7 時、患者は死亡した。

死亡前日、患者は傾眠となった。退院後から死亡するまで、患者は自宅での Ryle's チューブによる経管栄養及び留置カテーテルを継続していた。

報告された重篤な有害事象の転帰は死亡で、　Day 677*　が死亡日であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
高血圧	投与約1年前*～
胃炎	不明
重篤な有害事象「代謝性脳症、急性腎不全、虫垂炎の疑い、尿路感染、敗血症」の既往	Day 532*　～　Day 571*

Indication	Medications (Generic Name)	Total Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Tidomet Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg) tablet	4 tab	Oral	Day 568* to Day 677*
	Pramipexole tablet 0.125 mg	3 tab	Oral	Day 568* to Day 656*
Gastritis	Pantoprazole tablet	40 mg	Oral	Day 568* to Day 677*
Hypertension	Amlodipine	2.5 mg	Oral	Day 568* to Day 589*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Date	Dose Level
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 29*	Dose level 1
016 Week 08	Day 57*	Dose level 1
016 Week 12	Day 86*	Dose level 1
016 Week 18	Day 125*	Dose level 1
016 Week 24	Day 185*	Dose level 1
018 Week 00	Day 185*	Dose level 1
018 Week 06	Day 227*	Dose level 1
018 Week 12	Day 254*	Dose level 1
018 Week 18	Day 296*	Dose level 1
018 Week 24	Day 336*	Dose level 1
018 Week 30	Day 376*	Dose level 1
018 Week 36	Day 418*	Dose level 1
018 Week 44	Day 474*	Dose level 1
018 Week 52	Day 532*	Dose level 1
018 Week 58	Day 578*	Dose level 1
018 Week 64	Day 618*	Dose level 1
Unscheduled	Day 659*	Dose level 1

事象経過

治験週	1 日量（mg）	説明
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（ベースライン）	用量レベル 1	臨床検査結果：重要な臨床検査値異常なし。 血圧：仰臥位、立位 1、立位 2、それぞれ 150/90 mmHg、140/80 mmHg、130/80 mmHg（体位性低血圧又は体位転倒なし） 心電図から、軸の判定不能と心房性三段脈が示された。 患者は治験薬の服用を開始した。
Day 532* ～ Day 571*	－	患者は代謝性脳症、急性腎不全、虫垂炎の疑い、尿路感染及び敗血症で入院した。 適切な抗菌薬と対症管理により改善し、 Day 571* 、事象は後遺症なく回復した。 重篤な有害事象と治験薬とは「関連なし」と判断された。
Day 640*	用量レベル 1	前日からの無反応のため入院した。嘔吐又は頭痛は認めなかった。 診察時、収縮瞳孔、四肢の弛緩、両側性低音性連続性ラ音及び捻髪音を伴う傾眠が確認された。 バイタルサインは以下のとおり：体温 36.7°C、脈拍 86 bpm、血圧 140/80 mmHg。 脳 CT 検査から、左側優位の両側小脳梗塞が認められた。 入院中の臨床検査で、血清クレアチニン増加（1.9 mg%）、低ナトリウム（130 mEq/L）及び低カリウム（3.3 mEq/L）が確認され、そのほかの重要な臨床検査値異常は認められなかった。 「椎骨脳底動脈不全及び両側性小脳梗塞」と確定診断された。 患者に経鼻胃管及び留置カテーテルが挿入された。 入院中、以下の治療が開始された： ・ Day 640* ～。ピペラシリン注 4.5 g IV、1 日 2 回。呼吸器感染のため ・ピラセタム注 15 mL IV、1 日 3 回 ・ Day 640* ～。クロピドグレル錠 75 mg 経口、1 日 1 回。脳卒中のため

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		・ Day 641* ～ Day 644* 。マンニトール注 100 mg IV、1 日 3 回。脳うっ血除去薬として ・ Day 646* ～。Duphalac シロップ 20 mL、1 日 1 回、夜間服用。便秘のため ・ Day 642* ～。Potklor シロップ（塩化カリウム）10 mL、1 日 1 回、夜間服用。低カリウム血症のため ・ Day 642* ～。Glyvin 注（ブドウ糖+グリセリン）500 mL IV、1 日 1 回。浮腫のため
Day 641*	一時的中断	治験薬は一時的に中断したが併用薬は継続した。
Day 644*	NA	ピペラシリン注を中止した。
Day 647*	NA	バイタルサインは以下のとおり：体温 98.6°F、脈拍 82 bpm、呼吸数 22/分、血圧 130/80 mmHg。
Day 649*	NA	臨床検査値は基準範囲内であった。 ピラセタム注を中止した。
Day 650*	NA	Glyvin 注を中止した。
Day 652* ～ Day 656*		Day 652* 、傾眠状態のためモダフィニル錠 100 mg 1 日 1 回を開始し、 Day 654* 日、精神病のためクエチアピン 25 mg 1/2 錠の就寝時服用を開始した。 Day 652* 、Potklor シロップを中止した。 Day 656* 、鎮静のためプラミペキソール錠を中止した。 Day 656* 、Duphalac シロップを中止した。 Day 656* 、患者は退院した。退院時、この男性患者は意識清明で、簡単な指示に従い、経鼻胃管及びカテーテルが挿入されていた。全四肢を動かし、介助により坐位を保持することができた。バイタルサインは、 血圧 110/60 mmHg、脈拍 84 bpm であった。 退院時指示： ・Cerecetam（ピラセタム）錠 80 mg、1 日 3 回を 3 週間 ・クロピドグレル錠 75 mg、1 日 1 回 ・pantoprazole 錠 40 mg、1 日 1 回 ・Syndopa Plus 錠 125 mg、1 日 4 回 ・クエチアピン錠 25 mg 1/2 錠、就寝時 ・モダフィニル錠 100 mg、1 日 1 回
Day 659*	－	患者は試験を中止し、同日以降来院しなかった。
Day 677*	－	朝、急性呼吸困難が発現し、数分以内に無動となった。午前 7 時、死亡した。 退院後から死亡するまで、患者は自宅での Ryle's チューブによる経管栄養及び留置カテーテルを継続していた。死亡前日から傾眠であったと報告された。死因は心停止、椎骨脳底動脈不全及び小脳梗塞として報告された。 心停止前の誤嚥の既往はなかった。発作の既往はなかった。退院後の臨床検査は行われなかった。 Day 676* 、患者は全ての薬物を最後に服用していた。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。
そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者。パーキンソン病が既知で、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。治験薬開始の約 21 ヶ月後、患者は「椎骨脳底動脈不全及び両側性小脳梗塞」のため入院し、Day 677* 、死亡した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

企業による評価

椎骨脳底動脈不全及び小脳梗塞のため入院したこの高齢高血圧患者は、Ryle's チューブ及び留置カテーテルが挿入された状態で退院した。退院後 3 週間に自宅で死亡した。死亡前日に傾眠となり、その翌朝、急性呼吸困難が発現し数分以内に無動となった。患者の基礎疾患が悪化した可能性が高く、患者は最終的にその疾患のため死亡した。事象の経過を考慮し、当社は治験薬と報告された事象との因果関係を「多分関連なし」と考えた。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	心筋梗塞
有害事象の発現日	Day 356*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病、軽度不安障害、痴呆及び記憶障害が既知であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

患者にはほかの重篤な有害事象の既往があった（症例 No. 2007IN000033 として記録）。

Day 5*　、気道感染及び体位性低血圧が発現した。このために治療を行い、事象は順調に消失した。以降、事象は再発しなかった。

Day 356*　、患者は突然死した。患者は最後まで普通に過ごし、全て通常の活動を行った。その夜、患者は疲労を訴え、数分以内に跛行と無動が確認された。地域の医師が呼ばれ、この医師が患者の死亡を確認し、心筋梗塞によるものと疑った。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	－
軽度不安障害	－
痴呆及び記憶障害	－

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg combination	1 tab x 4	Oral	From Day -66* to Day 356*
	Levodopa 100 mg carbidopa 10 mg combination	1 tab x 1	Oral	From Day 337* to Day 356*
	Ropinirole 0.5 mg	1 tab x 3	Oral	From Day -767* to Day 356*
Anxiety	Clonazepam 0.5 mg	1 tab x 2	Oral	From Day -79* to Day 356*
Dementia	Donepezil 5 mg	1 tab x 1	Oral	From Day -66* to Day 356*

Visit	Date	Dose Level
Screening	NA	Day -39*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 29*
016 Week 8	Dose level 1	Day 56*
016 Week 12	Dose level 1	Day 87*
016 Week 18	Dose level 1	Day 126*
016 Week 24	Dose level 1	Day 174*
018 Week 00	Dose level 1	Day 174*
018 Week 06	Dose level 1	Day 216*
018 Week 12	Dose level 1	Day 253*
018 Week 18	Dose level 1	Day 295*
018 Week-24	Dose level 1	Day 337*

事象経過

試験日	用量レベル	説明
		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。
Day 5*	用量レベル 1	治験薬開始後 4 日、気道感染及び体位性低血圧が発現した。このために治療を行い、事象は順調に消失した。以降、事象は再発しなかった。この重篤な有害事象は SUSAR で、症例 No. 2007IN000033 として記録された。
Day 337* （018 試験の Visit 3/Week 24）	用量レベル 1	治験責任医師による最後の診察が行われた。 仰臥位血圧は 160/92 mmHg、起立後 1 分の血圧は 160/90 mmHg、起立後 3 分の血圧は 160/90 mmHg であった。 重要な臨床検査値異常はなかったが、患者は早朝の off 症状が増悪し、50%の時間でジスキネジーが発現すると報告していた。 併用薬は変更しなかった。
Day 352*	用量レベル 1	患者に連絡したとき、体調はよく、時折ピークドーズジスキネジーがあると報告した。 めまい感、回転性めまい又はそのほかの限局性脱力の既往はなかった。頭痛又は発作はなく、アンギナ又は呼吸困難の既往もなかった。
Day 356*	用量レベル 1	患者は午後 6 時 30 分まで全て正常に活動し、普通に過ごした。疲労を訴え、横になった。咳嗽と尿失禁をきたした。経口栄養摂取をしていた。 発作、アンギナ又は四肢麻痺の既往又は合併はなく、発熱、頭痛又は嘔吐の既往もなかった。数分以内に跛行と無動が確認された。地域の

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		医師が呼ばれ、この医師が患者の死亡を確認した。 この医師が死亡証明書に示した死因は「心筋梗塞」であった。

関連するバイタルサイン及び臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病、軽度不安障害、痴呆及び記憶障害が既知であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

Day 356*　、患者は突然死した。

治験責任医師はこの死因を心停止と判断した。

当該事象の重症度は重度、治験薬と当該事象との因果関係は「関連なし」と報告された。

企業による評価

治験薬開始後約 11 ヶ月の時点で患者は突然死した。重要な既往歴はなく、最後の日まで順調であった。当該事象の発現の状態、及びこの死亡をもたらした可能性がある要因がほかにないことから、患者にはおそらく心筋梗塞が生じ、心突然死で死亡したと推定された。上記のことから、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と思われる。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	ウイルス性肝炎、肝性脳症
有害事象の発現日	Day 768*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ、トリヘキシフェニジル及びアマンタジンが投与されていた。また、ジストニーのためクロナゼパムが、疼痛のためジクロフェナクが投与されていた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は治験薬の服用を開始した。継続投与試験（018 試験）に移行し、Day 737*、漸減期を含めて投与を完了した。

018 試験の最終来院時の臨床検査報告は、軽度 LDH 増加を除き基本的に正常であった。

患者に関連する重要な既往歴はなかった。

Day 761*　（試験完了の約 1 ヶ月後）、患者に傾眠、食欲減退及び浮動性めまいが発現した。それまで食欲減退又は悪心・嘔吐の既往歴はなかった。臨床検査報告は正常であった。治験完了後 3 週間に患者のパーキンソン病は悪化し、L-ドパが増量され、プラミペキソールが上乗せされた。

Day 764*　、患者は safinamide 非盲検継続投与試験に移行し、同日のバイタルサイン及び心電図は正常であった。　Day 766*　の臨床検査報告書によれば、AST 及び ALT が増加し（おそらくウイルス肝炎のため）、ALP、GGT 及びビリルビンは正常であった。CPK 及び LDH も高値であっ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

た。これらの報告から、患者には治験薬の中止が指示された。患者は　Day 766*　の朝の 1 回のみ服用していた。

Day 767*　、治験実施医療機関は、患者が 2 日間ほとんど飲食しておらず、傾眠と落ち着きのなさが認められるとの報告を受けた。消化器病専門医の診察を受けるよう、また必要があれば、患者を入院させるよう指示された。

Day 767*　の夜まで患者は会話し、軽食の後、夜早い時間に就寝した。朝、無反応であることが確認され、近医により患者の死亡が確認された。

Day 768*　、治験責任医師が重篤な有害事象の転帰を「死亡」と報告し、死因としてウイルス肝炎及び肝性脳症の疑いを報告した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明

Indication	Medications (Generic Name)	Total Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa Plus (levodopa + carbidopa) tablet	5½ tab	Oral	Day 764* to Day 768*
	Syndopa CR (levodopa + carbidopa) tablet	3½ tab	Oral	Day 701* to Day 768*
	Pacitane (trihexyphenidyl hydrochloride)	½ tab	Oral	Day 555* to Day 768*
	Amantrel (amantadine hydrochloride) tablet	200 mg	Oral	Day 212* to Day 768*
Dystonia	Clonazepam tablet	1 tab	Oral	Day 701* to Day 768*
Pain	Voveran (diclofenac)	100 mg	Oral	Day 751* to Day 768*

Study Visit	Date	Dose Level
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 29*	Dose level 1
016 Week 08	Day 57*	Dose level 1
016 Week 12	Day 84*	Dose level 1
016 Week 18	Day 123*	Dose level 1
016 Week 24	Day 170*	Dose level 1
018 Week 00	Day 170*	Dose level 1
018 Week 06	Day 212*	Dose level 1
018 Week 12	Day 259*	Dose level 1
018 Week 18	Day 294*	Dose level 1
018 Week 24	Day 338*	Dose level 1
018 Week 30	Day 381*	Dose level 1
018 Week 36	Day 423*	Dose level 1
018 Week 44	Day 471*	Dose level 1
Unscheduled	Day 523*	Dose level 1
018 Week 52	Day 535*	Dose level 1

