2.7.6.35 ME2125-4 試験（5.3.5.2-01）（評価資料）

治験の標題	ME2125 の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（第 III 相）
治験依頼者	Meiji Seika ファルマ株式会社
治験責任医師名	[redacted] [redacted] ほか 30 名
実施医療機関	全 29 施設 実施国：日本
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.35.1 試験の概要

目的

Wearing off 現象を有する日本人のパーキンソン病患者を対象として、レボドパ併用下で ME2125 を 1 日 1 回 50 mg 又は 100 mg を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。

治験デザイン

多施設共同、非盲検試験

本試験は、観察期（28 日）及び治療期（52 週）で構成された。

被験者は文書で治験への参加に同意した後、スクリーニング検査（Visit 1）を経て観察期（Visit 1 の翌日から Visit 2 まで）に組み入れられた。観察期中はレボドパ配合剤の用法・用量の変更を禁止した。観察期（Visit 2）でベースライン検査を実施し、組入れ基準に合致する被験者を治療期（Visit 2（ベースライン）の翌日から治験薬の投与終了（中止）時まで）に組み入れた。治験薬の投与開始日は Visit 2 の翌日とした。1 日 1 回 1 錠（50 mg）を朝に経口投与し、Visit 3 以降は、増量及び減量基準に基づき、1 日 1 回 2 錠（100 mg）まで増量できることとした。治療期中は原則、レボドパ配合剤の用法・用量を変更しないこととした。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

Wearing off 現象を有する日本人パーキンソン病患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 本人より文書同意取得が可能な患者（書字困難な場合は代諾者による文書同意取得が可能な患者）
2) 同意取得時の年齢が 30 歳以上で、外来患者とし、性別は問わない。
3) UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank の臨床的診断基準に合致する、パーキンソン病と診断された患者
4) Visit 1（スクリーニング）時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が、2～4 度（off 時）の患者
5) Visit 1（スクリーニング）の時点で過去 24 週間以上レボドパ配合剤を服用しており、予測できる薬効消失時の wearing off 現象がみられる患者
6) 観察期中（Visit 1 の翌日から Visit 2 まで）に、1 日 3 回以上、かつ 1 日 300 mg 以上で、一定の用法・用量でレボドパ配合剤を服用している患者

7) 観察期中（Visit 1 の翌日から Visit 2 まで）に、レボドパ配合剤以外の抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容に変更がない患者
8) Visit 2 の直近 7 日間のうち 4 日分以上症状日誌を記録している患者で、1 日平均 off 時間が 2 時間以上である患者

除外基準

Visit 1（スクリーニング）の時点で以下のいずれかに該当する患者を除外する。

1) セレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある者
2) パーキンソン病に対する脳外科的手術等（破壊術、脳深部刺激療法等）を受けた患者
3) 過去 24 週以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者
4) 過去 1 年以内に薬物乱用又はアルコール依存症の病歴がある患者
5) 重度の肝臓、腎臓、膵臓、心臓、内分泌、消化器、呼吸器、神経系（パーキンソン病を除く）等の諸器官系いずれかに臨床的に明らかな疾病があり、そのために、治験期間中の当該疾患治療変更、治験における安全性への悪影響又は治験完遂能力の低下等が懸念される患者
6) 臨床検査値が以下の患者
7) AST：基準値上限 1.5 倍（60 U/L）以上
8) ALT：基準値上限 1.5 倍（60 U/L）以上
9) BUN：基準値上限 2 倍（44.0 mg/dL）以上
10) CRE：基準値上限 2 倍（男性：2.08 mg/dL、女性：1.58 mg/dL）以上
11) 臨床上問題となる起立性低血圧（仰臥位又は座位から立位への体位変換に伴い収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下する者を含む）を有する患者、若しくは、起立性低血圧による重度のめまい又は失神のある患者
12) 先天性 QT 短縮症候群のある患者
13) 心電図検査で QTcF 間隔が< 350 msec、又は> 470 msec、若しくは重篤な異常所見を有している患者
14) 精神疾患（統合失調症、精神病性うつ病等）の既往を有する患者。ただし、パーキンソン病に伴う精神症状を除く。
15) Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 23 点以下の者
16) 悪性症候群の既往のある患者
17) 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者
18) 過去 12 週以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、タペンタドール、レセルピン、メチルドパの投与を受けた患者
19) 過去 14 日以内に精神神経用剤の投与を受けた者
20) 過去 14 日以内にドンペリドンの投与を受けた者。ただし、Visit 1 の 14 日以上前から一定の用法・用量で投与継続している場合を除く。
21) 妊婦、授乳中の女性患者、妊娠している可能性のある女性患者、治験期間中及び治験薬最終投与後 12 週間以内に妊娠を希望する女性患者又はパートナーの妊娠を希望している男性患者
22) 同意取得から治験薬最終投与 12 週後まで、適切な避妊方法（コンドーム、ペッサリーなど）を用いることができない、又は適切な避妊の同意が得られない患者
23) 他の治験（評価に影響を与える臨床研究も含む）の治験薬の最終投与から 90 日以上経過していない患者

24) 網膜変性、ぶどう膜炎、遺伝性網膜症又は重度の進行性糖尿病網膜症のある患者、若しくは網膜への影響が生じるリスクが高いと考えられる眼疾患の既往のある患者（遺伝性網膜疾患の家族歴、色素性網膜炎、あらゆる活動性網膜症など）
25) 白子症の患者
26) 併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な患者
27) 治験期間中に入院が必要な手術の予定又は手術が必要な状態にある患者
28) 過去に ME2125（safinamide）の投与を受けた患者
29) その他、本治験を実施するのに治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者

目標被験者数

治験薬投与被験者数：200 名（52 週間の投与完了被験者：100 名以上）

【目標被験者数の設定根拠】

平成 7 年 5 月 24 日 薬審第 592 号「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（ICH E1 ガイドライン）では、一般的な原則として「100 例の患者に対して最低 1 年間投与して得られた成績は、安全性データベースの一部として採用できると考えられる」とされていることから、52 週間の投与完了被験者を 100 名以上集積するため、設定した。

治験薬／製造番号

ME2125／[redacted]

1 錠中に safinamide として 50 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

1 日 1 回 1 錠（50 mg）を朝に経口投与した。Visit 3 以降は、増量及び減量基準に基づき、1 日 1 回 2 錠（100 mg）まで増量できることとした。

併用必須薬

レボドパ配合剤

各実施医療機関の通常診療で用いている薬剤を使用した。

主な併用制限薬

その他の抗パーキンソン病薬

パーキンソン病の治療に対し、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、観察期の開始日（Visit 1 の翌日）から治療期終了（中止）時まで、一定の用法・用量で継続する場合は、使用可とした。

これらのうち、特定の薬剤に起因することが強く疑われる有害事象が生じ、治験の継続が困難であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合のみ、当該薬剤を減量することができる。当該薬剤の減量により、有害事象が回復、軽快若しくはその傾向が認められた場合、その後、元の投与量まで増量することはできるが、これを上回ってはならない。また、再度減量してはならない。

投与期間

治療期として 52 週間

評価項目

安全性評価項目：

1) 有害事象及び副作用
治験薬投与開始後に発現、又は悪化した有害事象及び因果関係の否定できない有害事象（副作用）の発現頻度を自覚症状、他覚所見、臨床検査、生理学的検査、心電図検査により検討した。

2) 臨床検査値、血圧、脈拍数
最終評価時及び各評価時期の臨床検査値、血圧、脈拍数の測定値及びベースラインからの変化量を求めた。

3) 心電図パラメータ
最終評価時及び各評価時期の QTcF 及びベースラインからの変化量を求めた。

有効性評価項目：

主要評価項目

治療期 52 週後における 1 日平均 on 時間[*1] のベースラインからの変化量

*1)「1 日平均 on 時間」とは、規定した Visit の前 7 日間（4 日分以上）の症状日誌に記入された「オン時間（ジスキネジアなし）」と「オン時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし）」の合計を「on 時間」と定義したときの、1 日当たりの平均値

副次評価項目

1) 治療期 52 週後及び各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量
2) 各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量
3) 治療期 52 週後及び各評価時点における Unified Parkinson’s Disease Rating Scale（UPDRS）Part I、Part II（on 時、off 時）、Part III（on 時）、Part IV スコアのベースラインからの変化量
4) 治療期 52 週後における the 39-item Parkinson’s Disease Questionnaire（PDQ-39）合計スコア及び項目別スコアのベースラインからの変化量

薬物動態評価項目：

各被験者から得られた血漿中薬物濃度を測定した。

統計手法

解析対象集団：

解析対象集団として、Full Analysis Set（FAS）、安全性解析対象集団を定義した。

1) FAS
治療期開始以降に最低 1 回の投与が確認され、ベースライン及び最終評価時の 1 日平均 on 時間の評価が可能な被験者を対象とした。この集団を FAS として有効性に関する解析及び要約に用いた。

2) 安全性解析対象集団
治療期開始以降に最低 1 回の投与が確認された全被験者を対象とした。この集団を安全性解析対象集団として安全性に関する解析及び要約に用いた。

人口統計学的及び他の基準値の特性：

人口統計学的変数、疾患因子、治療に対する反応に影響する可能性のある他の因子、他の関連すると考えられる因子について度数集計を行った。なお、項目が連続量の場合は、要約統計量を算出した。

安全性：

治験薬投与開始後に発現、又は悪化した有害事象及び副作用の発現頻度、発現時期、程度などについて集計した。また、臨床検査値、血圧、脈拍数について要約した。

有効性：

各有効性評価項目について評価時点ごとに変化量の平均値及びその 95%信頼区間を算出した。評価項目がカテゴリの場合は、その頻度について集計した。

計画書の重要な改訂

治験実施計画書の改訂はなかった。

2.7.6.35.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.35.2.1 被験者の内訳

被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.35-1 に示した。

同意を取得した 227 名のうち、203 名が治療期に移行し、治験薬を投与された。203 名のうち、52 週間の投与を完了した被験者は 142 名、中止した被験者は 61 名であった。主な中止理由は、同意撤回と有害事象による中止がそれぞれ 22 名であった。

治験薬を最低 1 回でも投与した全ての被験者（203 名）を安全性解析対象集団として、安全性の解析に用いた。なお、1 名の被験者（被験者番号：[redacted]）は、治験薬を処方されたが次の来院前に死亡し、服薬情報が不明であるが、安全性解析対象とした。

治験薬を投与した 203 名のうち、治験薬投与後の「1 日平均 on 時間」が評価不能な 9 名を除く 194 名を FAS に採用した。

表 2.7.6.35-1 被験者及び中止理由の内訳

		N = 203 被験者数 (%)
治験の終了状況	完了	142 (70.0)
	治療期中止	61 (30.0)
中止理由	同意撤回	22 (10.8)
	有害事象	22 (10.8)
	服薬率 75%未満	6 (3.0)
	抗パーキンソン病薬の増量	4 (2.0)
	効果不十分	2 (1.0)
	併用禁止薬使用	1 (0.5)
	追跡不能	1 (0.5)
	その他、医師判断	3 (1.5)

Source: CSR 表 10.1-1

2.7.6.35.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.35-2 に、併用薬（レボドパ以外の抗パーキンソン病薬）の内訳を表 2.7.6.35-3 に示した。

表 2.7.6.35-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

項目		N = 203
性別	男性	83 (40.9%)
	女性	120 (59.1%)
年齢（歳）	平均値	67.43
	標準偏差	8.61
	中央値	68.00
	25%点, 75%点	62.00, 73.00
	最小値, 最大値	42.00, 87.00
年齢（区分）	～64 歳	63 (31.0%)
	65 歳～	140 (69.0%)
身長（cm）	平均値	156.04
	標準偏差	10.46
	中央値	157.10
	25%点, 75%点	149.80, 163.00
	最小値, 最大値	116.60, 184.70
体重（kg）	平均値	53.81
	標準偏差	12.11
	中央値	52.80
	25%点, 75%点	45.80, 59.10
	最小値, 最大値	31.00, 98.00
BMI（kg/m^2）	平均値	21.97
	標準偏差	3.64
	中央値	21.56
	25%点, 75%点	19.10, 24.32
	最小値, 最大値	14.58, 31.82
BMI（区分）	22 kg/m^2 未満	110 (54.2%)
	22 kg/m^2 以上	93 (45.8%)
パーキンソン病の発症期間（年）	平均値	9.87
	標準偏差	5.34
	中央値	9.23
	25%点, 75%点	5.90, 12.70
	最小値, 最大値	1.05, 39.01
パーキンソン病の発症期間（区分）	5 年未満	39 (19.2%)
	5～10 年未満	76 (37.4%)
	10 年以上	88 (43.3%)
レボドパ製剤の投与期間（年）	平均値	7.21
	標準偏差	4.71
	中央値	6.30
	25%点, 75%点	3.65, 9.54
	最小値, 最大値	0.49, 22.70
レボドパ製剤の投与期間（区分）	3 年未満	40 (19.7%)
	3～5 年未満	27 (13.3%)
	5 年以上	136 (67.0%)
wearing off 現象の発現期間（年）	平均値	3.71
	標準偏差	3.19
	中央値	2.76
	25%点, 75%点	1.14, 5.16
	最小値, 最大値	0.07, 16.61
wearing off 現象の発現期間（区分）	1 年未満	46 (22.7%)
	1～3 年未満	57 (28.1%)
	3 年以上	100 (49.3%)
合併症の有無	無	13 (6.4%)
	有	190 (93.6%)

表 2.7.6.35-2 被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

項目		N = 203
既往歴の有無	無	165 (81.3%)
	有	38 (18.7%)
薬剤アレルギー既往歴の有無	無	189 (93.1%)
	有	14 (6.9%)
喫煙習慣の有無	無	187 (92.1%)
	有	16 (7.9%)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）	平均値	2.37
	標準偏差	0.71
	中央値	2.50
	25%点, 75%点	2.00, 3.00
	最小値, 最大値	0.00, 4.00
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）（区分 1）	0	3 (1.5%)
	1	19 (9.4%)
	1.5	4 (2.0%)
	2	60 (29.6%)
	2.5	34 (16.7%)
	3	81 (39.9%)
	4	2 (1.0%)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）（区分 2）	～2	86 (42.4%)
	2.5～	117 (57.6%)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（off 時）	平均値	3.34
	標準偏差	0.67
	中央値	3.00
	25%点, 75%点	3.00, 4.00
	最小値, 最大値	2.00, 4.00
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（off 時）（区分 1）	2	16 (7.9%)
	2.5	17 (8.4%)
	3	76 (37.4%)
	4	94 (46.3%)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（off 時）（区分 2）	～2	16 (7.9%)
	2.5～	187 (92.1%)
レボドパ製剤のベースライン投与量（mg/日）	平均値	445.81
	標準偏差	160.91
	中央値	400.00
	25%点, 75%点	300.00, 500.00
	最小値, 最大値	300.00, 1100.00
レボドパ製剤のベースライン投与量（区分）	450 mg/日未満	109 (53.7%)
	450 mg/日以上	94 (46.3%)
レボドパ以外の抗パーキンソン病薬の併用有無	無	16 (7.9%)
	有	187 (92.1%)
その他併用薬の有無	無	4 (2.0%)
	有	199 (98.0%)
併用療法 [a)]の有無	無	137 (67.5%)
	有	66 (32.5%)

Source: CSR 表 12.1-1

a) 原則として、パーキンソン病に対する併用療法の有無を調査

表 2.7.6.35-3 併用薬（レボドパ以外の抗パーキンソン病薬）の内訳（安全性解析対象集団）

	N = 203	
	被験者数	使用率(%)
いずれかの併用	187	92.1
ドパミンアゴニスト	164	80.8
ペルゴリドメシル酸塩	8	3.9
タリペキソール塩酸塩	1	0.5
カベルゴリン	5	2.5
プラミペキソール塩酸塩水和物	63	31.0
ロピニロール塩酸塩	51	25.1
ロチゴチン	54	26.6
エンタカポン	83	40.9
エンタカポン	54	26.6
レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	34	16.7
ゾニサミド	69	34.0
アマンタジン塩酸塩	57	28.1
イストラデフィリン	56	27.6
トリヘキシフェニジル塩酸塩	29	14.3
ドロキシドパ	7	3.4

Source: CSR 表 12.1-2
被験者が複数製剤を併用した場合は製剤ごとに算出したため、被験者数は重複あり。

2.7.6.35.2.3 治験薬への曝露

治験薬の投与期間を表 2.7.6.35-4 に、各評価時点での治験薬の服薬率を表 2.7.6.35-5 に、各評価時点での治験薬の投与量を表 2.7.6.35-6 に示した。

ME2125 の平均投与期間（標準偏差）は、298.12（116.25）日で、48 週以上投与された被験者は 203 名中 143 名（70.4%）であった。最終評価時点の用量は、50 mg と 100 mg がそれぞれ 101 名（49.8%）と 102 名（50.2%）で、同程度であった。

表 2.7.6.35-4 治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

		N = 203
総投与期間（日）	度数	202
	平均値	298.12
	標準偏差	116.25
	中央値	364.00
	25%点, 75%点	255.00, 365.00
	最小値, 最大値	4.00, 371.00
総投与期間、n (%)（区分）	不明	1 (0.5)
	4 週未満	9 (4.4)
	4～8 週未満	5 (2.5)
	8～12 週未満	5 (2.5)
	12～24 週未満	20 (9.9)
	24～36 週未満	11 (5.4)
	36～48 週未満	9 (4.4)
	48 週以上	143 (70.4)

Source: CSR 表 12.1-3
1 名の被験者（被験者番号：[redacted]）は、治験薬を処方したものの、次の来院前に死亡し服薬調査ができず、服薬情報が不明のため、投与期間が算出できなかった。

表 2.7.6.35-5 各評価時点での治験薬の服薬率（安全性解析対象集団）

	服薬率						計
	不明	75%未満	75%以上～90%未満	90%以上～100%未満	100%	100%超	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N
治療期 4 週後	1 (0.5)	7 (3.5)	1 (0.5)	17 (8.4)	173 (85.6)	3 (1.5)	202
治療期 8 週後	0	3 (1.6)	4 (2.1)	8 (4.1)	178 (92.2)	0	193
治療期 12 週後	0	2 (1.1)	0	8 (4.3)	175 (94.6)	0	185
治療期 16 週後	0	2 (1.1)	2 (1.1)	10 (5.5)	167 (92.3)	0	181
治療期 20 週後	0	4 (2.3)	3 (1.7)	8 (4.6)	158 (90.8)	1 (0.6)	174
治療期 24 週後	0	0	1 (0.6)	7 (4.2)	158 (94.6)	1 (0.6)	167
治療期 28 週後	0	0	2 (1.2)	12 (7.4)	149 (91.4)	0	163
治療期 32 週後	0	0	0	11 (7.0)	146 (93.0)	0	157
治療期 36 週後	0	0	1 (0.7)	4 (2.6)	148 (96.7)	0	153
治療期 40 週後	0	0	3 (2.0)	9 (5.9)	139 (91.4)	1 (0.7)	152
治療期 44 週後	0	0	0	3 (2.0)	146 (98.0)	0	149
治療期 48 週後	0	0	0	6 (4.1)	140 (95.9)	0	146
治療期 52 週後	0	0	0	9 (6.3)	134 (93.7)	0	143
最終評価時	1 (0.5)	18 (8.9)	7 (3.4)	15 (7.4)	162 (79.8)	0	203

Source: CSR 表 12.1-4

表 2.7.6.35-6 各評価時点での治験薬の投与量（安全性解析対象集団）

	投与量		計
	50 mg	100 mg	
	n (%)	n (%)	N
治療期 4 週後	202 (100)	0	202
治療期 8 週後	144 (74.6)	49 (25.4)	193
治療期 12 週後	121 (65.4)	64 (34.6)	185
治療期 16 週後	111 (61.3)	70 (38.7)	181
治療期 20 週後	101 (58.0)	73 (42.0)	174
治療期 24 週後	90 (53.9)	77 (46.1)	167
治療期 28 週後	82 (50.3)	81 (49.7)	163
治療期 32 週後	74 (47.1)	83 (52.9)	157
治療期 36 週後	73 (47.7)	80 (52.3)	153
治療期 40 週後	70 (46.1)	82 (53.9)	152
治療期 44 週後	70 (47.0)	79 (53.0)	149
治療期 48 週後	67 (45.9)	79 (54.1)	146
治療期 52 週後	65 (45.5)	78 (54.5)	143
最終評価時	101 (49.8)	102 (50.2)	203

Source: CSR 表 12.1-5

2.7.6.35.3 有効性の評価

2.7.6.35.3.1 主要評価項目

2.7.6.35.3.1.1 治療期 52 週後における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量

最終評価時及び各評価時点における 1 日平均 on 時間の観察値とベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.35-7 及び図 2.7.6.35-1 に示した。

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、12 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 10.13（2.77）時間、11.20（2.67）時間、11.07（3.17）時間、11.39（3.09）時間及び 11.62（3.33）時間であった。また、変化量の平均値は 4 週後に 1.05 時間を示し、8 週後から 24 週後まで 1.01～1.36 時間、28 週後から 52 週後まで 1.41～1.64 時間の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 10.93（3.65）時間及び 0.80（3.07）時間であった。

表 2.7.6.35-7 最終評価時及び各評価時点における 1 日平均 on 時間の観察値とベースラインからの変化量（FAS）

項目		観察値	変化量
ベースライン	度数	194	194
	平均値	10.13	－
	標準偏差	2.77	－
	標準誤差	0.20	－
	95%信頼区間	9.74, 10.52	－
	最小値, 最大値	0.93, 17.21	－
4 週後	度数	193	193
	平均値	11.20	1.05
	標準偏差	2.67	1.74
	標準誤差	0.19	0.13
	95%信頼区間	10.83, 11.58	0.80, 1.29
	最小値, 最大値	2.50, 18.50	-3.14, 6.79
8 週後	度数	184	184
	平均値	11.30	1.17
	標準偏差	2.85	2.18
	標準誤差	0.21	0.16
	95%信頼区間	10.89, 11.72	0.85, 1.48
	最小値, 最大値	3.64, 18.29	-7.07, 7.43
12 週後	度数	182	182
	平均値	11.07	1.01
	標準偏差	3.17	2.69
	標準誤差	0.23	0.20
	95%信頼区間	10.61, 11.53	0.61, 1.40
	最小値, 最大値	0.00, 18.57	-13.29, 8.07
16 週後	度数	177	177
	平均値	11.21	1.17
	標準偏差	3.13	2.27
	標準誤差	0.24	0.17
	95%信頼区間	10.74, 11.67	0.83, 1.50
	最小値, 最大値	0.00, 17.71	-10.71, 7.64
20 週後	度数	168	168
	平均値	11.40	1.36
	標準偏差	3.15	2.46
	標準誤差	0.24	0.19
	95%信頼区間	10.92, 11.88	0.98, 1.73
	最小値, 最大値	0.00, 18.14	-10.71, 7.57
24 週後	度数	164	164
	平均値	11.39	1.36
	標準偏差	3.09	2.43
	標準誤差	0.24	0.19
	95%信頼区間	10.92, 11.87	0.98, 1.73
	最小値, 最大値	1.80, 18.50	-9.06, 9.43
28 週後	度数	158	158
	平均値	11.53	1.52
	標準偏差	2.99	2.47
	標準誤差	0.24	0.20
	95%信頼区間	11.06, 12.00	1.14, 1.91
	最小値, 最大値	0.00, 17.57	-10.86, 8.93

表 2.7.6.35-7 最終評価時及び各評価時点における1日平均on時間の観察値とベースラインからの変化量（FAS）（続き）

項目		観察値	変化量
32 週後	度数	155	155
	平均値	11.41	1.41
	標準偏差	3.21	2.60
	標準誤差	0.26	0.21
	95%信頼区間	10.90, 11.92	1.00, 1.82
	最小値, 最大値	0.86, 17.64	-9.21, 7.86
36 週後	度数	152	152
	平均値	11.66	1.64
	標準偏差	3.02	2.51
	標準誤差	0.25	0.20
	95%信頼区間	11.17, 12.14	1.23, 2.04
	最小値, 最大値	1.57, 17.79	-9.29, 9.43
40 週後	度数	148	148
	平均値	11.67	1.58
	標準偏差	2.90	2.49
	標準誤差	0.24	0.20
	95%信頼区間	11.20, 12.15	1.17, 1.98
	最小値, 最大値	2.00, 17.57	-8.79, 9.71
44 週後	度数	146	146
	平均値	11.70	1.57
	標準偏差	3.11	2.56
	標準誤差	0.26	0.21
	95%信頼区間	11.19, 12.21	1.15, 1.98
	最小値, 最大値	2.57, 18.07	-8.07, 10.14
48 週後	度数	145	145
	平均値	11.73	1.55
	標準偏差	3.07	2.52
	標準誤差	0.26	0.21
	95%信頼区間	11.22, 12.23	1.14, 1.96
	最小値, 最大値	0.00, 18.71	-10.86, 9.29
52 週後	度数	142	142
	平均値	11.62	1.42
	標準偏差	3.33	2.72
	標準誤差	0.28	0.23
	95%信頼区間	11.06, 12.17	0.97, 1.87
	最小値, 最大値	0.00, 19.50	-10.86, 10.14
最終評価時	度数	194	194
	平均値	10.93	0.80
	標準偏差	3.65	3.07
	標準誤差	0.26	0.22
	95%信頼区間	10.41, 11.45	0.36, 1.23
	最小値, 最大値	0.00, 19.50	-13.29, 10.14

Source: CSR 表 11.4-1
単位：時間

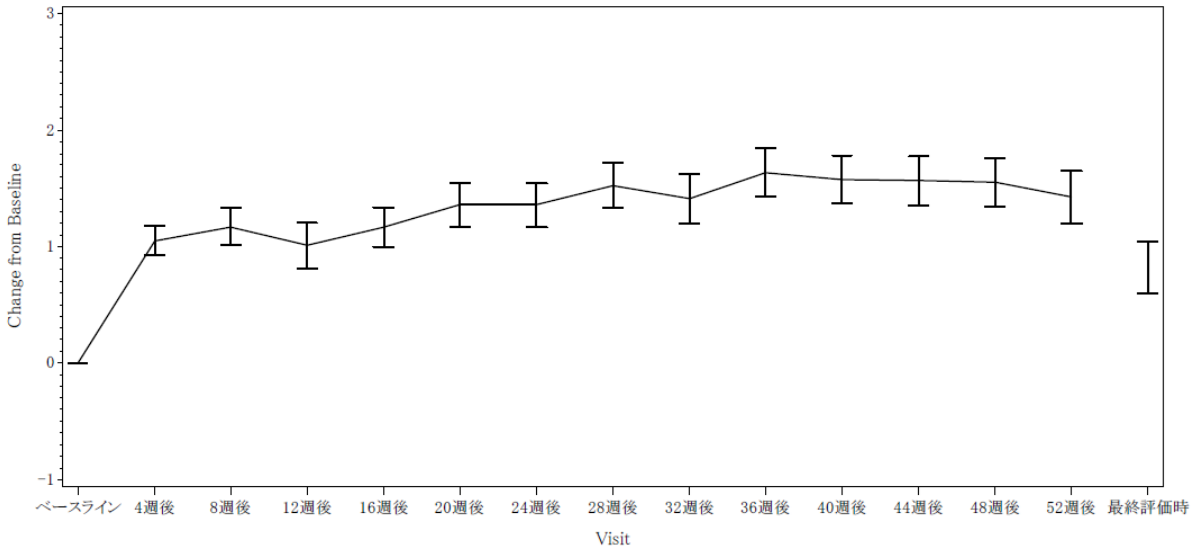


図 2.7.6.35-1 最終評価時及び各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量推移図（平均値 ± 標準誤差）（FAS）

Source: CSR 図 11.4-1
単位：時間

2.7.6.35.3.2 副次評価項目

2.7.6.35.3.2.1 治療期 52 週後及び各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量

最終評価時及び各評価時点における 1 日平均 off 時間の観察値とベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.35-8 及び図 2.7.6.35-2 に示した。

観察値の平均値（標準偏差）は、ベースライン、4 週後、12 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 5.87（2.58）時間、4.75（2.43）時間、4.80（2.79）時間、4.43（2.77）時間及び 4.47（3.06）時間であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-1.09 時間を示し、8 週後から 48 週後まで-1.67～-1.13 時間の範囲で推移し、52 週後では-1.40 であった。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 4.85（3.30）時間及び-1.02（2.86）時間であった。

表 2.7.6.35-8 最終評価時及び各評価時点における 1 日平均 off 時間の観察値とベースラインからの変化量（FAS）

項目		観察値	変化量
ベースライン	度数	194	194
	平均値	5.87	―
	標準偏差	2.58	―
	標準誤差	0.19	―
	95%信頼区間	5.50, 6.23	―
	最小値, 最大値	2.00, 12.64	―
4 週後	度数	193	193
	平均値	4.75	-1.09
	標準偏差	2.43	1.67
	標準誤差	0.18	0.12
	95%信頼区間	4.41, 5.10	-1.32, -0.85
	最小値, 最大値	0.07, 10.50	-7.64, 3.43
8 週後	度数	184	184
	平均値	4.63	-1.22
	標準偏差	2.57	1.99
	標準誤差	0.19	0.15
	95%信頼区間	4.25, 5.00	-1.50, -0.93
	最小値, 最大値	0.00, 10.71	-7.29, 4.92
12 週後	度数	182	182
	平均値	4.80	-1.13
	標準偏差	2.79	2.35
	標準誤差	0.21	0.17
	95%信頼区間	4.39, 5.21	-1.48, -0.79
	最小値, 最大値	0.00, 15.50	-9.14, 11.50
16 週後	度数	177	177
	平均値	4.59	-1.35
	標準偏差	2.71	1.96
	標準誤差	0.20	0.15
	95%信頼区間	4.19, 4.99	-1.64, -1.06
	最小値, 最大値	0.00, 12.50	-6.57, 5.86
20 週後	度数	168	168
	平均値	4.47	-1.47
	標準偏差	2.79	2.23
	標準誤差	0.22	0.17
	95%信頼区間	4.05, 4.90	-1.81, -1.14
	最小値, 最大値	0.00, 13.86	-7.14, 5.43
24 週後	度数	164	164
	平均値	4.43	-1.50
	標準偏差	2.77	2.26
	標準誤差	0.22	0.18
	95%信頼区間	4.00, 4.86	-1.85, -1.15
	最小値, 最大値	0.00, 12.00	-9.29, 6.79
28 週後	度数	158	158
	平均値	4.27	-1.67
	標準偏差	2.66	2.26
	標準誤差	0.21	0.18
	95%信頼区間	3.86, 4.69	-2.02, -1.32
	最小値, 最大値	0.00, 14.14	-8.93, 8.50

表 2.7.6.35-8 最終評価時及び各評価時点における1日平均 off 時間の観察値とベースラインからの変化量（FAS）（続き）

項目		観察値	変化量
32 週後	度数	155	155
	平均値	4.44	-1.56
	標準偏差	2.82	2.47
	標準誤差	0.23	0.20
	95%信頼区間	3.99, 4.88	-1.95, -1.16
	最小値, 最大値	0.00, 13.29	-8.50, 7.64
36 週後	度数	152	152
	平均値	4.33	-1.65
	標準偏差	2.75	2.40
	標準誤差	0.22	0.19
	95%信頼区間	3.89, 4.77	-2.03, -1.26
	最小値, 最大値	0.00, 12.93	-9.21, 7.29
40 週後	度数	148	148
	平均値	4.36	-1.57
	標準偏差	2.75	2.42
	標準誤差	0.23	0.20
	95%信頼区間	3.91, 4.80	-1.96, -1.17
	最小値, 最大値	0.00, 13.36	-8.29, 7.71
44 週後	度数	146	146
	平均値	4.35	-1.57
	標準偏差	2.87	2.43
	標準誤差	0.24	0.20
	95%信頼区間	3.88, 4.82	-1.97, -1.18
	最小値, 最大値	0.00, 12.50	-8.64, 6.86
48 週後	度数	145	145
	平均値	4.29	-1.57
	標準偏差	2.86	2.49
	標準誤差	0.24	0.21
	95%信頼区間	3.82, 4.76	-1.97, -1.16
	最小値, 最大値	0.00, 15.00	-8.86, 9.36
52 週後	度数	142	142
	平均値	4.47	-1.40
	標準偏差	3.06	2.66
	標準誤差	0.26	0.22
	95%信頼区間	3.96, 4.98	-1.84, -0.96
	最小値, 最大値	0.00, 15.00	-9.14, 9.36
最終評価時	度数	194	194
	平均値	4.85	-1.02
	標準偏差	3.30	2.86
	標準誤差	0.24	0.21
	95%信頼区間	4.38, 5.32	-1.42, -0.61
	最小値, 最大値	0.00, 15.50	-9.14, 11.50

Source: CSR 表 11.4-3
単位：時間

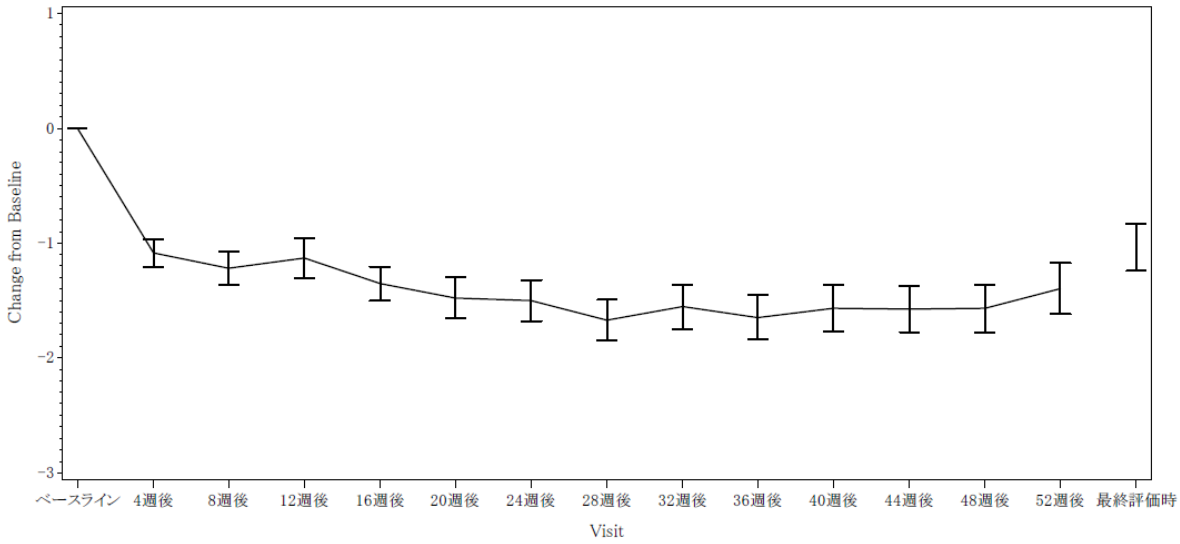


図 2.7.6.35-2 最終評価時及び各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量推移図（平均値 ± 標準誤差）（FAS）

Source: CSR 図 11.4-2
単位：時間

2.7.6.35.3.2.2 治療期 52 週後及び各評価時点における UPDRS スコアのベースラインからの変化量

パーキンソン病統一スケールである UPDRS Part I（精神活動、行動、気分）、Part II（日常生活活動）、Part III（運動検査）及び Part IV（治療の合併症）スコアそれぞれに加え、UPDRS Part I、Part II（on 時）及び Part III（on 時）の合計スコアについて変化量を求めた。

1) UPDRS Part III（on 時）合計スコア

最終評価時及び各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアの観察値とベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.35-9 及び図 2.7.6.35-3 に示した。

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 21.27（11.37）、17.45（11.11）、15.41（10.58）及び 14.61（11.05）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-3.82 を示し、12 週後から 52 週後まで-6.37～-4.84 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、16.32（11.60）及び-4.95（7.59）であった。

表 2.7.6.35-9 最終評価時及び各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアの観察値とベースラインからの変化量（FAS）

項目		観察値	変化量
ベースライン	度数	194	194
	平均値	21.27	－
	標準偏差	11.37	－
	標準誤差	0.82	－
	95%信頼区間	19.66, 22.88	－
	最小値, 最大値	0.00, 58.00	－
4 週後	度数	193	193
	平均値	17.45	-3.82
	標準偏差	11.11	6.24
	標準誤差	0.80	0.45
	95%信頼区間	15.87, 19.03	-4.71, -2.94
	最小値, 最大値	0.00, 63.00	-34.00, 18.00
12 週後	度数	182	182
	平均値	16.30	-4.84
	標準偏差	11.21	6.05
	標準誤差	0.83	0.45
	95%信頼区間	14.66, 17.94	-5.72, -3.95
	最小値, 最大値	0.00, 65.00	-25.00, 14.00
24 週後	度数	164	164
	平均値	15.41	-5.70
	標準偏差	10.58	6.71
	標準誤差	0.83	0.52
	95%信頼区間	13.78, 17.04	-6.74, -4.67
	最小値, 最大値	0.00, 59.00	-33.00, 8.00
36 週後	度数	153	153
	平均値	14.60	-6.37
	標準偏差	10.91	6.96
	標準誤差	0.88	0.56
	95%信頼区間	12.86, 16.34	-7.48, -5.25
	最小値, 最大値	0.00, 58.00	-33.00, 15.00
52 週後	度数	142	142
	平均値	14.61	-6.20
	標準偏差	11.05	6.91
	標準誤差	0.93	0.58
	95%信頼区間	12.77, 16.44	-7.34, -5.05
	最小値, 最大値	0.00, 57.00	-30.00, 17.00
最終評価時	度数	194	194
	平均値	16.32	-4.95
	標準偏差	11.60	7.59
	標準誤差	0.83	0.54
	95%信頼区間	14.68, 17.96	-6.03, -3.88
	最小値, 最大値	0.00, 57.00	-30.00, 29.00

Source: CSR 表 11.4-4

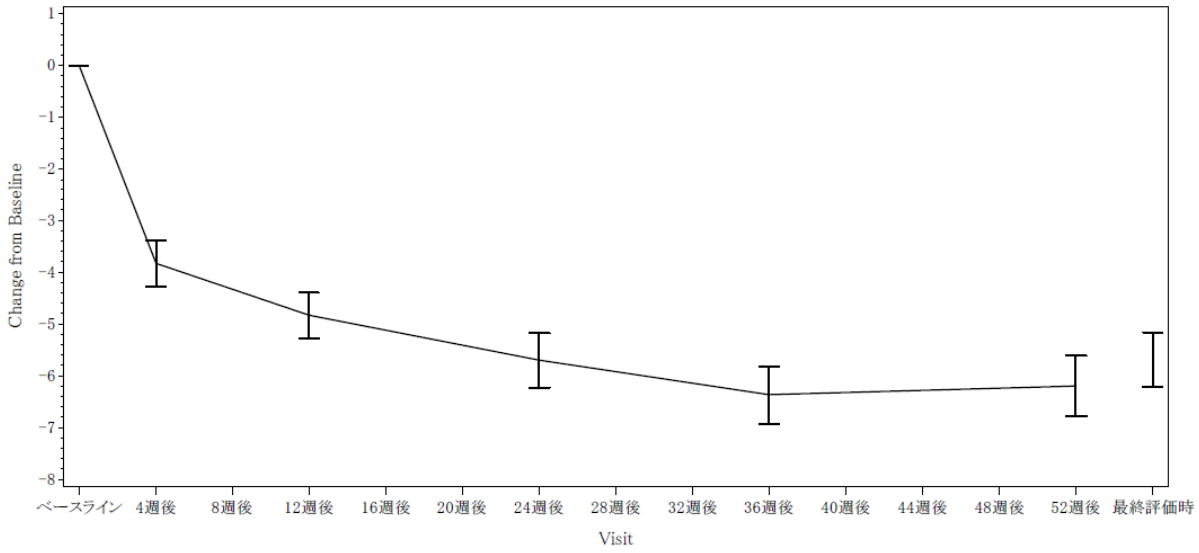


図 2.7.6.35-3 最終評価時及び各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量推移図（平均値 ± 標準誤差）（FAS）

Source: CSR 図 11.4-3

2) UPDRS Part I 合計スコア

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 1.18（1.60）、1.09（1.58）、1.15（1.72）及び 0.99（1.58）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-0.10 を示し、12 週後から 52 週後まで-0.25～-0.07 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、1.22（1.76）及び 0.04（1.24）であった。

3) UPDRS Part II（on 時）合計スコア

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 5.82（5.18）、5.30（5.12）、5.30（5.17）及び 5.19（5.05）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-0.47 を示し、12 週後から 52 週後まで-0.67～-0.38 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、5.96（6.25）及び 0.14（4.05）であった。

4) UPDRS Part II（off 時）合計スコア

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 14.23（7.51）、12.53（6.95）、11.95（7.15）及び 11.19（7.01）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-1.65 を示し、12 週後から 52 週後まで-2.74～-2.13 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、12.51（7.95）及び -1.72（4.79）であった。

5) UPDRS Part IV 合計スコア

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 4.97（2.07）、4.65（2.26）、4.46（2.27）及び 4.18（2.08）であった。また、変化量の平均値は 4

週後に-0.32 を示し、12 週後から 52 週後まで-0.49～-0.32 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、4.58（2.25）及び-0.39（1.65）であった。

6) UPDRS Part I、Part II（on 時）、Part III（on 時）合計スコア

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 28.27（16.10）、23.92（15.68）、21.83（15.38）及び 20.78（15.41）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-4.39 を示し、12 週後から 52 週後まで-7.29～-5.58 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、23.31（16.59）及び-4.96（10.17）であった。

2.7.6.35.3.2.3 治療期 52 週後における PDQ-39 スコアのベースラインからの変化量

生活機能障害や生活の質を評価するパーキンソン病疾患特異的評価尺度である PDQ-39 スコアは Mobility（運動能力、10 問）、Activities of daily living（日常生活活動、6 問）、Emotional well being（精神的な健康観、6 問）、Stigma（病気であることによる精神的な負い目、4 問）、Social support（社会的サポート、3 問）、Cognitions（認識・認知、4 問）、Communication（コミュニケーション、3 問）及び Bodily discomfort（身体的不快感、3 問）の 8 項目合計 39 の質問からなる。8 項目の平均である Summary index と各項目について変化量を求めた。

1) Summary index

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 24.93（14.80）、21.25（14.13）、21.48（13.19）及び 22.60（13.92）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-3.71 を示し、12 週後から 52 週後まで-3.24～-0.85 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、25.08（14.55）及び 0.15（10.86）であった。

2) Mobility

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 38.93（25.89）、31.77（24.48）、33.17（24.28）及び 32.66（24.07）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-7.19 を示し、12 週後から 52 週後まで-6.12～-4.12 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、38.41（25.57）及び-0.52（20.65）であった。

3) Activities of daily living

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 30.84（22.71）、24.44（21.58）、25.66（20.75）及び 27.35（21.52）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-6.54 を示し、12 週後から 52 週後まで-6.23～-2.70 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、30.05（22.31）及び-0.79（17.82）であった。

4) Emotional well being

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 27.10（21.23）、23.58（19.72）、23.83（17.99）及び 24.71（18.89）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-3.48 を示し、12 週後から 52 週後まで-3.04～-0.18 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、28.01（20.51）及び 0.90（17.95）であった。

5) Stigma

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 19.46（19.38）、16.35（17.13）、14.94（14.25）及び 17.61（16.28）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-3.21 を示し、12 週後から 52 週後まで-4.19～-2.02 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、18.40（16.51）及び-1.06（17.50）であった。

6) Social support

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 11.36（15.72）、10.23（14.02）、9.93（13.22）及び 12.35（16.56）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-1.19 を示し、12 週後から 52 週後まで-1.47～2.26 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、13.62（17.02）及び 2.26（13.87）であった。

7) Cognitions

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 26.39（18.77）、25.39（19.02）、25.57（17.21）及び 26.32（17.99）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-1.00 を示し、12 週後から 52 週後まで-0.89～2.11 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、28.70（19.05）及び 2.32（15.70）であった。

8) Communication

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 16.45（18.20）、15.24（17.34）、15.96（16.75）及び 16.67（18.51）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-1.17 を示し、12 週後から 52 週後まで-1.37～1.76 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、18.77（20.45）及び 2.32（16.85）であった。

9) Bodily discomfort

観察値の平均値（標準偏差）はベースライン、4 週後、24 週後及び 52 週後でそれぞれ 28.91（22.70）、23.01（21.53）、22.76（20.35）及び 23.12（19.71）であった。また、変化量の平均値は 4 週後に-5.87 を示し、12 週後から 52 週後まで-5.34～-3.84 の範囲で推移した。なお、最終評価時における観察値及びベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、25.52（21.82）及び-3.39（21.10）であった。

2.7.6.35.3.2.4 部分集団の検討

治療期 52 週後における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について人口統計学的特性及び他の基準値の特性別に検討した結果、いずれの背景因子においても違いは認められなかった（CSR 表 11.4-11）。

併用抗パーキンソン病薬別の最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.35-10 に、50 mg/日から 100 mg/日へ増量した被験者の 1 日平均 on 時間の変化の分布を表 2.7.6.35-11 に示した。

併用必須薬であるレボドパ製剤のほか、ドパミンアゴニスト、エンタカポン、ゾニサミド、イストラデフィリンを組み合わせて併用されており、最終評価時の 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量に大きな違いは認められなかった。

100 mg に増量した 107 名のうち、50 mg に減量した 5 名を除く 102 名を対象に、増量直前から増量直後の評価時点における 1 日平均 on 時間の変化を集計した結果、増量直前から更に 1 時間以上増加した被験者は 25 名（24.5%）であった。

表 2.7.6.35-10 併用抗パーキンソン病薬別の最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（FAS）

	度数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	最大値	95%信頼区間
レボドパ + DA	48	0.98	3.36	0.49	-10.86	6.00	0.00 ～ 1.96
レボドパ + DA + ENT	27	1.56	3.31	0.64	-5.43	10.14	0.26 ～ 2.87
レボドパ + DA + ZNS	20	0.50	2.52	0.56	-5.29	5.36	-0.67 ～ 1.68
レボドパ + DA + ENT + ZNS	20	0.94	1.76	0.39	-3.00	4.07	0.12 ～ 1.77
レボドパ	14	1.41	3.92	1.05	-7.86	6.21	-0.86 ～ 3.67
レボドパ + DA + IST	14	0.63	1.45	0.39	-2.07	3.36	-0.20 ～ 1.47
レボドパ + DA + ENT + IST	12	0.63	2.01	0.58	-2.57	3.79	-0.65 ～ 1.90
レボドパ + DA + ENT + ZNS + IST	11	-0.36	3.67	1.11	-6.00	4.64	-2.82 ～ 2.11
レボドパ + DA + ZNS + IST	7	0.31	2.69	1.02	-5.14	2.93	-2.18 ～ 2.80
その他	4	3.36	1.15	0.57	2.07	4.64	1.53 ～ 5.19
レボドパ + ENT	3	1.88	0.65	0.37	1.14	2.36	0.27 ～ 3.49
レボドパ + ZNS	3	0.40	3.06	1.77	-2.86	3.21	-7.20 ～ 8.01
レボドパ + IST	3	-4.64	7.56	4.36	-13.29	0.71	-23.41 ～ 14.13
レボドパ + ENT + IST	3	0.48	3.67	2.12	-3.57	3.57	-8.63 ～ 9.58
レボドパ + ENT + ZNS	2	-3.39	3.59	2.54	-5.93	-0.86	-35.61 ～ 28.83
レボドパ + ZNS + IST	2	-0.14	1.41	1.00	-1.14	0.86	-12.85 ～ 12.56
レボドパ + ENT + ZNS + IST	1	1.42	－	－	1.42	1.42	－

Source: CSR 表 11.4-14

レボドパ：レボドパ製剤、DA：ドパミンアゴニスト、ENT：エンタカポン、ZNS：ゾニサミド、IST：イストラデフィリン

表 2.7.6.35-11 50 mg/日から 100 mg/日へ増量した被験者の 1 日平均 on 時間の変化の分布

増量直前のベースラインからの変化	100 mg/日へ増量直後の変化 [a]						
	改善（2 時間以上）	改善（1 時間以上 2 時間未満）	不変（-1 時間超 1 時間未満）	悪化（-1 時間以上 -2 時間未満）	悪化（-2 時間以下）	不明	計
改善（2 時間以上）	1 (3.0%)	8 (24.2%)	18 (54.5%)	3 (9.1%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	33
改善（1 時間以上 2 時間未満）	3 (15.0%)	2 (10.0%)	9 (45.0%)	4 (20.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	20
不変（-1 時間超 1 時間未満）	2 (5.9%)	6 (17.6%)	19 (55.9%)	6 (17.6%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	34
悪化（-1 時間以上 -2 時間未満）	0 (0.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	8
悪化（-2 時間以下）	1 (1/5)	0 (0/5)	3 (3/5)	1 (1/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	5
不明	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	2 (2/2)	2
計	7 (6.9%)	18 (17.6%)	52 (51.0%)	16 (15.7%)	6 (5.9%)	3 (2.9%)	102

Source: CSR 表 11.4-12

a) 増量直前の評価時点から増量直後の評価時点までの変化を示す。

2.7.6.35.4 安全性の評価

2.7.6.35.4.1 有害事象

治験薬投与開始から治験薬投与終了時までに新たに発現又は悪化した有害事象を集計した。収集した有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. [redacted]）の下層語に読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。

治験薬との因果関係は、「関連性が否定できる」、「関連性が否定できない」の 2 段階で評価した。

発現率は、同じ事象が同一被験者で 2 件以上発現した場合は 1 件として被験者単位で集計した。また、同一事象名で程度、発現時期、持続期間、処置、転帰が異なる場合、以下の優先順位で取り扱った。

- 程度：　重度 ＞ 中等度 ＞ 軽度
- 発現時期：　最小値
- 持続期間：　継続 ＞ 最大値
- 処置：　処置あり ＞ 処置なし
- 転帰：　死亡 ＞ 回復したが後遺症あり ＞ 未回復 ＞ 不明 ＞ 軽快 ＞ 回復

有害事象の概要を表 2.7.6.35-12 に示した。

有害事象の発現率は 78.3%（159 名/203 名）であった。このうち副作用の発現率は、38.9%（79 名/203 名）であった。

重篤な有害事象の発現率は 17.2%（35 名/203 名）であり、このうち副作用の発現率は 3.9%（8 名/203 名）であった。

本試験中に 1 名が死亡した。

程度が重度の有害事象の発現率は 3.4%（7 名/203 名）であり、このうち副作用の発現率は 0.5%（1 名/203 名）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 10.8%（22 名/203 名）であり、このうち副作用の発現率は 5.9%（12 名/203 名）であった。

表 2.7.6.35-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	N = 203	
	発現被験者数	発現率(%)
有害事象を発現した被験者	159	78.3
副作用を発現した被験者	79	38.9
重篤な有害事象を発現した被験者	35	17.2
重篤な副作用を発現した被験者	8	3.9
死亡した被験者	1	0.5
重度な有害事象を発現した被験者	7	3.4
重度な副作用を発現した被験者	1	0.5
投与中止に至った有害事象を発現した被験者	22	10.8
投与中止に至った副作用を発現した被験者	12	5.9

Source: CSR 表 12.2-1

2.7.6.35.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.35-16 に、程度別有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.35-17 に示した。

最も多かった有害事象は、鼻咽頭炎 20.7%（42 名/203 名）で、次いでジスキネジア 17.7%（36 名/203 名）、転倒 12.3%（25 名/203 名）、挫傷 12.3%（25 名/203 名）、便秘 5.4%（11 名/203 名）の順であった。

最も多かった副作用は、ジスキネジア 16.3%（33 名/203 名）で、次いで転倒 3.4%（7 名/203 名）、便秘 3.0%（6 名/203 名）、悪心 2.5%（5 名/203 名）、不眠症 2.5%（5 名/203 名）、幻視 2.5%（5 名/203 名）の順であった。有害事象で最も多かった鼻咽頭炎を発現した被験者 42 名のうち 41 名では、治験薬との因果関係が否定された。

2.7.6.35.4.1.2 死亡

試験期間中に溺死により 1 名（被験者番号：[redacted]）が死亡した。

詳細は「2.7.6.35.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

溺死（被験者番号：[redacted]、[redacted] 歳、男性）

治験薬投与開始 18 日目に被験者が遊泳中の事故で死亡したことを確認した。治験担当医師は、不慮の事故と考え、治験薬との因果関係はないと判断した。

2.7.6.35.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.35-13 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.35-14 に示した。また、発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.35.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

最も多かった重篤な有害事象は大腿骨頚部骨折及びパーキンソン病で、いずれも 1.5%（3 名/203 名）であった。このほかに複数の被験者で報告された重篤な有害事象は鼠径ヘルニア、肺炎、ジスキネジア及び幻視であり、いずれも 1.0%（2 名/203 名）であった。

表 2.7.6.35-13 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	N = 203 重篤な有害事象		
	件数	被験者数	発現率(%)
全ての事象	45	35	17.2
胃腸障害	7	5	2.5
下痢	1	1	0.5
胃潰瘍	1	1	0.5
イレウス	2	1	0.5
鼠径ヘルニア	2	2	1.0
腸の軸捻転	1	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.5
溺死	1	1	0.5
肝胆道系障害	2	2	1.0
胆石症	1	1	0.5
急性肝炎	1	1	0.5
感染症および寄生虫症	5	5	2.5
穿孔性虫垂炎	1	1	0.5
肺炎	2	2	1.0
感染性脊椎炎	1	1	0.5
感染性胸水	1	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	7	7	3.4
大腿骨頚部骨折	3	3	1.5
大腿骨骨折	1	1	0.5
上腕骨骨折	1	1	0.5
膝蓋骨骨折	1	1	0.5
頚椎骨折	1	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.5
骨壊死	1	1	0.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	0.5
前立腺癌	1	1	0.5
神経系障害	11	10	4.9
意識変容状態	1	1	0.5
脳梗塞	1	1	0.5
ジスキネジア	2	2	1.0
悪性症候群	1	1	0.5
末梢性ニューロパチー	1	1	0.5
突発的睡眠	1	1	0.5
ラクナ梗塞	1	1	0.5
パーキンソン病	3	3	1.5
精神障害	4	3	1.5
譫妄	1	1	0.5
幻視	2	2	1.0
不安障害	1	1	0.5
腎および尿路障害	2	2	1.0
失禁	1	1	0.5
急性腎不全	1	1	0.5
生殖系および乳房障害	1	1	0.5
良性前立腺肥大症	1	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	1.5
間質性肺疾患	1	1	0.5
気胸	1	1	0.5
上気道の炎症	1	1	0.5

Source: CSR 表 12.3-1
MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.6.35-14 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（基本語）	因果関係	程度	投薬中止	転帰	発現時期（日目）	持続期間（日）
[redacted]	女性	[redacted]	末梢性ニューロパチー	なし	中等度	なし	回復	186	95
[redacted]	女性	[redacted]	大腿骨頚部骨折	なし	中等度	なし	回復	45	36
[redacted]	男性	[redacted]	前立腺癌	なし	中等度	あり	軽快	35	78
[redacted]	男性	[redacted]	肺炎	なし	中等度	なし	回復	126	44
			間質性肺疾患	なし	中等度	なし	軽快	140	30
[redacted]	女性	[redacted]	胃潰瘍	あり	中等度	なし	回復	255	116
[redacted]	女性	[redacted]	ラクナ梗塞	なし	中等度	なし	軽快	117	38
[redacted]	女性	[redacted]	鼠径ヘルニア	なし	軽度	なし	回復	310	26
[redacted]	女性	[redacted]	大腿骨頚部骨折	なし	中等度	あり	回復	296	112
[redacted]	男性	[redacted]	良性前立腺肥大症	なし	中等度	なし	回復	137	82
[redacted]	男性	[redacted]	急性肝炎	あり	中等度	あり	軽快	140	67
[redacted]	男性	[redacted]	下痢	なし	中等度	なし	回復	93	20
[redacted]	男性	[redacted]	鼠径ヘルニア	なし	軽度	なし	回復	81	109
[redacted]	男性	[redacted]	気胸	なし	軽度	なし	回復	22	18
[redacted]	男性	[redacted]	肺炎	なし	軽度	なし	回復	175	14
			脳梗塞	なし	軽度	あり	軽快	266	40
[redacted]	男性	[redacted]	溺死	なし	重度	なし	死亡	18 [a)]	2
[redacted]	男性	[redacted]	悪性症候群	なし	中等度	なし	回復	176	134
			急性腎不全	なし	重度	あり	回復	180	130
[redacted]	女性	[redacted]	上腕骨骨折	なし	重度	なし	回復	143	168
[redacted]	女性	[redacted]	胆石症	なし	中等度	なし	回復	269	11
[redacted]	男性	[redacted]	骨壊死	なし	中等度	なし	軽快	201	171
[redacted]	男性	[redacted]	腸の軸捻転	なし	重度	なし	回復	97	16
			イレウス	なし	重度	なし	回復	221	5
			イレウス	なし	中等度	あり	軽快	240	69
[redacted]	男性	[redacted]	上気道の炎症	なし	中等度	なし	回復	40	3
			膝蓋骨骨折	なし	中等度	なし	回復	280	44
[redacted]	女性	[redacted]	頚椎骨折	なし	中等度	あり	軽快	4	117
[redacted]	女性	[redacted]	パーキンソン病	あり	中等度	なし	軽快	24	44
[redacted]	男性	[redacted]	感染性脊椎炎	なし	重度	あり	軽快	112	65
[redacted]	男性	[redacted]	意識変容状態	なし	軽度	なし	回復	113	3
[redacted]	女性	[redacted]	大腿骨頚部骨折	なし	中等度	なし	回復	226	34
[redacted]	女性	[redacted]	大腿骨骨折	なし	中等度	なし	回復	57	105
[redacted]	女性	[redacted]	パーキンソン病	なし	重度	なし	回復	126	37
[redacted]	男性	[redacted]	感染性胸水	なし	中等度	なし	回復	229	28
[redacted]	女性	[redacted]	パーキンソン病	あり	中等度	なし	回復	140	50
[redacted]	女性	[redacted]	穿孔性虫垂炎	なし	中等度	あり	回復	140	36
[redacted]	女性	[redacted]	ジスキネジア	あり	中等度	なし	軽快	1	217
[redacted]	男性	[redacted]	ジスキネジア	あり	中等度	あり	回復	66	5
			幻視	あり	中等度	なし	回復	66	5
			譫妄	あり	重度	なし	回復	66	5
			突発的睡眠	あり	重度	なし	回復	66	5
			失禁	あり	重度	なし	回復	66	5
[redacted]	男性	[redacted]	不安障害	あり	軽度	あり	軽快	329	53
[redacted]	女性	[redacted]	幻視	あり	軽度	あり	回復	217	8

Source: CSR 表 12.3-2
MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係：なし = 因果関係が否定できる、あり = 因果関係が否定できない
発現時期 = 有害事象発現日 – 投与開始日 +1
持続期間 = 有害事象回復（軽快）日 – 有害事象発現日 +1
a) 被験者 [redacted] は、服薬情報が不明のため、Visit 2 翌日（[redacted]）より服薬を開始し、死亡当日（[redacted]）まで服薬していたと仮定して算出した。

2.7.6.35.4.1.4 有害事象による中止

中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.35-15 に示した。

投与中止に至った有害事象で最も多かった有害事象は、ジスキネジア 2.0%（4 名/203 名）であった。このほかに 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は、浮動性めまい 1.0%（2 名/203 名）のみであった。

表 2.7.6.35-15 中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	50-100 mg (N = 203) 有害事象		
	件数	被験者数	発現率(%)
全ての事象	22	22	10.8
眼障害	1	1	0.5
霧視	1	1	0.5
胃腸障害	1	1	0.5
イレウス	1	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.5
末梢性浮腫	1	1	0.5
肝胆道系障害	2	2	1.0
胆嚢炎	1	1	0.5
急性肝炎	1	1	0.5
感染症および寄生虫症	2	2	1.0
穿孔性虫垂炎	1	1	0.5
感染性脊椎炎	1	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	2	2	1.0
大腿骨頚部骨折	1	1	0.5
頚椎骨折	1	1	0.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	0.5
前立腺癌	1	1	0.5
神経系障害	7	7	3.4
脳梗塞	1	1	0.5
浮動性めまい	2	2	1.0
ジスキネジア	4	4	2.0
精神障害	3	3	1.5
幻覚	1	1	0.5
幻視	1	1	0.5
不安障害	1	1	0.5
腎および尿路障害	1	1	0.5
急性腎不全	1	1	0.5
血管障害	1	1	0.5
不安定血圧	1	1	0.5

Source: CSR 表 12.3-3
MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.6.35.4.2 臨床検査

以下の項目を測定した。

- 血液学的検査：RBC、WBC、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、血色素量、PLT、Ht
- 血液生化学検査：AST、ALT、ALP、LD、γ-GTP、TP、TBIL、TC、TG、BUN、CRE、CK、Na、K、Cl
- 尿検査：糖定性、蛋白定性、ウロビリノーゲン定性

1) 血液学的検査

RBC、リンパ球、血色素量及び Ht は、ベースラインと比較して減少したものの、その変化量は小さく、臨床上問題となる変化ではなかった。

2) 血液生化学検査

最終評価時点においてベースラインと比較して増加又は減少した検査項目はあるものの、測定値の平均値又は中央値は基準値内であり、臨床上問題となる変化ではなかった。

3) 尿検査

糖定性では、治験薬投与開始 4 週後以降は「3+」が 1～4 名であり、ベースライン時の 2 名と比較して特に増加する傾向はなかった。蛋白定性及びウロビリノーゲン定性では、いずれもベースラインより悪化する傾向は認められなかった。

2.7.6.35.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.35.4.3.1 バイタルサイン

1) 血圧

収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれも平均値及び中央値の推移に大きな変化はなかった。

2) 脈拍数

脈拍数の平均値及び中央値の推移に大きな変化はなかった。

2.7.6.35.4.3.2 心電図

1) 心電図異常所見

異常所見なし／ありの被験者の割合の推移に大きな変化はなかった。

2) 心電図パラメータ

最終評価時点において、QT 間隔及び QTcF 間隔の平均値及び中央値はいずれもベースラインと比較して大きな変化は認められなかった。

2.7.6.35.5 まとめ

1) 有害事象は全体で 159 名に 550 件発現し、主な有害事象は鼻咽頭炎 42 名 52 件、ジスキネジア 36 名 38 件であり、副作用ではジスキネジアが 33 名 33 件で最も多かった。
2) 溺死による死亡例が 1 名認められたが、ME2125 との関連性は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 34 名に 44 件認められたが、いずれも回復又は軽快しており、多くの事象で ME2125 との関連性は否定された。
3) 副作用として最も多かったジスキネジアは、約 7 割が軽度であり、重度の事象はなかった。半数以上が 12 週以内に発現し、レボドパ製剤の減量又はレボドパ製剤以外の併用抗パーキンソン病薬の減量により、1 名を除き回復又は軽快した。
4) 臨床検査、バイタルサイン及び心電図における最終評価時点のベースラインからの変化量では、BUN 及び CRE は悪性症候群に併発した急性腎不全、AST、ALT、γ-GTP 及び TBIL は急性肝炎、ALP は胆嚢炎の発現により変化量が大きかったが、それ以外はベースラインと比較して増加又は減少した検査項目はあるものの、臨床上問題となる変化は認められなかった。
5) 症状日誌に基づく 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、4 週後から増加が認められ、52 週後まで効果が持続した。また、レボドパ製剤以外の併用抗パーキンソン病薬の種類や組合せによる大きな違いは認められなかった。

6) FAS の 194 名のうち 107 名（55.2%）が 100 mg に増量した。100 mg への用量変更前後の 1 日平均 on 時間の変化を検討した結果、用量変更後に 1 時間以上増加した被験者は 25 名（24.5%）であった。
7) UPDRS のうち運動機能を評価する on 時の UPDRS Part III スコアのベースラインからの変化量は、1 日平均 on 時間が増加した 4 週後から減少が認められ、52 週後まで効果が持続した。

本試験の結果から、レボドパ製剤併用下で ME2125 を 52 週間投与したとき、ME2125 50 mg/日及び 100 mg/日の投与は安全性及び忍容性に問題はなく、on 時間の延長及び on 時の運動機能改善効果は試験期間中持続することが確認された。

2.7.6.35.6 付録

表 2.7.6.35-16 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	N = 203					
	有害事象			副作用		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
全ての事象	550	159	78.3	153	79	38.9
血液およびリンパ系障害	5	5	2.5	3	3	1.5
貧血	3	3	1.5	2	2	1.0
鉄欠乏性貧血	1	1	0.5	1	1	0.5
汎血球減少症	1	1	0.5	-	-	0.0
心臓障害	4	3	1.5	1	1	0.5
大動脈弁狭窄	2	2	1.0	1	1	0.5
心房細動	1	1	0.5	-	-	0.0
うっ血性心不全	1	1	0.5	-	-	0.0
耳および迷路障害	6	5	2.5	1	1	0.5
感音性難聴	1	1	0.5	-	-	0.0
回転性めまい	4	3	1.5	1	1	0.5
頭位性回転性めまい	1	1	0.5	-	-	0.0
眼障害	9	9	4.4	5	5	2.5
眼精疲労	2	2	1.0	1	1	0.5
結膜出血	1	1	0.5	-	-	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	0.5	-	-	0.0
角膜びらん	1	1	0.5	1	1	0.5
複視	1	1	0.5	1	1	0.5
眼乾燥	1	1	0.5	-	-	0.0
角膜炎	1	1	0.5	1	1	0.5
霧視	1	1	0.5	1	1	0.5
胃腸障害	63	42	20.7	23	20	9.9
腹痛	2	2	1.0	1	1	0.5
上腹部痛	2	2	1.0	1	1	0.5
アフタ性口内炎	1	1	0.5	1	1	0.5
慢性胃炎	1	1	0.5	-	-	0.0
便秘	11	11	5.4	6	6	3.0
齲歯	8	7	3.4	1	1	0.5
下痢	7	7	3.4	-	-	0.0
消化不良	2	2	1.0	2	2	1.0
嚥下障害	1	1	0.5	-	-	0.0
胃潰瘍	2	2	1.0	1	1	0.5
胃炎	3	3	1.5	2	2	1.0
イレウス	2	1	0.5	-	-	0.0
単径ヘルニア	2	2	1.0	-	-	0.0
口唇腫脹	1	1	0.5	-	-	0.0
口腔内潰瘍形成	1	1	0.5	1	1	0.5
悪心	6	6	3.0	5	5	2.5
口腔内不快感	1	1	0.5	1	1	0.5
歯周病	1	1	0.5	-	-	0.0
流涎過多	1	1	0.5	1	1	0.5
口内炎	2	2	1.0	-	-	0.0
腸の軸捻転	1	1	0.5	-	-	0.0
嘔吐	2	2	1.0	-	-	0.0
大腸ポリープ	1	1	0.5	-	-	0.0
歯嚢胞	2	2	1.0	-	-	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	13	12	5.9	6	6	3.0
胸痛	1	1	0.5	-	-	0.0
溺死	1	1	0.5	-	-	0.0
異常感	1	1	0.5	1	1	0.5
歩行障害	1	1	0.5	1	1	0.5
浮腫	2	2	1.0	1	1	0.5
末梢性浮腫	2	2	1.0	1	1	0.5
発熱	3	3	1.5	1	1	0.5
口渇	2	2	1.0	1	1	0.5

