企業による評価

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った。白内障の進行は疾患の自然経過と考えられた。この疾患の性質を踏まえ、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	発熱、胃腸炎
有害事象の発現日	Day 250*

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

患者にはパーキンソン病、糖尿病及び高トリグリセリド血症が既知であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験に無作為に割り付けられた。

Day 250*　、患者は発熱を伴う胃腸炎のため入院し、支持療法（輸液及び抗菌薬）が行われた後、重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

治験薬は 3 日間中断され、その後に再開された。治験薬再開後に胃腸炎は再発しなかった。

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
糖尿病	－
高トリグリセリド血症	－

＊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)	1 tab x 3	Oral	Since Day -1245*
	Ropinirole tablet 2 mg	1 tab x 3	Oral	Since Day -1245*
Diabetes mellitus	Glibenclamide tablet 2.5 mg	1 tab	Oral	Since Day -1792*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -63*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 32*	Dose level 1
016 Week 08	Day 57*	Dose level 1
016 Week 12	Day 93*	Dose level 1
016 Week 18	Day 127*	Dose level 1
016 Week 24	Day 195*	Dose level 1
018 Week 00	Day 195*	Dose level 1
Unscheduled	Day 227*	Dose level 1
018 Week 18	Day 300*	Dose level 1

事象経過

治験週	1 日量	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 250*	治験薬は中止された	発熱及び胃腸炎が発現し、そのために患者は入院した。輸液と抗菌薬による支持療法が行われた。 患者に類似のエピソードの既往はなく、悪心、嘔吐、腹痛又は血便の既往はなかった。 患者にはパーキンソン病薬及び治験薬の両方を中止するよう指示した。
Day 253*	治験薬を再開した	治験薬とほかのパーキンソン病薬が再開された。 治験薬再開後に胃腸炎は再発しなかった。
Day 255*		患者は退院したが、重篤な有害事象は、回復したが後遺症ありであった。
Day 300*		試験 018 の Visit 2 に患者は来院し、血液及び尿検体が採取された。報告された随時血糖値は 276 mg/dL で、血中トリグリセリドは 784 mg/dL であった。 治験責任医師の報告によれば、これらの数値にベースラインからの重大な悪化はなかったが、患者には循環器科医を受診するよう指示した。

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

患者にはパーキンソン病、糖尿病及び高トリグリセリド血症が既知であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、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。

Day 250*　、患者は発熱を伴う胃腸炎のため入院し、支持療法（輸液及び抗菌薬）が行われた後、重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

治験責任医師は重篤な有害事象の転帰を、「軽度」と報告した。

治験責任医師は当初、当該事象と治験薬の因果関係を「不明」と判断したが、再考の後、最終的には「関連なし」とした。

企業による評価

治験薬投与開始の約 8 ヶ月後、発熱と胃腸炎が発現した。胃腸炎のエピソードは発熱と関連し、また抗菌薬治療後に消失したことから、これには感染性の原因があると考えられた。また、事象は短期間であり、治験薬再開後に再発しなかった。上記のことから、発熱を伴う胃腸炎の事象は治験薬と「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 50 mg/日
有害事象の記述	糖尿病性足病変
有害事象の発現日	Day 501*

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高血圧と糖尿病を有する [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 501*　、右母趾の疼痛及び毛細管性出血を訴え外科に入院した。糖尿病性足病変による蜂巣炎及び壊疽と診断された。　Day 505*　、右母趾切断術が施行された。入院中、患者は抗菌薬、鎮痛薬及び輸液により治療された。

Day 510*　、患者は退院し、重篤な有害事象は、回復したが後遺症ありであった。

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5年前*～
糖尿病	投与約10年前*～
高血圧	投与約5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	Not available	—	—	—
Diabetes	Glycegen-M (glipizide + metformin) 500 mg	1500 mg	Oral	Since Day 55*
	Human Mixtard Insulin injection 30 units	60 units	Subcutaneous	Since Day 175*
	Glimepiride 1 mg	1 mg	Oral	Day 84* to Day 175*
Hypertension	Enalapril 5 mg	5 mg	Oral	Since Day -180*
Dyslipidemia	Atorvastatin 10 mg	10 mg	Oral	Day -151* to Day 175*
Anemia	Dexorange Syrup(iron, folic acid, vitamin B12 formulation) 10 mL	20 mL	Oral	Since Day -151*

Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -47*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 28*
016 Week 08	Dose level 1	Day 54*
016 Week 12	Dose level 1	Day 83*
016 Week 18	Dose level 1	Day 127*
016 Week 24	Dose level 1	Day 173*
018 Week 00	Dose level 1	Day 173*
018 Week 06	Dose level 1	Day 214*
018 Week 12	Dose level 1	Day 256*
018 Week 18	Dose level 1	Day 298*
018 Week 24	Dose level 1	Day 341*
018 Week 30	Dose level 1	Day 382*
018 Week 36	Dose level 1	Day 424*
018 Week 44	Dose level 1	Day 481*

事象経過

治験週	1 日量	説明
		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 501*	用量レベル 1	患者は右母趾の疼痛及び毛細管性出血を訴え外科に入院した。 糖尿病性足病変による蜂巣炎及び壊疽と診断された。 臨床検査でヘモグロビン A1c（HbA1c）は 8.3%であった。
Day 502*	用量レベル 1	右足の X 線検査の AP 像及び斜位像で、動脈石灰化が確認された。右下肢動脈系のドプラ検査から、足背動脈及び後脛骨動脈遠位の亜完全閉塞、並びに中間及び下方の前脛骨動脈及び後脛骨動脈近位の部分閉塞が確認された。 空腹時血糖値は 158 mg/dL であった。
Day 505*	用量レベル 1	右母趾の切断が施行された。
	用量レベル 1	入院中、患者は治験薬を継続しており、以下の治療が行われた： ・セフロキシム+クラブラン酸（1.5 g）注 1 日 2 回 ・オフロキサシン注 400 mg、1 日 1 回 ・トラマドール注 50 mg 1 日 2 回+IV 輸液。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 510*	用量レベル 1	患者は退院し、以下の薬物の服用が指示された： ・Zadocef（セフロキシム+クラブラン酸）錠 200 mg、1 日 2 回 ・Zanocin（オフロキサシン）錠 200 mg、1 日 2 回 ・TRD-contin（トラマドール）錠 1 日 1 回 ・創部を 2 日に 1 回ドレッシング交換 報告された重篤な有害事象の転帰は、回復したが後遺症ありであった。

関連する臨床検査データ

Test Name	Collection Date	Result
Hemoglobin	Day 501*	10.6%
Hematocrit	Day 501*	31%
Red blood cells	Day 501*	3.5 million/mm^3
White blood cells	Day 501*	10,300 /mm^3
Platelets count	Day 501*	2.9 Lacs/mm^3
Blood group	Day 501*	A Rh+
Bleeding time	Day 501*	2 min
Clotting time	Day 501*	4 min
HIV	Day 501*	Nonreactive
HBsAg	Day 501*	Negative
Complete urine analysis	Day 501*	Negative
HBA1C	Day 501*	8.3%
Sodium	Day 501*	142 mEq/L
Potassium	Day 501*	5.6 mEq/L
Chloride	Day 501*	10.2 mEq/L
Fasting blood sugar	Day 501*	158 mg/dL

そのほかの関連する処置及び所見：

Day 502*　　：

右足の X 線検査の AP 像及び斜位像で、動脈石灰化が確認された。

左足関節の X 線像は正常であった。

右下肢動脈系のドプラ検査から、足背動脈及び後脛骨動脈遠位の亜完全閉塞、並びに中間及び下方の前脛骨動脈及び後脛骨動脈近位の部分閉塞が確認された。

医学的評価

パーキンソン病が既知で高血圧と糖尿病を有する[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。

治験薬開始の約 17 ヶ月後、糖尿病性足病変による蜂巣炎及び壊疽が発現した。

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。

企業による評価

過去 20 年来の糖尿病が既知の患者に、右母趾の糖尿病性足病変の壊死に対する手術が行われた。長期間持続した糖尿病と血糖コントロール不良が、患者の糖尿病性足病変を引き起こした可能性があることを考え、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した。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象-ADO（入院）
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	ジストニー、パーキンソン病
有害事象の発現日	Day 229*

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、患者は試験に無作為に割り付けられた。

試験開始の約 7 ヶ月後、患者は 1 ヶ月間の、下肢と頚部両方が優位である off 時間（ジスキネジー及びジストニー）の延長及び睡眠障害を報告した。これらの症状は午後と夜間に著明であったが、on 時と off 時のいずれも投薬と時間的に関係していなかった。レボドパとカルビドパの用量を調節し、睡眠障害のためクロナゼパム錠 0.5 mg を上乗せした。患者はその後 2 日間、調子がよかった。3 日目に症状が再発し、off 時間の延長、全身のこわばり感、運動緩慢と振戦が認められた。患者はこれが治験薬に起因すると考えていたため、患者には 2 日間治験薬を中断するよう指示した。患者は改善せず、治験薬の再開を望まなかった。治験薬中止の約 1 週間後、患者は事象の増悪を報告し、その後入院した。さらなる用量調節を行い、4 日後に患者は退院した。退院時、患者のジストニー、振戦及び運動緩慢は消失し、患者は動き、自身で日常生活をすることができた。

Day 242*　、患者は試験の継続を希望せずに同意を撤回したことから、試験中止となった。

＊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

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa CR (levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg)	Parkinson's disease	5 tab (1 tab x 5)	Oral	From Day -44* to Day 215*
Syndopa 275 (levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg)		4 tab (1 tab x 4)	Oral	From Day 215* to Day 229* (frequency changed during hospitalization as per clinical summary)
Trihexyphenidyl 2 mg		2 tab (1 tab x 2)	Oral	From Day 229* to Day 230* (frequency changed during hospitalization as per clinical summary)
Clonazepam 0.5 mg		1 tab (1 tab x 1)	Oral	From Day 215* to Day 229*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -80*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 29*	Dose level 1
016 Week 08	Day 61*	Dose level 1
016 Week 12	Day 89*	Dose level 1
016 Week 18	Day 131*	Dose level 1
016 Week 24	Day 166*	Dose level 1
018 Week 00	Day 166*	Dose level 1
018 Week 06	Day 208*	Dose level 1
018 unscheduled	Day 242*	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（治験薬は用量レベル 1 で開始された）。
Day 215*	用量レベル 1	患者は 1 ヶ月間の、睡眠障害、並びに下肢と頚部両方が優位であるジスキネジー及びジストニーを報告した。これらの症状は午後と夜間に著明であったが、on 時と off 時のいずれも治験薬と時間的に関係していなかった。 Syndopa CR 錠 1 日 5 回投与を、Syndopa 275 mg 錠 1 日 4 回に変更した。 睡眠障害に対しクロナゼパム錠 0.5 mg 1 錠を夜投与に上乗せした。
Day 218*	用量レベル 1	症状が再発し、off 時間の延長、全身のこわばり感、運動緩慢と振戦が認められた。
Day 221*	治験薬を中止した。	患者には 2 日間治験薬を中断するよう指示した。 患者は改善しなかったが、治験薬の再開を望まなかった。
Day 229*	NA	患者は、事象の悪化は 2 日間継続したと報告した。有害事象の発現前に、患者は既に治験薬を中止していた。 Day 229* 、治験責任医師は用量調節を行った。 Syndopa 錠 275 mg 1 日 4 回を、1 錠 1 日 3 回と½錠 1 日 3 回に増量した。 クロナゼパム錠 0.5 mg を中止した。 夜投与にゾルピデム錠 10 mg ½錠を上乗せした。
Day 230*	NA	アマンタジン錠 100 mg を朝投与として追加した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		トリヘキシフェニジル錠を 1 日 3 回に増量した。
Day 231*	NA	Syndopa 錠 275 mg の投与頻度を調節し、1 錠 1 日 3 回と½錠 1 日 4 回に増量した。 さらに、必要に応じて夜に 1 錠追加して服用してもよいと指示した。
Day 233*	NA	重篤な有害事象は後遺症なく回復した。患者のジストニー、振戦及び運動緩慢は消失し、患者は動き、自身で日常生活をすることができた。患者は退院した。 退院時の診察所見は以下のとおり：血圧 110/70 mmHg。 CNS 検査：on の最良の状態時に意識あり、見当識あり、意識清明、軽度運動緩慢と歯車様硬直。 呼吸器、心血管及び腹部検査所見は正常。 退院時、夜投与に Syndopa CR 錠を上乗せした。
Day 242*	NA	患者は試験の継続を望まず、同意を撤回した。治験責任医師は患者の試験を中止とした。

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。

医学的評価

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

試験開始の約 7 ヶ月後、患者は 1 ヶ月間の、睡眠障害、並びに下肢と頚部両方が優位であるジスキネジー及びジストニーを報告した。レボドパとカルビドパの用量を調節し、睡眠障害のためクロナゼパム錠 0.5 mg を上乗せした。患者はその後 2 日間、調子がよかった。3 日目、症状が再発し、継続して悪化したことから患者は入院した。さらなる用量調節後に患者は改善した。

Day 242*　、患者は試験の継続を希望せずに同意を撤回したことから、試験中止となった。

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

患者はパーキンソン病が既知であった。off 時間の延長及びジストニーの事象は、治験薬開始の約 6 ヶ月後に始まった。治験薬中止後にこれらの事象は改善しなかった。これらの事象は、基礎病態又はパーキンソン病の治療薬の有効性の欠如によるものと考えられた。これら全ての要素を踏まえ、当社は、off 時間の延長とジストニーの事象は治験薬と「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	解離性障害、うつ病、自殺念慮、自殺企図
有害事象の発現日	Day 564*

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（患者番号[redacted]）。9 年間の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アマンタジ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。

患者の関連する既往歴には、痙攣様運動（解離性運動障害）及び中等度から重度のうつ病の既往、並びに試験前 投与約1年7ヶ月前*の自殺思考があり（ただし自殺傾向又は自殺企図はみられなかった）、これは Nexito 錠 10 mg HS により治療された。患者はこのエピソードから完全に回復した。精神病のエビデンスは過去にも現在にも認められなかった。物質乱用又はアルコール乱用の既往なし。

入院前 20 日に、2 回の自宅での自殺企図があった。

Day 546*　まで患者の状態は良好なようであったが、同日、転倒、便秘、眠気を訴え、無反応を伴う痙攣様運動のエピソード及び死の願望が認められた。

患者を評価した精神科医は、うつ病及び解離性運動障害と診断した。このうつ病はおそらく、家族による自宅でのサポートがないこと、身体障害、仕事ができないこと、金銭的制約等が悪化因子となった、内因性うつ病の再発と考えられた。Nexito（エスシタロプラム）錠 10 mg 及びクロナゼパム錠 0.5 mg が開始され、経過観察のため毎週来院するよう指示された。患者には改善は認められず、うつ病に対する抗うつ薬の増量と他剤の追加が必要と思われたことから、患者は試験を中止して漸減期に進んだ。

さらに、社会問題及び家族のサポートがないことから、患者はさらなる評価と管理のため精神病棟に入院した。病棟内で患者に自殺企図が認められたことから、患者の状態を考慮し、Day 583* から Day 617* までの 13 回の電気痙攣療法により治療した。

抑うつ症状は改善し、死の願望はなく、さらなる自殺企図もみられなかった。Day 636* 、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」で、Day 636* が消失日であった。

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	－
投与約1年7ヶ月前*、うつ病及び解離性運動障害。その後、患者は完全に回復した	－

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa (levodopa 100 mg + carbidopa 10 mg) combination	Parkinson's disease	½ x 2 tab	Oral	From Day 546*
Syndopa (levodopa 100 mg + carbidopa 10 mg) combination		2 tab	Oral	From Day 546*
Amantrel (amantadine hydrochloride)		1 tab	Oral	Since Day -1362*
Clonazepam 0.5 mg	Insomnia	1 tab HS	Oral	From Day 546*
Nexito (escitalopram oxalate)	Depression	1 tab HS	Oral	From Day 546*
Dulcolax (bisacodyl)	Constipation	1 tab HS	Oral	From Day 546*

＊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 85*	Dose level 1
016 Week 18	Day 122*	Dose level 1
016 Week 24	Day 166*	Dose level 1
018 Week 00	Day 166*	Dose level 1
Unscheduled	Day 209*	Dose level 1
018 Week 12	Day 251*	Dose level 1
018 Week 18	Day 295*	Dose level 1
018 Week 24	Day 337*	Dose level 1
018 Week 30	Day 379*	Dose level 1
018 Week 36	Day 421*	Dose level 1
018 Week 44	Day 474*	Dose level 1
018 Week 52	Day 530*	Dose level 1
Unscheduled	Day 554*	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 546*	用量レベル	患者は転倒及び転倒傾向、便秘、眠気、無反応を伴う痙攣様運動のエピソードを訴えた。 本患者には転倒の既往はなかった。患者を転倒させる可能性がある、冠動脈疾患、浮動性めまい、低血圧、失神、神経障害又はそのほかの重要な内科的疾患は、現在にも過去にもみられなかった。 パーキンソン病の臨床的特徴を除き、転倒に至るそのほかの神経障害は認められなかった。抑うつ状態のようであった。いわゆる痙攣様運動と無反応（一度認められた）は真の発作の特性をもっていなかった。この運動は奇妙で、指摘によって抑制され、身体部分が変化するものであって、泡を吹いたり、舌を噛んだり、失禁、受傷に至る転倒は伴わなかった。これは解離性運動障害の疑いとして解釈された。Syndopa（110 mg）の用量を半錠 1 日 4 回投与から 1-½-1-½に増量し、不眠症に対し就寝時のアルプラゾラム錠 0.5 mg、便秘に対し Dulcolax（ビサコジル）1 日 1 錠を追加した。
Day 547*		患者は経過観察で来院し、状態は良好と報告された。睡眠も適当で、気分は良好であった。 再検査から新規所見は確認されず、患者には脳波検査が指示された。
Day 549*		患者は死の願望があることと共に、過去の症状を訴えた。 患者を評価した精神科医はうつ病と診断した。このうつ病はおそらく、家族による自宅でのサポートがないこと、身体障害、仕事ができないこと、金銭的制約等が悪化因子となった、内因性うつ病の再発と考えられた。精神科医は、解離性運動障害の疑いというもう 1 つの診断にも同意した。Nexito（エスシタロプラム）錠 10 mg/日の投与を開始し、就寝時のアルプラゾラム錠はクロナゼパム錠 0.5 mg に変更され、患者は経過観察のため毎週来院するよう指示された。
Day 554*		患者は数日間の改善を報告したが、死の願望及び解離性運動障害を思わせる死の願望及び痙攣様運動が再発した。うつ病に対する抗うつ薬の増量と他剤の追加が必要と思われたことから、患者は試験を中止して漸減期に進んだ。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		以下は中止時の効果スコアである： Grid-Hamilton スコア：19（スクリーニングで 10、ベースラインで 10、Visit 6 で 9、Visit 8 で 9、継続投与試験の Visit 5 で 14） H and Y ステージ分類：III（ベースライン、II.5） UPDRS I、6（ベースライン、5） UPDRS II、12（ベースライン、10） UPDRS III、25（ベースライン、22） UPDRS IV、6（ベースライン、6） 無反応と痙攣様運動の特性解析のため脳波検査を行った。脳波検査は正常（てんかん専門医が測定）であったが、過去に無反応と痙攣様運動が記述されたときは、脳波検査で異常を認めていなかった。 うつ病を背景に解離性運動障害が最終診断された。患者には同じ投薬を続けるよう指示された。 患者の状態を毎日電話で確認した。
Day 558*		患者は経過観察のため精神科に通院した。 ひとりで来院したことから、自宅での患者の様子を確認することは難しかった。精神科医によれば、患者のうつ病は改善を示し、自宅での管理が可能であったが、家族のサポートがなかったことから、患者を精神科に入院させることが最善であった。患者の妻に電話で連絡したが、彼女は即時入院を拒否した。
Day 561*		患者は経過観察のため来院した。患者は朗らかで、気分も良く、よく眠れ、便秘もないと報告した。患者は改善し続けており、自殺思考も無反応もないことを、娘が確認した。彼らは通院を選択し、患者の娘が自宅での全面的なサポートを保証した。彼らはソーシャルワーカーのカウンセリングも受けていた。 Day 561*　、治験薬を永続的に中止した。
Day 564*		患者は治験実施医療機関に来院し、異常な運動と死の願望が始まった。Syndopa の朝投与を行っていなかった。家族は自宅での管理を拒否し、患者も入院の継続を希望した。 さらに、社会問題及び家族のサポートがないことから、うつ病と解離性運動障害のさらなる評価と管理、及び心理社会的カウンセリングのため、精神病棟に入院した。 患者は同じ治療を継続した。
Day 568*		便秘、不眠症、自殺念慮が改善しなかったことから、精神科医は Nexito 錠 10 mg の 0-0-1 から 0-0-2 への増量、クロナゼパム錠 0.5 mg の 0-0-1 から 0-0-2 への増量を決定した。また、便秘のため Cremaffin シロップ小さじ 2 杯 1 日 3 回を追加した。 用量調節後も患者の状態は改善しなかった。
Day 576*		病棟内で自殺企図が認められた。問い合わせに対し、患者はその便秘が改善せず、金銭的問題があると説明した。 患者は自身の問題に満足しておらず、精神科医は患者の状態を考え、電気痙攣療法（ECT）の開始を決定した。
Day 582*　～ Day 636*		ECT の安全確認は循環器科医が行い、　Day 583*　～ Day 617*　にかけて合計 13 回の ECT が施行された。 抑うつ症状は改善し、死の願望はなかった。 さらなる自殺企図はなかった。 睡眠と食欲は正常と報告された。 ECT 終了後に抑うつ症状の改善が認められたことから、 Day 636*　、以下の薬物が処方されて患者は退院した： ・Syndopa 錠 110 mg（1-1/2-1-1/2） ・Nexito（エスシタロプラム）錠 10 mg（0-0-1） ・クロナゼパム錠 0.5 mg（0-0-1） ・Amantrel（アマンタジン）錠 100 mg（1-0-0）。さらに 1 ヶ月後、経過観察のため精神科を受診するよう指導された。 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」で、Day 636*　が消失日であった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Eosinophils 03%
Lymphocytes 21%
Basophils 0%
Monocytes 01%
MCV 87.3 fl
MCH 28 pg
MCHC 32.1%
WBC 9100 mm^3
Platelets - 193000/µL

Day 568*

Glucose 74 mg/dL
Urea 12 mg/dL
Creatinine 1.0 mg/dL
Total bilirubin 0.4 mg/dL
Alkaline phosphatase 55 U/L
SGOT 76 U/L
SGPT 19 U/L
Sodium 135 mEq/L
Potassium 4.3 mEq/L
Chloride 101 mEq/L

Day 582*

ECG normal

そのほかの関連する処置及び所見

Day 582*

2D-心エコー及びカラードプラ検査正常、LV 機能正常、安静時の局所壁運動異常なし。

Day 607*

脳 CT 検査（単純）は正常。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。9 年間の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アマンタジ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。

治験薬開始の約 18 ヶ月後に、解離性運動障害及び死の願望を伴ううつ病が発現した。当初、患者は抗うつ薬により自宅で管理されていたが、後に、家族のサポートの欠如と社会的理由から入院となった。投薬及び ECT により治療され、患者は改善した。

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

治験薬開始の約 18 ヶ月後、解離性運動障害及びうつ病が発現した。自宅で患者の世話をする者がなく、家族のサポートを得られないという理由で入院に至った。患者の既往歴に、治験開始の 1.5 年前の同様のうつ病エピソード及び解離性運動障害があった。パーキンソン病患者はうつ病と、うつ病の一部として解離性運動障害を発症する可能性が高い。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

本患者におけるうつ病の悪化因子、すなわち家族による自宅でのサポートがないこと、身体障害、仕事ができないこと、金銭的制約、並びに基礎病態のパーキンソン病、過去のうつ病エピソードを踏まえ、患者にはおそらくうつ病が再発したと考えられた。当該事象は治験薬中止の 2.5 ヶ月後まで継続し、患者は ECT により改善を示した。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 50 mg/日
有害事象の記述	心筋梗塞
有害事象の発現日	Day 535*

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。

治験薬開始の約 18 ヶ月後、Visit 5 のフォローアップの定期心電図検査で前壁中隔～側壁の虚血と診断されたが、心疾患を思わせる症状は認められなかった。過去の心電図は正常。循環器科医の診察により患者は虚血性心疾患と診断された。アスピリン、クロピドグレル、ramipril 及びアトルバスタチンが開始された。

冠動脈疾患、糖尿病、高血圧の既往はなく、喫煙歴もなかった。

Day 577*　と　Day 619*　の循環器科医による経過観察では、顕著な所見は報告されなかった。

重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。

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

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Not available	Not available	Not available	Not available
Nutritional deficiency	Vitamin-E	800 mg	Oral	Since Day -42*
Lumbar radiculopathy	Etoricoxib	60 mg (SOS)	Oral	Since Day 85*
	Pregabalin	75 mg (SOS)	Oral	Since Day 85*
Ischemic heart disease	Aspirin (acetylsalicylic acid)	150 mg	Oral	Day 546* to Day 618*
	Clopidogrel	75 mg	Oral	Day 535* to Day 618*
	Ramipril	2.5 mg	Oral	Since Day 546*
	Atorvastatin 40 mg	40 mg	Oral	Since Day 546*
	Clopivas AP (clopidogrel + aspirin) 150 mg	150 mg	Oral	Since Day 619*

Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -41*
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 84*
016 Week 18	Dose level 1	Day 125*
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 252*
018 Week 18	Dose level 1	Day 302*
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 478*
018 Week-52	Dose level 1	Day 535*
018 Week 58	Dose level 1	Day 577*
018 Week 64	Dose level 1	Day 619*