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Date	Dose Level
018 Week 58	Day 586*	Dose level 1
018 Week 64	Day 625*	Dose level 1
018 Week 71	Day 676*	Dose level 1
018 Week 78	Day 730*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	患者は治験薬の服用を開始した。
Day 730*	用量レベル 1	018 試験の最終来院が行われた。同日の臨床検査報告は、軽度 LDH 増加（727 U/L）を除き基本的に正常であった。
Day 731*～737*	漸減期	1 週間の漸減期の後、治験薬を中止した。
Day 761*	NA	傾眠、食欲減退及び浮動性めまいが発現した。それまで食欲減退又は悪心・嘔吐の既往歴はなかった。パーキンソニズム、白内障による視力低下及び軽度記憶障害は別として、身体所見は正常であった。腎・尿管・膀胱（KUB）領域の超音波断層検査（USG）から前立腺肥大が確認された。腹部 USG は実施せず。臨床検査報告は正常であった。
Day 764* ～ Day 765*	用量レベル 1	Day 764* 、safinamide 非盲検継続投与試験のため来院した。Day 764* から非盲検試験に移行し、 Day 765* から治験薬を再開することになっていたが、実際は Day 766* に再開した。その後 3 週間にパーキンソン病が悪化したため、L-ドパを増量し、ソーダで服用するよう指示された。プラミペキソールの上乗せも指示された。プラミペキソールを開始せず、翌日、治験薬を開始する予定であった。治験実施医療機関は、患者が数日中に自宅のある州に帰れるものと考えていた。患者は眠気の亢進、食欲減退及び起立性めまいを訴えた。 Day 764* 、バイタルサイン及び心電図正常。仰臥位血圧は 140/80 mmHg。起立後 1 分の血圧は 124/80 mmHg、3 分の血圧は 130/184 mmHg であった。AST（223 U/L）及び ALT（178 U/L）は高値で（おそらくウイルス肝炎による）、ALP、GGT 及びビリルビンは正常であった。CPK（2465 U/L）及び LDH（1100 U/L）も高く、これは、最近の off 時間の転倒によると考えられた。
Day 766*	safinamide 投与（非盲検試験）	患者の AST（223 U/L）、ALT（178 U/L）、CPK（2465 U/L）、LDH（1100 U/L）が高値であったため、治験実施医療機関が患者に電話して、治験薬を中止するように求めた。したがって、患者は非盲検試験において safinamide を 1 回服用したのみであった（ Day 766* ）。
Day 767*	NA	患者の義理の娘が治験実施医療機関に電話し、これまで 2 日間ほとんど飲食していないことを伝えた。覚醒時にも、傾眠と落ち着きのなさが認められたが、会話し、補助付きでなんとかトイレまで歩くことができた。治験実施医療機関は彼女に対し、消化器病専門医による最新の報告が必要なため来院させるよう指示し、さらにおそらく入院が必要になるだろうと伝えた。後に彼女から電話があり、患者には意識があり、ベッドに座り会話していると伝えられた。患者自身に来院の意思はなかったが、治験実施医療機関は義理の娘に対し、状態が悪化しているため可能なら今日（ただし明日までには絶対に）来院させるよう求めた。
Day 768*		午前 8 時、義理の娘から電話があり、午前 6 時頃死亡したと報告された。前日の夜まで会話し、少量の夕食をとっていた。眠気を強く感じたため早く就寝したいと述べていた。午前 6 時、彼女が患者を起こして服薬させようとしたとき、無反応であったという。近医が患者を診察し、死亡を宣告した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ、トリヘキシフェニジル及びアマンタジンが投与されていた。また、ジストニーのためクロナゼパムが、疼痛のためジクロフェナクが投与されていた。コア試験完了後、継続投与試験（018 試験）に移行した。

治験を完了して約 1 ヶ月後、ウイルス肝炎に関連した諸症状が発現した。パーキンソニズムも悪化したことから、レボドパが増量され、プラミペキソールが上乗せされた。患者は非盲検試験に移行し、Day 766* に safinamide が 1 回だけ投与された。

治験責任医師は治験薬と当該事象の因果関係を「多分関連なし」と報告し、死因はウイルス肝炎の疑い及び肝性脳症と報告した。

企業による評価

継続投与試験完了の約 1 ヶ月後、朝、患者は無反応で死亡していることが家族により発見された。死亡の 1 週間前から、患者は眠気の亢進、食欲減退及び起立性めまいを訴えていた。症状及び肝酵素増加を考慮し、患者にはウイルス肝炎が発現し、これがひいては肝性脳症と死亡に至ったと考えられた。患者が突然死したことを考えると、ほかに、患者は心突然死であった可能性が考えられた。上述のこと、及び事象が治験薬中止後 20 日以上経過して発現したことを踏まえ、治験薬と当該事象は「多分関連なし」と考えられた。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	偽性結腸閉塞
有害事象の発現日	Day 623*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ、エンタカポン、プラミペキソール、トリヘキシフェニジル、プロプラノロール、エスシタロプラム及びアマンタジンが投与されていた。合併症として高血圧、良性前立腺肥大症、間欠的便秘、痔核及び冠動脈疾患が認められた。併用薬として Espin-AT（アムロジピン+アテノロール）、エナラプリル+ヒドロクロロチアジドの配合剤、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、Pampro-D（pantoprazole+ドンペリドン）、Duphalac（ラクツロース）シロップ、及び omulax 分包（不明の後発品）が投与されていた。

コア試験完了後、継続投与試験（018 試験）に移行した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は治験薬の服用を開始した。

Day 623*（治験薬開始後 1.5 年以上経過した時点で）、急性尿閉、全身脱力及び歩行困難が発現し、その後、外来としてカテーテルが挿入された。翌、Day 624*、受傷のため眼周囲、

＊新薬情報提供時に置き換えた。

右鼓膜周囲及び右頚部の斑状出血並びに腫脹が発現した。吐血のエピソードも 1 回認められ、入院となった。頭部 CT 検査から、右側の軽微なクモ膜下出血が確認された。抗菌薬とそのほかの対症療法薬が投与された。　Day 626*　、治験薬を中止した。　Day 629*　、腹部膨満を愁訴として治験実施医療機関に転院した。腹部 X 線検査から、複数の液面をもつ結腸ループの拡張が確認された。腹部超音波検査から、複数箇所に腹水を認める大腸及び小腸ループの拡大が確認された。血清ナトリウム及びカリウムは正常で、再度頭部 CT 検査を実施したところ、出血のエビデンスは認められなかった。

Ecosprin 関連の上部消化管出血及び急性結腸偽閉塞が仮診断された。

絶食とし、輸液と抗菌薬と合わせ Ryle's チューブによる経管栄養を行った。　Day 633*　、患者の希望により治験実施医療機関から他院に転院となり、　Day 636*　、他院を退院した。

退院後、患者は安定していたものの、動きまわることはできず、定期的な来院が困難と思われたことから家族が試験の中止を希望した。

Day 707*　、試験を中止した。

Day 697*　に死亡したことが、　Day 708*　、患者の息子から連絡された。死亡前、基礎疾患以外の重要な事象は認められなかった。

治験責任医師は重篤な有害事象の転帰を、「死亡」と報告した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約3年前*～
高血圧	5.5 年間
間欠的便秘	6 年間
LVEF 55%の冠動脈疾患	投与約3年前*～
良性前立腺肥大症	不明
痔核	Day 567*　～

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	1 tab x 4	Oral	Day -148* to Day 629*
	Syndopa Plus (levodopa + carbidopa) 125 mg	½ tab x 4	Oral	Day 651* to Day 697*
	Entacapone 200 mg	1 tab x 3	Oral	Day 356* to Day 629*
	Pramipexole 0.5 mg	1 tab x 2	Oral	Day 567* to Day 629*
	Pramipexole 0.5 mg	1 tab x 2	Oral	Day 651* to Day 697*
	Trihexyphenidyl 2 mg	1 tab x 1	Oral	Day 567* to Day 629*
	Trihexyphenidyl 2 mg	½ tab x 2	Oral	Day 651* to Day 697*
	Ciplar (propranolol) 10 mg	1 tab x 3	Oral	Day 268* to Day 629*
	Propranolol 10 mg	1 tab x 2	Oral	Day 651* to Day 697*
	Nexito (escitalopram) 10 mg	1 tab x 1	Oral	Day 503* to Day 629*
	Amantadine capsule 100 mg	1 tab x 1	Oral	Day 605* to Day 629*
Hypertension	Enalapril + hydrochlorothiazide	1 tab x 1	Oral	Day -510* to Day 629*
	Espin-AT (amlodipine + atenolol)	1 tab x 1	Oral	Day 314* to Day 629*
	Ecosprin (acetylsalicylic acid) 75 mg	1 tab x 1	Oral	Day -510* to Day 629*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Anxiety	Anxit (alprazolam) 0.25 mg	1 tab x 1	Oral	Day 314* to Day 629*
Gastritis	Pampro-D (pantoprazole + domperidone)	—	Oral	Day 567* to Day 629*
Constipation	Duphalac (lactulose) syrup	2 tsp x 3	Oral	Day 605* to Day 629*
	Omulax sachet (unknown generic name)	—	Oral	Day 605* to Day 629*

Visit	Date	Dose Level
Screening		Day -67*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 28*
016 Week 08	Dose level 1	Day 56*
016 Week 12	Dose level 1	Day 91*
016 Week 18	Dose level 1	Day 139*
016 Week 24	Dose level 1	Day 185*
018 Week 00	Dose level 1	Day 185*
018 Week 06	Dose level 1	Day 223*
018 Week 12	Dose level 1	Day 268*
018 Week 18	Dose level 1	Day 314*
018 Week 24	Dose level 1	Day 356*
018 Week 30	Dose level 1	Day 400*
018 Week 36	Dose level 1	Day 444*
018 Week 44	Dose level 1	Day 503*
018 Week 52	Dose level 1	Day 567*
018 Week 58	Dose level 1	Day 605*

事象経過

日付	用量レベル	説明
		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 623*	用量レベル 1	急性尿閉が発現した。地元の病院の診療を受け、カテーテルが挿入され、ゲンタマイシン注が投与された。 患者は帰宅した。 本患者は全身脱力を感じ、家中を動くことが困難であった。
Day 624*	用量レベル 1	患者は排尿可能であった。 受傷のため右眼周囲、右鼓膜周囲及び右頚部の斑状出血並びに腫脹が発現した。補助なしでは立ち上がりと歩行ができなかった。 吐血エピソードが 1 回あった後、再度受診して入院となった。 頭部 CT 検査から軽微出血が確認された。
Day 625*	用量レベル 1	再頭部 CT 検査から、右側の軽微なクモ膜下出血が確認された。 保存的に管理され、患者には以下の治療とパーキンソン病薬が投与された。 Monocef-o（セフポドキシム・プロキセチル）錠 200 mg、1 日 2 回 Rabiros-d（ラベプラゾール+ドンペリドン）1 錠 1 日 2 回 Betaloc（メトプロロール）25 mg 錠 1 日 2 回 Cardace（ramipril）1.25 mg 錠 1 日 2 回

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		コップ 1/2 杯の水と共に Potklor シロップ小さじ 2 杯 1 日 3 回
Day 626*	－	治験薬を中止した。
Day 629*	－	患者が治験実施医療機関に紹介された。 1 日間の腹部膨満で受診した。 再度行った頭部 CT 検査からは、出血のエビデンスは認められなかった。 腹部超音波検査から、複数箇所に腹水を認める大腸及び小腸ループの拡大が確認された。 腹部 X 線検査から、結腸ループの拡張と複数の液面が確認された。 ナトリウム及びカリウム濃度は基準範囲内であった。 Ecosprin 関連の上部消化管出血及び急性結腸偽閉塞が仮診断された。 絶食とし、Ryle's チューブによる経管栄養を行った。電解質補正を行った。 以下の投薬を開始した： Ciplox（シプロフロキサシン）½錠 250 mg、1 日 2 回 Pantocid（pantoprazole）IV 40 mg、1 日 4 回 Metrogyl（メトロニダゾール）½ 400 mg、1 日 3 回 アジスロマイシン注 500 ½、1 日 3 回 全てのパーキンソン病薬及び併用薬は中止された。 バイタルサインは安定していた：血圧 130/80 mmHg、脈拍 86 bpm、体温 37°C、呼吸数 20/分
Day 630*	－	ナトリウム及びカリウム濃度は基準範囲内であった。
Day 633*	－	患者の希望により、治験実施医療機関から他院に転院（Patiala）となった。
Day 636*	－	患者は転院した。
退院後	－	息子から電話があり、患者は安定して意識ありで、閉塞の徴候はないと報告した。 患者は半固形・流動食を摂取し、排便は 1 日 2 回と正常であった。 尿閉、精神病又は幻覚の愁訴はなかった。
Day 696*	－	息子が治験実施医療機関を訪問し、患者は安定しているものの動きまわることはできないと述べた。定期的に通院させることが困難であったため、息子が患者の試験中止を求めた。
Day 697*	－	患者は死亡した。 死亡前、基礎疾患以外の重要な事象は認められなかった。
Day 707*	－	患者は試験を中止した。

関連するバイタルサイン：事象経過とともに記載。

関連する臨床検査データ

Test Name	Collection Date	Result
Ultrasound abdomen	Day 629*	Dilated larger & small bowel loops, mild ascites
X-ray abdomen standing/lying	Day 629*	Dilated loops, multiple air fluid levels
Serum sodium	Day 629*	136
Serum potassium	Day 629*	4.1
Serum sodium	Day 630*	137
Serum potassium	Day 630*	3.49
Complete hemogram	Day 630*	Awaited