表 2.7.6.35-16 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203					
	有害事象			副作用		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
肝胆道系障害	3	3	1.5	1	1	0.5
胆嚢炎	1	1	0.5	-	-	0.0
胆石症	1	1	0.5	-	-	0.0
急性肝炎	1	1	0.5	1	1	0.5
感染症および寄生虫症	98	72	35.5	4	3	1.5
虫垂炎	1	1	0.5	-	-	0.0
穿孔性虫垂炎	1	1	0.5	-	-	0.0
気管支炎	1	1	0.5	-	-	0.0
慢性副鼻腔炎	1	1	0.5	-	-	0.0
結膜炎	2	2	1.0	1	1	0.5
膀胱炎	8	7	3.4	1	1	0.5
胃腸炎	3	3	1.5	-	-	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	1	0.5	-	-	0.0
歯肉炎	1	1	0.5	-	-	0.0
帯状疱疹	4	4	2.0	-	-	0.0
麦粒腫	1	1	0.5	-	-	0.0
インフルエンザ	4	4	2.0	-	-	0.0
鼻咽頭炎	52	42	20.7	2	1	0.5
外耳炎	1	1	0.5	-	-	0.0
耳下腺炎	1	1	0.5	-	-	0.0
歯周炎	2	2	1.0	-	-	0.0
肺炎	3	3	1.5	-	-	0.0
歯髄炎	2	2	1.0	-	-	0.0
膿疱性皮疹	1	1	0.5	-	-	0.0
鼻炎	1	1	0.5	-	-	0.0
足部白癬	1	1	0.5	-	-	0.0
歯膿瘍	1	1	0.5	-	-	0.0
感染性腸炎	1	1	0.5	-	-	0.0
白癬感染	1	1	0.5	-	-	0.0
非定型マイコバクテリア感染	1	1	0.5	-	-	0.0
感染性脊椎炎	1	1	0.5	-	-	0.0
感染性胸水	1	1	0.5	-	-	0.0
傷害、中毒および処置合併症	121	53	26.1	12	9	4.4
動物咬傷	1	1	0.5	-	-	0.0
節足動物刺傷	3	3	1.5	-	-	0.0
凍瘡	3	3	1.5	-	-	0.0
鎖骨骨折	1	1	0.5	-	-	0.0
転倒	38	25	12.3	9	7	3.4
大腿骨頚部骨折	3	3	1.5	-	-	0.0
大腿骨骨折	1	1	0.5	-	-	0.0
手骨折	1	1	0.5	1	1	0.5
上腕骨骨折	1	1	0.5	-	-	0.0
関節脱臼	1	1	0.5	-	-	0.0
裂傷	2	2	1.0	-	-	0.0
靭帯捻挫	1	1	0.5	-	-	0.0
筋損傷	1	1	0.5	1	1	0.5
膝蓋骨骨折	1	1	0.5	-	-	0.0
肋骨骨折	6	5	2.5	-	-	0.0
擦過傷	4	4	2.0	-	-	0.0
頚椎骨折	1	1	0.5	-	-	0.0
腰椎骨折	1	1	0.5	-	-	0.0
肉離れ	1	1	0.5	-	-	0.0
挫傷	37	25	12.3	1	1	0.5
創傷	8	8	3.9	-	-	0.0
熱傷	1	1	0.5	-	-	0.0
上肢骨折	1	1	0.5	-	-	0.0
陰茎損傷	1	1	0.5	-	-	0.0
熱中症	2	2	1.0	-	-	0.0

表 2.7.6.35-16 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203					
	有害事象			副作用		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
臨床検査	27	15	7.4	8	4	2.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.5	2	2	1.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.5	1	1	0.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3	1.5	-	-	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.5	-	-	0.0
血圧上昇	1	1	0.5	-	-	0.0
血中トリグリセリド増加	3	1	0.5	-	-	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	1.0	2	2	1.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.5	1	1	0.5
ヘモグロビン減少	1	1	0.5	-	-	0.0
リンパ球数減少	1	1	0.5	-	-	0.0
赤血球数減少	1	1	0.5	-	-	0.0
体重減少	1	1	0.5	1	1	0.5
白血球数減少	2	2	1.0	-	-	0.0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	1	0.5	-	-	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	1.0	1	1	0.5
ヘリコバクター検査陽性	1	1	0.5	-	-	0.0
代謝および栄養障害	5	5	2.5	1	1	0.5
脱水	4	4	2.0	-	-	0.0
食欲減退	1	1	0.5	1	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	41	33	16.3	9	9	4.4
関節痛	7	7	3.4	-	-	0.0
背部痛	10	9	4.4	1	1	0.5
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0.5	-	-	0.0
尾骨痛	1	1	0.5	-	-	0.0
顎骨の外骨腫	1	1	0.5	-	-	0.0
筋膜炎	1	1	0.5	-	-	0.0
筋固縮	1	1	0.5	1	1	0.5
筋骨格痛	1	1	0.5	1	1	0.5
筋炎	1	1	0.5	1	1	0.5
頚部痛	1	1	0.5	-	-	0.0
骨壊死	1	1	0.5	-	-	0.0
骨粗鬆症	2	2	1.0	-	-	0.0
四肢痛	2	2	1.0	1	1	0.5
関節周囲炎	3	3	1.5	-	-	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	1	0.5	-	-	0.0
姿勢異常	2	2	1.0	2	2	1.0
変形性脊椎症	2	2	1.0	2	2	1.0
腱鞘炎	1	1	0.5	-	-	0.0
上肢腫瘤	1	1	0.5	-	-	0.0
筋筋膜炎	1	1	0.5	-	-	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2	1.0	-	-	0.0
皮膚乳頭腫	1	1	0.5	-	-	0.0
前立腺癌	1	1	0.5	-	-	0.0
神経系障害	78	60	29.6	54	47	23.2
意識変容状態	1	1	0.5	-	-	0.0
脳梗塞	1	1	0.5	-	-	0.0
頚腕症候群	1	1	0.5	-	-	0.0
浮動性めまい	5	5	2.5	3	3	1.5
体位性めまい	1	1	0.5	1	1	0.5
構語障害	1	1	0.5	1	1	0.5
味覚異常	1	1	0.5	1	1	0.5
ジスキネジア	38	36	17.7	33	33	16.3
ジストニア	1	1	0.5	1	1	0.5
頭痛	3	3	1.5	3	3	1.5
感覚鈍麻	1	1	0.5	-	-	0.0
悪性症候群	1	1	0.5	-	-	0.0
末梢性ニューロパチー	2	2	1.0	-	-	0.0

表 2.7.6.35-16 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203					
	有害事象			副作用		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
パーキンソニズム	1	1	0.5	-	-	0.0
橈骨神経麻痺	1	1	0.5	-	-	0.0
坐骨神経痛	1	1	0.5	-	-	0.0
傾眠	4	4	2.0	3	3	1.5
失神	1	1	0.5	1	1	0.5
突発的睡眠	3	3	1.5	1	1	0.5
第７脳神経麻痺	1	1	0.5	1	1	0.5
頚髄神経根炎	1	1	0.5	-	-	0.0
ラクナ梗塞	1	1	0.5	-	-	0.0
パーキンソン歩行	1	1	0.5	1	1	0.5
下肢静止不能症候群	1	1	0.5	1	1	0.5
パーキンソン病	5	5	2.5	3	3	1.5
精神障害	19	16	7.9	16	13	6.4
譫妄	2	2	1.0	2	2	1.0
幻覚	2	2	1.0	2	2	1.0
幻視	6	5	2.5	6	5	2.5
不眠症	6	6	3.0	5	5	2.5
無為	1	1	0.5	-	-	0.0
不安障害	2	2	1.0	1	1	0.5
腎および尿路障害	8	8	3.9	3	3	1.5
排尿困難	1	1	0.5	1	1	0.5
緊張性膀胱	1	1	0.5	1	1	0.5
失禁	1	1	0.5	1	1	0.5
夜間頻尿	1	1	0.5	-	-	0.0
頻尿	2	2	1.0	-	-	0.0
急性腎不全	2	2	1.0	-	-	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.5	-	-	0.0
良性前立腺肥大症	1	1	0.5	-	-	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	14	6.9	1	1	0.5
喘息	1	1	0.5	-	-	0.0
咳嗽	1	1	0.5	-	-	0.0
鼻出血	2	2	1.0	1	1	0.5
間質性肺疾患	1	1	0.5	-	-	0.0
気胸	1	1	0.5	-	-	0.0
鼻漏	1	1	0.5	-	-	0.0
上気道の炎症	5	5	2.5	-	-	0.0
口腔咽頭痛	2	2	1.0	-	-	0.0
皮膚および皮下組織障害	27	24	11.8	2	2	1.0
ざ瘡	1	1	0.5	-	-	0.0
脱毛症	1	1	0.5	1	1	0.5
円形脱毛症	1	1	0.5	1	1	0.5
水疱	2	1	0.5	-	-	0.0
褥瘡性潰瘍	1	1	0.5	-	-	0.0
皮膚炎	3	3	1.5	-	-	0.0
薬疹	1	1	0.5	-	-	0.0
湿疹	5	5	2.5	-	-	0.0
皮脂欠乏性湿疹	4	4	2.0	-	-	0.0
汗疹	1	1	0.5	-	-	0.0
そう痒症	2	2	1.0	-	-	0.0
脂漏性皮膚炎	1	1	0.5	-	-	0.0
皮膚剥脱	1	1	0.5	-	-	0.0
蕁麻疹	1	1	0.5	-	-	0.0
皮脂欠乏症	2	2	1.0	-	-	0.0

表 2.7.6.35-16 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203					
	有害事象			副作用		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
血管障害	6	5	2.5	3	2	1.0
血腫	1	1	0.5	-	-	0.0
低血圧	2	2	1.0	2	2	1.0
不安定血圧	1	1	0.5	1	1	0.5
四肢静脈血栓症	2	2	1.0	-	-	0.0

Source: CSR 表 14.3-2
MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.6.35-17 程度別有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	N = 203																	
	有害事象									副作用								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
全ての事象	471	107	52.7	69	45	22.2	10	7	3.4	123	57	28.1	27	21	10.3	3	1	0.5
血液およびリンパ系障害	3	3	1.5	2	2	1.0	-	-	0.0	2	2	1.0	1	1	0.5	-	-	0.0
貧血	2	2	1.0	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0
鉄欠乏性貧血	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
汎血球減少症	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
心臓障害	1	1	0.5	3	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0
大動脈弁狭窄	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0
心房細動	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
うっ血性心不全	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
耳および迷路障害	5	4	2.0	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
感音性難聴	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
回転性めまい	3	2	1.0	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
頭位性回転性めまい	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
眼障害	9	9	4.4	-	-	0.0	-	-	0.0	5	5	2.5	-	-	0.0	-	-	0.0
眼精疲労	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
結膜出血	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
角膜びらん	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
複視	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
眼乾燥	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
角膜炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
霧視	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
胃腸障害	55	37	18.2	6	4	2.0	2	1	0.5	22	19	9.4	1	1	0.5	-	-	0.0
腹痛	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
上腹部痛	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
アフタ性口内炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
慢性胃炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
便秘	10	10	4.9	1	1	0.5	-	-	0.0	6	6	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0
齲歯	8	7	3.4	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
下痢	6	6	3.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
消化不良	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0
嚥下障害	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
胃潰瘍	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0
胃炎	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0
イレウス	-	-	0.0	1	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
鼠径ヘルニア	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
口唇腫脹	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.35-17 程度別有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203																	
	有害事象									副作用								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
口腔内潰瘍形成	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
悪心	5	5	2.5	1	1	0.5	-	-	0.0	5	5	2.5	-	-	0.0	-	-	0.0
口腔内不快感	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
歯周病	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
流涎過多	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
口内炎	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
腸の軸捻転	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
嘔吐	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
大腸ポリープ	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歯嚢胞	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	12	11	5.4	-	-	0.0	1	1	0.5	6	6	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0
胸痛	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
溺死	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
異常感	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
歩行障害	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
浮腫	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
末梢性浮腫	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
発熱	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
口渇	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
肝胆道系障害	-	-	0.0	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0
胆嚢炎	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
胆石症	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
急性肝炎	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0
感染症および寄生虫症	91	65	32.0	6	6	3.0	1	1	0.5	4	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
虫垂炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
穿孔性虫垂炎	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
気管支炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
慢性副鼻腔炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
結膜炎	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
膀胱炎	8	7	3.4	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
胃腸炎	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歯肉炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
帯状疱疹	4	4	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
麦粒腫	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
インフルエンザ	4	4	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
鼻咽頭炎	52	42	20.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.35-17 程度別有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203																	
	有害事象									副作用								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
外耳炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
耳下腺炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歯周炎	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
肺炎	2	2	1.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歯髄炎	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
膿疱性皮疹	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
鼻炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
足部白癬	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歯膿瘍	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
感染性腸炎	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
白癬感染	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
非定型マイコバクテリア感染	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
感染性脊椎炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
感染性胸水	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
傷害、中毒および処置合併症	107	39	19.2	13	13	6.4	1	1	0.5	11	8	3.9	1	1	0.5	-	-	0.0
動物咬傷	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
節足動物刺傷	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
凍瘡	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
鎖骨骨折	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
転倒	37	24	11.8	1	1	0.5	-	-	0.0	9	7	3.4	-	-	0.0	-	-	0.0
大腿骨頚部骨折	-	-	0.0	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
大腿骨骨折	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
手骨折	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0
上腕骨骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
関節脱臼	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
裂傷	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
靭帯捻挫	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
筋損傷	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
膝蓋骨骨折	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
肋骨骨折	4	3	1.5	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
擦過傷	4	4	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
頚椎骨折	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
腰椎骨折	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
肉離れ	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
挫傷	36	24	11.8	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
創傷	6	6	3.0	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
熱傷	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.35-17 程度別有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203																	
	有害事象									副作用								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
上肢骨折	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
陰茎損傷	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
熱中症	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
臨床検査	27	15	7.4	-	-	0.0	-	-	0.0	8	4	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血圧上昇	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血中トリグリセリド増加	3	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
ヘモグロビン減少	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
リンパ球数減少	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
赤血球数減少	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
体重減少	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
白血球数減少	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
ヘリコバクター検査陽性	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
代謝および栄養障害	5	5	2.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
脱水	4	4	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
食欲減退	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
筋骨格系および結合組織障害	34	27	13.3	7	6	3.0	-	-	0.0	6	6	3.0	3	3	1.5	-	-	0.0
関節痛	6	6	3.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
背部痛	10	9	4.4	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
尾骨痛	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
顎骨の外骨腫	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
筋膜炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
筋固縮	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
筋骨格痛	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
筋炎	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0
頚部痛	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
骨壊死	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
骨粗鬆症	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
四肢痛	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.35-17 程度別有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203																	
	有害事象									副作用								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
関節周囲炎	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
リウマチ性多発筋痛	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
姿勢異常	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0
変形性脊椎症	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0
腱鞘炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
上肢腫瘤	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
筋筋膜炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
皮膚乳頭腫	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
前立腺癌	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
神経系障害	57	40	19.7	19	18	8.9	2	2	1.0	38	32	15.8	15	14	6.9	1	1	0.5
意識変容状態	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
脳梗塞	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
頚腕症候群	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
浮動性めまい	5	5	2.5	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
体位性めまい	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
構語障害	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
味覚異常	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
ジスキネジア	27	25	12.3	11	11	5.4	-	-	0.0	23	23	11.3	10	10	4.9	-	-	0.0
ジストニア	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
頭痛	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
感覚鈍麻	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
悪性症候群	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
末梢性ニューロパチー	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
パーキンソニズム	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
橈骨神経麻痺	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
坐骨神経痛	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
傾眠	3	3	1.5	1	1	0.5	-	-	0.0	2	2	1.0	1	1	0.5	-	-	0.0
失神	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
突発的睡眠	2	2	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5
第７脳神経麻痺	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
頚髄神経根炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
ラクナ梗塞	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
パーキンソン歩行	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
下肢静止不能症候群	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0
パーキンソン病	1	1	0.5	3	3	1.5	1	1	0.5	-	-	0.0	3	3	1.5	-	-	0.0

表 2.7.6.35-17 程度別有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203																	
	有害事象									副作用								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
精神障害	14	13	6.4	4	2	1.0	1	1	0.5	11	10	4.9	4	2	1.0	1	1	0.5
譫妄	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5
幻覚	-	-	0.0	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.0	-	-	0.0
幻視	5	4	2.0	1	1	0.5	-	-	0.0	5	4	2.0	1	1	0.5	-	-	0.0
不眠症	5	5	2.5	1	1	0.5	-	-	0.0	4	4	2.0	1	1	0.5	-	-	0.0
無為	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
不安障害	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
腎および尿路障害	6	6	3.0	-	-	0.0	2	2	1.0	2	2	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
排尿困難	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
緊張性膀胱	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
失禁	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5
夜間頻尿	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
頻尿	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
急性腎不全	1	1	0.5	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
生殖系および乳房障害	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
良性前立腺肥大症	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	12	5.9	2	2	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
喘息	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
咳嗽	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
鼻出血	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
間質性肺疾患	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
気胸	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
鼻漏	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
上気道の炎症	4	4	2.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
口腔咽頭痛	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
皮膚および皮下組織障害	27	24	11.8	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0
ざ瘡	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
脱毛症	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
円形脱毛症	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
水疱	2	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
褥瘡性潰瘍	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
皮膚炎	3	3	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
薬疹	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
湿疹	5	5	2.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
皮脂欠乏性湿疹	4	4	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
汗疹	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
そう痒症	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.35-17 程度別有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	N = 203																	
	有害事象									副作用								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
脂漏性皮膚炎	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
皮膚剥脱	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
蕁麻疹	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
皮脂欠乏症	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血管障害	5	4	2.0	1	1	0.5	-	-	0.0	3	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血腫	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
低血圧	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0
不安定血圧	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.5	-	-	0.0	-	-	0.0
四肢静脈血栓症	2	2	1.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0

Source: CSR 表 14.3-3
MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.6.35.6.1 重篤な有害事象の叙述

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／13.3 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、白血球数減少
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：絞扼性末梢神経障害／末梢性ニューロパチー

【経過】

Day -31	同意取得、Visit 1 実施。
Day -1	Visit 2 実施。翌日より治験薬投与開始。
Day 186	有害事象「絞扼性末梢神経障害」が発現。
Day 231	Day 229、有害事象「絞扼性末梢神経障害」の治療目的にて入院し、Day 230 手術を施行されたとのことを被験者より聴取。
Day 280	Visit 12 実施。当日午前に退院された旨、被験者より聴取。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	450	治験開始前～継続
コムタン錠　100mg	エンタカポン	3	300	治験開始前～継続
トレリーフ錠　25mg	ゾニサミド	2	50	治験開始前～継続
ノウリアスト錠　20mg	イストラデフィリン	1	40	治験開始前～継続
ミラペックス LA 錠　1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	2	3	治験開始前～継続
ノルバスク錠　5mg	アムロジピンベシル酸塩	1	5	治験開始前～Day 336
ノルバスク錠　2.5mg	アムロジピンベシル酸塩	1	2.5	Day 337～継続
アシノン錠　150mg	ニザチジン	2	300	治験開始前～継続
アローゼン顆粒	センナ・センナ実	1	1000	Day 56～継続
モーラスパップ XR　120mg	ケトプロフェン	適宜	適量	Day 112～Day 231
ソル・メドロール静注用　125mg	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	125	Day 157～Day 157
生理食塩液　100ml	生理食塩液	1	100	Day 157～Day 157
プレドニン錠　5mg	プレドニゾロン	1	5	Day 157～Day 201
メチコバール錠　500μg　0.5mg	メコバラミン	3	1.5	Day 186～Day 280
オパルモン錠　5μg	リマプロスト　アルファデクス	2	0.01	Day 186～Day 280
プレドニン錠　5mg	プレドニゾロン	隔日	5	Day 202～Day 209
ケフレックスカプセル　250mg	セファレキシン	3	750	Day 215～Day 219
ゲンタシン軟膏　0.1%　1mg	ゲンタマイシン硫酸塩	2	適量	Day 222～Day 228

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
有害事象「絞扼性末梢神経障害」の治療目的にて、Day 229 に入院、Day 230 に手術したことを確認した。治験薬との因果関係については、杖歩行等での腕への圧迫によるものであるため、否定できると考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	リウマチ性多発筋痛	Day 109	回復	93	中等度	非重篤	否定できる	無
2	末梢性ニューロパチー	Day 186	回復	95	中等度	重篤	否定できる	無
3	転倒	Day 192	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
4	肋骨骨折	Day 192	回復	18	中等度	非重篤	否定できる	無
5	膿疱性皮疹	Day 214	回復	15	中等度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／12.01 年
既往歴：大腿骨頚部骨折
合併症：便秘、骨粗鬆症、背部痛、関節痛
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：大腿骨頚部骨折／大腿骨頚部骨折

【経過】

Day -29	同意取得、Visit 1 実施。
Day -1	Visit 2 実施。翌日より治験薬投与開始。
Day 45	被験者より連絡あり、昨年骨折した大腿骨頸部が痛み他院受診したところひびが入っており超音波骨折治療が必要なため、Day 48 より 1 ヶ月程入院するとのこと。
Day 48	被験者より入院した旨連絡あり。
Day 56	Visit 4 実施。問題なく治療継続している旨聴取。
Day 59	入院先より、診療情報提供書を入手。
Day 84	Visit 5 実施。Day 80 に退院した旨聴取。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	500	治験開始前～継続
トレリーフ錠　25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
レキップ CR 錠　2mg	ロピニロール塩酸塩	1	4	治験開始前～継続
ニュープロパッチ　13.5mg	ロチゴチン	1	13.5	治験開始前～継続
セルベックスカプセル　50mg	テプレノン	3	150	治験開始前～継続
マグラックス錠　330mg	酸化マグネシウム	2	660	治験開始前～Day -2
酸化マグネシウム錠　330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	2	660	Day -1～Day 112
酸化マグネシウム錠　330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	3	990	Day 113～継続
モーラスパップ　30mg	ケトプロフェン	適宜	適量	治験開始前～継続
アルカドールカプセル　1.0	アルファカルシドール	1	1 μg	治験開始前～継続
プラリア皮下注　60mg　シリンジ	デノスマブ（遺伝子組換え）	半年 1 回	60	治験開始前～継続
スリンダク錠　60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	治験開始前～継続
レバミピド錠　100mg	レバミピド	頓用	100	治験開始前～継続
ヒルドイドソフト軟膏　0.3%	ヘパリン類似物質	1	適量	治験開始前～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
既往歴である大腿骨頸部骨折の再燃であり、合併症の骨粗鬆症の影響によるものであると考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。なお、骨粗鬆症の悪化はない。
今後、入院先にて、大腿骨頸部骨折の治療及びその原因である骨粗鬆症の治療を継続する予定であることを確認した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	大腿骨頚部骨折	Day 45	回復	36	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／1.43 年
既往歴：なし
合併症：2 型糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、高血圧、狭心症、糖尿病網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、白内障
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（56 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：前立腺癌／前立腺癌

【経過】

Day -29	同意取得。Visit 1 実施。
Day -1	検診で PSA 高値のため、Day 35 他院にて前立腺生検のため、精密検査の予定となったことを他院からの情報提供および被験者から聴取した。 登録の適否について、依頼者へ確認し、問題のないことを確認。Visit 2 実施。
Day 56	Day 35 の精密検査の結果、前立腺癌であったことを被験者から聴取。 治験中止と判断した。
Day 84	Day 67 に行われた骨シンチ検査の結果、転移は認められず、Day 77 よりホルモン療法が開始され、ビカルタミド錠（80 mg）を服用していること、また、今後ホルモン療法を 3 ヶ月行われた後、放射線療法が 2 ヶ月間行われる予定であることを被験者より聴取した。
Day 112	前立腺癌に対する治療は経過良好に進められていることを被験者より聴取し、治験での追跡は終了と判断した。今後は通常の診療内でフォローしていく。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
ボグリボース OD 錠 0.3mg「トーワ」	ボグリボース	3	0.9	治験開始前～継続
アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」	アトルバスタチンカルシウム水和物	1	10	治験開始前～継続
フェブリク錠 20mg	フェブキソスタット	1	20	治験開始前～継続
ジャヌビア錠 50mg	シタグリプチンリン酸塩水和物	1	50	治験開始前～継続
アジルバ錠 20mg	アジルサルタン	1	20	治験開始前～継続
クロピドグレル錠 75mg「杏林」	クロピドグレル硫酸塩	1	75	治験開始前～Day 20
クロピドグレル錠 75mg「杏林」	クロピドグレル硫酸塩	1	75	Day 36～継続
アイトロール錠 20mg	一硝酸イソソルビド	2	40	治験開始前～継続
ニフェジピン CR 錠 20mg「トーワ」	ニフェジピン	2	40	治験開始前～継続
ノボラピッド注フレックスタッチ	インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）	3	24 単位	治験開始前～継続
トレシーバ注フレックスタッチ	インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）	1	10 単位	治験開始前～継続
カリーユニ点眼液 0.005%	ピレノキシン	3	適量	治験開始前～継続
カソデックス錠 80mg	ビカルタミド	1	80	Day 77～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
前立腺癌は、治験薬投与前から有していたと思われるため、治験薬との因果関係はなし。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	前立腺癌	Day 35	軽快	78	中等度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／3.68 年
既往歴：なし
合併症：脳梗塞、高血圧、歯周病、肺気腫、糖尿病
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺炎／肺炎
間質性肺炎／間質性肺疾患

【経過】

Day -29	同意取得。Visit 1 実施。
Day -1	本登録実施。翌日より治験薬投与開始となる。
Day 140	Visit 7 のための来院。Day 126 から全身倦怠感と呼吸苦が続いているとの訴えあり。CRP 7.14、BNP 1342。SpO_2 80%前後。 CT 撮像の結果、肺気腫（10 年以上前に他院にて指摘されていた）、肺炎および間質性肺炎の所見が見られ、酸素 0.5 L、ソル・メドロール、ユナシンの加療を開始した。 なお、Day 140 より入院。
Day 150	Day 141：心電図所見にて、心房細動（Af）あり。プラビックス内服開始し、プラザキサカプセル（220 mg/日）を追加した。 Day 143：KL-6 検査実施（結果　555 U/mL） Day 144：CT 検査実施。両側の上～中葉の間質影の拡大が見られたため、ステロイドを再開した。 ソル・メドロール（1000 mg/日）：Day 140～Day 141、Day 144 プレドニン（10 mg/日）：Day 145～Day 151 ユナシン S（6 g/日）：Day 140～Day 144 ロセフィン（2 g/日）：Day 145～Day 151
Day 169	Day 150、CT にて間質性肺炎軽度悪化あり、ステロイド再投与した。 ステロイド有効であり、Day 154 の採血結果にて炎症反応改善。 ソル・メドロール（1000 mg/日）：Day 151～Day 153 プレドニゾロン錠（10 mg/日）：Day 152～継続中 酸素療法：Day 140～Day 155（0.5～1.25 L） Day 156 循環器科診察にて、間質性肺炎に伴う低酸素肺性心によるうっ血性心不全との判断。ジギタリス製剤と利尿薬開始。 ジゴシン錠 0.25 mg/日：Day 157～継続中 フロセミド錠 20 mg/日：Day 157～継続中 Day 157、CT にて改善あるが、間質影残存認めるためステロイド再投与。 ソル・メドロール（1000 mg/日）：Day 158 のみ

Day 161、胸部 X-P にて右肺・左肺とも間質性肺炎の改善あるが左肺に残存みられる。心胸郭比（CTR）58%、KL-6 検査実施（結果 1090 U/mL）。
Day 164、胸部 CT にて、左下葉の間質性肺炎はさらに改善あり、胸水も利尿薬の効果により減少傾向。
Day 169、肺炎は回復、間質性肺炎は軽快にて退院。
間質性肺炎の今後の治療としては、プレドニゾロン内服継続と外来でのミニパルス療法検討。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 13.5mg	ロチゴチン	1	27	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 4.5mg	ロチゴチン	1	4.5	治験開始前～継続
セフゾンカプセル 100mg	セフジニル	3	300	Day 74～Day 76
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 74～Day 75
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 102～Day 103
アンテベートローション 0.05%	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	1	適量	治験開始前～継続
ニフェジピン CR 錠 40mg「トーワ」	ニフェジピン	1	40	治験開始前～継続
アバプロ錠 50mg	イルベサルタン	1	50	治験開始前～Day 150
クロピドグレル錠 75mg「SANIK」	クロピドグレル硫酸塩	1	75	治験開始前～Day 141
セフゾンカプセル 100mg	セフジニル	3	300	Day 102～Day 104
ソル・メドロール静注用 500mg	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	1000	Day 140～Day 141
ソル・メドロール静注用 500mg	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	1000	Day 144～Day 144
ソル・メドロール静注用 500mg	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	1000	Day 158～Day 158
ユナシン-S キット静注用 3g	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	2	6 g	Day 140～Day 144
プラザキサカプセル 110mg	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	2	220	Day 141～継続
水溶性プレドニン 10mg	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	10	Day 145～Day 151
ロセフィン静注用 1g	セフトリアキソンナトリウム水和物	2	2 g	Day 145～Day 151
ファモチジン OD 錠 20mg	ファモチジン	1	20	Day 147～継続
ソル・メドロール静注用 500mg	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	1000	Day 151～Day 153
ミカルディス錠 40mg	テルミサルタン	1	40	Day 151～継続
プレドニゾロン錠「タケダ」5mg	プレドニゾロン	1	10	Day 152～継続
ジゴシン錠 0.25mg	ジゴキシン	1	0.25	Day 157～Day 196
ハーフジゴキシン KY 錠 0.125mg	ジゴキシン	1	0.125	Day 199～継続
フロセミド錠 20mg	フロセミド	1	20	Day 157～継続
トラゼンタ錠 5mg	リナグリプチン	1	5	Day 163～継続
ニューモバックス 0.5ml	肺炎球菌ワクチン	1	0.5 ml	Day 364～Day 364

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
肺炎は、感染によるものと考えられるため、治験薬との因果関係はなしと判断した。
間質性肺炎は、肺炎で発症し経過中に間質性肺炎へ進展したものと考えられるため、治験薬との因果関係はなしと判断した。
また、Day 150 に重篤な有害事象として再考し、別途、間質性肺炎も取り上げることとした。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	肺炎	Day 126	回復	44	中等度	重篤	否定できる	無
2	間質性肺疾患	Day 140	軽快	30	中等度	重篤	否定できる	無
3	心房細動	Day 141	未回復	.	中等度	非重篤	否定できる	無
4	うっ血性心不全	Day 151	軽快	214	中等度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／5.49 年
既往歴：なし
合併症：白内障、結膜炎、脂質異常症、頚腕症候群、骨粗鬆症、腰部脊柱管狭窄症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（371 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：多発胃潰瘍／胃潰瘍
【経過】

Day -29　同意取得。スクリーニング検査実施
Day -1　ベースライン検査実施
Day 1　治験薬 1 日 1 回 50 mg 内服開始
Day 140　有害事象：貧血が発生。
Day 245　Visit 11 実施
Day 255　有害事象：貧血の精査のため、他院にて上部消化管内視鏡検査実施した。
被験者より「胃潰瘍と診断を受け、検査後に入院した。治験参加」と連絡を受けた。治験薬は内服継続と判断し、被験者へ内服継続を指示した。
Day 261　被験者より退院した旨の連絡を受けた。被験者より以下の通り聴取した。
- タケキャブ錠 20 mg 1×が処方された。Day 261 夕食後から内服予定
- 整形で処方されたムコスタ錠 100 mg、メチコバール錠 500 μg、リリカカプセル 25 mg は Day 255 から服薬をやめている。
- 治験薬は入院中も継続して内服していた。パーキンソン病の薬も用量用法変更なく継続して内服した。
- Day 258 に入院先で上部内視鏡検査を実施した。
- 次回 Day 279 に外来受診し、内視鏡の結果を聞く予定。

Day 273　Visit 12 のため被験者が来院。治験薬を回収し、入院中も治験薬を服薬していたことを確認した。ボナロン錠は Day 250 が最終内服、ワンアルファ錠は Day 254 が最終内服で、Visit 12 来院まで内服していないことを聴取した。
他院レターより以下の情報を入手した。
- 診断名は多発胃潰瘍
- 入院中の使用薬剤は、
  Day 255～Day 261　マルファ 60 ml 3×
  Day 255～タケキャブ 20 mg 1T 1×
- 入院期間は Day 255～Day 261

Day 287　通常来院のため来院。被験者より以下を聴取した。
- Day 279 に他院外来受診した。
- Day 258 の上部内視鏡検査の結果、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染が見つかった。担当医と相談し、除菌をすることになった。

Day 336　Visit 14 のため被験者が来院。被験者より以下を聴取した。
- Day 312～Day 318 にボノサップパック 400 を内服した。

Day 371　Visit 15 のため来院。被験者より以下を聴取した。
· Day 370 に他院外来受診。ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌が完了した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	450	Day -28～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	3	治験開始前～継続
ミラペックス LA 錠 0.375mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	0.75	治験開始前～継続
ロキソニンテープ 100mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	200	治験開始前～Day 83
カリーユニ点眼液 0.005%	ピレノキシン	3	6 滴	治験開始前～継続
クラビット点眼液 0.5%	レボフロキサシン水和物	頓用	1 滴	治験開始前～Day 339
ういろう	-	頓用	1 錠	治験開始前～継続
ブルフェン	イブプロフェン	頓用	200	Day 14～Day 31
ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg「日医工」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 35～Day 60
レバミピド錠 100mg「DSEP」	レバミピド	頓用	100	Day 35～Day 60
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 70～Day 83
ムコスタ錠 100mg	レバミピド	頓用	100	Day 70～Day 83
ロコアテープ	-	1	1 枚	Day 84～Day 104
ロコアテープ	-	1	2 枚	Day 119～継続
ブルフェン錠 200	イブプロフェン	頓用	200	Day 174～Day 175
ミオナール錠 50mg	エペリゾン塩酸塩	3	150	Day 177～Day 188
ロルカム錠 4mg	ロルノキシカム	3	12	Day 177～Day 188
ロルカム錠 4mg	ロルノキシカム	2	8	Day 195～Day 219
ムコスタ錠 100mg	レバミピド	3	300	Day 177～Day 188
ムコスタ錠 100mg	レバミピド	2	200	Day 189～Day 254
ロキソニンテープ 50mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	2～3 枚	Day 177～Day 209
ノイロトロピン注射液 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	2 回/週	3.6 単位	Day 184～Day 227
キシロカイン注ポリアンプ 0.5%	リドカイン塩酸塩	1	5 ml	Day 184～Day 184
デカドロン注射液 1.65mg	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	2 回/週	1.65	Day 189～Day 210
メチコバール錠 500μg	メコバラミン	2	1	Day 189～Day 254
ボルタレン SR カプセル 37.5mg	ジクロフェナクナトリウム	2	75	Day 189～Day 194
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	25	Day 189～Day 194
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	50	Day 195～Day 197
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	75	Day 198～Day 202
リリカカプセル 75mg	プレガバリン	1	75	Day 203～Day 226
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	25	Day 227～Day 254
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	25	Day 269～Day 274
リリカカプセル 75mg	プレガバリン	1	75	Day 275～Day 288
リリカカプセル 75mg	プレガバリン	1	150	Day 289～Day 291
リリカカプセル 75mg	プレガバリン	1	75	Day 292～Day 358
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	25	Day 296～Day 302
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	50	Day 303～Day 317
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	2	75	Day 318～Day 345
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	25	Day 346～継続
ナイロジン注	チアミンジスルフィド・Ｂ６・Ｂ１２配合剤	2 回/週	10 ml	Day 189～Day 227
カシロン静注 10ml	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム・サリチル酸ナトリウム	2 回/週	10 ml	Day 189～Day 210
ワンアルファ錠 1.0μg	アルファカルシドール	1	0.001	Day 203～Day 254
ボナロン錠 35mg	アレンドロン酸ナトリウム水和物	1 回/週	35	Day 208～Day 250
プレドニゾロン錠 5mg（旭化成）	プレドニゾロン	2	10	Day 210～Day 226
コンドロイチン注 200mg「ウジ」	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	2 回/週	10 ml	Day 213～Day 227
プレドニゾロン錠 5mg（旭化成）	プレドニゾロン	1	5	Day 227～Day 243
キシロカインゼリー2%	リドカイン塩酸塩	1	適量	Day 252～Day 252
ガスコンドロップ内服液 2%	ジメチコン	1	5 ml	Day 252～Day 252
ブスコパン注 20mg	ブチルスコポラミン臭化物	1	20	Day 252～Day 252
ガスコンドロップ内服液 2%	ジメチコン	1	10 ml	Day 255～Day 255
キシロカインポンプスプレー8%	リドカイン	1	適量	Day 255～Day 255

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
プロナーゼ MS	プロナーゼ	1	20,000 単位	Day 255～Day 255
タケキャブ錠 20mg	ボノプラザンフマル酸塩	1	20	Day 255～Day 311
マルファ	水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム	3	60 ml	Day 255～Day 261
カロナール錠 300mg	アセトアミノフェン	3	900	Day 269～継続
メチコバール錠 500μg	メコバラミン	3	1.5	Day 269～継続
プロレナール錠 5μg	リマプロスト　アルファデクス	3	0.015	Day 269～継続
エディロールカプセル 0.75μg	エルデカルシトール	1	0.75 μg	Day 280～継続
ビビアント錠 20mg	バゼドキシフェン酢酸塩	1	20	Day 280～継続
ボノサップパック 400	-	2	1 シート	Day 312～Day 318

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
Day 258 の上部内視鏡検査にてヘリコバクター・ピロリ菌感染が認められており、ヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃潰瘍の可能性があるが、治験薬服薬中に発生した事象であり、治験薬との因果関係は完全に否定できないと考える。
また、本事象に伴い入院を要しており、日常生活に支障をきたしているため程度は中程度と判断する。
Day 370 の他院受診の結果ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌が完了したため、回復と判断した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	頚腕症候群	Day 9	軽快	380	軽度	非重篤	否定できる	無
2	ジスキネジア	Day 119	軽快	283	軽度	非重篤	否定できない	無
3	貧血	Day 140	軽快	249	中等度	非重篤	否定できない	無
4	頚髄神経根炎	Day 174	軽快	215	軽度	非重篤	否定できる	無
5	リンパ球数減少	Day 224	回復	22	軽度	非重篤	否定できる	無
6	複視	Day 237	回復	6	軽度	非重篤	否定できない	無
7	構語障害	Day 238	回復	5	軽度	非重篤	否定できない	無
8	胃潰瘍	Day 255	回復	116	中等度	重篤	否定できない	無
9	下痢	Day 315	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
10	そう痒症	Day 315	回復	4	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／13.55 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、季節性アレルギー、便秘、背部痛、睡眠障害、痔核、肛門ポリープ、変形性脊椎症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（135 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：服薬率 75%未満）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：急性ラクナ梗塞／ラクナ梗塞

【経過】
Day -43　同意取得。
Day -29　スクリーニング検査実施。
Day -1　ベースライン検査実施。

Day 1　治験薬 1 日 1 回 50 mg 内服開始。
Day 112　Visit 6 実施
Day 117　昼頃より呂律の回りにくさが出現。話しにくさあり。手足のしびれあり。
Day 118　規定外来院にて当院受診。他院にて頭 MRI 検査実施。急性ラクナ梗塞の可能性が高いため他院受診し、そのまま入院となる。
治験薬は内服継続と判断し、被験者へ内服継続を指示した。
Day 119　他院より当院へ、被験者が入院した連絡を受けた。
Day 129　被験者より連絡を受け、治験薬の最終投与日が Day 118 であったことが判明した。
Day 134　入院先より情報提供診療書を入手した。
- 脳梗塞の形状から、アテローム性脳梗塞と診断。
- 脳梗塞に対する治療は以下の通り実施。
  Day 118～バイアスピリン 100 mg 1T 1× Day 129 時点で内服継続。
  Day 118～タケキャブ 10 mg 1T 1× Day 129 時点で内服継続。
  Day 118～Day 120 スロンノン H1 注 60 mg/24 時間。
  Day 118～Day 124 スロンノン H1 注 20 mg 2×。
  Day 118～Day 124 エダラボン注 60 mg 2×。
- リハビリに対しては以下の通り実施。
  Day 127～ST 開始。
  Day 133～廃用症候群予防のため PT 開始予定。
- PD の治療に関しては以下の通り。
  Day 118～Day 127 までビ・シフロール 3 mg 3×を内服した。今までミラペックス 3 mg 1×で内服していたが、入院先の院内採用薬がビ・シフロールであったため、ミラペックスから変更。他の薬剤は内服継続。

Day 128～自宅からミラペックスを持参して頂き、ミラペックス 3 mg 1×を再開した。内服前に時々 wearing off あり。
入院時にジスキネジアは強かったが、入院後徐々にジスキネジアは減ってきている。
Day 135　Day 135 から治験薬の内服を再開したと被験者から連絡を受けた
Day 140　Day 135 の治験薬服薬後にジスキネジアが出現したため、Day 136 から治験薬の服薬を中止していると被験者から連絡を受けた。
Day 147　被験者来院。
治験薬を回収し、治験薬服薬日は Day 113～Day 118、Day 135 であることを確認した。
治験薬の服薬率が 75%未満だったので、中止時検査を実施した。
被験者来院時、入院先からの情報提供診療書を持参しており、以下の情報を入手した。
- 呂律障害は軽度であり、麻痺はない。
- Day 133～廃用症候群予防のため PT を開始した。
- Day 137 に退院した。
- Day 118～Day 127 までビ・シフロール 3 mg 3×を内服したが、それ以外はミラペックス 3 mg 1×を内服した。
- 入院中よりバイアスピリン 100 mg 1T 1×、タケキャブ 10 mg 1T 1×が開始され、退院後も継続していること。

Day 154　被験者来院。診察にて言語障害が改善傾向にあることを確認した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	5	425	治験開始前～Day -29
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	6	450	Day -28～Day 13
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	6	425	Day 14～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	5	500	治験開始前～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	3	治験開始前～Day 117
ビ・シフロール錠	プラミペキソール塩酸塩水和物	3	3	Day 118～Day 127
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	3	Day 128～Day 147
ビ・シフロール錠 0.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	3	3	Day 148～継続

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
トレリーフ錠 25mg	ゾニサミド	1	25	治験開始前～継続
アーテン錠（2mg）	トリヘキシフェニジル塩酸塩	1	2	治験開始前～継続
マグミット錠 500mg	酸化マグネシウム	3	1500	治験開始前～Day -2
酸化マグネシウム錠 500mg「ケンエー」	酸化マグネシウム	3	1500	Day -1～継続
リボトリール錠 0.5mg	クロナゼパム	1	0.5	治験開始前～継続
ベシケア錠 5mg	コハク酸ソリフェナシン	1	5	治験開始前～継続
モーラステープ 20mg	ケトプロフェン	頓用	20	治験開始前～継続
モーラステープ L40mg	ケトプロフェン	1	160	治験開始前～継続
強力ポステリザン（軟膏）	大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン	頓用	適量	治験開始前～継続
スミルスチック 3%	フェルビナク	適宜	適量	治験開始前～継続
KN3 号輸液	維持液（６）	1 回/2 週	200 ml	治験開始前～Day -1
プリンク注シリンジ 10μg	アルプロスタジル	1 回/2 週	10 μg	治験開始前～Day -1
メチコバール注射液 500μg	メコバラミン	1 回/2 週	500 μg	治験開始前～Day -1
ノイロトロピン注射液 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1 回/2 週	3.6 単位	治験開始前～Day -1
マイスリー錠 5mg	ゾルピデム酒石酸塩	1	5	Day -28～継続
新ビオフェルミン S	-	頓用	3 錠	Day -7～継続
KN3 号輸液	維持液（６）	1	200 ml	Day 8～Day 8
KN3 号輸液	維持液（６）	1	200 ml	Day 14～Day 14
プリンク注シリンジ 10μg	アルプロスタジル	1	10 μg	Day 21～Day 21
メチコバール注射液 500μg	メコバラミン	1	500μg	Day 21～Day 21
ノイロトロピン注射液 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1	3.6 単位	Day 21～Day 21
KN3 号輸液	維持液（６）	1	200 ml	Day 21～Day 21
プリンク注シリンジ 10μg	アルプロスタジル	1	10 μg	Day 28～Day 28
メチコバール注射液 500μg	メコバラミン	1	500 μ g	Day 28～Day 28
ノイロトロピン注射液 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1	3.6 単位	Day 28～Day 28
KN3 号輸液	維持液（６）	1	200 ml	Day 28～Day 28
プリンク注シリンジ 10μg	アルプロスタジル	1	10 μg	Day 56～Day 56
メチコバール注射液 500μg	メコバラミン	1	500 μg	Day 56～Day 56
ノイロトロピン注射液 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1	3.6 単位	Day 56～Day 56
KN3 号輸液	維持液（６）	1	200 ml	Day 56～Day 56
葛根湯エキス顆粒「至聖」	-	2	6000	Day 63～Day 63
プリンク注シリンジ 10μg	アルプロスタジル	1	10 μg	Day 70～Day 70
メチコバール注射液 500μg	メコバラミン	1	500 μg	Day 70～Day 70
ノイロトロピン注射液 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1	3.6 単位	Day 70～Day 70
KN3 号輸液	維持液（６）	1	200 ml	Day 70～Day 70
プリンク注シリンジ 10μg	アルプロスタジル	1 回/2 週	10 μg	Day 84～Day 112
メチコバール注射液 500μg	メコバラミン	1 回/2 週	500 μg	Day 84～Day 112
ノイロトロピン注射液 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1 回/2 週	3.6 単位	Day 84～Day 112
KN3 号輸液	維持液（６）	1	200 ml	Day 84～Day 84
KN3 号輸液	維持液（６）	1	200 ml	Day 112～Day 112
スロンノン HI 注/2ml	アルガトロバン水和物	24 時間	60	Day 118～Day 120
バイアスピリン錠 100mg	アスピリン	1	100	Day 118～継続
タケキャブ錠 10mg	ボノプラザンフマル酸塩	1	10	Day 118～継続
エダラボン注射液	エダラボン	2	60	Day 118～Day 124
スロンノン HI 注/2ml	アルガトロバン水和物	2	20	Day 120～Day 124
スミルスチック 3%	フェルビナク	適宜	適量	Day 139～継続
モーラステープ L40mg	ケトプロフェン	頓用	40	Day 139～継続
モーラステープ 20mg	ケトプロフェン	頓用	20	Day 139～継続
バイアスピリン錠 100mg	アスピリン	1	100	Day 148～Day 154

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験参加前より頭部 MRI にて、加齢に伴う慢性虚血性変化が見られていた。高血圧症も合併しており、高血圧症を背景としたラクナ梗塞に至ったと考える。
入院先の主治医より「アテローム性脳梗塞」の診断での診療報告書を頂いた。発症の病態より、治験薬との因果関係は否定できると判断した。
また、本事象に伴い入院が必要であったこと、軽度ではあるが言語障害が出現していることより、日常生活に支障をきたしているため程度は中程度と判断する。
言語障害が改善傾向にあり、転帰は軽快と判断した。今後、治験としての追跡調査は不要と判断し、通常診療にて経過観察を行っていく。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	ジスキネジア	Day 2	軽快	153	軽度	非重篤	否定できない	無
2	転倒	Day 4	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
3	転倒	Day 66	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
4	挫傷	Day 66	回復	6	軽度	非重篤	否定できる	無
5	転倒	Day 94	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
6	挫傷	Day 94	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
7	挫傷	Day 94	回復	7	軽度	非重篤	否定できる	無
8	転倒	Day 97	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
9	挫傷	Day 97	回復	3	軽度	非重篤	否定できる	無
10	結膜出血	Day 97	回復	4	軽度	非重篤	否定できる	無
11	ラクナ梗塞	Day 117	軽快	38	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／12.3 年
既往歴：なし
合併症：変形性脊椎症、末梢性ニューロパチー、腰部脊柱管狭窄症、心身症、便秘、高血圧、不眠症、慢性胃炎、白内障、眼乾燥、緊張性膀胱、異汗性湿疹、膿痂疹、過角化、鼡径ヘルニア
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（366 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右鼠径ヘルニアの悪化／鼡径ヘルニア

【経過】

Day 1	治験薬服薬開始
Day 310	2 年前くらいから右鼠径部痛腫脹を自覚。 徐々に増大傾向あり、昨日、他院を受診し、右鼠径ヘルニアを指摘された。血液検査、胸腹部 X-P 実施、標準 12 誘導心電図、肺機能検査、腹部超音波検査実施
Day 323	外科外来にて、ご本人とご家族に手術について説明。
Day 331	Day 332 に右鼠径ヘルニアの手術のため、当院へ入院となった。
Day 332	腹腔鏡下外鼠径ヘルニア根治術施行した。
Day 335	術後問題なく経過し、退院となった。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ドパコール配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	3	150	治験開始前～Day 55
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	2	100	Day 56～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	100	治験開始前～Day -1

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
アマンタジン塩酸塩錠 50mg「サワイ」	アマンタジン塩酸塩	2	100	Day 1～継続
酸化マグネシウム錠 330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	3	990	治験開始前～Day 338
酸化マグネシウム錠 330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	3	1320	Day 339～継続
ムコスタ錠 100mg	レバミピド	3	300	治験開始前～Day -1
レバミピド錠 100mg「EMEC」	レバミピド	3	300	Day -1～継続
ガスモチン錠 5mg	モサプリドクエン酸塩水和物	3	15	治験開始前～Day -1
モサプリドクエン酸塩錠 5mg「日医工」	モサプリドクエン酸塩水和物	3	15	Day -1～継続
メチコバール錠 500μg	メコバラミン	3	1.5	治験開始前～継続
ブロチゾラム OD 錠 0.25mg「JG」	ブロチゾラム	不眠時	0.25	治験開始前～継続
エリスパン錠 0.25mg	フルジアゼパム	不安時	0.25	治験開始前～継続
インテバンクリーム 1%	インドメタシン	適宜	適量	治験開始前～Day 310
カリーユニ点眼液 0.005%	ピレノキシン	4	8 滴	治験開始前～継続
ジクアス点眼液 3%	ジクアホソルナトリウム	4	8 滴	治験開始前～継続
アムロジピン OD 錠 5mg「ケミファ」	アムロジピンベシル酸塩	1	5	治験開始前～Day 49
アムロジピン OD 錠 5mg「アメル」	アムロジピンベシル酸塩	1	5	Day 50～Day 136
アムロジピン OD 錠 5mg「あすか」	アムロジピンベシル酸塩	1	5	Day 137～Day 162
アムロジピン OD 錠 5mg「アメル」	アムロジピンベシル酸塩	1	5	Day 163～Day 191
アムロジピン OD 錠「あすか」	アムロジピンベシル酸塩	1	5	Day 192～Day 218
アテノロール錠 25mg「トーワ」	アテノロール	1	25	治験開始前～Day 136
テノーミン錠 25	アテノロール	1	25	Day 137～Day 162
アテノロール錠 25mg「トーワ」	アテノロール	1	25	Day 163～Day 191
テノーミン錠 25	アテノロール	1	25	Day 192～Day 218
アテノロール錠 25mg「トーワ」	アテノロール	1	25	Day 219～継続
バイアスピリン錠 100mg	アスピリン	1	100	治験開始前～Day 22
イルベタン錠 100mg	イルベサルタン	2	200	治験開始前～Day 218
ベシケア錠 5mg	コハク酸ソリフェナシン	1	5	治験開始前～Day 49
10%サリチル酸ワセリン軟膏	サリチル酸	1	適量	治験開始前～Day 293
フロモックス錠 100mg	セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物	3	300	治験開始前～Day -23
テラマイシン軟膏	オキシテトラサイクリン塩酸塩・ポリミキシンＢ硫酸塩	2	適量	治験開始前～Day -23
プロスタンディン軟膏 0.003%	アルプロスタジル　アルファデクス	1	適量	Day -16～Day 15
フルメタ軟膏 0.1%	モメタゾンフランカルボン酸エステル	1~2 回	適量	Day -16～Day 15
ゲーベンクリーム 1%	スルファジアジン銀	1	適量	Day -16～Day 15
クラビット錠 500mg	レボフロキサシン水和物	1	500	Day 34～Day 36
ツムラ猪苓湯合四物湯エキス顆粒	猪苓湯合四物湯	3	7500	Day 34～Day 105
ロキソニンテープ 100mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	1 枚	Day 182～Day 212
スミルスチック 3%	フェルビナク	2	適宜、適量	Day 182～Day 259
ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「CHOS」	ピコスルファートナトリウム水和物	1	10 ml	Day 183～Day 183
センノシド錠 12mg「サワイ」	センノシド	1	24	Day 183～Day 183
マグコロール P	クエン酸マグネシウム	1	1800 mL	Day 183～Day 183
ミダゾラム注 10mg「サンド」	ミダゾラム	3	9	Day 184～Day 184
フルマゼニル注射液 0.5mg「F」	フルマゼニル	1	0.25	Day 184～Day 184
ブスコパン注 20mg	ブチルスコポラミン臭化物	1	20	Day 184～Day 184
キシロカインゼリー	リドカイン塩酸塩	1	適量	Day 184～Day 184
アイミクス配合錠 LD	イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤	1	1 錠	Day 219～継続
メシル酸ドキサゾシン錠 0.5「MEEK]0.5mg	ドキサゾシンメシル酸塩	2	1	Day 219～Day 273
ツムラ猪苓湯合四物湯エキス顆粒	猪苓湯合四物湯	3	7500	Day 242～Day 272
ドキサゾシン錠 1mg「テバ」	ドキサゾシンメシル酸塩	1	1	Day 274～継続
ニューモバックス NP0.5ml	肺炎球菌ワクチン	1	0.5 ml	Day 280～Day 280
ガチフロ点眼液 0.3%	ガチフロキサシン水和物	3	適量	Day 283～Day 318
マイアロン軟膏 0.05%	クロベタゾールプロピオン酸エステル	適宜	適量	Day 294～継続
ツムラ大健中湯エキス顆粒（医療用）	大建中湯	3	7500	Day 323～継続
スープレン吸入麻酔液	デスフルラン	1	12.54 ml	Day 332～Day 332
アルチバ静注用 2mg	レミフェンタニル塩酸塩	1	9 ml	Day 332～Day 332
フェンタニル注射液 0.1mg「ヤンセン」	フェンタニルクエン酸塩	1	100 μg	Day 332～Day 332
1%プロポフォール注「マルイシ」	プロポフォール	1	80	Day 332～Day 332
エスラックス静注 50mg	ロクロニウム臭化物	1	40	Day 332～Day 332
ロピオン静注 50mg	フルルビプロフェン　アキセチル	1	50	Day 332～Day 332
エフェドリン「ナガキ」注射液 40mg	エフェドリン塩酸塩	1	20	Day 332～Day 332

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ブリディオン静注 200mg	スガマデクスナトリウム	1	200	Day 332～Day 332
2%静注用キシロカイン 100mg	リドカイン	1	40	Day 332～Day 332
アナペイン注 7.5mg/ml	ロピバカイン塩酸塩水和物	1	5 ml	Day 332～Day 332
セファゾリンナトリウム点滴静注用 1g バッグ「NP」	セファゾリンナトリウム	1	3000	Day 332～Day 332
ネオシネジンコーワ注 5mg	フェニレフリン塩酸塩	1	1	Day 332～Day 332
レバミピド錠 100mg「EMEC」	レバミピド	疼痛時	100	Day 333～Day 333
ロキソプロフェンナトリウム錠　60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	疼痛時	60	Day 333～Day 333
ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「CHOS」10mL	ピコスルファートナトリウム水和物	便秘時	適量	Day 334～Day 334
ツムラ猪苓湯合四物湯エキス顆粒	猪苓湯合四物湯	3	7500	Day 342～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験参加以前より自覚症状あり、合併症の右鼠径ヘルニアの悪化による症状と考えられるため、原疾患および治験薬との因果関係は現段階では否定できると考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	歯膿瘍	Day 27	回復	303	軽度	非重篤	否定できる	無
2	膀胱炎	Day 31	回復	75	軽度	非重篤	否定できない	無
3	ジスキネジア	Day 49	回復	290	軽度	非重篤	否定できない	無
4	鼻出血	Day 84	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
5	齲歯	Day 111	回復	56	軽度	非重篤	否定できない	無
6	筋損傷	Day 179	回復	101	軽度	非重篤	否定できない	無
7	角膜炎	Day 282	回復	37	軽度	非重篤	否定できない	無
8	鼠径ヘルニア	Day 310	回復	26	軽度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／16.19 年
既往歴：なし
合併症：骨粗鬆症、高血圧、脊柱管狭窄症、腹腔動脈狭窄
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（297 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右大腿骨頚部骨折／大腿骨頚部骨折

【経過】

Day -50	同意取得。
Day -1	Visit 2 実施。翌日より治験薬投与開始。
Day 280	Visit 12 実施。
Day 297	Day 291 にスリッパを履いていて転倒し近院を受診。X-P 実施し問題ないと言われていたが、Day 296 に再度、受診時に右大腿骨頚部骨折と診断され入院となったと薬剤部より連絡があった。 手術予定であり、当分、入院となる為、治験継続が不可能と判断し治験中止とした。
Day 410	本日、ご本人より Day 407 に退院したと当院に連絡が入った。 中止 Visit は Day 414 に実施予定。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	8	650	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	3	150	治験開始前～継続
エクセグラン錠 100mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
ワンアルファ錠 0.5μg	アルファカルシドール	1	0.5 μg	治験開始前～継続
ビビアント錠 20mg	バゼドキシフェン酢酸塩	1	20	治験開始前～継続
リンデロン-V 軟膏 0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル	2	適量	治験開始前～継続
ノルバスク錠 5mg	アムロジピンベシル酸塩	1	5	治験開始前～継続
バファリン配合錠 A81	アスピリン・ダイアルミネート	1	81	治験開始前～継続
ミカルディス錠 40mg	テルミサルタン	1	40	治験開始前～継続
タケプロンカプセル 15mg	ランソプラゾール	1	15	治験開始前～継続
カルデナリン錠 1mg	ドキサゾシンメシル酸塩	1	1	治験開始前～Day 83
フランドルテープ 40mg	硝酸イソソルビド	1	40	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 9mg	ロチゴチン	1	9	Day -50～Day 414
プルゼニド錠 12mg	センノシド	頓用	12	Day 28～Day 230
PL 配合顆粒	非ピリン系感冒剤（4）	3	3000	Day 196～Day 197
クラリス錠 200mg	クラリスロマイシン	2	400	Day 196～Day 197
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	ヘパリン類似物質	2	適量	Day 231～Day 339
リンデロン-V 軟膏 0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル	2	適量	Day 231～Day 339

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

なし

【治験担当医師のコメント】

転倒は原疾患によるものであり、合併症として骨粗鬆症もお持ちである為、治験薬との因果関係はないと判断した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	便秘	Day 10	回復	221	軽度	非重篤	否定できる	無
2	鼻咽頭炎	Day 193	回復	5	軽度	非重篤	否定できる	無
3	皮脂欠乏性湿疹	Day 219	回復	196	軽度	非重篤	否定できる	無
4	転倒	Day 291	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
5	大腿骨頚部骨折	Day 296	回復	112	中等度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]

投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性

身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg

対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／11.95 年

既往歴：幻聴

合併症：便秘

治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）

試験の完了／中止：完了

重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：前立腺肥大／良性前立腺肥大症

【経過】

Day -29	同意取得。
Day -1	Visit 2 実施。翌日朝より治験薬投与開始。
Day 147	Visit 7 実施時、以下を被験者より聴取。 Day 137 より尿が出にくくなり、Day 138 に近院を受診。その際に前立腺肥大と診断され手術を勧められた。

Day 175　Visit 8 実施時、以下を被験者より聴取。
入院 Day 196、手術 Day 197。1 週間～10 日間の入院予定。
Day 196　ご家族より本日、入院したことを聴取。
Day 197　前立腺肥大の手術実施。
Day 218　退院。
Day 224　Visit 10 実施時、Day 218 に退院したことを聴取。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	900	治験開始前～継続
トレリーフ錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	100	治験開始前～継続
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	18	治験開始前～継続
マグラックス錠 330mg	酸化マグネシウム	2	660	治験開始前～Day 84
マグラックス錠 330mg	酸化マグネシウム	適宜	330	Day 85～Day 308
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	適宜	330	Day 309～継続
リンデロン-V 軟膏 0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル	1	適量	治験開始前～継続
エンシュア・H	経腸成分栄養剤（2－2）	2	250 ml	治験開始前～継続
ギャバロン錠 5mg	バクロフェン	1	5	治験開始前～Day 57
アボルブカプセル 0.5mg	デュタステリド	1	0.5	Day 138～Day 218
新レシカルボン坐剤	炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム	頓用	1 個	Day 188～継続
PL 配合顆粒	非ピリン系感冒剤（4）	3	3000	Day 189～Day 193
ムコソルバン L カプセル 45mg	アンブロキソール塩酸塩	1	45	Day 189～Day 193
クラリス錠 200mg	クラリスロマイシン	2	400	Day 189～Day 193
セファゾリン Na 点滴静注 1g	セファゾリンナトリウム	1	1 g	Day 197～Day 198
ラクテック注 500ml	乳酸リンゲル液	1	1500 ml	Day 197～Day 197
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム静注 100mg	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	1	100	Day 197～Day 198
トラネキサム酸注射液 1000mg	トラネキサム酸	1	2000	Day 197～Day 198
赤血球濃厚液	赤血球濃厚液	1	4 単位	Day 197～Day 197
ラクテック注 500ml	乳酸リンゲル液	1	1000	Day 198～Day 198
セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100mg	セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物	3	300	Day 199～Day 201
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム錠 30mg	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	3	90	Day 199～継続
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	1	330	Day 203～Day 205
センノシド錠 12mg	センノシド	1	24	Day 203～Day 205
ユリーフ錠 4mg	シロドシン	2	8	Day 204～Day 204
ウブレチド錠 5mg	ジスチグミン臭化物	1	5	Day 204～Day 204

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
前立腺肥大は年齢によるものと考えられるため、治験薬との因果関係はない。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	良性前立腺肥大症	Day 137	回復	82	中等度	重篤	否定できる	無
2	気管支炎	Day 188	回復	6	軽度	非重篤	否定できる	無
3	鼻咽頭炎	Day 188	回復	6	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／12.4 年
既往歴：なし
合併症：変形性関節症、腰部脊柱管狭窄症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（171 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：急性肝炎／急性肝炎

【経過】

Day -78	同意取得
Day -1	Visit 2 実施。翌日より治験薬投与開始。
Day 140	Visit 7 実施。
Day 148	Visit 7 検査結果入手。 AST、ALT の上昇はあるものの、100 U/L を超えてはおらず ALT の方が高い為、飲酒の可能性が大きいと考えられる。現時点で経過観察で問題ないと判断。
Day 168	Visit 8 実施。 黄疸傾向であることを確認。被験者からも Day 153 頃から尿が黄色と聴取。
Day 171	速報結果入手。肝機能障害と判断し、治験中止。 同日、中止 Visit 実施。そのまま近院へ検査入院となった。
Day 188	入院先より診療情報提供書を入手。 入院以降、当院で処方している薬剤のみ継続とし安静にて経過観察していたが、全身状態の著変は認められないものの肝機能が悪化傾向であり、重症化・劇症化を危惧し Day 177 よりステロイドパルス療法を開始。ステロイド減量中であるが肝機能は改善傾向であるとのこと。 治療を開始した情報を入手した為、重篤な有害事象となった。
Day 206	Day 204 に退院したと被験者より電話連絡があり、同日受診。 ステロイド投与により肝機能は改善傾向にあり、Day 201 より 30 mg/日に減量しても改善傾向持続している為、Day 204 退院となった。原因はいまだ特定できていない為、最終的な診断はステロイド減量後の経過により確定診断をすることとなっている。入院先より入手した検査値から軽快と判断した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	2	100	治験開始前～継続
レキップ CR 錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	1	4	治験開始前～Day 56
レキップ CR 錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	1	2	Day 57～継続
トレリーフ錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
リンデロンーV クリーム 0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル	1	適量	Day 84～継続
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	ヘパリン類似物質	1	適量	Day 84～継続
メチルプレドニゾロン	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	1000	Day 177～Day 179
メチルプレドニゾロン	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	500	Day 180～Day 182
メチルプレドニゾロン	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	250	Day 183～Day 185
メチルプレドニゾロン	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1	125	Day 186～Day 188
プレドニゾロン錠 5mg	プレドニゾロン	1	50	Day 189～Day 195
プレドニゾロン錠 5mg	プレドニゾロン	1	40	Day 196～Day 200
プレドニゾロン錠 5mg	プレドニゾロン	1	30	Day 201～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

検査項目	基準値範囲	Day -29	Day -1	Day 28	Day 56	Day 84	Day 112	Day 140	Day 168	Day 171
AST（GOT）	10-40 (U/L)	24	22	24	23	31	30	78	1170	1500
ALT（GPT）	5-40 (U/L)	15	11	8	11	23	16	97	945	1370
ALP	115-359 (U/L)	225	227	213	209	211	225	248	663	658
LD（LDH）	115-245 (U/L)	203	217	212	187	233	220	239	1028	1332
γ-GTP	≤70 (U/L)	16	16	19	18	19	18	24	349	315
総蛋白（TP）	6.7-8.3 (g/dL)	6.7	7.1	6.7	6.7	7.2	7.0	7.0	6.6	6.5
総ビリルビン	0.3-1.2 (mg/dL)	0.4	0.9	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	4.1	6.4

【治験担当医師のコメント】
肝生検の結果では薬剤性あるいは自己免疫性肝炎を疑う病理組織像とのこと。
経過や他の検査結果より薬剤性肝障害が最も考えられるため、治験薬との因果関係は現時点で否定できない。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	ジスキネジア	Day 42	回復	43	軽度	非重篤	否定できる	無
2	不眠症	Day 42	回復	43	軽度	非重篤	否定できる	無
3	皮脂欠乏性湿疹	Day 84	回復	123	軽度	非重篤	否定できる	無
4	急性肝炎	Day 140	軽快	67	中等度	重篤	否定できない	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／8.64 年
既往歴：なし
合併症：脂質異常症、高血圧、不眠症、変形性脊椎症、良性前立腺肥大症、緊張性膀胱、腎結石症、高尿酸血症、胃食道逆流性疾患、慢性胃炎
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（112 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：服薬率 75%未満）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：下痢／下痢

【経過】

Day 1　ME2125 錠 50 mg（1 日 1 回 1 錠：朝）内服開始。

Day 29　ME2125 錠 100 mg（1 日 1 回 2 錠：朝）へ増量。

Day 97　Day 93 より続く下痢症状の訴えがあり、来院。
ソルラクト 500 ml、ビタメジン 1V を点滴投与した。

Day 99　下痢症状が治まらず、近医を受診したところ、昨日から入院加療することになったと家人から聴取した。

Day 112　家人来院。本日退院したことを聴取し、診療情報提供書より、以下の情報を得た。
- Day 78 ごろからの水様下痢便を主訴に来院、ご家族の希望も強く入院となった。
- 入院時はネキシウムが原因の Collagenous colitis も考え、PPI を一旦中止。
- 診断目的で CSF 施行し、直腸潰瘍があった。また、生検上 Collagenous colitis は否定された。
- Day 106 からアミティーザを処方したところ、便がでるようになった。
- 退院時処方は次のとおりである。
  モサプリドクエン酸塩錠 5 mg「サンド」2 錠分 2
  アミティーザカプセル 24 μg 2C 分 2

さらに、治験薬服薬状況を確認したところ、Day 99～Day 111 まで未服用であることを確認した。服薬率 75%未満となり、中止基準に合致するため、本日治験中止と判断した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
スタレボ配合錠 L100mg	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	3	600	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	100	治験開始前～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	3	治験開始前～継続
トレリーフ OD 錠 25mg	ゾニサミド	1	25	治験開始前～継続
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	40	治験開始前～継続
ドプス OD 錠 100mg	ドロキシドパ	3	300	治験開始前～継続
ロゼレム錠 8mg	ラメルテオン	1	8	治験開始前～継続
リボバス錠 5mg	シンバスタチン	1	5	治験開始前～継続
ユリーフ錠 4mg	シロドシン	2	8	治験開始前～継続
ベニタス錠 50mg	ミラベグロン	1	50	治験開始前～継続
ウリトス OD 錠 0.1mg	イミダフェナシン	1	0.1	治験開始前～Day 97
ウリトス OD 錠 0.1mg	イミダフェナシン	1	0.2	Day 98～継続
オルメテック OD 錠 20mg	オルメサルタン　メドキソミル	1	20	治験開始前～継続
ガスモチン錠 5mg	モサプリドクエン酸塩水和物	2	20	治験開始前～Day 97
ガスモチン錠 5mg	モサプリドクエン酸塩水和物	2	15	Day 98～Day 104
ガスモチン錠 5mg	モサプリドクエン酸塩水和物	2	10	Day 105～継続
ネキシウムカプセル 20mg	エソメプラゾールマグネシウム水和物	1	20	治験開始前～継続
ラキソベロン錠 2.5mg	ピコスルファートナトリウム水和物	1	5	治験開始前～継続
フェブリク錠 20mg	フェブキソスタット	1	20	治験開始前～継続
インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン	1	0.5 ml	Day 49～Day 49
ドパストン静注 50mg	レボドパ	1	100	Day 84～Day 85
ビタメジン静注用	リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤	1	1 V	Day 84～Day 85
ビオフェルミン	ラクトミン	3	3 錠	Day 84～Day 87
フェロベリン配合錠	ベルベリン塩化物水和物・ゲンノショウコエキス	3	3 錠	Day 84～Day 87
クラビット錠 500mg	レボフロキサシン水和物	1	500	Day 84～Day 87
ソルラクト輸液 500ml	乳酸リンゲル液	1	500 ml	Day 84～Day 85
ソルデム 3A 輸液 500ml	維持液（3）	1	500 ml	Day 84～Day 84
ビタメジン静注用	リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤	1	1 V	Day 97～Day 97
ソルラクト輸液 500mL	乳酸リンゲル液	1	500 ml	Day 97～Day 97
ミヤ BM 錠	酪酸菌製剤	3	6 錠	Day 98～Day 107
アミティーザカプセル 24μg	ルビプロストン	2	0.048	Day 106～継続
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	3	990	Day 118～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