事象経過

治験週	1 日量	説明
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日		患者は無作為に割り付けられ、治験薬投与が開始された。
Day 535*	用量レベル 1	Visit 5 の心電図から前壁中隔～側壁の虚血が確認された。患者は無症候性であった。 患者に冠動脈疾患、高血圧、糖尿病の既往はなく、喫煙歴もなく、過去の心電図は正常であった。 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与が開始された。
Day 546*	用量レベル 1	循環器科医による検査で虚血性心疾患が確定診断され、以下の投薬が開始された： ・クロピドグレル 75 mg、1 日 1 回投与は継続 ・アスピリン錠 150 mg、1 日 1 回 ・Ramipril 錠 1.25 mg、1 日 1 回

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		・アトルバスタチン錠 40 mg、1 日 1 回
Day 577*	用量レベル 1	循環器科医による経過観察が行われた。
Day 619* （Visit 6）	用量レベル 1	Visit 6 で患者は無症候性のままであり、循環器科医に紹介された。循環器科医の診察により、Clopivas AP 錠（クロピドグレル+アスピリン）150 mg 1 日 1 回が開始され、アスピリンとクロピドグレルの単剤は中止された。
Day 620*	用量レベル 1	重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。

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：情報入手できず。

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

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。

治験薬開始の約 18 ヶ月後、心電図検査で前壁中隔～側壁梗塞の虚血が確認された。

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」と判断した。

企業による評価

患者には約 18 ヶ月治験薬が投与されていた。本高齢患者には無症候性心筋梗塞が認められたが、これは高齢患者には発現しえるものである。男性は高齢とともに重要なリスク因子であった。事象の経過中、患者には同一用量の治験薬が継続投与されていた。患者の状態は安定していた。これらの要素を考慮し、当社は治験薬と当該事象との因果関係を「多分関連なし」と評価した。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	パーキンソン病（の悪化）
有害事象の発現日	Day 545*

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。

治験薬開始の約 1.5 年後、パーキンソン病が悪化した。　Day 545*　、重度固縮、不動及びすくみ足エピソードのため患者は入院した。治験薬及び抗パーキンソン薬は中止された。　Day 547*　、抗パーキンソン薬が再開され、この時点でレボドパ、エンタカポン及びロピニロールは増量された。レボドパは 2 日後にさらに用量調節された。治験薬は再開せず、患者は試験を中止した。

Day 550*　、患者は退院した。重篤な有害事象の転帰は、「後遺症なく回復した」と判断された。

＊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
異脂肪血症	Day 4*　、治療が開始された。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa 110 (levodopa 100 mg + carbidopa 10 mg)	4 tab	Oral	Day -307* to Day 545*
	Ropinirole	3 mg	Oral	Day -337* to Day 545*
	Entacapone	300 mg	Oral	Day -246* to Day 545*
	Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	5½ tab	Oral	Since Day 547*
	Syndopa CR 250 (levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg)	1½ tab	Oral	Day 547* to Day 549*
	Ropinirole	8 mg	Oral	Since Day 547*
	Entacapone	800 mg	Oral	Since Day 547*
	Syndopa CR (levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg)	2 tab	Oral	Since Day 550*
Dyslipidemia	Atorvastatin	10 mg	Oral	Since Day 4*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -91*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 30*
016 Week 08	Dose level 1	Day 57*
016 Week 12	Dose level 1	Day 83*
016 Week 18	Dose level 1	Day 126*
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 344*
018 Week 30	Dose level 1	Day 383*
018 Week 36	Dose level 1	Day 420*
018 Week 44	Dose level 1	Day 478*
018 Week 52	NA	Day 547*

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 4*	用量レベル 1	患者は異脂肪血症と診断され、それに対して治療が開始された。
Day 545*	用量レベル 1	Day 534頃* からパーキンソン病が悪化した。　Day 545*　、重度固縮、不動及びすくみ足エピソードのため患者は入院した。どのようなパーキンソン病薬も奏効しなかったことから休薬となった。全ての抗パーキンソン薬は中止された。患者は意識あり、見当識ありで、バイタルは正常であった。患者には以下の投薬が開始された：

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		・乳酸リンゲル液・点滴静注 ・Stilnoct（ゾルピデム）錠 12.5 mg 夜投与 ・Rejuvex Forte（マルチビタミン剤）注 1 日 1 回
Day 547*	なし	以下の投薬を開始した： ・Syndopa Plus 錠（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg）1½-1½-1½-1 ・Syndopa CR 錠 250（レボドパ+カルビドパ 50 mg）½-1 ・ロピニロール錠 2 mg 1-1-1-1 ・エンタカポン錠 200 mg 1-1-1-1 ・プロチアデン（ドスレピン）錠 75 mg 夜投与 ・ミルナシプラン錠 25 mg 夜投与 治験責任医師によれば、治験薬投与時に患者は症候的に悪化したことから、患者は試験を中止した。
Day 550*	なし	以下の薬物が処方されて患者は退院し、2 週間後の経過観察に来院するよう指示された。 ・Syndopa Plus 錠（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg）1½-1½-1½-1 ・Syndopa CR 錠 250（レボドパ+カルビドパ 50 mg）1-0-1 ・ロピニロール錠 2 mg 1-1-1-1 ・エンタカポン錠 200 mg 1-1-1-1 ・プロチアデン（ドスレピン）錠 75 mg 0-0-1 ・アトルバスタチンは継続された。 患者の状態は良好で、バイタルサインは安定していた。 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」で、Day 550* が消失日であった。

関連するバイタルサイン：患者は意識あり、見当識ありで、バイタルサインは正常であった。

関連する臨床検査データ

Test Name	Collection Date	Result
CPK	Day 2*	392 IU/L
CPK	Day 545*	571 IU/L
Blood sugar	Day 546*	113 mg/dL
Urea	Day 546*	19 mg/dL
Creatinine	Day 546*	1.1 mg/dL
Sodium	Day 546*	132 mg/dL
Potassium	Day 546*	3.7 mg/dL
Chloride	Day 546*	97 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の [redacted] 歳男性患者。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は 018 試験に無作為に割り付けられた。

Day 545*　、重度固縮、不動及びすくみ足エピソードのため患者は入院した。

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「関連あるかもしれない」と報告した。治験責任医師はまた、患者はドパミン作動薬に無反応であり、したがって重篤な有害事象の原因を治験薬のみとすることはできない、とも述べた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

企業による評価

本患者におけるパーキンソン病の悪化は、基礎疾患自体の進行による可能性がある。治験薬及びほかの抗パーキンソン薬も中止した。2 日後に再開したほかの抗パーキンソン薬によっても症状は改善した。アトルバスタチンやエンタカポン等の併用薬も固縮を増強することが知られているが、当該事象と治験薬の因果関係を否定することはできない。当社は、当該事象と治験薬の因果関係について「関連あるかもしれない」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	前庭障害、前庭神経炎
有害事象の発現日	Day 252*

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

患者にはパーキンソン病、高血圧及び糖尿病が既知であった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、試験に無作為に割り付けられた。

Day 253*　、患者はめまい感と嘔吐を訴えて入院した。軽度の末梢性回転性めまいが発現した一方、患者のパーキンソン症状は安定していた。同様のエピソードの既往はなく、発熱、失神、眼振、頭位性回転性めまい、聴覚障害、転倒又は体位性低血圧の既往もなかった。急性末梢性の前庭神経症と診断され、cinnarizine 25 mg 1 日 3 回×5 日間の経口投与により治療された後、当該の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
体高血圧	
糖尿病	

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Carbidopa 25 mg + levodopa 250 mg combination	½-½-½	Oral	From Day -196* to Day -175*
	Carbidopa 25 mg + levodopa 250 mg combination	1-0-1-0	Oral	From Day -174* to Day -92*
	Entacapone 200 mg	1-1-1-0	Oral	From Day -196* to Day -175*
	Entacapone 200 mg	1-0-1-0	Oral	From Day -174* to Day -131*
	Carbidopa 25 mg + levodopa 100 mg + entacapone 200 mg combination	1-1-1-1	Oral	From Day -91* to Day -64*
	Clonazepam 1 mg	0-0-0-1	Oral	From Day -196* to Day -175*
	Clonazepam 2 mg orally	0-0-0-1	Oral	From Day -174* to Day -131*
	Clonazepam 1 mg	0-0-0-1	Oral	From Day -130* to Day -92*
	Bromocriptine 2.5 mg	1-0-0-0	Oral	From Day -196* to Day -92*
	Benzhexol 2 mg	1-1-1-0	Oral	From Day -174* to Day -92*
	Levodopa 50 mg + carbidopa 12.5 mg + entacapone 200 mg combination	1-1-1-1	Oral	From Day -63* to Day 170*
	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg + entacapone 200 mg combination	½-½-½ - 0	Oral	From Day 171* to Day 252*
	Levodopa 50 mg + carbidopa 12.5 mg + entacapone 200 mg combination	1-1-1-0	Oral	From Day 253*
	Benzhexol 2 mg	1-1-0-1	Oral	From Day -91* to Day 28*
	Benzhexol 2 mg	1-1-1-0	Oral	From Day 29* to Day 252*
	Benzhexol 2 mg	1-1-0-1	Oral	From Day 253*
	Topinirole 0.5 mg orally	1-1-0-1	Oral	Since Day -91*
Diabetes mellitus	Metformin 500 mg	1-1-0-1	Oral	From Day -196* to Day 28*
	Metformin 250 mg	1-1-0-1	Oral	From Day 29* to Day 170*
	Metformin 250 mg	1-0-0-1	Oral	Since Day 171*
Hypertension	Enalapril 5 mg	once a day	Oral	Since Day -196*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -42*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 12	Day 85*	Dose level 1
016 Week 18	Day 127*	Dose level 1
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 253*	Dose level 1
018 Week 18	Day 296*	Dose level 1
018 Week 24	Day 339*	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、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 253*	用量レベル 1	患者はめまい感と嘔吐を訴えて入院した。 軽度の末梢性回転性めまいが認められたが、パーキンソン症状は安定していた。血圧 140/80 mmHg。 同様のエピソードの既往はなく、発熱、失神、眼振、頭位性回転性めまい、聴覚障害、転倒又は体位性低血圧の既往もなかった。 cinnarizine 25 mg 1 日 3 回×5 日間の経口投与により治療された。
Day 255*		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：詳細を入手できず。

医学的評価

患者にはパーキンソン病、高血圧及び糖尿病が既知であった。[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 8 ヶ月後、急性末梢性の前庭神経症が発現し、cinnarizine により治療された後、事象は回復した。

治験責任医師は当該の重篤な有害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

患者には急性末梢性の前庭神経症が発現したが、cinnarizine による治療後に回復した。当該事象は治験薬開始の 8 ヶ月後に発現し、治験薬を継続したにもかかわらず回復した。上記のことから、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象（入院／その他）
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	抗利尿ホルモン不適合分泌
有害事象の発現日	Day 265*

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、高血圧及び糖尿病が既知の[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、患者は極度の疲労と嘔吐を訴えて入院した。発熱、下痢の既往はなく、類似疾患の既往歴もなかった。臨床検査の結果、低ナトリウム血症（126 Eq/L）が確認された。腹部 USG は正常。食道胃十二指腸内視鏡検査から裂孔ヘルニアが認められたが、その他は正常であった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

ナトリウムを経口と非経口で補給した。嘔吐及び疲労の症状は消失し、患者は改善した。最終的に、ナトリウム濃度は生理食塩液補給なしで 2 日間 130 mEq/L を上回った。ナトリウムを 1 日 8～10 g 摂取するよう指示されて患者は退院した。患者は臨床的に改善し、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	
体高血圧	
糖尿病	

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Levodopa 250 + carbidopa 25 mg combination	1 tab x 2	Oral	From Day -313* to Day -149*
	Pramipexole 0.125 mg	1 tab x 2	Oral	From Day -313* to Day -226*
	Entacapone 200 mg	1 tab x 2	Oral	From Day -333* to Day -149*
	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg + entacapone 200 mg combination	1 tab x 3	Oral	From Day -148* to Day -40*
	Benzhexol 2 mg	1 tab x 2	Oral	From Day -313* to Day 126*
	Benzhexol 2 mg	1/2 tab x 2	Oral	From Day 127* to Day 168*
	Amantadine 100 mg	1 tab x 2	Oral	Since Day 198*
	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg + entacapone 200 mg	1 tab x 4	Oral	Since Day -39*
Systemic hypertension	Losartan potassium + atenolol combination	½-0-0- ½	Oral	From Day -313* to Day -304*
	Losartan potassium + hydrochlorothiazide combination	1-0-0-1	Oral	From Day -303* to Day -227*
	Atenolol 20 mg	1-0-0-1	Oral	From Day -303* to Day -227*
	Lercanidipine + atenolol combination	1-0-0-½	Oral	From Day -591* to Day -199*
	Lercanidipine + atenolol combination	1-0-0-1	Oral	Since Day -198*
	Losartan potassium 20 mg	1-0-0-1	Oral	Since Day -198*
Diabetes mellitus	Metformin 250 mg orally 3 times a day	1 tab x 3	Oral	From Day -584* to Day -194*
	Ubiquinone 30 mg	1 tab	Oral	Since Day 57*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -39*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 57*	Dose level 1
016 Week 08	Day 85*	Dose level 1
016 Week 12	Day 127*	Dose level 1
016 Week 18	Day 169*	Dose level 1
Week 00	Day 169*	Dose level 1
Week 06	Day 211*	Dose level 1
Week 12	Day 253*	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 265* ～ Day 273*	用量レベル 1	Day 265* 、患者は再発性の悪心・嘔吐を訴えて入院した。臨床検査の結果、低ナトリウム血症（126 mEq/L）が確認された。 発熱、下痢の既往はなく、類似疾患の既往歴もなかった。その他の基本的な血液検査は正常。腹部 USG は正常。食道胃十二指腸内視鏡検査は正常であったが、裂孔ヘルニアがあった。甲状腺機能検査を含む全ての臨床検査項目、血清コレステロール及び CSF 検査は正常。脳 CT 検査も正常。 水分制限により管理し、ナトリウムは非経口（3%生理食塩液 100 mL を 2 時間で投与）及び経口で補充し、その後患者は臨床的に改善したが、低ナトリウム血症はしばらく持続した。 最終的に、ナトリウム濃度は生理食塩液補給なしで 2 日間 130 mEq/L を上回った。 Day 273* 、以下の薬物が処方されて患者は退院した。 ・Lotengyl AT 錠（lercanidipine+アテノロール）1-0-1 ・Covance 50 mg（ロサルタン）錠 1-0-1 ・Doxacard 2 mg（ドキサゾシン）錠 1-0-1 ・Amantrel 100 mg（アマンタジン）錠 1-0-1 ・Entacomplus 錠 100 mg（レボドパ+カルビドパ+エンタカポン）1-1-1-1 ・Happi D（ラベプラゾール+ドンペリドン）錠 1-0-1 ・Glycomet（メトホルミン）錠 250 mg 1-0-1
Day 273*	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：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	Date ([redacted])								
	Day 265*	Day 266*	Day 267*	Day 268*	Day 269*	Day 270*	Day 271*	Day 272*	Day 273*
Serum Sodium (mEq/L)	128		129 123	127	128 130	130 134	134	130	130
Uric acid (mg/dL)	3.2								
Hemoglobin (g/dL)	11.9		11.3						
Total WBC Count (cells/mm^3)			6900						
Polymorphs (%)			58						
Lymphocytes (%)			40						
Monocytes (%)			0						
Eosinophils (%)			02						
Basophils (%)			0						
ESR (mm/1 h)			12						
Blood Urea (mg/dL)			15						
Creatinine (mg/dL)			0.8						
Alk phosphatase Total (U/L)			154						
Potassium (mEq/L)			3.6						

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test	Date ([redacted])								
	Day 265*	Day 266*	Day 267*	Day 268*	Day 269*	Day 270*	Day 271*	Day 272*	Day 273*
TSH (µU/ML)			1.74						
Cortisol (random) (µU/ML)			29.97						
SGPT (U/L)			10 U/L						
Color			Pale yellow						
Appearance			Clear						
Specific gravity			1.010						
Reaction			Neutral						
Albumin			Absent						
Sugar			++++						
Acetone			Negative						
Bile salts			Negative						
Bile pigments			Negative						
Urobilinogen			Not increased						
RBCs			Nil						
Pus cells (cells/HPF)			4-6						
Epithelial (cells/HPF)			0-1						
Bacteria			Nil						
Crystals			Nil						
Casts			Nil						
Flagellates			Nil						
Others			Nil						
Blood glucose fasting (mg/dL)				120		129	120	131	

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test	Date ([redacted])								
	Day 265*	Day 266*	Day 267*	Day 268*	Day 269*	Day 270*	Day 271*	Day 272*	Day 273*
CSF chloride (mEq/L)							115		
CSF globulin							No opalescent		
CSF glucose (mg/dL)							91		
CSF Protein (mg/dL)							42		
CSF RBC count (cells/mm^3)							10000		
CSF WBC count (cells/mm^3)							5		
CSF Differential count							All are lymphocytes		
CT Scan of Brain		Normal							
Abdomen Ultrasound				No significant abnormality detected					

そのほかの関連する処置及び所見

腹部 USG 正常。

食道胃十二指腸内視鏡検査から裂孔ヘルニアが確認されたが、それ以外は正常。

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]）。[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、患者は再発性の悪心・嘔吐を訴えて入院した。臨床検査の結果、低ナトリウム血症（126 mEq/L）が確認された。腹部 USG は正常、食道胃十二指腸内視鏡検査も裂孔ヘルニアを除き正常。

ナトリウムを経口と非経口で補充し、その後患者は改善して重篤な有害事象は回復した。

治験責任医師は当該の重篤な有害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

治験薬開始の約 8 ヶ月後に再発性の悪心、嘔吐及び低ナトリウム血症が発現し、SIADH と診断された。治験薬は中断されず、適切な管理により患者は回復した。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。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	姿勢異常、転倒
有害事象の発現日	Day 298*

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

パーキンソン病が既知の患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。Day 27* までこの女性患者には用量レベル 1 で投与されたが、重度の振戦及びジスキネジーを訴えたことから、治験薬を用量レベル 1 から用量レベル 0 に減量し、これを Day 28* ～Day 282* に投与した。Day 282* 、disabling ジスキネジーの非重篤な有害事象により患者は試験を中止した。

Day 298* 、患者はジスキネジー、固縮、振戦、体位の不安定の悪化、反復性転倒及び過度の疲労を訴えて入院した。患者は試験期間中に転倒を発現したが、Day 294* （治験薬中止の 12 日後）以降に反復性転倒を経験し始めた（1 日 2 回～3 回）。試験参加前の患者の転倒歴はなく、浮動性めまい、低血圧、失神又はそのほかの転倒に至る可能性がある重要な医学的疾患の既往はなかった。

ドパミン用量の漸増後に体位の不安定が軽微に改善し、振戦が軽度に減少した Day 307* 、患者は退院し、退院時にはジスキネジーは認められず、自立した日常生活動作が可能であった。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	不明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Benzhexol 2 mg	1 tab x 3	Oral	Since Day -132*
	Ropinirole 2 mg	1 tab x 3	Oral	Since Day -116*
	Levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg combination	1 tab x 2	Oral	Since Day -116*
	Levodopa 50 mg + carbidopa 12.5 mg + entacapone 200 mg combination	1 tab x 4	Oral	From Day -7* to Day 169*
	Levodopa 50 mg + carbidopa 12.5 mg + entacapone 200 mg combination orally 3 times a day	1 tab x 3 (1-0-1-1)	Oral	From Day 170* to Day 253*
	Levodopa 50 mg + carbidopa 12.5 mg + entacapone 200 mg	1 tab x 3 (1-1-1-0)	Oral	Since Day 254*
	Amantadine 100 mg	1 tab x 2	Oral	From Day -132* to Day 169*
	Amantadine 100 mg	1 tab x 1	Oral	From Day 169* to Day 253*
	Amantadine 100 mg	1 tab x 2	Oral	Since Day 254*
	Ropinirole 2 mg	1 tab x 3	Oral	From Day -132* to Day -117*
	Levodopa 100 mg + carbidopa 10 mg combination	1/2 tab x 3	Oral	From Day -132* to Day -117*
	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg + entacapone 200 mg combination	1 tab x 3	Oral	From Day -81* to Day -8*
	Clonazepam 0.25 mg	1 tab x 1	Oral	From Day -132* to Day -82*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -36*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 28*	Dose level 0
016 Week 08	Day 57*	Dose level 0
016 Week 12	Day 86*	Dose level 0
016 Week 18	Day 128*	Dose level 0
016 Week 24	Day 170*	Dose level 0
016 Week 00	Day 170*	Dose level 0
016 Week 06	Day 212*	Dose level 0
016 Week 12	Day 254*	Dose level 0
016 Week 18	Day 282*	Discontinued

事象経過

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（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 28*	用量レベル 0	患者は重度の振戦及びジスキネジーを訴えたことから、治験薬を用量レベル 0 に減量した。
Day 282*		disabling ジスキネジーの非重篤な有害事象により患者は試験を中止した。
Day 298*		患者はジスキネジー、固縮、振戦、体位の不安定の悪化、反復性転倒及び過度の疲労を訴えた。これらの症状の評価及びドパミン用量の変

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		更のため、患者は入院した。 血圧 110/60 mmHg、脈拍 84/分、SPO_2 96%。 Entacom Plus 50 mg（レボドパ 50 mg+カルビドパ 12.5 mg+エンタカポン 200 mg）を 1-1-1-0 から 1-1-1-1 に増量した。固縮、振戦及び転倒は改善したが、軽度の頭痛及びジスキネジーが認められた。
Day 300*		ドパミン用量の漸増後に体位の不安定が軽微に改善し、振戦が軽度に減少した。 血圧 110/70 mmHg、脈拍 74/分、呼吸数 22。
		患者は syndopa 及び entacom に不耐容であった。薬物を中止し、Syndopa（レボドパ+カルビドパ）及びロピニロールを半量に減量した。
Day 307*		以下が処方されて患者は退院した。 ・Syndopa 110 mg ½-½-½-0 ・アマンタジン 100 mg 1-0-0-1 ・ロピニロール 2 mg 1-1-0-1 ・Benzhexol 2 mg 1-1-0-1 ・ロラゼパム 2 mg 0-0-0-1 退院時にはジスキネジーは認められず、自立した日常生活動作が可能であった。 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：詳細を入手できず。

医学的評価

パーキンソン病が既知の患者。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は試験に無作為に割り付けられた。治験薬中止の 12 日後、患者に反復性転倒、ジスキネジー、固縮、振戦、体位の不安定の悪化及び過度の疲労が発現した。用量調節後、重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

治験責任医師によると、患者は試験期間中に転倒を発現したが、　Day 294*　（治験薬中止の 12 日後）以降に反復性転倒を経験し始めた（1 日 2 回～3 回）。体位の不安定及びジスキネジー悪化は、パーキンソン病の悪化によるものであった。

治験責任医師は当該の重篤な有害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

患者が disabling ジスキネジーを訴えたことから治験薬を中止し、その後にパーキンソン病症状が悪化して、体位の不安定及び反復性転倒が発現した。治験期間中に転倒歴はなく、治験薬中止後に反復性転倒が発現し、これは基礎疾患であるパーキンソン病の再燃によるものと考えられた。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
有害事象の記述	向精神薬悪性症候群、下気道感染
有害事象の発現日	Day 617*

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（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。合併症として非インスリン依存性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。

[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。

患者（症例 No. 2008IN000018 として報告された）には Day 128* ～ Day 132* に別の重篤な有害事象歴があり、これは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。

治験薬開始の約 18 ヶ月後、発熱、経口摂取減少、意識消失、喀出を伴う咳嗽、夜尿及び便秘が発現し、その後の Day 619* 、患者は ICU に入院した。患者に痙攣、代謝性アシドーシス、発汗、振戦、失禁の既往はなく、過去に同様のエピソードの既往もなかった。

入院時、傾眠と固縮があり、診察時には両側捻髪音及び全肢の固縮が認められた。臨床検査から白血球数増加、CPK 増加及び尿中クレアチニン増加が示された。患者は向精神薬悪性症候群（NMS）及び下気道感染と診断され、それらは変力作用薬補助及び換気補助と気管切開により治療された。入院中、患者は適切に治療され、その後患者の状態は改善し、 Day 666* 、気管カニューレを挿入したまま退院した。退院時のバイタルサインは正常で、傾眠はあったが覚醒可能であった。

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」で、 Day 666* が消失日であった。

その後、試験期間中に患者は死亡した。14.3.3.1 項（死亡例の症例経過）の症例経過を参照。

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
非インスリン依存性糖尿病	不明
冠動脈疾患	2 年間
ジスキネジー （重篤な有害事象として報告、症例 No. 2008IN000018）	Day 128* ～ Day 132*

＊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	Since Day 255*
	Trihexyphenidyl 2 mg	2 tab	Oral	Day 128* to Day 255*
	Trihexyphenidyl 2 mg	3 tab	Oral	Since Day 256*
	Ropinirole 0.5 mg	3 tab	Oral	Day 255* to Day 425*
	Ropinirole 1 mg	3 tab	Oral	Since Day 425*
	Amantadine 100 mg	2 tab	Oral	Since Day 255*
	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	Since Day 339*

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
GERD	Ranitidine 150 mg	2 tab	Oral	Day 170* to Day 255*
Iron supplement	Ferrous fumarate-folic acid	2 tab	Oral	Since Day 130*

Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -33*
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 86*
016 Week 18	Dose level 1	Day 128*
Unscheduled	Dose level 0	Day 129*
016 Week 24	Dose level 1	Day 171*
018 Week 00	Dose level 1	Day 171*
018 Week 06	Dose level 1	Day 213*
018 Week 12	Dose level 1	Day 255*
018 Week 18	Dose level 1	Day 297*
Unscheduled	Dose level 1	Day 339*
018 Week 30	Dose level 1	Day 381*
018 Week 36	Dose level 1	Day 425*
018 Week 44	Dose level 1	Day 479*
018 Week 52	Dose level 1	Day 537*
018 Week 58	Dose level 1	Day 580*
018 Week 64	Dose level 1	Day 621*
018 Week 71	Dose level 1	Day 666*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