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Collection Date	Result
Complete hemogram	Day 630*	Awaited
Serum chemistry	Day 630*	Awaited
Total leucocyte count	Day 636*	9500
Blood urea	Day 636*	36
Random blood sugar	Day 637*	129
Creatinine	Day 636*	1.3

そのほかの関連する処置及び所見：上に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、高血圧、良性前立腺肥大症、間欠的便秘、痔核及び冠動脈疾患を合併していた。コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

治験薬開始後 1.5 年を過ぎ、患者は入院し偽閉塞と診断され、その後　Day 697*　、患者は死亡した。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

企業による評価

5.5 年間のパーキンソン病が既知で、高血圧を有するこの男性患者は、入院して偽閉塞と診断され、死亡した。患者は Ecosprin と、ほかの降圧薬及び抗パーキンソン薬を併用していた。治験薬は 1.5 年以上継続され、　Day 626*　（重篤な有害事象の発現 3 日後）に永続的に中止された。偽閉塞の実際の原因の詳細は得られていない。しかし、得られている情報に基づき、当社は今回の疑わしい麻痺性イレウス及び偽閉塞という事象について、上部消化管出血に続発しえる電解質失調によるものであろう、と考える。併用した Ecosprin は、上部消化管出血のリスク因子と考えられていた。上述の事実を考慮し、当社は、報告された重篤な有害事象と治験薬との因果関係を、「多分関連なし」と考える。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	肺転移、呼吸不全、気管支肺炎、貧血
有害事象の発現日	Day 727*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	白人	ルーマニア	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。 投与約11年前* 以降のパーキンソン病が既知で、スタレボ（カルビドパ+レボドパ+エンタカポン）錠、プラミペキソール錠、及びアマンタジン錠が投与されていた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬の服用を開始し、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

患者の既往歴として、高血圧、心虚血及び甲状腺嚢胞があった。

Day 708*　、患者は治験薬の服用を中止した。　Day 727*　、健康状態の悪化により入院した。診察時、非常に蒼白で、体重減少、下肢浮腫、off 状態で Hoehn & Yahr の重症度分類 Stage V であった。臨床検査報告でヘモグロビン値は 3.9 g/dL であった。胸部 X 線検査から多発性肺転移が示され、腹部超音波検査で軽微な腹水が確認された。患者は貧血及び肺転移と診断された。

患者にほかの重要な疾患の既往、又は既知のリスク因子は認められなかった。体重減少、食欲不振、発熱、類似症状又は外科手術の既往歴はなかった。

コア試験を通し、全ての臨床検査パラメータは臨床的に重要ではなかった。ヘモグロビン値は継続投与試験の Visit 3 まで正常（16.2 g/dL）で、Visit 4（　Day 594*　）及び Visit 5（ Day 644* ）ではそれぞれ 11.8 g/dL 及び 9.1 g/dL であった。

入院以降、病状が悪化した。進行性呼吸不全を伴う発熱が発現し、肺転移時には気管支肺炎が確認された。転移の原発巣は確認できなかった。

酸素マスクを装着し、経鼻胃管を通して抗パーキンソン病経口薬が投与され、抗菌薬、輸血及びそのほかの対症療法薬が投与された。

Day 744*　、患者は呼吸不全により死亡した。

報告された重篤な有害事象の転帰は、急性呼吸不全による死亡であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約11年前* ～
心虚血	不明
高血圧	不明
甲状腺嚢胞	不明

Condition	Medications (Generic Name	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Stalevo (carbidopa + levodopa+ entacapone) tablet 150 mg	1 tab x 5	Oral	From Day 728* to Day 744*
	Pramipexole tablet 0.7 mg	1 tab x 3	Oral	From Day -304* to Day 744*
	Amantadine tablet 100 mg	1 tab x 2	Oral	From Day -304* to Day 744*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -38*
Randomized	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 33*
016 Week 08	Dose level 1	Day 64*
016 Week 12	Dose level 1	Day 97*
016 Week 18	Dose level 1	Day 139*
016 Week 24	Dose level 1	Day 194*
018 Week 00	Dose level 1	Day 194*
018 Week 06	Dose level 1	Day 237*
018 Week 12	Dose level 1	Day 281*
018 Week 18	Dose level 1	Day 323*
018 Week 24	Dose level 1	Day 370*
018 Week 30	Dose level 1	Day 407*
018 Week 36	Dose level 1	Day 449*
018 Week 44	Dose level 1	Day 516*

Visit	Dose Level	Date
018 Week 52	Dose level 1	Day 594*
018 Week 58	Dose level 1	Day 618*
018 Week 64	Dose level 1	Day 644*
018 Week 71	Dose level 1	Day 707*
Unscheduled	Dose level 1	Day 735*

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -38*	スクリーニング来院	患者はジスキネジーを訴えた。 臨床検査結果は以下のとおり： ヘモグロビン 15.8 g/dL ヘマトクリット 50.8% RBC 4.89×10^6
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	患者は治験薬の服用を開始した。
Day 450*	用量レベル 1	患者は、on 時と厳密に関連していなかったジスキネジー軽度から中等度の身体障害をきたし、転倒するに至ったと報告した。 ヘモグロビン 16.2 g/dL ヘマトクリット 52.1%
Day 594* （018 試験 Visit 4）	用量レベル 1	パーキンソン病の悪化が報告され、on 時がなく、ジスキネジーが持続した。 スタレボを 5×150 mg に増量したが、重要な改善は報告されなかった。 ヘモグロビン値は 11.8 g/dL であった。
Day 644*	用量レベル 1	ヘモグロビン値は 9.1 g/dL であった。
Day 707*	用量レベル 1	患者の治験薬最終投与が行われた。Stalevo を 1 日 5 錠から 1 日 3 錠に減量し、その後患者はかなりの悪化と衰弱を感じた。 咳嗽が始まり、無力症がますます悪化した。
Day 727*　～	NA	Day 727*　、健康状態の悪化により入院した。 診察時、非常に蒼白で、体重減少、下肢浮腫、off 状態で Hoehn & Yahr

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		の重症度分類 Stage V であった。 臨床検査報告でヘモグロビン値は 3.9 g/dL であった。 胸部 X 線検査から多発性肺転移が示され、腹部超音波検査で軽微な腹水が確認された。 患者は貧血及び肺転移と診断され、以下のとおり治療された： Day 727* 、全血輸血 450 mL。 Day 728* 赤血球量 300 mL。1 日あたり Miophyllinum 50（アミノフィリン）II バイアル IV、エソメプラゾール 20 III バイアル IV、ヒドロコルチゾン 100 III バイアル IV 及びアンピシリン 1.5 g+スルバクタム 0.375 g IV バイアル IV。 酸素マスクを装着し、経鼻胃管を通して抗パーキンソン病経口薬が投与された。 患者の状態は悪化し続けた。 進行性呼吸不全を伴う発熱が発現し、肺転移時には気管支肺炎が確認された。 転移の原発巣は確認できなかった。 患者の運動性は、完全な無動から高度なジスキネジーに突然変化した。
Day 744*	NA	急性呼吸不全のため患者は死亡した。 報告された重篤な有害事象の転帰は、急性呼吸不全による死亡であった。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ

Collection Date	Test Name	Result
Day 281*	RBC	4.57 million/µL
Day 281*	Hemoglobin	14.4 g/dL
Day 281*	Hematocrit	48.1%
Day 370*	RBC	4.94 million/µL
Day 370*	Hemoglobin	16.0 g/dL
Day 370*	Hematocrit	48.9%
Day 449*	RBC	5.09 million/µL
Day 449*	Hemoglobin	16.2 g/dL

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Collection Date	Test Name	Result
Day 449*	Hematocrit	52.1%
Day 594*	RBC	4.69 million/µL
Day 594*	Hemoglobin	11.8 g/dL
Day 594*	Hematocrit	43.4%
Day 644*	RBC	4.21 million/µL
Day 644*	Hemoglobin	9.1 g/dL
Day 644*	Hematocrit	36.8%
Day 727*	Chest x-ray	Multiple pulmonary metastases
Day 727*	Hemoglobin	3.9 g/dL
Day 727*	Hematocrit	15.2%
Day 727*	Leukocytes	16000 per µL
Day 727*	Platelets	453000
Day 728*	Abdominal ultrasound	Minimal ascites, normal otherwise
Day 735*	CT scan of the head	No signs of primary/secondary tumor

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

患者の既往歴として、高血圧、心虚血及び甲状腺嚢胞があった。

治験薬開始の約 2 年後、患者は健康状態不良のため入院し、貧血及び肺転移と診断された。気管支肺炎が発現し、　Day 744*　、患者は急性呼吸不全により死亡した。

患者にほかの重要な疾患の既往、又は既知のリスク因子は認められなかった。体重減少、食欲不振、発熱、類似症状又は外科手術の既往歴はなかった。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「不明」と判断した。

企業による評価

治験薬開始の約 2 年後、患者は貧血及び肺転移と診断された。患者には重要な疾患の既往、又はリスク因子は認められなかった。転移の原発巣は確認できず、患者は最終的に基礎疾患の合併症により死亡した。治験薬と当該事象の因果関係は「不明」と判断された。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO（入院）
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	心筋梗塞、左室不全
有害事象の発現日	Day 237*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床概要

パーキンソン病が既知の高血圧を有する[redacted]歳男性患者（[redacted]/[redacted]）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

冠動脈疾患及び糖尿病の既往はなく、過去の心電図は全て正常であった。

治験薬開始の約 8 ヶ月後、重度胸痛及び咳嗽の急性発症により、ICU に入院した。疼痛は重度で、左上肢及び肩部に放散した。息切れ、動悸又はめまい感の既往歴なし。心電図から上壁及び下壁の急性心筋梗塞が確認された。そのためストレプトキナーゼを注射して血栓溶解した。

ドプラ心エコー図から左室の軽度肥大を確認。駆出率 30%。血管造影検査から左前下行枝（LAD）の D1 近位部と D2 の間に 19%の限局性血栓と、次いで長いセグメントの 50～60%病変が確認された。

重度 LV 機能不全及び心原性ショックが発現し、左前下行枝に対する緊急経皮的冠動脈形成術と糖タンパク質 IIb/IIIA 阻害薬投与が指示された。LAD の経皮的冠動脈形成術（PTCA）が施行され、患者には換気補助及び変力作用薬補助が行われた。PTCA 後、安定するまで換気補助を継続した。

Day 259* 、さらなる管理のため他院に転院となり、そこで咳嗽及び軽度息切れが発現した。起坐呼吸+、脈拍 100 bpm、両側ラ音++。抗血小板薬を継続し、増量利尿剤、Lanoxin、抗菌薬、パーキンソン病薬、蒸気噴霧薬及び気管支拡張薬を投与した。症状的に改善し、不快感なく動くことができた。重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

後日、 Day 304* 、試験を中止した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	
高血圧	投与約2年前*～

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	1 tab x 4	Oral	Since Day -405*
	Syndopa CR (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg) combination orally once a day	1 tab x 1	Oral	Since Day -496*
Hypertension	Atenolol 25 mg	1 tab x 1	Oral	Since Day -848*

Visit	Date	Dose Level
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 31*	Dose level 1
016 Week 08	Day 69*	Dose level 1
016 Week 12	Day 109*	Dose level 1
016 Week 18	Day 155*	Dose level 1
016 Week 24	Day 206*	Dose level 1
Week 00	Day 206*	Dose level 1
Unscheduled visit	Day 304*	Patient discontinued

事象経過

日付	用量レベル	説明
－	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 237*	用量レベル 1	重度胸痛及び咳嗽の急性発症により、ICU に入院した。疼痛は重度で、左上肢及び肩部に放散した。息切れ、動悸又はめまい感の既往歴なし。患者に糖尿病の既往はなかった。 心電図から上壁及び下壁の急性心筋梗塞が確認された。 診察時、全身状態は中等度で、蒼白及び黄疸はなかった。脈拍 98 bpm、血圧 120/96 mmHg、呼吸数 14/分であった。CVS 検査で S1S2+。雑音なし。両肺への air entry は均等で著変なし。CNS 検査では意識ありで見当識あり。PA は軟で、圧痛なし。 ストレプトキナーゼ注 75 万単位を急速 IV 投与し、その直後から 75 万単位の生理食塩液 100 cc を 1 時間で投与して血栓溶解した。さらに Ecosprin 150 mg、アトルバスタチン（用量の記載なし）、Clopilate（クロピドグレル）75 mg 及び Restyl（アルプラゾラム）（用量の記載なし）の経口投与を開始した。 患者は治験薬の服用を中止した。
Day 239*		ドプラ心エコー図から左室の軽度肥大を確認。駆出率 30%。軽微な僧帽弁逆流。Grade I/III の三尖弁逆流。肺動脈圧 55 mmHg。右室正常で収縮性良好。
Day 240*		血管造影検査から左前下行枝の D1 近位部と D2 の間に 19%の限局性血栓と、次いで長いセグメントの 50～60%病変が確認された。 重度左室機能不全及び心原性ショックが発現し、左前下行枝（LAD）に対する緊急経皮的冠動脈形成術と糖タンパク質 IIB/IIIA 阻害薬投与が指示された。 LAD に対する血管形成（PTCA［経皮的冠動脈形成術］）が施行された。患者に肺水腫及び左室不全（LVF）が認められたことから、カテラボにて挿管し、インターベンション術が施行され、患者には換気補助及び変力作用薬補助が行われた。PTCA 後も換気補助を継続した。
Day 248*		患者が安定した後、抜管して病棟に移された。入院中、以下の治療が行われた： ・ラシックス（フロセミド）注 ・ニトログリセリン注 ・オーグメンチン（アモキシシリン+クラブラン酸）注 ・ドパミン注 ・Fulsed（ミダゾラム塩酸塩）注 ・Aggramed（tirofiban）注 ・Ecosprin（アセチルサリチル酸）錠 ・Clopilet（クロピドグレル）錠 ・Atorva（アトルバスタチン）錠 ・Restyl（アルプラゾラム）錠 ・Deriphylline R 錠 ・Syndopa Plus（レボドパ+カルビドパ）錠 ・Pramipex（プラミペキソール）錠 ・Entacom（エンタカポン）錠 ・Gemcal（カルシトリオール+炭酸カルシウム+カルシウム元素+亜鉛）錠 ・Pantocid（pantoprazole）錠 ・Beplex Forte（B 群）錠 ・Emset（オンダンセトロン）注
Day 259*		患者は退院したが、退院時には虚血性心疾患が診断され、LAD に PTCA が施行され、肺水腫を伴う LVF、パーキンソニズムが認められていた。以下の薬物が処方された： ・ Day 262* ～ Day 267* ：Taxim（セフォタキシムナトリウム）錠 200 mg 1-0-1×5 日間 ・ Day 262* ～ Day 267* ：Oflox（オフロキサシン）錠 400 mg 1-0-1×5 日間 ・ Day 262* ～ Day 267* ：Lanoxin（ジゴキシン）錠 0.25 mg 0-1-0（5/7） ・ Day 262* ～：Lasilactone（スピロノラクトン+フロセミド）錠 50 mg 1-1-0