なし

【治験担当医師のコメント】

本治験期間中に起きた事象ではあるが、パーキンソン病症状による便秘が根本原因であると考えられることから、治験薬との因果関係はないと判断する。

なお、パーキンソン病の悪化によって起きた事象ではなく、自然経過の中で偶発的に起きたと考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	感染性腸炎	Day 77	回復	11	中等度	非重篤	否定できる	無
2	下痢	Day 93	回復	20	中等度	重篤	否定できる	無
3	便秘	Day 98	回復	36	中等度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／15.04 年
既往歴：なし
合併症：不眠症、高血圧、良性前立腺肥大症、湿疹、鼠径ヘルニア
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：左ソ径ヘルニア悪化／鼠径ヘルニア

【経過】

Day -29	同意説明文書にて同意取得。Visit1 実施。
Day -1	ベースライン（Visit 2）実施。
Day 1	治験薬（50 mg）服薬開始。
Day 22	治験薬（100 mg）服薬開始。
Day 140	被験者より Visit 7 来院時に鼠径ヘルニアについて診察依頼。責任医師より他科専門医へ紹介。
Day 144	外科受診。2 ヶ月前より膨隆、増大、痛みがあり、ヘルニア 10×7.5cm を確認。 Day 174 手術予定となる。
Day 173	入院
Day 174	単孔 TEP 法にて左鼠径ヘルニアを摘出。 絶飲食のため治験薬および併用薬は休薬となった。 Day 174 のみドパストン静注を使用。
Day 175	併用薬の服用を再開。
Day 177	退院
Day 178	治験薬の服用を再開
Day 189	Visit 9 実施のため担当医が診察し、転帰「回復」と判断。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	750	治験開始前～Day 173
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	治験開始前～継続
レキップ CR 錠 8mg	ロピニロール塩酸塩	1	8	治験開始前～継続
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	40	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 4.5mg	ロチゴチン	1	4.5	治験開始前～継続
トレリーフ OD 錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
マグミット錠 500mg	酸化マグネシウム	3	3000	治験開始前～継続
ロゼレム錠 8mg	ラメルテオン	1	8	治験開始前～継続
アミティーザカプセル 24μg	ルビプロストン	2	48 μg	治験開始前～継続
フルメタローション	モメタゾンフランカルボン酸エステル	頓用	適量	治験開始前～継続
ドパストン静注 50mg	レボドパ	2	100	Day 174～Day 174
1%プロポフォール注「マルイシ」	プロポフォール	1	60	Day 174～Day 174
セボフルラン吸入麻酔液「マイラン」	セボフルラン	1	52.0 mL	Day 174～Day 174
エスラックス静注 50mg/5.0mL	ロクロニウム臭化物	1	60	Day 174～Day 174
セファゾリン Na 点滴静注用 1g バック「NP」	セファゾリンナトリウム	1	1000	Day 174～Day 174
ブリディオン静注 200mg	スガマデクスナトリウム	1	200	Day 174～Day 174
セレネース注 5mg	ハロペリドール	1	5	Day 174～Day 174
ニカルジピン塩酸塩液注射液 10mg「サワイ」	ニカルジピン塩酸塩	適宜	78.8 ml	Day 174～Day 175
ロピオン静注 50mg	フルルビプロフェン　アキセチル	1	50	Day 174～Day 174
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	750	Day 175～継続
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	2	400	Day 175～Day 176
ビーフリード輸液 500mL 袋	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）	1	500 mL	Day 186～Day 186
レバミピド錠 100mg「YD」	レバミピド	3	300	Day 186～Day 200
ビーフリード輸液 500mL 袋	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）	1	500 mL	Day 188～Day 188
エクセラーゼ配合錠	サナクターゼ配合剤	3	300	Day 224～継続

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
モーラスパップ XR120mg	ケトプロフェン	1	120	Day 280～継続
ユベラ N カプセル 100mg	トコフェロールニコチン酸エステル	3	300	Day 308～継続
ユベラ軟膏	トコフェロール・ビタミン A 油	適宜	適量	Day 308～Day 364
ラシックス錠 20mg	フロセミド	1	20	Day 348～Day 364

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬投与前より鼡径ヘルニアは確認されており、時間的な相関関係から因果関係は否定できる。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	鼡径ヘルニア	Day 81	回復	109	軽度	重篤	否定できる	無
2	関節痛	Day 280	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無
3	凍瘡	Day 294	回復	71	軽度	非重篤	否定できる	無
4	浮腫	Day 336	未回復	.	軽度	非重篤	否定できない	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／3.64 年
既往歴：慢性気管支炎
合併症：潰瘍性大腸炎、不眠症、変形性脊椎症（腰椎症）、変形性脊椎症（頚椎症）、嵌入爪
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：気胸／気胸

【経過】

Day 1　治験薬服薬開始。

Day 22　被験者より「気胸になって他院に入院した」と電話連絡がある
詳細については情報提供依頼中。

Day 39　術後経過良好にて他院退院となる旨連絡を受ける。

Day 42　当院来院。安全性確認のため診察行う。治験継続。

Day 46　入院先の病院より診療情報提供書あり。

- Day 22 胸腔ドレーン挿入、持続吸引開始。
- Day 25 保存的には軽快しないため VATS 行う。
- Day 31 経過をみるも改善せず開胸再手術を行う。
- Day 35 胸腔ドレーン抜去。
- Day 39 経過良好にて退院する。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	400	治験開始前～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	3	治験開始前～継続
エクセグラン散 20%	ゾニサミド	1	50	治験開始前～Day 174
ゾニサミド散 20%	ゾニサミド	1	50	Day 175～Day 364
ベルソムラ錠 15mg	スボレキサント	1	15	治験開始前～Day 225
リボトリール錠 0.5mg	クロナゼパム	3	1.25	治験開始前～継続

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
イムラン 50 mg	アザチオプリン	1	50	治験開始前～Day 92
ペンタサ顆粒	メサラジン	1	1 包	治験開始前～継続
キシロカイン注 1%	リドカイン	1	10 ml	Day 22～Day 22
ペンタジン注 15mg	ペンタゾシン	頓用	15	Day 22～Day 22
アタラックス P25 mg	ヒドロキシジンパモ酸塩	頓用	25	Day 22～Day 22
ロキソプロフェン（60）	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 22～Day 23
セフトリアキソン静注用 1g	セフトリアキソンナトリウム水和物	1	1000	Day 22～Day 27
ボルタレン（25）	ジクロフェナクナトリウム	頓用	25	Day 24～Day 25
ペンタジン注 15mg	ペンタゾシン	頓用	.	Day 25～Day 25
アタラックス P25 mg	ヒドロキシジンパモ酸塩	頓用	25	Day 25～Day 25
グリセリン浣腸 60	グリセリン	1	60 ml	Day 25～Day 25
ビカーボン輸液 500ml	重炭酸リンゲル液（１）	2	1000 ml	Day 25～Day 25
ビーフリード輸液 500ml	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（４）	2	1000 ml	Day 25～Day 25
フェンタニル注射液 0.1mg	フェンタニルクエン酸塩	2	0.2	Day 25～Day 25
アルチバ静注用	レミフェンタニル塩酸塩	1	2	Day 25～Day 25
ビカーボン輸液 500ml	重炭酸リンゲル液（１）	1	500 ml	Day 26～Day 26
ビーフリード輸液 500ml	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（４）	1	500 ml	Day 26～Day 26
ロキソプロフェン（60）	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 26～Day 30
グリセリン浣腸 60	グリセリン	1	60 ml	Day 31～Day 31
セフトリアキソン静注用 1g	セフトリアキソンナトリウム水和物	1	1000	Day 31～Day 31
ビカーボン輸液 500ml	重炭酸リンゲル液（１）	2	1000 ml	Day 31～Day 31
ビーフリード輸液 500ml	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（４）	2	1000 ml	Day 31～Day 31
フェンタニル注射液 0.1mg	フェンタニルクエン酸塩	1	0.1	Day 31～Day 31
モルヒネ塩酸塩注 10mg	モルヒネ塩酸塩水和物	1	10	Day 31～Day 31
0.2%アナペイン注	ロピバカイン塩酸塩水和物	1	250 ml	Day 31～Day 31
ペンタジン注 15mg	ペンタゾシン	頓用	15	Day 31～Day 32
アセリオ注 1000mg	アセトアミノフェン	頓用	1000	Day 31～Day 32
アタラックス P25 mg	ヒドロキシジンパモ酸塩	頓用		Day 32～Day 32
ボンフェナク坐剤 50mg	ジクロフェナクナトリウム	頓用	50	Day 32～Day 32
セフトリアキソン静注用 1g	セフトリアキソンナトリウム水和物	1	2000	Day 32～Day 34
ボンフェナク坐剤 25mg	ジクロフェナクナトリウム	頓用	25	Day 33～Day 33
ボルタレン（25）	ジクロフェナクナトリウム	頓用	25	Day 33～Day 39
PL 配合顆粒	非ピリン系感冒剤（４）	3	3 g	Day 70～Day 73
アストミン錠 10 mg	ジメモルファンリン酸塩	3	30	Day 70～Day 73
ムコダイン錠 500 mg	カルボシステイン	3	1500	Day 73～Day 79
ペロリック錠 10mg	ドンペリドン	1	10	Day 129～Day 131
ラックビー微粒 N1%	ビフィズス菌製剤（４）	3	3 包	Day 129～Day 131
ファモチジン細粒 2%「サワイ」	ファモチジン	3	3 包	Day 129～Day 131
リンデロン VG ローション	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩	2	適量	Day 161～Day 224
ネリゾナ軟膏 01%	ジフルコルトロン吉草酸エステル	2	適量	Day 182～Day 196
ニゾラールクリーム 2%	ケトコナゾール	2	適量	Day 182～Day 196
ロコイドクリーム 0.1%	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	2	適量	Day 182～Day 196
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	ヘパリン類似物質	2	適量	Day 182～Day 308
マイザー軟膏 0.05%	ジフルプレドナート	2	適量	Day 196～Day 224
カルボシステイン錠	カルボシステイン	3	1500	Day 203～Day 211
ネリゾナ軟膏 0.1%	ジフルコルトロン吉草酸エステル	2	適量	Day 224～Day 308
ザイザル錠 5mg	レボセチリジン塩酸塩	1	5	Day 252～Day 308
リンデロン VG ローション 10ml	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩	2	適量	Day 252～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
因果関係なし。
既往歴にも気胸があるため治験薬との因果関係はないと考えられる

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	気胸	Day 22	回復	18	軽度	重篤	否定できる	無
2	鼻咽頭炎	Day 70	回復	11	軽度	非重篤	否定できる	無
3	汎血球減少症	Day 84	回復	113	中等度	非重篤	否定できる	無
4	胃腸炎	Day 129	回復	3	軽度	非重篤	否定できる	無
5	皮脂欠乏性湿疹	Day 161	回復	148	軽度	非重篤	否定できる	無
6	脂漏性皮膚炎	Day 161	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無
7	慢性副鼻腔炎	Day 203	回復	50	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／12.24 年
既往歴：なし
合併症：睡眠時無呼吸症候群、高脂血症、白内障
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（266 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺炎／肺炎
脳梗塞／脳梗塞

【経過】

Day -122	治験参加の同意取得。
Day 1	治験薬 ME2125 錠 50mg 開始する。
Day 29	治験薬 ME2125 錠 100mg へ増量となる。
Day 266	昨日までいつも通りだったが、起床持より話しをしなくなり、食事を飲み込まなくなった。当院受診し、脳梗塞と診断されそのまま入院となる。禁食の指示あり。 治験薬、抗パーキンソン病薬の内服管理ができないため点滴治療へと切り替わる。
Day 267	治験中止基準に該当するため治験中止となる。
Day 270	治験中止 visit 実施。
Day 293	嚥下機能訓練開始。
Day 305	車椅子の移乗も見守りで可能。ADL 拡大してきている。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	6	600	治験開始前～Day 266
ドプス OD 錠 100mg	ドロキシドパ	3	300	治験開始前～Day 266
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	40	治験開始前～Day 266
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	1.5	治験開始前～Day 266
ミラペックス LA 錠 0.375mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	0.75	治験開始前～Day 266
プラバスタチン Na 塩酸 5mg「タナベ」	プラバスタチンナトリウム	1	10	Day -1～Day 181
インフルエンザ HA ワクチン「ビケン HA」	インフルエンザ HA ワクチン	1	0.5 ml	Day 112～Day 112
アスベリン錠 20 mg	チペピジンヒベンズ酸塩	3	60	Day 175～Day 188
ムコサール錠 15 mg	アンブロキソール塩酸塩	3	45	Day 175～Day 193
ソルデム 3A 輸液 500ml	維持液（3）	1	500 ml	Day 175～Day 176
セフトリアキソン Na 静注用 1g	セフトリアキソンナトリウム水和物	1	1g	Day 175～Day 179
ラシックス注射液 20 mg	フロセミド	1	10	Day 175～Day 175
アスベリン錠 20mg	チペピジンヒベンズ酸塩	3	60	Day 189～Day 193
アスベリン錠 20 mg	チペピジンヒベンズ酸塩	3	60	Day 196～Day 210
ムコサール錠 15 mg	アンブロキソール塩酸塩	3	45	Day 196～Day 210
アスベリン錠 20mg	チペピジンヒベンズ酸塩	3	60	Day 224～Day 251
ムコサール錠 15mg	アンブロキソール塩酸塩	3	45	Day 224～Day 251

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ドパストン静注用 25mg	レボドパ	1	50	Day 266～Day 272
ノバスタン HI 注射液 10mg	アルガトロバン水和物	1	20	Day 266～Day 266
ラクテック注 500ml	乳酸リンゲル液	1	500 ml	Day 266～Day 267
ラニチジン注射液 50mg	ラニチジン塩酸塩	1	50	Day 266～Day 272
ソルデム 3A 輸液 500ml	維持液（3）	1	500 ml	Day 266～Day 272
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	18	Day 267～継続
ノバスタン HI 注射液 10mg	アルガトロバン水和物	2	40	Day 267～Day 268
ヘパリン類似物質ローション 0.3%「ニプロ」	ヘパリン類似物質	2～3 回/日	適量	Day 267～継続
ノバスタン HI 注射液 10mg	アルガトロバン水和物	1	10	Day 269～Day 272
クロピドグレル錠 75mg「SANIK」	クロピドグレル硫酸塩	1	75	Day 273～継続
ウリトス OD 錠 0.1mg	イミダフェナシン	2	0.2	治験開始前～Day 266
メバロチン錠 5mg	プラバスタチンナトリウム	1	10	治験開始前～Day -2
センノサイド錠 12mg	センノシド	1	24	治験開始前～Day 266
マグミット錠 500mg	酸化マグネシウム	3	1500	治験開始前～Day 266
プロラノン点眼液 0.1%	プラノプロフェン	2	適量	治験開始前～継続
トブラシン点眼液 0.3%	トブラマイシン	適宜	適量	治験開始前～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
今回、頭部 MRA にて閉塞から狭窄部位が確認され、脳血栓症を新たに発症したものと考えられるが、治験薬の薬理作用を鑑みて治験薬との因果関係はないと考えられる。
嚥下訓練も始まり、リハビリ実施にて ADL 拡大してきているため、経過は軽快に向かっている。
したがって、これ以上の追跡は不要と判断する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	上気道の炎症	Day 168	軽快	85	軽度	非重篤	否定できる	無
2	肺炎	Day 175	回復	14	軽度	重篤	否定できる	無
3	脳梗塞	Day 266	軽快	40	軽度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／14.44 年
既往歴：肺炎
合併症：良性前立腺肥大症
治験薬投与期間*：[redacted]～[redacted]（18 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：追跡不能）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：溺死／溺死

* 本被験者は服薬情報が不明のため、Visit 2 翌日より服薬を開始し、死亡当日まで服薬していたと仮定して算出した。

【経過】

Day -30	同意取得
Day 1	治験薬投与開始
Day 19	[redacted] [redacted] に死亡（Day 18 発見される）したとの[redacted]があり。担当ケアマネージャーに連絡をして、本人であることを確認する。

Day 36　担当ケアマネージャーに連絡し、[redacted]の記載内容以上の情報はないことを確認した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	4	400	治験開始前～Day 18
スタレボ配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	2	100	治験開始前～Day 18
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	1	50	治験開始前～Day 18
アーテン錠（2mg）	トリヘキシフェニジル塩酸塩	2	4	治験開始前～Day 18
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	20	治験開始前～Day 18
ドプス OD 錠 100mg	ドロキシドパ	3	300	治験開始前～Day 18
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	24.75	治験開始前～Day 18
トレリーフ OD 錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～Day 18
ユリーフ錠 4mg	シロドシン	1	4	治験開始前～Day 18
エネーボ配合経腸用液 250	経腸成分栄養剤（１０）	1	1 缶	治験開始前～Day 18
キンダベート軟膏 0.05%	クロベタゾン酪酸エステル	適宜		治験開始前～Day 18
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	ヘパリン類似物質	適宜		治験開始前～Day 18
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	60	Day 8～Day 9
ヒルドイドクリーム 0.3%	ヘパリン類似物質	適宜		Day 13～Day 18

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
夏期に海水浴を行うことが常態化していたとの情報が死後、知人より得られた。今回は不慮の事故と考えられるため、治験薬との因果関係はない。
当該被験者が死亡したことを確認した Day 19 にて治験中止と判断する。
剖検の有無については不明。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	発熱	Day 8	回復	2	軽度	非重篤	否定できる	無
2	溺死	Day 18	死亡	2	重度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／3.9 年
既往歴：なし
合併症：腰部脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、貧血、高血圧、頻尿、便秘、心房細動、心房粗動、脂質異常症、背部痛、不眠症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（180 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：悪性症候群／悪性症候群
急性腎不全／急性腎不全

【経過】
Day -29　同意説明文書にて同意取得。Visit 1 実施。
Day -1　ベースライン（Visit 2）実施。
Day 1　治験薬服薬開始。

Day 176　CRC へ介助が無いと動けなくなっていると被験者の家族より電話連絡あり。当日受診希望により 16:00 規定外来院。
Day 174 に散歩に出られ、途中で足が出にくくなり歩行できなくなった。
排便が悪く Day 175 ラキソベロン内用液 0.75%・テレミンソフト坐薬使用。Day 176 ラキソベロン使用、Day 176 未明に大量に排便した。
迅速血液検査、胸部・腹部レントゲン、心電図を実施。院内迅速血液検査 CK 2000 以上、GOT 275、GPT 49、LDHG 68、CRP 1.5、WBC 10400、Na 122、K 3.4 より悪性症候群と診断。1 日 1.5 L 以上の水分摂取、排便コントロール、テツクール徐放錠服薬中止を指導した。

Day 178　18:40 オフ症状により身体が動かせなくなったため 20:00 に服薬予定のネオドパストンを前倒しで 18:40 に服薬した。19:30 に多少の介助で立ち、歩行可能となった。

Day 179　介助が無ければ立てなく、歩けない状態。20:00 内服予定のネオドパストンを 18:00 時点で動きが悪ければ前倒しで服薬するよう指示する。19:00 時点で動きの回復が無く 1.5 錠を 1 回目の追加。20:00 時点でも回復が無かったので 2 回目の追加服用をした。

Day 180　Day 176 未明の排便から 11 時来院時点まで排便無し。Day 176 より身体の固さ、動きは極端に悪く、治験中止と判断。
院内迅速血液検査、胸部・腹部レントゲン、治験中止時検査を実施。
悪性症候群・腎不全により他院へ入院とした。

Day 197　Day 197 リハビリを目的として退院し、転院する旨報告を受ける。

Day 201　他院より紹介患者受診経過報告を受領した。
「入院直後に尿道バルーン留置、約 1600 ml の混濁尿を得、尿路感染症、腎後性腎不全を診断。尿閉の原因は泌尿器科対診し弛緩性神経因性膀胱と結論され、高度の Na 低下（Na 109 mEq/l）を認めたが AVP は測定範囲内であり、SIADH と診断。CK については 1784 U/l と低下傾向であり、SIADH による横紋筋融解症であろうと考えられる。これらは抗生剤、輸液調整にて改善された。神経内科への転科予定であったが、パーキンソン病自体のコントロールが良いと判断し、リハビリ目的とし、転院となった。」との内容を確認した。今後は、紹介先にも外来通院となる旨も確認した。

Day 285　リハビリ目的の転院先病院を退院。

Day 305　当院来院。追跡調査のための血液検査実施。

Day 309　血液検査結果より数値はすべて回復。これにて終報とする。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	450	治験開始前～Day 178
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	750	Day 179～Day 179
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	450	Day 180～継続
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	20	治験開始前～継続
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	36	治験開始前～継続
オパルモン錠 5μg	リマプロスト　アルファデクス	3	15 μg	治験開始前～継続
アンプラーグ錠 100mg	サルポグレラート塩酸塩	3	300	治験開始前～継続
プルゼニド錠 12mg	センノシド	1	36	治験開始前～継続
ナウゼリン錠 10	ドンペリドン	3	30	治験開始前～継続
ガスモチン錠 5mg	モサプリドクエン酸塩水和物	3	15	治験開始前～継続
ベネット錠 17.5mg	リセドロン酸ナトリウム水和物	1 回/1 週間	17.5	治験開始前～継続
ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「日医工」	ヘパリン類似物質	2	適量	治験開始前～継続
アズノール軟膏 0.033%	ジメチルイソプロピルアズレン	1	適量	治験開始前～継続
ネキシウムカプセル 20mg	エソメプラゾールマグネシウム水和物	1	20	治験開始前～継続
プレミネント配合錠 LD	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド	1	1 錠	治験開始前～継続
カルブロック錠 16mg	アゼルニジピン	1	16	治験開始前～継続
サンリズムカプセル 25mg	ピルシカイニド塩酸塩水和物	3	75	治験開始前～継続
イグザレルト錠 10mg	リバーロキサバン	1	10	治験開始前～継続
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	2	120	治験開始前～継続
ムコスタ錠 100mg	レバミピド	2	200	治験開始前～継続
クレストール錠 5mg	ロスバスタチンカルシウム	1	5	治験開始前～継続

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
マグラックス錠 500mg	酸化マグネシウム	2	2000	治験開始前～継続
ユリーフ錠 4mg	シロドシン	2	8	Day 25～Day 154
マイスリー5mg	ゾルピデム酒石酸塩	1	10	Day 50～継続
クラリスロマイシン錠 200 サワイ	クラリスロマイシン	2	400	Day 81～Day 85
テツクール徐放錠 100mg	乾燥硫酸鉄（1）	2	200	Day 110～Day 176
ジスロマック錠 250mg	アジスロマイシン水和物	1	500	Day 131～Day 133
カフコデ N 配合錠	ジプロフィリン・ジヒドロコデイン配合剤	3	3 錠	Day 131～Day 135
ムコソルバン錠 15mg	アンブロキソール塩酸塩	3	45	Day 131～Day 135
ラキソベロン内用液 0.75%	ピコスルファートナトリウム水和物	頓用	10 滴	Day 140～継続
ベタニス錠 50mg	ミラベグロン	1	50	Day 169～継続
テレミンソフト坐薬 10mg	ビサコジル	1	10	Day 175～Day 175

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

検査項目	基準値範囲	D -29	D -1	D 28	D 56	D 84	D 116	D 140	D 168	D 180	D 305
赤血球数（RBC）	427-570 ($\times10^4$/μL)	416	403	366	368	372	385	406	393	341	448
白血球数（WBC）	3900-9800 (/μL)	9700	6200	7900	11300	8400	8100	8400	7400	18100	6000
好中球	40.0-74.0 (%)	67.1	65.6	73.2	75.0	71.1	72.3	71.6	66.5	93.3	74.1
リンパ球	18.0-59.0 (%)	24.0	23.0	16.6	17.4	20.4	18.1	18.3	20.6	2.9	17.6
単球	0.0-8.0 (%)	5.3	7.1	6.2	3.6	4.8	4.7	5.7	6.9	3.0	4.9
好酸球	0.0-6.0 (%)	2.9	3.7	3.4	3.6	3.2	4.0	3.7	5.2	0.7	2.7
好塩基球	0.0-2.0 (%)	0.7	0.6	0.6	0.4	0.5	0.9	0.7	0.8	0.1	0.7
血色素量（Hb）	13.5-17.6 (g/dL)	12.5	11.8	10.7	10.8	10.8	11.1	11.9	11.9	10.2	12.5
血小板数	13.1-36.2 ($\times10^4$/μL)	26.8	28.4	25.3	32.6	26.7	29.3	28.5	30.2	23.8	33.8
ヘマトクリット値（Ht）	39.8-51.8 (%)	38.0	36.5	33.7	33.7	33.6	34.1	35.9	35.6	30.9	38.8
AST（GOT）	10-40 (U/L)	21	23	19	18	21	26	26	25	80	14
ALT（GPT）	5-40 (U/L)	31	24	26	17	21	32	29	23	55	12
ALP	115-359 (U/L)	297	358	281	389	295	352	376	350	287	418
LD（LDH）	115-245 (U/L)	179	182	157	165	171	174	170	155	630	148
γ-GTP	≤70 (U/L)	25	25	21	21	22	24	25	24	26	15
総蛋白（TP）	6.7-8.3 (g/dL)	6.8	7.2	6.4	6.6	6.7	6.7	6.8	6.5	5.4	7.0
総ビリルビン	0.3-1.2 (mg/dL)	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.8	0.3
総コレステロール	150-219 (mg/dL)	148	132	122	121	132	135	129	125	96	182
トリグリセライド	50-149 (mg/dL)	105	214	107	122	133	103	137	196	56	105
尿素窒素	8.0-22.0 (mg/dL)	22.1	16.7	21.6	20.9	16.8	17.6	14.0	16.1	36.0	8.5
クレアチニン	0.61-1.04 (mg/dL)	1.18	0.94	0.99	1.03	1.01	0.92	0.88	0.79	3.29	0.61
CK（CPK）	62-287 (U/L)	117	145	164	124	130	131	152	286	1809	78
ナトリウム（Na）	136-147 (mEq/L)	136	136	136	135	135	131	128	129	114	136
カリウム（K）	3.6-5.0 (mEq/L)	4.4	4.4	3.9	4.3	3.7	4.2	4.3	4.2	4.0	4.2
クロール（Cl）	98-109 (mEq/L)	97	98	98	97	98	96	93	94	76	102
糖定性	(-)-(+-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
蛋白定性	(-)-(+-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
ウロビリノーゲン定性	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)		(+-)

D = Day

【治験担当医師のコメント】

テツクール徐放錠服薬による便秘の悪化によりレボドパの吸収障害を引き起こし、院内迅速血液検査の結果、CPK2000 以上より悪性症候群と診断した。

Day 180 の院内迅速血液検査クレアチニン 3.4 という数値より悪性症候群に伴う高ミオグロビン血症を有する急性腎不全と本事象を診断した。

本事象は、合併症等の悪化やその影響により発生したものと考えられるため、治験薬との因果関係は無いと考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	転倒	Day 79	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
2	創傷	Day 79	回復	14	中等度	非重篤	否定できる	無
3	便秘	Day 111	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無
4	鼻咽頭炎	Day 129	回復	19	軽度	非重篤	否定できる	無
5	悪性症候群	Day 176	回復	134	中等度	重篤	否定できる	無
6	急性腎不全	Day 180	回復	130	重度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／5.54 年
既往歴：なし
合併症：背部痛、骨粗鬆症、湿疹、胃食道逆流性疾患、静脈瘤
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右上腕骨外科頚骨折／上腕骨骨折

【経過】

Day -50	同意説明文書にて同意取得。
Day -29	Visit 1 実施。
Day -1	ベースライン（Visit 2）実施。
Day 1	治験薬服薬開始。
Day 143	CRC へ転倒により上腕にヒビが入ったとの被験者の家族より電話連絡あり。当日他院を受診したが、担当医不在の為上腕の固定のみ行い帰宅。痛み止めは当院にて処方されているロキソニンを使用していた。
Day 144	他院へ再度受診。Day 153 入院。Day 154 手術を行う旨被験者の家族、他院の相談窓口より報告を受ける。
Day 153	CRC へ被験者の家族より被験者が入院したとの連絡を受ける。
Day 159	CRC へ被験者の家族より被験者が退院したとの連絡を受ける。外来にてリハビリを継続する為軽快と判断する。
Day 312	CRC へ被験者の家族より Day 310 に定期診察を終了したとの報告を受ける。今後、診察・手術の予定無し。Day 310 付で回復と判断する。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	4	400	治験開始前～Day 364
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	400	治験開始前～Day 364
ペルマックス錠 250μg	ペルゴリドメシル酸塩	2	1.25	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 9mg	ロチゴチン	1	18	治験開始前～Day 364
モサプリドクエン酸塩錠 5mg「サワイ」	モサプリドクエン酸塩水和物	4	20	治験開始前～Day -1
ドンペリドン錠 10mg「サワイ」	ドンペリドン	4	40	治験開始前～継続
パントシン錠 100	パンテチン	3	400	治験開始前～継続
パリエット錠 5mg	ラベプラゾールナトリウム	1	5	治験開始前～継続
ヨーデル S 糖衣錠―80	センナエキス	1	160	治験開始前～継続
ベルソムラ錠 15mg	スボレキサント	1	15	治験開始前～継続
セチロ配合錠	ダイオウ・センナ配合剤	頓用	4 錠	治験開始前～継続
ゾルピデム酒石酸塩 OD 錠 10mg「サワイ」	ゾルピデム酒石酸塩	1	10	治験開始前～継続
ロキソニンパップ 100mg 10cm×14cm	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	200	治験開始前～Day 142
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	治験開始前～Day 142

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
エビスタ錠 60mg	ラロキシフェン塩酸塩	1	60	治験開始前～継続
デルモベート軟膏 0.05%	クロベタゾールプロピオン酸エステル	1	適量	治験開始前～継続
ガストロゼピン錠 25mg	ピレンゼピン塩酸塩水和物	3	75	治験開始前～継続
アリセプト D 錠 3mg	ドネペジル塩酸塩	1	3	Day 57～継続
ツムラ麻子仁丸エキス顆粒	麻子仁丸	3	7500	Day 140～Day 195
ロキソニンパップ 100mg 10cm×14cm	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	200	Day 143～Day 159
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 143～Day 159
プロポフォール 1%静注 20ml「マルイシ」	プロポフォール	1	1 管	Day 154～Day 154
アセリオ静注液 1000mg	アセトアミノフェン	1	1 V	Day 154～Day 154
セボフレン吸入麻酔薬	セボフルラン	1	60 ml	Day 154～Day 154
レバミピド錠 100mg「NS」	レバミピド	3	300	Day 160～Day 166
ロキソプロフェン Na 錠 60mg「日新」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3	180	Day 160～Day 166
ロキソニンパップ 100mg 10cm×14cm	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	200	Day 167～Day 310
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 167～Day 310
ベシケア OD 錠 5mg	コハク酸ソリフェナシン	1	5	Day 224～継続
ビオスリー配合錠	酪酸菌配合剤	3	3 錠	Day 308～Day 335
ロキソニンパップ 100mg 10cm×14cm	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	200	Day 311～継続
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 311～継続
アズノール軟膏 0.033%	ジメチルイソプロピルアズレン	頓用	適量	Day 362～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
転倒が原因による骨折の為治験薬との因果関係無し。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	転倒	Day 143	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
2	上腕骨骨折	Day 143	回復	168	重度	重篤	否定できる	無
3	水疱	Day 189	回復	36	軽度	非重篤	否定できる	無
4	水疱	Day 362	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／4.75 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、変形性関節症、変形性脊椎症、白内障、アレルギー性鼻炎、回転性めまい、眼乾燥、胆石症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：胆石の悪化／胆石症

【経過】

Day -29	同意説明文書にて同意取得。Visit 1 実施。
Day -1	ベースライン（Visit 2）実施。
Day 1	治験薬服薬開始。
Day 269	胆石除去の手術のため他院に入院。
Day 280	CRC へ被験者より Day 279 に退院したとの連絡を受ける。 Day 279 退院をもって回復と判断する。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～Day 364
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	1	100	Day 311～Day 311
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	1	100	Day 313～Day 314
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	1	100	Day 316～Day 316
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	1.5	治験開始前～継続
エクセグラン錠 100mg	ゾニサミド	1	25	治験開始前～Day 364
アムロジピン OD 錠 2.5mg「トーワ」	アムロジピンベシル酸塩	1	2.5	治験開始前～Day 196
ドンペリドン錠 10mg「サワイ」	ドンペリドン	1	10	治験開始前～Day 364
ヒアレイン点眼液 0.1%	ヒアルロン酸ナトリウム	適宜	1 滴	治験開始前～継続
カリーユニ点眼液 0.005%	ピレノキシン	3	1～2 滴	治験開始前～継続
モンテルカスト錠 10mg「タナベ」	モンテルカストナトリウム	1	10	Day 140～Day 168
ヘパリン類似物質外用泡状スプレー0.3%「ニットー」	ヘパリン類似物質	頓用	適量	Day 140～Day 224
セフメタゾン静注用 1g	セフメタゾールナトリウム	2	2000	Day 270～Day 271
プリンペラン注射液 10mg	塩酸メトクロプラミド	1	10	Day 270～Day 270
1%ディプリバン注	プロポフォール	1	110	Day 270～Day 270
ベクロニウム静注用 10mg「F」	ベクロニウム臭化物	1	6	Day 270～Day 270
ワゴスチグミン注 0.5mg	ネオスチグミンメチル硫酸塩	1	0.5	Day 270～Day 270
アナペイン注 10mg/mL	ロピバカイン塩酸塩水和物	1	282 ml	Day 270～Day 270
硫酸アトロピン「ホエイ」	アトロピン硫酸塩水和物	1	1	Day 270～Day 270
フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩	適宜	適量	Day 270～Day 273
ワゴスチグミン注 2mg	ネオスチグミンメチル硫酸塩	1	2	Day 270～Day 270

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験参加前より認められていた胆石の自然経過による悪化である為、因果関係無し。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	胆石症	Day 269	回復	11	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／1.98 年
既往歴：なし
合併症：不眠症、狭心症、メニエール病、十二指腸潰瘍、便秘、良性前立腺肥大症、季節性アレルギー、慢性肝炎、アレルギー性気管支炎
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（371 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：左膝特発性骨壊死／骨壊死

【経過】

Day -57	同意取得。
Day 1	治験薬（1 日 50 mg）投与開始。
Day 29	治験薬増量（1 日 100 mg）。
Day 224	治験薬投与 32 週（Visit 10）来院。2 週間前から左膝痛があったため、整形外科を受診し、

変形性膝関節症を指摘されたことを聴取。
Day 242　入院先の薬剤師より、左膝特発性骨壊死のため入院した旨を聴取。治験薬は継続中。
Day 294　家庭の都合で一時退院。
Day 315　手術のため再入院。
Day 322　単顆人口関節置換術施行。
マーカイン注脊麻用 0.5%等比重（Day 322）腰椎麻酔
セレコックス錠 100 mg（Day 323～）術後疼痛
ポタコール R 輸液（Day 322）補液
セファメジン α 注射用 1 g（Day 322～Day 326）
KN3 号輸液（Day 322～Day 326）補液
Day 343　治験薬投与 48 週（Visit 14）来院。Day 294 以降の経過を聴取。Day 346 退院予定。
Day 346　軽快退院。
Day 371　治験薬投与 52 週（Visit 15）来院。本日をもって治験終了。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	40	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	50	治験開始前～継続
ラタノプロスト PF 点眼液 0.005%	ラタノプロスト	1	1 滴	治験開始前～継続
ヒアレイン点眼液 0.1%	ヒアルロン酸ナトリウム	3	1 滴	治験開始前～継続
パタノール点眼液 0.1%	オロパタジン塩酸塩	4	1 滴	治験開始前～継続
アデホスコーワ顆粒 10%	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物	3	3000	治験開始前～継続
グロリアミン配合顆粒	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L－グルタミン	3	1500	治験開始前～継続
ザンタック錠 150	ラニチジン塩酸塩	2	300	治験開始前～継続
アモバン錠 7.5mg	ゾピクロン	1	1	治験開始前～Day 140
バイアスピリン錠	アスピリン	1	100	治験開始前～Day 319
ヨーデル S 糖衣錠 80mg	センナエキス	1	160	治験開始前～継続
ナフトピジル OD 錠 25mg「杏林」	ナフトピジル	2	50	治験開始前～継続
ツムラ清心蓮子飲エキス顆粒（医療用）	清心蓮子飲	2	5000	治験開始前～継続
ヒシファーゲン配合静注シリンジ 20ml	グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L－システイン配合剤	1	20 ml	治験開始前～継続
インタール点鼻液 2%	クロモグリク酸ナトリウム	適宜	適量	Day -15～Day 14
タリオン OD 錠 10mg	ベポタスチンベシル酸塩	2	20	Day 140～Day 153
アストミン錠 10mg	ジメモルファンリン酸塩	3	30	Day 140～Day 153
ゾピクロン錠 7.5mg「サワイ」	ゾピクロン	1	7.5	Day 141～継続
タリオン OD 錠 10mg	ベポタスチンベシル酸塩	2	20	Day 168～Day 181
アストミン錠 10mg	ジメモルファンリン酸塩	適宜	適量	Day 168～Day 181
タリオン OD 錠 10mg	ベポタスチンベシル酸塩	2	20	Day 196～継続
アストミン錠 10mg	ジメモルファンリン酸塩	3	30	Day 196～Day 251
ロキソニンテープ 50mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	50	Day 201～Day 273
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3	180	Day 201～Day 341
レバピミド錠 100mg	レバミピド	3	300	Day 201～Day 341
セルタッチパップ 70	フェルビナク	適宜	適量	Day 201～Day 229
アルツディスポ関節注 25mg	ヒアルロン酸ナトリウム	1 回/週	2.5 ml/回	Day 201～Day 309
インドメタシンパップ 70mg「日医工」	インドメタシン	適宜	適量	Day 242～Day 310
マーカイン注脊麻用 0.5%等比重	ブピバカイン塩酸塩水和物	1	2.4 ml	Day 322～Day 322
ポタコール R 輸液	乳酸リンゲル液（マルトース加）	1	500 ml	Day 322～Day 322
セファメジン α 注射用 1g	セファゾリンナトリウム	1	1000	Day 322～Day 326
KN3 号輸液 500ml	維持液（6）	1	500 ml	Day 322～Day 326
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	2	400	Day 323～継続
バイアスピリン錠 100mg	アスピリン	1	100	Day 326～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
加齢に伴う偶発的な事象であるため、治験薬との因果関係は否定できる。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	骨壊死	Day 201	軽快	171	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／17.1 年
既往歴：イレウス
合併症：貧血
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（308 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：S 状結腸捻転／腸の軸捻転
S 状結腸捻転イレウス／イレウス
イレウス／イレウス

【経過】

Day -29	同意取得。
Day 1	治験薬内服開始。
Day 97	便秘症状の悪化を訴え来院。点滴と、慢性便秘症治療薬を処方され帰宅。
Day 98	腹部の強い張りを訴え来院。診察の結果イレウスと診断され、同日より入院開始。 経鼻チューブ挿入のため治験薬は休薬となった。 絶飲食のため持続点滴開始。
Day 99	他院に転院。以前、同院にて S 状結腸捻転イレウスの治療を受けていたとのこと。 転院先での処置（ファイバー）にて捻転は解消された。
Day 102	午後退院。
Day 103	朝より治験薬の服用再開。
Day 112	Visit 6 実施のため被験者来院。担当医が診察し、転帰「回復」との判断。事象名は他院での診察結果を受け、「S 状結腸捻転」に変更とする。
Day 188	介護者不在により、当病院にレスパイト入院開始。
Day 221	被験者より腹痛の訴えあり。当直医師より「イレウス疑い」と判断され、夕方頃他院に転送。
Day 222	他院にて「S 状結腸捻転イレウス」との診断を受け、捻転整復術施行。また、整復術施行後被験者の症状が安定していることを TEL にて確認。転帰「軽快」とする。
Day 225	経過観察の上、他院担当医より「回復」と判断され被験者退院。同日より当病院でのレスパイト入院が再開された。
Day 240	継続した便秘を認めたため腹部 X 線を撮影し、イレウスが確認された。
Day 241	医師より絶食指示が出され、持続点滴開始。併用薬及び治験薬は継続。
Day 246	絶食指示は解除され、経過観察中。
Day 308	本 AE 発現により今後も長期間の入院が予定されており、症状日誌の適切な記載は見込めないため本日付けで治験中止と判断した。また、イレウスに対し継続した加療を要するが症状自体はコントロール出来ていることから、転帰「軽快」とする。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパゾール配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	4	400	治験開始前～Day 98
ドパストン静注 25mg	レボドパ	1	25	Day 99～Day 99
ネオドパゾール配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	4	400	Day 100～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	治験開始前～Day 98
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	Day 100～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	100	治験開始前～Day 98
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	100	Day 100～継続
ニュープロパッチ 9mg	ロチゴチン	1	9	治験開始前～継続
センノサイド錠 12mg	センノシド	1	12	治験開始前～Day 96
MS 温シップ「タイホウ」	パップ剤（4－12）	1	20 g	治験開始前～Day -2
ウレパールクリーム 10%	尿素	適宜	適量	治験開始前～Day 246
ロキソプロフェンナトリウムテープ 50mg「タイホウ」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	50	Day -1～継続
ラクテック G 輸液	乳酸リンゲル液（ソルビトール加）	1	500 ml	Day 97～Day 98
パンテニール注 100mg	パンテノール	1	100	Day 97～Day 98
アミティーザカプセル 24μg	ルビプロストン	2	0.048	Day 97～継続
エリーテン注	塩酸メトクロプラミド	1	10	Day 98～Day 99
セファゾリン Na 点滴静注用 1g バッグ「オーツカ」	セファゾリンナトリウム	1	1000	Day 98～Day 98
KN3 号輸液	維持液（6）	1	500 ml	Day 98～Day 99
ケンエーG 浣腸液 50%60ml	グリセリン		頓用、60 ml	Day 98～Day 112
アリナミン F50 注	フルスルチアミン塩酸塩	1	50	Day 99～Day 99
パンテニール注 100mg	パンテノール	2	200	Day 99～Day 101
ラクテック G 輸液（500mL 袋）	乳酸リンゲル液（ソルビトール加）	2	1 L	Day 99～Day 101
ケンエーG 浣腸液 50%60ml	グリセリン	頓用	60 ml	Day 113～継続
ウレパールクリーム 10%	尿素	適宜	適量	Day 202～Day 246
ロキソプロフェンナトリウムテープ 50mg「タイホウ」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	適宜	適量	Day 205～Day 345
センノサイド錠 12mg	センノシド	頓用	24	Day 212～継続
白色ワセリン	白色ワセリン	適宜	適量	Day 218～継続
スルペラゾン静注用 1g	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム	1	1000	Day 240～Day 240
パンテニール注 100mg	パンテノール	1	100	Day 240～Day 244
ラクテック G 輸液(500ml 袋)	乳酸リンゲル液（ソルビトール加）	1	500 ml	Day 240～Day 244
スルペラゾン静注用 1g	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム	2	2000	Day 241～Day 244
KN3 号輸液(500ml 袋)	維持液（6）	1	500 ml	Day 241～Day 244
塩酸ピレンゼピン静注用 10mg	ピレンゼピン塩酸塩水和物	1	10	Day 241～Day 244
プロペト	白色ワセリン	頓用	適量	Day 244～Day 244
パンテニール注 100mg	パンテノール	2	200	Day 245～Day 255
ラクテック G 輸液(500ml 袋)	乳酸リンゲル液（ソルビトール加）	2	1000 ml	Day 245～Day 247
KN3 号輸液(500ml 袋)	維持液（6）	2	1 L	Day 245～Day 247
セファゾリン Na 点滴静注用 1g	セファゾリンナトリウム	2	2000	Day 245～Day 251
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	3	990	Day 247～継続
ヨーピス内用液 0.75%(10ml)	ピコスルファートナトリウム水和物	1	適量	Day 247～継続
ラクテック G 輸液	乳酸リンゲル液（ソルビトール加）	1	500 ml	Day 248～Day 255
KN3 号輸液(500ml 袋)	維持液（6）	1	500 ml	Day 248～Day 255
カルボシステイン錠 250mg「テバ」	カルボシステイン	3	750	Day 286～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

なし

【治験担当医師のコメント】

（腸の軸捻転）

S 状結腸捻転イレウスの既往があり、完治した際に担当医より再発を懸念されていたことから、治験薬との因果関係は否定できると考える。

（イレウス）

昨年 11 月に S 状結腸捻転イレウス、本年 5 月に S 状結腸捻転を発症している。本事象は習慣性が認められる疾患であるため、治験薬との因果関係は否定できると考える。
（イレウス）
昨年 11 月に S 状結腸捻転イレウス、本年 5 月に S 状結腸捻転、9 月に S 状結腸捻転イレウスを発症している。本事象は習慣性が認められる疾患であるため、治験薬との因果関係は否定できると考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	腸の軸捻転	Day 97	回復	16	重度	重篤	否定できる	無
2	四肢痛	Day 202	軽快	144	軽度	非重篤	否定できる	無
3	イレウス	Day 221	回復	5	重度	重篤	否定できる	無
4	イレウス	Day 240	軽快	69	中等度	重篤	否定できる	有
5	陰茎損傷	Day 244	回復	4	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／5.05 年
既往歴：なし
合併症：貧血
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：上気道炎／上気道の炎症
右膝蓋骨骨折／膝蓋骨骨折

【経過】

Day 1	治験薬服薬開始。
Day 40	発熱のため夜間に当該施設受診。当直医が診察し、水溶性鼻汁および 38～39°C の発熱を認め同日より入院。抗菌薬の点滴開始
Day 41	血液検査　CRP：1.35、胸部 CT：肺炎なし。
Day 42	症状の回復を認め、退院。
Day 280	Visit 12 来院時、車から下車する際に転倒し右膝を打撲したが、痛みも軽く歩行可能であったため通常通り Visit を実施した。 夕方頃、被験者より膝の痛みが強くなってきたため再度受診したいとの連絡あり。当院にてレントゲンを撮像した結果、膝蓋骨の骨折が確認され、そのまま入院となった。
Day 282	手術を行うため他院に転院。
Day 286	Day 283 に手術を実施し、手術の傷が回復するまでは入院が継続することを転院先より確認した。
Day 300	本日他院での治療が終了し、転帰「軽快」と判断する。骨折に対するリハビリテーションの実施が必要であるため、本日より当院に転院となった。
Day 323	経過は良好。自宅での生活が可能であると判断し、本日退院。同日付けで転帰「回復」と判断した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 9mg	ロチゴチン	1	9	治験開始前～継続
センノサイド錠 12mg	センノシド	1	24	治験開始前～継続
MS 温シップ「タイホウ」	パップ剤（4－12）	1	20 g	治験開始前～継続

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
スルペラゾン静注用 1g	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム	1	1000	Day 40～Day 40
KN3 号輸液	維持液（6）	1	500 ml	Day 41～Day 42
スルペラゾン静注用 1g	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム	2	2000	Day 41～Day 41
スルペラゾン静注用 1g	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム	1	1000	Day 42～Day 42
ベタニス錠 25mg	ミラベグロン	1	25	Day 224～継続
セファゾリン Na 点滴静注用 1g バッグ	セファゾリンナトリウム	適宜	1000	Day 283～Day 285
マーカイン注脊麻用 0.5%	ブピバカイン塩酸塩水和物	1	4 ml	Day 283～Day 283
プリンペラン注射液 10mg	塩酸メトクロプラミド	適宜	10	Day 283～Day 285
フィジオ 140 輸液	酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）（2－2）	適宜	500 ml	Day 283～Day 285
パントール注射液 100mg	パンテノール	適宜	100	Day 283～Day 285
ラクテック G 輸液	乳酸リンゲル液（ソルビトール加）	適宜	500 ml	Day 283～Day 285
エフェドリン塩酸塩注射液	エフェドリン塩酸塩	1	1 ml	Day 283～Day 283
ビーフリード輸液	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）		500 ml	Day 283～Day 285
イグザレルト錠 10mg	リバーロキサバン	1	10	Day 291～Day 293
イグザレルト錠 10mg	リバーロキサバン	2	20	Day 294～Day 307
テレミンソフト坐薬 10mg	ビサコジル	頓用	10	Day 301～Day 323

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
（上気道の炎症）
季節的な事象であると考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。

（膝蓋骨骨折）
膝蓋骨骨折の原因は転倒であり、転倒はパーキンソン病により以前から起こっていた事象であるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	上気道の炎症	Day 40	回復	3	中等度	重篤	否定できる	無
2	挫傷	Day 280	回復	21	軽度	非重篤	否定できる	無
3	膝蓋骨骨折	Day 280	回復	44	中等度	重篤	否定できる	無
4	四肢静脈血栓症	Day 291	回復	17	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／4.5 年
既往歴：脊椎圧迫骨折、頚椎骨折、腰椎骨折
合併症：高血圧、骨粗鬆症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（114 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：頚椎骨折／頚椎骨折

【経過】
Day 1　　治験薬服用開始。
Day 4　　入所施設内にて深夜に転倒し、頚椎を骨折。

Day 5　他院に入院。処置：鎮痛剤投与と首コルセットによる固定。
Day 28　首コルセット不要となり、転院可能との医師判断により当院に転院。
Day 29　MRI 実施。所見：C5 圧迫骨折。
Day 114　本 AE 発現により長期間入院しており、症状日誌の適切な記載は見込めないため、本日付けで治験中止と判断。
Day 118　中止時検査実施。
Day 120　リハビリの継続は必要であるが経過は順調であることから、本日他施設に入所。転帰「軽快」とする。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	治験開始前～継続
ミオナール錠 50mg	エペリゾン塩酸塩	2	100	治験開始前～継続
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	2	200	治験開始前～継続
ボナロン錠 35mg	アレンドロン酸ナトリウム水和物		35 mg/週	治験開始前～継続
アジルバ錠 20mg	アジルサルタン	1	20	治験開始前～継続
ヨーデル S 糖衣錠-80	センナエキス	1	160	治験開始前～継続
センノサイド錠 12mg	センノシド	1	24	Day 28～継続
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	3	990	Day 28～継続
ロキソプロフェン錠 60mg「EMEC」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	2	120	Day 30～継続
パテルテープ 20	ケトプロフェン	2	40	Day 51～継続
ティアバランス点眼液 0.1%	ヒアルロン酸ナトリウム	適宜	適量	Day 90～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
頚椎骨折の原因は転倒であり、転倒はパーキンソン病により以前から起こっていた事象であるため、治験薬との因果関係は否定できる。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	頚椎骨折	Day 4	軽快	117	中等度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／3.95 年
既往歴：なし
合併症：末梢性浮腫、緊張性膀胱、便秘
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（32 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：抗パーキンソン病薬の増量）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：パーキンソン病の増悪／パーキンソン病

【経過】
Day -50　同意日
Day -29　同意書手交・Visit 1 実施。改訂 Hoehn & Yahr　on 時：1.5、off 時：2
Day -1　Visit 2 実施、治験薬処方。改訂 Hoehn & Yahr　on 時：1.0、off 時：2
Day 1　治験薬内服開始
Day 22　被験者より CRC に電話あり、2～3 日前からオフ時間が延長及び症状（下肢の疼痛によ

る歩行障害）の強度が増していると訴えがあり、担当医が電話にて症状確認、次回受診日まで経過観察となる。

Day 24　被験者がオフ時間の延長及び症状の強度が増しているが改善されないため、来院され診察を希望される。Visit 3 の許容範囲であったため、Visit 3 を実施し、治験薬を 50 mg から 100 mg に増量した。近親者の死をトリガーとし、心身ストレスでオフ時間が延長したものと考えた。実施した UPDRS において 2 段階以上の変化があり、パーキンソン病の増悪を有害事象とした。
改訂 Hoehn&Yahr　on 時：3、off 時：4

Day 28　被験者より CRC に電話あり、オフ時間が延長及び症状の強度が改善されないと訴えあり、担当医が電話にて症状確認、治験薬増量後 4 日目であり経過観察となる。

Day 32　被験者より CRC に電話あり、オフ時間が延長及び症状の強度が増していると訴えあり、担当医が電話にて症状確認、レボドパ配合剤の増量が必要なため、治験中止と判断した。Day 33 より治験薬内服中止指示し、当日よりメネシット増量とした。

Day 38　治験中止時診察・検査実施。オフ時間が延長及び症状の強度が増している状態は変わらず、体幹偏奇あり、ビ・シフロールを中止し、ニューブロパッチに変更する。効果が得られない場合はリハビリ目的の入院を被験者へ提案した。
改訂 Hoehn & Yahr　on 時：3、off 時：4

Day 42　被験者より入院の希望あり。

Day 44　リハビリ及び精査・加療目的にて入院となった。トラムセット配合錠（頓服）内服追加。

Day 45　トラムセット配合錠　1 錠/回　3 回/日で内服追加。理学療法開始（2 回/週）

Day 46　DAT スキャン・頭部 MRI 実施、両側黒質線条体に異常所見なし、脳室の明らかな拡大認めず。腹部エコー実施、肝臓に嚢胞はあるも今回の増悪を説明できる所見はなし。

Day 47　胸部・腰部 MRI 実施、左下肢の疼痛を説明できる所見は指摘されず。

Day 50　腰椎穿刺実施、今回の増悪を説明できる結果はなし。レボドパ・カルビドパ水和物より、レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカポン配合錠（スタレボ）に変更　1 錠/回　5 回/日。

Day 54　リリカカプセル　内服追加

Day 60　リリカカプセル　内服増量

Day 67　精査の結果、今回の増悪を引き起こす検査結果はなく、内服調整を行い、オフ症状の時間短縮・強度の低下を認めたため、軽快退院となった。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠	レボドパ・カルビドパ水和物	4	400	治験開始前～Day 31
メネシット配合錠	レボドパ・カルビドパ水和物	5	500	Day 32～Day 45
パーキストン配合錠 100mg	レボドパ・カルビドパ水和物	5	500	Day 46～Day 49
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	5	500	Day 50～継続
ビ・シフロール錠 0.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	4	2	治験開始前～Day 38
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	20	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 4.5mg	ロチゴチン	1	4.5	Day 38～Day 40
ニュープロパッチ 9mg	ロチゴチン	1	9	Day 41～Day 46
ニュープロパッチ 4.5mg	ロチゴチン	1	9	Day 47～継続
ユベラ N カプセル 100mg	トコフェロールニコチン酸エステル	2	200	治験開始前～継続
ベシケア OD 錠 2.5mg	コハク酸ソリフェナシン	2	5	治験開始前～継続
メチコバール錠 500μg	メコバラミン	2	1	治験開始前～Day -1
メコバラミン錠 500「トーワ」	メコバラミン	2	1	Day 1～継続
25mg アリナミン F 糖衣錠	フルスルチアミン	2	50	治験開始前～Day -1
ツムラ桃核承気湯エキス顆粒（医療用）	桃核承気湯	3	7500	Day -1～継続
ベンフォチアミン錠 25mg「トーワ」	ベンフォチアミン	2	50	Day 1～継続
パテルテープ 20	ケトプロフェン	1	20	Day 24～継続
ロキソプロフェン錠 60mg「EMEC」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	60	Day 24～継続
ネキシウムカプセル 20mg	エソメプラゾールマグネシウム水和物	1	20	Day 24～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

なし

【治験担当医師のコメント】
各種検査を実施し、歩行障害を引き起こす他の疾患や、レボドパ配合剤の吸収に関わる疾患、パーキンソン病の増悪を引き起こす変化は、否定できた。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	パーキンソン病	Day 24	軽快	44	中等度	重篤	否定できない	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／4.3 年
既往歴：なし
合併症：白内障、不眠症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（114 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：化膿性脊椎炎／感染性脊椎炎

【経過】

Day -33	同意取得。病院内杖歩行、診察時左下肢振戦あり。
Day 1	治験薬 ME2125 錠 50 mg、1 日 1 回朝 1 錠投与開始。
Day 30	良く眠れて声も大きくなり、調子が良くなってきた。左下肢振戦時折あり。
Day 108	診察時寡動あり。杖なしでも歩行可能だが動きは鈍い。左下肢安静時振戦あり。夜間幻覚あり。パーキンソニズムも進行しており、規定来院前の Day 119 に受診予定になる。
Day 112	「たまに話すがほとんど寝ている。腕の力が弱くなり腰が痛いと言っている。食事もごはん茶碗 1 杯だったのがスプーン 3 杯程度になった。Day 115 に受診したい。」と妻より治験管理室に TEL あり。医師に報告、すぐに受診するよう話すが来院せず。
Day 115	妻と娘が支えても立てなくなり救急車要請。来院時 JCS-0、T36.5°C、HR76、Bp145/54、左下肢振戦あり。ストーマの感染徴候なし。全身状態の悪化が考えられ医師の判断により治験は中止となる。全身状態評価の採血検査で炎症反応の上昇認められ、CT で化膿性脊椎炎の鑑別が必要となり、精査治療目的で東 3 階病棟に入院。造影 MRI 実施し化膿性脊椎炎の可能性の所見あり。
Day 116	血液培養検査の結果溶連菌が検出され、整形外科にコンサルテーション。腰椎穿刺による培養を提出し、ダプトマイシン 350 mg/day とメロペネム 1.5 g/day による治療を開始。発熱は軽快、炎症反応消褪傾向、専門的加療のため、整形外科への転科となる。
Day 118	解熱傾向だが CRP 更に上昇。グラム染色細菌（－）、腰痛持続。
Day 122	CRP 変化なし、抗菌剤変更。
Day 130	CRP 変化なし、抗菌剤変更。コルセット装着し病棟内車椅子介助。腰痛あり。
Day 140	炎症反応低下しているが陰転化はしていない。抗菌剤変更。
Day 153	抗菌剤を点滴から内服に切り替える。
Day 167	CRP 改善、腰椎 X-P 結果も良好。腰痛軽減。抗菌剤の内服で経過観察中。
Day 176	コルセット装着し見守りでトイレ歩行、腰痛なし。抗菌剤内服は継続。本日退院となる。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～Day -1
ドパコール配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	Day 1～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	治験開始前～継続

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
レキップ CR 錠 8mg	ロピニロール塩酸塩	1	8	治験開始前～継続
ブロチゾラム OD 錠 0.25mg「サワイ」	ブロチゾラム	1	0.25	治験開始前～継続
エキザルベ	混合死菌・ヒドロコルチゾン	3	適量	治験開始前～継続
二フラン点眼液 0.1%	プラノプロフェン	適宜	適量	治験開始前～継続
ラクテック注（500ml 袋）	乳酸リンゲル液	1	500 mL	Day 115～Day 115
ソルデム 3A 輸液（500ml）	維持液（3）	2	500 mL	Day 115～Day 115
ソルデム 3A 輸液（500ml）	維持液（3）	2	1000 mL	Day 116～Day 116
ソルデム 3A 輸液（500ml）	維持液（3）	1	1000 mL	Day 117～Day 121
キシロカイン注シリンジ 1%	リドカイン	1	10 mL	Day 116～Day 116
パレプラス輸液 500ml	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（3－2）	1	500 mL	Day 116～Day 120
キュビシン静注用 350mg	ダプトマイシン	1	350	Day 116～Day 120
メロペン点滴用バイアル 0.5g	メロペネム水和物	2	1000	Day 116～Day 116
アミカシン硫酸塩注射液 100mg	アミカシン硫酸塩	1	100	Day 116～Day 116
メロペン点滴用バイアル 0.5g	メロペネム水和物	3	1500	Day 117～Day 121
セフトリアキソンナトリウム静注用 1g	セフトリアキソンナトリウム水和物	2	2000	Day 122～Day 129
ビクシリン注射用 0.5g	アンピシリンナトリウム	3	1500	Day 130～Day 139
クラフォラン注射用 0.5g	セフォタキシムナトリウム	2	1000	Day 140～Day 140
クラフォラン注射用 0.5g	セフォタキシムナトリウム	3	1500	Day 141～Day 152
クラフォラン注射用 0.5g	セフォタキシムナトリウム	1	500	Day 153～Day 153
ケフラールカプセル 250mg	セファクロル	3	750	Day 153～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬との因果関係については、当該事象は感染性であるため否定できると考える。
臨床症状及び検査所見は、当該事象発現以前と同時に回復しているので、これ以上の追跡調査は不要と考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	感染性脊椎炎	Day 112	軽快	65	重度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／13.61 年
既往歴：大腸ポリープ
合併症：胃炎、不眠症、接触性皮膚炎
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（363 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：意識障害（酩酊状態）／意識変容状態

【経過】

Day 113　ときどき飲酒はしていたが特に異常になることはなかった。当日は調子が悪かった（パーキンソン症状があり、動作が悪かった、胃腸症状は特になく、食欲はあった）。
夕方に空腹に近い状態で飲酒（ハイボール 350 ml 1 缶）した。
急に酔った感じになり、酩酊状態になる。（家族より：いつもはビールなどを飲んでいたが、当日はそれよりアルコール濃度の高いハイボールを飲んでいたとのこと。）
酩酊状態で服薬しようとして誤薬（ドンペリドン 10 錠、テプレノン 10 錠の PTP 包装の空が残っており、服薬されたと思われる）される。

18 時 30 分頃に家族に倒れているところを発見され、救急搬送され、入院した。
入院時応答あり。バイタル特に異常なし。上下肢麻痺なし。失禁あり。採血データに特に異常なし。内服薬一旦休止して一夜のみ点滴（ソルデム 3A 1000 ml）実施。

Day 114　本人「昨日入院したことの記憶がない」という。誤薬した記憶もなし。
頭部 CT 実施、異常なし。骨折等もなし。内服再開（治験薬以外）。

Day 115　本人より「調子が悪かったので酩酊になったのかもしれません」とコメントあり。
採血データ、胸腹部レントゲンに特に異常なし。
回復され、13 時に徒歩退院となる。（Day 116 から治験薬再開）

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
エクセグラン錠 100mg	ゾニサミド	2	100	治験開始前～Day -1
トレリーフ OD 錠 25mg	ゾニサミド	2	100	Day 1～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	4	400	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 9mg	ロチゴチン	1	9	治験開始前～継続
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	6	450	治験開始前～Day -2
ドパコール配合錠 100mg	レボドパ・カルビドパ水和物	6	450	Day -1～Day 363
ドンペリドン錠 10mg「EMEC」	ドンペリドン	4	40	治験開始前～継続
マグラックス錠 250mg	酸化マグネシウム	3	750	治験開始前～Day 27
酸化マグネシウム錠：ヨシダ 250mg	酸化マグネシウム	3	750	Day 28～継続
テプレノンカプセル 50mg「トーワ」	テプレノン	3	150	治験開始前～継続
プルゼニド錠 12mg	センノシド	1	24	治験開始前～継続
モーラステープ L40mg	ケトプロフェン	1	40	Day -29～継続
ロキソニンテープ 50mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	適宜	50	Day 28～Day 223
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 28～継続
マイスリー錠 5mg	ゾルピデム酒石酸塩	1	5	Day 28～Day 279
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	ヘパリン類似物質	適宜	適量	Day 56～継続
マイザー軟膏 0.05%	ジフルプレドナート	適宜	適量	Day 56～継続
ソルデム 3A 輸液	維持液（3）	1	500 ml	Day 113～Day 114
ポララミン錠 2mg	d－クロルフェニラミンマレイン酸塩	3	6	Day 189～Day 190
ブルフェン錠 100	イブプロフェン	頓用	適量	Day 189～Day 190
MS 温湿布：タカミツ	パップ剤（4－12）	頓用	適量	Day 224～Day 230
モーラステープ 20mg	ケトプロフェン	適宜	20	Day 280～継続
ブロチゾラム OD　0.25mg「テバ」	ブロチゾラム	1	0.25	Day 280～継続
タケプロン OD 錠　15mg	ランソプラゾール	1	15	Day 309～継続
ゲンタシン軟膏 0.1%	ゲンタマイシン硫酸塩	適宜	適量	Day 336～Day 362

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
パーキンソン病の運動症状が悪化している状態（オフ状態）で、飲み慣れないアルコール飲料を摂取し、急激に酔いがまわり、その上ドンペリドンやテプレノンの大量服薬による影響も加わり、意識障害（酩酊）になった可能性がある。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	関節周囲炎	Day 28	軽快	336	軽度	非重篤	否定できる	無
2	意識変容状態	Day 113	回復	3	軽度	重篤	否定できる	無
3	鼻咽頭炎	Day 188	回復	3	軽度	非重篤	否定できる	無
4	裂傷	Day 334	回復	30	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／9.16 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、難聴、白内障、腹痛
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（231 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：その他、医師判断）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右大腿骨頸部骨折／大腿骨頚部骨折

【経過】

Day 227	被験者の息子より、転倒による骨折で入院したと電話で連絡を受ける。
Day 231	Visit 10 の規定来院日であったが、被験者は近隣の病院に入院中で来院困難、息子のみ来院。右大腿骨頸部骨折と診断され、手術予定である。主治医の判断で治験中止となる。
Day 234	人工骨頭挿入術を施行。
Day 255	リハビリ目的で当院に転院となる。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	650	治験開始前～継続
レキップ錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	3	6	治験開始前～継続
レキップ錠 1mg	ロピニロール塩酸塩	1	1	治験開始前～継続
メシル酸ドキサゾシン錠 1「MEEK」	ドキサゾシンメシル酸塩	1	2.5	治験開始前～Day 79
バルサルタン錠 40mg「サワイ」	バルサルタン	2	80	治験開始前～継続
モサプリドクエン酸塩錠 5mg「日医工」	モサプリドクエン酸塩水和物	3	15	治験開始前～継続
タッチロンパップ 30	ケトプロフェン	頓用	1 枚	治験開始前～継続
ドンペリドン錠 10mg「サワイ」	ドンペリドン	3	30	Day 80～継続
ザルトプロフェン錠 80mg「日医工」	ザルトプロフェン	3	240	Day 135～Day 141
アンタゴスチンカプセル 50mg	テプレノン	3	150	Day 135～Day 141
ケトプロフェンテープ 40mg	ケトプロフェン	1	40	Day 135～Day 141
ロブ錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	2	120	Day 153～Day 190
ソロン錠 50	ソファルコン	2	100	Day 153～Day 190
モーラステープ L40mg	ケトプロフェン	1	40	Day 153～Day 190
ケトプロフェン坐剤 75mg「SN」	ケトプロフェン	頓用	75	Day 153～Day 190
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3	180	Day 227～Day 259
ボルタレンサポ 25mg	ジクロフェナクナトリウム	頓用	25	Day 227～Day 259

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
骨折と診断され、精査治療目的で入院。入院を伴うイベントであるため、「重篤な有害事象」とし、重症度は「中等度」と判断した。本事象は転倒によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Day 231 追加情報
家族より追加情報を入手。事象名を「右大腿骨頸部骨折」に変更した。治験継続は困難と考え Day 231 で治験中止とした。

Day 259 追加情報
Day 255 に当院に転院となる。骨折は手術によって治癒しており、転帰を「回復」と判断した。なお、被験者は今後もリハビリ目的で入院を継続するが、有害事象は回復しているため、追跡調査は不要とする。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	悪心	Day 77	軽快	155	軽度	非重篤	否定できない	無
2	転倒	Day 133	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
3	挫傷	Day 133	回復	9	軽度	非重篤	否定できる	無
4	血腫	Day 153	回復	51	中等度	非重篤	否定できる	無
5	転倒	Day 226	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
6	大腿骨頚部骨折	Day 226	回復	34	中等度	重篤	否定できる	無
7	大動脈弁狭窄	Day 228	未回復	.	中等度	非重篤	否定できない	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／15.16 年
既往歴：なし
合併症：腰部脊柱管狭窄症、緊張性膀胱、起立性低血圧、便秘、不眠症、高血圧
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（56 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：大腿部骨折／大腿骨骨折