事象経過

日付	1 日量	説明
	用量レベル 1	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 128*　～ Day 132*	用量レベル 1 Day 129* 、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 171*	用量レベル 1	用量レベル 1 に再度増量して継続した。
Day 619*	用量レベル 1	患者は過去 4 日間の発熱及び経口摂取減少を訴えて入院し、この日以降、意識消失となった。入院時、患者は喀出を伴う咳嗽、夜尿及び便秘も訴えていた。 入院時、患者には傾眠と固縮が認められた。 診察時、患者には両側の大きい捻髪音及び全肢の固縮があった。 臨床検査から白血球数増加、血清 CPK／尿素／クレアチニンの増加、及び尿中の 15～20 の膿細胞が認められた。 患者は入院前 24 時間、一切の薬剤を服用していなかった。 患者は向精神薬悪性症候群（NMS）及び下気道感染と診断された。 痙攣、代謝性アシドーシス、振戦、発汗又は失禁の既往はなかった。 過去に同様のエピソードの既往はなく、最近、神経遮断薬は処方されていなかった。 患者は集中治療室に入院し、変力作用薬補助及び換気補助が行われた。 抗パーキンソン薬を再開し、患者に気管切開を行い、Ryle's チューブによる栄養補給を行った。糖血症はインスリンと OHA により適切にコントロールされた。抗パーキンソン薬の用量を調節した。
入院中	用量レベル 1	入院中、理学療法を行った。褥瘡が発現し、それに対する適切な治療が行われた。 入院中、固縮は低下し、経口栄養が可能であった。
Day 666*	用量レベル 1	患者は安定したため、気管切開後に退院した。下気道感染を伴う発熱、NMS、2 型糖尿病及びパーキンソン病と確定診断された。 退院時のバイタルサインは正常で、傾眠が認められたが覚醒可能であり、簡単な指示に従うことができた。以下が処方されて患者は退院した。 ・Entacom Plus 100 mg（エンタカポン+レボドパ+カルビドパ）1-0-1-0 ・ロピニロール 2 mg 1-0-1-0 ・Ecospirin AV 75 mg（アスピリン+アトルバスタチン）0-0-0-1 ・Livogen（生薬の肝臓強化錠）1-0-0-1 ・Happi-D（ラベプラゾール+ドンペリドン）0-0-0-1 ・Deriphylline Retard 300 mg（etofylline+テオフィリン）0-0-0-1 ・Homin（methylcobalamin+ピリドキシン）1-0-0-0 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：詳細を入手できず。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する臨床検査データ

Date	Result
Unk	Total WBC count increased; serum CPK increased; urine pus cells: 15 – 20; urea creatinine increased.
Day 619*	SGPT 256 U/L Arterial blood gas pH 7.383 Creatinine 2 mg/dL Blood urea 102 mg/dL S. Sodium 145 mEq/L Potassium 3.9 mEq/L Calcium 8.2 mg/dL Magnesium 2.63 mg/dL CPK 2226 U/L Total WBC count 17,400 cells/mm^3 Polymorphs 90% Lymphocytes 9% Monocytes 1% Eosinophils 0% Basophils 0% PCV 36.9% Total RBC count 5.46 mil/µL ESR 52 mm/1 h MCV 67.6 UM^3 MCH (Hb/RBC) 23.4 pg/cell

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Date	Result
	MCHC 34.6 g/dL Platelet count 285,000 cells/UL Hb 12.8 g/dL SGOT 137 U/L SGPT 256 U/L CPIC 5.80 mg/mL Alkaline phosphatase total 182 U/L Bilirubin direct 24 mg/dL Bilirubin indirect 0.48 mg/dL Bilirubin total 0.72 mg/dL Albumin 3.5 g/dL A/G ratio 1:1 S. globulin 3.7 g/dL Total protein 7.2 g/dL Glycosylated Hb 8% Potassium 4 mEq/L
Day 620*	Platelet 209,000 Sugar 227 mg/dL Sodium 144 mEq/L Potassium 3.2 mEq/L PT 17 sec PTT 33 Urine color, pale yellow Urine appearance, clear Urine specific gravity 1.020 Urine reaction, acidic Urine albumin, positive Urine sugar, trace Urine acetone, negative Urine bile salts, negative Urine bile pigments, negative Urine urobilinogen, not increased Urine pus cells 10 – 15 cells/hpf Urine RBC 10 – 15 cells/hpf Urine epithelial cells 4 – 6 cells/hpf Urine bacteria, nil Urine crystals, nil Urine casts, granular casts present Urine flagellates, nil Others, nil Blood urea, 82 mg/dL Creatinine, 1.5 mg/dL Troponin, 0.010 ng/mL CPK-MB mass 5.80 ng/mL

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Date	Result
Day 621*	Serum sodium 146 mEq/L Potassium 3.9 mEq/L Anti HIV 1 & 2 (rapid), negative HBS Ag, negative Blood group B RH typing, positive Glycosylated Hb, 8.9% Urine color, pale yellow Urine appearance, slightly turbid Urine specific gravity, 1.010 Urine reaction, acidic Urine albumin, + Urine sugar, +++ Urine acetone, negative Urine bile salts, negative Urine bile pigment, negative Urine urobilinogen, not increased Urine pus cells 2 – 3 cells/hpf Urine RBC, 2 – 3 cells/hpf Urine epithelial, 3– 4 cells/hpf Urine bacteria, few Urine crystals, nil Urine casts, granular casts present Urine flagellates, nil Others, nil ABG pH, 7.292 Platelet count, 209,000 cells/UL Blood glucose fasting 227 mg/dL Serum sodium 144 mEq/L Potassium 3.2 mEq/L PT 17 secs INR/control 1.25 Same time control 14 PTT 33 secs Same time control 31
Day 622*	Gram stain fluids: many pus cells, many budding yeast cells, and pseudohyphae seen ABG pH 7.468 Blood glucose fasting 294 mEq/dL Serum sodium 142 mEq/L Potassium 3.4 mEq/L Blood urea 48 mg/dL Creatinine 8 mg/dL

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Date	Result
Day 624*	Blood glucose fasting 238 mg/dL Serum sodium 138 mEq/L Potassium 3.6 mEq/L Blood glucose fasting 172 mg/dL Serum sodium 134 mEq/L CT scan of the brain (plain): age-related cortical atrophy
Day 625*	Magnesium 1.51 mg/dL Calcium 6.9 mg/dL Free thyroxin (FT) 898 ng/dL TSH 1.55 µU/mL Blood ammonia 35 µg/dL Total WBC count 12,600 cells/mm^3 Polymorphs 91% Lymphocytes 8 % Monocytes 0% Eosinophils 1% Basophils 0% PCV 34.9% Total RBC count 5.29 mil/µL ESR 54 mm/1 h MCV 66 UM^3 MCH (Hb/RBC) 22.6 pg/cell MCHC 34.2 g/dL Platelet count 273,000 cells/UL Hb 11.9 g/dL SGOT 105 U/L SGPT 118 U/L Alkaline phosphatase total 231 U/L Bilirubin direct 0.20 mg/dL Bilirubin indirect 0.52 mg/dL Bilirubin total 0.72 mg/dL Albumin 2.7 g/dL A/G ratio 1:1.1 Serum globulin 2.9 g/dL Total protein 5.6 g/dL Urine color, pale yellow Urine appearance, clear Urine specific gravity, 1.010 Urine reaction, alkaline Urine albumin, + Urine Sugar, ++++ Urine acetone, positive Urine bile salts, negative Urine bile pigment, negative Urine urobilinogen, increased Urine pus cells, 2 – 3 cells/hpf Urine RBC, 10 – 15 cells/hpf Urine epithelial, 0 – 1 cells/hpf

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Date	Result
	Urine bacteria, few Urine crystals, nil Urine casts, nil Urine flagellates, nil Others, nil Gram stain urine: no pus cells and no organisms seen Hb, 12.2 g/dL Potassium, 3.5 mEq/L Hb, 11.9 g/dL Glucose, 172 mg/dL PCV, 34.9 Sodium, 134 mEq/L
Day 626*	Hb, 12.2 g/dL Sugar, 147 mg/dL Sodium, 140 mEq/L Potassium, 3.1 mEq/L Procalcitonin, 0.850 ng/mL Blood glucose fasting, 47 mg/dL ABG pH, 7.480 Potassium, 3.5 mEq/L
Day 627*	Blood glucose fasting 170 mg/dL Serum sodium 136 mEq/L Potassium 3.7 mEq/L Blood urea 26 mg/dL Creatinine 0.7 mg/dL Blood glucose fasting 191 mg/dL Sodium 130 mEq/L Potassium 3.8 mEq/L Sugar 170 mg/dL Urea 26 mg/dL Creatinine 0.7 mg/dL
Day 628*	ABG pH 7.500 Sugar 191 mg/dL Sodium 130 mEq/dL Potassium 3.8 mEq/L
Day 629*	Total WBC count 10,500 cell/mm^3 Polymorphs 83% Lymphocytes 15% Monocytes 1% Eosinophils 1% Basophils 0% Blood glucose fasting 157 mg/dL Serum sodium 133 mEq/L Potassium 3 mEq/L Blood glucose fasting 129 mg/dL Creatinine 0.6 mg/dL

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Date	Result
	Blood urea 17 mg/dL Serum sodium 135 mEq/L Potassium 3.7 mEq/L
Day 630*	Sugar 129 mg/dL Urea 17 mg/dL Creatinine 0.6 mg/dL Sodium 135 mEq/L Potassium 3.7 mEq/L
Day 631*	Sodium 137 mEq/L Potassium 3.3 mEq/L
Day 632*	Sugar 77 mg/dL Sodium 135 mEq/L Potassium 4 mEq/L
Day 633*	Sugar 117 mg/dL Sodium 134 mEq/L Potassium 3.5 mEq/L
Day 634*	TLC 113,000 Platelets 185,000 Sugar 225 mg/dL Urea 26 mg/dL Creatinine 0.5 mg/dL Sodium 133 mEq/L Potassium 4.3 mEq/L Urine bile salts, negative Urine bile pigment, negative Urobilinogen, slightly increased Urine pus cells, 0 – 1 cells/hpf Urine RBC, 4 – 6 cells/hpf Urine epithelial, occasional Urine bacteria, few Urine crystals, nil Urine casts, nil Urine flagellates, nil Others, nil SGPT 16 U/L Blood urea 16 mg/dL Urine color, yellow Urine appearance, clear Urine specific gravity 1.010 Urine reaction, neutral Urine albumin , + Urine sugar, ++++ Urine acetone, positive

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Date	Result
Day 635*	Serum sodium 137 mEq/L Potassium 3.7 mEq/L
Day 636*	Serum sodium 134 mEq/L Potassium 3.3 mEq/L
Day 637*	Serum sodium 136 mEq/L Potassium 3.3 mEq/L
Day 638*	Serum sodium 135 mEq/L Potassium 3.3 mEq/L
Day 639*	Serum sodium 135 mEq/L Potassium 3.1 mEq/L Potassium 3.2 mEq/L
Day 640*	Serum sodium 135 mEq/L Potassium 3.1 mEq/L Magnesium 2.01 mg/dL Serum sodium 132 mEq/L Potassium 3.5 mEq/L
Day 643*	Blood glucose fasting 131 mg/dL Serum sodium 136 mEq/L Potassium 3 mEq/L Hb 7.6 g/dL
Day 644*	Blood glucose fasting 100 mg/dL Potassium 4.2 mEq/L
Day 647*	Serum sodium 135 mEq/L Potassium 2.5 mEq/L Blood glucose fasting 55 mg/dL
Day 648*	Blood glucose fasting 161 mg/dL Potassium 3.2 mEq/L
Day 649*	Blood glucose fasting 54 mg/dL Potassium 3.1 mEq/L
Day 651*	Blood glucose fasting 60 mg/dL Potassium 3 mEq/L Blood glucose fasting 40 mg/dL Potassium 4.2 mEq/L

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Date	Result
Day 655*	Hb 7.5 g/dL Total WBC count 8000 cells/mm^3 Urine color, straw Urine appearance, slightly turbid Urine specific gravity 1.015 Urine reaction, acidic Urine albumin, trace Urine sugar, not detected Urine acetone, negative Urine bile salts, negative Urine bile pigment, negative Urine urobilinogen, not increased Urine pus cells 15 – 20 cells/hpf Urine RBC 20 – 25 cells/hpf Urine epithelial cells 2 – 3 cells/hpf Urine bacteria, few Urine crystals, nil Urine casts, nil Urine flagellates, nil Urine yeast cells, present Serum sodium 134 mEq/L Potassium 0.5 mEq/L SGPT 53 U/L Creatinine 0.5 mg/dL Blood glucose fasting 57 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

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、非インスリン依存性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。

治験薬開始の約 18 ヶ月後に NMS 及び下気道感染が発現し、そのために患者は入院して適切に治療された。

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

治験薬開始の約 18 ヶ月後、下気道感染及び NMS が発現した。治験薬は継続されたが、適切な管理後に事象は回復した。上記のことから、また本疾患の急性発現と性質を考慮すると、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
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	不安障害
有害事象の発現日	Day 532*

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（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、エンタカポン及びロピニロールが投与されていた。最初のコア試験完了後、継続投与試験に移行した。

重要な病歴として高血圧、不眠症及び左下肢の神経障害性疼痛があり、併用薬としてアテノロール、クロナゼパム、プレガバリン及びガバペンチンが投与されていた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

治験薬開始の約 17 ヶ月後、患者は疲労、震えの増大、こわばり感を訴え、全般性不安の症状が認められ、その後の　Day 532*　、患者は入院した。患者には不安の既往歴はなかったが、投与同年*

以降の不眠症に対してクロナゼパムによる治療中であった。前回の来院時の UPDRS スコアは、パーキンソン病の悪化を示していなかった。

患者は不安神経症と診断され、クロナゼパムの増量により治療された。患者は改善し、Day 535*　、退院した。

重篤な有害事象は回復した。

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	不明
不眠症	投与同年*～
左下肢の神経障害性疼痛	Day 381*

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Entacom Plus (entacapone 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	4 tab	Oral	Since Day -85*
	Ropinirole 0.5 mg	3 tab	Oral	Day -85* to Day 190*
	Ropinirole 1 mg	3 tab	Oral	Since Day 190*
Hypertension	Atenolol 25 mg	2 tab	Oral	Day -40* to Day 344*
	Atenolol 50 mg	2 tab	Oral	Day 344* to Day 381*
	Atenolol 25 mg	1 tab	Oral	Day 381* to Day 479*
	Atenolol 50 mg	1 tab	Oral	Day 381* to Day 479*
	Atenolol 50 mg	2 tab	Oral	Day 479* to Day 532*
	Atenolol 25 mg	2 tab	Oral	Since Day 532*
Insomnia	Clonazepam 0.5 mg	1 tab	Oral	Day -85* to Day 519*
	Clonazepam 1 mg	1.5 tab	Oral	Day 519* to Day 531*
	Clonazepam 2 mg	1 tab	Oral	Day 532* to present
Neuropathic pain	Pregabalin 75 mg	2 tab	Oral	Day 381* to Day 478*
	Pregabalin 75 mg	3 tab	Oral	Day 519* to Day 531*
	Pregabalin 75 mg	2 tab	Oral	Day 532* to present
	Gabapentin	4 tab	Oral	Day 479* to Day 519*
Vitamin supplement	Ubiquinone 100 mg	1 tab	Oral	Day 532* to present

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -30*
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 86*
016 Week 18	Dose level 1	Day 127*
016 Week 24	Dose level 1	Day 171*
018 Week 00	Dose level 1	Day 171*
018 Week 06	Dose level 1	Day 213*
Unscheduled	Dose level 1	Day 226*
018 Week 24	Dose level 1	Day 344*
018 Week 30	Dose level 1	Day 381*
018 Week 36	Dose level 1	Day 423*
018 Week 44	Dose level 1	Day 479*
018 Week 52	Dose level 1	Day 535*

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 344* （018 試験 Visit 3）	用量レベル 1	UPDRS スコアは UPDRS II が 7、III が 5 及び IV が 2 であり、日誌に報告された off 時間は 0.5 時間であった。
Day 532*	用量レベル 1	患者は疲労、震えの増大、こわばり感を訴え、全般性不安の症状が認められ、その後患者は入院した。患者には不安の既往歴はなかったが、投与同年*以降の不眠症があり、これは今回の不安の診断と関連していた。 患者は不安神経症と診断され、用量・用法を再調節した。すなわちクロナゼパムを 1 mg（½-0-1）1 日 2 回から 2 mg 1 日 1 回に増量し、Cap COQ Forte（栄養素）10 mg 1 日 1 回経口投与を開始した。
Day 535*	用量レベル 1	症状は消失し、患者の臨床状態は非常に良好であったため入院した。報告された重篤な有害事象の転帰は、回復であった。

関連するバイタルサイン：

Day 532*　：血圧 110/70 mmHg、脈拍 84/分、呼吸数 22/分。
Day 533*　：血圧 120/70 mmHg、脈拍 78/分、呼吸数 22/分。
Day 534*　：血圧 130/80 mmHg、脈拍 72/分、呼吸数 22/分。
Day 535*　：血圧 130/80 mmHg、脈拍 68/分、呼吸数 20/分。

＊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
Hemoglobin	Day 532*	12.6 g/dL
Total count	Day 532*	8800 cells/mm^3
Neutrophils	Day 532*	51%
Eosinophils	Day 532*	02%
Lymphocytes	Day 532*	45%
Monocytes	Day 532*	02%
ESR	Day 532*	8 mm/h
Platelets	Day 532*	2,68000 cells/mm^3
Urea	Day 532*	26
Uric acid	Day 532*	5.4
Creatinine	Day 532*	1
Random blood sugar	Day 532*	111 mg/dL
Total bilirubin	Day 532*	0.34 mg/dL
Bilirubin direct	Day 532*	0.12 m/dL
Bilirubin indirect	Day 532*	0.22 mg/dL
SGOT	Day 532*	13
SGPT	Day 532*	10
Total protein	Day 532*	7.1
Albumin	Day 532*	4.2 g/dL
Globulin	Day 532*	2.9 g/dL
Albumin/globulin ratio	Day 532*	1.4:1 mg/dL
Calcium	Day 532*	8.2 mg/dL
Sodium	Day 532*	130 mEq/L

Test Name	Collection Date	Result
Potassium	Day 532*	40 mEq/L
Phosphorus	Day 532*	3.2 mEq/L
Magnesium	Day 532*	2.04 mg/dL
PCV	Day 532*	37.6
Total RBC count	Day 532*	4.45 million/mm^3
MCV	Day 532*	83.9 fl
MCH	Day 532*	28.3 pg
MCHC	Day 532*	33.7 g/dL
Alkaline phosphatase	Day 532*	79
Total cholesterol	Day 532*	157 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。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

パーキンソン病が既知で、高血圧、不眠症及び神経障害性疼痛を有する[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。患者は最初の試験を完了し、継続投与試験に無作為に割り付けられた。治験薬開始の約 17 ヶ月後に不安神経症が発現したが、クロナゼパム増量後に改善した。

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

治験薬開始の約 17 ヶ月後に不安神経症が発現し、これはクロナゼパム増量後に改善した。患者は不眠症に対してクロナゼパムを服用しており、これは患者が試験に移行する前に開始されていた。治験薬投与を中断しなかったにもかかわらず事象は回復した。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	鉄欠乏、ビタミン B12 欠乏
有害事象の発現日	Day 734*

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]歳女性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、エンタカポン、カルビドパ、レボドパ、ブロモクリプチン、トリヘキシフェニジル及びクロナゼパムが投与されていた。

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

コア試験完了後、継続投与試験（018 試験）に移行した。

患者は低い社会経済的状態に属し、コア試験開始時に貧血の既往があったが、コア試験期間中の鉄補給により改善した。

継続投与試験の Visit 5 後にヘモグロビン値（3.4 g/dL）は全体的に悪化し、 Day 734* 、治療と精査のために入院した。

診察時、臓器肥大及び骨又は胸部圧痛は認められなかった。

失血、出血性素因、寄生虫感染、結核のような慢性感染、及びマラリア、デング熱のような急性疾患、又はほかの全身性疾患の既往はなかった。

血清ビタミン B12、血清フェリチン及び血清鉄は低濃度で、末梢血塗抹標本検査から二形性貧血が確認された。入院中、濃厚赤血球輸血とほかの適切な治療が行われ、 Day 739* 、患者は退院した。退院時のヘモグロビン値は 8.5 g/dL であった。

報告された重篤な有害事象の転帰は、後遺症なく回復、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
コア試験開始時に貧血の既往があったが、試験期間中の鉄補給により改善した。	

＊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 100 mg	4 tab	Oral	Day -6* to Day 617*
	Entacapone + levodopa + carbidopa 100 mg	3 tab	Oral	Day 618* to Day 718*
	Entacapone + levodopa + carbidopa 50 mg	3 tab	Oral	From Day 719*
	Bromocriptine 2.5 mg	2 tab	Oral	From Day -6*
	Trihexyphenidyl 2 mg	3 tab	Oral	Day -6* to Day 28*
	Trihexyphenidyl 2 mg	2 tab	Oral	Day 29* to Day 421*
	Trihexyphenidyl 2 mg	3 tab	Oral	From Day 422*
	Clonazepam 0.5 mg	1 tab	Oral	From Day -6*
Anaemia	Dexorange syrup	30 mL	Oral	Day 239*
	Dexorange syrup	20 mL	Oral	Day 253* to Day 617*
	Dexorange syrup	45 mL	Oral	From Day 618*
Neuropathic pain	Gabapentin 300 mg	1 tab	Oral	From Day 534*

Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -31*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
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 338*
018 Week 30	Dose level 1	Day 380*
018 Week 36	Dose level 1	Day 422*
018 Week 44	Dose level 1	Day 478*

Visit	Dose Level	Date
018 Week 52	Dose level 1	Day 534*
018 Week 58	Dose level 1	Day 576*
018 Week 64	Dose level 1	Day 618*
018 Week 71	Dose level 1	Day 665*
018 Week 78	Dose level 1	Day 719*

事象経過

治験週	用量レベル	説明
コア試験 016	用量レベル 1	コア試験開始時に貧血の既往があったが、試験期間中の鉄補給により

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		改善した。 ヘモグロビン検査の詳細は以下の通り： Visit 1：5.0 g/dL Visit 3：4.9 g/dL Visit 4：8.4 g/dL Visit 6：11.0 g/dL Visit 7：12.6 g/dL
継続投与試験 018（Visit 1～Visit 5）	用量レベル 1	ヘモグロビン検査の詳細は以下の通り： Visit 1：12.6 g/dL Visit 2：10.1 g/dL Visit 3：9.6 g/dL Visit 4：7.3 g/dL Visit 5：6.2 g/dL 血小板数、総白血球数及び白血球分画、血中尿素、肝機能検査、及び腎機能検査といったそのほかの項目は、正常範囲内であった。
Day 734*	用量レベル 1	ヘモグロビン値が悪化したことから、治療と精査のため患者は入院した。 診察時、臓器肥大は認められず（肝臓及び脾臓は正常サイズ）、骨／胸部圧痛も認められなかった。 血圧 100/60 mmHg、脈拍 82 bpm、呼吸数 22、体温 37.0ºC。 失血、出血性素因、寄生虫感染、結核のような慢性感染、及びマラリア、デング熱、ウイルス感染、カラアザールのような急性疾患、又はほかの全身性疾患の既往はなかった。 検査時の血清ビタミン B12、血清鉄及び血清フェリチン濃度は低く、末梢血塗抹標本検査からも二形性貧血（鉄欠乏及びビタミン B12 欠乏性貧血）が確認された。 便潜血陰性。 濃厚赤血球輸血（2 パック）、鉄補給、ピリドキシン、葉酸及び非経口ビタミン B12 により治療された。
Day 735*	用量レベル 1	血圧 110/70 mmHg、脈拍 78 bpm、呼吸数 22、体温 37.0ºC。
Day 736*	用量レベル 1	血圧 110/80 mmHg、脈拍 84 bpm、呼吸数 22、体温 37.0ºC。
Day 737*	用量レベル 1	血圧 100/60 mmHg、脈拍 80 bpm、呼吸数 22、体温 37.0ºC。
Day 738*	用量レベル 1	血圧 110/70 mmHg、脈拍 72 bpm、呼吸数 20、体温 37.0ºC。
Day 739*	用量レベル 1	血圧 120/80 mmHg、脈拍 84 bpm、呼吸数 20、体温 98.6ºF。 ヘモグロビン値は 8.5 g/dL に改善した。 以下が処方されて患者は退院した。 ・Entacom Plus 50 mg（エンタカポン+レボドパ+カルビドパ）錠 1 日 4 回 ・B crip（ブロモクリプチン）錠 2.5 mg、1 日 2 回 ・Pacitane（トリヘキシフェニジル）錠 2 mg、1 日 3 回 ・Gabantin（ガバペンチン）カプセル 300 mg、1 日 2 回 ・Irex 錠 1 日 2 回 ・Folvite（葉酸）錠 1 日 2 回 ・B Long（ビタミン B 群）錠 100 mg 就寝時 ・Clonam（クロナゼパム）錠 0.5 mg 就寝時、2 週間後に見直しを指示

＊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
Hemoglobin	Day -31*	5.0 g/dL
	Day 1*	4.9 g/dL
	Day 43頃*	8.4 g/dL
	Day 105頃*	11.0 g/dL
	Day 127*	12.6 g/dL
	Day 253*	12.6 g/dL
	Day 338*	10.1 g/dL
	Day 422*	9.6 g/dL
	Day 534*	7.3 g/dL
	Day 618*	6.2 g/dL
	Day 719*	5.6 g/dL
	Day 734*	3.4 g/dL
	Day 735*	8.5 g/dL
	Day 738*	7.9 g/dL
	Day 739*	8.5 g/dL
PCV	Day 734*	11.4%
Total WBC count	Day 734*	10600 cells/mm^3
Polymorphs	Day 734*	75%
Lymphocytes	Day 734*	16%
Monocytes	Day 734*	01%
Eosinophils	Day 734*	08%
Basophils	Day 734*	00%
Total RBC count	Day 734*	1.75 Mil/µL
MCH (HB/RBC)	Day 734*	19.3 pg/cell
MCHC	Day 734*	29.4 g/dL
MCV	Day 734*	65.4 µM3
Platelet count	Day 734*	406000 cells/UL
ESR	Day 734*	21 mm/1 h
Ferritin	Day 735*	2.39 ng/mL