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		・　Day 262*　～：Flavedon MR（トリメタジジン）錠 35 mg 1-0-1 ・Ecosprin（アセチルサリチル酸）錠 150 mg 0-0-1 ・Clopilet（クロピドグレル）錠 75 mg 1-0-1 ・Atorva（アトルバスタチン）錠 40 mg 0-0-1 ・Stilnoct（ゾルピデム）錠 6.25 mg 0-0-1 ・Syndopa Plus（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg）錠 1-1-1-1、Syndopa Plus（レボドパ+カルビドパ）錠 0-0-1/2 ・Pramipex（プラミペキソール）錠 0.125 mg 1-1-1-1 ・Entacom（エンタカポン）錠 200 mg 1-1-1 ・Gemcal（カルシトリオール+炭酸カルシウム+カルシウム元素+亜鉛）錠 500 0-0-1 ・Pantop（pantoprazole）錠 40 mg 1-0-1 ・Beplex Forte（B 群）錠 1-0-1 ・粘液溶解薬（ブロムヘキシン塩酸塩）シロップ大さじ 2 杯 1-1-1 さらなる管理のため他院に転院となり、そこで咳嗽及び軽度息切れが発現した。 軽い労作時の息切れ+、咳嗽++、突発性夜間呼吸困難（PND）+、AWMI（前壁心筋梗塞）の既往があった。PTCA 後 15 日で通常治療に戻った。 動悸又は胸痛の既往はなく、喫煙又は飲酒歴もなかった。 診察時、起座呼吸+、脈拍 100 bpm で通常、血圧 100/70 mmHg、蒼白なし、チアノーゼなし、ばち状指なし、黄疸なし、浮腫なし。呼吸器系：両側ラ音++。CVS：S1S2 正常。CNS：正常。PA：軟。 入院時心電図から陳旧性 AWMI が認められ、連続心電図で変化はなかった。 抗血小板薬を継続し、増量利尿剤、Lanoxin、抗菌薬、パーキンソニズム薬、蒸気噴霧薬及び気管支拡張薬を投与した。症状的に改善し、不快感なく動くことができた。
Day 262*		退院し、定期経過観察が指示された。重篤な有害事象は後遺症なく回復した。
Day 304*		患者は試験を中止した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連するバイタルサイン及び臨床検査データ：

Day 206*

ECG showed normal sinus rhythm.

Day 237*

Hemoglobin 12.9
PCV 39.8
TLC 13,700
Random blood sugar 139
BUN 23
Creatinine 1
Sodium 131
Potassium 4.3
Bleeding time 1.15
Clotting time 6
Prothrombin time (control) 10.1
Prothrombin time 11.4
INR 1.2
PTTK (control) 25.2
PTTK 33.1
Total cholesterol 137
HDL 52
LDL 70
VLDL 15
Triglycerides 76
Lipoprotein A 13.6
HIV 19-Apr-2008 VE
HBSAG VE
Chloride 90

Day 240*

Hemoglobin 11.2
PCV 33.1
TLC 10,800
Potassium 4.4
Total protein 5.9
Albumin/globulin 35/2.4
Total bilirubin 1.7
Direct bilirubin 0.8
Indirect bilirubin 0.9
SGOT 46
SGPT 8
Alkaline phosphatase 238
GGT 43
PT (control) 10.1
PT 11
INR 1.1
PTTK (control) 25.2
PTTK 52.7

Day 242*

Hemoglobin 11.1
TLC 8,200
Creatinine 0.8
Potassium 3.7
Total bilirubin 1.3
Direct bilirubin 0.5
Indirect bilirubin 0.8

Day 244*

Tracheal secretion culture – *Klebsiella, Streptococcus viridans*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 245*

Hemoglobin 11.1
PCV 34.1
TLC 14,800
BUN 69
Creatinine 0.8
Potassium 4.4

Day 259*

Hemoglobin 9.9
TLC 8,800
Lymphocytes 21
Neutrophils 74
Eosinophils 04
Monocytes 01
Platelets 2.98 x 10^5
Random blood sugar 111 mg%
Serum creatinine 1.53 mg%
SGOT 26 U/L
Sodium 134 mEq/L
Potassium 4.7 mEq/L
Chloride 102 mEq/L
ESR 75 mm

そのほかの関連する処置及び所見：

心電図から上壁及び下壁の急性心筋梗塞が確認された。

Day 239*　のドプラ心エコー図から LV の軽度拡大を確認した。駆出率 30%。軽微 MR。Grade I/III TR、PAP は 55 mmHg、RV（正常）で収縮性良好。

Day 240*　の血管造影検査から左前下行枝の D1 近位部と D2 の間に 19%の限局性血栓と、次いで長いセグメントの 50～60 %病変が確認された。

Day 240*　、胸部 X 線検査で肺野の軽度うっ血、右下肺野の軽微な陰影、胸膜腔著変なし。

Day 241*　、胸部 X 線検査で肺水腫による陰影、胸膜腔著変なし、ET は適切な位置であることを確認。

Day 244*　、胸部 X 線検査で左肺底部に斑状の陰影。

Day 246*　、胸部 X 線検査で左中野に陰影。

医学的評価

パーキンソン病が既知の高血圧を有する[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

治験薬開始の約 8 ヶ月後、重度胸痛及び咳嗽の急性発症により、ICU に入院した。前壁心筋梗塞と診断され、血栓溶解を行った。重度 LV 機能不全及び心原性ショックが発現し、左前下行枝の緊急 PTCA が施行され、患者には換気補助及び変力作用薬補助が行われた。適切に管理された後、患者は改善し、不快感なく動くことができた。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連あるかもしれない」と報告した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

企業による評価

冠動脈疾患の既往はなく、過去の心電図は全て正常であった。治験薬開始の約 8 ヶ月後に、心筋梗塞及びその後の左室不全が発現した。患者には心疾患発現のリスクがあったという事実にもかかわらず、患者の年齢、性別及び高血圧を考えると、治験薬と当該事象の因果関係は除外できなかった。このことから、治験薬は当該事象と「関連があるかもしれない」と推定した。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	麻痺性イレウス、敗血症
有害事象の発現日	Day 582*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、Syndopa（レボドパ+カルビドパ）、Ropark（ロピニロール）、Amantral（アマンタジン）及び Syncapone（レボドパ+カルビドパ+エンタカポン）が投与されていた。コア試験完了後、継続投与試験（018 試験）に移行した。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は治験薬の服用を開始した。既往歴として尿路感染、発熱、腹部敗血症、低ナトリウム血症を伴う麻痺性イレウス（投約1年前）があった。

治験薬投与開始後約 19 ヶ月に悪寒を伴わない中等度の間欠熱が発現し、 Day 582* 、入院した。

体温 37°C、脈拍 94 bpm、血圧 150/90 mmHg、呼吸数 30/分、室内気 SPO_2 は 98%であった。呼吸器、心血管及び腹部検査は正常。CNS 検査で傾眠と固縮が認められた。各種検査を実施し、低ナトリウム血症と軽度低カリウム血症が確認された。適切な治療が開始されたが、患者の状態は悪化して息切れ、頻脈及び頻呼吸を伴う SPO_2 低下を認め、腹部は硬くなった。 Day 586* 、ICU に搬送され、換気補助が行われた。食道胃十二指腸内視鏡検査から green reflux を伴う胃の膨満が、腹部 X 線検査から大腸ループ膨満が認められた。尿、便及び気管分泌物の培養検査は、細菌の発育について陽性であった。患者は、麻痺性イレウス及び低ナトリウム血症を伴う敗血症と診断された。患者は抗菌薬と補助的管理により治療され、その後改善し、 Day 609* 患者は退院した。

重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	－
麻痺性イレウス、発熱を伴う尿路感染、低ナトリウム血症に伴う腹部敗血症（投約1年前）	－

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic)	Indication	Daily Dose	Route	Duration
Syndopa CR (levodopa + carbidopa) tablet	Parkinson's disease	½ tab	Oral	Since 投与同年*
Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg) tablet		2 tab	Oral	Since 投与同年*
Entacapone tablet 100 mg		4 tab	Oral	Since 投与同年*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -133*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 29*
016 Week 8	Dose level 1	Day 63*
016 Week 12	Dose level 1	Day 85*
016 Week 18	Dose level 1	Day 127*
016 Week 24	Dose level 1	Day 169*
018 Week 00	Dose level 1	Day 169*
018 Week 06	Dose level 1	Day 213*
018 Week 12	Dose level 1	Day 254*
018 Week 18	Dose level 1	Day 296*
018 Week 24	Dose level 1	Day 342*
018 Week 30	Dose level 1	Day 384*
018 Week 36	Dose level 1	Day 428*
018 Week 44	Dose level 1	Day 477*
018 Week 52	Dose level 1	Day 540*
018 Week 58	Dose level 1	Day 575*

事象経過

日付	用量レベル	説明
―	―	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 582*	用量レベル 1	患者は 7 日間続く中等度グレードの間欠熱（悪寒を伴わない）及び 1 日続く傾眠状態を訴え、その後、地域の病院に入院した。
Day 583*	―	患者は地域病院から治験実施医療機関に転院した。 入院時、意識ありで協調的であったが、傾眠が認められた。バイタルサイン：深部体温 37℃、脈拍 94 bpm、血圧 150/90 mmHg、呼吸数 30/分、室内気 SPO_2 98%。 全身検査所見： 心血管及び呼吸器異常なし。腹部は軟で圧痛なし。CNS 検査で傾眠。固縮が認められた。神経障害の特徴はなかった。 入院時に下痢及び嘔吐はなく、尿頻度も増加しなかった。 治験薬は一時的に中断された。
Day 584*	―	低ナトリウム血症が疑われ、臨床検査結果（血清ナトリウム 116 mmol/L と血清カリウム 3.1 mmol/L）により確認された。 試験中にほかの低ナトリウム血症エピソードの既往はなかった。甲状腺機能低下症、肝機能障害及び腎異常の既往はなかった。 患者に直ちに 0.9%生理食塩液 80 mL/時、セフトリアキソン 2 g IV、続いて 1 g 1 日 2 回を投与し、さらに Duphalac（ラクツロース）及び Pantocid（pantoprazole）錠を投与した。ストッキングを装着するよう指示され、深部静脈血栓症予防のためアリクストラ（フォンダパリヌ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		クスナトリウム）注 2.5 mg 1 日 1 回皮下投与を開始した。
Day 585*	－	血清ナトリウムは 120.30 mmol/L に改善したが、血清カリウムに変化はなかった（3.1 mmol/L）。
Day 586*	－	SPO_2 低下を伴う息切れが発現したことから ICU に搬送され、頻脈、頻呼吸及び緊張性の腹部膨満が認められた。 挿管され、機械換気が開始された。 Ryle's チューブ挿入時にコーヒー残渣様吐物があった。 機械換気下で 98%の SPO_2 が維持された。胸部に著変なし。
Day 587*	－	食道胃十二指腸内視鏡検査で十二指腸からの green reflux を伴う胃の膨満が認められた。食道と胃に出血部位は確認されなかったが、咽頭びらんが認められた。 血清ナトリウムは 127 mmol/L に改善した。 尿のルーチンの顕微鏡検査と培養から、尿路感染は確認されなかった。プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間は正常で、腹部 X 線検査で大腸ループの膨満が認められた。 患者は低ナトリウム血症を伴う麻痺性イレウスと診断され、セフトリアキソン注 1 g 1 日 2 回及び Magnex（セフォペラゾンナトリウム+スルバクタムナトリウムの配合剤）注 2 g 1 日 2 回の投与が継続された。 抗凝固薬は中止された。 またネオスチグミン注 1 mg/時の点滴も開始した。
Day 588*	－	機械換気と昇圧薬により患者は安定していた。バイタルサイン：体温 37.5°C、脈拍 86 bpm、血圧 130/70 mmHg、呼吸数 20/分、SPO_2 97%（機械換気下）。 血清ナトリウムは 132.8 mmol/L に、血清カリウムは 3.7 mmol/L に改善した。
Day 592*	－	急な高熱（38°C）がみられた。 患者は抜管となった。 バイタルサイン：無熱、脈拍 76 bpm、血圧 150/90 mmHg、呼吸数 22/分、SPO_2 100%（鼻チューブ、酸素流量 4 L）。 全身検査から CVS：S1S2 正常、RS：著変なし、腹部：軟、腸音正常、CNS：意識あり、見当識あり。 気管分泌物の培養検査からクロラムフェニコール、バンコマイシン／テイコプラニン、リネゾリドに感受性で、そのほかの全てには耐性の黄色ブドウ球菌の発育を認めた。
Day 594*	－	血清ナトリウムは 134.4 mmol/L に改善し、血清カリウムは 3.2 mmol/L であった。 以下の治療を行った： ・ネオスチグミン 0.5 mg/時 ・Zienam（イミペネム+シラスタチンナトリウム）注 500 mg IV ・Lesuride 注 25 g IV、8 時間ごと ・Artamine（ペニシラミン）錠 0.1 mg、1 日 2 回 ・Frisium（クロバザム）錠 5 mg、1 日 2 回 ・Syndopa（100+25）錠 1 日 4 回（1-1-1-1） 患者の ICU 入院に伴い、また、全薬物の投与ができなかったことから、そのほかの併用薬は一時中断した（日付不明）。
Day 600*	－	患者は病棟から ICU に搬送された。意識あり、見当識あり、協調的であったが、時折傾眠がみられた。抜管となり、室内空気下で SPO_2 が維持された。 液体を少しずつ飲むことに慣れ始め、車椅子に座って移動した。排便は 1 日に 1～2 回。 抗菌薬を中止し、パーキンソン病の併用を再開した。 バイタルサイン：無熱、脈拍 100 bpm、血圧 140/90 mmHg、呼吸数 16/分、室内気 SPO_2 97%。 全身検査： CNS：傾眠、意識あり、見当識あり、協調的 呼吸器系：伝導音を聴取 CVS：S1S2 正常、雑音なし 腹部：軟、膨満