【経過】

Day -29	同意取得、Visit 1 実施。
Day -1	Visit 2 実施。
Day 1	治験薬投与開始。
Day 28	Visit 3 実施。
Day 30	転倒して整形外科受診。股関節炎と診断され、自宅療養となる。
Day 56	Visit 4 の規定来院日であったが、被験者は来院困難であるため、夫のみ来院。被験者本人より治験中止の申し出があったため治験中止。
Day 57	被験者本人より、転倒後に近医を受診し大腿部骨折と診断され、近隣の病院に入院となった旨の連絡を受ける。体動困難のため、後観察は実施不可能と判断。
Day 64	人工股関節置換術を施行。
Day 150	退院となる。
Day 161	当院受診。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	6	600	治験開始前～継続
トレリーフ錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～Day -1
トレリーフ OD 錠 25mg	ゾニサミド	1	50	Day 1～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	4.5	治験開始前～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	2	200	治験開始前～継続
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	20	治験開始前～継続
プルゼニド錠 12mg	センノシド	1	12	治験開始前～Day -2
センノシド錠 12mg「サワイ」	センノシド	1	12	Day -1～Day 27
センノシド錠 12mg「サワイ」	センノシド	1	24	Day 28～継続
ロキソプロフェン錠 60mg「EMEC」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3	180	Day 50～Day 84
ロキソプロフェン Na 錠 60mg「サワイ」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 84～Day 161
デパス錠 0.5mg	エチゾラム	1	0.5	治験開始前～継続
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	3	990	治験開始前～継続
プロレナール錠 5μg	リマプロスト　アルファデクス	3	15 μg	治験開始前～継続
リボトリール錠 0.5mg	クロナゼパム	1	0.5 mg	治験開始前～継続
ヤクバンテープ 40mg	フルルビプロフェン	頓用	適量	治験開始前～継続

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ステーブラ錠 0.1mg	イミダフェナシン	1	0.1 mg	治験開始前～継続
ベタニス錠 25mg	ミラベグロン	1	25	治験開始前～継続
ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル 100mg「サワイ」	ジルチアゼム塩酸塩	2	200	治験開始前～継続
ノイロトロピン錠 4 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	2	4 錠	治験開始前～継続
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	2	200	治験開始前～継続
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	50	治験開始前～継続

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
大腿部骨折と診断され、精査治療目的で入院。入院を伴うイベントであるため、「重篤な有害事象」とし、重症度は「中等度」と判断した。本事象は転倒によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Day 161　追加情報
当院を受診、転帰を「回復」とした。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	関節痛	Day 30	回復	132	中等度	非重篤	否定できる	無
2	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	Day 36	回復	126	中等度	非重篤	否定できる	無
3	大腿骨骨折	Day 57	回復	105	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）： [redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／14.23 年
既往歴：恥骨骨折
合併症：腰部脊柱管狭窄症、椎間板突出、骨粗鬆症、胃食道逆流性疾患、便秘、背部痛、変形性関節症、関節周囲炎、関節リウマチ、眼乾燥、角膜炎
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（165 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：パーキンソン病の急性増悪／パーキンソン病

【経過】

Day -29	同意取得、同日観察期開始。
Day -1	治験薬 50 mg 処方。翌 Day 1 より投与開始。
Day 56	医師判断および本人希望により治験薬を 100 mg に増量。翌 Day 57 より 100 mg 投与。
Day 133	Visit 7 来院、Day 127 頃より調子が悪いとの被験者より訴えあり、また Day 126 より顔面に擦過傷、Day 130 より口唇腫脹が発症との聴取をする。parkinsonism が増悪傾向であるが様子観察
Day 138	2～3 日前より脱力、転倒があり全身倦怠感の訴えにて救急要請、救急内科を受診 血圧 150/89、脈拍 93 回/分、体温 37.6°C パーキンソン病の増悪が疑われるため、入院にて経過観察となる。 点滴ソルアセト D 500 ml を実施
Day 139	点滴ソルデム 3A 500 ml、ビーフリード 1000 ml を実施

左胸周辺に皮診あり皮膚科受診にて擦過傷と診断。リンデロン VG 軟膏 0.12%、アルメタ軟膏 0.1%の処方あり。
口腔内の痛みの訴えにて口内炎と診断。アズノールうがい液 4%の処方あり。
入院のためリハビリテーションセンターにて理学および作業療法の立案

Day 140　頭部 CT 撮影にて明らかな頭蓋内病変を認めず
週 5 回程度の頻度で理学および作業療法の開始。

Day 159　Day 162 にて退院予定となる。

Day 162　経過良好のため本日退院。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
パーキストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	300	治験開始前～継続
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	18	治験開始前～継続
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	2	40	治験開始前～継続
トレリーフ OD 錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	3	150	治験開始前～継続
ミオナール錠 50mg	エペリゾン塩酸塩	3	150	治験開始前～継続
レバミピド錠 100mg「EMEC」	レバミピド	2	200	治験開始前～継続
ラベプラゾール Na 錠 10mg「明治」	ラベプラゾールナトリウム	1	10	治験開始前～継続
マグミット錠 250mg	酸化マグネシウム	1	250	治験開始前～継続
ナウゼリン錠 10mg	ドンペリドン	2	20	治験開始前～継続
ガスモチン錠	モサプリドクエン酸塩水和物	2	10	治験開始前～継続
エディロールカプセル 0.75ug	エルデカルシトール	1	0.75 μg	治験開始前～継続
カロナール錠 300mg	アセトアミノフェン	3	900	治験開始前～継続
フォサマック錠 35mg	アレンドロン酸ナトリウム水和物	1 回/週	35 mg/週	治験開始前～継続
センノシド錠 12mg「サワイ」	センノシド	1	24	治験開始前～継続
ヒアレイン点眼液 0.3%	ヒアルロン酸ナトリウム	6	適量	治験開始前～Day 144
フルメトロン点眼液 0.1%	フルオロメトロン	2	適量	治験開始前～Day 144
フルメトロン点眼液 0.02%	フルオロメトロン	2	適量	Day 145～継続
ムコスタ点眼液 UD2%	レバミピド	4	適量	治験開始前～Day 144
クラビット点眼液	レボフロキサシン水和物	3	適量	治験開始前～継続
ソルアセト D 輸液	酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）	1	500 ml	Day 138～Day 138
リンデロン VG 軟膏	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩	頓用	適量	Day 139～Day 165
アルメタ軟膏	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル	頓用	適量	Day 139～Day 141
アズノールうがい液 4%	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	適宜	適量	Day 139～Day 165
ソルデム 3A	維持液（3）	1	500 ml	Day 139～Day 139
ビーフリード	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）	1	1000 ml	Day 139～Day 139
アズノール軟膏	ジメチルイソプロピルアズレン	適宜	適量	Day 141～Day 162
アイドロイチン 1%点眼液	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	3	適量	Day 145～継続
デキサルチン口腔用軟膏 0.1%	デキサメタゾン	適宜	適量	Day 147～Day 159
ホスミシン錠	ホスホマイシンカルシウム水和物	2	2000	Day 147～Day 147
ホスミシン錠	ホスホマイシンカルシウム水和物	3	3000	Day 148～Day 149

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
＜Day 144 記載＞
Day 133 受診時よりパーキンソン症状増悪傾向であったが、Day 138 パーキンソン症状がさらに増悪し、自宅での経過観察が困難な状態となり入院となった。
今回、パーキンソン症状悪化に伴う入院ではあるが、Day 57 の増量以降、目立った有害事象は認めなかった。家庭の事情で 8 月中旬より在宅から有料老人ホームへの入所を予定する過程において、ストレス、不安感などが増大するとともにパーキンソン症状が悪化したものと考える。ゆえに治験薬との因果関係は否定出来る。治験を継続した状態で引き続き入院加療を行う。しかしながら現時点で被験者の入院期間については予測が立たず、未定。

＜Day 162 追記＞
被験者のパーキンソン症状が安定したため Day 162 退院となる。今回の入院では心身の安静とリハビリテーションを行ったのみであり、投薬内容は変更せず、ほぼ元のレベルに回復したことから、前回報告時と同様に本剤とパーキンソン症状などの悪化については因果関係が否定できると考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	失神	Day 21	回復	1	軽度	非重篤	否定できない	無
2	挫傷	Day 21	回復	30	軽度	非重篤	否定できる	無
3	パーキンソン病	Day 126	回復	37	重度	重篤	否定できる	無
4	幻視	Day 129	回復	19	軽度	非重篤	否定できない	無
5	口唇腫脹	Day 130	回復	12	軽度	非重篤	否定できる	無
6	擦過傷	Day 138	回復	28	軽度	非重篤	否定できる	無
7	口内炎	Day 139	回復	27	軽度	非重篤	否定できる	無
8	赤血球数減少	Day 165	回復	30	軽度	非重篤	否定できる	無
9	ヘモグロビン減少	Day 165	回復	30	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／13.31 年
既往歴：なし
合併症：糖尿病、狭心症、高血圧、背部痛、爪真菌症、足部白癬
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右急性膿胸／感染性胸水

【経過】

Day -29	同意取得、同日観察期開始。
Day -1	治験薬 50 mg 処方。翌 Day 1 より投与開始。
Day 28	Visit 2 来院。医師判断により治験薬を 100 mg に増量。Day 29 より 100 mg 投与。
Day 161	Visit 8 来院。他院にて非定型抗酸菌症と診断され、今後治療予定と聴取する。
Day 196	非定型抗酸菌症について当院内科受診。現在治験中という事もあり、薬の副作用が出る可能性が高く、治験終了後に治療を開始する事となる。
Day 229	38°C 台発熱出現。
Day 230	昨日からの 38°C 台発熱が続いていたが、夕方に 37°C 台まで解熱。
Day 231	当院救急内科受診。1 週間前より咳き込みあり。発熱は 36°C 台まで解熱。胸部 CT よりリンパ節腫脹があり結核疑われたが、偽陽性の可能性もあり、呼吸器内科と相談の上、隔離病棟入院となる。入院決定後、胸水・喀痰細菌検査実施。ピシリバクタ投与となる。 胸部 CT：Day 147 と比較。縦隔、肺門の多発リンパ節腫脹が出現。右肺上葉、中葉の末梢には浸潤影が出現。中葉の陰影の末梢は液体の濃度であり被包化胸水または膿瘍と考える。右胸水が出現し右肺下葉には受動無気肺が出現。 胸部 Xr：縦隔右方偏位あり。右中肺野から下肺野びまん性浸潤影。 ECG：明らかな ST 変化なし
Day 232	喀痰結核塗抹検査実施し、陰性。右急性膿胸のため全身麻酔下で胸腔鏡下膿胸腔掻爬術実施。ピシリバクタ継続。
Day 234	抗酸菌喀痰 3 回及び結核 PCR 陰性のため抗酸菌排菌は限りなく少ないと判断され、隔離解除。
Day 237	肝機能障害のため、ピシリバクタからセフトリアキソンに変更。
Day 242	胸部 CT にて肺膨張維持しており肺実質の浸潤影も改善傾向。Day 243 より CVA/AMPC

での内服継続投与の方針。状態著変なく、血液検査にて異常なく感染兆候なければ週末前後退院へ。

Day 243　オーグメンチン（CVA/AMPC）の投与開始。

Day 245　肝機能障害により抗菌薬治療は一旦休止となる
胸部 Xr：右中肺野の透過性低下領域はやや透過性改善、心拡大なし。

Day 247　血液検査にて肝機能障害やや改善傾向のためレボフロキサシン開始。

Day 249　血液検査問題なく症状改善のため本日予定通り退院。次回来院（Day 256）までレボフロキサシン継続。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
スタレボ配合錠	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	6	600	治験開始前～Day -1
パーキストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	6	600	Day 1～Day 231
パーキストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	400	Day 232～Day 232
ドパストン静注 25 mg	レボドパ	1	50	Day 232～Day 232
パーキストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	500	Day 233～Day 233
パーキストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	6	600	Day 234～Day 259
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	6	600	Day 260～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	6	600	Day 1～Day 231
コムタン錠 100mg	エンタカポン	4	400	Day 232～Day 232
コムタン錠 100mg	エンタカポン	5	500	Day 233～Day 233
コムタン錠 100 mg	エンタカポン	6	600	Day 234～Day 259
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	36	治験開始前～Day 90
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	27	Day 91～Day 104
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	18	Day 105～継続
トレリーフ OD 錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	40	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	3	150	治験開始前～Day 56
アリセプト D 錠 5mg	ドネペジル塩酸塩	1	5	治験開始前～継続
ツムラ抑肝散エキス顆粒	抑肝散	2	5000	治験開始前～Day 55
ツムラ抑肝散エキス顆粒	抑肝散	3	7500	Day 56～Day 249
メマリーOD 錠 5mg	メマンチン塩酸塩	1	5	治験開始前～Day 132
メマリーOD 錠 5mg	メマンチン塩酸塩	1	10	Day 133～継続
タケルダ配合錠	アスピリン・ランソプラゾール配合剤	1	1 錠	治験開始前～Day -1
バイアスピリン錠 100mg	アスピリン	1	100	Day 1～継続
ランソプラゾール OD 錠 15mg	ランソプラゾール	1	15	Day 1～継続
酸化マグネシウム錠 「ヨシダ」	酸化マグネシウム	2	2000	治験開始前～Day -1
マグミット錠	酸化マグネシウム	2	2000	Day 1～継続
アマリール 0.5mg 錠	グリメピリド	1	0.5	治験開始前～Day 231
アマリール 0.5mg 錠	グリメピリド	1	0.5	Day 239～Day 242
グリメピリド錠 1mg	グリメピリド	1	0.5	Day 243～Day 263
アマリール 0.5mg 錠	グリメピリド	1	0.5	Day 264～継続
クレナフィン爪外用液	エフィナコナゾール	適宜	適量	治験開始前～継続
マイコスポールクリーム	ビホナゾール	適宜	適量	治験開始前～継続
ブロメライン軟膏	ブロメライン	適宜	適量	Day 2～Day 23
プロペト	白色ワセリン	適宜	適量	Day 2～Day 5
ユーパスタコーワ軟膏	精製白糖・ポビドンヨード	適宜	適量	Day 5～Day 68
ゲンタシン軟膏	ゲンタマイシン硫酸塩	適宜	適量	Day 54～Day 68
アズノール軟膏	ジメチルイソプロピルアズレン	適宜	適量	Day 68～Day 68
ゲンタシン軟膏	ゲンタマイシン硫酸塩	適宜	適量	Day 78～Day 300
ヘパリン類似油性クリーム 0.3%	ヘパリン類似物質	適宜	適量	Day 133～継続
メチコバール錠	メコバラミン	3	1.5	Day 196～Day 399
ソルデム 1	開始液（1）	1	200	Day 231～Day 231
ソルデム 1	開始液（1）	1	500	Day 231～Day 231
ピシリバクタ静注用 3g	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	2	6000	Day 231～Day 231
ソルデム 3A	維持液（3）	1	1000 ml	Day 231～Day 231
ピシリバクタ静注用 3g	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナ	4	12000	Day 232～Day 232

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
	トリウム			
ソルデム 3A	維持液（3）	2	1500 ml	Day 232～Day 233
フェンタニル注射液 0.1mg「ヤンセン」	フェンタニルクエン酸塩	1	0.1	Day 232～Day 232
アルチバ静注用 2mg	レミフェンタニル塩酸塩	1	2	Day 232～Day 232
アルブミナー5%静注	人血清アルブミン	1	12500	Day 232～Day 232
ソルアセト F	酢酸リンゲル	1	500 ml	Day 232～Day 233
ピシリバクタ静注用 3g	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	3	9000	Day 233～Day 235
アタラックス-P 注射液	ヒドロキシジン塩酸塩	1	25	Day 233～Day 234
ヒューマリン R 注 100 単位	ヒトインスリン（遺伝子組換え）	1	4 U	Day 233～Day 233
ヒューマリン R 注 100 単位	ヒトインスリン（遺伝子組換え）	2	12 U	Day 234～Day 235
ビーフリード	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）	2	2000 ml	Day 234～Day 236
アタラックス-P 注射液	ヒドロキシジン塩酸塩	2	50	Day 235～Day 235
ピシリバクタ静注用 3g	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	2	6000	Day 236～Day 236
ヒューマリン R 注 100 単位	ヒトインスリン（遺伝子組換え）	1	6 U	Day 236～Day 239
クエチアピン錠 25mg「アメル」	クエチアピンフマル酸塩	1	12.5	Day 236～Day 237
ゾルピデム OD 錠 5mg「EE」	ゾルピデム酒石酸塩	1	5	Day 236～Day 241
ピシリバクタ静注用 3g	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	1	3000	Day 237～Day 237
ビーフリード	アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）	1	1000 ml	Day 237～Day 239
セフトリアキソン Na 点滴用 1g	セフトリアキソンナトリウム水和物	1	1000	Day 237～Day 237
セフトリアキソン Na 点滴用 1g	セフトリアキソンナトリウム水和物	2	2000	Day 238～Day 242
ベルソムラ錠 15mg	スボレキサント	1	15	Day 238～Day 241
ヒューマリン R 注 100 単位	ヒトインスリン（遺伝子組換え）	1	4 U	Day 240～Day 242
ソルデム 3A	維持液（3）	1	1000	Day 240～Day 242
オーグメンチン配合錠 250RS	アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム	4	1500	Day 243～Day 245
サワシリンカプセル 250mg	アモキシシリン水和物	3	750	Day 243～Day 245
ミヤ BM 細粒	酪酸菌製剤	3	3000	Day 243～Day 254
レボフロキサシン錠 500mg	レボフロキサシン水和物	1	500	Day 247～Day 254
ツムラ抑肝散エキス顆粒	抑肝散	3	7500	Day 250～継続
ロキソニンパップ	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	100	Day 341～Day 389

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
当院救急外来受診 1 週間前より咳き込みがあり、誤嚥後の肺炎からの胸膜炎となった可能性がある。細菌が同定できていないため、現時点では感染性胸膜炎とし、上記により治験薬との因果関係は否定できると考える。血液検査、胸水一般検査から結核性は除外され、右急性膿胸と判断されたため、再考により事象名変更。転帰回復となり、第 3 報提出とする。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	褥瘡性潰瘍	Day 2	回復	164	軽度	非重篤	否定できる	無
2	譫妄	Day 49	回復	201	軽度	非重篤	否定できない	無
3	挫傷	Day 50	回復	42	軽度	非重篤	否定できる	無
4	創傷	Day 54	回復	38	軽度	非重篤	否定できる	無
5	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Day 56	回復	36	軽度	非重篤	否定できる	無
6	擦過傷	Day 78	回復	287	軽度	非重篤	否定できる	無
7	非定型マイコバクテリア感染	Day 142	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無
8	橈骨神経麻痺	Day 175	回復	225	軽度	非重篤	否定できる	無
9	感染性胸水	Day 229	回復	28	中等度	重篤	否定できる	無
10	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 232	回復	25	軽度	非重篤	否定できる	無
11	血中アルカリホスファターゼ増加	Day 233	回復	48	軽度	非重篤	否定できる	無
12	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Day 235	回復	22	軽度	非重篤	否定できる	無
13	転倒	Day 340	回復	1	軽度	非重篤	否定できない	無
14	鎖骨骨折	Day 340	回復	50	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／11.39 年
既往歴：脳梗塞
合併症：心房細動、膀胱脱、背部痛、緑内障、不安障害、爪真菌症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（364 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：パーキンソン病急性増悪／パーキンソン病

【経過】

Day -29	同意取得、同日観察期開始。
Day -1	治験薬 50 mg 処方。Day 1 より投与開始。
Day 21	Visit 3 来院。Day 15 より AE 頚下がり出現。治験薬は 50 mg 継続となる。
Day 49	医師判断および本人希望により治験薬を 100 mg に増量。翌 Day 50 より 100 mg 投与。
Day 140	Visit 7 来院。AE 頚下がりが不安感（合併定：不安神経症）から生じているものと考えられ、メイラックス開始。
Day 158	被験者より CRC へ電話にて幻覚増加及びオフ症状の増強を訴えあり。Day 161 に受診する事になる。
Day 161	被験者規定外来院。メイラックスは 3 日前より自己判断で中止していると聴取。幻覚及び AE 頚下がりに対し、抑肝散開始。同日歩行中に転倒し、救急受診。頭部 CT 撮影にて明らかな頭蓋内病変を認めず帰宅となる。
Day 168	Visit 8 来院。家にいることで家事ができず家族に迷惑をかけてしまうというストレスや、焦燥感がある限り症状の改善は期待できないと判断し、入院治療を提案し、Day 171 に入院予約をとる。家族と相談し、一旦検討することとなる。
Day 171	本人希望により入院となる。
Day 172	パーキンソン病に対してリハビリ開始。
Day 189	Visit 9 問題なく実施。症状改善のため退院。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
トレリーフ OD 錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
パーキストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	250	治験開始前～Day -1
スタレボ配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	2	100	治験開始前～Day -1
パーキストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	7	350	Day 1～Day 252
コムタン錠 100mg	エンタカポン	2	200	Day 1～Day 252
スタレボ配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	2	100	Day 253～継続
パーキストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	250	Day 253～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	4.5	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	3	150	治験開始前～継続
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	27	治験開始前～Day 21
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	13.5	Day 22～Day 36
イグザレルト錠 15mg	リバーロキサバン	1	15	治験開始前～継続
ネキシウムカプセル 20mg	エソメプラゾールマグネシウム水和物	1	20	治験開始前～継続
マグミット錠 250mg	酸化マグネシウム	3	1500	治験開始前～継続
セルシン錠 2mg	ジアゼパム	適宜	2	治験開始前～継続
ロキソニンテープ	ロキソプロフェンナトリウム水和物	適宜	100	治験開始前～Day 20
クラシエ芍薬甘草湯エキス顆粒 6g	芍薬甘草湯	3	6000	治験開始前～継続
エイゾプト縣濁性点眼液 1%	ブリンゾラミド		適量	治験開始前～継続

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
タプロス点眼液 0.0015%	タフルプロスト		適量	治験開始前～継続
ヘパリン類似油性クリーム 0.3%	ヘパリン類似物質	適宜	適量	治験開始前～Day 36
ナウゼリン錠 10mg	ドンペリドン	3	30	治験開始前～Day 167
ドンペリドン錠 10mg 「サワイ」	ドンペリドン	3	30	Day 168～継続
モーラステープ L	ケトプロフェン	1	40	Day 21～Day 170
キシロカインビスカス 2%	リドカイン塩酸塩	1	5mL	Day 75～Day 75
ガスコンドロップ内用液 2%	ジメチコン	1	2mL	Day 75～Day 75
キシロカインポンプスプレー	リドカイン	1	2000	Day 75～Day 75
キシロカインゼリー2%	リドカイン塩酸塩	1	5mL	Day 75～Day 75
プリビナ液 0.05%	ナファゾリン硝酸塩	1	5mL	Day 75～Day 75
プロナーゼ MS	プロナーゼ	1	2000 単位	Day 75～Day 75
炭酸水素ナトリウム	炭酸水素ナトリウム	1	1000	Day 75～Day 75
メイラックス錠	ロフラゼプ酸エチル	1	1	Day 140～Day 158
ツムラ抑肝散	抑肝散	3	7.5 g	Day 161～継続
リンデロン VG 軟膏 0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩	1	適量	Day 172～Day 175
ザルコニン 0.025%綿球 C	ベンザルコニウム塩化物	1	適量	Day 176～Day 189
メンタックス外用液 1%	ブテナフィン塩酸塩	1	適量	Day 179～Day 204
ヂアミトール水 0.025%	ベンザルコニウム塩化物	1	適量	Day 189～Day 204
クレナフィン爪外用液 10%	エフィナコナゾール	1	適量	Day 205～継続
オイラックス H クリーム	ヒドロコルチゾン・クロタミトン	2	適量	Day 205～Day 212
ロキソプロフェン Na テープ 100mg「NP」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	100	Day 217～Day 361
ロキソニンパップ 100mg 10×14cm	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	100	Day 308～Day 350

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
Day 161 受診時よりパーキンソン症状増悪傾向であったが、Day 168 パーキンソン症状がさらに増悪したと判断し、自宅での経過観察が困難な状態となり、Day 171 に入院となった。
メイラックスによって幻覚やオフ症状増強が誘発された可能性は否定できない。また、幻覚やオフ症状増強に伴いストレスがかかり更なるパーキンソン症状が増悪したと考えられるが、治験薬投与中の事象であるため因果関係は否定できない。
入院によりストレス等解消されパーキンソニズム及び頚下がりは改善し、Day 189 に退院となったため、第 2 報提出とする。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	姿勢異常	Day 15	未回復	.	中等度	非重篤	否定できない	無
2	慢性胃炎	Day 75	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無
3	転倒	Day 97	回復	1	軽度	非重篤	否定できない	無
4	肋骨骨折	Day 97	回復	76	軽度	非重篤	否定できる	無
5	パーキンソン病	Day 140	回復	50	中等度	重篤	否定できない	無
6	転倒	Day 161	回復	1	軽度	非重篤	否定できない	無
7	挫傷	Day 161	回復	29	軽度	非重篤	否定できる	無
8	創傷	Day 161	回復	29	軽度	非重篤	否定できる	無
9	熱傷	Day 172	回復	41	軽度	非重篤	否定できる	無
10	転倒	Day 216	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
11	肋骨骨折	Day 216	回復	146	軽度	非重篤	否定できる	無
12	関節痛	Day 285	回復	66	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／23.23 年
既往歴：なし
合併症：糖尿病、高血圧、高脂血症、骨粗鬆症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（147 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：穿孔性虫垂炎／穿孔性虫垂炎

【経過】

Day -64	同意取得
Day -36	Visit 1 実施
Day -1	Visit 2 来院
Day 1	ME2125 錠 50mg（1 日 1 回 1 錠）服用開始。
Day 140	腹痛の為、近医を受診し、他院への受診を勧められる。
Day 147	他院受診。穿孔性虫垂炎と診断され、入院にて外科的手術を実施。
Day 148	上記のとおり入院した旨を聴取。
Day 236	入院以来、被験者と連絡がとれない為、入院先へ情報提供を依頼。
Day 239	他院からの返信にて、Day 175 に退院した旨を確認。被験者が Day 252 に来院することを確認。
Day 252	中止時検査を実施し、治験終了。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	450	治験開始前～Day 90
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	400	Day 91～Day 147
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	400	Day 158～Day 252
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	治験開始前～Day 147
アマンタジン塩酸塩錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	200	治験開始前～Day -2
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	200	Day -1～Day 147
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	40	治験開始前～Day 147
アクトス錠 15	ピオグリタゾン塩酸塩	1	15	治験開始前～Day -16
ピオグリタゾン錠 15mg「DSEP」	ピオグリタゾン塩酸塩	1	15	Day -15～Day 147
アムロジピン OD 錠 5mg「サワイ」	アムロジピンベシル酸塩	1	5	治験開始前～Day -16
アムロジピン錠 5mg「明治」	アムロジピンベシル酸塩	1	5	Day -15～Day 79
アムロジピン OD 錠 2.5mg「サワイ」	アムロジピンベシル酸塩	1	2.5	Day 80～Day 147
レンドルミン D 錠 0.25mg	ブロチゾラム	1	0.5	治験開始前～Day 34
レンドルミン D 錠 0.25mg	ブロチゾラム	1	0.25	Day 35～Day 147
オブランゼ錠 20	オメプラゾール	1	20	治験開始前～Day 48
オブランゼ錠 10	オメプラゾール	1	10	Day 49～Day 147
メインテート錠 2.5mg	ビソプロロールフマル酸塩	1	2.5	治験開始前～Day 147
エディロールカプセル 0.75μg	エルデカルシトール	1	1 cap	治験開始前～Day 147
シンバスタチン錠 5mg「EMEC」	シンバスタチン	1	5	治験開始前～Day 147
ミカルディス錠 40mg	テルミサルタン	1	40	治験開始前～Day 147
プルゼニド錠 12mg	センノシド	1	24	Day 140～Day 142
ケンエーG 浣腸液 50%	グリセリン	1	60 ml	Day 142～Day 142
ラキソベロン内用液 0.75%	ピコスルファートナトリウム水和物	1	5 ml	Day 142～Day 143
酸化マグネシウム錠 330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	1	1320	Day 142～Day 146
ロセフィン点滴静注用 1g バッグ	セフトリアキソンナトリウム水和物	1	1000	Day 144～Day 146

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬の作用機序を考慮すると本事象との関連性は否定的であるため、本事象と治験薬との因果関係は否定できると考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	体重減少	Day 90	回復	163	軽度	非重篤	否定できない	無
2	ジスキネジア	Day 90	回復	163	軽度	非重篤	否定できない	無
3	穿孔性虫垂炎	Day 140	回復	36	中等度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／8.26 年
既往歴：なし
合併症：甲状腺機能亢進症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（196 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：disabling dyskinesia の増加／ジスキネジア

【経過】

Day -29	同意取得、Visit 1 実施
Day -1	Visit 2 来院
Day 1	ME2125 錠 50mg（1 日 1 回 1 錠）服用開始。同日、昼頃よりジスキネジアの出現あり。今までジスキネジアが出現していなかった時間帯でも全身の不随意運動や足のもつれ等の生活に支障があるジスキネジアの持続がみられるようになる。
Day 28	Visit 3 来院。生活に支障のあるジスキネジアの増加を確認し、「メネシット配合錠 100」を減量（1 日 3 回・7 錠/日）し、経過観察することとした。
Day 196	同意撤回により、治験中止。追跡調査を開始する。
Day 217	転帰を「軽快」と判断し、治験終了とする。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	800	治験開始前～Day 28
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	700	Day 29～Day 56
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	750	Day 57～Day 217
レキップ CR 錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	1	4	治験開始前～継続
ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	1	40	治験開始前～継続
ムコスタ錠 100mg	レバミピド	3	300	治験開始前～Day 84
デパス錠 0.5mg	エチゾラム	1	0.5	治験開始前～継続
ベタニス錠 50mg	ミラベグロン	1	50	治験開始前～継続
メルカゾール錠 5mg	チアマゾール	1	5	治験開始前～継続
PL 配合顆粒	非ピリン系感冒剤（4）	3	3000	Day 95～Day 109
ムコダイン錠 250mg	カルボシステイン	3	750	Day 95～Day 109

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬服用後に発現した事象であり、時間的相関性が認められることから本事象と治験薬との因果関係は否定できない。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	ジスキネジア	Day 1	軽快	217	中等度	重篤	否定できない	無
2	鼻咽頭炎	Day 95	回復	15	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／20.67 年
既往歴：なし
合併症：良性前立腺肥大症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（65 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：ジスキネジアの悪化／ジスキネジア
幻視の増悪／幻視
せん妄／譫妄
突発性睡眠／突発的睡眠
失禁／失禁

【経過】

Day -36	同意取得、Visit 1 実施
Day -1	Visit 2 来院。翌日より、ME2125 錠 50 mg（1 日 1 回 1 錠）服用開始。
Day 56	Visit 4 来院時に、Day 42 より幻視の頻度が増えたことを聴取し、AE「幻視」の発現を確認。
Day 66	被験者より電話にて体調が優れず、当日分の治験薬を未服用である旨を聴取。症状として、眠気や呂律が回らないこと、これまで認められなかった失禁やせん妄症状があることを確認した。速やかな治験薬の服用中止が必要と判断し、「ジスキネジアの悪化」、「幻視の増悪」、「せん妄」、「突発性睡眠」、「失禁」を重篤な有害事象と判断。
Day 70	中止時検査を実施し、上記事象の回復を確認した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	6	600	治験開始前～継続
アーテン錠(2mg)	トリヘキシフェニジル塩酸塩	3	3	治験開始前～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	6	600	治験開始前～継続
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	3	1980	治験開始前～継続
アリセプト D 錠 5mg	ドネペジル塩酸塩	1	5	治験開始前～継続
ユリーフ OD 錠 4mg	シロドシン	2	8	治験開始前～継続
ベンズフォー錠 10mg	プロピベリン塩酸塩	1	10	治験開始前～継続
トラベルミン配合錠	ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・ジプロフィリン	頓用	1 錠	Day 28～継続
ビケン HA	インフルエンザ HA ワクチン	1	0.5 ml	Day 28～Day 28
ニューモバックス NP	肺炎球菌ワクチン	1	0.5 ml	Day 56～Day 56

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
いずれの事象も治験薬服用後に発現し、治験薬の中止後に回復が認められたことから、治験薬との因果関係は否定できない。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	幻視	Day 42	回復	29	軽度	非重篤	否定できない	無
2	ジスキネジア	Day 66	回復	5	中等度	重篤	否定できない	有
3	幻視	Day 66	回復	5	中等度	重篤	否定できない	無
4	譫妄	Day 66	回復	5	重度	重篤	否定できない	無
5	突発的睡眠	Day 66	回復	5	重度	重篤	否定できない	無
6	失禁	Day 66	回復	5	重度	重篤	否定できない	無

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／6.52 年
既往歴：なし
合併症：プリンツメタル狭心症、便秘、変形性脊椎症、陰部ヘルペス、第 7 脳神経麻痺、
ヘリコバクター性胃炎、不安障害
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（335 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：不安神経症の悪化／不安障害

【経過】

Day -29	ME2125-4 試験参加の同意取得。
Day 1	ME2125（50 mg/日）投与開始。
Day 300 頃	不安発作から生じる眩暈発作が頻発。
Day 329	ワイパックスを服用するも不安感が増す。 治験の症状日誌を記載することができなくなる。
Day 336	不安神経症の症状さらに悪化。今後の治験継続は困難と判断。治験は中止とした。 本人の希望もあり他院へ紹介となり入院となる。 担当 CRC よりモニターに電話にて報告。
Day 369	退院。入院中の情報は次回来院時に入手予定。
Day 381	有害事象の追跡調査のため当院受診。 入院先の病院より診療情報提供書入手。 重篤な有害事象「不安神経症の悪化」は Day 369 に回復していることを確認した。 追跡調査は本日にて終了とする。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	3	500	治験開始前～継続
バイミカード錠 5mg	ニソルジピン	1	5	治験開始前～継続
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	3	990	治験開始前～継続
レミニール OD 錠 4mg	ガランタミン臭化水素酸塩	2	16	治験開始前～継続
リボトリール錠 0.5mg	クロナゼパム	1	0.5	治験開始前～継続
アクロマイシン軟膏 3%	テトラサイクリン塩酸塩	3	適量	治験開始前～Day -8
ツムラ大黄甘草湯エキス顆粒	大黄甘草湯	頓用	2500	治験開始前～継続
ワイパックス錠 0.5	ロラゼパム	頓用	0.5	治験開始前～継続
セルタッチテープ 70	フェルビナク	頓用	70	Day -12～Day 83
テレミンソフト坐薬 10mg	ビサコジル	頓用	10	Day 42～継続
アローゼン顆粒	センナ・センナ実	2	1000	Day 42～Day 42
インフルエンザ HA ワクチン「生研」	インフルエンザ HA ワクチン	1	0.5 ml	Day 66～Day 66
タケプロンカプセル 30	ランソプラゾール	2	60	Day 154～Day 161
クラリス錠 200	クラリスロマイシン	2	400	Day 154～Day 161
サワシリン錠 250	アモキシシリン水和物	2	1500	Day 154～Day 161

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ストロカイン錠 5mg	オキセサゼイン	3	15	Day 217～Day 227
アシノン錠 75mg	ニザチジン	3	225	Day 217～Day 227
タケキャブ錠 20mg	ボノプラザンフマル酸塩	1	20	Day 231～Day 239
ベタヒスチンメシル酸塩錠 6mg「トーワ」	ベタヒスチンメシル酸塩	3	18	Day 265～Day 268

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
本事象は、合併症である不安神経症の悪化であり、治験期間中に症状の悪化が認められた為、因果関係は否定できないと判断した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	便秘	Day 35	軽快	78	軽度	非重篤	否定できない	無
2	不安障害	Day 329	軽快	53	軽度	重篤	否定できない	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

被験者番号（投与群）：[redacted]（ME2125 50-100 mg）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
人身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／8.73 年
既往歴：なし
合併症：便秘、不眠症、腰部脊柱管狭窄症、高コレステロール血症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（224 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：幻視／幻視

【経過】

Day -36	ME2125-4 試験参加の同意を取得。
Day 1	ME2125（50 mg/日）投与開始。
Day 119	ME2125 を 50 mg/日から 100 mg/日へ増量。
Day 217	当院受診し、不眠・幻視の訴えあり。 幻視による不眠症の悪化、日中動けないことが重なり内服も不規則となる。 独居のため日常生活困難であることから本人、家族は入院希望、薬剤調整、リハビリを目的とし他院へ入院となる。 ドパコール配合錠 L100 を 7.5 錠/日から 6 錠/日へ減量し、治験継続と判断した。 担当 CRC より担当モニターへ電話にて報告。 他院へ入院。入院時 CK 1200 IU/L と高値、BUN 36.8 mg/dL、Cre 0.7 mg/dL ごく軽度の脱水を認め、ペンライブ 500 ml/日開始。
Day 221	幻視症状の訴えが少なくなり、CK 239 IU/L、BUN 15.0 mg/dL、Cre 0.6 mg/dL と軽快傾向。 運動リハビリを行いながら内服加療継続中。リハビリ目的で 3-4 週間入院予定。
Day 224	幻視消失。 当院受診、今後の退院が難しい事から治験中止とし、治験中止時検査実施。 幻視は消失した事を確認したため、追跡不要と判断。

併用薬

薬剤名	一般名	用法（回/日）	用量（mg/日）	投与期間
ドパコール配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	750	治験開始前～Day 216
ドパコール配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	600	Day 217～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	4	400	治験開始前～継続
トレリーフ錠 25mg	ゾニサミド	1	50	治験開始前～継続
マグミット錠 500mg	酸化マグネシウム	2	1000	治験開始前～Day 27
マグミット錠 500mg	酸化マグネシウム	3	1500	Day 28～継続
アモバン錠 7.5	ゾピクロン	1	7.5	治験開始前～継続
リボトリール錠 0.5mg	クロナゼパム	1	0.5	治験開始前～継続
ペンライブ注	酢酸維持液（1）	1	500 ml	Day 217～Day 221

投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

検査項目	基準値	D -36	D -1	D 28	D 56	D 84	D 119	D 140	D 168	D 196	D 224
尿素窒素	8.0-22.0 mg/dL	22.1	17.7	17.8	17.4	17.1	13.7	18.1	20.8	18.0	18.2
クレアチニン	0.47-0.79 mg/dL	0.64	0.66	0.65	0.69	0.67	0.64	0.67	0.63	0.63	0.59
CK（CPK）	45-163 U/L	72	84	94	92	92	108	102	121	94	99

【治験担当医師のコメント】
治験薬増量後に、幻視が出現し不眠となり体動の不良が認められた事から、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	転倒	Day 2	回復	1	軽度	非重篤	否定できない	無
2	挫傷	Day 2	回復	55	軽度	非重篤	否定できる	無
3	挫傷	Day 2	回復	83	軽度	非重篤	否定できる	無
4	便秘	Day 28	回復	169	軽度	非重篤	否定できない	無
5	脱水	Day 217	回復	5	軽度	非重篤	否定できる	無
6	幻視	Day 217	回復	8	軽度	重篤	否定できない	有

MedDRA/J Ver. [redacted]
投与開始日を Day 1（前日を Day -1）とする。

2.7.6.36 OLE 試験（5.3.5.2-02）（参考資料）

治験の標題	Open-label trial to determine the long-term safety of safinamide in Parkinson's disease patients.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	計 164 名
実施医療機関	全 164 施設 実施国：インド、米国、ドイツ、スロバキア、スペイン、ベルギー、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ルーマニア、カナダ、フランス、タイ、アルゼンチン、チェコ、韓国、ブルガリア、エストニア、メキシコ、ペルー、イギリス、オーストリア、オーストラリア、チリ、フィンランド、スイス、マレーシア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、ポルトガル、台湾
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月

2.7.6.36.1 試験の概要

目的

主要目的：パーキンソン病患者において safinamide（50～100 mg/日）の長期間の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：SETTLE 試験（27919 試験）から直接参加した被験者において、ジスキネジア及び医療経済学的パラメータの変化を評価する。

治験デザイン

国際共同、非盲検試験

パーキンソン病患者を対象とした safinamide の臨床試験（018 試験、MOTION EXT 試験（27938 試験）、SETTLE 試験（27919 試験）、Cognition 試験（EMR 701165-024）、Levodopa-Induced Dyskinesia（LID）試験（701165-023 試験）又は 28780 試験）を完了し、組入れ基準に合致した被験者は、非盲検継続投与（open label extention; OLE）試験である本試験（28850（OLE）試験）への登録を可能とした。また、未承認薬に対する例外的使用で safinamide を服用していた 4 名も本試験に登録した。

非盲検のベースライン（Visit 1）以降に、先行する試験での投与群（プラセボ群、safinamide 50 mg 群、safinamide 100 mg 群）に関わらず、本試験に適格な被験者に対し safinamide 50 mg/日を朝に投与した。本非盲検試験での safinamide の標的用量は 100 mg/日であった。しかし、被験者の忍容性に基づいて、試験期間中に safinamide 100 mg/日から 50 mg/日への減量を可能とした。

投与開始 1 週間後に治験責任医師は被験者に連絡し、safinamide 投与に関する安全性及び忍容性を確認した。safinamide 投与開始 2 週間後に被験者は来院し（Visit 2）、safinamide を 100 mg/日に増量した。Visit 2 の 2 週間後に被験者は来院し（Visit 3）、臨床評価を行った。その後は 12 週（Visit 4）、24 週（Visit 5）、36 週（Visit 6）及び試験終了まで 12 週ごとに定期的に来院した。ただし、試験期間中に必要に応じて予定外で来院した。治験責任医師はパーキンソン病に対する最良の診療及び管理に基づいて、safinamide 又は併用薬の用量を調節した。治験責任医師は Visit ごとに safinamide の継続投与についての有益性を評価した。

理由を問わず safinamide 投与を中止した被験者は、試験終了時に来院し、その後 1 週間の減量期に移行した。投与量が 100 mg/日の被験者は 50 mg/日に減量し、50 mg/日の被験者は減量せずに

safinamide の投与を中止した。本試験での安全性のための追跡調査来院は、投薬中止 4 週間後を予定した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

パーキンソン病患者

主な選択基準

特発性パーキンソン病患者で、先行する safinamide の臨床試験を無事に完了し、先行試験ですべての要求事項を完了した患者

主な除外基準

先行試験で、リスクとなる臨床的に意義のある副作用を発現した、又は臨床的に意義のある悪化が示された患者

目標被験者数

本試験では、正式な仮設検定を実施しないため、目標症例数は設定しなかった。

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠（小 7 mm）／ロット番号 [redacted]、[redacted]
Safinamide 100 mg 錠（大 9 mm）／ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

Safinamide 50 mg 錠又は safinamide 100 mg 錠を 1 日 1 回朝に経口投与した。

投与期間

投与期間は、各被験者の試験登録時から、治験依頼者が safinamide の販売承認を受けるまでの期間、又は臨床開発プログラムを中止するまでの期間とした。治験依頼者である Merck-Serono が、safinamide に関する今後の開発を行わず、全ての権利を Newron Pharmaceuticals に返還することを決定したため、本試験は早期中止となった。この決定は safinamide の安全性又は有効性に対する懸念によるものではなかった。被験者 1 名の実際の試験期間は 149 週間であった。

評価項目

有効性評価項目：

医療経済学的評価として Health Resource Utilization（HRU）及び生活の質（PDQ-39 及び EQ-5D）。ただし、評価は実施したが解析はしなかった。

安全性評価項目：

身体的検査、神経学的検査、バイタルサイン、臨床検査値、心電図所見、有害事象、Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）、Dyskinesia Rating Scale（DRS）、皮膚科学的検査及び眼科学的検査のベースラインからの変化

統計手法

本非盲検試験では無作為化は行わなかった。被験者は先行する safinamide の試験から登録されたため、統計学的な推定は行わなかった。

解析対象集団：

安全性解析対象集団は、非盲検継続投与試験で治験薬を 1 回以上投与され、その後の安全性を評価されたすべての被験者と定義した。

有効性：

有効性データは解析しなかった。

安全性：

すべての安全性は安全性解析対象集団を用いて解析した。

統計解析は SAS ソフトウエア（SAS Institute, Inc., USA）の 8.2 以降を用いて行った。連続変数は要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を用いて要約し、分類データは被験者数（n）及び相対頻度（%）で提示した。

ほとんどの場合、ベースラインの臨床評価（Visit 1）は先行する臨床試験の最終来院時に行った。先行する臨床試験の最終来院時にベースラインの臨床評価が行われなかった場合は、本非盲検試験の初回来院時に収集したデータをベースラインとして解析した。

非盲検継続試験のベースライン時に先行試験から継続中の有害事象、及び投与期間中の有害事象を先行試験での safinamide 投与群ごと、並びに MedDRA V [redacted] の器官別大分類及び基本語別に要約した。更に、重症度別及び治験薬との因果関係別の有害事象の要約も提示した。重篤な有害事象及び死亡の一覧表をそれぞれ作成した。非盲検継続試験又は投与を早期中止した被験者の一覧表を提示し、投与群ごとに主な中止理由を要約した。特に注目すべき有害事象（眼科学、心血管系、肝臓系及びジスキネジア）も同様に要約した。これらの要約はすべて、本非盲検継続試験への登録前の safinamide の最大曝露量ごと及び投与群全体で提示した。必要に応じて、これらの測定値のベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した。更に、基準値範囲及び臨床的に意義のある基準に基づいた低値、正常値、高値の分類により、臨床検査値のシフト表を投与群ごとに要約した。臨床的に意義のある臨床検査値の発現率を提示した。

UPDRS スコア（総スコア及びサブスコア）、Movement Disorder Society（MDS）-UPDRS スコア（LID 試験及び Cognition 試験）、及び DRS スコア（SETTLE 試験から移行した被験者のみ該当）を本非盲検継続試験への登録前の safinamide の曝露量ごと及び試験終了時も含めた Visit ごとに、要約統計量を用いて要約した。上記のスコアについて、ベースラインから各 Visit（Week 2、Week 4、Week 12、Week 24 等）までの変化率を 20%未満、20%以上 30%未満、30%以上 40%未満、40%以上 50%未満、及び 50%以上に分類した。被験者数及び割合（各 Visit で残っている被験者数を母数とする）を Visit ごと及び本非盲検継続試験への登録前の safinamide の曝露量ごとに提示した。

計画書の重要な改訂

本試験では治験実施計画書を 4 回改訂したが、試験の結果に影響を及ぼすものではなかった。

2.7.6.36.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.36.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.36-1 に示した。

安全性解析では、先行試験での safinamide の曝露量を基に、被験者を以下の 5 つの群に分けた。

- 投与なし群：プラセボ群に割付けられていた場合等、本非盲検試験への登録前に safinamide の曝露がない被験者

- 50-100 mg/日（24 週間以内）群：本非盲検試験への登録前に safinamide を 50 mg/日～100 mg/日の用量で 24 週間以内投与された被験者
- 50-100 mg/日（24 週間超）群：本非盲検試験への登録前に safinamide を 50 mg/日～100 mg/日の用量で 24 週間超投与された被験者
- >100 mg/日群：本非盲検試験への登録前に safinamide を 100 mg/日を超える用量で投与された被験者
- 合計：本非盲検試験の安全性解析対象集団の全被験者

安全性解析対象集団は 964 名であり、合計 706 名（73.2%）が投与を中止し、試験を完了したと判断された（「完了例」は最終評価が行われた被験者と治験実施計画書で定義した）。しかし、治験依頼者により試験が早期に中止されたため、治験薬を投与されていた被験者も含め、すべての被験者が投与を中止し（すなわち、投与完了せず）、主な中止理由として「その他」（87.3%）に記録された。最終評価が行われ、投与を中止した被験者でのそれ以外の中止理由は、有害事象（4.8%）、追跡不能（3.9%）、死亡（2.2%）及び効果不十分（1.8%）であった。

本試験を完了せずに中止した 258 名（26.8%）の内訳は、投与なし群が 94 名（26.0%）、50-100 mg/日（24 週間以内）群が 42 名（21.6%）、50-100 mg/日（24 週間超）群が 120 名（30.1%）、>100 mg/日群が 2 名（10 名中）であった。これらの被験者の中止理由は、その他（15.4%、最終評価がない場合を含む）、追跡不能（4.7%）、有害事象（3.8%）及び死亡（2.9%）であった。

表 2.7.6.36-1 被験者の内訳及び中止理由（安全性解析対象集団）

Characteristic	Never treated(b) (n=361) n (%)	50-100 mg/day <= 24 weeks (n=194) n (%)	50-100 mg/day > 24 weeks (n=399) n (%)	>100 mg/day (n=10) n (%)	Total (n=964) n (%)
Subjects who discontinued from treatment	361 (100.0)	194 (100.0)	399 (100.0)	10 (100.0)	964 (100.0)
Adverse event	13 (3.6)	12 (6.2)	20 (5.0)	1 (10.0)	46 (4.8)
Lost to follow-up	16 (4.4)	3 (1.5)	19 (4.8)	0 (0.0)	38 (3.9)
Lack of efficacy	5 (1.4)	8 (4.1)	4 (1.0)	0 (0.0)	17 (1.8)
Death	8 (2.2)	2 (1.0)	10 (2.5)	1 (10.0)	21 (2.2)
Other (c)	319 (88.4)	169 (87.1)	346 (86.7)	8 (80.0)	842 (87.3)
Subjects who discontinued treatment and completed study	267 (74.0)	152 (78.4)	279 (69.9)	8 (80.0)	706 (73.2)
Subjects who completed treatment and discontinued study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued from study	94 (26.0)	42 (21.6)	120 (30.1)	2 (20.0)	258 (26.8)
Adverse event	10 (2.8)	11 (5.7)	15 (3.8) (a)	1 (10.0)	37 (3.8)
Lost to follow-up	18 (5.0)	3 (1.5)	24 (6.0)	0 (0.0)	45 (4.7)
Death	11 (3.0)	3 (1.5)	13 (3.3) (a)	1 (10.0)	28 (2.9)
Other (c)	55 (15.2)	25 (12.9)	68 (17.0)	0 (0.0)	148 (15.4)

Source: CSR Table 10-1
NOTE: One subject, [redacted] signed OLE trial informed consent but withdrew before being treated with safinamide and therefore was excluded from the Safety Population.
(a) One subject, [redacted] reason for early discontinuation from the study was reported as an AE (Psychiatric Disorders/Completed Suicide) instead of death.
(b) Subjects in the 'never treated' group were not exposed to safinamide prior to entry into this OLE trial.
(c) Includes all patients on study at time of study termination due to change in sponsorship.
OLE=Open-label extension.

2.7.6.36.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.36-2 に、疾患特性（UPDRS スコア）を表 2.7.6.36-3 に示した。

表 2.7.6.36-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	Never treated(c) (n=361) n (%)	50-100 mg/day <= 24 weeks (n=194) n (%)	50-100 mg/day > 24 weeks (n=399) n (%)	> 100 mg/day (n=10) n (%)	Total (n=964) n (%)
Age years (a)	n (missing)	361 (0)	194 (0)	399 (0)	10 (0)	964 (0)
	Mean ± SD	62.5 ± 9.2	62.8 ± 9.3	62.3 ± 9.5	62.0 ± 5.6	62.5 ±9.3
	Median	63.0	64.0	63.0	62.5	63.0
	Min, Max	30, 80	41, 80	37, 82	55, 72	30, 82
Sex	n (missing)	361 (0)	194 (0)	399 (0)	10 (0)	964 (0)
Male	n (%)	236 (65.4)	117 (60.3)	281 (70.4)	5 (50.0)	639 (66.3)
Female		125 (34.6)	77 (39.7)	118 (29.6)	5 (50,0)	325 (33.7)
Height	n (missing)	360 (1)	192 (2)	399 (0)	10 (0)	961 (3)
	Mean ± SD	165.07 ±10.05	167.58 ±9.85	164.44 ±9.95	170.30 ±7.04	165.37 ±10.01
	Median	165.00	167.82	165.00	170.00	165.00
	Min, Max	140.0; 190.0	147.0; 196.0	132.0; 188.0	159.0; 182.0	132.0; 196.0
Weight	n (missing)	352 (9)	181 (13)	391 (8)	10 (0)	934 (30)
	Mean ± SD	68.79 ±15.02	73.67 ±17.46	66.46 ±15.26	72.19 ±14.33	68.80 ±15.81
	Median	67.75	72.00	65.00	66.90	67.70
	Min, Max	35.0; 126.8	37.5; 140.0	36.2; 135.0	55.0; 98.1	35.0; 140.0
Ethnicity	n (missing)	361 (0)	194 (0)	399 (0)	10 (0)	964 (0)
Hispanic/Latin America	n (%)	20 (5.5)	5 (2.6)	31 (7.8)	0	56 (5.8)
Not Hispanic/Latin America		341 (94.5)	189 (97.4)	368 (92.2)	10 (100.0)	908 (94.2)
Race	n (missing)	361 (0)	194 (0)	399 (0)	10 (0)	964 (0)
American Indian or Alaskan Native	n (%)	10 (2.8)	0	13 (3.3)	0	23 (2.4)
Black or African American		1 (0.3)	2 (1.0)	1 (0.3)	0	4 (0.4)
White		173 (47.9)	142 (73.2)	149 (37.3)	10 (100.0)	474 (49.2)
Asian		173 (49.0)	50 (25.8)	236 (59.1)	0	463 (48.0)
Previous Trial (b)	n (missing)	361 (0)	194 (0)	399 (0)	10 (0)	964 (0)
NW-1015/018/III/2006	n (%)	114 (31.6)	0	247 (61.9)	0	361 (37.4)
27938		45 (12.5)	0	81 (20.3)	0	126 (13.1)
27919		201 (55.7)	154 (79.4)	70 (17.5)	0	425 (44.1)
28780		0	21 (10.8)	0	0	21 (2.2)
Safinamide LID Trial (023)		1 (0.3)	1 (0.5)	0	7 (70.0)	9 (0.9)
EMR701165-024		0	18 (9.3)	0	0	18 (1.9)
Compassionate Use		0	0	1 (0.3)	3 (30.0)	4 (0.4)

Source: CSR Table 11-1

(a) Age at the time of OLE Trial informed consent.

(b) Previous trials are also called ‘feeder’ trials and antecedent trials.

(c) Subjects in the ‘never treated’ group were not exposed to safinamide prior to entry into this OLE trial.

OLE=Open-label extension.

表 2.7.6.36-3 UPDRS スコア（安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	Never treated(a) (n=361) n (%)	50-100 mg/day <= 24 weeks (n=194) n (%)	50-100 mg/day > 24 weeks (n=399) n (%)	> 100 mg/day (n=10) n (%)	Total (n=964) n (%)
UPDRS Section I	n (missing)	359 (2)	170 (24)	397 (2)	10 (0)	936 (28)
	Mean ± SD	1.29 ± 1.48	1.32 ± 1.53	1.39 ± 1.50	1.00 ± 1.41	1.34 ± 1.49
	Median	1.00	1.00	1.00	0.50	1.00
	Min, Max	0.0, 8.0	0.0, 7.0	0.0, 7.0	0.0, 4.0	0.0, 8.0
UPDRS Section II	n (missing)	359 (2)	170 (24)	394 (5)	10 (0)	933 (31)
	Mean ± SD	9.57 ± 6.06	9.06 ± 5.44	8.45 ± 5.32	11.90 ± 5.74	9.03 ± 5.66
	Median	9.00	9.00	8.00	11.50	9.00
	Min, Max	0.0, 31.0	0.0, 30.0	0.0, 34.0	4.0; 23.0	0.0, 34.0
UPDRS Section III	n (missing)	359 (2)	170 (24)	395 (4)	10 (0)	934 (30)
	Mean ± SD	21.51 ± 11.82	19.62 ± 11.55	20.50 ± 11.55	21.30 ± 10.94	20.74 ±11.65
	Median	20.00	17.50	19.00	18.50	19.00
	Min, Max	1.0, 62.0	1.0, 53.0	0.0, 77.0	10.0, 45.0	0.0, 77.0
UPDRS Section IV	n (missing)	359 (2)	170 (24)	396 (3)	10 (0)	935 (29)
	Mean ± SD	4.72 ± 2.85	5.13 ± 2.85	3.58 ± 2.45	7.00 ± 3.59	4.33 ± 2.78
	Median	4.00	5.00	3.00	7.50	4.00
	Min, Max	0.0, 14.0	0.0. 16.0	0.0, 12.0	0.0, 12.0	0.0, 16.0
Total UPDRS	n (missing)	359 (2)	170 (24)	391 (8)	10 (0)	930 (34)
	Mean ± SD	37.08 ± 18.24	35.14 ± 17.16	33.97 ± 17.72	41.20 ± 15.60	35.46 ± 17.84
	Median	34.00	31.50	32.00	40.50	33.00
	Min, Max	5.0, 97.0	4.0, 86.0	0.0, 126.00	24.0, 68.0	0.0, 126.0

Source: CSR Table 11-2
(a) Subjects in the 'never treated' group were not exposed to safinamide prior to entry into this OLE trial
OLE=Open-label extension.

2.7.6.36.2.3 治験薬への曝露

全被験者（964 名）における非盲検継続試験のベースラインから最終投与までの safinamide の総曝露量（平均値 ± 標準偏差）は 46013.1 ± 29493.8 mg であり、範囲は 50～104050 mg、中央値は 41550.0 mg であった。

全被験者（964 名）における safinamide の曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は 492.3 ± 299.2 日であり、範囲は 3～1045 日、中央値は 473.5 日であった。

2.7.6.36.3 有効性の評価

27938 試験の早期中止が決定された後、統計解析では安全性の評価項目のみ解析し報告することに変更した。そのため、有効性の評価項目に関しては報告しないこととした。

2.7.6.36.4 安全性の評価

2.7.6.36.4.1 有害事象

治療下で発現した有害事象は、本非盲検試験（OLE 試験）の初回来院日（非盲検継続ベースライン）以降に発現した有害事象、又は既に存在していた状態が悪化した事象と定義した。

本非盲検試験（OLE 試験）の初回来院日（非盲検継続ベースライン）以前の先行試験で発現し、非盲検試験で継続している有害事象を継続中の有害事象とした。

継続中の有害事象のうち、非盲検継続試験で重症度が変更された場合、治療下で発現した有害事象として報告した。

有害事象は、MedDRA Ver. [redacted] を用いてコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

有害事象の概要を表 2.7.6.36-4 に示した。

表 2.7.6.36-4 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category	Never treated(c) (n=361)		50-100 mg/day <= 24 weeks (n=194)		50-100 mg/day > 24 weeks (n=399)		> 100 mg/day (n=10)		Total (n=964)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
TEAEs(a)	272 (75.3)	1217	138 (71.1)	572	307 (76.9)	1390	8 (80.0)	27	725 (75.2)	3206
Drug-related TEAEs(b)	83 (23.0)	215	45 (23.2)	89	95 (23.8)	233	3 (30.0)	10	226 (23.4)	547
Serious TEAEs	58 (16.1)	98	31 (16.0)	54	63 (15.8)	124	2 (20.0)	3	154 (16.0)	279
Serious drug-related TEAEs	6 (1.7)	6	5 (2.6)	8	6 (1.5)	9	0 (0.0)	0	17 (1.8)	23
TEAEs that led to death	11 (3.0)	11	3 (1.5)	3	14 (3.5)	15	1 (10.0)	1	29 (3.0)	30
TEAEs that led to premature discontinuation	13 (3.6)	16	11 (5.7)	18	20 (5.0)	24	1 (10.0)	1	45 (4.7)	59

Source: CSR Table 12-1
(a)TEAE=Treatment-emergent adverse events. TEAE is an AE that started after the date of the initial trial visit (OLE baseline) for this open-label trial.
(b) Drug-related TEAE is a TEAE where the relationship to study medication is probable, possible, or missing.
(c) Subjects in the 'never treated' group were not exposed to safinamide prior to entry into this OLE trial.
OLE=Open-label extension.