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Collection Date	Result
RH typing	Day 735*	Positive
Occult blood	Day 735*	Negative
Vitamin B_{12}	Day 735*	188.7 pg/mL
Folic acid serum	Day 735*	20.0 ng/mL
Iron	Day 735*	27.2 µg/dL
Total iron binding capacity	Day 735*	464.9 µg/d
Unsaturated iron binding capacity	Day 735*	437.8 µg/dL
Saturation	Day 735*	5.8
Ultrasound scan of abdomen	Day 735*	Normal
Antiparietal cell antibodies	Day 738*	Not detected
Intrinsic factor IgG	Day 738*	3.3 U/mL
Hematology peripheral smear	Day 734*	Dimorphic anemia
Blood grouping	Day 735*	O+

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]歳女性患者（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。

全体的な貧血増悪が発現し、患者は治療と検査のため入院した。二形性貧血と診断され、それに対する適切な治療が行われた。

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

パーキンソン病が既知の本女性患者は、低ヘモグロビン値の治療及び検査のため入院し、二形性貧血と診断された。無作為化前に貧血の既往があったが、鉄補給により改善した。女性という性別、年齢、パーキンソン病、レボドパ及びカルビドパといった薬物が、本患者における貧血の重要なリスク因子であった。上記の事実から、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と評価された。

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	尿管結石
有害事象の発現日	Day 703*

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（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、エンタカポン及びプラミペキソールが投与されていた。患者には高脂血症、高血圧、糖尿病及び包茎の既往歴があり、併用薬としてアトルバスタチン、エナラプリルマレイン酸塩、ヒドロクロロチアジド及びグリメピリドが投与されていた。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、尿管結石を伴う左腎結石に対する手術（投与約7年前*）、尿路狭窄手術（投与約6年前*）、重度良性前立腺肥大に対する膀胱鏡検査と経尿道的前立腺摘除（TURP、投与約1年前*）が行われていた。TURP後、軽度包茎が発現し、スクリーニング時に確認されていた。

治験薬開始の約 2 年後、4 日間の腹痛と排尿困難が発現し、そのために入院した。発熱又は尿路感染の現症又は既往歴はなかった。左尿管膀胱移行部結石と診断された。　Day 704*　、全身麻酔下で D-J ステント（必要時）による左尿管鏡検査と膀胱尿道鏡検査が行われた。

入院中、抗菌薬投与及び対症療法が行われ、　Day 708*　、経口抗菌薬及び対照療法が処方されて退院した。

重篤な有害事象は後遺症なく回復し、　Day 708*　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
高脂血症	Day -42*　～
高血圧	Day -42*　～
糖尿病	Day -89*　～
包茎	投与約1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) tablet	6 tabs	Oral	Since Day -2311*
	Entacapone tablet 200 mg	2 tabs	Oral	Since Day -485*
	Pramipexole tablet 0.25 mg	2 tabs	Oral	Since Day -242*
	Syndopa CR (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg) tablet	2 tabs	Oral	Since Day 340*
Hyperlipidemia	Atorvastatin 10 mg	1 tab	Oral	Since Day -28*
Hypertension	Normace-D (enalapril maleate + hydrochlorothiazide)	½ tab	Oral	Since Day -89*
Diabetes mellitus	Glimepiride 2 mg	1 tab	Oral	Since Day -89*
Vitamin	Supradyn (multivitamin) tablet	1 tab	Oral	Since Day 340*

Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -40*
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 129*
016 Week 24	Dose level 1	Day 171*
018 Week 00	Dose level 1	Day 171*
018 Week 06	Dose level 1	Day 213*
018 Week 12	Dose level 1	Day 255*

Visit	Dose Level	Date
018 Week 18	Dose level 1	Day 297*
018 Week 24	Dose level 1	Day 339*
018 Week 30	Dose level 1	Day 381*
018 Week 36	Dose level 1	Day 423*
Unscheduled	Dose level 1	Day 423*
018 Week 44	Dose level 1	Day 477*
018 Week 52	Dose level 1	Day 533*
018 Week 58	Dose level 1	Day 575*
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。
Day -2567*	-	左腎結石について左 URS（尿管鏡検査）による手術を行い、DJ ステントの挿入により尿管結石を摘出した。Day -2567頃*以降、超音波検査から腎結石は認められなかった。
Day -2311*	—	軽度の頚椎症も発現し、頚椎牽引も施行された。
投与約6年前*	—	尿路狭窄に対する手術が施行された。
Day -454*	—	重度の良性前立腺肥大と診断された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day -437*	―	良性前立腺肥大に対して膀胱鏡検査と TURP（経尿道的前立腺摘除）が施行された。術後の発熱、血尿又は排尿困難は認められなかった。前立腺手術後、患者が無作為に割り付けられる前に軽度包茎が発現した。
Day 703*	用量レベル 1	腹痛と刺激性の閉塞性排尿障害が 4 日間認められた。UTI の既往歴はなく、UTI の現症もなかった。発熱なし。副甲状腺機能亢進症の既往なし。かかりつけ医の診察を受け、排尿困難であることから入院が指示された。患者は入院となった。包茎と診断され、左尿管膀胱移行部結石が超音波検査から確認された。診察時、脈拍 80 bpm、血圧 130/80 mmHg、無熱、呼吸数 18、腹部は軟、軽度圧痛、左腸骨窩、肝臓及び脾臓は触知せず。CVS 及び呼吸器系は正常範囲内であった。腹部超音波検査から、左尿管膀胱移行部結石及び軽度水尿管症と水腎症が確認された。
Day 704*	用量レベル 1	全身麻酔下で膀胱尿道鏡検査と左 URS（尿管鏡検査）+D-J ステント挿入（必要時）が行われた。術中所見：包茎++、オーティス型尿道切開刀による尿道切開施行、左 U-V 移行部結石、壁内結石を認めた。結石を摘出し、生化学的分析のため送付した。環状切除を施行した。手術の忍容性は良好であった。
入院中	用量レベル 1	以下が投薬された： ・Dulcolax（ビサコジル）錠 1 回 3 錠就寝前 ・Flatuna（simethicone+活性炭）錠 1 回 2 錠 1 日 3 回 ・Zostum（セフォペラゾンナトリウム + スルバクタム）IV、1 日 3 回 ・Mikacin（アミカシン）IV 500/日 ・Pantoprazole IV 40 mg、1 日 1 回 トラマドール IV 50 mg、1 日 2 回 ・Emeset（オンダンセトロン）IV 4 mg、1 日 2 回 ・Biduret（amiloride+ヒドロクロロチアジド）錠 1 日 1 回 ・Restyl（アルプラゾラム）錠 0.25 mg 夜投与 ・Emanzen-D（serratiopeptidase+ジクロフェナク）錠 1 日 3 回
Day 708*	用量レベル 1	退院時に以下が処方された： ・セフィキシム USP 錠 200 mg、1 日 2 回 ・Biduret（amiloride+ヒドロクロロチアジド）錠 1 日 1 回 ・Pantoprazole 錠 40 mg、1 日 1 回 ・Cremaffin シロップ大さじ 2 杯夜投与 患者は順調に回復し、退院した。
退院後	用量レベル 1	退院後、患者は無症候性であった。

関連するバイタルサイン：情報は事象経過に沿って示している。

＊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
Hemoglobin	Unk	12.7 g%
WBC	UNK	6880
Neutrophils	UNK	69%
Lymphocytes	UNK	20%
Eosinophils	UNK	03%
Monocytes	UNK	08%
Platelet count	UNK	310 thou./µL
Fasting blood sugar	UNK	129 mg%
BUN	UNK	12.4
Creatinine	UNK	0.8
Uric acid	UNK	6.5
Serum cholesterol	UNK	263
Serum triglycerides	UNK	201
Serum calcium	UNK	9.8
Serum phosphorus	UNK	4.6
Serum alkaline phosphatase	UNK	87
SGOT	UNK	15
SGPT	UNK	21
LDH	UNK	175
Serum bilirubin total	UNK	0.6 mg%
Serum bilirubin direct	UNK	0.2 mg%
Total protein	UNK	8.4 g%
Albumin	UNK	5
Globulin	UNK	3.4
Australia antigen	UNK	Negative
Anti HCV	UNK	Negative
HIV-I and HIV-II	UNK	Negative
ECG	Day 704*	Within normal limit
Chest x-ray	Day 704*	No abnormality
Serum calcium	Day 707*	10 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、高脂血症、高血圧、糖尿病及び包茎を有する[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬投与を開始した。

治験薬開始の約 2 年後に腹痛及び排尿困難が発現し、左尿管膀胱移行部結石と診断された。

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。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

企業による評価

この[redacted]歳男性は、治験薬開始の約 23 ヶ月後に左尿管膀胱移行部結石と診断された。高齢及び男性が、本患者における尿路結石のリスク因子である。パーキンソン病でよくみられる神経因性膀胱の要素がある可能性があり、これは尿路結石の素因となりえる。

本患者における尿路結石発現の素因となりえた、そのほかの重要なリスク因子には、良性前立腺肥大、包茎、尿路狭窄の既往、及び腎結石の既往歴があった。これら全ての要素及び事象の性質を踏まえ、当社は、報告された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]

14.3.3.1 項（死亡例の症例経過）に症例経過を記載。

患者番号[redacted]

14.3.3.1 項（死亡例の症例経過）に症例経過を記載。

患者番号[redacted]

14.3.3.1 項（死亡例の症例経過）に症例経過を記載。

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	鼠径ヘルニア
有害事象の発現日	Day 384*

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、糖尿病と高血圧を有する[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。患者には間欠性の便秘歴があった。

治験薬開始の 1 年後、患者は左鼠径部腫脹の増悪を訴えて入院した。患者は左間接鼠径ヘルニアと診断され、局所麻酔下での外科手術（メッシュ形成による左鼠径部ヘルニア修復）が施行された。術後の経過は順調であった。

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	不明
糖尿病	不明
高血圧	不明
間欠性の便秘	不明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Not available	—	—	—
Hypertension	Atenolol tablet	50 mg	Oral	Since Day -1807*
	Valsartan tablet	40 mg	Oral	Since Day 1*
Diabetes mellitus	Metformin tablet	1500 mg	Oral	Since Day 34*
	Gliclazide tablet	60 mg	Oral	Since Day 34*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -42*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 30*
016 Week 8	Dose level 1	Day 57*
016 Week 12	Dose level 1	Day 85*
016 Week 18	Dose level 1	Day 139*
016 Week 24	Dose level 1	Day 167*
018 Week 00	Dose level 1	Day 167*
018 Week 06	Dose level 1	Day 211*
018 Week 12	Dose level 1	Day 260*
018 Week 18	Dose level 1	Day 300*
018 Week 24	Dose level 1	Day 344*
018 Week 30	Dose level 1	Day 380*

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 384*		Day 384*　、患者は左鼠径部腫脹により入院した。 これは次第に増大して、安静によっても完全には軽快しなかったが、疼痛は伴っていなかった。排尿に関する愁訴はなかった。診察時、全身状態は良好で無熱であった。 左間接鼠径ヘルニアは非圧痛性、完全ヘルニアで、完全に還納性ではなく、咳の衝撃があった。
Day 385* ～ Day 386*		外科手術（局所麻酔下でメッシュ形成による左鼠径部ヘルニア修復）を施行した。術後の経過は順調であった。入院中、以下が投薬された： ・Supracef（セフロキシム）IV 1 g、1 日 2 回 ・Pantoprazole IV 40 mg、1 日 1 回 ・Tramazac（トラマドール）IV ・Emeset（オンダンセトロン）IV 4 mg、1 日 1 回 退院時に以下が処方された。 ・Pantocid（pantoprazole）錠 40 mg、1 日 1 回×3 日間 ・Lanol ER（一般名不明）錠 1 日 2 回×3 日間 ・Cremaffin Plus シロップ 30 mL 夜投与、7 日間 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」で、Day 386*　が消失日であった。

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：情報入手できず。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

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、糖尿病、高血圧及び便秘が既知の[redacted]歳男性。治験薬開始の 1 年後に左間接鼡径ヘルニアが発現した。

治験責任医師は当該の重篤な有害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

本高齢男性患者には、試験中に左間接鼡径ヘルニアが発現した。間接鼡径ヘルニアは通常、成長後に発症することがある先天性欠損である。男性、高齢、間欠性便秘は、本患者におけるリスク因子である。これら全ての要素を踏まえ、当社は、本患者に報告された鼡径ヘルニアは治験薬と「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	肺臓炎
有害事象の発現日	Day 341*

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、ロピニロール、トリヘキシフェニジル、アマンタジン及びエンタカポンが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。最初の試験の完了後、患者は続いて継続投与試験に移行した。

Day 323*　以降、発熱及び喀出を伴う咳嗽が発現した。　Day 329*　、症状が悪化したため、内科を受診し、胸部 X 線検査が指示された。X 線検査から右下葉の浸潤影が認められたため、経口抗菌薬であるレボフロキサシン及びアジスロマイシンが開始された。症状が軽快したため、Day 335*　、治療を中止した。　Day 338*　、症状が再度悪化したため、経口抗菌薬を再開した。胸部 X 線再検査から傍心臓型の右肺臓炎が確認され、　Day 341*　、患者は入院した。患者は静脈内抗菌薬（セフタジジム及びアミカシン）とイプラトロピウム+サルブタモール噴霧薬により治療され、その後に状態は改善し、　Day 344*　、経口抗菌薬が処方されて退院した。

重篤な有害事象は後遺症なく回復したと判断された。

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	投与約7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 + carbidopa) tablet	2 tab	Oral	Since Day -222*
	Syndopa CR (levodopa + carbidopa) tablet	1 tab	Oral	From Day -45* to Day 313*
	Ropinirole tablet	3 mg	Oral	From Day -190* to Day 355*
	Trihexyphenidyl	1 mg	Oral	From Day -98* to Day 355*
	Trihexyphenidyl	4 mg	Oral	From Day -98* to Day 355*
	Trihexyphenidyl	3 mg	Oral	Since Day 356*
	Amantadine	200 mg	Oral	Since Day 317*
	Entacapone	2 tab	Oral	Since Day 1*
Hypertension	Amlodipine 2.5 mg	2.5 mg	Oral	Since Day 55*
Backache	Gabapin (gabapentin) 300 mg	300 mg	Oral	Since Day 295*
	Metachrome (unknown generic name)	1 tab	Oral	Since Day 344*
Anxiety	Alprazolam 0.25 mg	0.25 mg	Oral	Since Day 253*
Hallucination	Quetiapine fumarate 50 mg	50 mg	Oral	Since Day 344*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -108*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 4	Day 55*	Dose level 1
016 Week 8	Day 86*	Dose level 1
016 Week 12	Day 127*	Dose level 1
016 Week 18	Day 170*	Dose level 1
016 Week 24	Day 170*	Dose level 1
018 Week 00	Day 212*	Dose level 1
018 Week 06	Day 253*	Dose level 1
018 Week 12	Day 295*	Dose level 1
018 Week 18	Day 356*	Dose level 1

事象経過

日付	1 日量	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 323*	用量レベル 1	患者は発熱及び喀出を伴う咳嗽を訴えた。アセトアミノフェン錠が投与された。
Day 329*	用量レベル 1	症状が悪化したため、患者は内科を受診し、胸部 X 線検査が指示された。
Day 330*	用量レベル 1	胸部 X 線検査から右下葉の浸潤影が示された。 レボフロキサシン 500 mg 1 日 2 回及びアジスロマイシン 500 mg 1 日 2 回の経口投与が開始された。
Day 335*	用量レベル 1	症状が軽快したため治療を中止した。
Day 338*	用量レベル 1	症状が再度悪化したため、Day 339*、経口抗菌薬を再開した。
Day 340*	用量レベル 1	胸部 X 線再検査が行われ、傍心臓型の右肺臓炎が確認された。これを考慮し、患者は IV 抗菌薬が必要と判断された。
Day 341*	用量レベル 1	患者は入院し、セフタジジム 1 g 8 時間ごとの IV 投与、アミカシン 500

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		mg 1 日 1 回 IV 投与、及び Duolin 噴霧薬（イプラトロピウム臭化物+サルブタモール）8 時間ごとの投与が開始された。上記の治療は Day 343* まで継続された。 臨床検査： ヘモグロビン 11.8 TLC 4700 リンパ球 56 単球 39 好酸球 03 好塩基球 02 PCV 3.09 尿素 35 クレアチニン 0.7 ナトリウム 142 カリウム 4.1
Day 344*	用量レベル 1	患者は改善し、安定していた。 Day 347* まで、経口抗菌薬であるセフポドキシム プロキセチル錠 200 mg 1 日 2 回が 4 日間投与されて、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、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、ロピニロール、トリヘキシフェニジル、アマンタジン及びエンタカポンが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。

治験薬開始の約 1 ヶ月後、傍心臓型の右肺臓炎が発現した。適切な抗菌薬投与及び対症管理の後、当該事象は後遺症なく回復した。

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

パーキンソン病が既知の本[redacted]歳女性患者は、傍心臓型の右肺臓炎と診断された。治験薬が約 1 年間投与され、現在も継続されている。適切な抗菌薬による管理後に患者は改善している。この肺臓炎は、何らかの感染性の病因（おそらく細菌性）によるものと思われた。パーキンソン病患者には呼吸器感染が多くみられる。高齢も重要なリスク因子であった。これら全ての要因を踏まえ、当社は、当該の重篤な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 100 mg/日
有害事象の記述	幻覚、不眠症
有害事象の発現日	Day 449*

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]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床概要

[redacted]歳女性患者（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という重要な既往があり、併用薬としてアムロジピン及びグリベンクラミド+メトホルミンの固定用量配合剤が投与されていた。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 449*　、患者は幻覚、不眠症及び off 症状の悪化を訴えて入院した。患者に幻覚及び不眠症の既往歴なし。

治験責任医師によれば、患者にはおそらく Pacitane（トリヘキシフェニジル）誘導性の幻覚及び不眠症が生じたことから、上記の薬物は中止され、ほかの抗パーキンソン薬も用量調節された。その後患者は改善し、　Day 451*　、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	投与約2年前*～
高血圧	投与約2年前*～
糖尿病	投与約1年前*～

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Tidomet LS (levodopa 100 mg + carbidopa 10 mg combination) tablet	4 tab	Oral	Day -1068* to Day 449*
	Levodopa + carbidopa 125 mg combination	4 tab	Oral	Day 449* to Day 450*
	Levodopa + carbidopa 110 mg combination	4 tab	Oral	Since Day 450*
	Pramipexole tablet 0.5 mg	1.5 mg	Oral	Day -1799* to Day 450*
	Pramipexole tablet 0.125 mg	0.25 mg	Oral	Since Day 450*
	Pacitane (trihexyphenidyl) tablet 2 mg	4 mg	Oral	Day -1799* to Day 449*
Hypertension	Amlodipine tablet 5 mg	10 mg	Oral	Since Day -1068*
Diabetes mellitus	Glibenclamide + metformin	2 tab	Oral	Since Day -644*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -75*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 30*
016 Week 8	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 256*
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 422*

事象経過

治験週	1 日量	説明
		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は治験薬の服用を開始した。
Day 449*	用量レベル 1	患者は 2 日間持続する幻覚及び不眠症を訴えて入院した。患者は off 症状の悪化も訴えた。 ほかの合併症はなく、患者には幻覚及び不眠症の既往歴もなかった。 患者にはおそらく Pacitane（トリヘキシフェニジル）誘導性の幻覚及び不眠症が生じたことから、投薬は中止された。 以下の用量調節が行われた： ・レボドパ+カルビドパ 110 mg の配合剤 1 日 4 回を、レボドパ+カルビドパ 125 mg の配合剤 1 日 4 回に変更 ・クエチアピン 75 mg 1 日 2 回経口投与を幻覚のため追加
Day 450*	用量レベル 1	レボドパ+カルビドパ 125 mg の配合剤 1 日 4 回を中止し、レボドパ+カルビドパ 110 mg の配合剤 1 日 4 回を再開。 プラミペキソール 0.5 mg 1 日 3 回をプラミペキソール 0.125 mg 1 日 2 回に変更し、クエチアピンを 200 mg 1 日 1 回に増量。
Day 451*	用量レベル 1	患者の状態は改善し、安定していた。 患者は退院し、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：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]歳女性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病が既知で、高血圧及び糖尿病を合併していた。コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

治験薬開始の 1.5 年後以降に幻覚及び不眠症が発現し、これはおそらく Pacitane 誘発性であり、本剤（Pacitane）中止後に回復した。

＊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

治験薬開始の 1.5 年後以降、幻覚及び不眠症が発現した。基礎疾患であるパーキンソン病及び併用薬（レボドパ、トリヘキシフェニジル及びプラミペキソール）が、患者に幻覚と不眠症を引き起こした可能性がある。本症例では、Pacitane（トリヘキシフェニジル）を中止してプラミペキソールを減量した後に患者は改善し、治験薬投与は変更されなかった。上記のことから、当該事象は治験薬と「多分関連なし」である。

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	パーキンソン病、不眠症、すくみ現象
有害事象の発現日	Day 652*

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 及びエンタカポンが投与されていた。合併症として幻覚が認められ、Lozapine（クロザピン）が併用されていた。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。

治験薬開始の約 21 ヶ月後、全身疲労、歩行困難の悪化及び不眠症が発現した。診察時、固縮の悪化が認められ、 Day 652* に用量調節のため患者は入院した。持続していた投薬に、Syndopa 錠 110 mg 1 日 1 回投与及びクロナゼパム 0.5 mg 夜投与を追加した後、患者は改善した。 Day 654* 、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、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
幻覚	不明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa (levodopa + carbidopa) tablet 275 mg	3 tab	Oral	Since Day -247*
	Entacapone 200 mg	5 tab	Oral	Since Day -247*
	Syndopa (levodopa + carbidopa) tablet 110 mg	1 tab	Oral	Since Day 652*
Hallucinations	Lozapine (clozapine) 25 mg	1 tab	Oral	Since Day -131*

Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -56*
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 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 332*
018 Week 30	Dose level 1	Day 382*
018 Week 36	Dose level 1	Day 423*
018 Week 44	Dose level 1	Day 480*
018 Week 52	Dose level 1	Day 539*
018 Week 58	Dose level 1	Day 577*
018 Week 64	Dose level 1	Day 619*

事象経過

治験週	1 日量	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（ベースライン）	用量レベル 1	UPDRS 値は、UPDRS I が 2、UPDRS II が 8、UPDRS III が 32、UPDRS IV が 5。 日誌の on 時平均は 7.5、off 時平均 6.25、睡眠時平均 3、minor ジスキネジーの on 時平均 0.75、troublesome ジスキネジーの on 時平均 0。 MMSE は 30。
Day 169* （Week 24）	用量レベル 1	UPDRS 値は、UPDRS I が 1、UPDRS II が 5、UPDRS III が 26、UPDRS IV が 5。 日誌の on 時平均は 11.25、off 時平均 0、睡眠時平均 2、minor ジスキネジーの on 時平均 4.75、troublesome ジスキネジーの on 時平均 0。 MMSE は 29。
Day 539*（Visit 5）	用量レベル 1	UPDRS 値は、UPDRS I が 1、UPDRS II が 5、UPDRS III が 21、UPDRS IV が 5。 日誌の数値は得られなかった。
Day 619*（Visit 6）	用量レベル 1	日誌の on 時平均は 6、off 時平均 0、睡眠時平均 2、minor ジスキネジーの on 時平均 7、troublesome ジスキネジーの on 時平均 0。
Day 650*	用量レベル 1	患者は全身疲労及び歩行困難の悪化を訴えた。さらに、過去 2 日間持

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		続した不眠症も認められた。検査から固縮の悪化も示された。
Day 652*	用量レベル 1	併用していたパーキンソン病治療の簡素化のため入院した。 Syndopa（レボドパ+カルビドパ）110 mg 1 日 1 回をパーキンソン病のため追加し、さらに不眠症のためクロナゼパム錠 0.5 mg を夜投与した。患者は治験薬の服用を継続した。
入院中	用量レベル 1	薬物の用量調節後に患者は改善した。 検査から仮面状顔貌、運動緩慢が示されたが、体位の不安定はみられなかった。
Day 654*	用量レベル 1	患者は退院した。

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

Test Name	Collection Date	Result
Fasting blood sugar	Day 653*	127 mg/dL
Fasting blood sugar	Day 654*	130 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

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で幻覚を認め、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 ヶ月後に顕著な off 現象、すくみ足及び不眠症が発現し、これは併用パーキンソン病薬の用量調節後に改善した。

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

治験薬開始の約 21 ヶ月後、顕著な off 現象、すくみ足及び不眠症が発現した。これは基礎疾患の進行によるものと考えられた。治験薬は継続されたものの、用量調節後に事象は改善した。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
有害事象の記述	発熱
有害事象の発現日	Day 310*

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 2 型糖尿病と高脂血症を有する[redacted]歳男性患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は 018 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。

Day 310*　の午前、発熱がみられ、同日夜に入院した。ウイルス性発熱と診断された。抗菌薬と適切な対症療法により治療された。　Day 315*　、当該事象は完全に回復し、患者は退院した。