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		臨床検査で軽度低ナトリウム血症（ナトリウム 133.8 mEq/L）及び軽度低浸透圧（269.2 mosmo/L）が認められた。そのほかの重要な臨床検査値異常は認められなかった。カリウムも正常（4.2 mEq/L）。 そのほかに以下の薬剤が投与されていた。 Lisuride（levosulpiride）注 25 mg 1-1-1 Kesol（カリウム）シロップ 10 mL、1 日 3 回 血糖コントロールのためヒトインスリン Actrapid 注 2-5-6-8
Day 602*	－	血液培養から肺炎桿菌及び大腸菌が、喀痰培養検査から肺炎桿菌が、尿培養検査から大腸菌が同定された。これは全て、コリスチン及びチゲサイクリンに感受性であった。尿培養検査から *Candida albicans* も確認された。 コリスチン注 200 万単位を 3 日間投与した。 パーキンソン病に対してエンタカポン錠 200 mg 1 日 3 回経口投与を再開した。
Day 606*	－	尿検査で、赤血球と白血球を認めた。そのほかの重要な臨床検査値異常は認められなかった。
Day 608*	－	それまで 3 日間は無熱であり、排便があった。 座位で苦痛はなく、室内空気下で良好な両側 air entry を維持していた。 経鼻胃管は挿入したまま、少量の経口栄養を開始した。 バイタルサインは以下のとおり：体温 37.2°C、脈拍 80 bpm、血圧 130/80 mmHg、呼吸数 16/分。 全身検査： CNS：意識あり、意識清明、協調的、十分な見当識あり 呼吸器系：両側 air entry あり、著変なし。 CVS：S1S2 正常。 腹部：軟、膨満が低下 入院中、パーキンソン病薬とは別に IV Magnex（セフォペラゾンナトリウムとスルバクタムナトリウムの配合剤）、メロペネム、コリスチン及び Tegibs（tegaserod）錠も投与されていた。
Day 609*	－	敗血症と麻痺性イレウスが消失し、患者は退院した。 退院時、患者は無熱、バイタルサイン安定で、排便正常であった。腹部膨満又は疼痛はなかった。 腹部膨満のため Tegibs 錠 6 mg 1 日 2 回の経口投与を継続した。 重篤な有害事象は後遺症なく回復した。
Day 621*	－	治験薬投与が開始された。

関連するバイタルサイン：事象経過とともに記載。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する臨床検査データ

Test Name	Date [redacted]								
	Day 584*	Day 585*	Day 586*	Day 587*	Day 588*	Day 593*	Day 594*	Day 600*	Day 606*
Sodium (mmol/L)	116.5 117.2	120.3	121.2	127.2	132.8	135.7	134.4	133.8	
Potassium (mmol/L)	3.10	3.1	3.4	4.2	3.7	3.4 4.1	3.2	4.2	
RBC (x 10^{12}/L)	4.34	4.31			4.14	3.76		4.17	
Hemoglobin (g/dL)	13.9	13			12.6	11.3		12.6	
Hematocrit (%)	40.7	36.2			36.2	33.5		37.7	
MCV (fl)	93.7	84			87.4	89.1		90.4	
MCH (pg)	32	30.2			30.4	30.1		30.2	
MCHC (g/dL)	34.2	35.9			34.8	33.7		33.4	
RDW (%)	12.6	11.8			12.8	12.8		13.1	
MPV (fl)	6.7	9.1			9. 5	9. 3		9.1	
Platelet count (10^9/L)	204	207			254	246		307	
WBC count (x 10^9/L)	10. 5	9. 85			12. 48	8.19		10	

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Date ([redacted])								
	Day 584*	Day 585*	Day 586*	Day 587*	Day 588*	Day 593*	Day 594*	Day 600*	Day 606*
Neutrophils (%)	73	80			88	92		74	
Eosinophils (%)	0	0			0	2%		1%	
Lymphocytes (%)	19	14			8	4		14	
Monocytes (%)	8	6			4	2		11	
Basophils	0	0			0	0		0	
Urine-color	yellow	—	—	—	—	—	—		yellow
Urine-character	hazy	—	—	—	—	—	—		hazy
Urine-specific gravity	1.025	—	—	—	—	—	—		1.020
Urine-pH	5	—	—	—	—	—	—		5
Urine-protein	–	—	—	—	—	—	—		traces
Urine-glucose	+	—	—	—	—	—	—		–
Urine-ketones	+	—	—	—	—	—	—		–
Urine-bilirubin	–	—	—	—	—	—	—		–
Urine-blood	–	—	—	—	—	—	—		++
Urine-urobilinogen	–	—	—	—	—	—	—		–
Urine microscopy-WBC (/hpf)	Occ	—	—	—	—	—	—		4-5
Urine microscopy-RBC (/hpf)	Occ	—	—	—	—	—	—		10-15
Urine microscopy-Epithelial cells, casts, deposits	absent								absent
Urine leucocyte	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urine nitrite	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urinary sodium (mmol/L)	61	—	—	—	—	—	—	—	—
Urinary osmolality (mosm/kg)	525	—	—	—	—	—	—	—	—

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Date ([redacted])								
	Day 584*	Day 585*	Day 586*	Day 587*	Day 588*	Day 593*	Day 594*	Day 600*	Day 606*
BUN (mmol/L)	—	3.21	—	5.71	6.43	4.28	4.28	14	—
Creatinine (μmol/L)	—	70.72	—	79.56	61.88	44.2	53.04	0. 6	—
Random blood glucose (mmol/L)	—	—	—	12.93	—	6.49	—	114	—
Chloride (mmol/L)	—	—	—	102.9	—		—	—	—
PCO_2 (mmol/L)	—	—	—	16.2	—		—	—	—
Anion gap (mmol/L)	—	—	—	12.3				—	—
Osmolality Calculated (mosm/L)	—	—	—	264.4		272.2		269.2	—
calcium (mmol/L)	—	—	—	2.05	—	—	—	—	—
T. protein (g/L)	—	—	—	60	—	—	—	—	—
Albumin (g/L)	—	—	—	34	—	—	—	—	—
Globulin (g/L)	—	—	—	26	—	—	—	—	—
A/G	—	—	—	1.3	—	—	—	—	—
T. bilirubin (μmol/L)	—	—	—	17.1	—	—	—	—	—
SGOT (IU/L)	—	—	—	25	—	—	—		37
SGPT (IU/L)	—	—	—	6	—	—	—		10
Alkaline phosphatase (IU/L)	—	—	—	32	—	—	—	—	—
GGT (IU/L)	—	—	—	22	—	—	—	—	—
Magnesium (mmol/L)	—	—	—	—	1.03	—	—	—	—

そのほかの関連する処置及び所見

Day 587*　、食道胃十二指腸内視鏡検査で十二指腸からの green reflux を伴う胃の膨満が認められた。

腹部 X 線検査で大腸ループ膨満が認められた。

Day 591*　の喀痰培養検査：気管分泌物：グラム染色（一次）、膿細胞：多数。グラム陽性球菌：多数

ZIEHL NEELSEN 染色（AFB）抗酸菌：なし

喀痰培養検査からクロラムフェニコール、バンコマイシン／テイコプラニン、リネゾリドに感受性で、そのほかの全てには耐性の黄色ブドウ球菌の存在を認めた。

Day 600*　、胸部 X 線検査で、大動脈の蛇行なし。胸膜肺実質病変は認めない。

Day 602*　、喀痰培養：グラム染色（一次）、膿細胞：少数、グラム陽性球菌：時折

ZIEHL NEELSEN 染色（AFB）抗酸菌：なし

＊新薬情報提供時に置き換えた。

喀痰培養検査でピペラシリン+タゾバクタム、セフォペラゾン+スルバクタム、イミペネム+メロペネム、netilmicin、アミカシン、チゲサイクリン、コリスチン、シプロフロキサシン/オフロキサシンに感受性で、そのほか全てには耐性の肺炎桿菌が認められた。

Day 602*　、尿培養検査で大腸菌及び *Candida albicans* の存在が認められた。

大腸菌コロニー数：>100,000 コロニー/mL（>100,000 コロニー/mL で重大な細菌尿）。

大腸菌はチゲサイクリン及びコリスチンに感受性があった。

Candida albicans：コロニー数：60,000 コロニー/mL

Day 602*　の血液培養検査で、ピペラシリン+タゾバクタム、セフォペラゾン+スルバクタム、イミペネム+メロペネム、Furoxone、クロラムフェニコール、netilmicin、アミカシン、シプロフロキサシン／オフロキサシン、チゲサイクリン、コリスチン及びセフェピムに感受性を有する肺炎桿菌が認められた。チゲサイクリン及びコリスチンに感受性を有する大腸菌も認められた。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

治験薬開始の約 19 ヶ月後、敗血症、麻痺性イレウス及び低ナトリウム血症が発現した。患者は適切に管理され、重篤な有害事象は消失した。

治験責任医師は当該事象の重症度を中等度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

企業による評価

この[redacted]歳男性のパーキンソン病患者は、19 ヶ月間治験薬を服用していた。発熱と傾眠状態を主訴として入院し、敗血症、麻痺性イレウス及び低ナトリウム血症と診断された。敗血症から、栄養摂取不良と発熱による発汗増加のために電解質失調となった可能性があった。その後、麻痺性イレウスが発現した。試験に無作為化される前に、患者には麻痺性イレウス、腹部敗血症及び低ナトリウム血症の既往があった。そのほか、麻痺性イレウスの関連リスクとして、患者は高齢で、基礎疾患のパーキンソン病があった。適切な抗菌薬及び対症管理に良好に反応した。上述のこと、及び治験薬再開後の再発はなく体調も良かったという事実から、当該事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と推定される。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	背部痛
有害事象の発現日	Day 687*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者。パーキンソン病が既知で、レボドパ-カルビドパ及びロピニロールにより治療されていた。コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。また、背部痛のためにイブプロフェン+アセトアミノフェンが、さらにラベプラゾールも投与されていた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

投与約3ヶ月前*以降、腰部脊柱管狭窄症と診断されていた。

試験中の 投与約3ヶ月後*、患者は腰部脊柱管狭窄症による坐骨神経痛を訴え、これは鎮痛薬と理学療法後に消失した。

その後、投与約6ヶ月後*の規定外来院時、これも腰部脊柱管狭窄症によると考えられる背部痛を報告した。患者は保存的に管理されたが、その後背部痛は重症度の変動を伴って持続した。

Day 651*　、背部痛の悪化によって当院を受診し、重度疼痛のため患者は歩行不能で、補助なしで立つことができなかった。　Day 687*　、腰部脊柱管狭窄症の症状の著明な悪化のため患者は入院した。臨床検査値の著明な異常はなく、　Day 688*　、全身麻酔下の椎弓切除術が施行された。術後、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、軟便、及び初期中耳炎を伴う左耳外耳炎が発現した。

患者は抗菌薬と対症療法薬により適切に管理された。患者は回復し、事象は消失した。

重篤な有害事象は後遺症なく回復し、　Day 703*　が事象消失日とされた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
背部痛	不明
腰部脊柱管狭窄症に伴う左坐骨神経痛	不明
腰部脊柱管狭窄症	不明
腹腔鏡下胆嚢摘出術	不明

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus 125 (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	Parkinson's disease	7 tab	Oral	Day 326* to Day 688*
Syndopa Plus 125		10½ tab	Oral	Day 689* to Day 694*
Syndopa Plus 125		6 tab	Oral	Day 695* to Day 696*
Syndopa Plus 125		7 tab	Oral	Ongoing since Day 697*
Ropinirole		6 mg	Oral	Ongoing since Day 579*
Powergesic (ibuprofen + paracetamol)	Backache	2 tab	Oral	Day 491* to Day 687*
Rabeprazole	Antacid	1 tab	Oral	Day 491* to Day 687*

Visit	Date	Dose Level
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 27*	Dose level 1
016 Week 08	Day 57*	Dose level 1
016 Week 12	Day 77*	Dose level 1
016 Week 18	Day 119*	Dose level 1
016 Week 24	Day 165*	Dose level 1
018 Week 12	Day 248*	Dose level 1
018 Week 24	Day 331*	Dose level 1
018 Week 36	Day 415*	Dose level 1
018 Week 52	Day 527*	Dose level 1
018 Week 64	Day 615*	Dose level 1
018 Week 78	Day 721*	Dose level 1