2.7.6.36.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.36-8 に、程度別有害事象の要約を表 2.7.6.36-9 に、因果関係別有害事象の要約を表 2.7.6.36-10 に示した。

2.7.6.36.4.1.2 死亡

死亡の一覧を表 2.7.6.36-5 に示した。

表 2.7.6.36-5 死亡被験者の一覧

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
Never Treated	[redacted]	白人	男性	[redacted]	不整脈	関連なし	重度	該当なし	死亡	721	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	悪性新生物	関連なし	重度	該当なし	死亡	220	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	死亡	たぶん関連なし	重度	該当なし	死亡	326	1
	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	死亡	関連なし	重度	投与中止	死亡	383	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	突然死	関連なし	重度	該当なし	死亡	912	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	心筋梗塞	関連なし	重度	該当なし	死亡	544	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	嚥下性肺炎	関連なし	重度	投与中止	死亡	95	64
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	突然死	報告なし	重度	該当なし	死亡	750	1
	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	突然死	たぶん関連なし	重度	該当なし	死亡	656	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	汎血球減少症	関連なし	重度	該当なし	死亡	461	4
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	呼吸不全	関連なし	重度	なし	死亡	312	2
50 to 100 mg/ day ≤ 24 weeks	[redacted]	白人	男性	[redacted]	結腸癌	たぶん関連なし	重度	投与中止	死亡	496	65
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心不全	関連なし	重度	該当なし	死亡	154	1
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	肺塞栓症	関連なし	重度	該当なし	死亡	538	1

表 2.7.6.36-5 死亡被験者の一覧（続き）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
50 to 100 mg/ day > 24 weeks	[redacted]	白人	男性	[redacted]	心停止	関連なし	重度	該当なし	死亡	55	1
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	自殺既遂	関連なし	重度	投与中止	死亡	94	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	突然死	たぶん関連なし	重度	該当なし	死亡	297	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	転移性膵癌	関連なし	重度	該当なし	死亡	421	39
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	敗血症	関連なし	重度	なし	死亡	395	11
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	敗血症性ショック	たぶん関連なし	重度	なし	死亡	175	15
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	死亡	関連なし	重度	該当なし	死亡	745	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	急性心筋梗塞	関連なし	重度	該当なし	死亡	301	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	嚥下性肺炎	関連なし	重度	該当なし	死亡	320	1
	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	上腹部痛	たぶん関連なし	重度	投与中止	死亡	207	1
					落ち着きのなさ	たぶん関連なし	重度	該当なし	死亡	207	1
	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	突然死	たぶん関連なし	重度	該当なし	死亡	290	1
	[redacted]	アジア人 a)	男性	[redacted]	肝性脳症	たぶん関連なし	重度	投与中止	死亡	1	3
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	急性心筋梗塞	関連なし	重度	投与中止	死亡	865	1
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	肺塞栓症	関連なし	重度	該当なし	死亡	385	1
> 100 mg/day	[redacted]	白人	女性	[redacted]	心タンポナーデ	関連なし	重度	該当なし	死亡	44	1

Source: CSR Table 12-6, Listing 16.2.7.1
Subjects in the 'never treated' group were not exposed to safinamide prior to entry into this OLE trial.
OLE=Open-label extension.
a) Subject [redacted]: this fatal case has been also reported in CSR of Study 018 as Viral Hepatitis, Hepatic Encephalopathy with fatal outcome, because the AEs falls within 1 month of last dose administration (Taper phase).
MedDRA Version [redacted]

2.7.6.36.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.36-6 に示した。

表 2.7.6.36-6 重篤な有害事象の要約

器官別大分類 基本語	Never treated (N = 361)	50-100 mg <= 24 weeks (N = 194)	50-100 mg > 24 weeks (N = 399)	>100 mg (N = 10)	Total (N = 964)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	58 (16.1)	31 (16.0)	63 (15.8)	2 (20.0)	154 (16.0)
傷害、中毒および処置合併症	12 (3.3)	3 (1.5)	8 (2.0)	1 (10.0)	24 (2.5)
大腿骨頚部骨折	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	5 (0.5)
大腿骨骨折	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	4 (0.4)
転倒	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0	3 (0.3)
交通事故	1 (0.3)	0	0	1 (10.0)	2 (0.2)
手首関節骨折	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.2)
足関節部骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腓骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
足骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
手骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
腰椎骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
黄斑部瘢痕	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
過量投与	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
膝蓋骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
人工関節周囲骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
橈骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
肋骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
脛骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
尺骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
上肢骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胃腸障害	5 (1.4)	7 (3.6)	11 (2.8)	0	23 (2.4)
鼡径ヘルニア	3 (0.8)	2 (1.0)	4 (1.0)	0	9 (0.9)
下痢	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0	3 (0.3)
腹痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
腹部ヘルニア	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
上腹部痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
虚血性大腸炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
便秘	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
胃炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
イレウス	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
腸管拡張症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腰ヘルニア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
悪心	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
結腸直腸ポリープ	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
腸の軸捻転	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
神経系障害	7 (1.9)	4 (2.1)	11 (2.8)	0	22 (2.3)
ジスキネジー	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.4)
パーキンソン病	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.4)
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	3 (0.3)
痙攣	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.3)
手根管症候群	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.2)
浮動性めまい	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
すくみ現象	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
肝性脳症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
低血糖性脳症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
意識消失	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
記憶障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
神経学的代償不全	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
オンオフ現象	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
傾眠	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)

表 2.7.6.36-6 重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated (N = 361)	50-100 mg <= 24 weeks (N = 194)	50-100 mg > 24 weeks (N = 399)	>100 mg (N = 10)	Total (N = 964)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脊髄圧迫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
声帯麻痺	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
精神障害	6 (1.7)	7 (3.6)	8 (2.0)	0	21 (2.2)
幻覚	2 (0.6)	2 (1.0)	1 (0.3)	0	5 (0.5)
攻撃性	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
錯乱状態	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
幻聴	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.2)
幻視	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
自殺企図	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
異常行動	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
激越	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
認知症の行動と心理症状	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
自殺既遂	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
強迫性性行動	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
譫妄	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
妄想	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
妄想性障害、詳細不明	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
うつ病	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ドーパミン調節障害症候群	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
不眠症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
故意の自傷行為	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
精神病性障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	7 (1.9)	2 (1.0)	9 (2.3)	0	18 (1.9)
蜂巣炎	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.4)
丹毒	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
尿路感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
気管支炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
気管支肺炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
大腸菌性尿路感染	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
感染性肝炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
ウイルス性肝炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
鉤虫感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
下気道感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
爪囲炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肺炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	8 (2.2)	2 (1.0)	8 (2.0)	0	18 (1.9)
突然死	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	5 (0.5)
死亡	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.3)
発熱	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
無力症	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
疼痛	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.2)
歩行不能	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胸痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
全身性浮腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
治癒不良	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.6.36-6 重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated (N = 361)	50-100 mg <= 24 weeks (N = 194)	50-100 mg > 24 weeks (N = 399)	>100 mg (N = 10)	Total (N = 964)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (2.2)	4 (2.1)	5 (1.3)	0	17 (1.8)
変形性関節症	2 (0.6)	2 (1.0)	1 (0.3)	0	5 (0.5)
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
関節痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
椎間板突出	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
背部痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
椎間板障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
運動性低下	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
筋骨格痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
偽関節	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
脊椎靱帯骨化症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.9)	2 (1.0)	7 (1.8)	0	16 (1.7)
嚥下性肺炎	2 (0.6)	0	4 (1.0)	0	6 (0.6)
肺塞栓症	0	2 (1.0)	1 (0.3)	0	3 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
肺臓炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
急性肺水腫	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
急性呼吸不全	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
上気道性喘鳴	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
心臓障害	4 (1.1)	4 (2.1)	6 (1.5)	1 (10.0)	15 (1.6)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0	3 (0.3)
心不全	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	3 (0.3)
冠動脈疾患	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
不整脈	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
心停止	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
心タンポナーデ	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
虚血性心筋症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
心筋虚血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (1.7)	3 (1.5)	1 (0.3)	1 (10.0)	11 (1.1)
前立腺癌	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.2)
慢性リンパ性白血病	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
結腸癌	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
悪性黒色腫	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
メラノサイト性母斑	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
悪性新生物	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
転移性膵癌	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
直腸癌	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
直腸新生物	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	4 (1.1)	2 (1.0)	3 (0.8)	0	9 (0.9)
尿閉	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	3 (0.3)
尿管結石	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
腎結石症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
頻尿	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
腎仙痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
腎不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
急性腎不全	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
腹圧性尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.6.36-6 重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated (N = 361)	50-100 mg <= 24 weeks (N = 194)	50-100 mg > 24 weeks (N = 399)	>100 mg (N = 10)	Total (N = 964)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
尿流量減少	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	2 (0.6)	0	6 (1.5)	0	8 (0.8)
低ナトリウム血症	0	0	4 (1.0)	0	4 (0.4)
低血糖症	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	3 (0.3)
脱水	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
食欲減退	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
２型糖尿病	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
眼障害	2 (0.6)	0	6 (1.5)	0	8 (0.8)
白内障	0	0	4 (1.0)	0	4 (0.4)
後天性涙道狭窄	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
眼瞼内反	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
緑内障	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
網膜剥離	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
網膜静脈閉塞	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0	6 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.4)
前立腺腫大	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
子宮脱	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血管障害	0	2 (1.0)	4 (1.0)	0	6 (0.6)
大動脈瘤	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
出血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
高血圧	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
低血圧	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血栓症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
静脈瘤	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
貧血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
汎血球減少症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
多汗症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
薬物療法変更	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
入院	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
臨床検査	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
医学的観察	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
社会環境	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
ギャンブル	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)

Source: CSR Tables 15.3.17 and 15.3.18
MedDRA Version [redacted]

2.7.6.36.4.1.4 有害事象による中止

有害事象による中止の要約を表 2.7.6.36-7 に示した。

表 2.7.6.36-7 有害事象による中止の要約

器官別大分類 基本語	Never treated (N = 361)	50-100 mg <= 24 weeks (N = 194)	50-100 mg > 24 weeks (N = 399)	>100 mg (N = 10)	Total (N = 964)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	13 (3.6)	11 (5.7)	20 (5.0)	1 (10.0)	45 (4.7)
精神障害	3 (0.8)	3 (1.5)	2 (0.5)	0	8 (0.8)
錯乱状態	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.2)
譫妄	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
幻聴	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.2)
自殺既遂	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
妄想	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
幻覚	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
故意の自傷行為	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.8)	3 (1.5)	1 (0.3)	1 (10.0)	8 (0.8)
基底細胞癌	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
慢性リンパ性白血病	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
結腸癌	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
悪性黒色腫	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
メラノサイト性母斑	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
卵巣上皮癌	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
前立腺癌	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
直腸癌	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
直腸新生物	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.3)	2 (1.0)	5 (1.3)	0	8 (0.8)
ジスキネジー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
脳血管発作	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
浮動性めまい	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
頭痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
肝性脳症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
記憶障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
傾眠	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
脊髄圧迫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
眼障害	1 (0.3)	2 (1.0)	4 (1.0)	0	7 (0.7)
糖尿病性網膜症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
黄斑浮腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
黄斑症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
視神経萎縮	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
視神経障害	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
網膜色素脱失	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
網膜滲出物	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0	3 (0.3)
腹痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
上腹部痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
下痢	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	3 (0.3)
胸部不快感	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
死亡	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
疲労	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.3)
関節痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
筋固縮	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
変形性脊椎症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.3)
嚥下性肺炎	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.2)
肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.6.36-7 有害事象による中止の要約（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated (N = 361)	50-100 mg <= 24 weeks (N = 194)	50-100 mg > 24 weeks (N = 399)	>100 mg (N = 10)	Total (N = 964)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
心不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
感染性肝炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
ウイルス性肝炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
黄斑部瘢痕	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
過量投与	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
リンパ球数増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
黄疸	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
発疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血管障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
潮紅	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)

Source: CSR Tables 15.3.19 and 15.3.20
MedDRA Version [redacted]

2.7.6.36.4.2 臨床検査

1) 血液学的検査

ベースラインの血液学的検査が正常であった被験者において、その後正常範囲外となった被験者は少なく、被験者数は先行試験での safinamide の投与量別（投与なし、50-100 mg/日（24 週間以内）、50-100 mg/日（24 週間超）、>100 mg/日）で同程度であった。

2) 血液生化学的検査

ベースラインの血液生化学的検査が正常であった被験者において、その後正常範囲外となった被験者が認められたが、被験者数は先行試験での safinamide の投与量別（投与なし、50-100 mg/日（24 週間以内）、50-100 mg/日（24 週間超）、>100 mg/日）で同程度であった。

ベースラインの血液生化学的検査値は、ほとんどの被験者が正常であった。血液生化学的検査値がベースラインで正常であり、最終評価時で臨床的に意義のある低値又は高値に変動した被験者の割合は低かった。

3) 尿検査

尿検査が非盲検継続試験のベースラインで正常であり、その後正常範囲外となった被験者が認められたが、被験者数は先行試験での safinamide の投与量別（投与なし、50-100 mg/日（24 週間以内）、50-100 mg/日（24 週間超）、>100 mg/日）で同程度であった。

尿検査が変動した被験者の割合は、先行試験での safinamide の投与量別（投与なし、50-100 mg/日（24 週間以内）、50-100 mg/日（24 週間超）、>100 mg/日）で同程度であった。

2.7.6.36.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.36.4.3.1 バイタルサイン

ベースラインから最終評価時（LOCF）までの各バイタルサインの平均変化量に、safinamide 投与に関連した影響は認められず、変化量は先行試験での safinamide の投与量別（投与なし、50-100 mg/日（24 週間以内）、50-100 mg/日（24 週間超）、>100 mg/日）で同程度であった。臨床的に意義のあるバイタルサインの異常値は少なく、発現したものは体重、並びに低頻度の起立性低血圧及び立位収縮期血圧であった。

2.7.6.36.4.3.2 心電図

ベースラインからの各心電図パラメータの変化量は、先行試験での safinamide の投与量別（投与なし、50-100 mg/日（24 週間以内）、50-100 mg/日（24 週間超）、>100 mg/日）で同程度であり、safinamide 投与に関連した影響は認められなかった。

2.7.6.36.4.3.3 眼科学的検査

全体として、眼科学的検査が異常変動した被験者は少なく、懸念される傾向は示唆されなかった。ベースラインからの各検査項目の変化量は、先行試験での safinamide の投与量別（投与なし、50-100 mg/日（24 週間以内）、50-100 mg/日（24 週間超）、>100 mg/日）で同程度であった。

2.7.6.36.4.3.4 身体的検査、神経学的検査及び皮膚科学的検査

身体的検査で非盲検継続投与試験のベースラインが正常であり、最終評価時（LOCF）に異常変動した被験者は少なく、異常変動が最も多かったのは筋骨格系検査（56 名、全体の 5.8%）であった。

神経学的検査で非盲検継続投与試験のベースラインが正常であり、最終評価時（LOCF）に異常変動した被験者も少なかった。異常変動が最も多かったのは歩行（78 名、8.1%）、下肢緊張（77 名、8.0%）及び上肢緊張（77 名、8.1%）であった。ただし、これらの項目は非盲検継続試験のベースラインでも異常所見が多かった。

皮膚科学的検査で非盲検継続投与試験のベースラインが正常であり、最終評価時（LOCF）に異常変動した被験者は 59 名（6.1%）であった。皮膚科学的検査が異常変動した被験者の割合は、先行試験での safinamide の投与量別（投与なし、50-100 mg/日（24 週間以内）、50-100 mg/日（24 週間超）、>100 mg/日）で同程度であった。

2.7.6.36.4.3.5 UPDRS

UPDRS のベースラインから最終評価時（LOCF）までの平均変化量は 4 項目のいずれも小さく、それぞれの平均変化量は Part III（1.51、範囲–25～44）、Part II（1.39、範囲–17.0～25.0）、及び Part I（0.33、範囲–4.0～7.0）が増加し、Part IV（–0.01、範囲–9～10）がわずかに減少した。

2.7.6.36.4.3.6 DRS

DRS は過去に SETTLE 試験に登録されていた 425 名でのみ評価した。DRS スコアの非盲検継続試験のベースラインから最終評価時（LOCF）までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は小さく（0.10 ± 2.63）、最終評価時の DRS のベースラインからの変化量は 420 名中 415 名（98.8%）が 20%未満であった。

2.7.6.36.5 まとめ

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的検査、神経学的検査、皮膚科学的検査及び眼科学的検査において、safinamide 投与に関連した有害な変化に臨床的に意味のあるパターンは認められなかった。

これらの結果から、先行する safinamide の試験で safinamide 又はプラセボが投与された早期から後期までのパーキンソン病患者に対して、単剤のドパミンアゴニスト又は L-dopa と併用して safinamide 50 mg/日及び 100 mg/日を長期間曝露したときの忍容性は良好であることが示された。

2.7.6.36.6 付録

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	272 (75.3)	138 (71.1)	307 (76.9)	8 (80.0)
神経系障害	107 (29.6)	59 (30.4)	137 (34.3)	5 (50.0)
ジスキネジー	42 (11.6)	13 (6.7)	49 (12.3)	2 (20.0)
パーキンソン病	10 (2.8)	10 (5.2)	23 (5.8)	1 (10.0)
浮動性めまい	20 (5.5)	6 (3.1)	12 (3.0)	1 (10.0)
頭痛	17 (4.7)	4 (2.1)	14 (3.5)	1 (10.0)
オンオフ現象	10 (2.8)	6 (3.1)	11 (2.8)	0
傾眠	5 (1.4)	2 (1.0)	9 (2.3)	0
振戦	7 (1.9)	2 (1.0)	7 (1.8)	0
パーキンソニズム	3 (0.8)	0	10 (2.5)	1 (10.0)
錯感覚	1 (0.3)	2 (1.0)	9 (2.3)	1 (10.0)
運動緩慢	1 (0.3)	1 (0.5)	8 (2.0)	0
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	8 (2.0)	0
すくみ現象	1 (0.3)	1 (0.5)	6 (1.5)	0
坐骨神経痛	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.8)	2 (20.0)
記憶障害	1 (0.3)	1 (0.5)	5 (1.3)	0
構語障害	2 (0.6)	0	3 (0.8)	1 (10.0)
頭部不快感	2 (0.6)	0	4 (1.0)	0
ジストニー	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0
視野欠損	0	2 (1.0)	3 (0.8)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	1 (10.0)
片頭痛	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
手根管症候群	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
過眠症	2 (0.6)	0	2 (0.5)	0
平衡障害	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
痙攣	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
意識消失	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
精神運動亢進	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
会話障害	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0
緊張性頭痛	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
体位性めまい	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
運動過多	0	0	2 (0.5)	0
失神	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
アカシジア	2 (0.6)	0	0	0
健忘	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
頚動脈狭窄	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
脳梗塞	0	0	2 (0.5)	0
舞踏病	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
ラクナ梗塞	0	0	2 (0.5)	0
神経根障害	0	2 (1.0)	0	0
失行症	0	0	1 (0.3)	0
脳損傷	0	0	1 (0.3)	0
灼熱感	1 (0.3)	0	0	0
脳血管不全	0	0	1 (0.3)	0
頚腕症候群	1 (0.3)	0	0	0
不器用	1 (0.3)	0	0	0
認知症	1 (0.3)	0	0	0
注意力障害	0	1 (0.5)	0	0
異常感覚	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
味覚異常	0	0	1 (0.3)	0
伸展性足底反応	0	1 (0.5)	0	0
片側頭痛	0	1 (0.5)	0	0
肝性脳症	0	0	1 (0.3)	0
低血糖性脳症	1 (0.3)	0	0	0
肋間神経痛	0	0	1 (0.3)	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.3)	0	0	0
不全単麻痺	0	1 (0.5)	0	0
筋痙直	0	0	1 (0.3)	0
ミオクローヌス	1 (0.3)	0	0	0
神経学的代償不全	1 (0.3)	0	0	0
起立不耐性	0	1 (0.5)	0	0
パーキンソン歩行	0	0	1 (0.3)	0
部分発作	1 (0.3)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.5)	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0
鎮静	0	1 (0.5)	0	0
感覚運動障害	0	1 (0.5)	0	0
脊髄圧迫	0	0	1 (0.3)	0
突発的睡眠	1 (0.3)	0	0	0
声帯麻痺	1 (0.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	82 (22.7)	43 (22.2)	87 (21.8)	3 (30.0)
尿路感染	25 (6.9)	10 (5.2)	18 (4.5)	0
鼻咽頭炎	10 (2.8)	8 (4.1)	10 (2.5)	1 (10.0)
上気道感染	9 (2.5)	5 (2.6)	7 (1.8)	0
気管支炎	2 (0.6)	5 (2.6)	3 (0.8)	1 (10.0)
ウイルス感染	2 (0.6)	1 (0.5)	5 (1.3)	0
インフルエンザ	4 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	0
咽頭炎	4 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	0
蜂巣炎	2 (0.6)	0	5 (1.3)	0
胃腸炎	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
癜風	0	0	5 (1.3)	0
下気道感染	2 (0.6)	0	2 (0.5)	0
熱帯性好酸球増加症	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
体部白癬	0	1 (0.5)	3 (0.8)	0
帯状疱疹	0	1 (0.5)	3 (0.8)	0
麦粒腫	2 (0.6)	2 (1.0)	0	0
肺炎	3 (0.8)	1 (0.5)	0	0
丹毒	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
足部白癬	3 (0.8)	0	0	0
膀胱炎	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
爪真菌症	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0
爪囲炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
歯膿瘍	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
マラリア	0	0	2 (0.5)	0
爪感染	2 (0.6)	0	0	0
膿皮症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
気管支肺炎	1 (0.3)	0	0	0
外耳炎	0	1 (0.5)	0	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
真菌性尿路感染	0	0	1 (0.3)	0
腹部膿瘍	0	1 (0.5)	0	0
腹壁膿瘍	0	1 (0.5)	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
アメーバ症	0	0	1 (0.3)	0
バシラス感染	0	0	1 (0.3)	0
菌血症	0	0	1 (0.3)	0
細菌尿	0	0	1 (0.3)	0
ブラストミセス症	0	0	1 (0.3)	0
カンジダ尿	1 (0.3)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.5)	0	0
眼瞼感染	0	1 (0.5)	0	0
リンパ性糸状虫症	0	0	1 (0.3)	0
毛包炎	1 (0.3)	0	0	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (0.5)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.5)	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.3)	0
陰部ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0
真菌性性器感染	0	1 (0.5)	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.5)	0	0
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	0	0	0
感染性肝炎	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性肝炎	0	0	1 (0.3)	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0
鉤虫感染	0	0	1 (0.3)	0
関節結核	1 (0.3)	0	0	0
ヘルペス性角膜炎	1 (0.3)	0	0	0
限局性感染	0	1 (0.5)	0	0
真菌性爪床感染	0	1 (0.5)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.3)	0
精巣炎	0	1 (0.5)	0	0
慢性中耳炎	0	0	1 (0.3)	0
化膿性分泌物	0	0	1 (0.3)	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0	0
気道感染	0	0	0	1 (10.0)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0	0	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0	0
陰嚢膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.3)	0
軟部組織感染	1 (0.3)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0	0	0
股部白癬	0	0	1 (0.3)	0
歯感染	0	0	1 (0.3)	0
細菌性上気道感染	0	1 (0.5)	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.3)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.3)	0	0	0
創傷感染	1 (0.3)	0	0	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	1 (0.3)	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	77 (21.3)	44 (22.7)	89 (22.3)	3 (30.0)
背部痛	18 (5.0)	10 (5.2)	30 (7.5)	0
関節痛	18 (5.0)	6 (3.1)	16 (4.0)	1 (10.0)
四肢痛	14 (3.9)	7 (3.6)	14 (3.5)	1 (10.0)
筋骨格痛	9 (2.5)	3 (1.5)	7 (1.8)	0
変形性関節症	4 (1.1)	5 (2.6)	4 (1.0)	0
筋痙縮	4 (1.1)	3 (1.5)	6 (1.5)	0
筋骨格硬直	3 (0.8)	1 (0.5)	7 (1.8)	1 (10.0)
筋固縮	4 (1.1)	0	7 (1.8)	0
筋肉痛	3 (0.8)	2 (1.0)	2 (0.5)	1 (10.0)
椎間板突出	1 (0.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	0
頚部痛	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
横紋筋融解	4 (1.1)	2 (1.0)	0	0
関節腫脹	2 (0.6)	0	3 (0.8)	0
関節炎	3 (0.8)	1 (0.5)	0	0
変形性脊椎症	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
運動性低下	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
筋骨格不快感	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
関節周囲炎	0	0	3 (0.8)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
椎間板障害	0	0	2 (0.5)	0
骨痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	2 (0.5)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
骨粗鬆症	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
関節障害	0	0	1 (0.3)	0
滑液包炎	0	0	1 (0.3)	0
尾骨痛	0	1 (0.5)	0	0
指変形	1 (0.3)	0	0	0
肢径部痛	0	0	1 (0.3)	0
関節摩擦音	0	0	1 (0.3)	0
関節滲出液	1 (0.3)	0	0	0
後側弯症	1 (0.3)	0	0	0
脊柱後弯症	0	0	1 (0.3)	0
四肢の変形	0	1 (0.5)	0	0
筋萎縮	1 (0.3)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.3)	0
筋硬化症	0	1 (0.5)	0	0
変形性骨炎	0	0	1 (0.3)	0
顎痛	0	0	1 (0.3)	0
足底筋膜炎	0	0	1 (0.3)	0
多発性関節炎	0	1 (0.5)	0	0
姿勢異常	0	0	1 (0.3)	0
偽関節	1 (0.3)	0	0	0
側弯症	0	0	1 (0.3)	0
脊椎障害	1 (0.3)	0	0	0
脊椎靭帯骨化症	1 (0.3)	0	0	0
腱炎	0	1 (0.5)	0	0
斜頚	0	0	1 (0.3)	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	80 (22.2)	42 (21.6)	79 (19.8)	1 (10.0)
便秘	19 (5.3)	6 (3.1)	24 (6.0)	0
悪心	19 (5.3)	13 (6.7)	9 (2.3)	1 (10.0)
下痢	10 (2.8)	4 (2.1)	18 (4.5)	0
上腹部痛	8 (2.2)	5 (2.6)	3 (0.8)	0
腹痛	3 (0.8)	4 (2.1)	7 (1.8)	0
嘔吐	6 (1.7)	3 (1.5)	5 (1.3)	0
鼠径ヘルニア	4 (1.1)	3 (1.5)	5 (1.3)	0
消化不良	7 (1.9)	2 (1.0)	3 (0.8)	0
胃炎	6 (1.7)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
痔核	3 (0.8)	3 (1.5)	3 (0.8)	0
腹部不快感	2 (0.6)	2 (1.0)	5 (1.3)	0
歯痛	4 (1.1)	0	5 (1.3)	0
口内乾燥	5 (1.4)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
胃酸過多	2 (0.6)	0	4 (1.0)	0
萎縮性胃炎	0	3 (1.5)	1 (0.3)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
食道炎	2 (0.6)	0	0	0
結腸ポリープ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
齲歯	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
嚥下障害	0	0	2 (0.5)	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
血便排泄	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
逆流性食道炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
口内炎	0	0	2 (0.5)	0
歯の脱落	2 (0.6)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (0.3)	0
腹部ヘルニア	0	1 (0.5)	0	0
肛門直腸不快感	0	0	1 (0.3)	0
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0	0	0
腹水	0	0	1 (0.3)	0
口唇症	0	0	1 (0.3)	0
大腸炎	0	0	1 (0.3)	0
虚血性大腸炎	1 (0.3)	0	0	0
憩室	0	1 (0.5)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0	0	0
十二指腸炎	1 (0.3)	0	0	0
便失禁	1 (0.3)	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (0.3)	0
胃ポリープ	0	0	1 (0.3)	0
消化管運動低下	0	1 (0.5)	0	0
歯肉炎	1 (0.3)	0	0	0
舌痛	0	1 (0.5)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0
イレウス	0	1 (0.5)	0	0
胃排出不全	0	1 (0.5)	0	0
腸管拡張症	0	0	1 (0.3)	0
腸管ポリープ	0	1 (0.5)	0	0
口唇障害	1 (0.3)	0	0	0
口唇びらん	0	0	1 (0.3)	0
腰ヘルニア	0	0	1 (0.3)	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔瘻	1 (0.3)	0	0	0
口腔内不快感	0	1 (0.5)	0	0
膵嚢胞	1 (0.3)	0	0	0
歯周炎	0	1 (0.5)	0	0
腹膜炎	1 (0.3)	0	0	0
結腸直腸ポリープ	0	1 (0.5)	0	0
舌潰瘍	1 (0.3)	0	0	0
埋伏歯	1 (0.3)	0	0	0
腸の軸捻転	0	0	1 (0.3)	0
精神障害 [a)]	67 (18.6)	38 (19.6)	68 (17.0)	0
幻覚	15 (4.2)	3 (1.5)	17 (4.3)	0
不眠症	9 (2.5)	11 (5.7)	12 (3.0)	0
うつ病	9 (2.5)	5 (2.6)	10 (2.5)	0
不安	9 (2.5)	3 (1.5)	9 (2.3)	0
幻視	7 (1.9)	3 (1.5)	8 (2.0)	0
異常な夢	4 (1.1)	3 (1.5)	1 (0.3)	0
睡眠障害	4 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	0
錯乱状態	4 (1.1)	3 (1.5)	0	0
抑うつ気分	3 (0.8)	2 (1.0)	2 (0.5)	0
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0	4 (1.0)	0
譫妄	3 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
睡眠発作	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
病的賭博	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
精神病性障害	0	2 (1.0)	1 (0.3)	0
攻撃性	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
激越	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0
無感情	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
悪夢	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0
異常行動	0	0	2 (0.5)	0
妄想	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
性欲過剰	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
レム睡眠異常	0	0	2 (0.5)	0
妄想性障害、詳細不明	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
失見当識	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
幻聴	0	2 (1.0)	0	0
パニック発作	0	0	2 (0.5)	0
自殺企図	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
認知症の行動と心理症状	0	0	1 (0.3)	0
自殺既遂	0	0	1 (0.3)	0
強迫行為	1 (0.3)	0	0	0
強迫性性行動	0	1 (0.5)	0	0
転換性障害	1 (0.3)	0	0	0
ドーパミン調節障害症候群	0	1 (0.5)	0	0
悲嘆反応	1 (0.3)	0	0	0
錯覚	1 (0.3)	0	0	0
衝動行為	0	0	1 (0.3)	0
故意の自傷行為	0	1 (0.5)	0	0
リビドー減退	0	0	1 (0.3)	0
大うつ病	1 (0.3)	0	0	0
精神障害	1 (0.3)	0	0	0
神経過敏	0	0	1 (0.3)	0
強迫観念	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
強迫性人格障害	0	0	1 (0.3)	0
妄想症	0	1 (0.5)	0	0
絶叫	0	1 (0.5)	0	0
身体妄想	1 (0.3)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	54 (15.0)	19 (9.8)	75 (18.8)	0
発熱	8 (2.2)	1 (0.5)	23 (5.8)	0
末梢性浮腫	14 (3.9)	5 (2.6)	10 (2.5)	0
無力症	6 (1.7)	2 (1.0)	16 (4.0)	0
疲労	5 (1.4)	4 (2.1)	4 (1.0)	0
歩行障害	3 (0.8)	0	8 (2.0)	0
疼痛	3 (0.8)	0	7 (1.8)	0
非心臓性胸痛	4 (1.1)	2 (1.0)	2 (0.5)	0
乾燥症	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
突然死	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0
胸部不快感	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
死亡	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
薬効低下	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
歩行不能	0	0	2 (0.5)	0
胸痛	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3)	0	0	0
口渇	1 (0.3)	0	0	0
嚢胞破裂	0	0	1 (0.3)	0
医療機器位置異常	0	0	1 (0.3)	0
薬物不耐性	0	1 (0.5)	0	0
異常感	1 (0.3)	0	0	0
熱感	0	0	1 (0.3)	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.3)	0
治癒不良	0	1 (0.5)	0	0
局所腫脹	0	0	1 (0.3)	0
微石症	0	0	1 (0.3)	0
壊死	1 (0.3)	0	0	0
ポリープ	0	0	1 (0.3)	0
臨床検査	46 (12.7)	11 (5.7)	63 (15.8)	1 (10.0)
体重減少	11 (3.0)	1 (0.5)	15 (3.8)	0
血小板数減少	4 (1.1)	0	11 (2.8)	0
血中ブドウ糖増加	6 (1.7)	0	7 (1.8)	1 (10.0)
好酸球数増加	2 (0.6)	0	10 (2.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (2.2)	0	4 (1.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.5)	7 (1.8)	0
体重増加	4 (1.1)	0	7 (1.8)	0
ヘマトクリット減少	5 (1.4)	0	2 (0.5)	0
心電図ＱＴ延長	2 (0.6)	1 (0.5)	4 (1.0)	0
ヘモグロビン減少	5 (1.4)	0	1 (0.3)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	4 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	4 (1.0)	0
尿中白血球陽性	0	0	4 (1.0)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	4 (1.0)	0
細菌検査	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
低比重リポ蛋白増加	2 (0.6)	0	2 (0.5)	0
好中球数増加	2 (0.6)	0	2 (0.5)	0
赤血球数減少	2 (0.6)	0	2 (0.5)	0
血中尿素増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
血中コレステロール増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	3 (0.8)	0
超低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
眼圧上昇	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
肝機能検査異常	0	0	2 (0.5)	0
血中重炭酸塩減少	0	0	2 (0.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
血中カリウム増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
尿中結晶陽性	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
尿中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
ビタミンＢ１２減少	0	2 (1.0)	0	0
白血球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
白血球数増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
関節鏡検査	0	1 (0.5)	0	0
細菌検査陽性	1 (0.3)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.3)	0
血中カルシウム増加	1 (0.3)	0	0	0
血中ブドウ糖異常	1 (0.3)	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.3)	0
血中テストステロン減少	1 (0.3)	0	0	0
体温上昇	0	0	1 (0.3)	0
尿中結晶	1 (0.3)	0	0	0
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.3)	0
大腸菌検査陽性	0	0	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.3)	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0
眼圧低下	0	1 (0.5)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	0	0
リンパ球数増加	1 (0.3)	0	0	0
医学的観察	0	1 (0.5)	0	0
単球数増加	0	0	1 (0.3)	0
筋酵素上昇	1 (0.3)	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (0.3)	0
血小板数増加	1 (0.3)	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	1 (0.3)	0	0	0
総コレステロール／ＨＤＬ比減少	1 (0.3)	0	0	0
ウエスト周囲径増加	0	1 (0.5)	0	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	51 (14.1)	27 (13.9)	42 (10.5)	1 (10.0)
転倒	29 (8.0)	12 (6.2)	20 (5.0)	0
関節損傷	3 (0.8)	2 (1.0)	2 (0.5)	0
挫傷	1 (0.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	0
大腿骨頚部骨折	3 (0.8)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
肋骨骨折	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
四肢損傷	2 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
皮膚裂傷	0	2 (1.0)	3 (0.8)	0
関節捻挫	3 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
擦過傷	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
大腿骨骨折	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
歯牙破折	3 (0.8)	1 (0.5)	0	0
上肢骨折	0	2 (1.0)	2 (0.5)	0
手首関節骨折	3 (0.8)	1 (0.5)	0	0
手骨折	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
交通事故	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (10.0)
足骨折	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
処置による疼痛	0	2 (1.0)	1 (0.3)	0
腓骨骨折	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
頭部損傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
腰椎骨折	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
黄斑部瘢痕	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
筋挫傷	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
骨格損傷	2 (0.6)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
腱断裂	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
足関節部骨折	0	0	1 (0.3)	0
眼の貫通性外傷	0	1 (0.5)	0	0
顔面骨骨折	0	1 (0.5)	0	0
関節脱臼	0	0	1 (0.3)	0
裂傷	1 (0.3)	0	0	0
口腔内損傷	0	0	1 (0.3)	0
筋損傷	0	0	1 (0.3)	0
筋断裂	1 (0.3)	0	0	0
過量投与	0	1 (0.5)	0	0
膝蓋骨骨折	1 (0.3)	0	0	0
人工関節周囲骨折	1 (0.3)	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	1 (0.3)	0
処置による低血圧	1 (0.3)	0	0	0
処置による悪心	1 (0.3)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.3)	0	0	0
縫合断裂	1 (0.3)	0	0	0
熱傷	1 (0.3)	0	0	0
脛骨骨折	0	0	1 (0.3)	0
尺骨骨折	1 (0.3)	0	0	0
術後尿閉	0	0	1 (0.3)	0
創傷	1 (0.3)	0	0	0
創合併症	1 (0.3)	0	0	0
眼障害	48 (13.3)	20 (10.3)	42 (10.5)	0
白内障	16 (4.4)	3 (1.5)	20 (5.0)	0
霧視	5 (1.4)	0	1 (0.3)	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
結膜炎	2 (0.6)	2 (1.0)	2 (0.5)	0
眼乾燥	4 (1.1)	2 (1.0)	0	0
緑内障	4 (1.1)	0	2 (0.5)	0
眼瞼炎	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
結膜充血	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0
黄斑症	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
高眼圧症	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
後嚢部混濁	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
網膜静脈閉塞	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
閉塞隅角緑内障	2 (0.6)	0	0	0
複視	0	0	2 (0.5)	0
眼瞼下垂	2 (0.6)	0	0	0
流涙増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
水晶体混濁	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
眼充血	0	0	2 (0.5)	0
点状角膜炎	2 (0.6)	0	0	0
網膜剥離	0	0	2 (0.5)	0
視力低下	0	0	2 (0.5)	0
硝子体剥離	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.3)	0
霰粒腫	1 (0.3)	0	0	0
網脈絡膜症	0	0	1 (0.3)	0
脈絡膜剥離	0	0	1 (0.3)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	0	0
角膜障害	0	1 (0.5)	0	0
後天性涙道狭窄	0	0	1 (0.3)	0
糖尿病性網膜症	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼内反	0	0	1 (0.3)	0
赤視症	1 (0.3)	0	0	0
眼の障害	0	1 (0.5)	0	0
眼刺激	0	0	1 (0.3)	0
眼痛	0	1 (0.5)	0	0
眼瞼嚢胞	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼障害	0	1 (0.5)	0	0
眼瞼刺激	0	0	1 (0.3)	0
虹彩炎	1 (0.3)	0	0	0
角膜炎	1 (0.3)	0	0	0
水晶体障害	0	0	1 (0.3)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.3)	0
瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	0
夜盲	0	0	1 (0.3)	0
正常眼圧緑内障	1 (0.3)	0	0	0
開放隅角緑内障	1 (0.3)	0	0	0
視神経萎縮	0	0	1 (0.3)	0
視神経障害	1 (0.3)	0	0	0
羞明	1 (0.3)	0	0	0
光視症	0	1 (0.5)	0	0
網膜色素脱失	0	0	1 (0.3)	0
網膜滲出物	0	1 (0.5)	0	0
網膜出血	0	0	1 (0.3)	0
高血圧性網膜症	0	0	1 (0.3)	0
暗点	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
睫毛乱生	1 (0.3)	0	0	0
ブドウ膜炎	0	1 (0.5)	0	0
視力障害	1 (0.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	38 (10.5)	20 (10.3)	40 (10.0)	1 (10.0)
発疹	2 (0.6)	2 (1.0)	4 (1.0)	0
脂漏性皮膚炎	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (1.0)	0
多汗症	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0
そう痒症	3 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.8)	0
過角化	4 (1.1)	0	2 (0.5)	0
皮膚病変	1 (0.3)	2 (1.0)	1 (0.3)	0
皮膚炎	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
湿疹	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (10.0)
紅色汗疹	0	0	4 (1.0)	0
乾癬	2 (0.6)	0	2 (0.5)	0
皮膚潰瘍	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
日光性角化症	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0
間擦疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
尋常性白斑	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
脱毛症	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
斑状出血	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	2 (0.5)	0
斑状皮疹	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
皮膚肉芽腫	0	0	1 (0.3)	0
挫傷発生の増加傾向	0	1 (0.5)	0	0
多形日光疹	0	0	1 (0.3)	0
皮脂欠乏症	0	0	1 (0.3)	0
肝斑	1 (0.3)	0	0	0
頭部粃糠疹	0	0	1 (0.3)	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.5)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
貨幣状湿疹	1 (0.3)	0	0	0
紅斑	1 (0.3)	0	0	0
間質性肉芽腫性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
黒子	0	1 (0.5)	0	0
白血球破砕性血管炎	0	0	1 (0.3)	0
神経皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
光線過敏性反応	0	1 (0.5)	0	0
色素沈着障害	0	1 (0.5)	0	0
炎症後色素沈着変化	1 (0.3)	0	0	0
痒疹	0	1 (0.5)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.3)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0	0	0
丘疹落屑性皮疹	0	1 (0.5)	0	0
瘢痕	1 (0.3)	0	0	0
脂漏	0	0	1 (0.3)	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚色素脱失	0	0	1 (0.3)	0
皮膚変色	1 (0.3)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.3)	0
皮膚亀裂	0	1 (0.5)	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.3)	0	0	0
角層下膿疱性皮膚症	0	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	0	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (8.6)	12 (6.2)	27 (6.8)	0
咳嗽	6 (1.7)	3 (1.5)	10 (2.5)	0
呼吸困難	11 (3.0)	3 (1.5)	2 (0.5)	0
嚥下性肺炎	2 (0.6)	0	4 (1.0)	0
口腔咽頭痛	2 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
鼻漏	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
くしゃみ	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
後鼻漏	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
肺塞栓症	0	2 (1.0)	1 (0.3)	0
喘息	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
発声障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
鼻出血	0	0	2 (0.5)	0
肺臓炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
咽喉刺激感	2 (0.6)	0	0	0
急性肺水腫	1 (0.3)	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.3)	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	0
息詰まり	1 (0.3)	0	0	0
鼻粘膜肥厚	1 (0.3)	0	0	0
鼻浮腫	1 (0.3)	0	0	0
鼻甲介異常	1 (0.3)	0	0	0
鼻潰瘍	0	1 (0.5)	0	0
呼吸時疼痛	0	1 (0.5)	0	0
胸膜線維症	1 (0.3)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (0.3)	0	0	0
血管障害	21 (5.8)	12 (6.2)	25 (6.3)	1 (10.0)
高血圧	7 (1.9)	0	12 (3.0)	0
起立性低血圧	4 (1.1)	5 (2.6)	4 (1.0)	0
低血圧	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0
静脈瘤	2 (0.6)	1 (0.5)	4 (1.0)	0
静脈不全	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
血栓症	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0
潮紅	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)
ほてり	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
血管破裂	1 (0.3)	0	0	0
血栓性静脈炎	0	1 (0.5)	0	0
大動脈瘤	0	1 (0.5)	0	0
動脈硬化症	1 (0.3)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0
出血	0	0	1 (0.3)	0
間欠性跛行	0	1 (0.5)	0	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
リンパ浮腫	0	0	1 (0.3)	0
微小血管症	1 (0.3)	0	0	0
腎および尿路障害	19 (5.3)	11 (5.7)	26 (6.5)	0
排尿困難	5 (1.4)	0	6 (1.5)	0
尿失禁	4 (1.1)	2 (1.0)	2 (0.5)	0
尿意切迫	0	2 (1.0)	4 (1.0)	0
尿閉	3 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
頻尿	2 (0.6)	0	3 (0.8)	0
蛋白尿	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
腎結石症	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0
ビリルビン尿	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
血尿	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
腎仙痛	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0
夜間頻尿	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
ケトン尿	2 (0.6)	0	0	0
切迫性尿失禁	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
尿管結石	0	1 (0.5)	0	0
膀胱痙縮	1 (0.3)	0	0	0
膀胱結石	1 (0.3)	0	0	0
遺尿	0	1 (0.5)	0	0
乏尿	0	1 (0.5)	0	0
膿尿	0	0	1 (0.3)	0
腎不全	0	0	1 (0.3)	0
急性腎不全	1 (0.3)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.3)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0	1 (0.5)	0	0
尿流量減少	1 (0.3)	0	0	0
心臓障害	16 (4.4)	8 (4.1)	25 (6.3)	1 (10.0)
狭心症	2 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.8)	0
心筋虚血	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0
心不全	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
冠動脈疾患	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
徐脈	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0
右脚ブロック	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
洞性徐脈	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
上室性期外収縮	0	0	3 (0.8)	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	2 (0.5)	0
心房細動	2 (0.6)	0	0	0
高血圧性心疾患	0	0	2 (0.5)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	2 (0.5)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
洞性頻脈	0	0	2 (0.5)	0
頻脈	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
不整脈	1 (0.3)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	1 (0.5)	0	0
二束ブロック	1 (0.3)	0	0	0
心停止	0	0	1 (0.3)	0
心不快感	0	0	1 (0.3)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.3)	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心タンポナーデ	0	0	0	1 (10.0)
冠動脈不全	0	0	1 (0.3)	0
冠動脈閉塞	0	1 (0.5)	0	0
期外収縮	0	0	1 (0.3)	0
虚血性心筋症	0	0	1 (0.3)	0
微小血管性狭心症	1 (0.3)	0	0	0
動悸	1 (0.3)	0	0	0
頻脈性不整脈	1 (0.3)	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	17 (4.7)	10 (5.2)	23 (5.8)	0
食欲減退	4 (1.1)	1 (0.5)	4 (1.0)	0
高コレステロール血症	2 (0.6)	2 (1.0)	4 (1.0)	0
脂質異常症	3 (0.8)	3 (1.5)	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.5)	4 (1.0)	0
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.5)	3 (0.8)	0
高血糖	2 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
低血糖症	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0
２型糖尿病	0	1 (0.5)	3 (0.8)	0
高脂血症	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
脱水	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	2 (0.5)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
悪液質	1 (0.3)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	0	0	0
肥満	0	0	1 (0.3)	0
テタニー	0	1 (0.5)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	20 (5.5)	9 (4.6)	14 (3.5)	0
貧血	8 (2.2)	5 (2.6)	8 (2.0)	0
好酸球増加症	4 (1.1)	0	4 (1.0)	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.6)	2 (1.0)	0	0
低色素血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
好中球減少症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0
出血性貧血	1 (0.3)	0	0	0
大球性貧血	1 (0.3)	0	0	0
巨赤芽球性貧血	0	0	1 (0.3)	0
リンパ節症	0	1 (0.5)	0	0
大赤血球症	1 (0.3)	0	0	0
正色素性正球性貧血	1 (0.3)	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.3)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (4.4)	12 (6.2)	12 (3.0)	1 (10.0)
基底細胞癌	4 (1.1)	1 (0.5)	4 (1.0)	0
メラノサイト性母斑	4 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.3)	0
脂漏性角化症	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0
血管腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
前立腺癌	2 (0.6)	0	0	0
前立腺腺腫	0	0	2 (0.5)	0
直腸新生物	0	2 (1.0)	0	0
アクロコルドン	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
骨新生物	0	0	1 (0.3)	0
慢性リンパ性白血病	1 (0.3)	0	0	0
結腸癌	0	1 (0.5)	0	0
線維性組織球腫	0	1 (0.5)	0	0
口唇の良性新生物	0	1 (0.5)	0	0
脂肪腫	0	1 (0.5)	0	0
肺新生物	0	0	1 (0.3)	0
悪性黒色腫	0	0	0	1 (10.0)
悪性新生物	1 (0.3)	0	0	0
中咽頭新生物	1 (0.3)	0	0	0
卵巣上皮癌	0	0	1 (0.3)	0
転移性膵癌	0	0	1 (0.3)	0
直腸癌	0	1 (0.5)	0	0
皮膚癌	0	1 (0.5)	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.5)	0	0
扁平上皮癌	0	1 (0.5)	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	0	0	0
耳および迷路障害	7 (1.9)	1 (0.5)	12 (3.0)	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	8 (2.0)	0
耳鳴	4 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
耳痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
両耳難聴	0	0	1 (0.3)	0
感音性難聴	1 (0.3)	0	0	0
聴力低下	0	0	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	7 (1.9)	5 (2.6)	7 (1.8)	0
良性前立腺肥大症	4 (1.1)	1 (0.5)	4 (1.0)	0
後天性包茎	1 (0.3)	0	0	0
亀頭炎	0	1 (0.5)	0	0
乳房炎症	0	1 (0.5)	0	0
生殖器病変	0	0	1 (0.3)	0
女性化乳房	0	0	1 (0.3)	0
非感染性精巣炎	0	1 (0.5)	0	0
ペイロニー病	1 (0.3)	0	0	0
持続勃起症	1 (0.3)	0	0	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.3)	0
直腸瘤	1 (0.3)	0	0	0
子宮脱	0	0	1 (0.3)	0
腟脱	1 (0.3)	0	0	0
外陰部ポリープ	0	1 (0.5)	0	0
社会環境	3 (0.8)	3 (1.5)	0	0
ギャンブル	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
社会問題	0	2 (1.0)	0	0
日常生活動作障害者	1 (0.3)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	3 (1.5)	1 (0.3)	0
異形成母斑症候群	1 (0.3)	3 (1.5)	0	0
先天性異所性膵	0	0	1 (0.3)	0
外科および内科処置	4 (1.1)	1 (0.5)	0	0
抜歯	2 (0.6)	0	0	0
歯科インプラント埋込み	1 (0.3)	0	0	0
薬物療法変更	0	1 (0.5)	0	0
入院	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.6.36-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated	safinamide		
		50-100 mg <= 24 weeks	50-100 mg > 24 weeks	>100 mg
	(N = 361)	(N = 194)	(N = 399)	(N = 10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	3 (0.8)	0
肝嚢胞	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0
慢性肝炎	0	0	1 (0.3)	0
黄疸	0	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	3 (0.8)	1 (0.5)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (0.6)	1 (0.5)	0	0
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3)	0	0	0
金属アレルギー	0	0	1 (0.3)	0

Source: CSR Table 15.3.3, Table 15.3.4
MedDRA Ver. [redacted]

a) このほかに「言葉もれ」が"Never treated"及び"safinamide 50-100 mg > 24 weeks"の各 1 名に報告されている。

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	245 (67.9)	129 (35.7)	40 (11.1)	127 (65.5)	65 (33.5)	17 (8.8)	276 (69.2)	154 (38.6)	45 (11.3)	6 (60.0)	4 (40.0)	3 (30.0)
神経系障害	84 (23.3)	40 (11.1)	6 (1.7)	41 (21.1)	24 (12.4)	1 (0.5)	101 (25.3)	57 (14.3)	8 (2.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	1 (10.0)
ジスキネジー	29 (8.0)	14 (3.9)	2 (0.6)	7 (3.6)	7 (3.6)	0	29 (7.3)	20 (5.0)	3 (0.8)	1 (10.0)	2 (20.0)	0
パーキンソン病	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)	6 (3.1)	4 (2.1)	0	12 (3.0)	12 (3.0)	2 (0.5)	0	0	1 (10.0)
浮動性めまい	19 (5.3)	2 (0.6)	0	5 (2.6)	1 (0.5)	0	8 (2.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (10.0)	0	0
頭痛	11 (3.0)	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	12 (3.0)	2 (0.5)	0	1 (10.0)	0	0
オンオフ現象	9 (2.5)	1 (0.3)	0	5 (2.6)	1 (0.5)	0	6 (1.5)	5 (1.3)	0	0	0	0
傾眠	4 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	6 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0
振戦	6 (1.7)	2 (0.6)	0	2 (1.0)	0	0	5 (1.3)	2 (0.5)	0	0	0	0
パーキンソニズム	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.8)	7 (1.8)	0	0	1 (10.0)	0
錯感覚	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	9 (2.3)	0	0	1 (10.0)	0	0
運動緩慢	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	4 (1.0)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.5)	0	0	7 (1.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
すくみ現象	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	5 (1.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
記憶障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
構語障害	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	1 (10.0)	0
頭部不快感	2 (0.6)	0	0	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0
ジストニー	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
視野欠損	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (10.0)	0	0
片頭痛	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
手根管症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
脳血管発作	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
過眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
平衡障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
痙攣	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
意識消失	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
運動過多	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
失神	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
アカシジア	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
舞踏病	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
神経根障害	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
失行症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脳損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
灼熱感	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不器用	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
伸展性足底反応	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
片側頭痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
低血糖性脳症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不全単麻痺	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙直	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経学的代償不全	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立不耐性	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソン歩行	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
部分発作	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
鎮静	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感覚運動障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
突発的睡眠	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	62 (17.2)	29 (8.0)	1 (0.3)	34 (17.5)	14 (7.2)	1 (0.5)	67 (16.8)	24 (6.0)	5 (1.3)	3 (30.0)	0	0
尿路感染	18 (5.0)	7 (1.9)	0	10 (5.2)	3 (1.5)	0	15 (3.8)	4 (1.0)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	7 (1.9)	2 (0.6)	0	8 (4.1)	0	0	9 (2.3)	1 (0.3)	0	1 (10.0)	0	0
上気道感染	7 (1.9)	2 (0.6)	0	4 (2.1)	1 (0.5)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
気管支炎	0	2 (0.6)	0	1 (0.5)	5 (2.6)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (10.0)	0	0
ウイルス感染	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	5 (1.3)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	4 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
咽頭炎	4 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0	0	0
胃腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0
癜風	0	0	0	0	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
下気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
熱帯性好酸球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
体部白癬	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
麦粒腫	2 (0.6)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
足部白癬	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
歯膿瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
マラリア	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
爪感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿皮症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
敗血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
気管支肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
腹壁膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
アメーバ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
バシラス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
細菌尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ブラストミセス症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
カンジダ尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ性糸状虫症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌性性器感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性肝炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉤虫感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
関節結核	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス性角膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
真菌性爪床感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
慢性中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
化膿性分泌物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	53 (14.7)	28 (7.8)	11 (3.0)	36 (18.6)	9 (4.6)	4 (2.1)	65 (16.3)	24 (6.0)	4 (1.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0
背部痛	12 (3.3)	5 (1.4)	1 (0.3)	8 (4.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	22 (5.5)	7 (1.8)	1 (0.3)	0	0	0
関節痛	11 (3.0)	7 (1.9)	4 (1.1)	4 (2.1)	2 (1.0)	0	14 (3.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (10.0)	0	0
四肢痛	9 (2.5)	5 (1.4)	0	6 (3.1)	2 (1.0)	0	12 (3.0)	2 (0.5)	0	0	1 (10.0)	0
筋骨格痛	7 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.5)	0	0	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.5)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
筋痙縮	4 (1.1)	0	0	3 (1.5)	0	0	6 (1.5)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	7 (1.8)	0	0	0	1 (10.0)	0
筋固縮	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	7 (1.8)	0	0	0	0	0
筋肉痛	3 (0.8)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
椎間板突出	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
頚部痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
横紋筋融解	4 (1.1)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
関節炎	3 (0.8)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
運動性低下	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
椎間板障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
指変形	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尺骨部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
関節摩擦音	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
関節滲出液	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後側弯症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱後弯症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
四肢の変形	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
筋硬化症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性骨炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
姿勢異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
偽関節	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側弯症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脊椎障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎靭帯骨化症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
斜頚	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胃腸障害	71 (19.7)	18 (5.0)	1 (0.3)	37 (19.1)	8 (4.1)	3 (1.5)	58 (14.5)	27 (6.8)	5 (1.3)	0	1 (10.0)	0
便秘	17 (4.7)	3 (0.8)	0	6 (3.1)	0	0	19 (4.8)	5 (1.3)	0	0	0	0
悪心	15 (4.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	13 (6.7)	1 (0.5)	0	7 (1.8)	2 (0.5)	0	0	1 (10.0)	0
下痢	8 (2.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.0)	0	1 (0.5)	10 (2.5)	8 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0
上腹部痛	5 (1.4)	3 (0.8)	0	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
腹痛	2 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	6 (1.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
嘔吐	6 (1.7)	0	0	3 (1.5)	0	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0
消化不良	6 (1.7)	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
胃炎	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
痔核	3 (0.8)	0	0	3 (1.5)	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0
腹部不快感	2 (0.6)	0	0	2 (1.0)	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
歯痛	4 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0	0	0
口内乾燥	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
胃酸過多	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	3 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
食道炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
齲歯	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
歯の脱落	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肛門直腸不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
口唇症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
消化管運動低下	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
胃排出不全	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸管拡張症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
腸管ポリープ	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇びらん	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腰ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
口腔瘙	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
膵嚢胞	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸の軸捻転	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	45 (12.5)	30 (8.3)	4 (1.1)	28 (14.4)	11 (5.7)	3 (1.5)	52 (13.0)	19 (4.8)	6 (1.5)	0	0	0
幻覚	10 (2.8)	7 (1.9)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	11 (2.8)	6 (1.5)	1 (0.3)	0	0	0
不眠症	4 (1.1)	5 (1.4)	0	10 (5.2)	1 (0.5)	0	10 (2.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
うつ病	5 (1.4)	5 (1.4)	0	3 (1.5)	2 (1.0)	0	7 (1.8)	4 (1.0)	0	0	0	0
不安	7 (1.9)	2 (0.6)	0	3 (1.5)	0	0	7 (1.8)	2 (0.5)	0	0	0	0
幻視	6 (1.7)	1 (0.3)	0	3 (1.5)	0	0	7 (1.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
異常な夢	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
睡眠障害	4 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
錯乱状態	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0
譫妄	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
睡眠発作	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
病的賭博	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
攻撃性	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
激越	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
無感情	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
悪夢	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
異常行動	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
妄想	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
性欲過剰	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
妄想性障害、詳細不明	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
失見当識	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
幻聴	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
言葉もれ	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
自殺企図	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
認知症の行動と心理症状	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
強迫行為	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
強迫性性行動	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
転換性障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドーパミン調節障害症候群	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
悲嘆反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯覚	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
衝動行為	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
故意の自傷行為	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
大うつ病	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
強迫観念	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
強迫性人格障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
妄想症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
絶叫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
身体妄想	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	41 (11.4)	12 (3.3)	7 (1.9)	14 (7.2)	6 (3.1)	1 (0.5)	53 (13.3)	20 (5.0)	6 (1.5)	0	0	0
発熱	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	17 (4.3)	7 (1.8)	0	0	0	0
末梢性浮腫	14 (3.9)	2 (0.6)	0	4 (2.1)	1 (0.5)	0	8 (2.0)	2 (0.5)	0	0	0	0
無力症	6 (1.7)	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	11 (2.8)	5 (1.3)	1 (0.3)	0	0	0
疲労	3 (0.8)	2 (0.6)	0	3 (1.5)	2 (1.0)	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0
歩行障害	3 (0.8)	0	0	0	0	0	3 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0
疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	7 (1.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
乾燥症	3 (0.8)	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
突然死	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0
胸部不快感	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
死亡	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
薬効低下	0	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行不能	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
胸痛	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
嚢胞破裂	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
薬物不耐性	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
治癒不良	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
微石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
壊死	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
臨床検査	38 (10.5)	18 (5.0)	2 (0.6)	9 (4.6)	2 (1.0)	0	50 (12.5)	20 (5.0)	4 (1.0)	1 (10.0)	0	0
体重減少	8 (2.2)	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	13 (3.3)	3 (0.8)	0	0	0	0
血小板数減少	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	6 (1.5)	7 (1.8)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	5 (1.4)	3 (0.8)	0	0	0	0	5 (1.3)	3 (0.8)	0	1 (10.0)	0	0
好酸球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	6 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	4 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	5 (1.3)	2 (0.5)	0	0	0	0
体重増加	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	7 (1.8)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0
細菌検査	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
好中球数増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
赤血球数減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
超低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
眼圧上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尿中結晶陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
関節鏡検査	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌検査陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中カルシウム増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尿中結晶	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
大腸菌検査陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
眼圧低下	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医学的観察	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
筋酵素上昇	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
血小板数増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総コレステロール／ＨＤＬ比減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	34 (9.4)	19 (5.3)	5 (1.4)	22 (11.3)	9 (4.6)	1 (0.5)	25 (6.3)	15 (3.8)	8 (2.0)	0	0	1 (10.0)
転倒	18 (5.0)	11 (3.0)	1 (0.3)	10 (5.2)	3 (1.5)	0	14 (3.5)	6 (1.5)	1 (0.3)	0	0	0
関節損傷	3 (0.8)	0	0	2 (1.0)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
挫傷	1 (0.3)	0	0	3 (1.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0
肋骨骨折	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0
四肢損傷	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
関節捻挫	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
擦過傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
歯牙破折	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
交通事故	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
足骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭部損傷	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腰椎骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
黄斑部瘢痕	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
筋挫傷	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
骨格損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腱断裂	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼の貫通性外傷	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
裂傷	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
筋断裂	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
人工関節周囲骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
処置による低血圧	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
縫合断裂	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
尺骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
術後尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
創傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創合併症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	42 (11.6)	7 (1.9)	1 (0.3)	18 (9.3)	3 (1.5)	0	28 (7.0)	15 (3.8)	3 (0.8)	0	0	0
白内障	14 (3.9)	3 (0.8)	0	3 (1.5)	0	0	11 (2.8)	8 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0
霧視	5 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
眼乾燥	3 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	4 (1.1)	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
眼瞼炎	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑症	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
高眼圧症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
後嚢部混濁	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
閉塞隅角緑内障	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
眼瞼下垂	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
水晶体混濁	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
点状角膜炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
硝子体剥離	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
霰粒腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網脈絡膜症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
脈絡膜剥離	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
後天性涙道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病性網膜症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
眼瞼内反	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
赤視症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
虹彩炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水晶体障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
夜盲	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
正常眼圧緑内障	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
開放隅角緑内障	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視神経萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
視神経障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜色素脱失	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
網膜滲出物	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
暗点	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	34 (9.4)	5 (1.4)	0	18 (9.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	33 (8.3)	8 (2.0)	0	1 (10.0)	0	0
発疹	2 (0.6)	0	0	2 (1.0)	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (0.8)	0	0	1 (0.5)	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0
多汗症	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
そう痒症	3 (0.8)	0	0	1 (0.5)	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
過角化	4 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚炎	3 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
湿疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (10.0)	0	0
紅色汗疹	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
乾癬	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
日光性角化症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0
間擦疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
尋常性白斑	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脱毛症	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
斑状出血	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
多形日光疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
肝斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部粃糠疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
間質性肉芽腫性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
黒子	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球破砕性血管炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症後色素沈着変化	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹落屑性皮疹	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚変色	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角層下膿疱性皮膚症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (6.1)	8 (2.2)	4 (1.1)	6 (3.1)	5 (2.6)	2 (1.0)	20 (5.0)	4 (1.0)	5 (1.3)	0	0	0
咳嗽	5 (1.4)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	10 (2.5)	0	0	0	0	0
呼吸困難	9 (2.5)	2 (0.6)	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
嚥下性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻漏	3 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
くしゃみ	3 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
後鼻漏	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
喘息	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
咽喉刺激感	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性肺水腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息詰まり	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜肥厚	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
鼻浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻甲介異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜線維症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	18 (5.0)	3 (0.8)	0	8 (4.1)	4 (2.1)	1 (0.5)	13 (3.3)	11 (2.8)	3 (0.8)	1 (10.0)	0	0
高血圧	7 (1.9)	0	0	0	0	0	8 (2.0)	5 (1.3)	0	0	0	0
起立性低血圧	3 (0.8)	1 (0.3)	0	4 (2.1)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0	0
低血圧	4 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
静脈瘤	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
静脈不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
血栓症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
ほてり	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血管破裂	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
間欠性跛行	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
微小血管症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	10 (2.8)	9 (2.5)	2 (0.6)	7 (3.6)	3 (1.5)	1 (0.5)	22 (5.5)	5 (1.3)	2 (0.5)	0	0	0
排尿困難	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	6 (1.5)	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.3)	3 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	2 (1.0)	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0
尿閉	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
頻尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
ビリルビン尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腎仙痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
ケトン尿	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
切迫性尿失禁	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱結石	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遺尿	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
乏尿	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿流量減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	11 (3.0)	4 (1.1)	3 (0.8)	3 (1.5)	4 (2.1)	3 (1.5)	18 (4.5)	6 (1.5)	4 (1.0)	0	0	1 (10.0)
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0
心筋虚血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0	0	0
心不全	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
冠動脈疾患	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
徐脈	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0
右脚ブロック	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心房細動	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性心疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
二束ブロック	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
心不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
心タンポナーデ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
冠動脈不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
微小血管性狭心症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈性不整脈	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	14 (3.9)	4 (1.1)	0	10 (5.2)	0	0	16 (4.0)	7 (1.8)	3 (0.8)	0	0	0
食欲減退	4 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
高コレステロール血症	2 (0.6)	0	0	2 (1.0)	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0
脂質異常症	3 (0.8)	0	0	3 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
高血糖	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
低血糖症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
高脂血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪液質	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低カルシウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肥満	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
テタニー	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	18 (5.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (4.1)	1 (0.5)	0	11 (2.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0
貧血	8 (2.2)	0	0	5 (2.6)	0	0	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0
好酸球増加症	4 (1.1)	0	0	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.6)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
低色素血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
出血性貧血	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大球性貧血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
巨赤芽球性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
大赤血球症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (2.8)	3 (0.8)	4 (1.1)	8 (4.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	9 (2.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (10.0)
基底細胞癌	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	3 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
前立腺癌	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腺腫	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
直腸新生物	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
アクロコルドン	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨新生物	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
線維性組織球腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇の良性新生物	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脂肪腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺新生物	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
悪性新生物	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭新生物	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
転移性膵癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	5 (1.4)	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	10 (2.5)	4 (1.0)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	0	0	0	0	6 (1.5)	3 (0.8)	0	0	0	0
耳鳴	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
耳痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
両耳難聴	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
感音性難聴	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (2.1)	0	0	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0
良性前立腺肥大症	3 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
後天性包茎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
亀頭炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房炎症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器病変	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
女性化乳房	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ペイロニー病	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
持続勃起症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
直腸瘤	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮脱	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.7.6.36-9 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated			safinamide								
				50-100 mg <= 24 weeks			50-100 mg > 24 weeks			>100 mg		
	(N = 361)			(N = 194)			(N = 399)			(N = 10)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腟脱	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部ポリープ	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
ギャンブル	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
社会問題	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
日常生活動作障害者	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
異形成母斑症候群	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
先天性異所性膵	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
抜歯	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯科インプラント埋込み	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物療法変更	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
入院	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
肝嚢胞	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
慢性肝炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
内分泌障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
金属アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.7～Table 15.3.10
MedDRA Ver. [redacted]
程度が不明の有害事象は集計していない。

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	224 (62.0)	111 (30.7)	67 (18.6)	22 (6.1)	115 (59.3)	49 (25.3)	39 (20.1)	10 (5.2)	266 (66.7)	99 (24.8)	81 (20.3)	23 (5.8)	8 (80.0)	2 (20.0)	0	3 (30.0)
神経系障害	50 (13.9)	30 (8.3)	36 (10.0)	13 (3.6)	28 (14.4)	19 (9.8)	15 (7.7)	4 (2.1)	82 (20.6)	34 (8.5)	42 (10.5)	14 (3.5)	3 (30.0)	1 (10.0)	0	3 (30.0)
ジスキネジー	5 (1.4)	14 (3.9)	15 (4.2)	10 (2.8)	0	2 (1.0)	8 (4.1)	3 (1.5)	20 (5.0)	4 (1.0)	24 (6.0)	3 (0.8)	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)
パーキンソン病	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.5)	5 (2.6)	2 (1.0)	0	10 (2.5)	9 (2.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	1 (10.0)
浮動性めまい	7 (1.9)	4 (1.1)	9 (2.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	0	6 (1.5)	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0	1 (10.0)
頭痛	8 (2.2)	3 (0.8)	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (2.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (10.0)
オンオフ現象	10 (2.8)	0	0	0	5 (2.6)	0	1 (0.5)	0	6 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0
傾眠	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	3 (0.8)	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
振戦	6 (1.7)	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	9 (2.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (10.0)
錯感覚	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	6 (1.5)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (10.0)	0	0	0
運動緩慢	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
すくみ現象	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	2 (20.0)	0	0	0
記憶障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	4 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (10.0)
頭部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0
ジストニー	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	1 (10.0)	0	0
片頭痛	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
手根管症候群	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
過眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
平衡障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
運動過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
失神	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アカシジア	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
健忘	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
舞踏病	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
神経根障害	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失行症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
脳損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不器用	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
伸展性足底反応	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片側頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
低血糖性脳症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不全単麻痺	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経学的代償不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立不耐性	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソン歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
部分発作	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚運動障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
突発的睡眠	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	75 (20.8)	11 (3.0)	2 (0.6)	0	40 (20.6)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	74 (18.5)	13 (3.3)	3 (0.8)	0	3 (30.0)	0	0	0
尿路感染	22 (6.1)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	9 (4.6)	1 (0.5)	0	0	16 (4.0)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	9 (2.5)	1 (0.3)	0	0	7 (3.6)	1 (0.5)	0	0	10 (2.5)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
上気道感染	8 (2.2)	1 (0.3)	0	0	5 (2.6)	0	0	0	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
気管支炎	2 (0.6)	0	0	0	5 (2.6)	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
ウイルス感染	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	4 (1.1)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	5 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
癜風	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
下気道感染	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
熱帯性好酸球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
体部白癬	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	2 (0.6)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
マラリア	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿皮症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹壁膿瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
アメーバ症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
バシラス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
細菌尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
ブラストミセス症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ性糸状虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌性性器感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性肝炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉤虫感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
関節結核	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス性角膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌性爪床感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
化膿性分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	62 (17.2)	15 (4.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	37 (19.1)	10 (5.2)	2 (1.0)	0	76 (19.0)	15 (3.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)
背部痛	13 (3.6)	4 (1.1)	0	1 (0.3)	8 (4.1)	2 (1.0)	0	0	28 (7.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
関節痛	14 (3.9)	4 (1.1)	0	0	5 (2.6)	1 (0.5)	0	0	10 (2.5)	6 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (10.0)	0	0	0
四肢痛	12 (3.3)	2 (0.6)	0	0	5 (2.6)	3 (1.5)	0	0	10 (2.5)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	1 (10.0)	0	0
筋骨格痛	7 (1.9)	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	7 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	5 (2.6)	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	5 (1.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	5 (1.3)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
筋固縮	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	6 (1.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
横紋筋融解	4 (1.1)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
関節炎	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
運動性低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
指変形	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単径部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
関節摩擦音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
関節滲出液	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後側弯症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱後弯症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
四肢の変形	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
筋硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
姿勢異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
偽関節	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側弯症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎靭帯骨化症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斜頸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	47 (13.0)	23 (6.4)	21 (5.8)	1 (0.3)	27 (13.9)	13 (6.7)	8 (4.1)	1 (0.5)	59 (14.8)	13 (3.3)	11 (2.8)	6 (1.5)	0	0	0	1 (10.0)
便秘	11 (3.0)	4 (1.1)	4 (1.1)	0	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	16 (4.0)	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0	0	0
悪心	3 (0.8)	4 (1.1)	12 (3.3)	0	3 (1.5)	5 (2.6)	6 (3.1)	0	4 (1.0)	2 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	1 (10.0)
下痢	9 (2.5)	2 (0.6)	0	0	4 (2.1)	0	0	0	14 (3.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
上腹部痛	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	2 (1.0)	3 (1.5)	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
腹痛	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	4 (1.1)	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
単径ヘルニア	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	5 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	6 (1.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
胃炎	2 (0.6)	4 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
痔核	3 (0.8)	0	0	0	3 (1.5)	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歯痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	5 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胃酸過多	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
歯の脱落	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
口唇症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動低下	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃排出不全	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸管拡張症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腸管ポリープ	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腰ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
口腔瘻	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵嚢胞	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸直腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸の軸捻転	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
精神障害	37 (10.2)	14 (3.9)	16 (4.4)	5 (1.4)	20 (10.3)	9 (4.6)	15 (7.7)	1 (0.5)	39 (9.8)	13 (3.3)	22 (5.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
幻覚	5 (1.4)	1 (0.3)	8 (2.2)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0	9 (2.3)	2 (0.5)	7 (1.8)	0	0	0	0	0
不眠症	6 (1.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	6 (3.1)	4 (2.1)	0	1 (0.5)	7 (1.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
うつ病	8 (2.2)	1 (0.3)	0	0	5 (2.6)	0	0	0	6 (1.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
不安	5 (1.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0	9 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
幻視	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0
異常な夢	0	0	4 (1.1)	0	0	0	3 (1.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
睡眠障害	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
錯乱状態	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0	0	0	0
譫妄	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
睡眠発作	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
病的賭博	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
激越	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無感情	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常行動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0	0
妄想	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性欲過剰	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
妄想性障害、詳細不明	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
幻聴	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
言葉もれ	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
自殺企図	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知症の行動と心理症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
強迫行為	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
強迫性性行動	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転換性障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドーパミン調節障害症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悲嘆反応	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯覚	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
衝動行為	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
大うつ病	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
強迫観念	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
強迫性人格障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
妄想症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
絶叫	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体妄想	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	31 (8.6)	13 (3.6)	9 (2.5)	2 (0.6)	9 (4.6)	6 (3.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	50 (12.5)	12 (3.0)	13 (3.3)	4 (1.0)	0	0	0	0
発熱	8 (2.2)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	21 (5.3)	4 (1.0)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	7 (1.9)	5 (1.4)	2 (0.6)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (1.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0	0
無力症	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	8 (2.0)	1 (0.3)	6 (1.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
疲労	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0
歩行障害	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	5 (1.3)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
疼痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	5 (1.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
乾燥症	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
突然死	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
死亡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
薬効低下	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
胸痛	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚢胞破裂	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
薬物不耐性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
微石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
壊死	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	31 (8.6)	14 (3.9)	11 (3.0)	0	8 (4.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	51 (12.8)	7 (1.8)	14 (3.5)	1 (0.3)	1 (10.0)	0	0	0
体重減少	6 (1.7)	2 (0.6)	3 (0.8)	0	0	1 (0.5)	0	0	7 (1.8)	1 (0.3)	6 (1.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
血小板数減少	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	10 (2.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	6 (1.7)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (10.0)	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	9 (2.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
体重増加	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	6 (1.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
細菌検査	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
超低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼圧上昇	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
尿中結晶陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
関節鏡検査	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌検査陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
尿中結晶	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心電図異常T波	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼圧低下	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医学的観察	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
筋酵素上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総コレステロール／ＨＤＬ比減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウエスト周囲径増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	36 (10.0)	16 (4.4)	5 (1.4)	0	20 (10.3)	7 (3.6)	3 (1.5)	1 (0.5)	33 (8.3)	8 (2.0)	4 (1.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
転倒	18 (5.0)	8 (2.2)	5 (1.4)	0	6 (3.1)	4 (2.1)	3 (1.5)	0	15 (3.8)	5 (1.3)	2 (0.5)	0	0	0	0	0
関節損傷	3 (0.8)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
関節捻挫	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
交通事故	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
足骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腰椎骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
黄斑部瘢痕	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
筋挫傷	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
骨格損傷	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼の貫通性外傷	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋断裂	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
人工関節周囲骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
縫合断裂	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
尺骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
術後尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
創傷	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創合併症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	37 (10.2)	6 (1.7)	6 (1.7)	2 (0.6)	17 (8.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	28 (7.0)	15 (3.8)	3 (0.8)	0	0	0	0	0
白内障	13 (3.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (1.5)	0	0	0	14 (3.5)	5 (1.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
霧視	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼炎	2 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑症	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高眼圧症	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
後嚢部混濁	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
閉塞隅角緑内障	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
水晶体混濁	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体剥離	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
霰粒腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網脈絡膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
脈絡膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後天性涙道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性網膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼瞼内反	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
赤視症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
虹彩炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水晶体障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
夜盲	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
正常眼圧緑内障	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
開放隅角緑内障	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視神経萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
視神経障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜色素脱失	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
網膜滲出物	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
暗点	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	29 (8.0)	5 (1.4)	6 (1.7)	0	13 (6.7)	8 (4.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	30 (7.5)	7 (1.8)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (10.0)	0	0	0
発疹	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
過角化	4 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
紅色汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
乾癬	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
日光性角化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
間擦疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
斑状皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形日光疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝斑	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部粃糠疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
間質性肉芽腫性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
黒子	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球破砕性血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症後色素沈着変化	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹落屑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角層下膿疱性皮膚症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (6.9)	6 (1.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	9 (4.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	23 (5.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
咳嗽	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	9 (2.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
呼吸困難	9 (2.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
嚥下性肺炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
後鼻漏	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
喘息	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性肺水腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息詰まり	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜肥厚	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻浮腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻甲介異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜線維症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	14 (3.9)	5 (1.4)	2 (0.6)	0	6 (3.1)	3 (1.5)	3 (1.5)	0	19 (4.8)	3 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (10.0)	0	0	0
高血圧	5 (1.4)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	11 (2.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0	0	0
低血圧	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
静脈不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ほてり	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
血管破裂	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
間欠性跛行	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
微小血管症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	14 (3.9)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	9 (4.6)	3 (1.5)	0	0	17 (4.3)	8 (2.0)	3 (0.8)	0	0	0	0	0
排尿困難	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	6 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿閉	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
ビリルビン尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血尿	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ケトン尿	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
切迫性尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遺尿	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乏尿	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿流量減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	10 (2.8)	6 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	7 (3.6)	2 (1.0)	0	0	21 (5.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (10.0)	0	0	0
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	5 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
心不全	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性心疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
二束ブロック	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
心不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
心タンポナーデ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
冠動脈不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
微小血管性狭心症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈性不整脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	12 (3.3)	2 (0.6)	3 (0.8)	0	8 (4.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	20 (5.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
食欲減退	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脂質異常症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	3 (1.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
高血糖	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪液質	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肥満	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
テタニー	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	13 (3.6)	3 (0.8)	4 (1.1)	0	5 (2.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	12 (3.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
貧血	4 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
好酸球増加症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低色素血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性貧血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大球性貧血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
巨赤芽球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大赤血球症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (1.7)	9 (2.5)	0	1 (0.3)	8 (4.1)	3 (1.5)	0	1 (0.5)	8 (2.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (10.0)	0	0	0
基底細胞癌	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺癌	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
直腸新生物	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アクロコルドン	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
慢性リンパ性白血病	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維性組織球腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
悪性新生物	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭新生物	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
転移性膵癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0	9 (2.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
耳痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
両耳難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
感音性難聴	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (1.4)	2 (0.6)	0	0	5 (2.6)	0	0	0	6 (1.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
後天性包茎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
亀頭炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房炎症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.36-10 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Never treated				safinamide											
					50-100 mg <= 24 weeks				50-100 mg > 24 weeks				>100 mg			
	(N = 361)				(N = 194)				(N = 399)				(N = 10)			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
女性化乳房	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
非感染性精巣炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ペイロニー病	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
持続勃起症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
直腸瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腟脱	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部ポリープ	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	3 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
ギャンブル	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
社会問題	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
日常生活動作障害者	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
異形成母斑症候群	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性異所性膵	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	4 (1.1)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抜歯	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯科インプラント埋込み	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物療法変更	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
入院	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肝嚢胞	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
慢性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
金属アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