本患者にはウイルス性発熱の既往はなかった。そのほかの関連する既往歴として、2 型糖尿病及び高脂血症が認められた。

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	－
2 型糖尿病	－
高脂血症	－

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa CR 250 (levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg)	4 tab	Oral	Since Day 173*
	Ropark (ropinirole hydrochloride)	1.5 mg	Oral	Since Day -1814*
	Lonazep (clonazepam) 2 mg orally once a day	2 mg	Oral	Since Day -58*
Type II diabetes mellitus	Glimepiride	2 mg	Oral	Since Day 59*
	Metformin	1 g	Oral	Since Day -44*
Hyperlipidemia	Atorvastatin	20 mg	Oral	Since Day -23*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening	NA	Day -59*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 28*
016 Week 8	Dose level 1	Day 56*
016 Week 12	Dose level 1	Day 88*
016 Week 18	Dose level 1	Day 133*
016 Week 24	Dose level 1	Day 173*
018 Week 00	Dose level 1	Day 173*
018 Week 06	Dose level 1	Day 217*
018 Week 12	Dose level 1	Day 254*
018 Week 18	Dose level 1	Day 316*
018 Week 24	Dose level 1	Day 394*

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）。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	患者は無作為に割り付けられ、治験薬投与が開始された。
Day 310*	用量レベル 1	午前中、ウイルス性発熱が認められ、同日夜に患者は入院した。
Day 311*	用量レベル 1	患者の近親者が治験実施医療機関に対して、被験者がウイルス性発熱のため入院したと電話で伝えた。
Day 311* ～ Day 315*		入院中に行われた唯一の臨床検査は RBS（随時血糖値）であった。患者の記憶では RBS 値は 130 mg/dL であった。 入院中、患者は以下により治療された。　Day 310*　～Day 315*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		にアセトアミノフェン 650 mg 1 日 3 回を経口投与。Day 310* ～ Day 313* にアモキシシリン 500 mg（8 時間ごと）を経口投与。 Day 310* ～ Day 313* に Nutrolin B（乳酸菌+ビタミン B1、B2、B6+ニコチンアミドの配合剤）を 1 日 3 回経口投与。
Day 315*	用量レベル 1	当該事象は完全に回復し、患者は退院した。地域の病院から退院サマリを受領していなかった。
Day 316*	用量レベル 1	Day 316* 、患者は治験実施医療機関を受診した。本患者にはウイルス性発熱の既往はなかった。

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：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：なし。

医学的評価

パーキンソン病が既知で 2 型糖尿病と高脂血症を有する [redacted] 歳男性患者が発熱のため入院した。治験薬開始の約 10 ヶ月後に事象が発現した。

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] 歳の患者は、治験薬を 10 ヶ月間服用していた。発熱が短期間で急性発症したこと、さらに適切な治療後に消失したことを踏まえ、この発熱は感染性であると考えられる。事象経過中、治験薬は同一用量で継続された。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 100 mg/日
有害事象の記述	低血糖
有害事象の発現日	Day 367*

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

パーキンソン病と 2 型糖尿病が既知の [redacted] 歳女性患者。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験薬の服用を開始した。

高血圧、冠動脈疾患又は脳血管発作の既往はなかった。

Day 367* 、朝から傾眠がみられ、知覚の突然の変化を訴えて入院した。診察時、患者は傾眠を呈し、無熱であり、バイタルサインは安定していた。全身検査も正常であったが、血糖値は 28 mg/dL であった。

無作為化前又は試験中のいずれにも、低血糖症のエピソードはみられなかった。動悸、発汗、振戦、さらに膵臓障害や腫瘍の既往もなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

50%ブドウ糖 100 mL の点滴により治療され、その 1 時間後血糖値は 173 mg/dL に改善した。神経学的にも改善した。

その後、　Day 368*　と　Day 369*　の随時血糖値は正常範囲内であった。

Day 369*　、患者は退院し、退院時の随時血糖値は 119 mg/dL であった。HbA1C は 5.7%。

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	投与約10年前*～
2 型糖尿病	投与約5年前*～

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg) 4 times a day	4 tab	Oral	Since Day -62*
	Pacitane (trihexyphenidyl hydrochloride) 1 mg 3 times a day	3 mg	Oral	Since Day -951*
	Entacom (entacapone) 200 mg 4 times a day	800 mg	Oral	Since Day -184*
	Levodopa CR 250 mg 2 times a day	500 mg	Oral	Since Day -1217*
Type II diabetes mellitus	Daonil (glibenclamide) tablet 5 mg 2 times a day	10 mg	Oral	From Day -456* to Day 367*
	Pioglitazone 15 mg 2 times a day	30 mg	Oral	From Day -24* to Day 369*
	Pioglitazone 15 mg 2 times a day	30 mg	Oral	Since Day 370*
	Gliciphage (metformin) SR 500 mg once a day	500 mg	Oral	Since Day 370*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -61*	NA
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 87*	Dose level 1
016 Week 18	Day 134*	Dose level 1
016 Week 24	Day 179*	Dose level 1
018 Week 00	Day 219*	Dose level 1
018 Week 06	Day 263*	Dose level 1
018 Week 12	Day 306*	Dose level 1
018 Week 18	Day 340*	Dose level 1
018 Week 30	Day 382*	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（用量レベル 1）。
Day 367*	用量レベル 1	朝から傾眠で、知覚の突然の変化を訴え、午後 3 時 5 分に受診した。診察時、患者は傾眠を呈し、無熱であった。バイタルサインは安定していた。脈拍数 79 bpm、血圧 150/80 mmHg。呼吸数 16/分。SpO_2 値

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		98%。胸部は両側とも著変なし。S1、S2 正常。雑音なし。腹部は軟で、腸雑音あり。光に対する瞳孔の反応は左右同じ。随時血糖値 28 mg/dL。50%ブドウ糖 100 mL を点滴した。1 時間後の随時血糖値は 173 mg/dL。患者は神経学的に改善した。精査入院となった。 非造影コンピュータ断層撮影では正常。 ダオニール（グリベンクラミド）錠及び Pioglar（ピオグリタゾン）錠を中止した。 臨床検査： 15:05:00、血糖値 28 mg/dL 16:10:00、血糖値 173 mg/dL 血中尿素 29 mg/dL 血清クレアチニン 0.8 mg/dL 総ビリルビン 0.7 mg/dL 直接ビリルビン 0.14 mg/dL SGOT 22 IU SGPT 06 IU アルカリホスファターゼ 102 IU 蛋白 5.3 g/dL ナトリウム 140 mEq/L カリウム 3.8 mEq/L 19:00:00、血糖値 179 mg/dL 22:00:00、血糖値 216 mg/dL
Day 368*	用量レベル 1	臨床検査： 7:00:00、血糖値 152 mg/dL 10:00:00、血糖値 146 mg/dL 19:00:00、血糖値 232 mg/dL 22:00:00、血糖値 232 mg/dL
Day 369*	用量レベル 1	Pioglar（ピオグリタゾン）錠を再開して継続した。インスリン投与せず。 患者は退院した。重篤な有害事象は後遺症なく回復した。 臨床検査： 07:00:00、血糖値 119 mg/dL ヘモグロビン 9.9 g/dL 白血球 3200/mm^3 好中球 68% リンパ球 30% 単球 01% 好酸球 01% 好塩基球 00% ESR（Westergren 法）0 mm/h HbA1c 5.7%
Day 370*	用量レベル 1	Glyciphage（メトホルミン）SR 500 mg 1 錠 1 日 1 回を開始して継続。

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。

医学的評価

[redacted]歳女性患者。パーキンソン病が既知で、Syndopa Plus、Pacitane（トリヘキシフェニジル塩酸塩）、Entacom（エンタカポン）及びレボドパ CR が投与されていた。また、2 型糖尿病が既知で、グリベンクラミド及びピオグリタゾンを常用していた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬の服用を開始した。

治験薬開始の約 1 年後、患者は突然の知覚の変化を訴えて入院し、低血糖症と診断された（血糖値 28 mg/dL）。50%ブドウ糖 100 mL の点滴により治療され、その 1 時間後血糖値は 173 mg/dL に改善し、それ以降は正常範囲内を維持した。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。

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「不明」と報告された。

企業による評価

本高齢女性には 2 型糖尿病が既知であり、グリベンクラミドとピオグリタゾンという経口抗糖尿病薬が投与されていた。本患者は治験薬を約 1 年間服用した後に、低血糖症のエピソードを報告した。患者が経口血糖降下薬を服用していた場合は特に、糖尿病の一部として低血糖が認められることもある。本患者における低血糖エピソードは、基礎疾患及び併用抗糖尿病薬による可能性が高かった。ただし、低血糖エピソードの既往歴がなかった事実を踏まえ、治験薬との因果関係は除外できない。したがって当社は、治験薬と低血糖症という事象の因果関係を「関連あるかもしれない」と考える。

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、神経根障害
有害事象の発現日	Day 697*

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、Syndopa Plus、ロピニロール、アマンタジン及びプラミペキソールが投与されていた。コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

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

患者の既往歴には、投与約3～4ヶ月後*の重度神経根痛があり、その後下側脊椎の MRI 検査により椎間板脱出（L4-5、L5-S1）が L4-L5 で局所神経根圧迫を引き起こしていることが確認された。対症治療により神経根痛は消失したが、背部痛は持続し、それ以降間欠的に認められた。無作為化前の神経根痛又は転倒の既往はなかった。試験中、頻回の転倒が生じた。

Day 697*　、患者は突然転倒した。患者には、すくみ足エピソード、浮動性めまい、動悸、呼吸困難、胸痛、失神、低血圧の既往歴、又は頭蓋内圧上昇の徴候及び症状はなかった。

患者の背部痛は 2 年前から間欠的に持続していたが、この転倒後に重度となり、両下肢（右＞左）への放散も認められ始めた。診察の結果、右 L5-S1 の神経根障害の特徴が確認された。　Day 706*、重度疼痛及び内科治療が無効であったことから、顕微鏡的ヘルニア摘出術のため患者は入院した。患者は術後改善し、神経根痛は消失した。　Day 710*　、患者は退院した。

Day 710*　、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	投与約13年前*～
椎間板ヘルニア L4-L5、L5-S1	投与約4ヶ月後*に診断
頻回の転倒	試験中

＊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)	3 tab	Oral	From Day 176* to Day 182*
		3½ tab	Oral	From Day 182* to Day 534*
		4 tab	Oral	Since Day 534* to Day 708*
		5 tab	Oral	From Day 710* to Day 730*
		4 tab	Oral	Ongoing from Day 730*
	Ropinirole 0.25 mg	1 tab	Oral	From Day 282* to Day 298*
		1 tab	Oral	From Day 306* to Day 534*
		1½ tab	Oral	From Day 534* to Day 566*
		1 tab	Oral	From Day 566* to Day 708*
	Amantadine	1 tab	Oral	From Day 566* to Day 708*
		200 mg	Oral	From Day 710* to Day 730*
		200 mg	Oral	Ongoing from Day 730*
	Pramipex (pramipexole)	2 tab	Oral	From Day 594* to Day 708*
		0.125 mg (½ x 2)	Oral	From Day 710* to Day 730*
		0.125 mg (½ x 3)	Oral	Ongoing from Day 730*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -85*
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 89*
016 Week 18	Dose level 1	Day 132*
016 Week 24	Dose level 1	Day 176*
018 Week 00	Dose level 1	Day 176*
018 Week 06	Dose level 1	Day 218*
018 Week 12	Dose level 1	Day 259*
018 Week 18	Dose level 1	Day 301*
018 Week 24	Dose level 1	Day 343*

Visit	Dose Level	Date
018 Week 30	Dose level 1	Day 385*
018 Week 36	Dose level 1	Day 428*
018 Week 44	Dose level 1	Day 470*
Unscheduled	Dose level 1	Day 512*
018 Week 52	Dose level 1	Day 534*
018 Week 58	Dose level 1	Day 581*
018 Week 64	Dose level 1	Day 623*
018 Week 71	Dose level 1	Day 674*
018 Week 78	Dose level 1	Day 733*

＊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
Day -85*	NA	患者のスクリーニングが行われた。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	患者は無作為に割り付けられ、用量レベル 1 の治験薬投与が開始された。
Day 83*	用量レベル 1	神経根痛に対して Voveran（ジクロフェナク）及びガバペンチンが投与された。
Day 119*	用量レベル 1	下側脊椎の MRI 検査により、椎間板脱出（複数箇所［L4-5、L5-S1］での椎間板膨隆）が L4-L5 で局所神経根圧迫を引き起こしていることが確認された（右神経根圧迫が左に比べて優位）。 脊椎に一部、変形性関節症及び変性変化も認められた。
Day 697*	用量レベル 1	患者は突然転倒した。患者の背部痛は 2 年前から間欠的に持続していたが、この転倒後に重度となり、両下肢（右＞左）への放散も認められ始めた。これは神経根痛であり、検査から右 L5-S1 神経根障害の特徴が明らかとなった。神経障害性疼痛に対して NSAIDs 及び他剤は奏効せず、　Day 704*　以降、極度の痛みとなった。
Day 706*	用量レベル 1	重度疼痛及び内科治療が無効であったことから、顕微鏡的ヘルニア摘出術のため患者は入院した。 神経学的検査から錐体外路症状の特徴がみられたほかは、神経障害の徴候はなかった。視力がやや低下した。 仰臥位の脈拍 74 bpm、血圧 130/70 mmHg で、立位でも変化なし。 下側脊椎の MRI 検査で、L4-L5 の既存神経根への椎間板圧迫が確認された（右優位）。 胸部 X 線、心電図、全血球計算、腎機能検査及び肝機能検査で、臨床的に重要な異常所見なし。
Day 707*	－	治験薬を中止した。
Day 708*	－	患者は落ち着きがなくなり、失見当識となった。 術後処方していたトラマドール 50 mg IV 1 日 3 回を中止した（3 回投与後）。 抗パーキンソン薬を中止し、ミダゾラム 1 mg/時の点滴を開始した。 泌尿器科医の診察を受け、Urimax（タムスロシン）錠 0.4 mg 1 日 1 回投与を開始した。
Day 709*	－	患者の錯乱が改善した後、ミダゾラムを中止した。 Syndopa Plus を½錠 1 日 5 回で再開した。 Foley カテーテルを抜去したが、尿閉が発現したことから同日夜に再挿入した。 直腸検査からグレード 3 の前立腺肥大（表面平滑、硬で非圧痛性）が確認された。 腹部 USG で前立腺肥大、脂肪肝及び胆石症が明らかになった。 PSA 10.07 mg/mL（高）。
Day 710*	－	Syndopa Plus を 1 錠 1 日 5 回に増量した。 アマンタジン 100 mg 1 日 2 回及びプラミペキソール 0.125 mg 1 日 2 回投与も再開した。 以下が処方され、カテーテルが挿入された状態で患者は退院した。 ・Augmentin duo（アモキシシリン+クラブラン酸）カプセル 1 g 1 日 2 回×4 日間 ・Oflox（オフロキサシン）錠 200 mg 1 日 2 回×4 日間 ・Pan（pantoprazole）錠 40 mg 1 日 1 回 ・Livoluk（ラクツロース）シロップ 15 mL 1 日 2 回 ・Nutrolin B（乳酸桿菌+ビタミン B 群）カプセル 1 カプセル、1 日 2 回×4 日間 ・ブルフェン（イブプロフェン）錠 400 mg　鎮痛時必要時 重篤な有害事象は後遺症なく回復した。
Day 711*	用量レベル 1	治験薬を再開した。
Day 714*	用量レベル 1	患者は経過観察のため来院し、状態はよくなったが、軽度の術後背部痛のみはあるが、以前のような電撃痛はないと報告した。 ブルフェン錠は服用していなかったが、それ以外の薬剤は継続してい

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		た。
Day 723*	用量レベル 1	Foley カテーテルと縫合糸を抜去した。 局所感染はみられず、創部も良好に治癒していた。 神経根痛なし。

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、Syndopa Plus、ロピニロール、アマンタジン及びプラミペキソールが投与されていた。コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。

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「多分関連あり」と報告した。

企業による評価

14 年間のパーキンソン病が既知の本高齢男性患者には、治験薬開始後に頻回の転倒があった。[redacted]*以降に椎間板脱出が発症していた。治験参加前からの神経根障害が、転倒後に悪化した可能性があった。今回の転倒エピソードは、PD という基礎疾患の悪化による体位の不安定によるものか、又はレボドパ、プラミペキソール若しくはロピニロールという併用薬による可能性があった。転倒の事象には、高齢と長期間のパーキンソン病が 2 つの非常に重要なリスク因子である。そのほかの転倒に至る可能性がある、重要な全身異常はなかった。患者の報告によれば、無作為化前の転倒歴はなかった。これら全ての要素を踏まえ、当社は、当該の事象と治験薬の因果関係は除外できず、本患者における今回の転倒のエピソードと治験薬の因果関係は、「関連あるかもしれない」と考える。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象（入院／その他）
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	良性前立腺肥大症
有害事象の発現日	Day 290*

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]歳のパーキンソン病男性患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。Day 290*[redacted]、急性尿閉を呈して受診した。頻尿の既往歴があり、また過去 6 年間の間欠的な排尿困難のエピソードがあったため、良性前立腺肥大が疑われ、手術が提案された。Day 295*[redacted]、経尿道的前立腺切除術が施行され、その後患者は安定していた。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

＊新薬情報提供時に置き換えた。

間欠的な排尿困難	6 年前から
多発性の基底核梗塞	－
不安	－
気分障害	－
便秘	－
糖尿病又は高血圧の既往歴なし	－

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg combination	Parkinson's disease	1 tab x 6	Oral	Since Day -56*
Pramipexole 1 mg		1 tab x 3	Oral	Since Day -149*
Amantadine 100 mg		1 tab x 2	Oral	Since Day -56*
Clonazepam 0.25 mg	Anxiety	1 tab x 2	Oral	Ongoing since Day -205*
Escitalopram 5 mg	Mood elevation	1 tab x 1	Oral	Ongoing since Day -205*
Aspirin 75 mg	Multiple basal ganglia infarcts	1 tab x 1	Oral	From Day -215* to Day 290*
Polyethylene glycol	Constipation	2 tsp x 1	Oral	Ongoing from Day -56*
Cap Zevit	Nutritional supplement	1 cap x 1	Oral	Ongoing from Day -56*

患者は非喫煙者であったが、25 年間のアルコール中毒歴があった。

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -103*	
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Study 016 Week 4	Day 30*	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 127*	Dose level 1
Study 016 Week 24	Day 170*	Dose level 1
Study 018 Week 00	Day 170*	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 296*	Dose level 1

事象経過

治験週	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。
Day 290*	用量レベル 1	患者は急性尿閉により受診した。患者には頻尿の既往歴があり、また 6 年間持続した間欠的な排尿困難のエピソードがあったため、良性前立腺肥大が疑われた。血尿、発熱、腹痛、咳嗽、呼吸困難又は切迫性尿失禁の既往はなかった。
Day 291*	用量レベル 1	Ecosprin（アスピリン）錠 75 mg を手術のため中止。
Day 294*	用量レベル 1	患者は手術のため入院した。 Rantac（ラニチジン）錠 150 mg 1 日 1 回×2 日間と、Valium（ジアゼパム）錠 5 mg HS×1 日間投与した。
Day 295*	用量レベル 1	手術（TURP［経尿道的前立腺切除術］）を施行した。患者は術後安定していた。バイタルサイン：血圧 120/80 mmHg、心拍数 84 bpm、体

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		温 98°F、呼吸数 22/分。 Valium（ジアゼパム）錠 5 mg を 1 日 1 回×1 日間投与した。
Day 296*	用量レベル 1	バイタルサイン安定。
Day 298*	用量レベル 1	血圧 120/80 mmHg、脈拍 84 bpm、体温 98.4°F、呼吸数 20/分。 患者は状態が安定したため、Zanocin（オフロキサシン）錠 400 mg 1 日 1 回、Rekool D（ラベプラゾール）錠 20 mg 及びドンペリドン 30 mg の 1 日 2 回×7 日間が処方されて退院した。 重篤な有害事象の転帰は、後遺症なく回復、であった。

関連する臨床検査データ

Test	Day 291*	Day 294*	Day 295*
Sodium	135 mmol/L	—	137 mEq/L (postoperative)
Potassium	3.7 mmol/L	—	4.9 mEq/L (postoperative)
Chloride	101 mmol/L	—	98 mEq/L (postoperative)
Creatinine	0.9 mg/dL	—	0.8 mg/dL
WBC	10.2	—	—
Hemoglobin	14.3	—	12
Platelet	222 x 1000/µL	—	—
Urine RBC	90 – 100	—	—
Urine pus cells	6 – 8	—	—
Total prostatic specific antigen 1	1.48 ng/mL	—	—
Glucose	131 mg/dL	—	—
Urea	25 mg/dL	—	27 mg/dL
Chest x-ray	Normal	—	—
PT	—	12.4 s	—
INR	—	0.95 s	—
ECG	—	—	Normal

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]歳のパーキンソン病男性患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は試験に無作為に割り付けられた。Day 290*、急性尿閉を呈して受診した。患者には頻尿の既往歴があり、また過去 6 年間の間欠的な排尿困難のエピソードがあったため、良性前立腺肥大が疑われ、手術が提案された。 Day 295*、経尿道的前立腺切除術が施行され、その後患者は安定していた。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の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

高齢男性では良性前立腺肥大が発現し、泌尿器症状が誘発される。

本患者には頻尿の既往があり、また過去 6 年間の間欠的な排尿困難のエピソードがあったことから、患者に治験開始時に存在していた良性前立腺肥大が進行し、それにより手術を必要とする尿閉は発現したと考えられた。上記のことから、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

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	パーキンソン病、精神病性障害
有害事象の発現日	Day 665*

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 Plus、アマンタジン、トリヘキシフェニジル及びロピニロー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。

そのほかの重要な既往はなかった。

Day 666*　、患者は 1.5 週間続く幻聴と幻視を訴え、誰かが自分を殺そうとしているという妄想があり入院した。抗パーキンソン薬減量後、1 日間の固縮も認められた。ほかの重要な疾患、嗜癖又は中毒の既往はなかった。

診察時、患者は意識あり、見当識あり。運動緩慢+、固縮+、瞬目減少、顔面ジスキネジー+、想起障害、刺激反応陽性。入院時の MMSE スコアは 20 で、これは前回の来院まで正常のようであった。

臨床検査、心電図及び X 線検査は全て正常範囲内。脳 MRI 検査から、年齢に関連した変化を思わせる、両側脳室周囲の confluent な高信号が示された。

Day 666*　、治験薬を中止し、Syndopa とロピニロールを増量した。患者は改善し、Day 669*　、退院した。

Day 671*　、患者は重度無動、妄想及び幻覚、痴呆を訴えて再入院した。診察時、指示に応答しなかったが、深部有痛性刺激に対して四肢を動かした。運動緩慢の増悪、歯車様硬直及び両側足底反射正常を認めた。入院中、発熱及び低血圧が発現した。尿培養検査でシュードモナス属の発育を認めた。適切な抗菌薬、Syndopa の増量及びそのほかの支持療法により治療した。患者は徐々に改善し、Day 681*　、退院した。

重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

治験薬は再開せず、患者は試験を中止した。

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	8 年前から

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa Plus 125 mg	2½ tab	Oral	Day -618* to Day 4*
	Syndopa Plus 125 mg	2 tab	Oral	Ongoing since Day 5*
	Amantadine tablet 100 mg	3 tab	Oral	Ongoing since Day -137*
	Trihexyphenidyl tablet 2 mg	3 tab	Oral	Ongoing since Day -233*
	Ropinirole tablet 0.25 mg	5 tab	Oral	Ongoing since Day -90*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -36*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 28*
016 Week 8	Dose level 1	Day 55*
016 Week 12	Dose level 1	Day 84*
016 Week 18	Dose level 1	Day 126*
016 Week 24	Dose level 1	Day 165*
018 Week 00	Dose level 1	Day 165*
Unscheduled	Dose level 1	Day 207*
018 Week 12	Dose level 1	Day 251*

Visit	Dose Level	Date
018 Week 18	Dose level 1	Day 293*
018 Week 24	Dose level 1	Day 335*
018 Week 30	Dose level 1	Day 379*
018 Week 36	Dose level 1	Day 420*
018 Week 44	Dose level 1	Day 473*
018 Week 52	Dose level 1	Day 536*
018 Week 58	Dose level 1	Day 575*
018 Week 64	Dose level 1	Day 616*
018 Week 71	Dose level 1	Day 664*

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 665*	用量レベル 1	固縮が発現し、他者との会話とコミュニケーションがなくなり、瞬目が消失したが、刺激には反応した。
Day 666*	用量レベル 1	患者は 1.5 週間続く幻聴と幻視を訴え、誰かが自分を殺そうとしているという妄想があり入院した。他剤を減量後、患者は 1 日間の固縮も訴えた。 患者には幻覚又は妄想の既往、アルツハイマー病歴、精神病又はアルツハイマー病の家族歴はなかった。頭部損傷、転倒、嗜癖又は中毒、全身性疾患、及び栄養障害の既往もなかった。正常圧水頭症を思わせる尿失禁又は失調の既往もなかった。 診察時： 患者は穏やかで、意識あり、時間／場所／人物の十分な見当識あり。蒼白、黄疸、ばち状指、チアノーゼ、リンパ節症又は浮腫はなかった。 胸部：両側 air entry+、正常肺胞呼吸音+ CVS：S1 S2 正常 腹部：軟、圧痛なし、膨満なし、筋性防御なし、固縮なし、腸雑音+ CNS：MMSE 20、計算能力の欠如、想起障害、構成能力不良、深部腱反射あり、運動緩慢+、固縮+、時計描画不良、瞬目減少、顔面ジスキネジー+ 臨床検査（Hb、TLC、DLC 血小板、尿素、クレアチニン、血清電解質、尿、心電図、胸部 X 線）は正常範囲内であった。脳 MRI 検査から、年齢に関連した変化を思わせる、両側脳室周囲の confluent な高信号が示された。 顔面ジスキネジーはレボドパによると考えられたため、Syndopa の投