＊新薬情報提供時に置き換えた。

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	患者は治験薬の服用を開始した。
Day 119*	用量レベル 1	投与約3年前*（MRI 施行日）以降、患者は腰部脊柱管狭窄症を有していた。 Visit 7（　Day 119*　）、患者は　Day 105*　以降の坐骨神経痛（左股関節痛から下肢に放散）を訴えた。理学療法及び経口鎮痛薬が開始され、疼痛は消失した。
Day 199*	用量レベル 1	規定外来院時に再度、　Day 199*　以降の、腰部脊柱管狭窄症によると考えられる背部痛を報告した。背部痛はそれ以降も持続し、変動（重症度の高低）はあったものの保存的に管理された。
Day 651*	用量レベル 1	患者は背部痛の悪化によって当院を受診した。 神経学的検査所見： 筋力：UL、正常。LL、近位グレード 4 で、補助なしでは立てず、重度疼痛のため適切に歩行できなかった。 外科的処置について判断するため、整形外科の診察を受けるよう指示された。腰痛が徐々に悪化し、さらに歩行困難となった。Day 670頃*　、患者は整形外科を受診したが、そのときは補助なしでは数メートルも歩行できなかった。整形外科医は椎弓切除術を指示した。
Day 687*	用量レベル 1	Day 687*　、腰部脊柱管狭窄症の症状の著明な悪化のため患者は入院し、手術待機となった。重要な臨床検査値異常は認められなかった。　Day 688*　、全身麻酔下で椎弓切除術が施行された。術後、経過観察のため内科 ICU に入院となった。 入院中の　Day 688*　以降、以下の投薬が開始された： ・Supacef 注 1.5 g IV、1 日 2 回 ・アミカシン注 500 mg IV、1 日 1 回 ・Razo（ラベプラゾール）注 20 mg IV、1 日 2 回 ・Emeset（オンダンセトロン）注 4 mg IV、1 日 2 回、制吐薬として
入院期間 （　Day 687*　～ Day 703*　）	用量レベル 1	Day 693*　、状態が安定していたことから病棟に移された。 有害事象のためではなくパーキンソン病の変動のため、入院中以下のように抗パーキンソン薬を変更した：　Day 689*　、硬直状態が進み無動となったため、Syndopa Plus 錠 125 mg の用量を 1½錠の 1 日 7 回に増量した。　Day 695*　、troublesome ジスキネジーとなったことから 1 錠の 1 日 6 回に減量した。　Day 697*　以降、運動緩慢となったため 1 錠の 1 日 7 回に再度増量した。 入院中、以下の 4 件の有害事象が報告された： ・　Day 692*　～　Day 701*　の低ナトリウム血症。軽度で、治験薬と「関連なし」と判断された。この有害事象のため患者には食塩摂取量を増やすよう指示された。 ・　Day 694*　～　Day 695*　の軟便。軽度で、治験薬と「関連なし」と判断された。　Day 694*　～　Day 695*　、Vibact（プロバイオティクス）1 カップを 1 日 2 回経口投与し、Day 694*　に Imodium（ロペラミド）2 錠を緊急経口投与した。 ・　Day 692*　以降の低カルシウム血症。治験責任医師は当該事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。　Day 701*　～　Day 703*　、Arachitol（ビタミン D）注 60 万単位 IV 1 日 1 回をカルシウムサプリメントとして投与した。 ・　Day 702*　～　Day 704*　の、初期中耳炎を伴う左耳外耳炎。軽度で、治験薬と「関連なし」と判断された。　Day 702*　～　Day 704*　、アジスロマイシン錠 500 mg 1 日 1 回を経口投与し、　Day 702*　～　Day 708*　、candibiotic（抗菌ステロイド-抗真菌薬）点耳薬を左耳に投与した。 入院中、以下も投薬された： ・　Day 688*　～　Day 695*　。Supacef（セフロキシム）1.5 g IV、1 日 2 回。予防的抗菌薬として。 ・　Day 695*　～　Day 700*　。Forcef CV（セフロキシム ア

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		キセチル及びクラブラン酸カリウム）錠 500 mg、1 日 2 回経口投与。 ・ Day 688* ～ Day 695* 。アミカシン 500 mg IV、1 日 2 回。予防的抗菌薬として。 ・ Day 688* ～ Day 691* 。ラベプラゾール 20 mg IV、1 日 2 回。予防的制酸薬として。 ・ Day 688* ～ Day 690* 。Emset（オンダンセトロン）0.4 mg IV、1 日 2 回。予防的制吐薬として。 ・ Day 689* ～ Day 691* 。Dynapar AQ（ジクロフェナクナトリウム）IV を鎮痛薬として頓用。 ・ Day 691* ～ Day 703* 。Omez FF（オメプラゾール）カプセル 1 日 2 回を予防的制酸薬として経口投与。 ・ Day 693* ～ Day 701* 。クレキサン（エノキサパリン）注 1 日 1 回を深部静脈血栓症（DVT）の予防薬として皮下投与。 ・ Day 694* ～。Critiro パウダー（プロテインサプリメント）小さじ 2 杯 1 日 3 回を、回復を早めるためのプロテインサプリメントとして経口投与。 ・ Day 695* ～。Primical AT 錠（カルシウムサプリメント）1 錠を、カルシウムサプリメントとして 1 日 1 回経口投与。 ・ Day 700* ～ Day 700* 。Deca-Durabolin（nandrolone decanoate）注 25 mg を、回復を早めるため深部筋肉内に緊急投与。 ・ Day 703* 以降、Ecol Plus（ビタミン E 及びタラ肝油）1 錠を、回復を早めるため経口投与。 Day 703* 以降、Omez FF（オメプラゾール）カプセル 1 カップ 1 日 1 回を予防的制酸薬として経口投与。
Day 703*	用量レベル 1	Day 703* 、患者は退院した。 報告された重篤な有害事象の転帰は「後遺症なく回復した重篤な有害事象」で、 Day 703* が消失日であった。
Day 709*	用量レベル 1	Day 709* の電話での問い合わせに対し、患者の妻は、患者の背部痛は今は消失しており、パーキンソン病症状の悪化もなく、左耳漏も消失し、アジスロマイシン錠及び candibiotic 点耳薬を中止したと述べた。新たな愁訴はなく、患者に苦痛はなかった。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ

Day -974* の MRI：L3-4、L4-5 及び L5-S1 でびまん性の椎間板膨隆を伴う変性性腰椎関節障害。これらの全ての椎間板には、後側に巣状の成分が認められた。包膜嚢の測定（L1-2 が 215 mm^2、L2-3 が 225 mm^2、L3-4 が 75 mm^2、L4-5 が 29 mm^2、L5-S1 が 117 mm^2）から、L3-4 と L4-5 での包膜嚢区域性狭窄と、L5-S1 の包膜嚢軽度狭小化が示された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Collection Date	Result	Unit	Low Value	High Value
Urine examination	Day 662*	Within normal limits	Unk	Unk	Unk
Biochemistry	Day 662*	Within normal limits	Unk	Unk	Unk
Coagulation study	Day 662*	Within normal limits	Unk	Unk	Unk
Hematology	Day 662*	Values clinically not significant	Unk	Unk	Unk
2D echo	Day 662*	Good LV systolic function	Unk	Unk	Unk
2D echo	Day 662*	LVFF 60%	Unk	Unk	Unk
Blood glucose level	Day 664*	Within normal limits	Unk	Unk	Unk
HBS AG	Day 688*	Non reactive	Unk	Unk	Unk
HIV	Day 688*	Non reactive	Unk	Unk	Unk
Hemogram	Day 689*	Values clinically not significant	Unk	Unk	Unk
BUN	Day 689*	Within normal limits	Unk	Unk	Unk
Serum creatinine	Day 689*	Within normal limits	Unk	Unk	Unk
Serum electrolyte	Day 689*	Values clinically not significant	Unk	Unk	Unk
x-ray chest	Day 692*	Normal	Unk	Unk	Unk
Serum urea	Day 692*	22	mg/dL	15	40
Serum creatinine	Day 692*	0.6	mg/dL	0.6	1.3
Serum sodium	Day 692*	126	mEq/L	136	145
Serum potassium	Day 692*	3.9	mEq/L	3.5	5.1
Serum chloride	Day 692*	93	mEq/L	98	107
Hemoglobin	Day 692*	11.8	g/dL	14	16
PCV.	Day 692*	35.5	%	40	54
RBC count	Day 692*	4.12	million/mm^3	4.5	6.6
WBC count	Day 692*	11300	/mm^3	4000	11000
Neutrophils	Day 692*	70	%	50	65
Lymphocytes	Day 692*	19	%	20	45
Eosinophils	Day 692*	01	%	1	4
Monocytes	Day 692*	10	%	2	8
Basophils	Day 692*	00	%	0	1
Platelets	Day 692*	3.12	LACS/mm^3	1.5	4.5
Serum calcium	Day 692*	7.6	mg/dL	8.8	10.5
Serum sodium	Day 694*	131	mEq/L	136	145

Test Name	Collection Date	Result	Unit	Low Value	High Value
Serum potassium	Day 694*	4.2	mEq/L	3.5	5.1
Serum chloride	Day 694*	95	mEq/L	98	107
Serum sodium	Day 701*	135	mEq/L	136	145
Serum potassium	Day 701*	4.3	mEq/L	3.5	5.1
Serum chloride	Day 701*	98	mEq/L	98	107

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病及び腰部脊柱管狭窄症が既知で、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。患者は背部痛の悪化によって入院し、重度疼痛のため患者は歩行不能で、補助なしで立つことができなかった。

当該の重篤な有害事象の重症度は重度、治験薬と当該事象との因果関係は「関連なし」と報告された。

企業による評価

患者には、試験参加前からの腰部脊柱管狭窄症によると考えられる背部痛があった。背部痛に対する対症療法は奏効せず、背部痛悪化により患者は入院した。外科的手技及び適切な治療の後、当該事象は後遺症なく回復した。治験薬は中断されなかった。疾患の性質、及び基礎病態として有していた腰部脊柱管狭窄症の外科的手技の後に当該事象が消失したという事実を踏まえ、当社は、報告された有害事象は治験薬と関連なしという、治験責任医師の意見に同意する。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	骨関節炎
有害事象の発現日	Day 609*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者。パーキンソン病が既知であり、虚血性心疾患、異脂肪血症、不眠症、末梢性ニューロパチー、及び左眼の後嚢部混濁を合併しており、薬物アレルギーの既往があった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、018 試験に無作為に割り付けられた。

投与約4年前*以降、両下肢に骨関節炎があった。両膝痛が数年間間欠的に発現し、鎮痛薬が奏効しなかった。

治験薬開始の約 20 ヶ月後、15 日間の両膝痛の増悪を訴えて入院した。蹲踞位をとること、及びベッドから起き上がることが困難であった。診察時、骨関節炎の増悪と診断された。患者は血行動態的に安定していた。ほかの関節に外傷、発熱、再発性感染、又は疼痛の既往はなかった。

全身麻酔下で両膝の関節鏡視下デブリドマンが施行された。術後、患者は良好に回復し、症状は軽快した。退院時、投薬及び大腿四頭筋強化体操が指示された。

患者は関節鏡視下手技の後に改善した。重篤な有害事象は後遺症なく回復し、Day 614* が事象消失日とされた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	3 年前から
虚血性心疾患	投与約4年前*～
異脂肪血症	投与約4年前*～
不眠症	投与約3年前*～

＊新薬情報提供時に置き換えた。

両肢の骨関節炎	投与約4年前*～
末梢性ニューロパチー	投与約3ヶ月前*～
左眼の後嚢部混濁	投与約1ヶ月前*～
薬物アレルギー	不明

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	6 tab	Oral	Since Day 346*
	Pacitane (trihexyphenidyl hydrochloride)	4 mg	Oral	Since Day 484*
	Ropark (ropinirole hydrochloride)	1.5 mg	Oral	Since Day 533*
Ischemic heart disease	Diltiazem	90 mg	Oral	Since Day -1574*
	Metoprolol	100 mg	Oral	Since Day -1574*
Dyslipidemia	Fenofibrate + atorvastatin combination 160 mg	1 tab	Oral	Since Day 429*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -43*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 29*
016 Week 8	Dose level 1	Day 57*
016 Week 12	Dose level 1	Day 84*
016 Week 18	Dose level 1	Day 127*
016 Week 24	Dose level 1	Day 169*
018 Week 00	Dose level 1	Day 169*
018 Week 06	Dose level 1	Day 214*
018 Week 12	Dose level 1	Day 257*
018 Week 18	Dose level 1	Day 302*
018 Week 24	Dose level 1	Day 346*
018 Week 30	Dose level 1	Day 388*
018 Week 36	Dose level 1	Day 427*
018 Week 44	Dose level 1	Day 484*
018 Week 52	Dose level 1	Day 533*
018 Week 58	Dose level 1	Day 576*
018 Week 64	Dose level 1	Day 617*

事象経過

日付	用量レベル	説明
―	―	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
Day 609*	用量レベル 1	患者は 15 日間の両膝痛の増悪を訴えて、地域の病院に入院した。蹲踞位をとること、及びベッドから起き上がることが困難であると訴えた。外傷又は発熱の既往はなかった。ほかの関節に疼痛はなかった。重度の両膝痛が数年間間欠的に発現し、耐え難く、鎮痛薬が奏効しなかった。骨関節炎の前治療には経口薬として Cartisafe Forte（グルコサ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		ミン硫酸塩、ビタミン D3 及び炭酸カルシウムの配合剤）及び外用鎮痛ゲルが用いられた。骨関節炎に対する現行治療又は薬物に対して耐性はみられなかったが、全ての治療にもかかわらず疾患は進行した。再発性感染の既往はなかった。 診察時、以下の所見が認められた。患者は意識あり、見当識あり、無熱。脈拍 82 bpm、血圧 140/80 mmHg。CVS：S1S2 音正常。呼吸器：正常な肺胞呼吸音。胸部に著変なし。PA：腹部は軟で圧痛なし。CNS：焦点性神経障害はなく、全四肢を動かすことができた。ジスキネジーあり。振戦なし。触知可能な腫瘤なし。 膝関節の局所検査で以下の所見を認めた： 膝関節後面と関節ライン。左膝関節の圧痛++。膝関節の運動時疼痛で、左膝関節優位であった。 鎮痛歩行+。遠位の神経血管障害はなかった。
Day 612*	用量レベル 1	麻酔前評価の後、両膝関節の関節鏡視下デブリドマンを施行した。仰臥位で全身麻酔を行い、両膝関節の無菌準備をしてドレープをかけた。 駆血帯のコントロール下で、標準的なポータルを介して左膝関節の関節鏡検査を行った。その結果、大腿骨内側顆全体の重度変性性変化、脛骨内側プラトー全体のグレード II の変化、及び滑膜肥厚が認められた。部分滑膜切除を施行した。徹底した洗浄を行った。ポータルは 3-0 エチロンで閉鎖した。0.25% Sensorcaine 8 cc にデポ・メドロール 80 mg を溶解して右関節腔内に注射した。無菌の圧迫ドレッシングを適用し、駆血帯を外した。右膝関節の関節鏡検査は駆血帯のコントロール下で行った。徹底した洗浄を行った。ポータルは 3-0 エチロンで閉鎖した。無菌の圧迫ドレッシングを適用した。 駆血帯を外した。 麻酔回復は良好であった。遠位の神経血管障害はなかった。
術後期	用量レベル 1	術後、症状は消失した。患者は大腿四頭筋強化体操を開始した。
Day 614*	用量レベル 1	患者は関節鏡視下手技の後に改善した。重篤な有害事象は後遺症なく回復した。退院時には以下が指示された： Ciprobid（シプロフロキサシン）錠 500 mg 1-0-1 食前×1 週間。Mobiride SR（aceclofenac）錠 1-0-1 食後×10 日間。 Pantocid（pantoprazole）錠 40 mg 1-0-1 食前×10 日間 Tovok 錠 1-0-1 食後×10 日間 Becozyme C Forte 錠 1-0-0 食前×10 日間 Angizem（ジルチアゼム）錠 30 mg 1-0-1 Lipicard AV（フェノフィブラート+アトルバスタチン）錠 0-0-1 Syndopa Plus 錠 7AM-10AM-1PM-4PM-7PM-10PM Betaloc（メトプロロール）錠 50 mg 1-0-1 Ropark（ロピニロール）錠 0.5 mg 1-0-1 Pacitane（トリヘキシフェニジル塩酸塩）錠 2 mg 1-0-1 Nialip（ニコチン酸）錠 375 mg ½-0-½ Gabantin（ガバペンチン）錠 300 mg 1-0-1 治験薬 2-0-0 食前