Source: CSR 15.3.12～Table 15.3.15
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.36.6.1 重篤な有害事象の叙述

本剤投与群で発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

28850 [redacted]（[redacted]）

試験番号：	**28850**
出身国	**ドイツ**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted]**
基本語：	**結腸癌　：　Day 663*　～　Day 727*　（死亡日）**
基本語：	**イレウス：　Day 663*　～　Day 668***
基本語：	**治癒不良：　Day 681***
基本語：	**肺塞栓症：　Day 684***

[redacted]歳男性。被験者が上記治験に参加中、イレウス、盲腸癌、次いで半結腸切除後の創傷治癒障害のため入院し、区域性肺塞栓症により長期入院に至った。

本被験者にはほかにも、以下の重篤な有害事象が発現した。　Day 594*　腎仙痛、　Day 257*　～　Day 260*　尿管結石、　Day 258*　尿管結石除去（[redacted]参照）。

臨床概要

本被験者は 27919 試験から移行し、27919 試験では safinamide 50～100 mg/日に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の経口投与を以下のように行った。　Day 168*　～　Day 181*　に 50 mg/日、　Day 182*　～　Day 192*　に 100 mg/日、　Day 193*　～　Day 331*　に 50 mg/日、　Day 332*　以降 100 mg/日を投与。

Day 663*　、被験者は重度腹痛及び疝痛のため入院した。被験者はイレウスと診断された。　Day 668*　、腹部手術が施行され、原因は恐らく盲腸癌と診断された。報告時点で臨床検査結果は得られていない。恐らく化学療法が必要と考えられた。

Day 665*　、当該事象のため safinamide は永続的に中止された。

Day 668*　、イレウスは回復したが後遺症ありと判断された（治験責任医師は当該後遺症を、盲腸癌（新規診断）と判断した）。

Day 679*　、被験者は退院した。

Day 681*　、被験者は、半結腸切除（　Day 668*　施行）後の創傷治癒障害（創部洗浄による治療を必要とした）のため再入院した。　Day 684*　、被験者の入院中、ヘパリン治療を必要とする区域性肺塞栓症が発現した。　Day 714*　、被験者は退院したが、　Day 727*　に死亡した。

盲腸癌の事象は致死的（　Day 727*　）であった。被験者の死亡時点で、創傷治癒障害及び区域性肺塞栓症の転帰は「不明」と報告された。剖検は行われなかった。報告者は、患者の死因は重度の進行末期癌（盲腸癌）であると述べていた。しかし、　Day 818*　時点で、死亡証明書が得られていなかったため、死因は確認されていない。

関連する既往歴及び併用薬

＊新薬情報提供時に置き換えた。

既往歴：パーキンソン病（投与約7年前*～）、前立腺癌（投与約6年前*～投与約5年前*）及び動脈性高血圧（発現日不明、継続中）。

併用薬：パーキンソン病に対してマドパー125（マドパー）（Day -871以後*～）、ニュープロ（ロチゴチン）（Day -902以後*～）、Comtess（エンタカポン）（ Day -784* ～）及び Pk-merz（amantadine sulphate）（ Day 713* ～）。血栓症予防のためクレキサン（エノキサパリンナトリウム）（ Day 699* ～Day 743以前*）。疼痛に対してイブプロフェン 400 mg（ Day 670* ～）。筋痙攣に対して Kalinor effervescent 錠（kalinor-acid）（Day 714* ～）、Kalium retard（塩化カリウム）（ Day 712* ～）、Magnesium verla（マグネシウム）（Day 470以後*～）。胃の不調に対して Motilium（ドンペリドン）（Day 590* ～）。胃保護のため Pantozol（パントプラゾールナトリウム）（ Day 668* ～）。抗菌のため Torem（トラセミド）（ Day 702* ～）、Unacid（スルタミシリントシル酸塩）900 mg/日。腹囲増大に対して Xipamid（xipamide）20 mg 1 日 1 回（Day -750* ～）、アルダクトン（スピロノラクトン）100 mg/日経口（ Day 712* ～Day 743以前*）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、イレウス、盲腸癌及び区域性肺塞栓症の事象について、重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。創傷治癒障害について、中等度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。また、治験責任医師はイレウスと区域性肺塞栓症の事象について、生命を脅かすものと判断した。

治験依頼者は、盲腸癌、肺塞栓症及び創傷治癒障害の事象について、safinamide と「関連なし」と考える。

28850 [redacted]（[redacted]）

試験番号： **28850**
出身国 **ハンガリー**
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
被験者番号： **28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群： **safinamide**
識別番号： **[redacted]**
基本語： **肺塞栓症：** Day 707* **（死亡）**

[redacted]歳男性。被験者が上記治験に参加中、肺塞栓症が発現した。当該事象は致死的であった。

臨床概要

本被験者は 27919 試験から移行し、27919 試験では safinamide 50～100 mg/日に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。 Day 170* ～ Day 181* に 50 mg/日、 Day 184* ～ Day 707* （死亡日）に 100 mg を投与。 Day 707* 、被験者は肺塞栓症のため死亡した。被験者の息子の報告によれば、被験者は路上で突然気絶した。救急救命士が到着したとき、被験者は既に死亡しており、蘇生できなかった。死亡時の体重は[redacted]kg、身長は[redacted]cm であった（BMI：26.1）。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

死因解明のため司法解剖が行われた。被験者の家族は公的報告を受領していないが、死因は肺塞栓症と通知された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：糖尿病（投与約21年前*～、継続中）、高血圧（投与約19年前*～、継続中）、糖尿病性末梢血管障害（投与約12年前*～、継続中）、高コレステロール血症（投与約5年前*～、継続中）、深部静脈血栓症の既往（ Day -427* ～ Day -414* ）、腎結石症（ Day -346* ～）。

併用された抗パーキンソン経口薬：スタレボ（カルビドパ、レボドパ、エンタカポン）（Day 566*～）、レキップ（ロピニロール）（ Day 566* ～）、Pk-merz（アマンタジン）（ Day 566* ～）、アキネトン（ビペリデン）（ Day 566* ～）及びマドパー（レボドパ、ベンセラジド）（ Day 503* ～）。

そのほかに以下の薬物も投与された。糖尿病に対して Merckformin（メトホルミン塩酸塩）（Day -3294以後*～）及びアマリール（グリメピリド）（ Day 440* ～）。糖尿病性末梢血管障害に対して Doxilek（calcium dobesilate）1500 mg/日（Day -2886以後*～）及び Chinotal（ペントキシフィリン）1200 mg/日（Day -4408以後*～）。高血圧に対して Lisopress（リシノプリル）（Day -421以後*～）。高コレステロール血症に対して Fenobrat（フェノフィブラート）（Day -2156以後*～）。Detralex（diosmin）及びヘスペリジン（深部静脈血栓症後、 Day -346* ～）。Nolpaza（パントプラゾール）及び Ulcogant gel（スクラルファート）45 mL/日（いずれも潰瘍（慢性胃炎）後、 Day 23* ～）。

医学的評価

治験責任医師は、当該事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。リスク因子として、高血圧、深部静脈血栓症、高コレステロール血症、代謝障害及び治験対象疾患（パーキンソン病）の既往が認められた。

治験依頼者はこの評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted] ([redacted])**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	[redacted]
基本語：	**突然死** Day 1041*
基本語：	**嚥下性肺炎** Day 1014* ～ Day 1019* 、 Day 1023* ～ Day 1024* 、 Day 1041*
基本語：	**脱水** Day 1014* ～ Day 1019* 、 Day 1023* ～ Day 1024*
基本語：	**全身性浮腫（全身浮腫）** Day 1030* ～ Day 1031*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、嚥下性肺炎（脱水を併発）2 回及び全身性浮腫を来し、そのため連続して 3 回入院し、その後突然死した。

臨床概要

＊新薬情報提供時に置き換えた。

本被験者は本治験の前に Newron 試験（NW-1015/018/111/2006）に参加し、50 mg/kg 群に無作為に割り付けられた（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、 Day 738* から safinamide 100 mg/日を投与した。

Day 1014* 、被験者は嚥下性肺炎及び脱水を呈し入院した。入院中には静脈内輸液、ガナトン錠剤（イトプリド 50 mg、1 日 3 回）、Monocef 注射剤（セフトリアキソン 1 g、1 日 2 回）、Zincovit シロップ（ビタミン 10 mL、1 日 2 回）及び投与継続中のパーキンソン病薬を投与した。

臨床検査結果は、ヘモグロビン 8.7 mg/dL、総白血球数 4000/mm^3、ヘマトクリット 28.7%、赤血球 315 万/mm^3、MCV 91.1、MCH 30.3 及び血小板数 2.12%であった。腎機能検査では、血中尿素 29.6、血清クレアチニン 1.2 mg/dL であった。また、血清ナトリウムは 138 mEq/L、血清カリウムは 3.6 mEq/L であった。

被験者は Day 1019* に退院し、退院時には、Zifi（セフィキシム、錠剤 200 mg、1 日 2 回）5 日間、ラニチジン（ラニチジン塩酸塩、錠剤 150 mg、1 日 2 回）5 日間、Cremaffin Plus シロップ（流動パラフィン+マグネシウム乳剤+ピコスルファートナトリウム、15 mL 就寝時）、Zincovit（ビタミン、シロップ 10 mL/日）、投与継続中のパーキンソン病薬投与、Ryles チューブによる経管栄養を行っていた。

最初に発現した嚥下性肺炎の事象は、 Day 1019* に「回復したが後遺症あり」と判断された。

Day 1023* 、被験者に 2 回目の嚥下性肺炎及び脱水が発現し、再入院した。被験者は Day 1024* に退院し、退院時には Zincovit シロップ（ビタミン 10 mL/日）、Cremaffin Plus シロップ（15 mL 就寝時）、投与継続中のパーキンソン病に対する併用薬の投与、まだ Ryles チューブによる経管栄養を行っていた。2 回目に発現した嚥下性肺炎の事象は、 Day 1024* に「回復したが後遺症あり」と判断された（Ryles チューブによる経管栄養が継続され、被験者に嚥下困難がみられた）。

Day 1030* 、全身性浮腫を来したため、被験者は 3 度目の入院をした。Vomiset（オンダンセトロン、錠剤 4 mg、1 日 3 回）、ラニチジン（ラニチジン塩酸塩、錠剤 150 mg、1 日 2 回）、Duolin（サルブタモール+イプラトロピウム、1 日 4 回噴霧）及び投与継続中のパーキンソン病に対する併用薬を投与した。

臨床検査結果は、ヘモグロビン 8.8 mg/dL、総白血球数 3100/mm^3、血中尿素 33.1 mg/dL、血清クレアチニン 0.8 mg/dL、総蛋白 6.75 g/dL、血清アルブミン 3.27 g/dL、血清ナトリウム 131 mEq/L 及び血清カリウム 3.2 mEq/L であった。

Day 1031* 、被験者は退院し、退院時にはクロルヘキシジン（洗口液 1 日 2 回）、ラニチジン（ラニチジン塩酸塩、錠剤 150 mg、1 日 2 回）、Zincovit シロップ（ビタミン、10 mL/日）及び投与継続中のパーキンソン病に対する併用薬の投与を行っていた。全身性浮腫の事象は、 Day 1031* に「回復したが後遺症あり」と判断された（Ryles チューブによる経管栄養が継続され、被験者はおそらく嚥下困難であった）。

Day 1041* 20 時 30 分、被験者は自宅で死亡した。病院に搬送されなかったため、剖検は行われず、死因は不明であった。

関連する既往歴及び併用薬

関連する既往歴：湿性咳嗽（ Day 960* ～）及び貧血（ Day 967* ～）。

併用薬：パーキンソン病に対して Syndopa（ Day 968* ～）、Pacitane（トリヘキシフェニジル塩酸塩、 Day 383* ～）及びブロモクリプチン（ Day 383* ～）。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

報告した治験責任医師は、突然死の事象について safinamide と「関連なし」と評価した。また、嚥下性肺炎の 2 回の発現及び全身性浮腫を重度で、safinamide と「関連なし」と判断した。

治験依頼者は上記評価に同意する。嚥下性肺炎はパーキンソン病の悪化を反映したものである。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted] ([redacted])**
識別番号：	**[redacted]**
投与群：	**safinamide**
基本語：	**突然死**

[redacted]歳女性。被験者は上記治験参加中に突然死した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ Day 21* に 50 mg/日を投与、 Day 35* 以降 100 mg を 1 日 1 回に増量。 Day 657* 、被験者が自宅で突然死した。死亡前の 2 日間に発熱性疾患が認められた（詳細不明）。実施医療機関には Day 673* に被験者の死亡について連絡があった。死因は不明であった。後から追加情報が得られることになっていた。死亡日まで safinamide の投与が継続された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：糖尿病。

併用薬：糖尿病に対して（ Day -1085* ～）Pioglan M（ピオグリタゾン+メトホルミン）及び Dionil。脂質低下に対して Lipril（リシノプリル）2.5 mg、1 日 1 回経口（ Day -1212* ～）。Amestral 100 mg、1 日 2 回経口（ Day -1085* ～）及び Pacitane（トリヘキシフェニジル）2 mg、1 日 2 回経口（ Day -1085* ～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、死亡事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。また、被験者の併発疾患が死因であると評価した。

治験依頼者の評価：被験者は死亡時までに約 4 年間 safinamide を服用していたが、有害な変化を示す所見は認められなかった。当該死亡事象は発熱性疾患が原因として関与していたと思われ、safinamide と「関連なし」と思われる。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**イタリア**

＊新薬情報提供時に置き換えた。

叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**				
被験者番号：	**28850 [redacted]（28850[redacted]）**				
投与群：	**safinamide**				
識別番号：	[redacted]				
基本語：	**交通事故**	Day 2927*	～	Day 2927*	**（死亡）**
基本語：	**胸部損傷**	Day 2927*	～	Day 2927*	**（死亡）**
基本語：	**心タンポナーデ**	Day 2927*	～	Day 2927*	**（死亡）**

[redacted]歳女性。被験者は上記治験に参加中、交通事故で重度の胸部外傷を負い、心タンポナーデを来して死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 012 試験に参加し、safinamide 200 mg/日群に無作為に割り付けられ、その後、28850 試験に参加する前に人道的使用（compassionate use）により safinamide を服用していた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、 Day 2883* から safinamide 100 mg を 1 日 1 回投与した。

Day 2927* 、被験者は交通事故に遭った。重度の胸部外傷を負い、心タンポナーデを来した結果、数時間後に死亡した。

剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：片頭痛（投与約33年前*～）、パーキンソン病（投与約3年前*～）及びうつ病（投与約2年後*～）。

併用された経口薬：片頭痛に対してマクサルト（リザトリプタン）5 mg 頓用（投与約3年前*～）。パーキンソン病に対してレキップ RP（ロピニロール即放錠）24 mg、1 日 1 回（投与約6年後*～）。うつ病に対して Seroxat（パロキセチン）20 mg、1 日 1 回（ Day 2911* ～）。

医学的評価

治験責任医師は、全ての事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]（[redacted]）

試験番号：	**28850**				
出身国	**フランス**				
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**				
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**				
投与群：	**safinamide**				
識別番号：	[redacted] [redacted]				
基本語：	**脊髄圧迫**	Day 228*	～	Day 231*	
基本語：	**嚥下性肺炎**	Day 229*	～	Day 231*	
基本語：	**心停止（死亡）**	Day 231*			

[redacted]歳男性。被験者は、偶発的転倒により脊髄圧迫を来し入院した。入院中に吸入性肺炎を発症し、上記治験参加中に心停止を起こして死亡した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、safinamide 50～100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。 Day 176* ～ Day 190* に 50 mg 1 日 1 回、 Day 191* ～ Day 228* に 100 mg 1 日 1 回を投与。 Day 228* 、被験者は偶発的転倒後に脊髄圧迫を来した。 Day 228* に safinamide の投与を中止した。被験者は Day 229* に入院した。診察で四肢不全麻痺及び尿閉が認められた。肺及び心臓の検査は正常であった。

Day 229* 、吸入性肺炎に起因する呼吸困難及び高熱を来し、メトロニダゾール 1500 mg/日及びセフトリアキソン 1 g/日を投与した。 Day 230* 、被験者は神経科に移送された。入院時の神経学的検査で四肢不全麻痺が認められた。胸部聴診では両側肺底部の断続性ラ音が聴取された。心臓検査は正常であった。発熱はなかった。血栓性静脈炎の徴候は認められなかった。脊椎 MRI で椎間板ヘルニアに起因する頸部圧迫が確認された。

Day 231* の夜間に被験者が死亡しているのが発見された。剖検は行われなかった。死因は心停止と報告された。報告した治験責任医師は、脊髄圧迫及び心停止を重度で、safinamide と「関連なし」と判断した。また、吸入性肺炎を中等度で、safinamide と「関連なし」と評価した。治験責任医師は、偶発的転倒による脊髄圧迫を別の原因因子として報告した。

既往歴及び併用薬

既往歴：静脈瘤（投与約21年前*）、半月板手術（投与約17年前*）、うつ病（投与約4年前*～）並びに関節症、過流涎、高コレステロール血症及び疲労（発症日不明）。

併用薬：Zoloft（セルトラリン）錠剤 100 mg 1 日 1 回（ Day -1177* ～）、Tasmar（トルカポン）錠剤 100 mg 1 日 3 回（ Day -525* ～）、Sinemet（カルビドパ+レボドパ）錠剤 100 mg 1 日 7 回（ Day -269* ～）、クレストール（ロスバスタチンカルシウム）錠剤 10 mg 1 日 1 回（ Day 134* ～）、イクセロン（リバスチグミン）錠剤 4.6 mg 1 日 1 回（ Day 134* ～）、レキップ（ロピニロール）錠剤 12 mg 1 日 1 回（開始日不明）及び 4 mg 1 日 1 回（ Day 230* ～）、Metronidazole（メトロニダゾール）錠剤 500 mg 1 日 3 回（ Day 230* ～）、レキップ（ロピニロール）錠剤 12 mg 1 日 1 回（開始日不明）、セフトリアキソン（セフトリアキソン）1 g/日点滴静注（ Day 230* ～）、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）40 mg（0.4 mL）1 日 1 回皮下（Day 230* ～）、Paracetamol（アセトアミノフェン）1 g を 10 mg/mL（100 mL）で 1 日 4 回点滴静注、塩化ナトリウム（塩化ナトリウム）1500 mL/日点滴静注（ Day 230* ～）、Ipratropium（イプラトロピウム）0.5 mg/2 mL 1 日 3 回吸入（ Day 230* ～）並びに Terbutaline Solution Aerosol（テルブタリン）5 mg/2 mL 1 日 3 回吸入。また、Day 134* に Dysport（ボツリヌス神経毒素）230 単位の皮下注射 1 回。

医学的評価

報告した治験責任医師は、脊髄圧迫及び心停止について重度、吸入性肺炎について中等度であると判断した。3 件の事象はいずれも safinamide と「関連なし」であった。治験責任医師は、偶発的転倒による脊髄圧迫を別の原因因子として報告した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

28850 [redacted] （[redacted]）

試験番号： **28850**
出身国 **スロベニア**
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
投与群： **safinamide**
基本語： **自殺既遂（致死的）** Day 277*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、絞扼により自殺を図り、死亡しているのが発見された。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、safinamide 100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

パーキンソン病に対して Day 267* から safinamide 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 277* の夜、娘との口論の後、被験者が屋根裏で首を吊っているのを妻が発見した。死因は窒息－絞扼によるものであった。剖検が勧められ、自殺と評価された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：2 型糖尿病（投与約5年前*～）、びらん性胃炎（投与約8年前*）、脳卒中（投与約10年前*）及び高血圧（投与約1年前*～）。

パーキンソン病に対する併用薬：Sicom（sinemet）300 mg 1 日 1 回経口（投与約1年前*～ Day 277* ）、コムタン（エンタカポン）800 mg 1 日 1 回経口（投与約1年前*～ Day 277* ）及びマドパーHBS（マドパー）100 mg 1 日 1 回経口（投与約1年前*～ Day 277* ）。

医学的評価

報告した治験責任医師は当該事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号： **28850**
出身国 **インド**
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
被験者番号： **28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群： **safinamide**
基本語： **嚥下性肺炎** Day 904*
基本語： **敗血症性ショック** Day 896* ～ Day 910* **（死亡）**
基本語： **褥瘡性潰瘍** Day 812* ～ **Day 819***
基本語： **低血圧** Day 807* ～ Day 809*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、低血圧（ショック）、褥瘡治療、直近では最終的に死亡に至った敗血症性ショック及び嚥下性肺炎により 3 回入院した。

臨床概要

＊新薬情報提供時に置き換えた。

本被験者は本治験の前に Newron 試験（018）に参加し、safinamide 50 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、 Day 722* から safinamide 100 mg/日を投与した。

投与約2年後* に硬直と振戦の増強により歩行不能となり、両股関節に潰瘍が認められた。Day 807* 、被験者は低血圧による衰弱が激しかったため緊急入院した。

Day 807* の関連する臨床検査値は以下のとおりであった。ヘモグロビン 12.4 g/dL（正常範囲：14～16）、ヘマトクリット 37.8%（正常範囲：40～54）、白血球数（WBC）12900/mm^3（正常範囲：4000～11000）、血小板数 3.98×10^5/mm^3（正常範囲：1.5～4.5）、尿検査は膿球 40～50 及び尿中白血球+++、随時血漿グルコース 135 mg/dL（正常範囲：65～160）、血清尿素 16 mg/dL（正常範囲：15～40）、血清クレアチニン 0.6 mg/dL（正常範囲：0.5～1.3）、電解質ナトリウム 125 mEq/L（正常範囲：136～145）、電解質カリウム 4.2 mEq/L（正常範囲：3.5～5.1）、電解質クロール 93 mEq/L（正常範囲：98～107）、RBC（赤血球数）475 万（単位判読不能）（正常範囲：450 万～660 万）、好中球 80%（正常範囲：50～65）、リンパ球 14%（正常範囲：20～45）、好酸球 1%（正常範囲：1～4）、単球 5%（正常範囲：2～8）、好塩基球 0%（正常範囲：0～1）。

仰臥位胸部前後 X 線像上、骨性胸郭は正常で、両側肺紋理の非特異的増強を認めたが、活動性の肺浸潤を示す所見は認められなかった。

肋骨横隔膜角は鋭で、横隔膜ドームは正常、また大動脈弓の拡大が認められた。治験責任医師は被験者が敗血症によりショックを来した疑いがあると考えた。

入院中の Day 807* ～ Day 809* に、静脈内輸液の DNS、Monocef（セフトリアキソン）1 g 1 日 3 回及び静注メトロニダゾール 500 mg 1 日 3 回を投与、Allevyn Sacrum 及び Allevyn Adhesive も使用した。

Safinamide の投与は継続された。

Day 809* 、低血圧の事象は消失したと判断され、被験者は血圧が正常であったため本人の希望で退院した。

退院日に Covatil CV（セフロキシム）500 mg 1 日 2 回経口投与を処方された。

Day 812* 、被験者は褥瘡の治療のため再入院した。両側大転子部に褥瘡が生じていた。治療には口腔包帯及び静注抗生物質が用いられた。 Day 814* 、尿感染症を調べるため尿検体を採取した。ルーチンの検査結果では、膿球も細菌も認められなかった。培養及び感受性検査の結果、*Citrobarcter freundii* が単離され、汚染が示唆された。被験者は入院期間中、補助なしでは歩行不能であったため、専門医に紹介され、理学療法及び脚膝用装具について指導を受けた。被験者は午前 10 時から午後 12 時までオフ時間であることが確認された。 Day 816* に Dulcolax 坐剤を投与した。入院中には Stilnoct（おそらくゾルピデム）5.25 mg を投与した。

被験者は Day 819* に退院した。

Day 896* 時点で、被験者は寝たきりで（3 ヶ月間歩行不能）、10～15 日前から経口摂取が十分に行えず、5～7 日前からは傾眠状態で、8 日前からは意識異常も認められた。検査の結果、被験者は傾眠状態であり、疼痛に対してわずかに目を開き、指示に従えず、咽頭分泌物は陽性であった。血圧は 60/34 mmHg、脈拍は 76 であった。左前腕に外傷があり（椅子が腕の上に落下）、外傷部位に治癒不能な潰瘍が認められた。

被験者は Day 896* に敗血症性ショックのため緊急入院し、創傷のデブリードマンを行った。静脈内輸液、抗生物質、抗パーキンソン薬及び血糖コントロールのためのインスリンを投与した。

Day 896* には、PO_2 39.0 mmHg（正常範囲：88～100）、O_2 飽和度 70.2%（正常範囲：95～100）、好中球 21.24×10^3/μL/93.9%、リンパ球 0.77×10^3/μL/3.4%、好酸球 0.10×10^3/μL/0.4%、好塩基

＊新薬情報提供時に置き換えた。

球 0.03×10^3/μL/0.1%、RBC 3.57×10^{12}/L（正常範囲：4.5～6.6）、WBC 22600/mm^3（正常範囲：4000～11000）、血清尿素 45 mg/dL（正常範囲：15～40）であった。

Day 897*　の尿検査で、溶血、白血球、膿球［強拡大視野（HPF）で 3540 個］、尿酸結晶及び細菌が確認された。

Day 898*　には、WBC 23400/mm^3（正常範囲：4000～11000）、好中球 94%（正常範囲：50～65）、リンパ球 4%（正常範囲：20～45）、好酸球 0%（正常範囲：1～4）であった。

Day 900*　には、WBC 14900/mm^3（正常範囲：4000～11000）、RBC 3.50×10^{12}/L（正常範囲：4.5～6.6）、好中球 89%（正常範囲：50～65）、リンパ球 5%（正常範囲：20～45）、血清アルブミン 3.2 g/dL（正常範囲：3.4～5.0）、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）60 U/L（正常範囲：15～45）、血漿グルコース 50 mg/dL（正常範囲：65～160）、血清クロール 95 mEq/L（正常範囲：98～107）であった。

Day 902*　には、ヘモグロビン 9.8 g/dL（正常範囲：14～16）、ヘマトクリット 28.9%（正常範囲：40～54）、RBC 3.71×10^{12}/L（正常範囲：4.5～6.6）、好中球 78%（正常範囲：50～65）、リンパ球 12%（正常範囲：20～45）、血小板数 1.24×10^5/mm^3（正常範囲：1.5～4.5）、血清ナトリウム 130 mEq/L（正常範囲：135～145）、血清クロール 90 mEq/L（正常範囲：98～107）であった。血圧が低い状態が続いたため、中心静脈ラインを挿入し、陽性変力薬を開始した。

被験者はその後 5～6 日間で改善の徴候を示し、集中治療室を退室した。しかし、　Day 904*　、嚥下性肺炎により高血圧を伴う呼吸困難を突然発症し、挿管、人工呼吸器及び昇圧薬が必要となった。胸部 X 線検査で嚥下性肺炎が確認された。

Day 904*　には、pH 7.292（正常範囲：7.35～7.45）、PCO_2 59.8 mmHg（正常範囲：35～45）、PO_2 50.0 mmHg（正常範囲：80～100）、O_2 飽和度 80.47%（正常範囲：95～100）であった。

入院中に使用された薬剤は、Zobactin（4.5 g 1 日 3 回静脈内、　Day 896*　～）、Lizamar（600 mg 1 日 2 回静脈内、　Day 896*　～）、Pantop（40 mg 1 日 2 回静脈内、　Day 896*　～）、Rinfeed（　Day 896*　～）、ドパミン点滴静注液（　Day 896*　～　Day 897*　に 0.4 mL、Day 897*　以降 0.2 mL 静脈内）、Fructoder（10%、　Day 900*　～）、クレキサン（0.4 mg 静脈内、　Day 905*　～）、低血糖に対する Dextrose（25% 100 mg 静脈内、　Day 901*　）、Optineuron（静脈内、　Day 899*　～　Day 900*　）、Albucare povodex（1 日 3 回、Day 903*　～）及び毎日使用する褥瘡用包帯であった。Safinamide の投与は継続された。

被験者の全身状態は依然として不良であったため、被験者の親族は今後の転帰を考え、生じうる危険を承知の上で退院を希望した。被験者はそのため、　Day 910*　に退院し、その日の夜に息を引き取った。剖検は行われなかった。

治験責任医師により主な死因は敗血症性ショックと判断された。嚥下性肺炎の事象は死亡時に継続していたと判断された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：パーキンソン病（　投与約6年前*　～）、聴力低下（投与約1年後*～）、腰部脊柱管狭窄症（椎弓切除術の記録）（　Day 536*　～　Day 703*　）及び本症に対する脊椎手術［投与約1年後*（日付の報告なし）］並びに低血圧（　Day 807*　～　Day 809*　）。

併用薬：パーキンソン病に対して Syndopa Plus（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg）（125 mg 1 日 7 回経口、　Day 697*　～）及び Ropark（ロピニロール）（2 mg 1 日 3 回経口、Day 689*　～）。　Day 809*　からは Soya パウダー（大豆粉）20 g 1 日 3 回経口摂取及びエンシュアパウダー（2 剤型）1 日 3 回水とともに経口摂取。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

治験責任医師は「低血圧」、「褥瘡」及び「嚥下性肺炎」の事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価し、「敗血症性ショック」の事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted] ([redacted])

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted] ([redacted])**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted] [redacted]**
基本語：	**死亡：** Day 1505*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、加齢に伴う死亡により死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 016 試験に参加し、safinamide 50 mg/日経口投与群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、 Day 761* から safinamide 100 mg/日を投与した。

被験者には投与約4年後*に左眼白内障のための入院歴、投与約4年後*に左老人性眼瞼内反及び左鼻涙管閉塞のための入院歴があった（28850 [redacted]、[redacted]）。

Day 1505* 、被験者は死亡した。死因は年齢に伴うものであり、被験者は睡眠時に死亡した。剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：パーキンソン病（投与約5年前*～）、腰髄神経根障害（投与同年*～ Day 1505* ）、虚血性心疾患（投与約1年後*～ Day 1505* ）、両側白内障（ Day 760* の本治験のスクリーニング時～、その後悪化）及び緩徐進行性で無痛性の両眼の視力低下（2 年前～）。

併用薬：（ Day 1391* ～）パーキンソン病に対して Syndopa（レボドパ）110 mg 1 日 4 回経口、Syndopa CR（レボドパ 200 mg+カルビドパ 50 mg）就寝時に経口、Adcapone（エンタカポン）100 mg 1 日 2 回経口及びアマンタジン 100 mg 1 日 1 回経口。虚血性心疾患に対して Prolomet XL（メトプロロール）50 mg 1 日 1 回経口（ Day 1391* ～）、Clopivas AP（ヘパリン）150 mg/日（Day 618以後*～）、Ramipiril（ラミプリル）1.25 mg 1 日 2 回（Day 526以後* ～）、アトルバスタチン（アトルバスタチン）40 mg 1 日 2 回経口（Day 526以後* ～）及び Aztor（アトルバスタチン）40 mg 1 日 1 回経口（ Day 1391* ～）。腰髄神経根障害に対して（ Day 85* ～ Day 1380* ）Etoricoxib（etoricoxib）60 mg 頓用として経口及び Pregabalin（プレガバリン）75 mg 頓用として経口。

医学的評価

治験責任医師は、当該事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験依頼者は、長期にわたる投与期間に重大な事象が発現しなかったことから、本被験者の虚血性心疾患が当該事象に関与しており、safinamide 投与との因果関係は認められないと判断する。

28850 [redacted]（[redacted]）

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted]**
基本語：	**心筋梗塞：死亡（ Day 544* ）**

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、心筋梗塞により突然死した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 016/018 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

28850 試験において、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ Day 14* に safinamide 50 mg、 Day 15* 以降 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。

Day 544* 20 時 00 分、被験者が自宅で心停止を来した。被験者の息子は、事象の発現前に胸痛や息切れは認められなかったと述べた。死因は心筋梗塞と推測された。治験の最終来院時に心電図上の変化は認められなかった。

剖検は行われず、死因は心筋梗塞と報告された。

関連する既往歴及び併用薬

被験者に胸痛の既往歴はなかった。

既往歴：パーキンソン病（投与約10年前*～）及び膀胱移行上皮乳頭腫（投与約3年前*）。

併用薬：パーキンソン病に対して Syndopa（レボドパ）（ Day -705* ～、 Day -194* から頓用）、Syndopa CR（sinemet）（ Day -1* ～）、Ropark（ロピニロール塩酸塩）（ Day -194* ～）。幻覚に対してクエチアピン 50 mg（Day -218以降*～）。

医学的評価

被験者の死亡に関連する危険因子や因果関係因子は認められなかった。

報告した治験責任医師は、心筋梗塞の事象について重度で、safinamide と「関連なし」と判断した。

治験依頼者は、safinamide を投与した 1 年半の間にいかなる愁訴もなかったことから、この評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted]**

＊新薬情報提供時に置き換えた。

基本語：　**嚥下性肺炎**　Day 95*　～　Day 158*　**（死亡）**

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、嚥下性肺炎により入院し、その後死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。28850 試験において、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から safinamide 100 mg/日を服用していた。

Day 95*　、被験者は肺炎と診断された。　Day 96*　、息切れを伴う咳嗽及び発熱が認められ、2 日間にわたり摂食量が減少していた。　Day 97*　、意識異常を来し、safinamide の投与を中止した。　Day 98*　、代謝性脳症に嚥下性肺炎を併発した状態（高ナトリウム血症）で入院した。被験者は入院時に昏睡状態にあり、経鼻胃管（チューブ及びカテーテル）が装着された。

治療には以下の抗パーキンソン薬、抗生物質及び支持療法薬が用いられた。胃炎に対して To pan（40 mg 経口投与、　Day 98*　～）、Piptalin（4.5 mg 静脈内投与、　Day 98*　～）及び Metrogyl（4.5 mg 静脈内投与、　Day 98*　～）。治療により被験者の代謝パラメータ及び全身状態は改善した。

Day 116*　、被験者は部分的な回復しか得られていない状態で退院し、処方薬（抗生物質及び抗パーキンソン薬）を継続するよう指導された。肺炎は退院日に回復したと判断された。退院時に被験者は話すことができた。

Ryles チューブによる経管栄養を行っていた。　Day 158*　に経口食を与えていたところ、16 時 30 分頃に誤嚥を起こし即死した。死因は嚥下性肺炎であり、剖検は行われなかった。

既往歴及び併用薬

既往歴は報告されなかった。パーキンソン病の最初の診断は投与約10年前*であった。被験者には息切れや嚥下性肺炎の既往歴はないと記録された。

パーキンソン病に対する併用薬：Syndopa CR（レボドパ、250 mg 1 日 4 回経口、　Day -189*～）、Syncapone（エンタカポン+レボドパ+カルビドパ、100 mg 1 日 6 回経口、Day 103*～）及び Pramipex（プラミペキソール、0.5 mg 1 日 3 回経口、　Day -189*～）。

医学的評価

治験責任医師は、嚥下性肺炎の事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	[redacted]
基本語：	**上腹部痛**　Day 1315*　**（死亡）**
基本語：	**落ち着きのなさ**　Day 1315*　**（死亡）**

＊新薬情報提供時に置き換えた。

[redacted]歳男性。被験者が上記治験に参加中、心窩部の疼痛／不快感、落ち着きのなさが発現し、死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 016/018 試験に参加し、safinamide 50 mg/日群に組み入れられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、　Day 1109*　から safinamide を投与した。

Day 1315*　に被験者に心窩部の疼痛／不快感及び落ち着きのなさが発現したと被験者の息子から実施医療機関に連絡があった。両症状とも徐々に重症化し、30 分後に被験者が過度に発汗していることに息子が気づいた。

被験者は近隣の病院に救急車で搬送されたが、到着時に死亡宣告された。剖検は行われなかった。死因は心筋梗塞の可能性があると報告されている。

既往歴及び併用薬

既往歴：非典型的胸痛（　Day 1246*　～　Day 1262*　）、トリグリセリド増加（Day 1108*　～　Day 1198*　）及び高血圧（　Day 136*　～）。

併用薬：高血圧に対してアムロジピン 5 mg 及び 2.5 mg 経口（　Day 695*　～）。トリグリセリド増加に対してアトルバスタチン（アトルバスタチンカルシウム）10 mg 経口（Day 1112*　～）。胸痛に対してパントプラゾール 40 mg 経口（　Day 1248*　～Day 1262*　）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、両事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と判断した。また、トリグリセリド増加及び高血圧がその他の原因因子であると判断した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	[redacted]
基本語：	**突然死**　Day 751*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中に突然死した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～　Day 174*　に 50 mg/日、　Day 175*　以降 100 mg/日を投与。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 751*　、被験者が自宅で突然死した。剖検は行われなかった。家族から死亡診断書を入手することはできなかった。死因は不明である。

本被験者には以前、重篤な有害事象である痙攣、低血糖性脳症、良性前立腺肥大症が発現した（開始日が　Day 608*　の[redacted]を参照のこと）。血尿を伴う良性前立腺肥大症及び痙攣発作は報告時（　Day 751*　）に持続していた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：糖尿病（ 投与約23年前* ～）、高血圧（ 投与約23年前* ～）、良性前立腺肥大症（投与約7年前* ～）、変形性関節症（ 投与約5年前*　～）、うつ病（ 投与約5年前*　～）、パーキンソン病（ 投与約8年前*　～）及び白内障（　投与約2年前*　～）。死亡時にこれらの関連疾患はいずれも持続していた。

併用薬：パーキンソン病に対して Syndopa Plus（カルビドパ+レボドパ）1 錠 1 日 4 回経口（Day 615* ～）、Syndopa CR（カルビドパ+レボドパ）半錠 1 日 1 回経口（ Day 615* ～）、Entacom 1 錠 1 日 4 回経口（　Day 366*　～）及び Roparil 2 錠 1 日 3 回経口（　Day 366*　～）。高血圧に対して Covan 25 mg/日経口（　Day -500* ～）。

医学的評価

治験責任医師は、当該事象について重度であると評価した。また、safinamide との因果関係は不明であると報告した。

治験依頼者は、被験者の糖尿病及び高血圧の既往歴のほか、4 年間の safinamide 投与期間に忍容性の問題が生じなかったことを踏まえ、当該事象を safinamide と「多分関連なし」と判断する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
基本語：	**突然死**　Day 1015*

[redacted]歳女性。被験者は上記治験に参加中に突然死した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 016/018 試験に参加し、safinamide 群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った　Day 726*　～Day 739* に 50 mg/日、続いて　Day 739*　～　Day 1014*　に 100 mg/日を投与。

Day 1015*　、被験者は昼食の数時間後に応答しなくなった。午後 6 時 00 分頃、被験者の家族が低血糖を疑い砂糖水を与えようとした。応答がなかったため、近隣の病院に連れて行き、午後 7 時 00 分頃に死亡が宣告された。剖検は行われず、死因は不明で、突然死と記録された。死亡時まで健康状態の悪化を示す徴候及び症状はみられなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

既往歴及び併用薬

既往歴：2 型糖尿病（投与約5年前～）、全身脱力（　Day 718*　～）及び体の軽度疼痛（Day 564*　～）。

併用薬：パーキンソン病に対して Levodopa CR（レボドパ）250 mg 1 日 2 回経口（ Day -1217*　～）、Syndopa Plus（レボドパ）250 mg、半用量剤型を 1 日 4 回経口（　Day -62*　～）、Pacitane（トリヘキシフェニジル塩酸塩）2 mg、半用量剤型を 1 日 3 回経口（Day -951*　～）及びエンタカポン 200 mg 1 日 4 回経口（　Day -184*　～）。2 型糖尿病に対してピオグリタゾン 1 日 2 回経口（　Day -34*　～）及びメトホルミン塩酸塩錠 500 mg 1 日 2 回経口（　Day 370*　～）。これらの薬剤は被験者が死亡した Day 1015* まで服用されていた。

医学的評価

報告した治験責任医師は、突然死の事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO（死亡）**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	[redacted]
基本語：	**ウイルス性肝炎**
基本語：	**肝性脳症**

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、ウイルス性肝炎に罹患し、肝性脳症、食欲不振、傾眠状態、パーキンソン病の悪化、脱力、肝酵素［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）］増加及び食欲減退により死亡した。

018 試験において、同一事象に関する重篤な有害事象報告書が作成された。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 016/018 試験に参加し、safinamide 50 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、　Day 766*　に safinamide 50 mg の服用を開始した。

Day 730*　、被験者は Newron 試験（NW1015/018/III/2006）の最終来院に訪れ、1 週間の漸減期の後、safinamide の服用を中止した（　Day 737*　）。最終来院時の臨床検査結果はほぼ正常であった。

その後の 3 週間でパーキンソン病が悪化し（発現日は　Day 767*　とされた）、被験者はレボドパを増量するよう指示された。

Day 764*　、被験者は 28850 試験のベースライン来院に訪れた。被験者はほぼ終日オフ時間であったが、通常のタイミングで薬を服用していなかった。睡眠増加、食欲減退及び起立性めまいも訴えた。　Day 764*　、被験者に食欲不振、傾眠状態及び脱力がみられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

ベースライン来院時のバイタルサイン及び心電図は正常であった。仰臥位 1 分後の血圧は 140/80 であり、立位 1 分後の血圧は 124/80、3 分後の血圧は 130/84 であった。　Day 766*　の臨床検査報告書では、ウイルス性肝炎によるものと考えられる AST（223 U/L）及び ALT（178 U/L）の高値、オフ時間に生じた最近の転倒によるものと考えられるクレアチンホスホキナーゼ（CPK）（2465 U/L）及び乳酸脱水素酵素（1100 U/L）の高値が示され、アルカリホスファターゼ（ALP）、γ グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びビリルビンは正常値であった。

Day 766*　、被験者はウイルス性肝炎及び肝性脳症と診断された。　Day 767*　に safinamide の投与は永続的に中止された。

被験者の義理の娘は、被験者が食事をあまり取っておらず、この 2 日間は非常に眠くて無気力そうだと治験責任医師に電話で伝えた。治験責任医師は被験者を病院に連れてくるよう依頼したが、1 時間後、被験者がベッドで起き上がっており、意識もはっきりとしており、話もしていると電話で連絡があった。被験者は病院には行きたがらなかった。

被験者は夕食時に少量の食事を取り、非常に眠く、食欲もなかったため早めに就寝した。

Day 768*　午前 6 時、被験者の義理の娘は被験者が応答しなくなっているのを発見し、医師である近隣の住民により死亡が確認された。治験責任医師は、死因は不明であるが、肝性脳症が原因である可能性があると評価した。治験責任医師が挙げたその他の事象は、食欲不振、傾眠状態、パーキンソン病の悪化、脱力、肝酵素（AST、ALT）増加及び食欲減退であった。

剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

関連する既往歴：パーキンソン病、ジストニー及び体の疼痛。

併用薬：パーキンソン病に対して Amantrel（アマンタジン）100 mg 1 日 2 回経口（ Day 212* ～）、Syndopa Plus（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg）経口（開始日の報告なし、Day 764*　に増量）、Pacitane（トリヘキシフェニジル塩酸塩）半錠 1 日 5 回経口（　Day 555*　～）及び Syndopa CR（レボドパ 200 mg+カルビドパ 50 mg）経口（Day 701* ～）。ジストニーに対して Clonazepam 0.5 mg 剤型経口（　Day 701*　～）。体の疼痛に対して Voveran（ジクロフェナクナトリウム）50 mg 1 日 2 回経口（Day 751* ～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、ウイルス性肝炎に伴う肝性脳症、食欲不振、傾眠状態、パーキンソン病の悪化、脱力、肝酵素（AST、ALT）増加及び食欲減退の事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**ルーマニア**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850** [redacted]（[redacted]）
投与群：	**safinamide**
識別番号：	[redacted]
基本語：	**急性心筋梗塞（死亡）**　Day 1632*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

[redacted]歳男性。被験者が上記治験に参加中、急性心筋梗塞が発現した。当該事象は致死的で、被験者は　Day 1632*　に死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、safinamide 50 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

Day 768*　～　Day 781*　に safinamide 50 mg/日を投与、　Day 782*　から 100 mg/日に増量した。

Day 1632*　、被験者が午前 7 時頃に起床したところ、全身不快感、無力症及び疲労が認められた。午前 7 時 20 分頃に服薬し、わずかに体調が回復した。ベッドから立ち上がろうとした途端、被験者は意識を失い後方に倒れた。すぐに救急車が到着し蘇生を開始したが間に合わなかった。被験者は午前 7 時 30 分から 8 時の間に死亡した。

救急隊部門は心筋梗塞の診断を下した。死因を証明する医療文書はなかった。被験者の家族は剖検を拒否した。

治験責任医師は、蘇生中に投与された薬剤の情報を得ておらず、当該事象に関する医療記録もなかった。そのため、市役所が発行する死亡診断書の写しを家族に依頼するつもりであった。Day 1825*　に被験者の妻から死亡診断書が送付されてきた。本書面には、被験者の生年月日及び死亡日以外の情報は記載されていなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：前立腺腺腫、慢性尿路感染症、貧血及び腰痛。

併用された経口薬：前立腺腺腫に対してタムスロシン 0.4 mg 1 日 1 回（Day 1391以後*～）。パーキンソン病に対してスタレボ 200（カルビドパ+レボドパ+エンタカポン）5 錠/日（Day 1111*　～）、プラミペキソール 0.7 mg 1 日 3 回（　Day -467*　～）及びリボトリール（クロナゼパム）0.5 mg 1 日 1 回（　Day -102*　～）。被験者の家族によれば、被験者は事象発現時に上記以外の薬剤を服用しなかった。

医学的評価

治験責任医師は、当該事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。他の原因因子は報告されなかった。

治験依頼者はこの評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**			
出身国	**ルーマニア**			
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**			
被験者番号：	**28850 [redacted]**			
投与群：	**safinamide（[redacted]）**			
識別番号：	[redacted]			
基本語：	**急性呼吸不全**	Day 678*	～ Day 679*	**（死亡）**
基本語：	**急性肺水腫**	Day 667*		
基本語：	**急性腎不全**	Day 667*		

＊新薬情報提供時に置き換えた。

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、急性呼吸不全を来し、その後心肺停止により死亡した。本被験者には急性肺水腫及び慢性腎不全急性増悪の発現もみられた。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 016/018 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から safinamide 100 mg/日を経口投与した。

Day 302*　、被験者は急性肺水腫、急性腎不全、高血圧、心不全及び無症候性虚血性心疾患と診断され入院した。フロセミド（10 mg/mL 連日静脈内）を投与した。併用薬及び治験薬の投与は継続された。

被験者の経過は思わしくなく、　Day 678*　に急性呼吸不全を発症し、酸素療法が必要となった。　Day 313*　に safinamide の投与が中止された。

Day 314*　午前 8 時 45 分、被験者は死亡した。死因は急性呼吸不全による心肺停止と報告された。剖検は行われなかった。

急性肺水腫及び慢性腎不全急性増悪の事象は死亡時にも認められた。

関連する既往歴及び併用薬

関連する既往歴：心不全（　Day -191*　～）、慢性腎不全（投与約1年3ヶ月前*～）、高血圧（[redacted]～）及び無症候性虚血性心疾患（　Day 7*　～）。

併用薬：（　Day -191*　～）高血圧及び心不全に対して ramipril（5 mg/日経口）、Preductal（トリメタジジン、35 mg 1 日 2 回経口）及びフロセミド（40 mg/日経口）。無症候性虚血性心疾患に対して Ducard（硝酸イソソルビド、40 mg/日経口、　Day 7*　～）。心不全に対してジゴキシン（0.25 mg/日経口、　Day -191*　～）。高リポ蛋白血症に対して Rosuvastatinum（ロスバスタチン、20 mg/日経口、　Day 7*　～）。（Day -1419*　～）パーキンソン病に対してマドパー（250 mg/日経口）及び Mirapexin（プラミペキソール塩酸塩、0.7 mg 1 日 3 回経口）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、急性呼吸不全、急性肺水腫及び慢性腎不全急性増悪の事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]（[redacted]）

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
基本語：	**突然死**

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中に突然死した。

臨床概要

＊新薬情報提供時に置き換えた。

本被験者は本治験の前に 016/018 試験に参加し、safinamide 100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬投与開始）。 Day 757* ～ Day 833* に safinamide 100 mg/日、 Day 834* ～ Day 1008* に 50 mg/日、 Day 1009* 以降 100 mg/日を経口投与した。

Day 1053* 、被験者は自宅で倒れ死亡した。死因は不明であり、剖検は行われなかった。死亡前の数ヶ月間に、パーキンソン病の軽度悪化（Day 964以後*～）及び中等度幻覚（ Day 827* ～、クエチアピンが処方された）が認められた。

関連する既往歴及び併用薬

関連する既往歴：パーキンソン病（投与約8年前*～）、高血圧（投与約3年前*～）、腎疾患（投与約2年後*～）及び糖尿病（投与約2年後*～）。

併用薬：糖尿病に対して Glycomet（メトホルミン、1 g 経口、投与約2年前*～）。高血圧に対して Aten（アテノロール、25 mg 経口、投与約3年前*～）。腎疾患に対して Frusemide（フロセミド、40 mg 経口、Day 629以後*～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、治験の対象疾患、高血圧及び糖尿病をその他の原因因子と考え、突然死の事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。

治験依頼者は、約 3 年間の投与期間及び突然死の危険因子（高血圧及び糖尿病）を根拠として、当該事象を safinamide と「関連なし」と判断する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted] ([redacted])**
識別番号：	**[redacted]**
投与群：	**safinamide**
基本語：	**突然死** Day 913*

[redacted] 歳男性。被験者は上記治験に参加中、原因不明で突然死した。

臨床概要

本治験にはパーキンソン病を対象とした safinamide の臨床試験を終了した被験者が登録されている。本被験者は本治験の前に Newron 試験（018）に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

28850 試験において、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から safinamide 100 mg/日を投与した。

Day 913* 、被験者は夕食中の午後 7 時 30 分に死亡した。被験者の妻が電話で医師を自宅に呼び、当医師により被験者の死亡が宣告された。詳細な情報が待たれた。剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：8 年半のパーキンソン病。その他の既往歴は報告されていない。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

併用薬：パーキンソン病に対して Adcapone（エンタカポン）200 mg 1 日 3 回経口、ロピニロール 1 mg 1 日 3 回経口及び Syndopa Plus（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg）125 mg 1 日 5 回経口（いずれも　Day 763*　～）。

医学的評価

治験責任医師は、原因不明の突然死の事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価し、その他の原因因子はないと判断した。

治験依頼者は、被験者が有害事象の発現もなく 2 年半余り safinamide の投与を受けたことから、当該事象は safinamide と「多分関連なし」と判断する。

28850-[redacted]（[redacted]）

試験番号： **28850**
出身国 **ルーマニア**
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO（死亡）**
被験者番号： **28850-[redacted]（[redacted]）**
識別番号： [redacted]
投与群： **safinamide**
基本語： **肺塞栓症**　Day 1114*

[redacted]歳男性。被験者が上記治験に参加中、致死的な肺塞栓症が発現した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、safinamide 50～100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

パーキンソン病に対して　Day 729*　から治験薬（safinamide）100 mg を 1 日 1 回経口投与した。

Day 1114*　、被験者が死亡しているのが発見された。それ以前の医療事象は不明。剖検は行われなかった。治験責任医師は当初死因を不明と報告したが、その後、被験者が下肢の慢性静脈不全であったことから、肺塞栓症の疑いがあると考えた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：下肢の慢性静脈不全（　Day -268*　～　Day 1114*　）。

併用薬：慢性静脈不全に対して Detralex（capiven）500 mg 1 日 3 回経口（　Day -268*　～Day 1114*　）及び Aspenter（アスピリン）75 mg 1 日 1 回経口（　Day 841*　～Day 1114*　）。

医学的評価

治験責任医師は、下肢の慢性静脈不全をその他の原因因子と考え、肺塞栓症の疑いがある当該事象について重度で、治験薬と「関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

28850 [redacted] ([redacted])

試験番号： **28850**
出身国 インド
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
被験者番号： **28850 [redacted] ([redacted])**
投与群： **safinamide**
識別番号： [redacted]
基本語： **悪性新生物：死亡（ Day 220* ）**

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、肝臓への二次的転移を認める悪性腫瘍により死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～Day 14* に 50 mg、 Day 15* ～ Day 219* に 100 mg を投与。 Day 168* の予定された最終来院時（Week 24）には、被験者は無症状であった。

最終来院（Week 24）の臨床検査報告書で、GGT の異常が示され、被験者は胃腸科専門医に紹介された。検査［α フェトプロテイン（AFP）、抗 HBsAg 抗体、抗 HCV 抗体及び上部消化器内視鏡］の結果、胃腸科専門医は多発性十二指腸潰瘍との診断を下し、同疾患に対する治療を指導した。腹部 CT スキャン、肝臓の穿刺吸引細胞診（FNAC）、肝機能検査、CBP 及び胸部 X 線検査が実施された（結果は提供されなかった）。

被験者は Day 214* に肝臓への二次的転移を認める原発不明悪性腫瘍と診断されたが、治験責任医師はその時点では被験者からその旨を知らされなかった。 Day 220* 午前 3 時 00 分、被験者は死亡した。死因は肝臓への二次的転移を認める原発不明悪性腫瘍と記録された。剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：パーキンソン病（ 投与約8年前* ～）、糖尿病（ 投与約2年前* ～）及び両眼の緑内障（ Day -1* ～）。被験者には悪性腫瘍の家族歴はなかった。

併用薬：パーキンソン病に対して Tidomet Plus（カルビドパ+レボドパ、2 錠 1 日 4 回経口、Day -961* ～ Day 219* ）及び Pramirol（プラミペキソール塩酸塩、1 日 3 回経口、Day -986* ～ Day 219* ）。糖尿病に対して Glimaday（グリメピリド+メトホルミン、1 錠/日経口、 Day -889* ～ Day 219* ）。緑内障に対して Alphagan-Z（ブリモニジン、点眼液 1 日 3 回外用、 Day -1* ～ Day 219* ）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、当該事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted] ([redacted])

試験番号： **28850**
出身国 ベルギー
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**

＊新薬情報提供時に置き換えた。

被験者番号： **28850** [redacted]（[redacted]）
投与群： **safinamide**
識別番号： [redacted]
基本語： 不整脈（死亡　Day 721*　）

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、致死的な心リズム障害により突然死した。
本被験者には、以下の重篤な有害事象も発現していた。鼠径ヘルニア（製造者管理番号[redacted]）（　Day 299*　～　Day 1032*　）、緑内障に対する線維柱帯切除(製造者管理番号[redacted]）（　Day 516*　～　Day 518*　）、小脳梗塞（製造者管理番号[redacted]）（　Day 530*　～　Day 636*　）、頻尿（製造者管理番号[redacted]）（　Day 531*　～　Day 636*　）、右肺炎（製造者管理番号[redacted]）（　Day 662*　～　Day 687*　）及び気管支肺炎（製造者管理番号[redacted]）（　Day 696*　～　Day 713*　）。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。
28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 100 mg/日、　Day 707*　～　Day 713*　は漸減期の一部として 50 mg/日に減量。最終投与は　Day 721*　午前 8 時 00 分。
Day 721*　、被験者は致死的な心リズム障害により突然死した。
剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：左水腎症（投与約4年前*）、左腎摘除（投与約4年前*）及び尿管摘除（投与約4年前*）。発症日不明の胆嚢結石症、嵌頓鼠径ヘルニア及び下肢の静脈不全。被験者には喫煙歴、肺疾患及び心疾患の既往歴はなかった。

併用薬：抗パーキンソン経口薬として Prolopa disp 125（レボドパ+ベンセラジド）1 日 4 回経口、Prolopa HBS（レボドパ+ベンセラジド）125 mg 1 日 1 回、スタレボ（カルビドパ+レボドパ+エンタカポン）150 mg 1 日 4 回（Day -916以後*～）及び Ropinirol（ロピニロール）5 mg 1 日 3 回（投与約4年前*～　Day 418*　）。脳卒中予防薬（　Day 533*　～）として、Asaflow（アスピリン）80 mg 1 日 1 回経口及び Persantine retard（ジピリダモール）200 mg 1 日 2 回、並びに Fraxiparine（ヘパリンカルシウム）1 日 1 回皮下。頻尿に対してフィナステリド 5 mg/日経口（　Day 527*　～）。低血圧に対してフロリネフ（フルドロコルチゾン）100 µg 1 日 1 回経口（　Day 565*　～）。便秘に対して Forlax（マクロゴール）経口頓用（投与約1年後*～　Day 677*　）。睡眠障害に対してロルメタゼパム 1 mg 1 日 1 回経口（投与約1年後*～）。

医学的評価

治験責任医師は、当該事象について重度と評価し、safinamide と「関連なし」と判断した。
また、肺炎の肺後遺症、高炭酸ガス血症又は致死的な心リズム障害をその他の想定される死因として報告した。
治験依頼者はこの評価に同意する。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

28850 [redacted] ([redacted])

試験番号： **28850**
出身国　インド
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
被験者番号： **28850 [redacted] ([redacted])**
識別番号： [redacted]
投与群： **safinamide**
基本語： **急性心筋梗塞（致死的）**　Day 1018*

[redacted]歳男性。被験者（28850 [redacted]）は上記治験に参加中、急性心筋梗塞により死亡した。

臨床概要

被験者は本治験の前に、問題なく終了した NW 1015/016/III/2006 試験及び NW 1015/018/III/2006 試験に参加し（[redacted]年[redacted]月[redacted]日登録）、safinamide 50 mg/日群に無作為に割り付けられた。Day 717* から safinamide 50 mg を投与した。Day 1018* の朝、被験者がソファーにもたれかかった姿勢で、両腕を広げたまま動かなくなっているのが発見された。被験者の娘がすぐに親戚と主治医に電話し、当医師が死亡を宣告し、死因を急性心筋梗塞及び高齢による心肺不全と判定した。本死因は、その後死亡診断書で確認された。剖検は行われなかった。主治医により作成された死亡診断書には、死亡の一因となった他の重要な病状としてパーキンソニズムと記載された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：16 年前からのパーキンソン病。投与約10ヶ月後*に呼吸数増加が認められ、2 次元心エコー、肺機能検査及び胸部 X 線検査が行われた。2 次元心エコー及び胸部 X 線検査は正常範囲内であったが（心臓専門医の意見）、肺機能検査で顕著な末梢気道閉塞性障害が認められた。心臓専門医により気管支拡張薬及びフルチカゾン（吸入剤）が処方され、その後被験者の状態は安定した。Week 36 に心電図上、非特異的な ST 波及び T 波の変化が認められた。Day 982* の 2 次元心エコーは正常で、心臓専門医により心臓に問題はないことが伝えられたが、胸部うっ血を考慮して、吸入剤の増量が指導された。

併用薬：パーキンソン病に対して Sinemet Forte（275 mg 1 日 4 回経口、Day -1995* ～）、Entacom（エンタカポン、200 mg 1 日 2 回　Day -899* ～）。気管支痙攣に対して Flohale inhaler（フルチカゾンプロピオン酸エステル、100 µg、Day 672* ～）及び Levolin inhaler（サルブタモール、50 µg、Day 672* ～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、治験の対象疾患をその他の原因因子と考え、当該事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

治験依頼者は危険因子である閉塞性肺疾患を根拠として、上記評価に同意する。

28850 [redacted] ([redacted])

試験番号： **28850**
出身国　インド
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
被験者番号： **28850 [redacted] ([redacted])**
投与群： **safinamide**

＊新薬情報提供時に置き換えた。

基本語：　**痙攣**　Day 1089*
基本語：　**低ナトリウム血症**　Day 1089*
基本語：　**肺臓炎**　Day 1097*
基本語：　**敗血症**　Day 1097*　**（死亡**　Day 1107*　）

[redacted]歳男性。被験者（28850[redacted]）は上記治験に参加中、低ナトリウム血症誘発性の反復性痙攣発作、肺臓炎及び敗血症により死亡した。

臨床概要

本治験にはパーキンソン病を対象とした safinamide の臨床試験を終了した被験者が登録されている。本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。　Day 703*　から safinamide 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。

Day 1089*　、被験者は意識変容（意識異常）を伴う 1～2 時間続いた反復性の全身性強直性間代性痙攣発作により入院した。受診時には感覚運動障害の最近の発症は記録されなかった。電解質失調（電解質異常）が検査で確認された。ナトリウム 127 mEq/L、カリウム 3.3 mEq/L、総白血球数（TC）7.8×10^3/dL、ヘモグロビン 9.9 mg/dL であった。電解質補正及び抗痙攣薬療法を含む支持療法を行った。痙攣発作の頻度は改善したが、依然として継続し、意識障害もあった。　Day 1097*　、被験者に肺臓炎（胸部 X 線後前像により肺臓炎の徴候を確認）及び敗血症が発現し、広域スペクトルの抗菌薬を投与した。また、間欠的な陽圧補助換気及び陽性変力薬投与も必要であった。治療は奏効せず、被験者は　Day 1107*　午前 10 時 55 分に死亡した。報告された死因は、肺臓炎、敗血症、特発性パーキンソン病症例における電解質異常及び痙攣性疾患であった。

剖検は行われなかった。

Safinamide 投与に関する措置は取られなかった。

関連する既往歴及び併用薬

関連する既往歴：脳血管発作（　Day -874*　～　Day -856*　）、痙攣性疾患（ Day -97*　～）及び反復性尿路感染（　Day 519*　～）。

併用薬：パーキンソン病に対して Syncapone（カルビドパ+レボドパ+エンタカポン、100 mg 錠 1 錠 1 日 3 回経口、　Day -97*　～）、Syncapone CR（250 mg 錠半錠 1 日 3 回経口、Day -70*　～）、プラミペキソール（0.25 mg 錠 1 錠 1 日 3 回経口、　Day -70*　～）。痙攣性疾患に対してバルプロ酸 Na（バルプロ酸ナトリウム、200 mg 1 日 2 回、Day -97*　～）及びレベチラセタム（250 mg、　Day -97*　～）。便秘に対して ispaghula husk（小さじ 3 杯 1 日 1 回、　Day 131*　～）。精神病に対してクエチアピン（25 mg 1 日 1 回、　Day 163*　～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、既往歴の痙攣性疾患及び特発性パーキンソン病をその他の原因因子と考え、低ナトリウム血症誘発性の反復性痙攣発作、肺臓炎及び敗血症の事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。

治験依頼者はこれらの事象を safinamide と「関連なし」と判断し、電解質失調及び痙攣発作が原因であったと考える。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

28850 [redacted]（[redacted]）

試験番号： **28850**
出身国　インド
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
被験者番号： **28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群： **safinamide**
識別番号： [redacted]
基本語： **転移性膵癌：死亡（　Day 1174*　）**

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、肝臓への多発性転移を認める膵癌により死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 018 試験に参加し、safinamide 100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、　Day 716*　から safinamide 100 mg/日を経口投与した。

Day 1129*　、一般検査で黄疸が発見され、臨床検査で肝機能検査値に臨床的に重要な変化が認められた［ALT 又は AST が正常値上限の 3 倍以上及びビリルビンが正常値上限の 2 倍超：ALT 346 IU/L（正常範囲 6～48 IU/L）、AST 237 IU/L（正常範囲 10～45 IU/L）、ビリルビン 275.3 µmol/L（正常範囲 3.4～20.5 µmol/L）、ALP 349 IU/L（正常範囲：45～145 IU/L）］。Day 1132* に safinamide の投与が中止された。

Day 1136*　、被験者は超音波検査により胆管経路の閉塞及び肝臓への多発性転移を認める膵癌と診断された。HBs 抗原検査の結果は陰性、血清アンモニア値は 74 µg/dL、プロトロンビン時間は 17.4 秒であった。

被験者は治療法について専門医に相談を行った。その後、被験者は追跡不能となった。Day 1191*、被験者がおそらく多発性転移を認める膵癌を背景とした敗血症により　Day 1174*　に別の地域の病院で亡くなったと被験者の家族から治験責任医師に連絡があった。剖検は行われなかった。報告時にはこれ以上の情報はなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：特発性パーキンソン病（ 投与約11年前* ～）。癌の家族歴及び既知の危険因子はなかった。

パーキンソン病に対する併用薬：Syncapone 100（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg+エンタカポン 200 mg）1 日 3 回経口（　Day -63*　～）、Syndopa CR（レボドパ 200 mg+カルビドパ 50 mg）半錠 1 日 2 回経口（　Day -106*　～）、トリヘキシフェニジル 2 mg 錠 半錠 1 日 2 回経口（　Day -74*　～）、アマンタジン 100 mg 錠 1 錠 1 日 2 回経口（Day -125* ～）及びプラミペキソール 0.5 mg 錠 1 錠 1 日 3 回（　Day 133*　～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、当該事象について重度で、治験薬と「関連なし」と判断し、ほかに癌の既知の危険因子はないとした。治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]（[redacted]）

＊新薬情報提供時に置き換えた。

試験番号： **28850**
出身国　インド
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
被験者番号： **28850** [redacted]（[redacted]）
投与群： **safinamide**
識別番号： [redacted]
基本語： **死亡：**　Day 326*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、原因不明で死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 018 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ Day 14* に 50 mg 1 日 1 回、 Day 15* ～ Day 325* に 100 mg を 1 日 1 回投与。

Day 326* 午前 5 時 00 分、被験者は自宅近くの野原に出かけ、午前 8 時 30 分に野原で死亡しているのが息子によって発見された。外傷はなかった。剖検は行われず、死因は不明であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：パーキンソン病（ 投与約14年前* ～）、高血圧（ 投与約13年前* ～）、高脂血症（[redacted]～）及び不眠症（投与約1年9ヶ月前*～）。

併用薬：高血圧に対して ISMO（isosorbide-5 mononitrate、20 mg 1 日 2 回経口、 Day -4732* ～）、Ecospirin（アスピリン、150 mg/日経口、 Day -4581* ～）、Korandil（ニコランジル、10 mg 1 日 2 回経口、 Day -839* ～）及び Dilzem（ジルチアゼム、90 mg/日経口、 Day -839* ～）。高脂血症に対して Lipicure（アトルバスタチン、10 mg/日経口、 Day -839* ～）。パーキンソン病に対して Adcapone（エンタカポン、200 mg 1 日 5 回経口、 Day -1092* ～）、Pramipex（プラミペキソール塩酸塩、1.5 mg 1 日 3 回経口、 Day -632* ～）、Syndopa（レボドパ、110 mg 1 日 5 回経口、 Day -394* ～）及び Syndopa CR（sinemet、125 mg 錠半錠/日経口、 Day -479* ～）。不眠症に対して Ativan（ロラゼパム、2 mg 錠 2 錠/日経口、 Day -393* ～）。