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		与間隔を延長し、ドパミン作動薬も増量した。 Day 666*　以降、患者には以下を投与した： ・Syndopa 錠 125 mg 1 日 1 回 ・Syndopa 錠 110 mg 1 日 5 回 ・Ropark（ロピニロール）錠 0.25 mg 1 日 3 回×3 日間を 0.5 mg 1 日 3 回×1 週間に増量するよう指示された。その後、1 mg の 1 日 3 回にさらに増量した。 ・アリセプト（ドネペジル）錠 5 mg 1 日 1 回×2 週間。その後は 10 mg 1 日 1 回に増量。 ・Admanta（メマンチン）錠 5 mg 1 日 1 回 2 週間と、その後 10 mg に増量して 1 日 1 回 2 週間、さらに 15 mg に増量して 2 週間分割投与し、その後 20 mg/日に増量 ・クロザピン錠 25 mg ½錠、必要時 治験薬を最終投与した。
Day 669*	－	Syndopa 及びロピニロールを増量した後、患者は改善し、状態が安定したため退院した。
Day 671*	－	重度無動、妄想と幻覚、及び痴呆により再入院。発熱、嘔吐又は発作の既往なし。 診察時、患者は無音症で、指示に応答せず、有痛性刺激に四肢を動かした。運動緩慢が増悪した。 バイタルサイン： 血圧 130/80 mmHg 胸部：両側正常肺胞呼吸音 CVS：S1S2 正常 PA：NAD（異常なし） CNS：E4 V1-2 M5、瞳孔のサイズは左右同じで、反応正常。歯車様硬直（+）、両側足底反射正常 抗精神薬（クロザピン）を開始したが、運動反応は悪化したため、クロザピンを中止した。 無動に対して Syndopa を増量し、Ropark を継続した。Ryle's チューブによる栄養補給を開始し、カテーテルを挿入した。発熱及び低血圧が発現した。尿培養検査でシュードモナス属の発育を認めた。輸液、ピペラシリン注、タゾバクタム及びそのほかの支持療法により管理した。
再入院中	－	再入院中、以下が投薬された： ・　Day 669*　～　Day 671*　、アリセプト（ドネペジル塩酸塩）5 mg、1 日 1 回経口、パーキンソン病のため ・　Day 669*　～　Day 671*　、Adementa（メマンチン）5 mg、1 日 1 回経口、パーキンソン病のため ・　Day 672*　～、Rivamer（リバスチグミン）1.5 mg、1 日 2 回経口、パーキンソン病のため ・　Day 676*　～　Day 677*　、Syncapone（レボドパ 150+カルビドパ 37.5 mg+エンタカポン 200 mg）1 日 4 回経口、パーキンソン病のため ・　Day 677*　～　Day 680*　、Syndopa Forte（レボドパ+カルビドパ）275 mg、1 日 4 回経口、パーキンソン病のため ・　Day 681*　～、Syndopa Forte（レボドパ+カルビドパ）275 mg を 1 日 5 回経口、パーキンソン病のため ・　Day 670*　～、クロザピン 25 mg、½錠/日を必要時経口、抗精神薬として ・　Day 671*　、Rantac（ラニチジン）注 50 mg、8 時間ごと ・　Day 671*　～　Day 681*　、Rantac（ラニチジン）錠 150 mg、1 日 2 回経口 ・　Day 671*　～　Day 681*　、Domstal（ドンペリドン）錠 10 mg、1 日 3 回経口、消化管運動改善薬として ・　Day 672*　～、Cremaffin Plus（流動パラフィン 1.25 mL+水酸化マグネシウム 3.75 mL+ピコスルファートナトリウム 3.33 mg/5 mL）シロップ小さじ 3 杯、夜に経口、便秘のため

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		・ Day 674* ～ Day 679* 、Tazobact（タゾバクタム）4.5 g、8 時間ごと、UTI のため ・ Day 674* ～ Day 676* 、グルコン酸カルシウム注 2 g、1 日 2 回 ・ Day 674* ～ Day 676* 、$MgSO_4$ 注 1 g、1 日 2 回 ・ Day 674* ～ Day 675* 、Potklor（塩化カリウム）シロップ小さじ 3 杯、1 日 3 回経口、低カリウム血症のため ・ Day 676* ～ Day 680* 、Potklor（塩化カリウム）シロップ小さじ 3 杯、1 日 2 回経口、低カリウム血症のため ・ Day 674* ～ Day 681* 、A to Z シロップ小さじ 2 杯、1 日 2 回経口、ビタミンサプリメント ・Dolo（アセトアミノフェン）650 mg 発熱、頓用 ・ Day 681* ～、CIZA（シサプリド）20 mg、夜投与、消化管運動改善薬として
Day 681*	－	改善が認められ、経口栄養が可能となったことから、患者は退院した。薬剤因性精神病も消失した。 退院時には以下の服用が指示された： ・Rivamer（リバスチグミン）カプセル 1.5 mg 1 日 2 回を 1 週間と、それに続き 3 mg 1 日 2 回を 2 週間、それに続き 4.5 mg 1 日 2 回 ・Ropark（ロピニロール）錠 0.25 mg 1 日 3 回 ・Syndopa Forte（レボドパ+カルビドパ）錠 275 mg 1 日 5 回 ・Ciza（シサプリド）錠 20 mg 夜投与 ・Syrup Cremaffin Plus（緩下剤）大さじ 3 杯、夜投与 ・クロザピン錠 25 mg、½、必要時 2 週間後に経過観察を行うこととした。 一時中止した治験薬は再開せず、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。

＊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	Day 666*	Day 671*	Day 674*	Day 676*	Day 677*	UNK
Hemoglobin	12.11 g/dL	12.3	10.7	—	10.7	—
TLC	6140	6.6	6.8	—	6.8	—
Platelets	126 x 10^3/UL	273	208	—	302	—
Urea	21 mg/L	23	39	20	—	—
Creatinine	0.8 mg/dL	0.9	0.8	0.8	—	—
Sodium	138	137	132	138	137	—
Potassium	3.9	4.1	3.1	3.7	4.3	—
Chloride	102	99	98	103	100	—
ECG	Normal	—	—	—	—	Normal sinus rhythm
X-ray chest	Normal	—	—	—	—	Within normal limits
Urine	Normal	—	—	—	—	
MRI brain	Confluent hyperintensities are seen in bilateral periventricular region — sign of age-related changes	—	—	—	—	—
Polymorphs	71	—	—	—	—	—
Lymphocytes	26	—	—	—	—	—
Monocytes	7	—	—	—	—	—
Eosinophils	2	—	—	—	—	—
Magnesium	—	2.1	1.5	2.3	—	—
Calcium	—	9.7	6.9	8.2	—	—
Albumin	—	—	3.0	—	—	—
CPK	—	—	—	—	—	1775
Urine culture	—	—	—	—	—	*Pseudomonas*
DLC	—	63/31/4	55/34/1	—	76/15/7	—
Phosphorus	—	—	—	2.7	—	—

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。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[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 23 ヶ月後、薬剤因性精神病が発現し、パーキンソン病症状が悪化した。適切な管理後に消失した。

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

患者は 23 ヶ月間治験薬を服用していた。精神病症状（幻覚及び妄想）並びにパーキンソニズム症状（すくみ足）の悪化のため、患者は入院した。抗精神病薬の投与と併用薬（抗パーキンソン薬）の増量により、患者は改善した。報告された精神病症状は、継続していた抗パーキンソン薬及び基礎疾患のパーキンソン病によると考えられたが、治験薬との因果関係は除外できなかった。これら全ての要因を踏まえ、当社は、報告された薬剤因性精神病の事象と治験薬との因果関係を、「関連あるかもしれない」と評価した。パーキンソニズム症状の悪化はほかの抗パーキンソン薬の減量による可能性が高く、本事象と治験薬の因果関係を「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
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	セロトニン症候群
有害事象の発現日	Day 585*

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] 歳女性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、Syndopa、プラミペキソール及びアマンタジンが投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験薬の服用を開始し、 Day 163* 、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、高血圧、胆嚢結石及びうつ病があった。

Day 585* 、患者は発熱及び動悸を伴う全身の異常不随意運動を訴えて入院した。患者はセロトニン症候群と診断され、併用薬のフルオキセチンが関係していると考えられたため、Day 585* 、本剤を中止した。 Day 585* 、治験薬も永続的に中止した。症状は翌 48 時間以内に改善した。 Day 593* 、患者は退院し、試験も中止した。

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」で、 Day 593* が消失日であった。

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	不明
胆嚢結石	不明
うつ病	不明

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Syndopa (carbidopa + levodopa) 110 mg	1 tab	Oral	Since Day 284*
	Pramipexole 0.25 mg	3 tab	Oral	Since Day 284*
	Amantadine 100 mg	2 tab	Oral	Since Day 284*
Depression	Fluoxetine 20 mg	1 tab	Oral	From Day 119* to Day 585*
Hypertension	Amlodipine 5 mg	1 tab	Oral	Since Day 285*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -47*
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 84*
016 Week 18	Dose level 1	Day 126*
016 Week 24	Dose level 1	Day 163*
018 Week 00	Dose level 1	Day 163*
018 Week 06	Dose level 1	Day 203*
018 Week 12	Dose level 1	Day 245*
018 Week 18	Dose level 1	Day 285*
018 Week 24	Dose level 1	Day 331*
018 Week 30	Dose level 1	Day 372*
018 Week 36	Dose level 1	Day 415*
018 Week 44	Dose level 1	Day 471*
018 Week 52	Dose level 1	Day 528*
018 Week 58	Dose level 1	Day 569*
Unscheduled	Dose level 1	Day 595*

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	患者は無作為に割り付けられた。 バイタルサイン：仰臥位血圧 120/80 mmHg、脈拍 70 bpm、呼吸数 20/分 投薬後バイタルサイン：仰臥位血圧 118/80 mmHg、脈拍 72 bpm、呼吸数 20/分
Day 163*	用量レベル 1	患者は継続投与試験に移行した。 バイタルサイン：仰臥位血圧 124/80 mmHg、脈拍 82 bpm、呼吸数 22/分。
Day 585*	用量レベル 1	患者は、突然の不安の発現と、戦慄、動悸及び発汗を伴う全四肢の震えを訴えて入院した。 診察時、高熱、精神錯乱、及び顔面潮紅を伴う固縮が認められた。血圧 150/100 mmHg。深部腱反射亢進、緊張亢進、ミオクローヌスあり。 脳波正常で、臨床検査で臨床的な著変なし。 患者はセロトニン症候群と診断され、併用薬のフルオキセチンが関係していると考えられたため、本剤を中止した。 治験薬も永続的に中止した。 輸液を開始し、抗パーキンソン薬を継続した。
Day 588*	—	患者は意識あり、見当識あり。軽度の体位性振戦あり。 診察時、血圧 110/70 mmHg、脈拍 80 bpm、胸部に著変なし。
Day 593*	—	患者は退院し、試験も中止した。 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：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	Collection Date	Result
EEG	Day 585*	Normal
CK	Day 586*	Not significant
Hemoglobin	Day 586*	Not significant
TLC	Day 586*	Not significant
DLC	Day 586*	Not significant
ESR	Day 586*	Not significant
Serum electrolytes	Day 586*	Not significant
KFT	Day 586*	Not significant
LFT	Day 586*	Not significant

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。

医学的評価

[redacted]歳女性患者（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。

Day 585*　、患者は発熱及び動悸を伴う全身の異常不随意運動を訴えて入院した。患者はセロトニン症候群と診断され、fluoxetine と治験薬を中止した。その後患者は回復し、事象は消失した。

治験責任医師は当該事象には fluoxetine が関係していると判断したが、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」のままとした。

企業による評価

治験薬開始の約 1.5 ヶ月後にセロトニン症候群が発現した。うつ病に対し fluoxetine（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）が併用された。治験薬と、この選択的セロトニン再取り込み阻害薬との薬物相互作用により、セロトニン症候群の発現に至った可能性があった。当該事象には併用薬の fluoxetine が関係していると考えられたが、fluoxetine と共に治験薬も中止された後に患者が改善したことから、治験薬と当該事象との因果関係は除外できなかった。上記のことから、当該事象は治験薬と「関連あるかもしれない」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	肝不全、肝の悪性新生物、門脈血栓症
有害事象の発現日	Day 682*

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（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びアマンタジンが投与されていた。　Day 171*　、コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。患者に重要な既往歴はなかった。

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

Visit 6（　Day 621*　）の臨床検査で肝酵素異常が示され、安静とソルビトールシロップが指示された。2 ヶ月後の再検査で、肝酵素のさらなる異常が示されたため、治験薬を含む全ての薬物の中止が指示され、　Day 679*　、それに従って薬物を中止した。腹部膨満、両足関節の腫脹及び食欲喪失も発現した。　Day 682*　、さらなる管理のため入院した。入院時の血圧は 120/70 mmHg。診察から黄疸、腹水、肝腫大、肝細胞機能不全の徴候が確認されたが、脳症を示唆する臨床的特徴はなかった。

臨床検査で総ビリルビン 9.1 mg/dL、SGOT 195 U/L、SGPT 238 U/L、アルカリホスファターゼ 815 U/L、血清 α フェトプロテイン 3.22 ng/mL。腹部 CT 検査から門脈静脈血栓症と右肝葉の低エコー病変を、肝臓の CT ガイド下 FNAC から線維層板型肝細胞癌の悪性転換を伴う肝細胞の過形成を認めた。

患者は保存的に管理され、　Day 695*　退院し、次回フォローアップ（6 週間後）まで治験薬を中止するよう指示された。しかし、最新の情報によれば、患者は追跡不能となり試験を中止したとのことである。

重篤な有害事象の転帰は、継続中であった。

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	－

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg	QDS	Oral	From Day -686* to Day 679*
	Amantadine 100 mg	TDS	Oral	Day -686* to Day 679*

Study Visit	Dose Level	Visit Date
Screening	—	Day -82*
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 171*
018 Week 00	Dose level 1	Day 171*
018 Week 06	Dose level 1	Day 213*
018 Week 12	Dose level 1	Day 255*
018 Week 18	Dose level 1	Day 299*
018 Week 24	Dose level 1	Day 341*
018 Week 30	Dose level 1	Day 382*
018 Week 36	Dose level 1	Day 425*
018 Week 44	Dose level 1	Day 481*
018 Week 52	Dose level 1	Day 537*
018 Week 58	Dose level 1	Day 579*
018 Week 64	Dose level 1	Day 621*
018 Week 71	Dose level 1	Day 668*
Unscheduled	-	Day 734*

事象経過

治験週	1 日量	説明
		[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 621*	用量レベル 1	臨床検査から肝酵素異常が確認された。 患者には安静、無刺激食、Sorbilin シロップ 1 日 3 回×7 日間が指示され、また 1 ヶ月後の再検査も指示された。
Day 675*	用量レベル 1	再検査からさらなる肝酵素異常が確認された。 患者は腹部膨満と両足関節の腫脹も訴えた。
Day 676*	用量レベル 1	腹部全体の USG を施行し、腹水を伴う肝臓の不均一なエコー像を認めた。
Day 679*	N/A	治験薬を含め全ての投薬を中止するよう指示した。
Day 682*	N/A	精査入院となった。 患者にアルコール症又はそのほかの重要な既往歴はなかった。同様の疾患の既往歴、悪心、嘔吐、消化器不調、体重減少又は出血の既往もなかった。 診察所見： 血圧 120/70 mmHg、脈拍 84 bpm。黄疸、腹水、肝腫大、肝細胞機能不全の徴候が確認されたが、脳症を示唆する臨床的特徴はなかった。 臨床検査：

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		総ビリルビン 9.1 mg/dL、SGOT 195 U/L、SGPT 238 U/L、アルカリホスファターゼ 815 U/L、血清 α フェトプロテイン 3.22 ng/mL。 腹部 CT 検査から門脈静脈血栓症と右肝葉の低エコー病変を認めた。 肝臓の CT ガイド下 FNAC から線維層板型肝細胞癌の悪性転換を伴う肝細胞の過形成を認めた。 Ursodiol（600）1 錠 1 日 2 回、Sorbilin 小さじ 2 杯食後 1 日 2 回、Becosules 1 カップ 1 日 1 回、ラクツロース小さじ 2 杯食後 1 日 3 回も開始し、患者には十分な水分と無刺激食を摂取するよう指示した。
Day 695*	N/A	右肝葉の占拠性病変に続発する右門脈血栓症による腹水を伴う黄疸と診断され、以下の薬物を 6 週間服用するように指示されて患者は退院した：（Udiliv カプセル、Sorbiline シロップ、Becosules カプセル、Duphalac シロップ、スピロノラクトン錠、Evion カプセル、Lornit 錠）。 また、次回（6 週間後）のフォローアップまで治験薬を中止するよう指示された。 最新の情報によれば、患者は追跡不能となり試験を中止したとのことである。

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

Test Name	Collection Date	Result
SGOT	Day 621*	143 IU/L
SGPT	Day 621*	112 IU/L
Alkaline phosphatase	Day 621*	286 IU/L
GGT	Day 621*	354 IU/L
LDH	Day 621*	627 IU/L
SGOT	Day 675*	292 IU/L
SGPT	Day 675*	158 IU/L
Alkaline phosphatase	Day 675*	1256 IU/L
LDH	Day 675*	910 IU/L
GGT	Day 675*	458 IU/L
Total bilirubin	Day 675*	4.71 mg/dL
Indirect bilirubin	Day 675*	3.51 mg/dL
Direct bilirubin	Day 675*	1.2 mg/dL
Alpha fetoprotein	Day 684*	3.22 ng/mL
HRCT abdomen (liver)	Day 684*	Negative
HBSAG/HCV	Day 684*	Nonreactive
Serum total bilirubin	Day 685*	9.1 mg/dL
Serum conjugated bilirubin	Day 685*	7.8 mg/dL
Serum unconjugated bilirubin	Day 685*	1.3 mg/dL
Serum total protein	Day 685*	6.9 g/dL
Serum albumin	Day 685*	3.3 g/dL
Serum globulin	Day 685*	3.6 g/dL
Serum albumin/globulin ratio	Day 685*	0.9 UNK
Serum AST (SGOT)	Day 685*	195 U/L
Serum ALT (SGPT)	Day 685*	238 U/L
Serum alkaline phosphatase	Day 685*	815 U/L
Platelets count	Day 686*	248000\mm^3
Bleeding time (Ivy's method)	Day 686*	01 min 30 s
Coagulation time (Lee & White method)	Day 686*	05 min 45 s

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Collection Date	Result
Prothrombin time (PT) test	Day 686*	11.3 s
Prothrombin time (PT) index	Day 686*	99.1%
Prothrombin time (PT) INR	Day 686*	1.01
Partial thromboplastin time (APTT)	Day 686*	25.3 s
Serum total bilirubin	Day 689*	11.6 mg/dL
Serum conjugated bilirubin	Day 689*	10.2 mg/dL
Serum unconjugated bilirubin	Day 689*	1.4 mg/dL
Serum total protein	Day 689*	6.7 g/dL
Serum albumin	Day 689*	3.2 g/dL
Serum globulin	Day 689*	3.5 g/dL
Serum albumin/globulin ratio	Day 689*	0.9
Serum AST (SGOT)	Day 689*	314 U/L
Serum ALT (SGPT)	Day 689*	158 U/L
Serum alkaline phosphatase	Day 689*	616 U/L
Prothrombin time (PT) test	Day 691*	12.3 s
Prothrombin time (PT) index	Day 691*	91.05%
Prothrombin time (PT) INR	Day 691*	1.11

そのほかの関連する処置及び所見

Day 676*　、腹部 USG にて肝臓の浸潤性病変を伴う腹水を認めた（BEP グレード 1）。

Day 684*　、上腹部 CT 検査にて、右肝葉に境界不明瞭な巣状病変を伴う慢性実質性肝疾患と、軽微腹水を伴う右門脈血栓症を認めた。

肝臓の CT ガイド下 FNAC から線維層板型肝細胞癌の悪性転換を伴う肝細胞の過形成を認めた。

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、レボドパ、カルビドパ及びアマンタジンが投与されていた。コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。患者に重要な既往歴はなかった。

右肝葉の線維層板型肝細胞癌に続発する右門脈血栓症による、肝酵素異常及び肝細胞機能不全が発現し、患者は保存的に管理された。

治験責任医師は当該事象を重度、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

基礎病変として右肝葉の線維層板型肝細胞癌に続発する右門脈血栓症による、肝酵素異常及び肝細胞機能不全が発現した。この肝細胞癌は治験開始前に発現したか、又は偶発疾患の可能性があった。上記のことから、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と判断した。

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	心不全、肺炎、胸膜炎

＊新薬情報提供時に置き換えた。

有害事象の発現日	Day 214*

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	不明	[redacted]

臨床概要

本患者はパーキンソン病が既知で、治験薬のほか、パーキンソン病のためレボドパ+ベンセラジド及びプラミペキソール、血管保護のためアスピリン、虚血性心疾患のためメトプロロール、高コレステロール血症のためアトルバスタチン、及び心疾患のためスピロノラクトンが投与されていた。

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

Day 215* に受領した情報によれば、患者には約 7 日間の下肢及び上肢の浮腫（遠位かつ対称性）が発現した。低強度の労作時に呼吸困難が認められた。朝に最も強い眼瞼浮腫もあった。Day 214* 、両心不全により患者は入院した。心電図正常。 Day 214* 、フロセミド、セフトリアキソン、エナラプリル、カルベジロール及びアミノフィリンを開始した。翌日、アミノフィリン IV を中止した。 Day 215* 、治験薬を一時的に中止した。

Day 216* に受領した情報によれば、治験責任医師は両心不全のほか左肺底部肺炎と胸膜炎を報告した。入院時に比べ下肢浮腫は軽減していた。中等度の労作中の呼吸困難も軽減し、よく耐容していた。眼瞼浮腫又は上肢浮腫は認めなかった。

Day 219* 、IV フロセミドを経口フロセミドに変更し、 Day 222* 、これも中止した。

Day 232* 、患者は退院した。退院時に浮腫は認めなかった。胸部 X 線正常で、労作時の呼吸困難もなかった。

報告された転帰は、重篤な有害事象は後遺症なく回復であった。 Day 232* が消失日であった。 Day 233* 、治験薬を再開した。

Day 347* 、上下肢に遠位かつ対称性の浮腫が再発した。心不全を示す特定の徴候又は症状は、ほかにはみられなかった。血圧正常。心エコー正常。治験責任医師は、この末梢性浮腫は心疾患によるものではないと考えた。患者は、この非重篤な有害事象（末梢性浮腫）により中止した。

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	不明
虚血性心疾患	投与約7年前* ～
高コレステロール血症	投与約1年7ヶ月前*～
間質性肺炎（重篤な有害事象）	Day 73* ～ Day 80*

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	(Levodopa + benserazide) 125 mg	4 tab (1 tab x 4)	Oral	Ongoing
	(Levodopa + benserazide) 125 mg (HBS, ie, hydrodynamically balanced system with controlled release)	1 tab (1 tab x 1)	Oral	Ongoing
	Pramipexole 0.7 mg	3 tab (1 tab x 3)	Oral	Ongoing
Ischemic cardiac disease	Aspirin 75 mg	1 tab (1 tab x 1)	Oral	Ongoing
	Metoprolol 25 mg	2 tab (1 tab x 2)	Oral	Stopped on Day 214*
	Spironolactone 50 mg	1 tab (1 tab x 1)	Oral	Ongoing

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Hypercholesterolemia	Sortis (atorvastatin) 20 mg (as per information received on Day 215*, Atorvastatin for hypercholesterolemia was changed with fluvastatin 40 mg once daily because of administrative problems as atorvastatin was no longer in the pharmacy)	1 tab (1 tab x 1)	Oral	Ongoing

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -23*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 25*	Dose level 1
016 Week 08	Day 57*	Dose level 1
016 Week 12	Day 85*	Dose level 1
016 Week 18	Day 127*	Dose level 1
016 Week 24	Day 176*	Dose level 1
018 Week 00	Day 176*	Dose level 1
018 Week 06	Day 220*	Dose level 1
018 Week 12	Day 260*	Dose level 1
018 Week 18	Day 304*	Dose level 1

事象経過

治験週	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 73* ～ Day 80*	用量レベル 1	重篤な有害事象として記録・報告された、間質性肺炎の既往歴があった（症例 No. 2007RO000034）。この過去に報告された重篤な有害事象の簡易な詳細を以下に示す：報告された重篤な有害事象は急性肺疾患及び間質性肺炎であった。重篤な有害事象は予測できないものであり、治験薬とは「関連なし」と判断された。 Day 73* が発現日であった。患者は入院し、適切な抗菌薬と対症療法により管理された。重篤な有害事象は後遺症なく回復し、 Day 80* 、患者は退院した。
Day 214*	用量レベル 1	患者には約 7 日間の下肢及び上肢の浮腫（遠位かつ対称性）が発現した。低強度の労作時に呼吸困難が認められた。朝に最も強い眼瞼浮腫もあった。 Day 214* 、患者は入院した。 Day 214* ～ Day 215* 、フロセミド 1 日 3 回 IV 投与を開始した。 セフトリアキソン IV、2 g/日を左肺底部肺炎に対して開始した。 エナラプリル 10 mg/日を高血圧に対して開始した。 カルベジロール 3.125 mg/日を開始した。 アミノフィリン IV、1 アンプル/日を気管支拡張に対して開始した。 臨床検査値： 心電図正常 WBC 5600/mm^3 血小板 164,000/mm^3 ESR 24 mm/1 h フィブリノゲン 396 mg/dL pO_2 69.2 mmHg 胸部 X 線で左肺底部肺炎及び胸膜炎を認めた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 215*	治験薬中止	Day 215*　、治験薬を一時的に中止した。 フロセミド IV を 3 回投与し、その後中止した。 アミノフィリン IV を 1 アンプル投与し、その後中止した。 Day 215*　に受領した情報によれば、アトルバスタチンが薬局で手に入らないという管理上の問題により、高コレステロール血症に対するアトルバスタチンをフルバスタチン 40 mg 1 日 1 回投与に切り替えた。
Day 216*　～Day 232*	NA	Day 216*　に受領した情報によれば、治験責任医師は両心不全のほか左肺底部肺炎と胸膜炎を報告した。 入院時に比べ下肢浮腫の重症度は低下していた。中等度の労作の間の呼吸困難も軽減し、よく耐容していた。眼瞼浮腫及び上肢浮腫は認めなかった。 Day 216*　～　Day 218*　にフロセミド IV、1 日 2 回投与 Day 219*　～　Day 221*　にフロセミド 40 mg 経口投与 Day 222*　、フロセミド 20 mg 経口投与を開始 Day 221*　まで、エナラプリル 10 mg/日を投与 臨床検査値： pO_2 値 72.8 mmHg。 胸部 X 線（日付不明）正常。
Day 232*	NA	患者は退院した。 退院時の浮腫なし。労作中の呼吸困難なし。 重篤な有害事象は後遺症なく回復した。
Day 233*	用量レベル 1	治験薬を再開した
Day 347*	NA	Day 347*　、上下肢の遠位かつ対称性の浮腫が再発した。心不全を示す特定の徴候又は症状は、ほかにはみられなかった。血圧正常。心エコー正常。治験責任医師は、この末梢性浮腫は心疾患によるものではないと考えた。患者は、この非重篤な有害事象（末梢性浮腫）により中止した。