関連するバイタルサイン：事象経過とともに記載。

関連する臨床検査データ：情報入手できず。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過とともに記載。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

[redacted]歳男性患者。パーキンソン病が既知であり、両下肢の骨関節炎、虚血性心疾患、異脂肪血症、不眠症、末梢性ニューロパチー、及び左眼の後嚢部混濁を合併しており、薬物アレルギーの既往があった。治験薬開始の約 20 ヶ月後、両膝痛の増悪を主訴として入院した。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

企業による評価

過去 5 年間の両膝関節の骨関節炎が既知であった本患者では、過去数年間に間欠的な重度の両膝痛が生じ、耐え難く、鎮痛薬が奏効しなかった。関節鏡下手術が施行された。これら全ての症状は治験薬開始のかなり前に発症していたこと、また、おそらく基礎疾患の進行による間欠的な増悪が生じたことといった要因を考慮し、当社は、当該事象と治験薬は「関連なし」という治験責任医師の意見に同意する。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	転倒、顔面損傷、レム睡眠異常、顎の骨折、関節脱臼
有害事象の発現日	Day 199*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

投与約12年前*以降のパーキンソン病、投与約1年7ヶ月前*以降の軽度うつ病が既知の[redacted]歳女性。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験に無作為に割り付けられた。

患者にはほかの重篤な有害事象の既往があった（症例 ID：2008IN000034 として記録）。急性冠動脈症候群が発現し、 Day 96* ～ Day 101* の入院を必要とした。本事象は順調に消失した。

Day 199* 、患者は入院して REM（急速眼球運動）行動障害、すなわち RBD と診断された。

入院時までの既往として、早朝にベッドから転倒し、下唇と顎の持続的な断裂と、両側下顎頭骨折、顎関節脱臼が生じた。この転倒は、患者がベッドから飛び降りた結果であり、押されたと述べていた。過去にも同様のエピソードの既往があった。既往歴を考察したとき、臨床的診断は RBD と一致していた。

対照的に治療され、裂傷は縫合された。 Day 201* 、患者は状態が安定したため退院した。重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病（ステージ 3）	投与約12年前*～
左橈骨骨折と手関節固定	投与約4年前*
軽度うつ病歴	投与約1年7ヶ月前*～
急性冠動脈症候群	投与約3ヶ月後*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa CR (levodopa + carbidopa	2 tab x 1	Oral	Since Day -4404*
	Syndopa Plus (levodopa + carbidopa)	2 tab x 4	Oral	Since Day 96*
	Ropark (ropinirole) 1 mg	1 tab x 3	Oral	Since Day -1188*
	Adcapone (entacapone) 200 mg	1 tab x 2	Oral	Since Day 62*
	Rotigotine (non-ergotamine)	Once a day	Topical	Since Day -266*
Depression	Sertraline 50 mg	1 tab	Oral	Since Day -540*
Supplement	Shelcal (calcium)	1 tab x 2	Oral	Since Day 96*
Prophylaxis of heart disease	Aspirin (acetylsalicylic acid) 150 mg	1 tab	Oral	Since Day 96*
	Clopidogrel 75 mg	1 tab	Oral	Since Day 96*
	Diltiazem 30 mg	1 tab x 3	Oral	Since Day 96*
	Atorvastatin 10 mg	1 tab	Oral	Since Day 96*
	Isosorbide dinitrate 5 mg	1 tab x 4	Oral	Since Day 96*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -54*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 31*	Dose level 1
016 Week 08	Day 61*	Dose level 1
016 Week 12	Day 96*	Dose level 1
016 Week 18	Day 137*	Dose level 1
016 Week 24	Day 180*	Dose level 1
018 Week 00	Day 180*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。
Day 96* ～ Day 101*	用量レベル 1	急性冠動脈症候群が発現し、入院が必要となった。 本事象は順調に消失した。 本事象は症例 No. 2008IN000034 として記録された。
Day 199*	用量レベル 1	入院時の既往として、早朝のベッドからの転倒があった。この転倒は、患者がベッドから飛び出した結果であった。彼女は押されたと述べていた。近親者たちは、同様のエピソードが過去 2 年間に 2 回あったと説明した。 診察時、患者は意識あり、見当識あり、無熱であった。脈拍 80 bpm、血圧 160/100 mmHg。貧血、チアノーゼ、ばち状指、足部浮腫はなかった。頚静脈圧（JVP）の上昇はなかった。 検査：CVS/RS/Abd：著変なし。CNS 振戦+。 局所検査で、顎と下唇の裂創と、下顎領域の圧痛が確認された。 既往歴を考察したとき、臨床的診断は REM（急速眼球運動）行動障害（RBD）と一致していた。 脳と副鼻腔骨窓の CT 検査から、両側下顎頭骨折と顎関節脱臼が確認された。患者は全歯欠損者であったため、矯正歯科医と顎顔面外科医の意見によれば外科的修復は不要であった。治療には TT、鎮痛薬、経口抗菌薬の注射のほか、抗パーキンソン薬、潰瘍治療薬、Sorbitrate

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		錠、及び Dilzem（ジルチアゼム塩酸塩）錠、Preva A（クロピドグレル）錠が用いられ、その後は順調で、経口栄養が可能であり、疼痛は軽減した。
Day 201*		状態が安定したため、以下が処方されて患者は退院した： Cepodem（セフポドキシム プロキセチル）錠 200 mg 1-0-1×5 日間。 Ropark（ロピニロール）錠 1 mg 1-1-1 Adcapone（エンタカポン）錠 200 mg 1-0-1 Syndopa Plus（レボドパ+カルビドパ）錠 1-1-1-1 Avas（アトルバスタチン）錠 10 mg 0-0-1 Preva A（クロピドグレル）錠 75 mg 1-0-0 Dilzem（ジルチアゼム塩酸塩）錠 30 mg 1-1-1 Sorbitrate 錠 5 mg 1-1-1-1 アスピリン（アセチルサリチル酸）錠 150 mg 0-1-0 Shelcal 錠 500 mg 1-0-1 Syndopa CR（レボドパ+カルビドパ）錠 0-0-1 創部ドレッシング

関連するバイタルサイン及び臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：脳と副鼻腔の CT 検査から、両側下顎頭骨折と顎関節脱臼が確認された。

医学的評価

投与約12年前*以降のパーキンソン病、投与約1年7ヶ月前*以降の軽度うつ病が既知の [redacted] 歳女性。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、試験に無作為に割り付けられた。

治験薬開始の約 6.5 ヶ月後、入院時までの既往としてベッドから転倒し、下唇と顎の断裂と、両側下顎頭骨折、顎関節脱臼が生じた。患者は REM（急速眼球運動）行動障害、すなわち RBD と診断された。事象は適切に管理され、重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

当該の重篤な有害事象の重症度は重度、治験薬と当該事象との因果関係は「関連なし」と報告された。

企業による評価

患者は睡眠中にベッドから転倒し、下顎骨の骨折が生じた。過去 2 年間にも 2 回、同様のエピソードの既往があった。以前と今回のエピソードを考慮し、患者は REM（急速眼球運動）睡眠行動障害と臨床的に診断された。

そのほかの転倒に至る可能性がある、重要な医学的障害はなかった。したがって、患者の転倒及びその後の骨折は、基礎病態として有する REM 行動障害のためであり、治験薬とは「多分関連なし」と考えられた。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象（入院）／ADO
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	喘息、呼吸不全
有害事象の発現日	Day 216*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床概要

[redacted]歳男性患者。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパの配合剤及び procyclidine hydrochloride が投与されていた。喘息性も既知であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

試験開始の約 7 ヶ月後、喘鳴増悪を伴う気管支喘息の増悪が発現し、入院が必要となった。抗菌薬、ステロイド剤及び気管支拡張薬で治療された。傾眠状態により CO_2 ナルコーシスが発現したことから、換気補助も必要とした。

換気補助とそのほかの内科治療により、患者の感覚器は改善し、$PaCO_2$ レベルは当初の 70 mmHg から 47 mmHg に低下した。患者は徐々に改善し、自発呼吸を開始し、運動・通院が可能となった。

治験責任医師によれば、当該事象について唯一明らかな直接的な増悪因子は、寒冷曝露であった。以前に発熱、咳嗽、喀出はみられなかった。

患者は追跡不能となり、そのために試験が中止された。　Day 435*　が中止日であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
喘息性	不明

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg) combination	1/4 tab x 4	Oral	Since Day -145以後*
	Modin (procyclidine hydrochloride) 2.5 mg	1 tab x 3	Oral	Since Day -145以後*
	Adcapone (entacapone) 200 mg	1 tab x 4	Oral	From Day -242* to Day -201*
	Amantadine 100 mg	1 tab x 3	Oral	From Day -242* to Day -201*
	Pacitane (trihexyphenidyl) 2 mg	1 tab x 3 (1-1-1/2)	Oral	From Day -242* to Day -170*
	Mocript (bromocriptine) 2.5 mg	1 tab x 3 (1/2-1/2-1)	Oral	From Day -242* to Day -170*
Asthma	Asthalin (salbutamol)	Inhaler	Inhalation	From unknown up to present

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -63*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 28*	Dose level 1
016 Week 08	Day 58*	Dose level 1
016 Week 12	Day 92*	Dose level 1
016 Week 18	Day 138*	Dose level 1
016 Week 24	Day 180*	Dose level 1
018 Week 00	Day 180*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

－	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。
Day 216*	用量レベル 1	患者は入院となった。
Day 218*	用量レベル 1	患者の娘から治験責任医師に対し、患者には 2 日間の呼吸困難と喘鳴増悪が認められ、その後で地域の病院に入院し、非経口薬が開始されたと伝えられた。
入院中 （ Day 218* ～ Day 235* ）	用量レベル 1	傾眠状態を伴う CO_2 ナルコーシスが発現し、それに対して換気補助が必要となり、抗菌薬（セフタジジム注 1 g IV 1 日 2 回、アミカシン注 375 mg IV 1 日 2 回）、deriphylline 注 100 mg IV 6 時間ごと、及びヒドロコルチゾン注 100 mg IV 6 時間ごとによる治療が開始された。 換気補助、気管支拡張薬及び抗菌薬により、患者の感覚器は改善し、$PaCO_2$ レベルは当初の 70 mmHg から 47 mmHg に低下した。患者の体調は改善し、意識あり、意識清明、指示に従うことができ、神経障害はなかった。人工呼吸器から徐々に離脱することが計画された。
Day 235*	用量レベル 1	患者は以下が処方されて退院した。 ・Tiomate インヘラー（チオトロピウム臭化物+ホルモテロールフマル酸塩）2 吸入 1 日 1 回 ・Seroflo インヘラー（almeterol+フルチカゾンプロピオン酸エステル）2 吸入 1 日 2 回 ・Deriphylline Retard 錠 300 mg 1 錠 1 日 1 回 ・L-cin（レボフロキサシン）錠 500 mg、1 日 1 回 ・セチリジン錠 1 錠 1 日 2 回
自宅で服用	用量レベル 1	患者の状態は良好で、後遺症はなかった。患者は完全に改善し、自発呼吸を開始し、運動・通院が可能となった。
Day 435*	NA	IVRS を介して患者は試験を中止し、中止の理由は「追跡不能」と記述された。 Day 435* が中止日であった。

関連するバイタルサイン：詳細を入手できず。

そのほかの関連する処置及び所見：詳細を入手できず。

医学的評価

[redacted]歳男性患者。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパの配合剤及び procyclidine hydrochloride が投与されていた。喘息性も既知であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

試験開始の約 7.5 ヶ月後、喘鳴増悪を伴う気管支喘息の増悪が発現し、入院が必要となった。

治験責任医師は当該事象の重症度を軽度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

企業による評価

治験薬開始後 7 ヶ月の時点で事象が発現した。患者には、長年の喘息性が既知で、同様の期間、気管支拡張薬を吸入していた。寒冷曝露が、基礎病態として有していた気管支喘息の増悪を引き起こし、呼吸困難及び喘鳴増悪により呼吸不全に至った可能性があった。上記のことから、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられた。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象
投与群	safinamide 100 mg/日

＊新薬情報提供時に置き換えた。

有害事象の記述	大腿骨骨折、転倒
有害事象の発現日	Day 220*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、パーキンソン病に対しレボドパ+カルビドパの配合剤、ロピニロール及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