医学的評価

報告した医師は、原因不明の死亡事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]（[redacted]）
試験番号： **28850**
出身国　インド
叙述の種類： **重篤な有害事象／ADO**
被験者番号： **28850** [redacted]（[redacted]）
投与群： **safinamide**
識別番号： [redacted]
基本語： **死亡：**　Day 383*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

[redacted]歳女性。被験者が上記治験参加中に死亡した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 018 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

28850 試験において、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から safinamide 100 mg を 1 日 1 回投与した。

Day 383*　午前 8 時 00 分、被験者がベッドで死亡しているのを親族が発見した。剖検は行われず、死因は不明であった。当該事象に関連する誘因となるような既往歴／家族歴／社会歴はなかった。被験者には既知の高血圧があり、薬剤によって十分に管理されていた。投与約11ヶ月後*の被験者の最終来院では、臨床状態の悪化及び症状は認められなかった。被験者の親族は、死亡前の 2 日間、被験者に上腹部の灼熱痛があり、医師の診察は受けなかったと報告した。

治験責任医師によれば、この症状（上腹部痛）の一因となるような合併症はなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：高血圧（　投与約2年前*　～）。

併用薬：高血圧に対してアムロジピン（5 mg/日経口、　Day -721*　～）及びアテノロール（50 mg/日経口、　Day 376*　～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、当該死亡事象について重度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]**
投与群：	**safinamide**
基本語：	**汎血球減少症　Day 461*　～　Day 464*　（死亡）**

[redacted]歳男性。被験者が上記治験に参加中、致死的なメトトレキサート誘発性汎血球減少症が発現した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から safinamide 50 mg/日、　Day 14*　～　Day 452*　に 100 mg/日を投与、100 mg 投与期間に当該有害事象により治験中止となった。

被験者は Week 60 の来院時（　Day 422*　）に尿失禁を訴え、泌尿器科専門病院に紹介された。　Day 440*　、被験者が地元の病院に行き、尿検査を受けたところ、膿球 4～5/HPF 及びアルブミン陽性という結果であった。血液像検査も行われ、結果は、ヘモグロビン 12.3 g%、TLC（総白血球数）10.200/mm^3、多形核白血球 72、好中球 24、単球 0.1 及び好塩基球 0.3 であった。被験者は CapUrimax（タムスロシン）0.4 の服用を開始し、　Day 443*　に KUB（腎・尿管・膀胱）部の超音波検査を外来で受けるよう指導された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 443*　に KUB 部超音波検査が行われ、慢性尿閉が認められた。　Day 452*　、被験者はより詳細な尿流動態検査を受けるため病院を紹介された。良性前立腺肥大と診断され、Soliten（ソリフェナシン）7.5 mg 1 週間及び Roliflo カプセル 4 mg/日を処方された。被験者の親族は上記処方薬を薬剤師から購入し、薬剤師から Folitrax（メトトレキサート）7.5 mg 及び Neorelax（cyclobenzaprine hydrochloride）錠剤も渡された。

被験者はこれらの薬剤の定期的な服用を開始し、　Day 452*　**に safinamide の服用を中止し**、他の薬剤は　Day 455*　に中止した。親族は　Day 457*　まで、Syndopa Plus を粉砕して服用させていた。服薬開始 3 日後に被験者の全身状態が悪化し始めた。被験者は経口食を拒否し、ベッドから出ることができなかった。親族は被験者が黒色便を排泄していたと報告した。被験者は 6～7 日間薬を服用した。親族によれば、被験者の体調が悪化し、昏睡状態となった。

Day 461*　、被験者は入院し、検査が行われた。

メトトレキサート誘発性汎血球減少症と診断され、総白血球数はわずか 300 個であった。発熱もあり、体温は 38.3°C（101 F）であった。

Day 462*　及び Day 463*に多血小板血漿 2 単位が輸血された。Day 463*午後 11 時 28 分に被験者が突然心停止を来したため、心肺蘇生法（CPR）を行い、アトロピン及びアドレナリンを投与したが蘇生せず、　Day 464*　（深夜）午前 0 時 13 分に死亡宣告された。剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：パーキンソン病（ 投与約14年前* ～）、三叉神経痛（投与約1年4ヶ月前*～　Day 464*　）及び尿失禁（　Day 361*　～　Day 464*　）。

パーキンソン病に対する併用薬：Syndopa Plus（レボドパ）（　Day -1599*　～　Day 457*　）及び Amantrel（アマンタジン）（　Day -1813*　～　Day 455*　）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、メトトレキサート誘発性汎血球減少症について重度で、safinamide と「関連なし」と判断した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

28850 [redacted]（[redacted]）

試験番号：	**28850**
出身国	**ハンガリー**
叙述の種類：	**重篤な有害事象／ADO**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted]**
基本語：	**心不全**　：　Day 322*　**（死亡）**
基本語：	**幻覚**　：　Day 315*　～　Day 317*
基本語：	**錯乱状態**：　Day 315*
基本語：	**攻撃性**　：　Day 315*　～　Day 317*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、幻覚、錯乱状態及び攻撃性のため入院し、心不全により死亡した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

本被験者には重篤な有害事象である転倒（ Day 280* ～ Day 296* ）、幻視（Day 289* ～ Day 296* ）及び激越（ Day 289* ～ Day 296* ）（[redacted]参照）も発現していた。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、safinamide 50～100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。 Day 169* ～ Day 182* に 50 mg/日、 Day 183* 以降 100 mg/日を投与。

被験者は定期的な服薬を行っていたにもかかわらず錯乱状態となり（至る所に排尿する等）、落ち着きがなく、攻撃的で、幻視及び偏執性妄想を来した。家庭医は Day 315* に被験者を入院させた。入院時に体のこわばりを訴えていた。低用量可溶性マドパー（200/50 mg 配合錠×4）の投与が開始され、safinamide、スタレボ及び Requip Modutab は中止された。

被験者はアルプラゾラム、クエチアピン、チアプリド塩酸塩、メプロバメート及びトラマドール塩酸塩を投与され、脱水のため生理食塩液の注入を受けた。

身体的診察でバイタルサイン及び身体所見は正常であることが示された。被験者は断片的妄想及び偏執性妄想、並びに幻視があることを認めた。

Day 320* 、脱水治療のため静脈内輸液が行われた。担当の神経科医はスタレボ及びレキップを Day 321* に再開するよう指示したが、粉砕した形状での投与は成功しなかった。被験者は薬の服用を拒否し、 Day 322* に心不全の症状により死亡した。剖検は行われなかった。

関連する既往歴及び併用薬

関連する既往歴：心不全（詳細不明）、虫垂切除術（投与約28年前*）、第 4 腰椎の脊椎症及びすべり症（投与約7年前*に診断）、両側股関節炎、高血圧（投与約8年前*～）、パーキンソン病（投与約8年前*～）、筋緊張亢進（投与約8年前*～）、不安、不眠症、脳動脈硬化症及び器質性人格障害。被験者は左手の丸薬まるめ様振戦を発症し、運動速度の低下（運動緩慢）も発現した。

神経学的維持療法を行ったにもかかわらず、被験者の状態は徐々に悪化し、数回の一過性譫妄、運動不穏、夜間の幻覚及び器官幻覚が認められた。また、おむつが必要な尿失禁及び demalgonili に対する薬物アレルギーもあった。

精神病の家族歴はなかった。

併用薬：マドパー、スタレボ（Day -1923以後*～）、ロピニロール塩酸塩（ Day -96* ～）、アルプラゾラム（ Day -77* ～）。幻覚に対してクエチアピン（ Day 293* ～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、幻覚、錯乱状態、攻撃性及び心不全の事象について重度で、safinamide と「関連なし」と判断した。

治験依頼者はこの評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**

＊新薬情報提供時に置き換えた。

被験者番号： **28850** [redacted]（[redacted]）
投与群： **safinamide**
識別番号： [redacted]
基本語： **眼瞼内反　：**　Day 1383*　～　Day 1391*
基本語： **鼻涙管閉塞：**　Day 1383*　～　Day 1391*
基本語： **左眼白内障：**　Day 760*　～　Day 1483*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、左眼白内障、左老人性眼瞼内反及び左鼻涙管閉塞のため入院した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、safinamide 50 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、　Day 760*　から safinamide 100 mg を投与した。

被験者は進行性で無痛性の両眼の複視を訴え、両眼からの化膿性分泌物及び慢性的流涙（左眼の方が重症）が認められた。

Day 1383*　、左眼の老人性眼瞼内反及び鼻涙管閉塞と診断された。被験者は　Day 1390*　に入院した。鼻涙管閉塞を解消するため涙嚢鼻腔吻合術を施行し、眼瞼内反を手術で修復した。被験者は　Day 1391*　に退院し、左老人性眼瞼内反及び左鼻涙管閉塞の事象は同日に後遺症なく回復したと判断された。

被験者は　Day 1402*　に眼科の経過観察のため来院した。縫合糸が抜去され、合併症は報告されなかった。Tears Naturale 点眼液が処方された。被験者の状態は良好で、全ての併用薬の投与が継続された。

左眼白内障の重症度が 投与約2年後*の最初の診断時から悪化していたため、左眼白内障手術を施行することになった。被験者は　Day 1464*　に入院した。超音波水晶体乳化吸引術を用いた左眼の白内障手術が　Day 1465*　に施行され、被験者は同日の手術後に退院した。

被験者は以下の投薬を受けた。Gatiflox（ガチフロキサシン）（　Day 1465*　～ Day 1469*　）、ジクロフェナク及び Rantac（ラニチジン）（　Day 1465*　～　Day 1469*　）、抗コリン薬の prednisone acetate（　Day 1465*　～）、抗生物質のトロピカミド（　Day 1465*　～）、Vigamox（モキシフロキサシン）（　Day 1465*　～）及び Occupol-p 軟膏（　Day 1465*　～）。

眼科の経過観察では、被験者の健康状態は良好で、合併症は報告されなかった。

Day 1483*　、被験者の追跡調査が行われた。健康状態は良好で、合併症も報告されなかったことから、当該事象は同日に後遺症なく回復したと判断された。Safinamide の投与は継続された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：　Day 760*　から徐々に悪化がみられた両側白内障及び無痛性の両眼の視力低下。

併用薬：（　Day 1391*　～）パーキンソン病に対して Syndopa（レボドパ）110 mg 1 日 4 回経口、Syndopa CR（レボドパ 200 mg+カルビドパ 50 mg）、Adcapone（エンタカポン）及びアマンタジン 100 mg 1 日 1 回経口。虚血性心疾患に対して Prolomet XL（メトプロロール）50 mg 1 日 1 回経口（　Day 1391*　～）及び Aztor（アトルバスタチン）40 mg 1 日 1 回経口（　Day 1391*　～）。

医学的評価

＊新薬情報提供時に置き換えた。

報告した治験責任医師は、左眼白内障、左老人性眼瞼内反及び左鼻涙管閉塞について重度であると評価した。また、左眼白内障、左老人性眼瞼内反及び左鼻涙管閉塞について safinamide と「関連なし」判断した。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]

試験番号：	**28850**
出身国	**インド**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**28850 [redacted] ([redacted])**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted]**
基本語：	**低血糖性脳症**
基本語：	**良性前立腺肥大症**
基本語：	**痙攣**

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、低血糖性脳症、血尿を伴う良性前立腺肥大症及び痙攣発作のため入院した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に Newron 試験（016/018）に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ Day 174* に 50 mg/日、 Day 175* 以降 100 mg/日を投与。

被験者は Day 608* に入院し、痙攣、低血糖性脳症及び血尿を伴う良性前立腺肥大症と診断された。

被験者は糖尿病で、意識異常を呈した状態で救急室に搬送されてきた。最近診断された尿路感染の治療薬を服用していた。

身体的診察の結果は以下のとおりであった。脈拍 100/分、血圧 160/90 mmHg、体温 37°C、蒼白、黄疸なし、チアノーゼ、ばち状指、足部浮腫又はリンパ節症。呼吸器系：両肺への空気流入量同一、副雑音なし。心血管系：S1、S2 聴取。腹部触診：軟、圧痛なし、膨満なし、臓器肥大なし。中枢神経系：いかなる刺激にも反応を示さない深い昏睡状態。足底反射－両足伸展、項部硬直なし、瞳孔－正常径正常反射。

血糖測定器による随時血糖は 0.24 mg であった。直ちにデキストロースを静脈内投与した。血糖値の上昇とともに意識が回復し始めた。術中 MRI では、大脳及び小脳のびまん性萎縮とともに、両側中大脳動脈領域の古い梗塞巣と右小脳の古い梗塞巣が複数認められた。頸動脈ドップラー検査では、左頸動脈球部の大きなプラークが内頸動脈起始部に拡大しており、50%狭窄が認められた。抗生物質、デキストロース静脈内投与、輸血及びその他の支持療法による保守的治療が行われた。

Day 615* 、被験者は安定した状態で退院した。退院時の薬剤は、Ceftum（セフロキシム）1 日 2 回 5 日間、Syndopa Plus（1-1-1-1）、Syndopa CR 半錠 1 日 1 回、Entacom（エンタカポン）（1-1-1-1）、Ropark（ロピニロール）2 mg 錠 2 錠 1 日 3 回、Amantral（アマンタジン）1 日 2 回、Divaa（divalproex）500 mg 1 日 3 回、Covance（ロサルタン）25 mg 就寝時、Martifur（ニトロフラントイン）1 日 1 回、Shelcal（カルシウム及びビタミン D）500 mg 1 日 3 回、A to Z（マルチビタミン）1 日 1

＊新薬情報提供時に置き換えた。

回、Ocid SR（オメプラゾール）就寝時、Nexto（有効成分不明）半錠就寝時、Livoluk シロップ（ラクツロース）小さじ 2 杯就寝時であった。

Safinamide の投与は継続された。

低血糖性脳症は同日（　Day 608*　）に後遺症なく消失した。血尿を伴う良性前立腺肥大症及び痙攣発作は報告時（　Day 751*　）に持続していた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：糖尿病（ 投与約23年前* ～）、高血圧（ 投与約23年前* ～）、パーキンソン病（投与約9年前* ～）、変形性関節症（ 投与約6年前* ～）、うつ病（ 投与約6年前* ～）、白内障（ 投与約2年前* ～）及び良性前立腺肥大症（投与約2年前*～）。

併用薬：パーキンソン病に対して Syndopa Plus（1.5～2 錠 1 日 2 回経口）（[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日～）、Syndopa CR（1 錠/日経口）（[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～）及び Ropark（ロピニロール）2 mg 1 日 3 回経口（[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日～）。うつ病に対して Nexito（エスシタロプラム）10 mg/日経口（　Day -500*　～）。高血圧に対して Covance（ロサルタン）25 mg 1 日 1 回経口（　Day -500*　～）。

医学的評価

治験責任医師は、低血糖性脳症及び血尿を伴う良性前立腺肥大症について重度、痙攣発作について中等度であると評価した。いずれの事象も safinamide と「関連なし」と判断した。その他の原因因子には既往歴（糖尿病）が含まれていた。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted] ([redacted])

試験番号：	**28850**
出身国	**ベルギー**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**28850 [redacted] ([redacted])**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted] [redacted]**
基本語：	**鼠径ヘルニア：　Day 299*　～　Day 301***

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、鼠径ヘルニアにより入院した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日から 100 mg/日、　Day 707*　～　Day 713*　は漸減期の一部として 50 mg/日に減量。

Day 299*　、被験者は入院し、鼠径ヘルニアと診断された。　Day 300*　、ヘルニア修復術が施行された。パラセタモールが投与された。

Safinamide の投与は継続された。

Day 301*　、鼠径ヘルニアの事象は消失し、被験者は同日に退院した。

関連する既往歴及び併用薬

＊新薬情報提供時に置き換えた。

既往歴：左水腎症（投与約4年前*）、左腎摘除（投与約4年前*）及び尿管摘除（投与約4年前*）。
併用された抗パーキンソン経口薬：Prolopa disp 125（レボドパ+ベンセラジド）1 日 4 回、Prolopa HBS（レボドパ+ベンセラジド）125 mg 1 日 1 回、スタレボ（カルビドパ+レボドパ+エンタカポン）150 mg 1 日 4 回（Day -915以後*～）及び Ropinirol（ロピニロール）5 mg 1 日 3 回（投与約4年前*～　Day 418*　）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、鼠径ヘルニアの事象について軽度で、safinamide と「関連なし」と評価した。
治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted]（[redacted]）

試験番号：	**28850**
出身国	**ベルギー**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	**28850 [redacted]（[redacted]）**
投与群：	**safinamide**
識別番号：	**[redacted]**
基本語：	**肺炎**　：　Day 662*　～　Day 687*
基本語：	**気管支肺炎：**　Day 696*　～　Day 713*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、右側肺炎及び（反復性）気管支肺炎により入院した。
本被験者には、これまでに以下の重篤な有害事象も発現していた。
鼠径ヘルニア（製造者管理番号[redacted]）　Day 299*　～　Day 301*　、緑内障に対する線維柱帯切除（製造者管理番号[redacted]）　Day 516*　～　Day 518*　、小脳梗塞（製造者管理番号[redacted]）　Day 530*　～　Day 636*　、頻尿（製造者管理番号[redacted]）Day 531*　～　Day 636*　。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。
28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 100 mg/日、　Day 707*　～　Day 713*　は漸減期の一部として 50 mg/日に減量。
Day 662*　、被験者は入院し、胸部 X 線検査が行われた。心拡大、心尖部のわずかな偏位、また浅吸気であったが横隔膜の右ドーム上方に軽度陰影が明瞭な領域が確認された。被験者は右側肺炎と診断された。
横隔膜ドームにベール状陰影が認められ、右小葉間裂は正常位で、おそらく下葉の後肺底区又は外側肺底区が描出された。
Day 664*　に再度胸部 X 線検査が行われ、被験者の体調には改善がみられていた。右肺底部に陰影を認め、左胸水がみられた。
縦隔及び肺門部は正常であった。依然として心拡大が著明であった。放射線科医の評価によれば、画像は前回（　Day 662*　）とほぼ変わらなかった。
Safinamide の投与は継続された。
当該事象は　Day 687*　に消失したと判断された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 696*　、被験者に呼吸困難と咳嗽を伴う気管支肺炎が再発し、痰の喀出ができなかったため、Day 697*　に再入院することになった。入院時には発汗を呈し、体温 37.2°C、心臓：S1、S2 整、雑音なし。肺：びまん性ラ音。酸素 2 L 投与下での動脈血ガス：pH 7.44。PO_2 73、PCO_2 36、重炭酸塩 24.6 及び O_2 飽和度 95%であった。被験者は反復性気管支肺炎、亜熱状態及び炎症（臨床検査により確認、CRP 5 mg/dL）と診断された。

胸部 X 線検査で右側肺炎が確認された（Day 683*　の X 線写真よりも陰影がやや濃かった）。血液検査結果は、感染の生化学的徴候［CRP 5.0 mg/dL（正常範囲：0.00～0.70）、高値］を示した。Day 668頃*（日付不明）、血中アルブミンは 47.2%（正常範囲：55.1～65.7%）で 2.9 g/dL（正常範囲：3.5～5.5 g/dL）、α1 グロブリンは 7.5%（正常範囲：3.1～5.6%）で 0.50 g/L（正常範囲：0.20～0.46 g/L）、α2 グロブリンは 14.6%（正常範囲：8～12.7%）であった。

Day 696*　に異常が認められた際の検査データは以下のとおりであった。WBC $12.03\times10^3/mm^3$（正常範囲：$3.70\sim9.50\times10^3/mm^3$）、RBC $4.05\times10^6/mm^3$（正常範囲：$4.32\sim5.66\times10^6/mm^3$）、平均赤血球ヘモグロビン 33.1 pg（正常範囲：27.3～32.6 pg）、好中球 83.4%（正常範囲：46.0～64.0%）、好酸球 0.7%（正常範囲：1.0～7.0%）、リンパ球 11.0%（正常範囲：27.0～37.0%）、単球 4.5%（正常範囲：5.0～9.0%）、好中球絶対数 $10.04\times10^3/mm^3$（正常範囲：$1.70\sim6.10\times10^3/mm^3$）、フィブリン D ダイマー3570 ng/mL（正常範囲：500 ng/mL 未満）、血中尿素 52 mg/dL（正常範囲：50 mg/dL 未満）、トロポニン T 0.102 ng/mL（正常範囲：0.000～0.030 ng/mL）、高比重リポ蛋白コレステロール 35 mg/dL（正常範囲：40 mg/dL 未満）。

尿培養（実施日不明）により、緑膿菌による膿尿が確認された。

Day 697*　から吸引及び自律性排痰法を用いた気管支鏡検査を繰り返し行った。Day 702*　の気管支鏡検査でステージ III の両側慢性気管支炎が認められ、両側に粘膜の急性炎症の徴候も確認された。Day 708*　の気管支鏡検査では両側気管支樹の解剖学的構造は正常であり、分泌物はほとんどみられなかった。被験者は Meronem（メロペネム）2 g×3 の静脈内投与を受けた。

被験者は徐々に良好な臨床的経過をたどったが、嚥下困難が持続し、強制栄養による誤嚥の危険性があったため、言語医学専門医に紹介された。

Safinamide の投与は継続された。Day 707*　～　Day 713*　は、漸減期の一部として safinamide の用量を 50 mg 1 日 1 回に減量した。

Day 713*　、気管支肺炎は回復したが後遺症が残り（嚥下障害）、被験者は同日に退院した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：左水腎症（投与約4年前*）、左腎摘除（投与約4年前*）及び尿管摘除（投与約4年前*）。発症日不明の胆嚢結石症、嵌頓臍径ヘルニア及び下肢の静脈不全。

被験者には喫煙歴、肺疾患及び心疾患の既往歴はなかった。

併用薬：抗パーキンソン経口薬の Prolopa disp 125（レボドパ+ベンセラジド）1 日 4 回、Prolopa HBS（レボドパ+ベンセラジド）125 mg 1 日 1 回及びスタレボ（カルビドパ+レボドパ+エンタカポン）150 mg 1 日 4 回（Day -916以後*～）。脳卒中予防薬（Day 533*　～）として、Asaflow（アスピリン）80 mg 1 日 1 回経口及び Persantine retard（ジピリダモール）200 mg 1 日 2 回、並びに Fraxiparine（ヘパリンカルシウム）1 日 1 回皮下。頻尿に対してフィナステリド 5 mg/日経口（Day 527*　～）、低血圧に対してフロリネフ（フルドロコルチゾン）100 µg 1 日 1 回経口（Day 565*　～）、便秘に対して Forlax（マクロゴール）経口頓用（投与約1年後*～　Day 677*　）及び睡眠障害に対してロルメタゼパム 1 mg 1 日 1 回経口（投与約1年後*～）。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

治験責任医師は、右側肺炎の事象について中等度、気管支肺炎の事象について軽度であると評価した。両事象とも safinamide と「関連なし」と評価した。被験者の既往歴（パーキンソン病）が原因因子である可能性も考えられる。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850-[redacted]（[redacted]）

試験番号： **28850**
出身国 **ベルギー**
叙述の種類： **重篤な有害事象**
被験者番号： **28850-[redacted]（[redacted]）**
識別番号： [redacted] [ ]
投与群： **safinamide 50～100 mg/日**
基本語： **線維柱帯切除：** Day 14* ～ Day 16*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、緑内障に対する線維柱帯切除術のため入院した。

臨床概要

本被験者は 27919 試験に参加し、プラセボ群に無作為に割り付けられた。パーキンソン病に対して[redacted]年[redacted]月[redacted]日から safinamide 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。

Day -687* 、被験者は原発開放隅角緑内障と診断され、Day -169以後*には圧平眼圧測定（AT）による眼圧が 30/30（標準偏差 0.65/0.85）で、著明な視野狭窄が認められ、ルミガン（ビマトプロスト点眼液 0.03%）使用時の最大眼圧（圧平眼圧測定）は 31/31 であった。 Day -649* 、チモロールに対する反応は認められなかった。 Day -607* 、ルミガンも効果を示さなかった。

Day -502* 、眼圧（圧平眼圧測定）に新たな低下は認められなかった。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）も被験者に処方されたと思われる。

Day -110* 、被験者は視野欠損の拡大と、ルミガンと Alphagan では眼圧が十分に低下していないことを訴えた。

そのため、 Day 14* 、被験者は MMC（マイトマイシン C）併用左眼線維柱帯切除術を受けるため入院した。Isopto-Atropine、Tobradex（トブラマイシン）及び Diamox（アセタゾラミド）を投与した。被験者は Day 16* に退院した。

Day 16* 、当該事象は後遺症なく消失した。

Safinamide の投与は継続された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：左腎摘除及び尿管摘除（ 投与約5年前* ）、左水腎症（投与約5年前*）並びに緑内障（[redacted]～）。関節リウマチ及び頸部関節症。

併用された抗パーキンソン経口薬：（ 投与約2年前* ～）スタレボ（カルビドパ+レボドパ+エンタカポン）150 mg、Prolopa（レボドパ+ベンセラジド）125 mg、Prolopa HBS 及びレキップ（ロピニロール）。

医学的評価

＊新薬情報提供時に置き換えた。

報告した治験責任医師は、当該事象について軽度で、safinamide と「関連なし」と評価した。また、被験者の基礎疾患である緑内障が原因因子である可能性があると考えた。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850-[redacted]（[redacted]）

試験番号：	**28850**			
出身国	**ベルギー**			
叙述の種類：	**重篤な有害事象**			
被験者番号：	**28850-[redacted]（[redacted]）**			
投与群：	**safinamide 50～100 mg/日**			
識別番号：	[redacted]			
基本語：	**緑内障**	Day 14*	～	Day 16*
基本語：	**神経学的代償不全**	Day 21*	～	Day 134*
基本語：	**脳卒中**	Day 28*	～	Day 134*
基本語：	**頻尿**	Day 29*	～	Day 134*

[redacted]歳男性。被験者は、緑内障に対する線維柱帯切除術及びパーキンソン病による代償不全のため入院した。入院中に脳卒中を起こし、頻尿と診断された。

臨床概要

パーキンソン病に対して[redacted]年[redacted]月[redacted]日（OLE 試験開始日）から safinamide 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。OLE 試験の前には 27919 試験でプラセボ群に割り付けられた。

Day 14*　、被験者は慢性緑内障による線維柱帯切除術のため入院した［ルミガン（ビマトプロスト）による薬物療法は奏効しなかった］。トブラマイシンの増量及び Isopto-Atropine が必要であった。　Day 16*　の線維柱帯切除術後、後遺症なく回復し、同日に退院した。

Day 21*　、被験者はパーキンソン病による代償不全のため再入院した。入院中の Day 28*　、被験者は脳卒中を起こした。　Day 28*　に脳 MRI 検査が行われた。

Day 29*　、膀胱膨満（膀胱拡張）による頻尿と診断された。被験者は恥骨上プローブの留置を受けた。　Day 31*　に血管 CT スキャンが行われ、両側椎骨動脈は正常で、大動脈と頸動脈に小さな粥状不整が認められ、狭窄はみられなかった。

Day 134*　、パーキンソン病による代償不全の事象は後遺症なく消失し、脳卒中の事象は回復したが後遺症が残り（右不全片麻痺）、頻尿の事象は消失したが後遺症が残った（恥骨上プローブ）。被験者は同日に退院した。

Safinamide の投与は被験者の病状により 7 日間服用されなかったものの継続された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：左腎摘除及び尿管摘除（ 投与約5年前* ）、左水腎症（投与約5年前*）、慢性緑内障（[redacted]～）及び静脈不全（発症日の報告なし）。

パーキンソン病に対する併用薬：スタレボ（カルビドパ+レボドパ+エンタカポン）150 mg×5 経口、Prolopa（レボドパ+ベンセラジド）125 mg×1 経口、Prolopa HBS 1×1 日 1 回経口、レキップ（ロピニロール）8 mg×1 経口及びロラメット（ベンゾジアゼピン系）1 mg 1 回。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

報告した治験責任医師は、線維柱帯切除術について軽度で、safinamide と「関連なし」と評価した。また、他の 3 事象について中等度で、safinamide と「関連なし」と評価した。

その他の原因因子には被験者の既往歴が含まれていた。

治験依頼者は上記評価に同意する。

28850 [redacted] ([redacted])

試験番号：	**28850**
出身国	**ドイツ**
叙述の種類：	**重篤な有害事象**
被験者番号：	[redacted]
投与群：	**safinamide**
識別番号：	[redacted]
基本語：	**腎仙痛　：　Day 229***
基本語：	**尿管結石　：　Day 257*　～　Day 260***
基本語：	**尿管結石除去：　Day 258***

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、右側尿管結石による腎仙痛により入院し、その後、尿管鏡を用いた尿管結石除去術を受けるため再入院した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、safinamide 50～100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。 Day 168* ～Day 181* に 50 mg/日、 Day 182* ～ Day 192* に 100 mg/日、 Day 193* ～Day 331* に 50 mg/日、 Day 332* 以降 100 mg/日を投与。

Day 229* 、被験者は腎仙痛の突然の発症により入院した。疼痛治療の開始後、CT スキャンで尿管結石が確認された。クレアチニン値が上昇しており、 Day 260* に除去手術が既に予定されていたことから、右尿管ステントを留置した。 Day 229* 、腎仙痛は消失したと判断された。

被験者は Tamulosin（タムスロシン塩酸塩）0.4 mg 1 日 1 回経口投与（ Day 231* ～Day 234* ）、Nifedipin（ニフェジピン）5 mg 1 日 2 回経口投与（ Day 231* ～ Day 234* ）及び麻酔薬 Dolantin（ペチジン）75 mg 1 回静脈内投与（ Day 234* ）を受けた。

Day 235* 、被験者は退院した。

Safinamide の投与は継続された。

Day 257* 、被験者は尿管結石の内視鏡的除去術及び尿管鏡によるステント留置のため入院し、手術は Day 258* に施行され、成功した。被験者はフェンタニル 0.1 mg 1 回の静脈内投与及び Cefuroxim（セフロキシム）1.5 mg 1 回の静脈内投与を受けた（いずれも Day 258* ）。

Safinamide の投与は継続された。

尿管結石の事象は Day 260* に消失したと判断され、被験者は同日に退院した。退院後、定期的な泌尿器管理が行われ、検査結果は正常であった。 Day 335* 時点で、被験者にはいかなる症状も認められなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴：パーキンソン病（投与約7年前*～）、前立腺癌（投与約4年前*～投与約5年前*）及び動脈性高血圧（発症日不明）。

併用薬：パーキンソン病に対してマドパー125（マドパー）125 mg、1.5 錠 1 日 4 回経口（Day -871以後*～）、ニュープロ（ロチゴチン）14 mg、1 パッチ 24 時間ごと（Day -902以後*～）及び Comtess（エンタカポン）200 mg、1 錠 1 日 4 回経口（ Day -784* ～）。

医学的評価

治験責任医師は、治験の対象疾患をその他の原因因子と考え、当該事象について重度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。

治験依頼者は当該事象を safinamide と「関連なし」と判断する。

28850 [redacted] ([redacted])

試験番号：	**28850**			
出身国	**ハンガリー**			
叙述の種類：	**重篤な有害事象**			
被験者番号：	**28850 [redacted] ([redacted])**			
投与群：	**safinamide**			
識別番号：	**[redacted] [redacted]**			
基本語：	**転倒**	Day 280*	～	Day 296*
基本語：	**幻視**	Day 289*	～	Day 296*
基本語：	**激越**	Day 289*	～	Day 296*

[redacted]歳男性。被験者は上記治験に参加中、パーキンソン病による転倒、幻視及び激越により入院した。

臨床概要

本被験者は本治験の前に 27919 試験に参加し、safinamide 50～100 mg/日群に無作為に割り付けられた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与開始）。

28850 試験において、被験者に対し safinamide の投与を以下のように行った。 Day 169* ～ Day 182* に 50 mg/日、 Day 183* 以降 100 mg/日を投与。

Day 280* 、被験者はパーキンソン病による転倒後に入院した。被験者は 10 日間に 6 回転倒していた。症状は午後 6 時のスタレボ服用後に現れた。被験者は四肢にこわばりを感じ、20～30 分間歩くことができずに転倒した。意識の消失はみられなかった。よろめきながら歩いており、方向転換が困難であった。後方突進及び姿勢動揺も認められた。四肢麻痺及びバビンスキー徴候（脊髄及び脳の疾患を特定する）は認められなかった。脳波は正常、動脈圧は 138/77 mmHg であった。シェロング試験中、起立性低血圧は認められなかった。直前の転倒は、姿勢動揺の悪化と、午後 6 時に服用したスタレボの効果発現の遅延によるものであることが示唆された。午後 6 時のスタレボを増量することとした。この用量変更後に転倒はみられなかった。動脈の測定値は常に正常で、心臓の症状は認められなかった。即放性（IR）ロピニロールが徐放性（PR）ロピニロールに変更された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

入院中の　Day 289*　、挿間性の激越及び夜間の挿間性の幻視が認められた。胸部 X 線検査、血液検査及び尿検査は正常であった。　Day 293*　、ロピニロールが 20 mg に減量され、夜間の治療薬としてクエチアピンの投与が開始された。被験者のパーキンソン病の症状に変化はみられなかったが、幻視が消失した。Safinamide の投与は継続された。被験者は　Day 296*　に転倒、幻視及び挿間性の激越から回復し、同日に退院した。

既往歴及び併用薬

既往歴：パーキンソン病（投与約8年前*～）、心不全（詳細不明）、虫垂切除術（投与約28年前*）、第 4 腰椎の脊椎症及びすべり症（投与約7年前*に診断）、両側股関節炎、高血圧（投与約8年前*～）、筋緊張亢進（投与約8年前*～）、不安、不眠症、脳動脈硬化症及び器質性人格障害。神経学的維持療法を行ったにもかかわらず、被験者の状態は徐々に悪化し、数回の一過性譫妄、運動不穏、夜間の幻覚及び器官幻覚が認められた。また、おむつが必要な尿失禁及び demalgonili に対する薬物アレルギーもあった。

過去に服用していた薬剤：Jumex 及びマドパー（投与約5年前*～）。Day -97以後*、被験者は薬効の低下に伴う重度の運動低下により病院で治療を受けた。

併用薬：パーキンソン病に対してスタレボ 400 mg/日、その後 450 mg/日経口（　Day -96*　～）、レキップ（ロピニロール塩酸塩）20 mg/日経口（　Day -96*　～）及び Frontin（アルプラゾラム）1.5 mg/日経口（　Day -77*　～）。幻覚に対して Quietapin（クエチアピン）25 mg/日経口（　Day -73*　～）。

医学的評価

報告した治験責任医師は、パーキンソン病による転倒、幻視及び挿間性の激越の事象を軽度で、safinamide と「多分関連なし」と評価した。

治験依頼者はこれらの事象を safinamide 投与と「関連なし」と判断する。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

2.7.6.37 012 試験（5.3.5.2-03）（参考資料）

治験の標題	An open label, dose titration study to investigate the safety and clinical tolerability of safinamide, as add-on therapy in patients affected by idiopathic Parkinson's disease, already treated with levodopa or single dopamine agonist at stable dose, followed by 24 months follow-up treatment period
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：イタリア
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.37.1 試験の概要

目的

用量漸増期では、一定用量のレボドパ又はドパミンアゴニスト単剤による治療歴のあるパーキンソン病患者に safinamide 100 mg/日、150mg/日及び 200 mg/日を経口投与した際の薬物動態、忍容性及び安全性を評価する。継続投与期では、safinamide を 2 年間投与した際の忍容性、安全性及び有効性を評価する。

治験デザイン

単施設、非盲検試験

本試験は、7 日間の run-in 期を含む用量漸増期（49 日間）及び継続投与期（96 週間）で構成された。

Run-in 期の開始日である Day 1（Visit 1）に同意を取得した被験者について、スクリーニングの評価を行った。Day 7（Visit 2、ベースライン）に治験薬を処方し、レボドパ又はドパミンアゴニストによる基本治療に上乗せして safinamide の投与を開始した。用量漸増期の投与量は 100 mg/日から開始し、各投与量の投与期間を 2 週間として、150 mg/日、次いで 200 mg/日に増量した。用量漸増期中、当該用量に対する忍容性がないと判断された場合は減量を可とした。継続投与期には、用量漸増期の終了時に投与していた投与量の safinamide を最長 96 週間投与し、忍容性に基づいて必要に応じて減量を可とした。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

パーキンソン病患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 30 歳以上の白人男性又は女性の外来患者。女性の場合、閉経後 12 ヶ月以上経過している、外科的に不妊処置を受けている、又は子宮摘出術を受けている患者とする。
2) 特発性パーキンソン病の罹病期間が 2 年を超えており、on 時での Hoehn & Yahr 重症度分類が Stage III～IV の患者。診断は病歴及び神経学的検査に基づくものであること
3) スクリーニング来院前 4 週間以上、一定用量のレボドパ又はドパミンアゴニスト単剤を投与しているにもかかわらず、end-of-dose 現象又は wearing off により特徴づけられる運動症状の日内

変動が持続している患者。これらの患者では、ベースライン時に治験薬が付加的治療として投与される。

4) 治験審査委員会により承認された同意説明文書を理解する意思があり、かつ理解できる患者で、同意説明文書に署名をした患者

除外基準

以下の基準のいずれにも抵触しないこと

1) 特発性パーキンソン病以外のパーキンソニズムの兆候や表現型を有する患者
2) 妊娠可能な女性患者
3) 妊娠中又は授乳中の女性患者
4) アルコール又は薬物の乱用の既往がある患者
5) 臨床的に意義のある胃腸、腎、肝、内分泌、肺若しくは心臓血管系（コントロール不良の高血圧を含む）の疾患、又は喘息若しくは糖尿病を有する患者
6) 第 2 度又は第 3 度の房室ブロック又は洞不全症候群を有する患者、安静時心拍数が 50 bpm 未満の患者、座位収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者、うっ血性心不全の患者、又はスクリーニング来院前 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する患者
7) Safinamide の治療歴を有する患者
8) 試験の評価を妨げる可能性がある合併症を有する患者（例えば、薬剤の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす合併症）
9) 精神疾患（例えば、統合失調症又は精神病性うつ病）の既往又は合併を有する患者
10) 重度の認知症を有する患者
11) 緑内障の既往を有する患者
12) 抗痙攣薬に対するアレルギー反応の既往を有する患者
13) 有効性又は安全性の評価が困難な神経過敏行動、運動障害性変性性関節症を有する、又は四肢の一部が切断された患者
14) レボドパ、ドパミンアゴニスト又はモノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）阻害剤に対する過敏症を有する、又は禁忌である患者
15) 重度のめまい又は起立性低血圧症により起立時に失神を起こす患者
16) 腫瘍性疾患の既往（スクリーニング来院前 2 年以内）を有する患者
17) 他の治験薬を 30 日以内又は当該治験薬の 5 半減期以内に投与された患者。試験期間中の safinamide 以外の治験薬投与も禁止とする。
18) スクリーニング来院前 4 週間以内に、パーキンソン症状治療のために、レボドパ又はドパミンアゴニスト単剤以外の薬剤の投与を受けた患者
19) スクリーニング来院前 4 週間以内に、1 日あたり 1600 キロカロリー未満若しくは 3500 キロカロリー超の食事、又は食生活の相当な変化があった患者
20) スクリーニング来院前 4 週間以内に、酵素誘導又は阻害剤として知られている薬剤（バルビツール酸、フェノチアジン系薬剤等）による治療を受けた患者
21) スクリーニング来院前 4 週間以内に、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、三環系又は四環系抗うつ薬、MAO 阻害剤（セレギリン等）、ペチジン誘導体による治療を受けた患者
22) スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に抗精神病薬の持効性製剤による治療を受けた患者、又はスクリーニング来院前 4 週間以内に経口抗精神病薬による治療を受けた患者
23) 4 週間以内に一定用量ではない中枢神経系に作用する他の薬剤を使用した患者

24) スクリーニング来院時の AST 及び ALT が基準範囲上限値の 2 倍を超えた患者
25) 既往歴、身体的検査、心電図又は診断用の臨床検査のいずれかにおいて、治験責任医師が臨床的に意義があるとみなす何らかの異常がみられた患者
26) 文書による同意をする意思がない患者
27) 試験期間中、治験実施計画書の規定を遵守できない、又は非協力的であると臨床の治験責任医師が判断した患者

目標被験者数

24 名

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg ゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

規定された投与量（100 mg、150 mg、200 mg）の safinamide ゼラチンカプセル（2～4 カプセル）を 1 日 1 回、朝 8 時 30 分に服用した。

投与量

試験期間中の safinamide の投与量を表 2.7.6.37-1 に示した。

表 2.7.6.37-1 治験薬の投与量

Screening ***Visit 1*** ***Day 1- Day 6***	**Baseline** ***Visit 2*** ***Day7***	**Week 2** ***Visit 3*** ***Day 21***	**Week 4** ***Visit 4*** ***Day 35***	**Week 6 (*visit 5*) – day 49, week 22 (*visit 6*), week 38 (*Visit 7*), week 54 (*visit 8*), week 70 (*visit 9*), week 86 (*visit 10*), week 102 (*visit 11*)**
No study drug	100 mg/day safinamide (2 x 50 mg)	150 mg/day safinamide (3 x 50 mg)	200 mg/day safinamide (4 x 50 mg)	200 mg/day safinamide (or a lower dose if 200 mg/day was not tolerated)

Source: Final CSR Synopsis

投与期間

用量漸増期として 6 週間、継続投与期として 96 週間

評価項目

有効性評価項目：

各来院時及び最終評価時における、Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Section II、III 及び IV 並びに Clinical Global Impressions（CGI）Part I 及び II のベースラインからの変化量

薬力学及び薬物動態評価項目：

- 血小板 MAO-B 活性
- 血漿中 safinamide 濃度
- レボドパ及びその代謝物（ドパミン、ホモバニリン酸（HVA）、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC））の血漿中濃度

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図、視覚誘発電位（VEP）

統計手法

解析対象集団：

用量漸増期

有効性解析対象集団として、Intent-to-Treat（ITT）集団及び Per Protocol（PP）集団を用いた。ITT 集団は、用量漸増期で治験薬が投与された被験者のうち、用量漸増期中の少なくとも 1 回の来院で評価可能なデータが得られた被験者とした。PP 集団は、治験実施計画書の規定に従い、用量漸増期の投与を完了した被験者とした。

安全性解析対象集団は、用量漸増期で治験薬が 1 回以上投与された被験者とした。

継続投与期

有効性解析対象集団として、ITT 集団及び PP 集団を用いた。ITT 集団は、用量漸増期を完了し、継続投与期の最初の治験薬の処方を受けた被験者のうち、継続投与期中の少なくとも 1 回の来院で評価可能なデータが得られた被験者とした。PP 集団は、治験実施計画書の規定に従い、継続投与期の投与を完了した被験者とした。

安全性解析対象集団は、用量漸増期を完了し、継続投与期の最初の治験薬の処方を受けた被験者とした。

有効性：

用量漸増期

連続又は離散スケールにより測定されたパラメータに対する safinamide の効果を評価するため、PP 集団を対象とした分散分析（analysis of variance; ANOVA）の反復測定分析を実施した。また、Visit 間（投与量間）の比較のため、ITT 集団を対象に、SAS の一般線形モデルプロシジャでモデル化した ANOVA を用いて、多項式の対比を適用し線形性及び二次性について検討した。各来院時のベースラインからの変化の有意差の評価には、対応のある t 検定を用いた。

二値変数又はカテゴリカル変数がある場合、時間の効果（safinamide の投与量）について、PP 集団における Friedman 検定、及び ITT 集団及び安全性解析対象集団における SAS の GENMOD プロシジャによりモデル化した反復測定ロジスティック分析による解析を実施した。

継続投与期

連続又は離散スケールにより測定されたパラメータに対する safinamide の効果を評価するため、ベースライン及び用量漸増期終了時から各来院時までの変化量及び変化率について対応のある t 検定を実施した。

Safinamide の投与量と、UPDRS Section III 総スコアのベースライン又は用量漸増期終了時からの変化量との関連性を評価するため、各来院時について投与量を因子、ベースライン又は用量漸増期終了時の測定値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）を実施した。また、継続投与期全体での UPDRS Section III の変動について、投与量及び Visit を因子、Visit ごとの用量を交互作用、ベースライン又は用量漸増期終了時の測定値を共変量とした ANCOVA の反復測定分析で評価した。

全ての来院間又は投与群間の比較は、両側 $p < 0.05$ を有意水準とした。本試験における比較は探索的及び記述的な性格のものであることから、全体の有意水準を 0.05%で維持するための多重比較における有意水準の調整は実施しなかった。

安全性：

用量漸増期

有害事象は WHO-ART を用いてコーディングし、器官別大分類に分類して、投与群別（レボドパ又はドパミンアゴニスト単剤）に頻度、程度、治験薬との因果関係について要約した。

臨床検査値及び心電図の正常値／異常値（基準範囲内／外）について、頻度及び被験者の割合（%）を算出した。ベースライン時は基準範囲内であり、各投与量の 2 週間の投与終了時に基準範囲外にシフトした被験者の割合について、カテゴリカルデータの ANOVA による解析を実施した。VEP について、反復測定 ANOVA を用いた解析を実施した。

バイタルサインについて、要約統計量を算出し、ベースラインからの変化について対応のある t 検定で統計学的有意差を評価した。各投与量の投与終了時の結果について、投与量間の効果を比較するため、UPDRS スコアの評価と同様の反復測定 ANOVA を用いた解析を実施した。

継続投与期

有害事象は WHO-ART を用いてコーディングし、器官別大分類に分類して、投与群別（レボドパ又はドパミンアゴニスト単剤）に頻度、程度、治験薬との因果関係について要約した。

臨床検査値及びバイタルサインについて、要約統計量を算出した。臨床検査値のスクリーニング時からの変化について、対応のある t 検定又は符号順位検定で統計学的有意差を評価した。また、バイタルサインのスクリーニング時又は用量漸増期終了時からの変化について、対応のある t 検定で統計学的有意差を評価した。

臨床検査値及び心電図の正常値／異常値（基準範囲内／外）について、頻度及び被験者の割合（%）を算出した。スクリーニング時は基準範囲内であり、継続投与期の各来院時で基準範囲外にシフトした被験者の割合について、シフトテーブルを作成した。

薬力学及び薬物動態（用量漸増期のみ）：

薬力学の解析として、血小板 MAO-B 活性の実測値及びベースラインからの変化量について、スクリーニング時及び各投与量の投与終了時の要約統計量を算出した。ベースラインからの平均変化量及び変化率の統計学的有意差は、対応のある t 検定を用いて評価した。投与量間の差について、UPDRS スコアの評価と同様の反復測定 ANOVA による解析を実施した。

薬物動態について、各投与量の投与終了時における血漿中 safinamide 濃度の要約統計量を算出した。用量と濃度間の関係について、線形回帰解析を用いて検討した。各投与量の投与終了時の結果は、線形性及び二次性を検討するための多項式の対比を適用した方法を含むモデルを用いた反復測定 ANOVA による解析を実施した。

薬物動態と薬力学の解析として、血清中レボドパ、ドパミン、HVA 及び DOPAC 濃度の時間－濃度曲線を作成し、要約統計量を算出した。薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）を時間－濃度曲線より求めた。時間－濃度曲線の消失相での測定時点が少なかったため、消失速度定数及び半減期は算出しなかった。

計画書の重要な改訂

本試験では治験実施計画書を改訂しなかった。

2.7.6.37.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.37.2.1 被験者の内訳

用量漸増期における被験者の内訳を表 2.7.6.37-2 に、安全性解析対象集団の中止理由の内訳を表 2.7.6.37-3 に、継続投与期における被験者の内訳を表 2.7.6.37-4 に、安全性解析対象集団の中止理由の内訳を表 2.7.6.37-5 に示した。

用量漸増期では 25 名がスクリーニングを受け、治験薬が少なくとも 1 回投与された 25 名全員を安全性解析対象集団とした。このうち、ベースライン後に来院しなかった 1 名を除いた 24 名を有効性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団のうち、試験を中止したのは 2 名であり、中止理由は、ドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群の 1 名で追跡不能、レボドパと safinamide の併用投与群の 1 名で非重篤な有害事象の発現であった。23 名が用量漸増期を完了した。

継続投与期には用量漸増期を完了した 23 名が移行し、治験薬が少なくとも 1 回投与された 23 名全員を安全性解析対象集団とした。このうち、継続投与期中に有効性の評価を受けなかった 4 名を除いた 19 名を ITT 集団とし、継続投与期を完了する前に試験を中止した 7 名を除いた 12 名を PP 集団とした。

表 2.7.6.37-2 被験者の内訳（用量漸増期）

Population	Treatment Group		Total
	L-Dopa	DA-agonist	
Screened	11	14	25
Safety	11	14	25
Efficacy	11	13	24
- PP	10	12	22
- ITT	11	13	24

Source: Preliminary CSR Table 1

表 2.7.6.37-3 中止理由の内訳（用量漸増期、安全性解析対象集団）

Study status	Treatment Group		Total
	L-Dopa	DA-agonist	
Trial completed	10	13	23
Withdrawals	1	1	2
Lost to follow up	0	1	1
Non serious AE	1	0	1

Source: Preliminary CSR Table 2

表 2.7.6.37-4 被験者の内訳（継続投与期）

Population	Treatment Group		Total
	levodopa	DA-agonist	
Screened	10	13	23
Safety (SP)	10	13	23
Efficacy			
- PP	5	7	12
- ITT	9	10	19

Source: Final CSR Table 1

表 2.7.6.37-5 中止理由の内訳（継続投与期、安全性解析対象集団）

Study status	Treatment Group		Total
	levodopa	DA-agonist	
24 months completed	5	7	12
Withdrawals	5	6	11
Lost to follow up	1	1	2
Non serious AE	2	1	3
Consent withdrawn	2	4	6

Source: Final CSR Table 2

用量漸増期及び継続投与期の治験実施計画書からの重大な逸脱をそれぞれ表 2.7.6.37-6 及び表 2.7.6.37-7 に示した。

治験実施計画書からの重大な逸脱は、用量漸増期では 3 名に、継続投与期では 11 名にみられた。

表 2.7.6.37-6 治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳（用量漸増期）

Patient	Deviation
[redacted]	Patient, due to an AE withdrew after the first two days of 200 mg dosage.
[redacted]	Patient did not take 200 mg/day of safinamide, but continued with 150 mg/day during the third period of the treatment phase, due to an AE.
[redacted]	Patient did not return to the centre after the baseline visit.

Source: Preliminary CSR Table 3

表 2.7.6.37-7 治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳（継続投与期）

Patient	Deviation
[redacted]	Patient, withdrew due to a non-serious AE.
[redacted]	Patient withdrew the consent.
[redacted]	No efficacy evaluation at month 12.
[redacted]	Patient withdrew the consent.
[redacted]	Patient withdrew the consent.
[redacted]	Patient withdrew due to a non-serious AE.
[redacted]	Patient, withdrew due to a non-serious AE.
[redacted]	No UPDRS evaluation at month 16.
[redacted]	Patient withdrew the consent.
[redacted]	Patient lost to follow-up.
[redacted]	Patient withdrew the consent.
[redacted]	Patient withdrew the consent.
[redacted]	No efficacy evaluation at month 12.
[redacted]	Patient lost to follow-up.

Source: Final CSR Table 3

2.7.6.37.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

用量漸増期における安全性解析対象集団の被験者背景、既往歴及びベースラインの疾患特性をそれぞれ表 2.7.6.37-8、表 2.7.6.37-9 及び表 2.7.6.37-10 に示した。また、継続投与期における安全性解析対象集団の疾患特性を表 2.7.6.37-11 に示した。

用量漸増期における被験者背景では、レボドパと safinamide との併用投与群で年齢が統計学的に有意に高かったことを除き、投与群間における統計学的な有意差はみられなかった。疾患特性では、投与群間で統計学的に有意差が認められた項目は、パーキンソン病の罹病期間（p = 0.027）、CGI Part I

（p = 0.006）及び UPDRS Section IV（p < 0.001）であり、レボドパと safinamide の併用投与群の方がドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群より罹病期間が長く、CGI Part I による重症度が高く、on 時の UPDRS Section IV スコアが高かった。

継続投与期における被験者背景及び既往歴は、用量漸増期と大きく異ならなかった。

継続投与期の開始時（用量漸増期終了時）の疾患特性において、全体の CGI Part I は、moderately ill が 52%、mildly ill が 22%、borderline ill が 22%、markedly ill が 4%であった。投与群別では、ドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群よりも、レボドパと safinamide の併用投与群の方が重症の被験者が多かった。このことは、治療に関連する合併症の指標である UPDRS Section IV の平均スコアが、ドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群（0.69）よりもレボドパと safinamide の併用投与群（2.90）の方が高かったことからも裏付けられている。用量漸増期終了時の全体での UPDRS の平均スコアは Section II が 4.70、Section III が 14.30 であり、投与群間で顕著な差はみられなかった。

表 2.7.6.37-8 被験者背景（用量漸増期、安全性解析対象集団）

Demographics		Group		Total
		L-Dopa N=11	DA-agonist N=14	N=25
Age (years)	mean	65.9*	51.6	57.9
	SD	10.1	8.6	11.6
Sex	Female	5 (45%)	3 (21%)	8 (32%)
	Male	6 (55%)	11 (79%)	17 (68%)
Weight (kg)	mean	67.7	76.2	72.5
	SD	13.8	10.0	12.3
Height (cm)	mean	167.8	172.6	170.50
	SD	9.1	7.2	8.3

Source: Preliminary CSR Table 4
*P < 0.001 vs. DA-agonist group

表 2.7.6.37-9 既往歴（用量漸増期、安全性解析対象集団）

Pathologies	Group				Total	
	L-Dopa N=11		DA-agonist N=14			
	N*	% n	N*	% n	N*	% n
Gastro-intestinal	7	(64) 7	5	(36) 5	12	(48) 12
Musculoskeletal	3	(27) 3	4	(29) 5	7	(28) 8
Renal-genitourinary	3	(27) 3	1	(7) 1	4	(16) 4
Endocrine	2	(18) 2	2	(18) 2	4	(16) 4
Cardiovascular	1	(9) 1			1	(4) 1
Haemopoietic - Lymphatic			1	(7) 1	1	(4) 1
Eyes			1	(7) 1	1	(4) 1
Other	1	(9) 1	1	(7) 1	2	(8) 2

Source: Preliminary CSR Table 5
N* = Number of patients with pathology; % of patients calculated on total N
n = Number of findings within category

表 2.7.6.37-10 ベースラインの疾患特性（用量漸増期、安全性解析対象集団）

Variables		Group		Total
		L-Dopa N=11	DA-agonist N=14	
Duration of PD (years)	Mean	9.95	6.18	7.84
	SD	3.89	3.98	4.31
Hoehn & Yahr Staging	Stage 3	10 (91%)	14 (100%)	24 (96%)
	Stage 4	1 (9%)		1 (4%)
CGI part I	Borderline ill		1 (7%)	1 (4%)
	Mildly ill		7 (50%)	7 (28%)
	Moderately ill	10 (91%)	6 (43%)	16 (64%)
	Markedly ill	1 (9%)		1 (4%)
UPDRS Section II (Total score. Phase ON)	Mean	6.09	6.00	6.04
	SD	3.45	2.48	2.88
UPDRS Section III (Total score. Phase ON)	Mean	16.36	17.79	17.16
	SD	4.61	5.31	4.96
UPDRS Section IV (Total score. Phase ON)	Mean	5.18	1.29	3.00
	SD	1.83	1.27	2.48

Source: Preliminary CSR Table 6

表 2.7.6.37-11 ベースライン及び用量漸増期終了時の疾患特性（継続投与期、安全性解析対象集団）

		Baseline Assessment			EoT Assessment		
		levodopa N=10	Single DA N=13	Total N=23	levodopa N=10	Single DA N=13	Total N=23
Hoehn & Yahr Staging	Stage 3	9 (90%)	13 (100%)	22 (96%)			
	Stage 4	1 (10%)		1 (4%)			
Duration of PD (years)	Mean	9.93	6.26	7.85			
	SD	4.10	4.14	4.44			
CGI part I	Borderline ill					5 (38%)	5 (22%)
	Mildly ill		7 (54%)	7 (30%)	1 (10%)	4 (31%)	5 (22%)
	Moderately ill	9 (90%)	6 (46%)	15 (65%)	8 (80%)	4 (31%)	12 (52%)
	Markedly ill	1 (10%)		1 (4%)	1 (10%)		1 (4%)
UPDRS Section II (Total score. Phase ON)	Mean	6.30	6.00	6.13	4.20	5.08	4.70
	SD	3.56	2.58	2.97	3.36	2.36	2.80
UPDRS Section III (Total score. Phase ON)	Mean	16.40	18.00	17.30	14.90	13.85	14.30
	SD	4.86	5.46	5.16	4.04	5.00	4.54
UPDRS Section IV (Total score. Phase ON)	Mean	4.90	1.38	2.91	2.90	0.69	1.65
	SD	1.66	1.26	2.27	1.91	1.18	1.87

Source: Final CSR Table 6

2.7.6.37.2.3 治験薬への曝露

用量漸増期における safinamide の投与日数を表 2.7.6.37-12 に、1 日投与量を表 2.7.6.37-13 に、継続投与期における safinamide の投与日数を表 2.7.6.37-14 に、1 日投与量を表 2.7.6.37-15 に示した。

表 2.7.6.37-12 safinamide の投与日数（用量漸増期、ITT 集団）

Parameter		Treatment group		Total
		L-Dopa	DA-agonist	
Week 2	n.	11	13	24
	mean	13.00	13.38	13.21
	SD	0.00	0.65	0.51
	Median	13.00	13.00	13.00
	Min	13.00	12.00	12.00
	Max	13.00	14.00	14.00
Week 4	n.	11	13	24
	mean	14.00	14.38	14.21
	SD	0.00	0.51	0.41
	Median	14.00	14.00	14.00
	Min	14.00	14.00	14.00
	Max	14.00	15.00	15.00
Week 6	n.	11	13	24
	mean	12.91	14.00	13.50
	SD	3.62	0.58	2.48
	Median	14.00	14.00	14.00
	Min	2.00*	13.00	2.00*
	Max	14.00	15.00	15.00
Total exposure	n.	11	13	24
	mean	39.91	41.85	40.96
	SD	3.62	0.55	2.61
	Median	41.00	42.00	41.00
	Min	29.00	41.00	29.00
	Max	41.00	43.00	43.00

Source: Preliminary CSR Table 9
* Patient no. [redacted] withdrew after 2 days due to AE (L-dopa group during third dosing period)

表 2.7.6.37-13 safinamide の 1 日投与量（用量漸増期、ITT 集団）

Parameter		Treatment group		Total
		L-Dopa	DA-agonist	
Week 2	n.	11	13	24
	mean	100.00	100.32	100.18
	SD	0.00	5.60	4.05
	Median	100.00	100.00	100.00
	Min	100.00	84.62	84.62
	Max	100.00	108.33	108.33
Week 4	n.	11	13	24
	mean	147.40	143.59	145.34
	SD	6.41	8.76	7.85
	Median	150.00	150.00	150.00
	Min	128.57	130.00	128.57
	Max	150.00	150.00	150.00
Week 6	n.	11	13	24
	mean	199.68	194.58	196.91
	SD	1.08	13.98	10.45
	Median	200.00	200.00	200.00
	Min	196.43	150.00	150.00
	Max	200.00	200.00	200.00
Total exposure	n.	11	13	24
	mean	148.39	146.4	147.31
	SD	6.14	5.62	5.82
	Median	151.22	148.78	150.00
	Min	131.03	133.33	131.03
	Max	151.22	152.38	152.38

Source: Preliminary CSR Table10

表 2.7.6.37-14 safinamide の投与日数（継続投与期、ITT 集団）

Parameter		Treatment group		Total
		levodopa	DA-agonist	
Month 4	n.	9	10	19
	mean	120.89	124.50	122.79
	SD	7.08	7.28	7.22
	Median	126.00	126.00	126.00
	Min	112.00	114.00	112.00
	Max	128.00	134.00	134.00
Month 8	n.	8	10	18
	mean	118.75	124.90	122.17
	SD	15.97	11.13	13.44
	Median	114.50	120.50	120.00
	Min	100.00	109.00	100.00
	Max	145.00	147.00	147.00
Month 12	n.	8	10	18
	mean	126.13	113.00	118.83
	SD	8.63	20.39	17.20
	Median	124.00	120.00	121.50
	Min	119.00	61.00*	61.00
	Max	144.00	125.00	144.00
Month 16	n.	6	8	14
	mean	131.17	101.13	114.00
	SD	9.79	29.72	27.39
	Median	129.00	107.00	120.50
	Min	121.00	30.00	30.00
	Max	149.00	122.00	149.00
Month 20	n.	5	7	12
	mean	119.80	135.29	128.83
	SD	15.34	3.77	12.53
	Median	131.00	136.00	133.50
	Min	103.00	127.00	103.00
	Max	131.00	138.00	138.00
Month 24	n.	5	7	12
	mean	114.00	113.29	113.58
	SD	0.00	3.40	2.54
	Median	114.00	112.00	113.00
	Min	114.00	112.00	112.00
	Max	114.00	121.00	121.00
Total exposure (ITT sample)	n.	9	10	19
	mean	528.78	617.10	575.26
	SD	254.79	177.31	215.92
	Median	701.00	724.50	721.00
	Min	128.00	321.00	128.00
	Max	743.00	742.00	743.00
Total exposure (SP sample &)	n.	10	13	23
	mean	482.10	498.46	491.35
	SD	281.94	273.18	270.73
	Median	599.00	700.00	700.00
	Min	62.00	61.00	61.00
	Max	743.00	742.00	743.00

Source: Final CSR Table 9

* Subject n. [redacted] (DA-agonist group) withdrew due to AE

& Dates of study termination for the four patients who withdrew before month 4, were considered in calculating the total duration of treatment.

表 2.7.6.37-15 safinamide の 1 日投与量（継続投与期、ITT 集団）

Parameter		Treatment group		Total
		levodopa	DA-agonist	
Month 4	n.	9	10	19
	mean	121.09	123.87	122.55
	SD	30.08	42.88	36.38
	Median	122.62	100.00	100.00
	Min	70.31	92.54	70.31
	Max	150.00	200.00	200.00
Month 8	n.	8	10	18
	mean	150.31	138.66	143.84
	SD	0.88	45.03	33.31
	Median	150.00	123.98	150.00
	Min	150.00	98.17	98.17
	Max	152.50	200.00	200.00
Month 12	n.	8	10	18
	mean	150.00	138.20	143.44
	SD	0.00	48.00	35.44
	Median	150.00	125.00	150.00
	Min	150.00	81.97	81.97
	Max	150.00	200.00	200.00
Month 16	n.	6	8	18
	mean	151.24	140.84	145.30
	SD	3.04	53.23	39.46
	Median	150.00	125.65	150.00
	Min	150.00	75.00	75.00
	Max	157.44	200.00	200.00
Month 20	n.	5	7	12
	mean	154.12	147.77	150.42
	SD	3.76	49.27	36.61
	Median	156.87	147.06	153.44
	Min	150.00	97.43	97.43
	Max	156.87	200.79	200.79
Month 24	n.	5	7	12
	mean	145.26	149.64	147.81
	SD	7.65	50.18	37.41
	Median	148.68	150.00	148.68
	Min	131.58	98.21	98.21
	Max	148.68	200.89	200.89
Total exposure (ITT sample)	n.	9	10	19
	mean	154.21	134.95	144.07
	SD	46.74	43.56	44.92
	Median	143.70	113.90	143.55
	Min	70.31	96.26	70.31
	Max	230.04	198.52	230.04
Total exposure (SP sample &)	n.	10	13	23
	mean	148.79	130.73	138.58
	SD	47.29	40.33	43.42
	Median	143.62	100.00	143.06
	Min	70.31	96.26	70.31
	Max	230.04	198.52	230.04

Source: Final CSR Table 10

& Relates to four patients who withdrew before V6 (4th month), the date of end of study was used to calculate the total duration of treatment and the prescribed dose at EoT was assumed as actual daily dose.