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。

医学的評価

患者は心不全治療のため入院した。入院中、左肺底部肺炎及び胸膜炎も発現した。事象は回復し、患者は約 3 週間の入院後に退院した。

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

患者には、当該事象発現前 6 ヶ月間以上、治験薬を投与していた。虚血性心疾患及び高コレステロール血症が発現した。患者の基礎にあるリスク因子（治験開始時の虚血性心疾患、高コレステロール血症、高齢、男性）のほか、感染（肺炎及び胸膜炎）により心代償不全が生じ、それにより心不全に至った可能性があった。これらの要素を踏まえ、当社は両心不全、左肺底部肺炎及び胸膜炎の事象と、治験薬との因果関係は「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
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	鎖骨骨折、上腕骨外科頚骨折、骨位の変化のない右腸骨翼骨折、術後左鎖骨の変位、転倒、外傷、接合部の良性メラノサイト性母斑、転倒

＊新薬情報提供時に置き換えた。

有害事象の発現日	Day 329*

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

本患者（患者番号[redacted]）はパーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ+エンタカポンの配合剤とプラミペキソールが投与されていた。コア試験完了後に継続投与試験に移行した。

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

良性前立腺肥大症の既往歴があり、同疾患に対してタムスロシンが投与されていた。

Day 327*　、患者は階段から転倒して外傷を負った。過去には同様の転倒エピソードの既往、低血圧又は失神の既往はなかった。頭痛の既往はあったが転倒の反応はなかった。

Day 329*　（転倒の 2 日後）、急性鎖骨骨折で入院した。入院の 4 日後、治験薬を一時的に中止した（整形外科医及び麻酔科医の判断で、全身麻酔の 2 週間前から）。　Day 349*　、骨折（左鎖骨）の整形外科的介入のため患者は再入院した。　Day 350*　、手術が施行され、その翌日に治験薬が再開された。翌日、患者は退院した。

Day 365*　まで患者は順調なようであったが、同日、庭を歩いている間に誤って滑り転倒した。以前に手術した左鎖骨の軽度変異を伴う急性外傷性傷害のため、再入院した。転倒に至る可能性がある、低血圧又は頭蓋内圧亢進の徴候はみられなかった。外科医はドレッシング包帯をギブスに交換した。翌週、患者は退院し、ギブスを 6 週間装着するよう指示された。患者の全身状態は良好であったが、パーキンソン病による運動障害はみられた。

Day 373*　、重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。

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
良性前立腺肥大症	不明

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Stalevo 150 (levodopa + carbidopa + entacapone combination)	4 tab	Oral	Since Day -204*
	Mirapexine (pramipexole) 0.36 mg	3 tab	Oral	Since Day -204*
	Mirapexine (pramipexole) 0.7 mg	2 tab	Oral	Since Day -204*
Benign prostatic hyperplasia	Omnic Tocas (tamsulosin hydrochloride) 0.4 mg	1 tab	Oral	Since Day -286*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -41*	NA
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 85*	Dose level 1
016 Week 18	Day 127*	Dose level 1
016 Week 24	Day 175*	Dose level 1
018 Week 00	Day 175*	Dose level 1
018 Week 06	Day 217*	Dose level 1
018 Week 12	Day 259*	Dose level 1
018 Week 18	Day 302*	Dose level 1
018 Week 24	Day 364*	Dose level 1
018 Week 30	Day 407	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 327*	用量レベル 1	患者はつまずき、階段から転倒して外傷を負った。
Day 329*	用量レベル 1	急性鎖骨骨折のため患者は地域病院の整形外科に入院した。
Day 333*	投薬中止	治験薬を一時的に中止した（整形外科医及び麻酔科医の判断で、全身麻酔の 2 週間前から）。
Day 349*	投薬中止	骨折（左鎖骨）の整形外科的介入のため、患者は地域病院の整形外科に再入院した（最初の退院日は入手されず）。
Day 350*	投薬中止	手術を施行した。
Day 351*	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。
Day 352*	用量レベル 1	患者は退院し、重篤な有害事象は後遺症なく回復した。
Day 365*	用量レベル 1	庭を歩いている間に誤って滑り転倒したことから、以前に手術した左鎖骨の軽度変異を伴う急性外傷性傷害のため、地域病院の整形外科に再入院した。外科医はドレッシング包帯をギブスに交換した。
Day 373*	用量レベル 1	患者は退院し、ギブスを 6 週間装着するよう指示された。 重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。

関連するバイタルサイン：入手されず。

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

本患者（患者番号 [redacted]）はパーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ+エンタカポンの配合剤とプラミペキソールが投与されていた。コア試験完了後に継続投与試験に移行した。

本患者は偶発的に転倒したことで、整形外科的介入を必要とする鎖骨骨折が生じた。約 1 ヶ月後、庭を歩いている間に誤って滑り転倒したことから、以前に手術した左鎖骨の軽度変異を伴う急性外傷性傷害のため再入院した。外科医はドレッシング包帯をギブスに交換した。

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「不明」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

患者は 11 ヶ月間治験薬を服用しており、また、過去には同様の転倒エピソードの既往はなかった。低血圧、失神、又はそのほかの転倒に至る可能性がある疾患の既往歴はなかった。基礎疾患のパーキンソン病を有していたこと、及びスタレボ（レボドパ+カルビドパ+エンタカポンが併用されたことにより、転倒に至る不安定歩行が生じた可能性があった。フォローアップ情報によれば、治験薬再開後に転倒の事象が再発した。したがって治験薬と当該事象との因果関係は除外できない。これら全ての要因を踏まえ、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、「関連あるかもしれない」と評価した。

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	基底細胞癌
有害事象の発現日	Day 724*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	非ヒスパニック系白人	ルーマニア	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳女性患者（患者番号 [redacted]/[redacted]）。パーキンソン病が既知で、マドパー（レボドパ+ベンセラジド）、コムタン（エンタカポン）及びレキップ（ロピニロール）が投与されていた。併存疾患として高血圧ステージ II、高コレステロール血症、虚血性心疾患、アンギナ、両側変形性股関節症及び両側初発白内障を有し、併用薬としてメトプロロール、アセチルサリチル酸及びシンバスタチ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、 Day 723* 、試験を完了して治験薬の最終投与を受けた。

治験薬開始前からの血管腫及び脂漏性角化症を有していた。

Day 716* 、最終試験来院の間、皮膚科医が右耳介前部位に腫瘍様皮膚病変を認め、Day 724* 、皮膚病変生検のため患者は入院した。局所麻酔下で生検し、病変は基底細胞癌と報告された。 Day 726* 、適切な内科的指示が与えられて患者は退院した。

Day 726* 、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	投与約10年前*～
高血圧ステージ II	－
高コレステロール血症	－
虚血性心疾患	－
アンギナ	－
両側初発白内障	－
両側変形性股関節症と右人工股関節置換	投与約4年前*
左乳房の嚢胞性乳腺症	投与約21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	Madopar (levodopa + benserazide) 250 mg	4 tab	Oral	Since Day -40*
	Comtan (entacapone) 200 mg	4 tab	Oral	Since Day -594*
	Requip (ropinirole)2 mg	4 tab	Oral	Since Day -594*
Hypertension	Metoprolol 50 mg	2 tab	Oral	Since Day -594*
Angina	Acetylsalicylic acid 75 mg	1 tab	Oral	Since Day -594*
Hypercholesterolemia	Simvastatin 20 mg	1 tab	Oral	Since Day -377*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -40*
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 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*

Study Visit	Dose Level	Date
018 Week 18	Dose level 1	Day 295*
018 Week 24	Dose level 1	Day 338*
018 Week 30	Dose level 1	Day 380*
018 Week 36	Dose level 1	Day 421*
018 Week 44	Dose level 1	Day 460*
018 Week 52	Dose level 1	Day 519*
018 Week 58	Dose level 1	Day 533*
Unscheduled	Dose level 1	Day 575*
018 Week 64	Dose level 1	Day 617*
018 Week 71	Dose level 1	Day 666*
018 Week 78	Dose level 1	Day 716*

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -40*	NA	患者はスクリーニング期に移行した。 皮膚科検査で患者に血管腫及び脂漏性角化症が認められた。
[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 716*	用量レベル 1	右耳介前部位に疑われた皮膚病変を皮膚科医が観察した。皮膚及び粘膜の局所検査から、紅斑、そう痒症、表在性毛細血管拡張症を伴い、境界明瞭な、約 1 年間で進行した 1.5 cm の腫瘍性奇形が右耳介前部位に認められ、基底細胞癌を示唆する臨床像が認められた。
Day 723*	－	患者は試験を完了し、治験薬最終投与が行われた。
Day 724* ～	NA	病変生検のため患者は入院した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 726*		診察時、患者の状態は良好で、無熱、血圧 190/60 mmHg であった。全身診察結果では、右変形性股関節症及びパーキンソン病の特徴的徴候（運動緩慢、安静時振戦、小字症、発声不全、小刻み歩行、腕のバランス障害及び固縮）を除き正常範囲内であった。 入院中、レボドパ+ベンセラジド、ロピニロール及びエンタカポンは継続され、必要であればニトログリセリン舌下錠が指示された。 Xylin（キシロカイン）0.1%の局所麻酔下で、境界を確保した腫瘍性奇形の外科切開を行い、外用抗菌剤 Baneocin（バシトラシン）で保護した。 術後 48 時間以内の改善は良好で、適当な初期再上皮化がみられた。 生検報告から、病変は基底細胞癌であることが確認された。 Day 726*　、状態が改善したことから患者は退院し、以下が指示された。 1. 2 時間に 1 回、局所を清拭して滅菌包帯を巻く 2. 5 日以内に外科的縫合糸を抜去 3. 日光を避け、皮膚を観察する 4. 基礎病理の治療を継続する 5. 3 週間以内に診察のため来院する

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：皮膚病変生検から基底細胞癌を確認。

医学的評価

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、血管腫及び脂漏性角化症を合併していた。コア試験完了後に継続投与試験（018 試験）に移行した。018 試験完了後、顔面皮膚病変の生検のため入院した。局所麻酔下で生検し、病変は基底細胞癌と報告された。

治験責任医師は当該事象を軽度、治験薬と当該事象との因果関係を「不明」と報告した。

企業による評価

この[redacted]歳の白人女性患者は、顔面皮膚病変の生検のため入院し、その結果から基底細胞癌が確認された。治験薬開始前から血管腫及び脂漏性角化症を有していた。高齢及び白人も、基底細胞癌発現の重要なリスク因子であった。これら全ての要因及び疾患の性質を踏まえ、当社は、報告された当該事象は治験薬と「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
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	損傷、転倒及び貧血
有害事象の発現日	Day 211*

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

＊新薬情報提供時に置き換えた。

[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+ベンセラジド、エンタカポン及びプラミペキソー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。

Day 211*　～　Day 218*　、材木を裁断している際に下顎損傷が生じ、地域の病院に入院となった。この損傷により下顎の瘢痕が生じた。入院中、頭部 X 線検査及び血液検査が施行されたが正常であった。重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。

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	—
右脛骨骨折	投与約3年前*
外傷後右眼弱視	投与約64年前*
本態性動脈性高血圧	投与約11年前*

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa + benserazide combination 250 mg	Parkinson's disease	1 tab x 5	Oral	Since Day -1926*
Levodopa + benserazide NBS combination 125 mg		1 tab x 2	Oral	Since Day -314*
Entacapone 200 mg		1 tab x 6	Oral	Since Day -314*
Pramipexole 0.7 mg		1 tab x 3	Oral	Since Day -830*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -49*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Study 016 Week 4	Day 28*	Dose level 1
Study 016 Week 8	Day 56*	Dose level 1
Study 016 Week 12	Day 85*	Dose level 1
Study 016 Week 18	Day 132*	Dose level 1
Study 016 Week 24	Day 182*	Dose level 1
Study 018 Week 00	Day 182*	Dose level 1

事象経過

試験日	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。
Day 211*	用量レベル 1	下顎損傷のため患者は入院した。 頭部 X 線検査正常。 血液検体は正常（検査結果入手されず）。
Day 218*	用量レベル 1	患者は退院した。 損傷により下顎瘢痕が生じ、報告によればこれは持続していた。 重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。

関連するバイタルサイン：NA

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。

＊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]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+ベンセラジド、エンタカポン及びプラミペキソールが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は 016 試験に無作為に割り付けられ、継続投与試験（018 試験）に移行した。

Day 211* ～ Day 218* 、材木を裁断している際に下顎損傷が生じ、地域の病院に入院となった。

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

材木を裁断していたときの事故による下顎損傷のため患者は入院したことから、当社は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」という治験責任医師の意見に同意した。

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	尿路感染
有害事象の発現日	Day 173*

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]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ+エンタカポン及びプラミペキソールが投与されていた。またパーキンソン病のジスキネジーに対しクロナゼパムも投与していた。016 試験を完了した後、続いて 018 試験に移行した。

患者は再発性尿路感染を訴え、かかりつけ医が腎臓クリニックでの検査を計画し、その後患者は入院した。入院中の身体所見は以下のとおり：血圧 160/100 mmHg、心拍数 84 bpm、筋緊張亢進、四肢の振戦、Giordano 陰性（両側）、夜間多尿、前立腺腫大、均一で微量の膀胱内残尿（30 mL）。尿培養検査で Pseudomonas bacillus 感染を確認。腹部超音波検査及び腎臓 X 線検査所見に基づき、左サンゴ状腎結石、慢性腎盂腎炎及び前立腺肥大と診断された。医師らは、尿路消毒のための長期抗菌薬治療と共に左腎摘出術を検討した。腎摘出術前に腎シンチグラフィを望んだが、必要なアイソトープが入手できなかったため実施できなかった。退院時、抗菌薬及び対症療法薬が処方された。

Day 181* 、この重篤な有害事象は消失した。

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9年前*
左腎結石と診断	投与約5年前*
尿管狭窄のための手術、及び体外結石破砕術とその後の腎結石除去	投与約2年前*
再発性尿路感染	－
尿培養検査で多剤耐性シュードモナス菌を特定	Day 140*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Stalevo (levodopa 150 mg + carbidopa 37.5 mg + entacapone 200 mg) combination	Parkinson disease	5 tab	Oral	Since Day -255*
Pramipexole		2.1 mg	Oral	Since Day -467*
Rivotril (clonazepam)		2 mg	Oral	Since Day -102*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -39*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Study 016 Week 04	Day 32*	Dose level 1
Study 016 Week 08	Day 60*	Dose level 1
Study 016 Week 12	Day 88*	Dose level 1
Study 016 Week 18	Day 130*	Dose level 1
Study 016 Week 24	Day 181*	Dose level 1
Study 018 Week 00	Day 181*	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	治験薬投与が開始された。
Day 173*	用量レベル 1	再発性尿路感染のため患者は入院した。
		入院中の身体所見は以下のとおり：血圧 160/100 mmHg、心拍数 84 bpm、筋緊張亢進、四肢の振戦、両側 Giordano 陰性（診察で用いられる手技で、腎結石による疼痛のあるとき陽性となる）、夜間多尿、前立腺腫大、均一で微量の膀胱内残尿（30 mL）。
Day 173* ～ Day 181*	用量レベル 1	尿培養検査で Pseudomonas bacillus 感染を確認。 腹部超音波検査及び腎臓 X 線検査所見に基づき、左サンゴ状腎結石、慢性腎盂腎炎及び前立腺肥大と診断された。 医師らは、尿路消毒のための長期抗菌薬治療と共に左腎摘出術を検討した。腎摘出術前に腎シンチグラフィを望んだが、必要なアイソトープが入手できなかったため実施できなかった。 患者は抗菌薬と対症療法薬により治療された。 **入院中のそのほかの臨床検査**： 尿蛋白 990 mg/1500 mL/24 h 尿比重 1014 尿中 ATPI 陽性 2 mg クレアチニン・クリアランス 69 mL/分（Cockroft 式） クレアチニン・クリアランス 50 mL/分（MDRD 式） ESR 60 mm/h ヘモグロビン（2 時点）12.9 及び 13.2 g/dL ヘマトクリット（2 時点）40 及び 41% 赤血球数（2 時点）：4,680,000 及び 4,760,000/mm^3 白血球数（2 時点）：10,400 及び 12,600/mm^3 血糖値 85 mg/dL 血糖値（食後）160 mg/dL 尿素（2 時点）50 及び 43.7 mg/dL クレアチニン（2 時点）1.5 及び 1.5 mg/dL 尿酸 2.3 mg/dL ナトリウム（2 時点）141 及び 141 mEq/L カリウム（2 時点）5.3 及び 5.2 mEq/L

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		カルシウム（2 時点）1.18 及び 1.18 mEq/L 予備アルカリ 20 mEq/L 総たん白 7.8 g/dL コレステロール 171 mg/dL トリグリセリド 168 mg% PSA（前立腺特異性抗原）6.77 µg/mL SGPT 20 IU/L SGOT 28 IU/L 直接ビリルビン 0.8 mg/dL 血小板（2 時点）340,000 及び 341,000/mm^3 尿中白血球陽性
Day 181*	用量レベル 1	重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。 患者は退院した。 患者には、塩分とカロリーの制限（体重制限）及び腎結石症に対する食事制限が指示された。Zanocin（オフロキサシン）1 日 1 回（400 mg 徐放錠）1 錠/日×10 日間と、その後のセフタジジム注（1g/日深部筋肉内投与）×7～10 日間の投与を受けるよう指示された。 患者は　Day 173*　～　Day 181*　の入院が予定されたが、実際には 2 日間しか入院しなかったことに注意（管理上の理由）。正式登録簿によれば患者は　Day 181*　に退院した。

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

この [redacted] 歳男性患者はパーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ+エンタカポン及びプラミペキソールが投与されていた。またジスキネジーに対しクロナゼパムも投与していた。016 試験を完了した後、続いて 018 試験に移行した。

患者は再発性尿路感染を訴え、精査入院した。腹部超音波検査及び腎臓 X 線検査所見に基づき、左サンゴ状腎結石、慢性腎盂腎炎及び前立腺肥大と診断された。

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

患者には腎結石の既往歴があり、外科手術が行われていた。患者には反復性尿路感染の既往があった。疾患の内容（腎結石、慢性腎盂腎炎及び前立腺肥大）と患者の既往歴を踏まえ、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 100 mg/日
有害事象の記述	洞性不整脈
有害事象の発現日	Day 504*

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]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

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。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は 016 試験に無作為に割り付けられた。

治験薬開始の約 2 ヶ月後、患者には 2 件の洞性徐脈エピソードが認められた（1 件は Day 59* 、2 件目は Day 71* ）。 Day 86* 、循環器科医により一過性洞性徐脈と診断されたが、治療は指示されなかった。

Day 141* 及び Day 481* 、洞性徐脈のエピソードが再発した。

最後のエピソードの後、 Day 504* 、患者は心臓科に精査入院した。精査の後、患者は洞結節機能不全、僧帽弁不全グレード I、高コレステロール血症及び右線維石灰質性肥厚性胸膜炎（fibrocalcareous pachypleuritis）と診断された。

トリメタジジン、アセチルサリチル酸、Cardiovit（マルチビタミン+コエンザイム Q10 の配合剤）、シンバスタチンが 3 日間投与された後、患者は退院した。

重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

Day 526* 、個人的理由で患者は試験を中止した。

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	不明

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Levodopa 150 mg + carbidopa 37.5 mg + entacapone 200 mg	5 tab	Oral	Since Day -598*
	Pramipexole	2.1 mg	Oral	Since Day -598*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening	—	Day -49*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 28*
016 Week 8	Dose level 1	Day 56*
016 Week 12	Dose level 1	Day 86*
016 Week 18	Dose level 1	Day 146*
016 Week 24	Dose level 1	Day 188*
018 Week 00	Dose level 1	Day 188*
018 Week 06	Dose level 1	Day 230*
Unscheduled	Dose level 1	Day 230*
018 Week 12	Dose level 1	Day 272*
018 Week 18	Dose level 1	Day 314*
018 Week 24	Dose level 1	Day 356*
018 Week 30	Dose level 1	Day 398*
018 Week 36	Dose level 1	Day 440*
018 Week 44	Dose level 1	Day 507*
Unscheduled	Dose level 1	Day 520*

＊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。
入院前	用量レベル 1	無作為化後、患者には 4 回の洞性徐脈エピソードが認められた（Day 59*、Day 71*、Day 141*、Day 481*）。初回エピソードが認められたとき、脈拍は 30 bpm で、患者は浮動性めまいも報告した。2 回目のエピソードの後、患者は循環器科医を受診するよう指示された。Day 86*、心臓検査が行われ、一過性の洞性徐脈と診断されたが、治療は指示されなかった。
Day 504*	用量レベル 1	精査のため患者は心臓科に入院した。 患者は個人的理由で同意撤回を希望した。退院後、同意撤回のため治験実施医療機関に来院し、漸減期の薬剤が処方された。詳細は今後得られる予定である。 患者に心疾患は確認されておらず、心疾患に対する治療も行われていなかった。脈拍欠損の既往はなかった。毒物曝露又は感染歴なし。 患者にはグレード I の僧帽弁不全、高コレステロール血症、リウマチ疾患及び全身性エリテマトーデス（SLE）の既往もなかった。
Day 507*	用量レベル 1	患者は洞結節機能不全、僧帽弁不全グレード I、高コレステロール血症及び右線維石灰質性肥厚性胸膜炎（fibrocalcareous pachypleuritis）と診断され、退院した。過去の徐脈エピソードに関する情報は得られていない。患者には易疲労感及び浮動性めまいが認められた。循環器科医はトリメタジジン 35 mg MR 1-0-1、アセチルサリチル酸 75 mg 0-1-0、Cardiovit（ビタミンサプリメントとコエンザイム Q10 の配合剤）1-1-0 及びシンバスタチン 20 mg 0-0-1 を推奨した。
Day 520*	用量レベル 0	患者は漸減期に移行した。
Day 526*	NA	治験薬を中止した。

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
心電図	不明	洞調律、脈拍 64 bpm、虚血性変化なし。
ホルター心電図	不明	ST、T 波の変化なし、AV 40/分（午前 9 時）、AV max 110/分（午後 1 時 4 分）。心室期外収縮が記録されたが、そのほかの変化なし。
心エコー検査	不明	右線維石灰性肥厚性胸膜炎、左胸郭過膨張、心臓サイズ正常、大動脈不透過。心エコー検査結果：左房 34 mm、左室 50/35 mm、上行大動脈 32 mm、心室中隔 10 mm、左室後壁 20 mm、両壁の壁運動良好で均一、僧帽弁不全グレード I、経大動脈勾配正常、三尖弁閉鎖不全グレード I、右心室-心房の圧力勾配 10 mmHg の semnification なし、駆出率（EF）50%。経食道超音波検査は施行せず。
X 線検査	不明	変化なし

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]/[redacted]）。パーキンソン病が既知。精査及び洞性徐脈治療のため入院し、これは回復した。患者は退院した。

重篤な有害事象の重症度は中等度、治験薬と当該事象との因果関係は「不明」と報告された。

企業による評価

患者には無作為化後に洞性徐脈が発現し、初発発作は治験薬開始の 2 ヶ月後であった。ほかにも 3 件の洞性徐脈が認められ、1 件は 2 週間以内、もう 1 件は 2 ヶ月後以降、もう 1 件は約 1 年後であっ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

た。得られた情報によれば、洞結節機能不全に至る可能性がある心臓又はそのほかの明らかな病因は認められなかった。僧帽弁逆流はときに洞結節機能不全に至ることがあるが、本患者ではグレードIのみの洞結節機能不全であった。

入手できた情報を踏まえ、治験薬との因果関係は除外できない。したがって当社の評価も同じであり、当該事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と考える。

患者番号 [redacted]

本患者は 2 件の重篤な有害事象報告があった。第 2 の報告は第 1 の報告の後に記載する。

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	壊疽
有害事象の発現日	Day 330*

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

パーキンソン病が既知で骨粗鬆症、両側変形性股関節症及び前立腺腺腫を有する [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。

治験薬開始後の 10 ヶ月以上後に右第 2 趾の壊疽が発現し、 Day 330* 、患者は入院した。

Day 330* 、放射線検査から右第 2 趾の骨溶解が確認された。右第 2 趾の切断術が行われ、Day 331* 、抗菌薬と NSAIDs が処方されて患者は退院した。

患者は回復し、重篤な有害事象は、回復したが後遺症ありであった。

患者に糖尿病歴、喫煙歴又は下腿動脈疾患の既往はなかった。足の損傷歴はなかったが、足指に魚の目があった（時期不明）。壊疽の主原因は表在感染性の蜂窩であった。

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
骨粗鬆症	投与約8年前* ～
両側変形性股関節症	投与約2年前* ～
前立腺腺腫	Day -216* ～
右足指の魚の目	不明