患者が軽い事故にあり、患者が正しく座る前に運転手が車を動かしたため、小さい表在性損傷を受傷した。このためクリニックを受診し、消毒ドレッシングで処置された。その場で彼は階段を見ずに振り返ったため、誤って階段から落ち、左大腿骨近位部骨折となった。そのために入院した。事故当時、浮動性めまい、めまい感又は低血圧の既往はなく、過去に同様のエピソードもなかった。入院中、骨盤の X 線検査及び左大腿骨近位部の X 線検査を施行し、その結果それぞれ左大腿骨頚部の関節内骨折及び左大腿骨頚部の骨頭下骨折が確認された。　Day 221*　、切断術及び骨移植と合わせた左大腿骨頚部の半置換術が麻酔下で施行された。患者は輸液、IV 抗菌薬、トラマドール注、ラニチジン注、Stamlobeta（アテノロール+アムロジピン）錠及び pantoprazole 錠により治療された。術後期は順調であった。理学療法が行われた。　Day 226*　、状態が安定したため退院し、以下の治療が指示された。1）Sefdin（セフジニル）錠 300 mg、1 錠 1 日 2 回×1 週間、2）Tramazac（トラマドール）錠、1 錠 1 日 2 回×1 週間、3）Pantocid（pantoprazole）錠 40 mg、1 錠 1 日 1 回×1 週間、4）Becosule（ビタミン B 群）錠、1 錠 1 日 1 回×1 週間。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
左上肢振戦	投与前～
左下肢振戦	投与前～
左上肢に起始する緩慢さ及びこわばり感	投与前～
左下肢の緩慢さ及びこわばり感	投与前～
労作時の緩慢さ	投与前～
日常生活動作の変化、仮面様顔貌	投与前～
会話の減少	投与前～～

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus (levodopa + carbidopa)	Parkinson's disease	4 tab	Oral	Since Day -102*
Ropinirole		1.5 mg	Oral	Since Day -102*
Trihexyphenidyl		6 mg	Oral	Since Day -102*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -35*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Study 016 Week 4	Day 29*	Dose level 1
Study 016 Week 8	Day 58*	Dose level 1
Study 016 Week 12	Day 87*	Dose level 1
Study 016 Week 18	Day 130*	Dose level 1
Study 016 Week 24	Day 175*	Dose level 1
Study 018 Week 00	Day 175*	Dose level 1
Study 018 Week 06	Day 213*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day 220*	用量レベル 1	階段から誤って落ちたことで入院した。
Day 220* ～ Day 226*	用量レベル 1	入院中の Day 220* 、骨盤の X 線検査及び左大腿骨近位部の X 線検査を施行し、その結果それぞれ左大腿骨頚部の関節内骨折及び左大腿骨頚部の骨頭下骨折が確認された。 Day 221* 、切断術及び骨移植と合わせた左大腿骨頚部の半置換術が麻酔下で施行された。 入院中、患者は輸液、IV 抗菌薬（抗菌薬の詳細不明）、Tramazac（トラマドール）注、Rantac（ラニチジン）注、Stamlobeta（アテノロール+アムロジピン）錠及び Pantocid（pantoprazole）錠により治療された。 術後期は順調であった。理学療法が行われた。
Day 226*	用量レベル 1	患者の状態は安定していた。 重篤な有害事象は後遺症なく回復した。 患者は退院した。 患者にはセフジニル、トラマドール、pantoprazole 及びビタミン B 群の服用が指示された。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、パーキンソン病に対しレボドパ+カルビドパの配合剤、ロピニロール及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

患者は誤って階段から落ち、左大腿骨頚部の関節内骨折及び骨頭下骨折に至った。事故当時、浮動性めまい、めまい感又は低血圧の既往はなく、過去に同様のエピソードもなかった。切断術及び骨移植と合わせた左大腿骨頚部の半置換術が麻酔下で施行された。術後期の経過は順調で、重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

企業による評価

患者には、転倒に至るおそれがある浮動性めまい、めまい感又は低血圧の既往はなかった。したがって大腿骨頚部骨折は偶発的な転倒によるものであった。このことから、当該事象は治験薬と「関連なし」と考えられた。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	皮膚潰瘍
有害事象の発現日	Day 640*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びプラミペキソールが投与されていた。患者には高血圧及び糖尿病の既往があり、併用薬としてアムロジピン、アテノロール、メトプロロール、及び Human Mixtard 注が投与されていた。コア試験完了後、継続投与試験（018 試験）に移行した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は治験薬の服用を開始した。

Day 640*　、患者は左母趾の栄養障害性潰瘍のため入院した。入院後、局所麻酔下で外科的手技（創部清浄）が施行された。術前の空腹時血糖及び食後血糖値はそれぞれ 125 mg/dL 及び 135 mg/dL であった。術前と術後に必要な抗菌薬投与及び対症療法を行った。

重篤な有害事象は後遺症なく回復し、　Day 672*　が事象消失日とされた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
高血圧	投与約15年前* ～
糖尿病	投与約15年前* ～

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	5 tab	Oral	Day -2251* to Day 395*
	Syndopa plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	3 tab	Oral	Since Day 395*
	Syndopa CR (levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg)	3 tab	Oral	Day -2251* to Day 334*
	Syndopa CR (levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg)	2 tab	Oral	Since Day 334*
	Pramipexole 0.125 mg	3 tab	Oral	Since Day 551*
Hypertension	Stamlobeta(amlodipine 5 mg + atenolol 50 mg)	1 tab	Oral	Day -5598* to Day 500*
	Metoprolol 25 mg	50 mg	Oral	Since Day 500*
Cardioprotective	Ecosprin (acetylsalicylic acid) 150 mg	150 mg	Oral	Since Day 499*
Diabetes mellitus	Human Mixtard (30/70) injection	25 U + 20 U	Subcutaneous	Since Day -5598* (the dose was reduced to 8 + 4 U from Day 640* to Day 642*)

Study Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -81*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 27*
Unscheduled	Dose level 1	Day 29*
016 Week 8	Dose level 1	Day 68*
016 Week 12	Dose level 1	Day 96*
016 Week 18	Dose level 1	Day 138*
016 Week 24	Dose level 1	Day 181*
018 Week 00	Dose level 1	Day 181*
018 Week 06	Dose level 1	Day 194*
Unscheduled	Dose level 1	Day 223*
018-Week 12	Dose level 1	Day 267*
018-Week 18	Dose level 1	Day 309*
Unscheduled	Dose level 1	Day 311*

Study Visit	Dose Level	Date
018 Week 24	Dose level 1	Day 352*
018 Week 30	Dose level 1	Day 379*
018 Week 36	Dose level 1	Day 438*
Unscheduled	Dose level 1	Day 494*
018 Week 52	Dose level 1	Day 551*
018 Week 58	Dose level 1	Day 596*
018 Week 64	Dose level 1	Day 634*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

事象経過

日付	用量レベル	説明
		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 640*	用量レベル 1	左母趾の栄養障害性潰瘍のため、患者は地域の病院に入院した。外科的手技（創部清浄）が局所麻酔下で施行された。術前血糖値測定は、病院の検査室職員により血糖測定器で行われた。患者によれば空腹時血糖は 125 mg/dL、食後血糖は 135 mg/dL であった。 術前に以下の薬物が投与された： 1. オーグメンチン（アモキシシリン+クラブラン酸）注 1 g IV 2. Metrogyl（メトロニダゾール）注 500 mg IV 3. インスリン 30/70 注 8 U-4 U SC 4. Rantac（ラニチジン）注
術後期	用量レベル 1	術後は以下の薬物が処方された 1. オーグメンチン（アモキシシリン+クラブラン酸）錠 625 mg、1 日 2 回 2. Cytix（モサプリドクエン酸塩）錠 20 mg、1 日 2 回（食前） 3. Nuroday（マルチビタミン剤）錠 1 日 1 回 4. Digene Plus（制酸薬）錠 1 日 2 回 5. Inflapen（イブプロフェン）錠 SOS 6. インスリン 30/70（25 U – 20 U）注 SC 7. Storvas（アトルバスタチン）錠 20 mg HS 8. セロケン XL（メトプロロール）錠 2.5 mg、1 日 1 回 9. Imdur（5-一硝酸イソソルビド）錠 30 mg、1 日 2 回 10. トラマドール錠 30 mg、1 日 2 回 11. Betadine（ポビドンヨード）液のドレッシング、毎日交換 報告された重篤な有害事象の転帰は、 Day 672* に後遺症なく回復、であった。

関連するバイタルサイン：情報入手できず。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する臨床検査データ

Test Name	Collection Date	Result
Serum creatinine	Day 640*	1 mg/dL
Blood urea nitrogen	Day 640*	8 mg/dL
HIV – spot	Day 640*	Nonreactive
HBsAg – spot	Day 640*	Nonreactive
Urine appearance	Day 640*	Clear
Urine albumin	Day 640*	Nil
Urine sugar	Day 640*	Nil
Urine epithelial cells	Day 640*	0 – 2/hpf
Urine pus cells	Day 640*	2 – 3/hpf
Urine cast	Day 640*	Nil
Urine crystals	Day 640*	Nil
Urine RBC	Day 640*	Nil
Urine – any other	Day 640*	Nil
WBC	Day 640*	6.8 x 10^9/L
Lymphocytes	Day 640*	1.1 x 10^9/L
Monocytes	Day 640*	0.4 x 10^9/L
Granulocytes	Day 640*	5.3 x 10^9/L
Lymphocytes	Day 640*	15.7%
Monocytes	Day 640*	5.8%
Granulocytes	Day 640*	78.5%
Hemoglobin	Day 640*	12.9 g/dL
RBC	Day 640*	4.62 x 10^{12}/L
Hematocrit	Day 640*	38.9%
MCV	Day 640*	84.2 fl
MCH	Day 640*	27.9 pg
MCHC	Day 640*	33.1 g/dL
RDW – CV	Day 640*	13.9%
RDW – SD	Day 640*	45.9 fl
Platelets	Day 640*	82 x 10^9/L

Test Name	Collection Date	Result
PDW	Day 640*	16.6
PCT	Day 640*	0.106%

そのほかの関連する処置及び所見：詳細を入手できず。

医学的評価

パーキンソン病、高血圧及び糖尿病が既知の [redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。治験薬開始の約 2 年後、左母趾に栄養障害性潰瘍が発現し、それに対して局所麻酔下で創部清浄が行われた。重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験責任医師は当該事象の重症度を軽度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

企業による評価

糖尿病と高血圧を有するこの[redacted]歳男性患者は、パーキンソン病に対する治験薬開始の約 2 年後に発現した左母趾の栄養障害性潰瘍の管理のため入院した。患者にはインスリンが投与されていたが、試験中の血糖コントロールは不良であった。治験薬は中断されず、適切な創部清浄、抗菌薬投与及び対症療法後に事象は消失した。糖尿病患者では、特に長期にわたり血糖コントロールが不良の場合に下肢の栄養障害性病変が高頻度で認められることから、本患者の左母趾の栄養障害性潰瘍は、血糖コントロール不良の長期糖尿病の後遺症と考えられた。これら全ての要素を踏まえ、当社は、当該事象は治験薬と「関連なし」という治験責任医師の意見に同意する。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	白内障（治験開始時の右眼白内障の悪化）
有害事象の発現日	Day 527*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。高血圧の既往歴があり、併用薬としてエナラプリルが投与されていた。コア試験完了後、継続投与試験（018 試験）に移行した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は治験薬の服用を開始した。

スクリーニング時、患者の右眼には未熟な老人性白内障があり、試験中に成熟白内障に進行した。Day 527*　、患者は入院し、　Day 528*　、後嚢眼内インプラントによる白内障手術を施行した。　Day 529*　、適切な指示が与えられて患者は退院した。患者に糖尿病の既往歴なし。Day 549*　、重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
高血圧	投与約4年前* ～

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg	3 tab	Oral	From Day -2457* to Day 293*
	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg	¾ tab x 3 times	Oral	From Day 294* to Day 555*
	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg	4 tab	Oral	Since Day 556*
	Trihexyphenidyl hydrochloride	6 mg	Oral	Since Day -2457*
Hypertension	Enalapril	10 mg	Oral	Since Day -1362*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -56*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 29*
016 Week 08	Dose level 1	Day 60*
016 Week 12	Dose level 1	Day 92*
016 Week 18	Dose level 1	Day 135*
016 Week 24	Dose level 1	Day 177*
018 Week 00	Dose level 1	Day 177*
Unscheduled	Dose level 1	Day 219*
018 Week 06	Dose level 1	Day 263*
Unscheduled	Dose level 1	Day 293*
018 Week 12	Dose level 1	Day 351*
Unscheduled	Dose level 1	Day 394*
018 Week 36	Dose level 1	Day 436*
Unscheduled	Dose level 1	Day 494*

事象経過

日付	用量レベル	説明
—	—	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day -52*	用量レベル 1	右眼に未熟な老人性白内障が認められた。右眼視力は 20/40 であった。
Day 117*	用量レベル 1	1 メートル離れたところから指を数えることができず、未熟な白内障は成熟白内障に進行した。
Day 527*	用量レベル 1	患者は右眼白内障手術のため入院した。
Day 528*	用量レベル 1	後嚢眼内インプラントによる小切開白内障手術が施行された。術前又は術中に白内障に対する治療薬は投与されなかった。
Day 529*	用量レベル 1	患者は退院した。退院時に以下の薬物が指示された：オフロキサシン+デキサメタゾン点眼薬 1 日 8 回、オフロキサシン 0.3%w/v、デキサメタゾン 0.1%w/v、ベンザルコニウム塩酸塩溶液 0.2%w/v。
Day 549*	用量レベル 1	重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

関連するバイタルサイン：情報入手できず。

関連する臨床検査データ

検査名	収集日	結果
随時血糖値	Day 527*	102 mg/dL

そのほかの関連する処置及び所見：詳細を入手できず。

医学的評価

パーキンソン病が既知で高血圧を有する[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。スクリーニング時、患者の右眼には未熟白内障があり、無作為化の約 1 年半後の治験薬投与期間中に成熟白内障に進行した。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。