Condition	Medications (Generic)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Stalevo (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg + entacapone 200 mg)	4 tab	Oral	Since Day -266*
	Pramipexole	2.1 mg	Oral	Since Day -631*
Osteoporosis	Fosamax (alendronate sodium)	70 mg weekly	Oral	Since Day -216*
Prostatic adenoma	Tamsulosin	240 mcg	Oral	Since Day -216*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Study Visit	Dose Level	Date
Screening	NA	Day -69*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 36*
016 Week 08	Dose level 1	Day 64*
016 Week 12	Dose level 1	Day 103*
016 Week 18	Dose level 1	Day 144*
016 Week 24	Dose level 1	Day 186*
018 Week 00	Dose level 1	Day 186*
018 Week 06	Dose level 1	Day 228*
018 Week 12	Dose level 1	Day 268*
018 Week 18	Dose level 1	Day 310*
018 Week 24	Dose level 1	Day 361*

事象経過

日付	1 日量	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 330*	用量レベル 1	右第 2 趾の壊疽のため患者は入院した（足感染の発症は、入院日の 2 週間前）。 足の損傷の既往はなかった。放射線検査から右第 2 趾の骨溶解が確認された。右第 2 趾の切断術が施行された。
Day 331*	用量レベル 1	以下が処方されて患者は退院した。 ・ Day 331* ～ Day 335* ：シプロフロキサシン錠 500 mg 1 日 2 回 ・ Day 331* ～ Day 333* ：ジクロフェナク即放錠重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。

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： Day 330* 、放射線検査から右第 2 趾の骨溶解が確認された。

医学的評価

治験薬開始の約 10 ヶ月後、右第 2 趾の壊疽が発現した。

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。治験責任医師は、壊疽の主原因は表在感染性の蜂巣炎であったとした。

企業による評価

右第 2 趾の壊疽は表在感染性の蜂巣炎によるものであり、それにより足指の切断を要した。患者には、当該事象発現の 10 ヶ月以上前に治験薬を投与していた。事象の性質を踏まえ、治験薬とは「多分関連なし」と考える。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

患者番号 [redacted] に報告された第 2 の重篤な有害事象：

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	心筋虚血、心不全
有害事象の発現日	Day 778*

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、スタレボ（レボドパ+カルビドパ+エンタカポン）及びレキップ（ロピニロール）が投与されていた。患者は骨粗鬆症、前立腺腺腫及び注意障害を合併し、併用薬としてフォサマック（アレンドロン酸ナトリウム）、タムスロシン及びイチョウ葉が投与されていた。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（IVRS による）治験薬投与を開始し、 Day 751* 、継続投与試験を完了した。 Day 751* 、患者は非盲検試験（パーキンソン病患者における safinamide の長期安全性を明らかにするための試験）に移行した。

Day 778* 、患者は無力症、呼吸困難、下腿浮腫及び易疲労感を訴えて入院した。胸痛、発汗、動悸、チアノーゼ、ばち状指、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患又は脂質異常症の既往はなかった。心電図からびまん性の虚血性変化が示され、臨床検査では ESR 及び白血球増加以外正常であった。

患者は入院中、利尿剤により治療された（そのほかの治療の詳細は得られていない）。患者の状態は改善し浮腫も消失したことから、 Day 788* 、患者は退院した。

重篤な有害事象は回復したが後遺症ありであった。

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
骨粗鬆症	不明
前立腺腺腫	不明
注意障害	不明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Stalevo (levodopa 150 mg + carbidopa 37.5 mg + entacapone 200 mg)	4 tab	Oral	Since Day 1*
	Requip (ropinirole)	8 mg once a day	Oral	Since Day 751*
Osteoporosis	Fosamox (alendronate sodium)	20 mg once a week	Oral	Since Day -2823*
Prostate adenoma	Tamsulosin 0.4 mg	1 tab	Oral	Since Day -216*
Attention problem	Ginkgo biloba 80 mg	3 tab	Oral	Since Day -216*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -69*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 36*
016 Week 08	Dose level 1	Day 64*
016 Week 12	Dose level 1	Day 103*
016 Week 18	Dose level 1	Day 144*
016 Week 24	Dose level 1	Day 186*
018 Week 00	Dose level 1	Day 186*
018 Week 06	Dose level 1	Day 228*
018 Week 12	Dose level 1	Day 268*
018 Week 18	Dose level 1	Day 310*
018 Week 24	Dose level 1	Day 361*
018 Week 30	Dose level 1	Day 403*
018 Week 36	Dose level 1	Day 449*

Study Visit	Dose Level	Date
018 Week 44	Dose level 1	Day 505*
018 Week 52	Dose level 1	Day 557*
018 Week 58	Dose level 1	Day 599*
018 Week 64	Dose level 1	Day 646*
018 Week 71	Dose level 1	Day 695*
018 Week 78	Dose level 1	Day 754*

事象経過

日付	用量レベル	説明
	用量レベル 1	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 751*	safinamide 100 mg	患者は継続投与試験を完了し、非盲検試験（パーキンソン病患者における safinamide の長期安全性を明らかにするための試験）に移行した。ここで safinamide100 mg/日の投与を開始した。
Day 778*	safinamide 100 mg	患者は無力症、呼吸困難、下腿浮腫及び易疲労感のため入院した。胸痛、発汗、動悸、チアノーゼ、ばち状指又は動性浮腫は認められなかった。 重要な既往又はほかの関連するリスク因子（脂質異常症、高血圧、糖尿病、喫煙又は肥満）もなかった。過去の冠動脈疾患又はその治療歴

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		はなく、冠動脈疾患、糖尿病又は高血圧の家族歴もなかった。
再入院中	safinamide 100 mg	臨床検査から非特異的炎症性症候群（ESR 及び白血球増加）がみられたほかに変化はなかった。 心エコーからびまん性の虚血性病変が、腹部超音波検査から肝嚢胞及び左腎嚢胞が確認された。 患者は慢性虚血性心疾患及び腎不全と診断され、入院中、利尿剤により治療された。
Day 783*	－	患者は治験薬の服用を永続的に中止した（safinamide 非盲検）。
Day 788*	－	患者の状態は改善し、浮腫も消失した。慢性虚血性心疾患、心不全 NYHA II/III、腎不全ステージ II 及びパーキンソン病ステージ III と診断され、退院した。

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

Test Name	Collection Date	Result
ESR (1 hour)	Day 779*	40 mm/h
ESR (2 hour)	Day 779*	80 mm/h
Ascorbic acid	Day 779*	Negative
Bilirubin	Day 779*	Negative
Ketones	Day 779*	Negative
Urine gravity	Day 779*	1.011
Urine sugar	Day 779*	Negative
Urine leukocytes	Day 779*	Negative
Urine nitrites	Day 779*	Negative
Urine pH	Day 779*	6.5
Urine protein	Day 779*	Negative
Urine turbidity	Day 779*	Clear
Urobilinogen	Day 779*	Normal
Uric acid	Day 779*	5 mg/dL
Creatinine	Day 779*	0.9 mg/dL
Glucose	Day 779*	85 mg/dL
Potassium	Day 779*	4.33 mmol/L
Total protein	Day 779*	6.3 /dL
Sodium	Day 779*	136.2 mmol/L
BUN	Day 779*	42 mg/dL
Basophils #	Day 779*	0.02 x 10^3
Basophils %	Day 779*	0.10%
Eosinophils #	Day 779*	0.21 x 10^3
Eosinophils %	Day 779*	1.40%
Hematocrit	Day 779*	42.10%
Hemoglobin	Day 779*	13.8 g/dL
Lymphocytes #	Day 779*	1.82 x 10^3
Lymphocytes %	Day 779*	12.30%

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Collection Date	Result
MC hemoglobin (MCH)	Day 779*	28.5 pg
MCHC	Day 779*	32.8 g/dL
MCV	Day 779*	87 FL
Monocytes #	Day 779*	0.73 x 10^3
Monocytes %	Day 779*	4.90%
Mean platelet volume (MPV)	Day 779*	8.5 FL
Neutrophils #	Day 779*	12.07 x 10^3
Neutrophils %	Day 779*	81.30%
Platelet distribution width (PDW)	Day 779*	9.5 FL
Platelets	Day 779*	338 x 10^3
Red blood cells	Day 779*	4.48 x 10^3
Red cell distribution width – coefficient of variation (RDW-CV)	Day 779*	14%
Red cell distribution width – standard deviation (RDW-SD)	Day 779*	43.9 FL
White blood cells	Day 779*	14.85 x 10^3
Albumin/globulin	Day 781*	1.65
Albumin	Day 781*	45.4 g/L
Albumin %	Day 781*	62.2
Alpha 1	Day 781*	1.5 g/L
Alpha 1 %	Day 781*	2.1
Alpha 2	Day 781*	8.2 g/L
Alpha %	Day 781*	11.2
Beta	Day 781*	8.6 g/L
Beta %	Day 781*	11.8
Gamma	Day 781*	9.3 g/L
Gamma %	Day 781*	12.7
Total protein	Day 781*	7.3 g/L
Erythrocytes sedimentation rate	Day 786*	1 mm/1 h
Erythrocytes sedimentation rate	Day 786*	2 mm/2 h
Basophils #	Day 786*	0.01 x 10^3
Basophils %	Day 786*	0.10%

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Test Name	Collection Date	Result
Eosinophils #	Day 786*	0.02 x 10^3
Eosinophils %	Day 786*	3%
Hematocrit	Day 786*	47.80%
Hemoglobin	Day 786*	16.7 g/L
Lymphocytes #	Day 786*	2.85 x 10^3
Lymphocytes %	Day 786*	42.20%
MC hemoglobin (MCH)	Day 786*	31.9 pg
MCHC	Day 786*	34.9 g/L
MCV	Day 786*	91.4 FL
Monocytes #	Day 786*	0.76 x 10^3
Monocytes %	Day 786*	11.30%
Mean platelet volume (MPV)	Day 786*	10.2 FL
Neutrophils #	Day 786*	2.93 x 10^3
Neutrophils %	Day 786*	43.40%
Platelet distribution width (PDW)	Day 786*	12.5 FL
Platelet	Day 786*	324 x 10^3
Red blood cells	Day 786*	5.23 x 10^3
Red cell distribution width – coefficient of variation (RDW-CV)	Day 786*	11.70%
Red cell distribution width – standard deviation (RDW-SD)	Day 786*	39.1 FL
White blood cells	Day 786*	6.75 x 10^3
ALT/SGPT	Day 786*	171 U/L
AST/SGOT	Day 786*	161 U/L
Gamma GT	Day 786*	251 U/L
Glucose	Day 786*	88 mg/dL

そのほかの関連する処置及び所見：

心電図：洞調律、QRS 軸-45 度、LBBB-左脚ブロック、びまん性虚血性変化。

腹部エコー：単純性肝嚢胞、右腎正常、左腎嚢胞。

ドップラー超音波検査：両下肢で骨幹の深部静脈が透過性、圧縮性。皮下浮腫。

心臓超音波：心腔非拡張、弁は軟性で機能正常、左室吸引–90 mm、収縮機能正常、軽度拡張機能障害。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病と骨粗鬆症、前立腺腺腫、注意障害が既知で、スタレボ（レボドパ+カルビドパ+エンタカポン）、レキップ（ロピニロール）、フォサマック、タムスロシン及びイチョウ葉が投与されていた。

患者が 018 試験を完了した後、入院を必要とする無力症、呼吸困難、下腿浮腫及び易疲労感が発現した。慢性虚血性心疾患及び心不全と診断され、保存的に管理された。

＊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。

治験責任医師によれば、下肢浮腫はおそらく心不全によるものであろうということであった。また治験責任医師は、カルテに記載されていた腎不全の診断は、臨床検査からは裏付けられなかったとも述べていた。

企業による評価

患者は治験薬開始の 2 年後に慢性虚血性心疾患及び心不全と診断された。重要な既往がないこと、及びほかに基礎的なリスク因子がないことから、当該事象と治験薬の因果関係は除外できない。したがって慢性虚血性心疾患及び心不全の事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と考えられる。

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	尿閉、前立腺腺腫
有害事象の発現日	Day 253*

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]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ、エンタカポン及びロピニロールが投与されていた。慢性静脈不全という重要な既往があり、diosmin+ヘスペリジンが投与されていた。コア試験完了後、 Day 169* に継続投与試験（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 237* 、患者は前立腺腺腫と診断された。 Day 253* 、患者は入院し頚部前立腺切除術を受けた。慢性尿閉のため尿道カテーテルが挿入された。 Day 259* 、患者はカテーテル留置のまま退院となった。

報告された重篤な有害事象の転帰は「回復したが後遺症あり」で、 Day 259* が消失日であった。

こ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「不明」と報告された。

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	－
慢性静脈不全	－

＊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 + entacapone 200 mg	QDS	Oral	Ongoing from Day -70*
	Ropinirole 5 mg	TDS	Oral	Ongoing from Day -449*
Chronic Venous Insufficiency	Diosmin 450 mg + hesperidin 50 mg	BID	Oral	Ongoing from Day -268*

Study Visit	Dose Level	Visit Date
Screening	—	Day -57*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 04	Dose level 1	Day 36*
016 Week 08	Dose level 1	Day 66*
016 Week 12	Dose level 1	Day 92*
016 Week 18	Dose level 1	Day 140*
016 Week 24	Dose level 1	Day 169*
018 Week 00	Dose level 1	Day 169*
018 Week 06	Dose level 1	Day 218*
018 Week 12	Dose level 1	Day 268*
018 Week 18	Dose level 1	Day 295*
018 Week 24	Dose level 1	Day 337*
018 Week 30	Dose level 1	Day 394*
018 Week 36	Dose level 1	Day 464*

Study Visit	Dose Level	Visit Date
018 Week 44	Dose level 1	Day 473*
018 Week 52	Dose level 1	Day 539*
018 Week 58	Dose level 1	Day 574*
018 Week 64	Dose level 1	Day 619*
018 Week 71	Dose level 1	Day 668*
018 Week 78	Dose level 1	Day 729*

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 237*	用量レベル 1	治験責任医師の報告によれば、患者は手術及び超音波検査の後、前立腺腺腫と診断された。外科的介入が計画された。
Day 253*	用量レベル 1	患者は入院となった。患者は頚部前立腺切除術を受け、慢性尿閉に対して尿道カテーテルが挿入された。
Day 259*	用量レベル 1	患者はカテーテル留置のまま退院となり、投薬の指示はなかった。
Day 268*	用量レベル 1	患者は治験実施医療機関を受診し、シプロフロキサシン 500 mg、1 日 2 回×5 日間が処方された。

関連するバイタルサイン：詳細を入手できず。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する臨床検査データ：詳細を入手できず。

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。

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、エンタカポン及びロピニロールが投与されていた。慢性静脈不全という重要な既往があった。コア試験完了後、継続投与試験（018 試験）に移行した。

患者は前立腺腺腫と診断され、頚部前立腺切除術を受けた。

治験責任医師は当該事象を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「不明」と報告した。

企業による評価

患者は試験に 6 ヶ月間以上参加した後、前立腺腺腫と診断された。それに対し入院を要する外科的介入が計画された。疾患の性質及び年齢、人種、循環器障害の合併というリスク因子を考慮し、当該腺腫と治験薬の因果関係は「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
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	転倒、皮膚裂傷
有害事象の発現日	Day 316*

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10年前*からの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 200 mg+ベンセラジド 50 mg の配合剤、ロピニロール塩酸塩 2 mg 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。

治験薬開始の 10 ヶ月後、患者は路上を急いで歩いている間に転倒し、眼の部分を損傷した。同日、患者は眼科に入院し、2 ヶ所の開放創（右眼の下瞼及び右眉部分）が確認され、縫合された。周術期の合併症なし。患者に転倒、浮動性めまい、失神又は起立性低血圧の既往はなかった。

セフトリアキソン注 1 g IV と TobraDex（トブラマイシン+デキサメタゾン）点眼剤により治療された。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	投与約10年前*～
下肢慢性静脈不全－ステージ II	不明
下肢慢性静脈不全に対する外科手術（記録なし）	投与約37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	Madopar (levodopa 200 mg + benserazide 50 mg)	1 tab x 4	Oral	Since Day -268*
	Requip (ropinirole hydrochloride) 2 mg orally 4 times a day	1 tab x 4	Oral	Since Day -268*

Study Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -50*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016 Week 04	Day 34*	Dose level 1
016 Week 08	Day 51*	Dose level 1
016 Week 12	Day 84*	Dose level 1
016 Week 18	Day 127*	Dose level 1
016 Week 24	Day 182*	Dose level 1
018 Week 00	Day 182*	Dose level 1
018 Week 06	Day 218*	Dose level 1
018 Week 12	Day 267*	Dose level 1
Unscheduled	Day 309*	Dose level 1
018 Week 18	Day 310*	Dose level 1
018 Week 24	Day 351*	Dose level 1
Unscheduled	Day 393*	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 316*	用量レベル 1	患者は路上を急いで歩いている間に転倒し、眼の部分を損傷した。同日、患者は眼科に入院し、2 ヶ所の開放創（右眼の下瞼及び右眉部分）が確認され、縫合された。周術期の合併症なし。 セフトリアキソン注 1 g IV、1 日 2 回を開始した。
Day 318*	用量レベル 1	セフトリアキソン注を中止した。TobraDex（トブラマイシン+デキサメタゾン）点眼剤 1 日 2 回（用量不明）を開始し、 Day 328* まで投与した。 患者は退院した。 重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

関連するバイタルサイン及び臨床検査データ：入手されず。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。投与約10年前*からの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 200 mg+ベンセラジド 50 mg の配合剤、ロピニロール塩酸塩 2 mg 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。

治験薬開始の約 10 ヶ月後、患者は路上を急いで歩いている間に転倒し、眼の部分を損傷した。2 ヶ所の開放創（右眼の下瞼及び右眉部分）が確認され、縫合された。

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「関連あるかもしれない」と報告した。

企業による評価

患者は 10 ヶ月間治験薬を服用しており、また、過去には同様の転倒エピソードの既往はなかった。浮動性めまい、失神、起立性低血圧又はそのほかの転倒に至る可能性がある疾患の既往歴はなかった。基礎疾患のパーキンソン病及び併用薬（レボドパ、ベンセラジド及びロピニロール）は転倒に至る不安定歩行を引き起こす可能性があるが、治験薬と当該事象の因果関係は除外できない。上記の要因から、報告された当該事象と治験薬の因果関係は「関連あるかもしれない」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	白内障
有害事象の発現日	Day 380*

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

臨床概要

[redacted] 歳女性患者（患者番号 [redacted]）。長期継続投与試験（018 試験）に移行した。

最初のコア試験のスクリーニング期に、左眼の進行性白内障が発現した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験薬の投与を開始した。

治験薬開始の約 1 年後、左眼の白内障は悪化し、それに対し Day 380* 、患者は入院し、Day 383* 、眼科手術を受けた。眼科医は嚢外摘出術を用い人工水晶体を挿入した。術後、患者の状態及び進行状態は良好であった。

翌週、局所抗菌薬及び対症療法の点眼薬が処方されて患者は退院した。

Day 386* 、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
左眼白内障	スクリーニング時に発現
遠視性乱視	不明
盲点拡大	Day 183*
両側開放隅角緑内障	投与約1年後*に診断
虚血性心疾患	不明
左脚ブロック	不明
Angiopathy salus-I （高血圧ステージ I による網膜血管障害の初期）	不明
骨粗鬆症	不明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Levodopa + benserazide combination 250 mg	4 tab	Oral	Since Day -1355*
	Ropinirole	3 mg	Oral	Since Day -1355*
Osteoporosis	Alphacalcidol	1 mcg	Oral	Since Day -183*
	Alendronic acid	1.47 mg (10 mg weekly)	Oral	Since Day -183*
Ischemic heart disease	Trimetazidine	35 mg	Oral	Since Day 29*
	Bisoprolol	5 mg	Oral	Since Day -153*
	Acetylsalicylic acid	100 mg	Oral	Since Day 29*

Study Visit	Dose Level	Date
Screening		Day -54*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
016 Week 4	Dose level 1	Day 29*
016 Week 8	Dose level 1	Day 59*
016 Week 12	Dose level 1	Day 99*
016 Week 18	Dose level 1	Day 141*
016 Week 24	Dose level 1	Day 183*
018 Week 00	Dose level 1	Day 183*
018 Week 06	Dose level 1	Day 225*
018 Week 12	Dose level 1	Day 267*
018 Week 18	Dose level 1	Day 309*
018 Week 24	Dose level 1	Day 353*
018 Week 30	Dose level 1	Day 395*
018 Week 36	Dose level 1	Day 437*
018 Week 44	Dose level 1	Day 493*

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -54*	スクリーニング	左眼に進行性白内障が発現した。試験眼科医は手術を勧めなかったが、患者はほかの眼科医のセカンドオピニオンを求め、この眼科医が外科的介入を勧めた。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬の投与を開始した。
Day 380*	用量レベル 1	患者は白内障手術のため入院した。
Day 383*	用量レベル 1	Day 383*　、左眼白内障のための眼科手術を受けた。眼科医は嚢外摘出術を用い人工水晶体を挿入した。術後、患者の状態及び進行状態は良好であった。 白内障手術による入院中、患者は両側開放隅角緑内障とも診断された。
Day 386*	用量レベル 1	・　Day 386*　、以下が指示されて患者は退院した： ・トラバタンズ点眼液（トラボプロスト点眼液）1 滴/日 ・Spersadex（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム）点眼 1 回 1 滴、1 日 4 回 ・Indocollyre（インドメタシン）1 回 1 滴、1 日 6 回 ・コソプト（ドルゾラミド塩酸塩+チモロールマレイン酸塩点眼液）1 回 1 滴、1 日 3 回

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		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及び臨床検査データ：詳細を入手できず。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過とともに記載。

医学的評価

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）には、スクリーニング時に左眼の進行性白内障が認められた。治験薬開始の約 1 年後に、左眼白内障悪化に対する手術のため入院した。

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

本[redacted]歳女性患者は、左眼白内障悪化に対する手術のため入院した。治験薬開始前に、左眼の進行性白内障が発現した。この疾患の性質、高齢、無作為化前に白内障が認められたことを踏まえ、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	転倒、上肢骨折
有害事象の発現日	Day 401*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	白人	イタリア	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳女性患者（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。高血圧、骨粗鬆症、不安及び不眠症の既往があり、併用薬としてバルサルタン、ヒドロクロロチアジド、ジアゼパム、パラトルモン及びランソプラゾー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。

Day 401*　、off 時に転倒し右肘骨折のため入院した。　Day 433*　、患者は退院したことを報告した（退院日不明）。

無作為化後にほかの転倒の既往はなかったが、投与約3年前*に 1 回、投与約2年前*に 1 回の合計 2 回の転倒エピソードの既往があった。転倒にいたる可能性がある浮動性めまい、低血圧、失神、動悸、呼吸困難、胸痛、頭痛、嘔吐、霧視、又は重大な視覚障害の現症又は既往歴はなかった。

治験責任医師の報告によれば、当該事象は回復したが後遺症ありであった。

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13年前*～
線維腫症のため子宮摘出	投与約22年前*
自動車事故による肋骨多発性骨折	投与約10年前*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

高血圧	投与約9年前*～
不安	投与約7年前*～
不眠症	投与約7年前*～
骨粗鬆症	投与約7年前*～
偶発的転倒後の骨粗鬆症による右人工股関節	投与約3年前*
転倒による右上腕骨骨折	投与約2年前*

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Sirio 125 (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	1½ tab	Oral	Since Day 16*
	Sinemet 125 (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	1½ tab	Oral	Since Day -331*
	Pramipexole	0.35 mg	Oral	Since Day -331*
Hypertension	Valsartan 80 mg + hydrochlorothiazide 12.5 mg	1 tab	Oral	Since Day -1061*
Prevention of gastritis	Lansoprazole	15 mg	Oral	Since Day -696*
Insomnia	Diazepam 2 mg	1 tab	Oral	Since Day -2888*
Osteoporosis	Teriparatide (parathormone) 20 µg	20 µg	Intramuscular	Since Day -331*

Study Visit	Date
Screening	Day -50*
Randomization	[redacted]
016 Week 4	Day 24*
016 Week 8	Day 55*
016 Week 12	Day 85*
016 Week 18	Day 127*
016 Week 24	Day 174*
018 Week 00	Day 174*
018 Week 06	Day 217*
018 Week 12	Day 253*
018 Week 18	Day 295*
018 Week 24	Day 344*
018 Week 30	Day 388*
018 Week 36	Day 433*

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 401*	用量レベル 1	患者は off 時に転倒し、右肘骨折に至った。地域の病院の整形外科に入院した。治験責任医師が電話で問い合わせ、患者の全身状態は良好との回答を得た。 無作為化前、本患者にはそのほかの転倒の既往歴はなかった。浮動性めまい、低血圧、失神、動悸、呼吸困難、胸痛、頭痛、嘔吐又は霧視の現症又は既往歴はなかった。重大な視力障害もなかった。Day 344* の Epworth 睡眠尺度は 3 であった。 過去に MRI 検査が行われたが、その情報は入手できていない。
Day 433*	用量レベル 1	定期の試験来院中、退院したことを患者が報告した（正確な退院日は思い出せなかった）。退院通知書も所持していなかった。体調は良好

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		であった。 報告された重篤な有害事象の転帰は、回復したが後遺症あり、であった。

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]歳女性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病が既知で、高血圧、骨粗鬆症、不安及び不眠症を有していた。治験薬開始の約 13 ヶ月後、転倒による右肘骨折のため入院した。

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「不明」と報告した。

企業による評価

パーキンソン病が既知で、骨粗鬆症を合併していた本高齢女性患者は、転倒により右肘骨折に至った。患者は 13 ヶ月間治験薬を服用していた。無作為化後にほかの転倒の既往はなかったが、過去に再発性の転倒エピソードがあった。そのほかの転倒に至る可能性がある疾患の既往歴はなかった。基礎疾患のパーキンソン病及び併用薬のレボドパも､転倒から右肘骨折に至る不安定歩行を引き起こす可能性がある。骨折に対しては骨粗鬆症が非常に重要なリスク因子であった。治験薬と当該事象の因果関係は除外できなかった。これら全ての要因を踏まえ、当社は、報告された事象と治験薬との因果関係を、「関連あるかもしれない」と評価した。