2.7.6.37.3 有効性の評価

用量漸増期の各評価時点における CGI Part I 重症度カテゴリの要約を表 2.7.6.37-16 に、CGI Part I 重症度カテゴリのベースラインからの変化を表 2.7.6.37-17 に、継続投与期の各評価時点における CGI Part I 重症度カテゴリの要約を表 2.7.6.37-18（PP 集団）及び表 2.7.6.37-19（ITT 集団）に示した。

用量漸増期の 6 週間という短い投与期間では CGI Part I の顕著な改善は期待されないものの、一部の被験者では改善が認められた。CGI part I による評価が「borderline ill」であった被験者は、投与 2、4 及び 6 週目でそれぞれ全体の 13%、17%及び 22%であった。この改善は主にドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群で認められ、「borderline ill」であった被験者の割合はそれぞれ 23%、31%及び 38%であった。ベースラインからの悪化が認められた被験者はおらず、改善は投与 2 及び 4 週目で被験者全体の 25%、投与 6 週目で 30%に認められた。この改善は主にドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群で認められ、レボドパと safinamide の併用投与群で改善が認められた被験者はいずれの投与時点でも 1 名（9%～10%）のみであった。

用量漸増期で認められた CGI Part I の改善は、継続投与期中も比較的安定して維持された。PP 集団の全体、並びに ITT 集団の全体及びドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群で、投与 4 及び 8 ヶ月目に統計学的に有意な CGI Part I の改善が認められた。被験者全体について、投与 4、8、12、16、20 及び 24 ヶ月目に CGI Part I の改善が認められた被験者の割合は、PP 集団では 50%、50%、33%、33%、33%及び 25%、ITT 集団では 37%、39%、31%、29%、33%及び 25%であった。いずれの評価時点でも、改善が認められた被験者の割合は、レボドパと safinamide の併用投与群よりもドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群の方が高かった。ベースラインからの悪化は、PP 集団ではレボドパと safinamide の併用投与群の 1 名のみに、ITT 集団では両群の各 1 名のみに認められた。継続投与期への移行後も CGI Part I は安定して推移したが、最終評価時点である 24 ヶ月目では被験者全体について統計学的に有意な悪化が認められた。

表 2.7.6.37-16 各評価時点における CGI Part I 重症度カテゴリの要約（用量漸増期、ITT 集団）

Parameter			Treatment group		Total
			L-Dopa	DA-agonist	
Baseline	Mildly ill	N (%)		7 (54)	7 (29)
	Moderately ill	N (%)	10 (91)	6 (46)	16 (67)
	Markedly ill	N (%)	1 (9)		1 (4)
Week 2	Borderline ill	N (%)		3 (23)	3 (13)
	Mildly ill	N (%)	1 (9)	6 (46)	7 (29)
	Moderately ill	N (%)	9 (82)	4 (31)	13 (54)
	Markedly ill	N (%)	1 (9)		1 (4)
Week 4	Borderline ill	N (%)		4 (31)	4 (17)
	Mildly ill	N (%)	1 (9)	5 (38)	6 (25)
	Moderately ill	N (%)	9 (82)	4 (31)	13 (54)
	Markedly ill	N (%)	1 (9)		1 (4)
Week 6	Borderline ill	N (%)		5 (38)	5 (22)
	Mildly ill	N (%)	1 (10)	4 (31)	5 (22)
	Moderately ill	N (%)	8 (80)	4 (31)	12 (52)
	Markedly ill	N (%)	1 (10)		1 (4)

Source: Preliminary CSR Table14

表 2.7.6.37-17 CGI Part I 重症度カテゴリのベースラインからの変化（用量漸増期、ITT 集団、LOCF）

Parameter			Treatment group		Total
			L-Dopa	DA-agonist	
Week 2	Improvement	N (%)	1 (9)	5 (38)	6 (25)
	No change	N (%)	10 (91)	8 (62)	18 (75)
Week 4	Improvement	N (%)	1 (9)	5 (38)	6 (25)
	No change	N (%)	10 (91)	8 (62)	18 (75)
Week 6	Improvement	N (%)	1 (10)	6 (46)	7 (30)
	No change	N (%)	9 (90)	7 (54)	16 (70)

Source: Preliminary CSR Table15

表 2.7.6.37-18 各評価時点における CGI Part I 重症度カテゴリの要約（継続投与期、PP 集団）

Parameter		Treatment group		Total
		levodopa	DA-agonist	
Baseline	Borderline ill N (%)			
	Mildly ill N (%)		4 (57)	4 (33)
	Moderately ill N (%)	4 (80)	3 (43)	7 (58)
	Markedly ill N (%)	1 (20)		1 (8)
EoT	Borderline ill N (%)		5 (71)	5 (42)
	Mildly ill N (%)	1 (20)	1 (14)	2 (17)
	Moderately ill N (%)	3 (60)	1 (14)	4 (33)
	Markedly ill N (%)	1 (20)		1 (8)
Month 4	Borderline ill N (%)		4 (57)	4 (33)
	Mildly ill N (%)	1 (20)	2 (29)	3 (25)
	Moderately ill N (%)	3 (60)	1 (14)	4 (33)
	Markedly ill N (%)	1 (20)		1 (8)
Month 8	Borderline ill N (%)		4 (57)	4 (33)
	Mildly ill N (%)	1 (20)	2 (29)	3 (25)
	Moderately ill N (%)	3 (60)	1 (14)	4 (33)
	Markedly ill N (%)	1 (20)		1 (8)
Month 12	Borderline ill N (%)		2 (29)	2 (17)
	Mildly ill N (%)	1 (20)	4 (57)	5 (42)
	Moderately ill N (%)	3 (60)	1 (14)	4 (33)
	Markedly ill N (%)	1 (20)		1 (8)
Month 16	Borderline ill N (%)		2 (29)	2 (17)
	Mildly ill N (%)	1 (20)	4 (57)	5 (42)
	Moderately ill N (%)	3 (60)	1 (14)	4 (33)
	Markedly ill N (%)	1 (20)		1 (8)
Month 20	Borderline ill N (%)		1 (14)	1 (8)
	Mildly ill N (%)	1 (20)	5 (71)	6 (50)
	Moderately ill N (%)	2 (40)	1 (14)	3 (25)
	Markedly ill N (%)	2 (40)		2 (17)
Month 24	Borderline ill N (%)			
	Mildly ill N (%)	1 (20)	6 (86)	7 (58)
	Moderately ill N (%)	2 (40)	1 (14)	3 (25)
	Markedly ill N (%)	2 (40)		2 (17)

Source: Final CSR Table14

表 2.7.6.37-19 各評価時点における CGI Part I 重症度カテゴリの要約（継続投与期、ITT 集団）

Parameter			Treatment group		Total
			levodopa	DA-agonist	
Baseline	Borderline ill	N (%)			
	Mildly ill	N (%)		6 (60)	6 (32)
	Moderately ill	N (%)	8 (89)	4 (40)	12 (63)
	Markedly ill	N (%)	1 (11)		1 (5)
EoT	Borderline ill	N (%)		5 (50)	5 (26)
	Mildly ill	N (%)	1 (11)	3 (30)	4 (21)
	Moderately ill	N (%)	7 (78)	2 (20)	9 (47)
	Markedly ill	N (%)	1 (11)		1 (5)
Month 4	Borderline ill	N (%)		4 (40)	4 (21)
	Mildly ill	N (%)	1 (11)	5 (50)	6 (32)
	Moderately ill	N (%)	7 (78)	1 (10)	8 (42)
	Markedly ill	N (%)	1 (11)		1 (5)
Month 8	Borderline ill	N (%)		4 (40)	4 (22)
	Mildly ill	N (%)	1 (13)	5 (50)	6 (33)
	Moderately ill	N (%)	6 (75)	1 (10)	7 (39)
	Markedly ill	N (%)	1 (13)		1 (6)
Month 12	Borderline ill	N (%)		2 (20)	2 (13)
	Mildly ill	N (%)	1 (17)	6 (60)	7 (44)
	Moderately ill	N (%)	4 (67)	2 (20)	6 (38)
	Markedly ill	N (%)	1 (17)		1 (6)
Month 16	Borderline ill	N (%)		2 (25)	2 (14)
	Mildly ill	N (%)	1 (17)	4 (50)	5 (36)
	Moderately ill	N (%)	4 (67)	2 (25)	6 (43)
	Markedly ill	N (%)	1 (17)		1 (7)
Month 20	Borderline ill	N (%)		1 (14)	1 (8)
	Mildly ill	N (%)	1 (20)	5 (71)	6 (50)
	Moderately ill	N (%)	2 (40)	1 (14)	3 (25)
	Markedly ill	N (%)	2 (40)		2 (17)
Month 24	Borderline ill	N (%)			
	Mildly ill	N (%)	1 (20)	6 (86)	7 (58)
	Moderately ill	N (%)	2 (40)	1 (14)	3 (25)
	Markedly ill	N (%)	2 (40)		2 (17)

Source: Final CSR Table15

2.7.6.37.4 安全性の評価

2.7.6.37.4.1 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象を WHO-ART を用いてコーディングした。WHO-ART の基本語の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。WHO-ART の基本語を MedDRA の下層語に読み替え、基本語で提示した。MedDRA 用語と一致しない WHO-ART の用語は、近い MedDRA の下層語に読み替えて基本語で表示するか、日本語訳を当てた。読替え用語を表 2.7.6.37-26 に示した。

用量漸増期の有害事象の概要を表 2.7.6.37-20 に、継続投与期の有害事象の概要を表 2.7.6.37-21 に示した。

表 2.7.6.37-20 有害事象の概要（用量漸増期、安全性解析対象集団）

	レボドパ + safinamide 群	ドパミンアゴニスト単剤 + safinamide 群
安全性解析対象被験者数	11	14
有害事象発現被験者数（%）	3 (27.3)	6 (42.9)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	1 (9.1)	2 (14.3)
死亡被験者数（%）	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	1 (9.1)	0

Source: Preliminary CSR Table 11, Table 12, Table 74

表 2.7.6.37-21 有害事象の概要（継続投与期、安全性解析対象集団）

	レボドパ + safinamide 群	ドパミンアゴニスト単剤 + safinamide 群
安全性解析対象被験者数	10	13
有害事象発現被験者数（%）	2 (20.0)	3 (23.1)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	0	1 (7.7)
死亡被験者数（%）	0	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0	0
有害事象による中止被験者数（%）	2 (20.0)	1 (7.7)

Source: Final CSR Section 11.6, Table 11, Table 12

2.7.6.37.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

用量漸増期の有害事象の要約を表 2.7.6.37-24 に、継続投与期の有害事象の要約を表 2.7.6.37-25 に示した。

2.7.6.37.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.37.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.37.4.1.4 有害事象による中止

用量漸増期において有害事象により中止した 1 名の一覧を表 2.7.6.37-22 に、継続投与期において有害事象により中止した 3 名の一覧を表 2.7.6.37-23 に示した。

表 2.7.6.37-22 有害事象による中止の一覧（用量漸増期）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名 [a)]	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
レボドパ + safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	ITCHINESS	関連あるかもしれない	中等度	なし	未回復	19	-

Source: Preliminary CSR Appendix 2, Listing 1, Listing 3, Listing 18

a) 有害事象名は医師記載名として英表記した。

表 2.7.6.37-23 有害事象による中止の一覧（継続投与期）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名 a)	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
レボドパ + safinamide 群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	PSYCOSIS	関連なし	軽度	なし	回復	不明	不明
	[redacted]	白人	女性	[redacted]	ANEMIA	関連なし	軽度	なし	未回復	不明	-
ドパミンアゴニスト単剤 + safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	DELIRIUM	多分関連あり	中等度	なし	回復	326	57
					AGITATION	多分関連あり	軽度	なし	回復	326	57

Source: Preliminary CSR Appendix 2, Listing 3; Final CSR Appendix 2, Listing 1, Listing 2, Listing 15
a) 有害事象名は医師記載名として英表記した。

2.7.6.37.4.2 臨床検査

1) 血液学的検査

用量漸増期では、血液学的検査値の分布（正常、低値、高値）について、統計学的に有意なスクリーニング時からの変動はみられなかった。各血液学的検査値で統計学的に有意な変動が散見されたものの、いずれも臨床的に意義のある変動と判断されなかった。

継続投与期では、血液学的検査値の分布（正常、異常）について、好塩基球の異常から正常への変動及び好酸球の正常から異常への変動を除き、統計学的に有意なスクリーニング時からの変動はみられなかった。各血液学的検査値で統計学的に有意な変動が散見されたものの、有害事象として報告された貧血を除き、臨床的に意義のあると判断された変動はなかった。

2) 血液生化学的検査

用量漸増期では、血液生化学的検査値の分布（正常、低値、高値）について、統計学的に有意なスクリーニング時からの変動はみられなかった。各血液生化学的検査値で統計学的に有意な変動が散見されたものの、一部の被験者でみられた GLU、AST、ALT、γ-GTP の変動を除き、ほとんどの変動が臨床的に意義のある変動と判断されなかった。GLU の変動は、2 名の被験者で基準範囲上限値に達し、さらに 4 名の被験者で基準範囲上限値を上回った。肝機能検査値の変動は、2 名の被験者で基準上限値を上回った。

継続投与期では、血液生化学的検査値の分布（正常、異常）について、統計学的に有意なスクリーニング時からの変動はみられなかった。各血液生化学的検査値で統計学的に有意な変動が散見されたものの、臨床的に意義のあると判断された変動はなかった。

3) 尿検査

用量漸増期では、尿検査値に関連する臨床的に意義のある所見は 1 名の被験者でみられた膀胱炎のみであった。

継続投与期では、尿検査値に関連する臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.37.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

用量漸増期では、バイタルサインの変動に関して、被験者全体を対象に実施した ANOVA の結果からは統計学的に有意な傾向は検出されなかった。

収縮期血圧のベースラインからの上昇について、被験者全体及びドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群で、平均変化量が統計学的に有意又は境界域であったが、臨床的に意義がある変動ではないと判断された。

継続投与期では、バイタルサインに関して、スクリーニング時及び用量漸増期終了時からの変動として、収縮期血圧の有意な低下及び脈拍数の有意な増加が散見されたが、臨床的に意義がある変動ではないと判断された。

心電図

用量漸増期では、いずれの被験者でも治験薬投与後の変化はみられなかったため、ベースラインと各投与期終了時を比較する解析は行わなかった。

継続投与期では、ドパミンアゴニスト単剤と safinamide の併用投与群の 1 例で 16 ヶ月時に非特異的心室内伝導障害が認められた。本所見は臨床的に意義がないと判断され、次の評価時点までに処置なく消失した。これ以外に心電図異常は認められなかった。

VEP

用量漸増期では、いずれの投与群でもすべての評価時点で変化はみられなかった。

なお、継続投与期では、VEP は実施しなかった。

2.7.6.37.5 薬力学及び薬物動態

本試験で検討した safinamide の 3 用量全てで MAO-B 活性が 96～97%低下した。MAO-B 活性の大幅な低下は最初の評価時点（最低用量である 100 mg/日の投与を完了した投与 2 週目終了時）から認められ、この低下は用量漸増期をとおして持続した。

Safinamide の薬物動態データより、100、150 及び 200 mg/日の用量範囲で血漿中濃度に線形性がみられ、回帰分析からも線形性が裏付けられた。

レボドパ及びその代謝物の血清中濃度を測定した結果、レボドパ及び DOPAC 濃度が経時的に、及び／又は safinamide の投与量に伴って上昇した。投与関連の有害転帰とレボドパ又はその代謝物濃度との関係性に一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.37.6 まとめ

少数のパーキンソン病患者を対象とした本試験（用量漸増期及び継続投与期）の結果、レボドパ又はドパミンアゴニスト単剤と 100～200 mg/日の投与量の safinamide を併用した際の忍容性は良好であった。また、safinamide がパーキンソン病患者の運動症状及び日常生活の活動性を改善し、パーキンソン病治療の合併症に関連する症状を軽快させるという予備的な有効性のエビデンスが得られた。ただし、本試験は登録した被験者数が少なく、対照群を設けておらず、また大部分の被験者が用量漸増期終了時に治験薬を減量していたことから、有効性プロファイルに関して明確な結論を導くことはできない。

2.7.6.37.7 付録

表 2.7.6.37-24 有害事象の要約（用量漸増期、安全性解析対象集団、因果関係を問わない）

器官別大分類 基本語	レボドパ + safinamide 群 N = 11 n (%)	ドパミンアゴニスト単剤 + safinamide 群 N = 14 n (%)
皮膚・皮膚付属器障害	1 (9.1)	0
そう痒症	1 (9.1)	0
視覚障害	1 (9.1)	0
視力障害	1 (9.1)	0
精神障害	1 (9.1)	6 (42.9)
錯乱状態	1 (9.1)	2 (14.3)
幻視	0	3 (21.4)
幻聴	0	1 (7.1)
不眠症	0	1 (7.1)
リビドー減退	0	1 (7.1)
神経過敏	0	1 (7.1)
激越	0	1 (7.1)
消化管障害	0	1 (7.1)
腹痛	0	1 (7.1)
泌尿器系障害	1 (9.1)	0
膀胱炎	1 (9.1)	0
一般的全身障害	1 (9.1)	0
発熱	1 (9.1)	0

Source: Preliminary CSR Table 78

表 2.7.6.37-25 有害事象の要約（継続投与期、安全性解析対象集団、因果関係を問わない）

器官別大分類 基本語	レボドパ + safinamide 群 N = 10 n (%)	ドパミンアゴニスト単剤 + safinamide 群 N = 13 n (%)
精神障害	1 (10.0)	1 (7.7)
激越	0	1 (7.7)
精神病性障害	1 (10.0)	0
譫妄	0	1 (7.7)
消化管障害	0	1 (7.7)
抜歯	0	1 (7.7)
赤血球障害	1 (10.0)	0
貧血	1 (10.0)	0
呼吸器系障害	0	1 (7.7)
気管支炎	0	1 (7.7)

Source: Final CSR Table 13

表 2.7.6.37-26 WHO-ART 読替表

WHO-ART	読替
Body System Preferred Term	器官別大分類 読替（下層語）／対応する基本語
SKIN AND APPENDAGES	皮膚・皮膚付属器障害
VISION	視覚障害
PSYCHIATRIC	精神障害
GASTROINTESTINAL DENTAL EXTRACTION	消化管障害 Tooth extraction／Tooth extraction［抜歯］
URINARY SYSTEM	泌尿器系障害
BODY AS WHOLE	一般的全身障害
RED BLOOD CELL	赤血球障害
RESPIRATORY	呼吸器系障害

本試験の有害事象の要約表に記載のある WHO-ART の器官別大分類名の和訳、及び MedDRA に直接該当する用語が収録されていない WHO-ART 基本語の読替を示した。

2.7.6.38 IPAS-302 試験（5.3.5.4-01）（参考資料）

治験の標題	Analgesic activity of safinamide in healthy volunteers. Pilot study.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：スイス
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～ [redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.38.1 試験の概要

目的

外国人健康成人男性を対象に safinamide 1.5 mg/kg およびアセトアミノフェン 500 mg を単回経口投与し、safinamide とアセトアミノフェンの鎮痛作用を比較するためのパイロット試験を実施する。

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、実薬対照（アセトアミノフェン）、非盲検、3 期クロスオーバー試験

本試験はスクリーニング期（14 日間）及び 3 つの投与期（各 2 日間）で構成された。各投与期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

適格性の確認後、被験者を 6 つの投与順序（投与 R→投与 P→投与 T、投与 T→投与 R→投与 P、投与 P→投与 T→投与 R、投与 T→投与 P→投与 R、投与 P→投与 R→投与 T、投与 R→投与 T→投与 P）のいずれかに無作為に割り付け、各投与期の Day 1 に以下の治験薬を投与した。

- 投与 T：safinamide 1.5 mg/kg を単回経口投与
- 投与 P：プラセボを単回経口投与
- 投与 R：アセトアミノフェン 500 mg を単回経口投与

各投与期の治験薬投与 30 分後、1.5 及び 3 時間後に寒冷昇圧試験を実施した。寒冷昇圧試験では、利き手を 3℃ の冷水に手首まで浸し、痛みを許容できなくなるまで冷水に手を浸し続けた。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

18 歳から 55 歳の健康成人男性

目標被験者数

6 名（各投与順序 1 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 10 mg カプセル／ロット番号 [redacted]
Safinamide 50 mg カプセル／ロット番号 [redacted]
Safinamide 10 mg に対するプラセボカプセル／ロット番号 [redacted]
Safinamide 50 mg に対するプラセボカプセル／ロット番号 [redacted]
アセトアミノフェン 500 mg 錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

6 つの投与順序（投与 R→投与 P→投与 T、投与 T→投与 R→投与 P、投与 P→投与 T→投与 R、投与 T→投与 P→投与 R、投与 P→投与 R→投与 T、投与 R→投与 T→投与 P）のいずれかの順序で、各投与期の Day 1 の朝の空腹時に治験薬を投与した。各投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

- 投与 T：safinamide 10 及び 50 mg カプセルを用いて safinamide 1.5 mg/kg を単回経口投与
- 投与 P：プラセボカプセルを用いてプラセボを単回経口投与
- 投与 R：アセトアミノフェン 500 mg 錠 1 錠を用いてアセトアミノフェン 500 mg を単回経口投与

被験者は治験薬投与 12 時間以上前から投与 4 時間後まで絶食した。また、治験薬投与 1 時間前から投与 2 時間後まで飲料水（服薬時の水の摂取を除く）の摂取を禁じた。

評価項目

薬力学的評価項目：

各投与期の Day 1 の治験薬投与 30 分後（T1）、1.5 時間後（T2）、3 時間後（T3）に計 3 回寒冷昇圧試験を実施し、以下の項目を評価した。T1、T2 及び T3 の算術平均値について、実薬（safinamide、アセトアミノフェン）投与時とプラセボ投与時の値を比較した。

- 血清中ノルエピネフリン濃度：手を水に浸す前、手を水から出した時点、手を水から出した時点から 15 分後に血液を採取し、血清中ノルエピネフリン濃度を測定した。
- 血圧及び心拍数：寒冷昇圧試験開始前（ベースライン）、手を水に浸し始めた 1.5 及び 3 分後、手を水から出した 5 分後に血圧及び心拍数を測定した。
- 耐痛閾値、耐痛限界、疼痛強度：耐痛閾値（手を水に浸し始めた時点から痛みを感じるまでの時間（秒））、耐痛限界（手を水に浸し続けた時間（秒））及び疼痛強度（30 秒間隔で評価した疼痛スコア（0～10））を評価した。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

統計手法

解析対象集団：

6 名全員を安全性及び薬力学の解析対象とした。

薬力学：

血清中ノルエピネフリン濃度、血圧、心拍数、耐痛限界、疼痛強度及び耐痛閾値について、T1、T2 及び T3 の算術平均値を算出し、実薬（safinamide、アセトアミノフェン）投与時とプラセボ投与時の値を比較した。

以下の 4 項目を要因とし、耐痛閾値及び耐痛限界の評価には、治験薬、試験及び被験者を要因とした反復測定の 2 元配置分散分析（two-way analysis of variance; two-way ANOVA）を用いた。血清中ノルエピネフリン濃度及びバイタルサインの評価には、治験薬、試験、時期及び被験者を要因とした反復測定の 3 元配置分散分析（three-way analysis of variance; three-way ANOVA）を用いた。各評価項目について、モークリーの球面性検定を実施し、治験薬及び試験の要因、並びに治験薬*試験の交互作用の等分散性を確認した後に、それら要因の実験誤差を用いて被験者内要因の検定を実施した。なお、モークリーの球面性検定で有意差が認められた場合には、Greenhouse-Geisser の調整した自由度を用いた。

- 治験薬（safinamide、アセトアミノフェン、プラセボ）
- 試験（治験薬投与 30 分後（T1）、1.5 時間後（T2）、3 時間後（T3））
- 時期（手を水に浸す前（ベースライン）、手を水から出した時点、手を水から出した時点から 15 分後）
- 被験者

疼痛強度の指標として、T1、T2 及び T3 おける疼痛スコア及び手を水に浸し始めた時点から疼痛スコアが 0 になるまでの時間の平均値を算出し、対応のある検定を実施した。

安全性：

安全性評価項目について、要約統計量を算出した。

2.7.6.38.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.38.2.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた 6 名全員が試験を完遂した。これら 6 名全員を安全性及び薬力学の解析対象とした。

2.7.6.38.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.38-1 に示した。

表 2.7.6.38-1 被験者背景

Vol. no.	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Body Frame	Randomization
[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Large	R/P/T
[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Large	T/R/P
[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Large	P/T/R
[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Small	T/P/R
[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Large	P/R/T
[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Small	R/T/P
Mean	-	30	177	77	-	-
SD	-	3.5	7.8	6.9	-	-
CV%	-	11.7	4.4	9.0	-	-
Min	-	25	167	69	-	-
Max	-	34	190	89	-	-

Source: CSR Table 1
T：safinamide
P：プラセボ
R：アセトアミノフェン

2.7.6.38.3 薬力学の評価

2.7.6.38.3.1 血清中ノルエピネフリン濃度

治験薬投与 30 分後（T1）、1.5 時間後（T2）及び 3 時間後（T3）の手を水に浸す前、手を水から出した時点、手を水から出した時点から 15 分後の血清中ノルエピネフリン濃度を表 2.7.6.38-2 に示した。血清中ノルエピネフリン濃度に対する被験者内因子の影響について、モークリーの球面性検定の結果を表 2.7.6.38-3 に、被験者内因子の影響の検討結果を表 2.7.6.38-4 に示した。

モークリーの球面性検定を用いて血清中ノルエピネフリン濃度に対する被験者内因子の影響を検討した結果、治験薬及び試験は統計学的に有意な因子ではなかった。一方、治験薬*試験の交互作用はモークリーの球面性検定では統計学的に有意な因子であったが（p = 0.002）、Greenhouse-Geisser 法による検定では統計学的に有意な因子ではなかった。

表 2.7.6.38-2 外国人健康成人男性に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg、又はプラセボを単回経口投与したときの投与 30 分後（T1）、1.5 時間後（T2）及び 3 時間後（T3）の手を水に浸す前、手を水から出した時点、手を水から出した時点から 15 分後の血清中ノルエピネフリン濃度

	safinamide								
	T1			T2			T3		
VOL.	BAS	W	15 min	BAS	W	15 min	BAS	W	15 min
[redacted]	453	414	436	399	459	455	396	501	441
[redacted]	137	144	134	113	141	133	126	133	168
[redacted]	154	158	179	190	184	127	111	172	128
[redacted]	315	537	311	372	555	672	742	769	693
[redacted]	212	225	198	193	232	184	201	303	254
[redacted]	394	445	383	431	477	440	377	523	504
Mean	277.5	320.5	273.5	283.0	341.3	335.2	325.5	400.2	364.7
SD	130.4	166.0	121.6	133.4	175.9	221.7	237.7	242.6	219.1
95% C.I.	140.6 - 414.4	146.3 - 494.7	145.9 - 401.1	143.0 - 423.0	156.7 - 526.0	102.5 - 567.9	76.1 - 574.9	145.6 - 654.7	134.8 - 594.6

	アセトアミノフェン								
	T1			T2			T3		
VOL.	BAS	W	15 min	BAS	W	15 min	BAS	W	15 min
[redacted]	446	358	422	449	467	336	408	439	401
[redacted]	168	194	193	177	232	226	191	184	187
[redacted]	196	194	171	162	149	151	221	149	158
[redacted]	129	185	167	152	158	148	155	150	135
[redacted]	364	334	328	355	447	435	380	425	287
[redacted]	522	466	441	564	244	340	441	563	519
Mean	304.2	288.5	287.0	309.8	282.8	272.7	299.3	318.3	281.2
SD	162.5	115.7	126.7	173.4	140.5	116.1	124.2	179.4	152.6
95% C.I.	133.6 - 474.7	167.0 - 410.0	154.0 - 420.0	127.8 - 491.9	135.6 - 430.1	150.8 - 394.5	169.0 - 429.6	130.1 - 506.6	121.1 - 441.3

表 2.7.6.38-2 外国人健康成人男性に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg、又はプラセボを単回経口投与したときの投与 30 分後（T1）、1.5 時間後（T2）及び 3 時間後（T3）の手を水に浸す前、手を水から出した時点、手を水から出した時点から 15 分後の血清中ノルエピネフリン濃度（続き）

	プラセボ								
	T1			T2			T3		
VOL.	BAS	W	15 min	BAS	W	15 min	BAS	W	15 min
[redacted]	351	291	466	340	351	416	343	434	359
[redacted]	119	130	106	142	117	141	131	121	288
[redacted]	111	189	173	162	179	149	175	196	166
[redacted]	242	235	182	255	212	168	176	193	187
[redacted]	189	226	188	190	206	235	205	229	219
[redacted]	556	577	662	492	685	571	605	654	743
Mean	261.3	274.7	296.2	263.5	291.7	280.0	272.5	304.5	327.0
SD	169.3	157.4	218.5	133.1	207.4	175.6	178.3	201.2	215.8
95% C.I.	83.7 - 439.0	109.5 - 439.9	66.8 - 525.5	123.8 - 403.2	74.0 - 509.3	95.7 - 464.3	85.4 - 459.6	93.3 - 515.7	100.6 - 553.4

Source: CSR Table 3
単位：pg/mL
BAS：手を水に浸す前（ベースライン）
W：手を水から出した時点
15 min：手を水から出した時点から 15 分後

表 2.7.6.38-3 血清中ノルエピネフリン濃度に対する被験者内因子の影響（モークリーの球面性検定）[a)]

被験者内因子	Mauchly's W	p 値	イプシロン [b)]
			Greenhouse-Geisser
治験薬	0.685	0.469	0.760
試験	0.742	0.551	0.795
時期	0.724	0.525	0.784
治験薬*試験	0.000	0.002	0.357
治験薬*時期	0.023	0.211	0.557
試験*時期	0.170	0.768	0.595
治験薬*試験*時期	0.000	-	0.345

Source: CSR Table 4
Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.
a) Design: intercept
within subjects design: DRUGS + TEST + TIME + DRUGS*TEST + DRUGS*TIME + TEST*TIME + DRUGS*TEST*TIME
b) May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table (表 2.7.6.38-4).

表 2.7.6.38-4 血清中ノルエピネフリン濃度に対する被験者内因子の影響

被験者内因子		Type III 平方和	平均平方	p 値
治験薬	Sphericity Assumed	45502.778	22751.389	0.824
	Greenhouse-Geisser	45502.778	29924.068	0.768
試験	Sphericity Assumed	34720.259	17360.130	0.056
	Greenhouse-Geisser	34720.259	21836.711	0.073
時期	Sphericity Assumed	17026.926	8513.463	0.020
	Greenhouse-Geisser	17026.926	10860.093	0.032
治験薬*試験	Sphericity Assumed	21514.074	5378.519	0.595
	Greenhouse-Geisser	21514.074	15051.028	0.478
治験薬*時期	Sphericity Assumed	31182.630	7795.657	0.043
	Greenhouse-Geisser	31182.630	14003.636	0.087
試験*時期	Sphericity Assumed	4236.481	1059.120	0.868
	Greenhouse-Geisser	4236.481	1781.036	0.774
治験薬*試験*時期	Sphericity Assumed	9533.296	1191.162	0.908
	Greenhouse-Geisser	9533.296	3454.981	0.733

Source: CSR Table 5

2.7.6.38.3.2 寒冷昇圧試験の結果

2.7.6.38.3.2.1 血圧及び心拍数

寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における試験開始前、手を水に浸し始めた 1.5 及び 3 分後、手を水から出した 5 分後の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数をそれぞれ表 2.7.6.38-5、表 2.7.6.38-8 及び表 2.7.6.38-11 に示した。収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に対する被験者内因子の影響について、モークリーの球面性検定の結果をそれぞれ表 2.7.6.38-6、表 2.7.6.38-9 及び表 2.7.6.38-12 に、被験者内因子の影響の検討結果をそれぞれ表 2.7.6.38-7、表 2.7.6.38-10 及び表 2.7.6.38-13 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に対する被験者内因子の影響をモークリーの球面性検定を用いて検討した結果、収縮期血圧及び拡張期血圧では、拡張期血圧の時期を除いて検討したいずれの因子も統計学的に有意ではなく、いずれも統計学的に有意な被験者内因子ではなかった。一方、心拍数では治験薬（$p = 0.008$）、試験（$p = 0.016$）及び時期（$p = 0.040$）が統計学的に有意な因子であったが、Greenhouse-Geisser 法による検定ではいずれも統計学的に有意な被験者内因子ではなかった。

表 2.7.6.38-5 外国人健康成人男性に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg、又はプラセボを単回経口投与したときの寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における試験開始前、手を水に浸し始めた 1.5 及び 3 分後、手を水から出した 5 分後の収縮期血圧

	アセトアミノフェン											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
[redacted]	115	130	120	125	125	130	130	130	120	140	135	125
[redacted]	125	110	120	120	125	120	120	110	120	110	120	120
[redacted]	130	135	130	135	125	135	120	130	120	130	130	130
[redacted]	115	110	110	110	110	110	105	95	120	105	100	100
[redacted]	110	120	120	120	110	130	130	130	130	120	120	130
[redacted]	120	120	120	115	115	120	130	125	120	130	130	135
Mean	119.2	120.8	120.0	120.8	118.3	124.2	122.5	120.0	121.7	122.5	122.5	123.3
SD	7.4	10.2	6.3	8.6	7.5	9.2	9.9	14.5	4.1	13.3	12.5	12.5
95% C.I.	111.4 - 126.9	110.1 - 131.5	113.4 - 126.6	111.8 - 129.9	110.4 - 126.2	114.6 - 133.8	112.1 - 132.9	104.8 - 135.2	117.4 - 126.0	108.5 - 136.5	109.3 - 135.7	110.2 - 136.5

	プラセボ											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
[redacted]	115	120	130	125	120	135	130	120	120	135	130	125
[redacted]	120	130	125	130	130	120	120	110	110	130	120	120
[redacted]	130	135	135	125	125	125	130	120	125	130	130	125
[redacted]	110	105	105	105	100	105	105	100	100	120	110	115
[redacted]	130	120	130	140	130	130	130	130	120	130	130	130
[redacted]	130	130	125	130	120	125	125	120	130	130	130	120
Mean	122.5	123.3	125.0	125.8	120.8	123.3	123.3	116.7	117.5	129.2	125.0	122.5
SD	8.8	10.8	10.5	11.6	11.1	10.3	9.8	10.3	10.8	4.9	8.4	5.2
95% C.I.	113.3 - 131.7	112.0 - 134.7	114.0 - 136.0	113.7 - 138.0	109.1 - 132.5	112.5 - 134.2	113.0 - 133.7	105.8 - 127.5	106.1 - 128.9	124.0 - 134.3	116.2 - 133.8	117.0 - 128.0

	safinamide											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
[redacted]	130	140	140	130	130	150	140	130	130	130	120	120
[redacted]	120	130	130	125	110	125	125	130	130	135	130	120
[redacted]	130	130	125	120	140	140	140	135	140	130	125	120
[redacted]	110	105	110	110	105	110	120	110	95	95	105	95
[redacted]	130	120	120	120	120	120	120	120	130	120	120	125
[redacted]	120	110	105	115	110	110	110	120	105	115	110	100
Mean	123.3	122.5	121.7	120.0	119.2	125.8	125.8	124.2	121.7	120.8	118.3	113.3
SD	8.2	13.3	12.9	7.1	13.6	16.3	12.0	9.2	17.5	14.6	9.3	12.5
95% C.I.	114.8 - 131.9	108.5 - 136.5	108.1 - 135.2	112.6 - 127.4	104.9 - 133.4	108.8 - 142.9	113.2 - 138.4	114.5 - 133.8	103.3 - 140.0	105.5 - 136.2	108.6 - 128.1	100.2 - 126.5

Source: CSR Table 6
単位：mmHg
BAS：寒冷昇圧試験開始前（ベースライン）
MIN1.5：手を水に浸し始めた 1.5 分後
MIN3：手を水に浸し始めた 3 分後
MIN5：手を水から出した 5 分後

表 2.7.6.38-6 収縮期血圧に対する被験者内因子の影響（モークリーの球面性検定）[a)]

被験者内因子	Mauchly's W	p 値	イプシロン [b)]
			Greenhouse-Geisser
治験薬	0.381	0.145	0.618
試験	0.915	0.836	0.921
時期	0.126	0.186	0.562
治験薬*試験	0.017	0.166	0.552
治験薬*時期	0.000	-	0.307
試験*時期	0.000	-	0.462
治験薬*試験*時期	0.000	-	0.320

Source: CSR Table 7

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a) Design: intercept
within subjects design: DRUGS + TEST + TIME + DRUGS*TEST + DRUGS*TIME + TEST*TIME + DRUGS*TEST*TIME

b) May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table (表 2.7.6.38-7).

表 2.7.6.38-7 収縮期血圧に対する被験者内因子の影響

被験者内因子		Type III 平方和	平均平方	p 値
治験薬	Sphericity Assumed	117.361	58.681	0.803
	Greenhouse-Geisser	117.361	95.007	0.702
試験	Sphericity Assumed	13.194	6.597	0.834
	Greenhouse-Geisser	13.194	7.161	0.817
時期	Sphericity Assumed	375.347	125.116	0.092
	Greenhouse-Geisser	375.347	222.435	0.137
治験薬*試験	Sphericity Assumed	515.278	128.819	0.200
	Greenhouse-Geisser	515.278	233.271	0.235
治験薬*時期	Sphericity Assumed	138.194	23.032	0.843
	Greenhouse-Geisser	138.194	75.002	0.639
試験*時期	Sphericity Assumed	186.806	31.134	0.104
	Greenhouse-Geisser	186.806	67.372	0.170
治験薬*試験*時期	Sphericity Assumed	556.944	46.412	0.093
	Greenhouse-Geisser	556.944	144.992	0.196

Source: CSR Table 8

表 2.7.6.38-8 外国人健康成人男性に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg、又はプラセボを単回経口投与したときの寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における試験開始前、手を水に浸し始めた 1.5 及び 3 分後、手を水から出した 5 分後の拡張期血圧

	アセトアミノフェン											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
[redacted]	85	90	80	85	80	85	85	80	85	85	80	85
[redacted]	85	80	80	85	85	80	80	70	80	80	80	80
[redacted]	90	90	85	85	85	90	90	90	85	85	85	90
[redacted]	70	80	80	70	70	70	70	70	80	80	70	70
[redacted]	80	85	90	90	80	90	90	100	90	90	90	100
[redacted]	80	85	85	80	85	90	90	85	80	90	90	90
Mean	81.7	85.0	83.3	82.5	80.8	84.2	84.2	82.5	83.3	85.0	82.5	85.8
SD	6.8	4.5	4.1	6.9	5.8	8.0	8.0	11.7	4.1	4.5	7.6	10.2
95% C.I.	74.5 - 88.3	80.3 - 89.7	79.0 - 87.6	75.3 - 89.7	74.7 - 87.0	75.8 - 92.6	75.8 - 92.6	70.2 - 94.8	79.0 - 87.6	80.3 - 89.7	74.5 - 90.5	75.1 - 96.5

	プラセボ											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
[redacted]	80	90	90	90	80	85	85	85	85	90	90	90
[redacted]	80	80	85	90	90	80	70	80	80	90	90	80
[redacted]	90	90	90	90	90	90	90	85	90	90	85	90
[redacted]	85	70	70	70	70	75	70	70	70	80	70	75
[redacted]	90	90	90	100	100	100	100	100	90	90	90	90
[redacted]	80	85	80	85	85	80	85	85	80	85	80	85
Mean	84.2	84.2	84.2	87.5	85.8	85.0	83.3	84.2	82.5	87.5	84.2	85.0
SD	4.9	8.0	8.0	9.9	10.2	8.9	11.7	9.7	7.6	4.2	8.0	6.3
95% C.I.	79.0 - 89.3	75.8 - 92.6	75.8 - 92.6	77.1 - 97.9	75.1 - 96.5	75.6 - 94.4	71.1 - 95.6	74.0 - 94.4	74.5 - 90.5	83.1 - 91.9	75.8 - 92.6	78.4 - 91.6

	safinamide											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
[redacted]	90	95	95	95	100	90	90	90	90	100	90	90
[redacted]	90	90	80	85	90	80	80	80	80	85	85	80
[redacted]	90	90	85	80	90	90	90	90	90	90	85	80
[redacted]	80	80	70	70	80	80	80	70	60	65	70	65
[redacted]	80	90	90	90	90	90	85	80	95	90	95	95
[redacted]	80	80	70	80	70	70	70	80	70	70	70	70
Mean	85.0	87.5	81.7	83.3	86.7	83.3	82.5	81.7	80.8	83.3	82.5	80.0
SD	5.5	6.1	10.3	8.8	10.3	8.2	7.6	7.5	13.6	13.3	10.4	11.4
95% C.I.	79.3 - 90.7	81.1 - 93.9	70.8 - 92.5	74.1 - 92.5	75.8 - 97.5	74.8 - 91.9	74.5 - 90.5	73.8 - 89.6	66.6 - 95.1	69.4 - 97.3	71.6 - 93.4	68.0 - 92.0

Source: CSR Table 9
単位：mmHg
BAS：寒冷昇圧試験開始前（ベースライン）
MIN1.5：手を水に浸し始めた 1.5 分後
MIN3：手を水に浸し始めた 3 分後
MIN5：手を水から出した 5 分後

表 2.7.6.38-9 拡張期血圧に対する被験者内因子の影響（モークリーの球面性検定）[a)]

被験者内因子	Mauchly's W	p 値	イプシロン [b)]
			Greenhouse-Geisser
治験薬	0.247	0.061	0.571
試験	0.843	0.711	0.864
時期	0.032	0.030	0.455
治験薬*試験	0.058	0.429	0.491
治験薬*時期	0.000	-	0.425
試験*時期	0.000	-	0.363
治験薬*試験*時期	0.000	-	0.264

Source: CSR Table 10

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a) Design: intercept
within subjects design: DRUGS + TEST + TIME + DRUGS*TEST + DRUGS*TIME + TEST*TIME + DRUGS*TEST*TIME

b) May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table (表 2.7.6.38-10).

表 2.7.6.38-10 拡張期血圧に対する被験者内因子の影響

被験者内因子		Type III 平方和	平均平方	p 値
治験薬	Sphericity Assumed	108.565	54.282	0.737
	Greenhouse-Geisser	108.565	95.147	0.625
試験	Sphericity Assumed	15.509	7.755	0.780
	Greenhouse-Geisser	15.509	8.972	0.750
時期	Sphericity Assumed	110.185	36.728	0.321
	Greenhouse-Geisser	110.185	80.789	0.319
治験薬*試験	Sphericity Assumed	100.463	25.116	0.683
	Greenhouse-Geisser	100.463	51.158	0.577
治験薬*時期	Sphericity Assumed	121.065	20.177	0.199
	Greenhouse-Geisser	121.065	47.438	0.252
試験*時期	Sphericity Assumed	75.231	12.539	0.653
	Greenhouse-Geisser	75.231	34.541	0.530
治験薬*試験*時期	Sphericity Assumed	206.019	17.168	0.453
	Greenhouse-Geisser	206.019	64.967	0.419

Source: CSR Table 11

表 2.7.6.38-11 外国人健康成人男性に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg、又はプラセボを単回経口投与したときの寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における試験開始前（ベースライン）、手を水に浸し始めた 1.5 及び 3 分後、手を水から出した 5 分後の心拍数

	アセトアミノフェン											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
	60	60	60	60	56	60	60	60	56	60	64	60
	64	64	60	64	72	60	60	60	72	64	68	76
	78	78	76	78	78	64	64	72	72	76	76	74
	68	68	68	66	60	60	66	60	66	68	66	60
	64	64	64	64	60	64	60	60	64	64	72	76
	56	60	60	60	60	60	60	60	60	64	68	64
Mean	65.0	65.7	64.7	65.3	64.3	61.3	61.7	62.0	65.0	66.0	69.0	68.3
SD	7.6	6.7	6.4	6.7	8.6	2.1	2.7	4.9	6.4	5.5	4.3	7.8
95% C.I.	57.1 - 72.9	58.6 - 72.7	57.9 - 71.4	58.4 - 72.3	55.3 - 73.4	59.2 - 63.5	58.9 - 64.5	56.9 - 67.1	58.3 - 71.7	60.2 - 71.8	64.5 - 73.6	60.1 - 76.6

	プラセボ											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
	60	62	60	60	60	60	60	56	64	60	56	60
	72	72	68	72	80	60	64	72	68	76	80	72
	72	76	68	60	72	64	72	68	72	72	68	68
	68	66	68	70	68	72	68	66	66	68	66	60
	60	60	60	64	60	68	68	60	64	64	64	64
	56	60	60	60	64	60	60	60	66	66	72	68
Mean	64.7	66.0	64.0	64.3	67.3	64.0	65.3	63.7	66.7	67.7	67.7	65.3
SD	6.8896	6.6933	4.3818	5.4283	7.7632	5.0596	4.8442	5.9889	3.0111	5.7155	8.0416	4.8442
95% C.I.	57.4 - 71.9	59.0 - 73.0	59.4 - 68.6	58.6 - 70.0	59.2 - 75.5	58.7 - 69.3	60.3 - 70.4	57.4 - 70.0	63.5 - 69.8	61.7 - 73.7	59.2 - 76.1	60.3 - 70.4

	safinamide											
	T1				T2				T3			
VOL.	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5	BAS	MIN1.5	MIN 3	MIN 5
	56	60	60	60	56	64	64	56	68	60	60	64
	56	60	64	60	72	64	60	72	64	60	60	72
	78	78	72	66	90	88	78	72	90	78	72	78
	60	64	60	60	60	64	66	60	60	60	62	60
	68	68	64	64	64	72	72	68	68	60	64	68
	66	60	66	60	54	60	62	72	66	60	54	60
Mean	64.0	65.0	64.3	61.7	66.0	68.7	67.0	66.7	69.3	63.0	62.0	67.0
SD	8.4853	7.1274	4.4572	2.6583	13.3866	10.2502	6.7823	7.0048	10.5578	7.3485	5.9330	7.1274
95% C.I.	55.1 - 72.9	57.5 - 72.5	59.7 - 69.0	58.9 - 64.5	52.0 - 80.0	57.9 - 79.4	59.9 - 74.1	59.3 - 74.0	58.3 - 80.4	55.3 - 70.7	55.8 - 68.2	59.5 - 74.5

Source: CSR Table 12
単位：bpm
BAS：寒冷昇圧試験開始前（ベースライン）
MIN1.5：手を水に浸し始めた 1.5 分後
MIN3：手を水に浸し始めた 3 分後
MIN5：手を水から出した 5 分後

表 2.7.6.38-12 心拍数に対する被験者内因子の影響（モークリーの球面性検定）[a)]

被験者内因子	Mauchly's W	p 値	イプシロン [b)]
			Greenhouse-Geisser
治験薬	0.090	0.008	0.523
試験	0.127	0.016	0.534
時期	0.039	0.040	0.655
治験薬*試験	0.399	0.965	0.662
治験薬*時期	0.000	-	0.335
試験*時期	0.000	-	0.323
治験薬*試験*時期	0.000	-	0.286

Source: CSR Table 13
Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.
a) Design: intercept
within subjects design: DRUGS + TEST + TIME + DRUGS*TEST + DRUGS*TIME + TEST*TIME + DRUGS*TEST*TIME
b) May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table (表 2.7.6.38-13).

表 2.7.6.38-13 心拍数に対する被験者内因子の影響

被験者内因子		Type III 平方和	平均平方	p 値
治験薬	Sphericity Assumed	18.926	9.463	0.923
	Greenhouse-Geisser	18.926	18.078	0.798
試験	Sphericity Assumed	145.148	72.574	0.045
	Greenhouse-Geisser	145.148	135.909	0.088
時期	Sphericity Assumed	24.500	8.167	0.877
	Greenhouse-Geisser	24.500	12.472	0.798
治験薬*試験	Sphericity Assumed	322.519	80.630	0.040
	Greenhouse-Geisser	322.519	121.740	0.069
治験薬*時期	Sphericity Assumed	54.556	9.093	0.500
	Greenhouse-Geisser	54.556	27.163	0.433
試験*時期	Sphericity Assumed	59.889	9.981	0.802
	Greenhouse-Geisser	59.889	30.930	0.614
治験薬*試験*時期	Sphericity Assumed	320.889	26.741	0.028
	Greenhouse-Geisser	320.889	93.584	0.129

Source: CSR Table 14

2.7.6.38.3.2.2 耐痛閾値、耐痛限界及び疼痛強度

寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における耐痛閾値、耐痛限界及び疼痛強度（疼痛スコア）をそれぞれ表 2.7.6.38-14、表 2.7.6.38-17 及び表 2.7.6.38-20 に示した。耐痛閾値及び耐痛限界に対する治験薬、試験、治験薬*試験の影響について、モークリーの球面性検定の結果をそれぞれ表 2.7.6.38-15 及び表 2.7.6.38-18 に、被験者内因子の影響の検討結果をそれぞれ表 2.7.6.38-16 及び表 2.7.6.38-19 に示した。T1、T2 及び T3 の疼痛強度について、治験薬投与後の各評価時点における疼痛スコア及び疼痛スコアが 0 になるまでの時間の平均値を表 2.7.6.38-21 に示した。また、疼痛スコア及び疼痛スコアが 0 になるまでの時間に対する治験薬の影響の検討結果（対応のある検定）を表 2.7.6.38-22 に示した。

モークリーの球面性検定及び被験者内因子の影響検討の結果、耐痛閾値及び耐痛限界に対して、統計学的に有意な被験者内因子はなかった。また、対応のある検定の結果、疼痛スコア及び疼痛スコアが 0 になるまでの時間に治験薬の違いによる有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.38-14 外国人健康成人男性に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg、又はプラセボを単回経口投与したときの寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における耐痛閾値

VOL.	アセトアミノフェン			プラセボ			safinamide		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
[redacted]	13	12	14	20	17	15	18	22	22
[redacted]	19	15	13	17	14	16	19	17	22
[redacted]	17	15	15	22	19	22	20	14	13
[redacted]	17	17	21	16	19	19	17	16	19
[redacted]	18	17	17	17	20	17	19	16	17
[redacted]	36	27	29	40	36	35	23	35	23
Mean	20.0	17.2	18.2	22.0	20.8	20.7	19.3	20.0	19.3
SD	8.1	5.2	6.0	9.1	7.7	7.4	2.1	7.8	3.8
95% C.I.	11.5 - 28.5	11.8 - 22.6	11.9 - 24.4	12.5 - 31.5	12.7 - 28.9	12.9 - 28.5	17.2 - 21.5	11.8 - 28.2	15.3 - 23.4

Source: CSR Table 15
単位：秒

表 2.7.6.38-15 耐痛閾値に対する被験者内因子の影響（モークリーの球面性検定）[a)]

被験者内因子	Mauchly's W	p 値	イプシロン [b)]
			Greenhouse-Geisser
治験薬	0.596	0.355	0.712
試験	0.867	0.751	0.883
治験薬*試験	0.134	0.691	0.490

Source: CSR Table 16
Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.
a) Design: intercept
within subjects design: DRUGS + TEST + DRUGS*TEST
b) May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table (表 2.7.6.38-16).

表 2.7.6.38-16 耐痛閾値に対する被験者内因子の影響

被験者内因子		Type III 平方和	平均平方	p 値
治験薬	Sphericity Assumed	67.444	33.722	0.317
	Greenhouse-Geisser	67.444	47.361	0.314
試験	Sphericity Assumed	14.111	7.056	0.391
	Greenhouse-Geisser	14.111	7.995	0.386
治験薬*試験	Sphericity Assumed	18.778	4.594	0.730
	Greenhouse-Geisser	18.778	9.587	0.613

Source: CSR Table 17

表 2.7.6.38-17 外国人健康成人男性に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg、又はプラセボを単回経口投与したときの寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における耐痛限界

	アセトアミノフェン			プラセボ			safinamide		
VOL.	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
[redacted]	24	26	26	32	37	31	33	35	40
[redacted]	25	20	19	23	20	24	28	23	29
[redacted]	42	33	31	39	35	33	33	35	27
[redacted]	28	32	36	25	29	30	28	29	30
[redacted]	30	29	29	27	27	24	31	25	28
[redacted]	78	82	100	119	115	102	73	92	73
Mean	37.8	37.0	40.2	44.2	43.8	40.7	37.7	39.8	37.8
SD	20.7	22.5	29.8	37.1	35.4	30.3	17.5	26	17.9
95% C.I.	16.1 - 59.6	13.3 - 60.7	8.8 - 71.5	5.2 - 83.1	6.7 - 81.0	8.9 - 72.4	19.3 - 56.0	12.5 - 67.2	19.1 - 56.6

Source: CSR Table 18
単位：秒

表 2.7.6.38-18 耐痛限界に対する被験者内因子の影響（モークリーの球面性検定）[a)]

被験者内因子	Mauchly's W	p 値	イプシロン [b)]
			Greenhouse-Geisser
治験薬	0.459	0.210	0.649
試験	0.834	0.695	0.858
治験薬*試験	0.002	0.023	0.324

Source: CSR Table 19
Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.
a) Design: intercept
within subjects design: DRUGS + TEST + DRUGS*TEST
b) May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table (表 2.7.6.38-19).

表 2.7.6.38-19 耐痛限界に対する被験者内因子の影響

被験者内因子		Type III 平方和	平均平方	p 値
治験薬	Sphericity Assumed	243.111	121.556	0.535
	Greenhouse-Geisser	243.111	187.366	0.483
試験	Sphericity Assumed	4.000	2.000	0.922
	Greenhouse-Geisser	4.000	2.332	0.897
治験薬*試験	Sphericity Assumed	90.556	22.639	0.589
	Greenhouse-Geisser	90.556	69.950	0.463

Source: CSR Table 20

表 2.7.6.38-20 外国人健康成人男性に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg、又はプラセボを単回経口投与したときの寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における疼痛強度（疼痛スコア：0～10）

safinamide	Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]		
Time	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
30 sec	4	5	6	7	7	8	6	7	7	5	6	6	6	5	6	4	4	5
1 min	0	1	1	2	4	4	2	3	4	2	2	2	1	2	2	1	1	1
1.5 min	-	0	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
2 min	-	-	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
2.5 min	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

アセトアミノフェン	Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]		
Time	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
30 sec	5	7	5	5	6	6	8	7	7	5	5	5	5	6	6	8	7	5
1 min	2	3	1	2	3	3	4	3	5	2	2	2	1	1	2	5	0	0
1.5 min	0	0	0	0	1	1	1	1	2	0	0	1	0	0	0	2	-	-
2 min	-	-	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0	-	-	-	0	-	-

プラセボ	Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]			Vol. [redacted]		
Time	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
30 sec	5	5	5	6	6	6	6	7	7	5	5	5	7	6	6	5	4	6
1 min	1	0	0	3	2	3	2	4	3	2	2	2	4	3	3	1	0	1
1.5 min	0	-	-	1	1	1	1	2	1	0	0	0	2	1	1	0	-	0
2 min	-	-	-	0	0	0	0	0	0	-	-	-	1	0	0	-	-	-
2.5 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-

Source: CSR Table 21

表 2.7.6.38-21 疼痛強度：寒冷昇圧試験 T1、T2 及び T3 における疼痛スコア及び疼痛スコアが 0 になるまでの時間の平均値

VOL.	safinamide		アセトアミノフェン		プラセボ	
	score	time [a)]	score	time [a)]	score	time [a)]
[redacted]	2.11	1.33	2.53	1.50	2.33	1.17
[redacted]	2.85	2.17	2.43	1.83	2.42	2.00
[redacted]	2.67	2.00	3.20	2.00	2.75	2.00
[redacted]	2.17	2.00	2.20	1.67	2.33	1.50
[redacted]	2.44	1.50	2.33	1.50	2.60	2.17
[redacted]	1.78	1.50	3.27	1.33	2.11	1.33
Mean	2.34	1.75	2.66	1.64	2.42	1.69
SD	0.39	0.35	0.46	0.25	0.23	0.41
95% C.I.	2.01 - 2.66	1.45 - 2.05	2.34 - 2.98	1.34 - 1.94	2.10 - 2.75	1.40 - 1.99

Source: CSR Table 22

a) 単位：分

疼痛スコアは T1、T2 及び T3 の疼痛スコアの平均値を示した。

疼痛スコアが 0 になるまでの時間の平均値は、最初に疼痛スコア「0」が記録された時点の T1、T2 及び T3 の平均値とした。

表 2.7.6.38-22 疼痛強度 : 疼痛スコア及び疼痛スコアが 0 になるまでの時間に対する治験薬の影響（対応のある検定）

Dependent Variable	(I) Drugs	(J) Drugs	Mean Difference (I - J)	標準偏差	p 値 [a)]	95% Confidence interval for Difference [a)]	
						Lower Bound	Upper Bound
Score	アセトアミノフェン	プラセボ	0.237	0.215	0.289	−0.222	0.695
		safinamide	0.323	0.215	0.154	−0.135	0.782
	プラセボ	アセトアミノフェン	−0.237	0.215	0.289	−0.695	0.222
		safinamide	8.667×10^{-2}	0.215	0.693	−0.372	0.545
	safinamide	アセトアミノフェン	−0.323	0.215	0.154	−0.782	0.135
		プラセボ	-8.667×10^{-2}	0.215	0.693	−0.545	0.372
Time	アセトアミノフェン	プラセボ	-5.667×10^{-2}	0.198	0.779	−0.479	0.365
		safinamide	−0.112	0.198	0.581	−0.534	0.310
	プラセボ	アセトアミノフェン	5.667×10^{-2}	0.198	0.779	−0.365	0.479
		safinamide	-5.500×10^{-2}	0.198	0.785	−0.477	0.367
	safinamide	アセトアミノフェン	0.112	0.198	0.581	−0.310	0.534
		プラセボ	5.500×10^{-2}	0.198	0.785	−0.367	0.477

Source: CSR Table 23

a) Adjustment for multiple comparisons; least significant difference (equivalent to no adjustments).

2.7.6.38.4 安全性の評価

2.7.6.38.4.1 有害事象

本試験では有害事象は認められなかった。

2.7.6.38.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

該当なし

2.7.6.38.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.38.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.38.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.38.4.2 臨床検査

臨床的に意義のある臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.38.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定値に異常値は認められなかった。

心電図

心電図検査結果に異常は認められなかった。

2.7.6.38.5 まとめ

本試験では、健康成人男性を対象に safinamide 1.5 mg/kg、アセトアミノフェン 500 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの投与 30 分後、1.5 及び 3 時間後の safinamide の鎮痛作用をアセトアミノフェン及びプラセボと比較した。

Safinamide、アセトアミノフェン及びプラセボ投与後の血清中ノルエピネフリン濃度、バイタルサイン及び寒冷昇圧試験（耐痛閾値、耐痛限界、疼痛強度）に関する検定の結果、明確な傾向は認められず、本試験では各評価項目に対する safinamide、アセトアミノフェン及びプラセボの差は検出できなかった。

本試験期間中に有害事象は認められず、safinamide 1.5 mg/kg 投与時の忍容性は良好であった。

2.7.6.38.6 付録

該当なし

2.7.6.39 005 試験（5.3.5.4-02）（参考資料）

治験の標題	A pilot study for tolerability and efficacy of NW-1015 in patients undergoing eligibility assessment for epilepsy surgery
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：イタリア
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.39.1 試験の概要

目的

難治性てんかん発作を有し、てんかん手術治療の適応性を評価するためのモニタリングを受けている入院患者を対象に、NW-1015（safinamide）1.0 mg/kg を 1 週間経口投与したときの忍容性及び 3 つの主要な抗てんかん薬（AED：カルバマゼピン、バルプロ酸、フェノバルビタール）との潜在的な相互作用を評価し、更に一時的な発作を減少させる safinamide の効果をプラセボと比較して評価する。

主要目的

収縮期血圧及び拡張期血圧、心拍数、心電図、神経学的評価、臨床検査、有害事象の記録及び併用した AED の血中濃度のモニタリングにより、safinamide の忍容性を検討する。

副次目的

試験終了までの期間、試験を完了した被験者の割合、てんかん発作の回数及び特徴における safinamide の投与効果を検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

本試験は、第 I 期（run-in 期）、第 II 期（AED 安定化期）、第 III 期（投与期）で構成された。

第 I 期には、被験者はルーチンのビデオ脳波モニタリング検査に基づきスクリーニングされた。服用中の AED を減量し、カルバマゼピン、バルプロ酸及びフェノバルビタールのうち 2 つの薬剤のみを維持した。

第 II 期には、本試験に登録された被験者について、2 日間かけて AED の投与量を安定化させ、safinamide 1.0 mg/kg 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。

第 III 期には、被験者は safinamide 1.0 mg/kg 又はプラセボのゼラチンカプセルを 1 日 1 回、毎日の AED レジメンに加えて 7 日間連続して服用した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

てんかん手術待機中の患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性患者。女性の場合、子宮摘出術を受けた患者、妊娠する可能性のない患者又は効果的な避妊法を実施している患者

2) 文書により同意が得られた患者

除外基準

以下の基準のいずれにも抵触しないこと

1) アルコール依存又は薬物乱用の既往がある患者
2) 活動性の消化器疾患、腎疾患、肝疾患、肺疾患又は心血管疾患を有する患者
3) 抗けいれん剤に対するアレルギー反応の既往がある患者
4) 過去 3 ヶ月以内に治験に参加した患者
5) 過去 4 週間以内に、食事量の異常（1600 kcal/日未満又は 3500 kcal/日超過）又は食生活の大幅な変化があった患者
6) カルバマゼピン、バルプロ酸、フェノバルビタールのうち、2 つ以外の AED による治療を受けた患者
7) 乱用薬物の尿定性スクリーニング検査が陽性であった患者
8) 文書により同意が得られない患者
9) 治験責任医師の判断で、本試験に不遵守又は非協力的である可能性が高い患者

目標被験者数

20 名（safinamide 群 12 名、プラセボ群 8 名）

治験薬／製造番号

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

治験薬の用法・用量、投与量

治験薬は、50 mL の無炭酸ミネラルウォーターとともに経口投与した。投与前に被験者は一夜（最低 12 時間）絶食することとした。治験薬投与は朝（午前 10:30）に行われ、被験者は投与 2 時間後まで絶食した。

投与期間

1 週間

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- 試験終了までの期間

副次評価項目

- 試験を完了した被験者の割合
- 発作の回数と特徴の変化

忍容性評価項目：

- 血圧、心拍数、心電図のモニタリング
- 神経学的検査
- 以下の臨床検査値のモニタリング
  - 血液学的検査（赤血球沈降速度、RBC、WBC、Hb、Ht、PLT、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）
  - 血液生化学的検査（TBIL、AST、ALT、γ-GTP、BUN、CRE、Na、K、Ca）

－ 尿検査
- 被験者より報告された全ての有害事象（自覚症状）及び治験責任医師より観察された全ての有害事象（他覚所見）
- AED の血中濃度

薬物動態評価項目：
Safinamide 及び併用した AED の血中濃度

統計手法

個々の被験者データを一覧表に示し、記述統計量を算出した。

計画書の重要な改訂

本試験では治験実施計画書を改訂しなかった。

2.7.6.39.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.39.2.1 被験者の内訳

本試験は、被験者の組入れが困難であったため、5 名の被験者を組み入れた段階で試験を中止した。
5 名の被験者のうち 3 名が safinamide 群に、2 名がプラセボ群に無作為に割り付けられた。
2 名の被験者（safinamide 群 1 名、プラセボ群 1 名）が 1 週間の投与期間を完了した。他の 3 名（safinamide 群 2 名、プラセボ群 1 名）は試験を中止した。中止理由は、発作の回数が 4 回に達し、実施計画書で規定された中止基準に抵触したためであった。
本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱は safinamide 群で 2 名に認められた。
その内訳は、中止基準（発作回数が 4 回に達す）抵触後の試験継続及び投与禁止薬の AED（クロナゼパム）の使用が 1 名、B 型及び C 型肝炎ウイルス検査結果の未提出が 1 名であった。

2.7.6.39.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

全被験者の被験者背景を表 2.7.6.39-1 に示した。

表 2.7.6.39-1 被験者背景（全被験者）

Treatment	Subject	Age (years)	Race	Sex	Weight (Kg)	Height (cm)	Body frame
NW-1015	[redacted]	[redacted]	Caucasian	Male	[redacted]	[redacted]	Medium
			Caucasian	Male			Large
			Caucasian	Female			Medium
	Mean	32			79.2	168	
	SD	13			13.0	12	
	Min	18			70.0	155	
	Median	35			73.5	174	
	Max	43			94.0	176	
Placebo	[redacted]	[redacted]	Caucasian	Male	[redacted]	[redacted]	Large
			Caucasian	Female			Medium
	Mean	36			80.0	172	
	SD	2			28.3	16	
	Min	34			60.0	160	
	Median	36			80.0	172	
	Max	37			100.0	183	
TOTAL	Mean	33			79.5	170	
	SD	9			16.9	12	
	Min	18			60.0	155	
	Median	35			73.5	174	
	Max	43			100.0	183	

Source: CSR Listing 1

2.7.6.39.2.3 治験薬への曝露

治験薬の投与期間を表 2.7.6.39-2 に示した。

全ての被験者は、safinamide 1.0 mg/kg 又はプラセボの投与を 1 回以上受けた。投与日数は、safinamide 群の 2 名及びプラセボ群の 1 名が 1 日、safinamide 群及びプラセボ群の各 1 名が 7 日であった。

試験期間は、ベースライン時（1 日目）から退院時（11 日目）までで計算すると、5～11 日間であった。平均投与期間は、safinamide 群で 3 日間、プラセボ群で 4 日間であった。

表 2.7.6.39-2 治験薬の投与期間（全被験者）

		NW-1015	Placebo	Total
Duration of treatment (days)	N	3	2	5
	Sum	9.00	8.00	17.00
	Mean	3.00	4.00	3.40
	SD	3.46	4.24	3.29
	Min	1.00	1.00	1.00
	Median	1.00	4.00	1.00
	Max	7.00	7.00	7.00
Duration of the study* (days)	N	3	2	5
	Sum	21.00	16.00	37.00
	Mean	7.00	8.00	7.40
	SD	3.46	4.24	3.29
	Min	5.00	5.00	5.00
	Median	5.00	8.00	5.00
	Max	11.00	11.00	11.00

Source: CSR Table 1

* Calculated from baseline (1st day) to day of discharge (11th day)

2.7.6.39.3 有効性の評価

試験終了までの期間

退院日を試験終了日とすると、試験終了までの期間は、試験を完了した 2 名（各群 1 名）では 11 日間、試験を中止した 3 名（safinamide 群 2 名、プラセボ群 1 名）では 5 日間であった。

試験を完了した被験者の割合

前述した通り、2 名の被験者が試験を完了した。試験を完了した被験者の割合は、safinamide 群で 33%（1/3 名）、プラセボ群で 50%（1/2 名）であった。

発作の回数及び特徴の変化

試験期間中の発作の回数を表 2.7.6.39-3 に示した。

発作のタイプは、ほとんどが「部分発作」であった。「部分発作 + 全身発作」は 2 名（safinamide 群、プラセボ群各 1 名）に 3 回のみ発生し、いずれもスクリーニング期間中の発生であった。

発作の持続時間は 10 秒から 2 分であり、ほとんどの発作は約 1 分であった。

発作の程度は、1 名のみ評価した。当該被験者の発作は全般的に軽度であり、ベースライン評価の 2 日目にのみ中等度の発作が発生した。

表 2.7.6.39-3 試験期間中の発作の回数（全被験者）

Visit		NW-1015	Placebo	Total
Screening	N	3	2	5
	Sum	7.00	16.00	23.00
	Mean	2.33	8.00	4.60
	SD	1.53	11.31	6.54
	Min	1.00	0.00	0.00
	Median	2.00	8.00	2.00
	Max	4.00	16.00	16.00
Baseline	N	3	2	5
	Sum	16.00	4.00	20.00
	Mean	5.33	2.00	4.00
	SD	2.52	1.41	2.65
	Min	3.00	1.00	1.00
	Median	5.00	2.00	3.00
	Max	8.00	3.00	8.00
On treatment	N	3	2	5
	Sum	16.00	4.00	20.00
	Mean	5.33	2.00	4.00
	SD	3.51	2.83	3.39
	Min	2.00	0.00	0.00
	Median	5.00	2.00	4.00
	Max	9.00	4.00	9.00

Source: CSR Table 9

2.7.6.39.4 安全性の評価

2.7.6.39.4.1 有害事象

本試験では、治験薬投与後に有害事象は報告されなかった。

2.7.6.39.4.2 臨床検査

1) 血液学的検査
   臨床的に重要な異常値はみられなかった。
2) 血液生化学的検査
   臨床的に重要な異常値はみられなかった。
3) 尿検査
   臨床的に重要な異常値はみられなかった。

2.7.6.39.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数等のバイタルサインにおいて異常値はみられなかった。

神経学的検査

安全性が懸念される神経学的異常はみられなかった。

- 時間、空間及び人物に関する見当識は全て正常であった。
- プラセボ群の 1 名は、感情がベースライン時の「緊張感、警戒」から 3 日目に「落ち着く、警戒」に変化し、その後「緊張感、警戒」に戻った。他の被験者は感情が安定しており、常に「落ち着く」又は「落ち着く、警戒」であった。
- 幻覚は認められなかった。
- 爪先歩行、直線上歩行、感知バランス立位、瞳孔反応、外眼筋、言葉の流暢感、協調運動及び運動速度、筋緊張及び筋力、深部腱反射（ホフマン、バビンスキー）及び針刺しに対する感覚反応は、全ての被験者において全評価時点で正常であった。
- 眼振は認められなかった。
- 手回内回外の回数は、safinamide 群の 2 名でベースラインから投与 1 日目に増加し、プラセボ群の 1 名でベースラインから投与 1 日目に減少した。他の 2 名では変化はみられなかった。
- 指タッピングの回数は、safinamide 群の 1 名でベースラインから投与 1 日目に増加し、プラセボ群の 1 名でベースラインから投与 1 日目に減少した。他の 3 名では変化はみられなかった。退院日に、safinamide 群の 1 名では指タッピングの回数が依然としてベースライン時より多かったが、他の被験者ではベースライン値に戻った。

心電図

治験薬投与前及び退院時にともに心電図異常がみられた被験者は 1 名（safinamide 群）のみであった。異常は、左脚前枝ブロック及び再分極異常であった。

薬物動態の評価

本試験では、safinamide 群で 3 名中 2 名が投与 1 日目の後（AED 投与量の安定化の 2 日間を含むと 3 日目）に試験を中止し、その退院日（AED 投与量の安定化の 2 日間を含むと 5 日目）は最終投与約 48 時間後に該当した。このうちの 1 名の退院日における safinamide の血中濃度は他の 2 名に比べて非常に高かった。

2.7.6.39.5 まとめ

被験者の組入れが困難であったため、本試験は中止された。サンプルサイズが小さいため、推論統計解析は行われなかった。したがって、本試験の結果から有効性の結論を導き出すことはできない。安全性について、試験期間中に測定された神経学的検査、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図記録に関する個々の被験者データ一覧から、安全性が懸念される結果は示されなかった。

2.7.6.39.6 付録

該当なし

2.7.6.40 010 試験（5.3.5.4-03）（参考資料）

治験の標題	A phase II, dose titration, open-label study to investigate the tolerability and potential interactions with anticonvulsant medications of safinamide as add-on therapy in patients with refractory partial and/or generalised epilepsy.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 7 名
実施医療機関	全 8 施設 実施国：イタリア、ドイツ
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.40.1 試験の概要

目的

主要目的：

- 難治性部分てんかん又は全般てんかん患者を対象とし、一定用量で投与中の 3 種までの他の抗てんかん薬（AED）を併用した際の safinamide の忍容性を評価する。
- Safinamide と他の AED との潜在的な薬物相互作用に関する更なる情報を収集する。

副次目的：

- てんかん患者を対象とする今後の治験に用いられる safinamide の投与量について予備的情報を提供する。

治験デザイン

多施設共同、非盲検、用量漸増試験

本試験は、投与前期（スクリーニング及びベースライン来院：14 日間）及び投与期（84 日間）で構成された。投与期は用量漸増期（ベースライン～Week 8：56 日間）及び維持用量期（Week 8～12：28 日間）で構成された。

投与前期の開始日である Day 1（Visit 1）に同意を取得した被験者について、スクリーニングの評価を行った。Day 14（Visit 2、ベースライン）に治験薬を処方し、AED による基本治療に上乗せして治験薬の投与を開始した。用量漸増期の投与量は 50 mg/日から開始し、各投与量の投与期間を 2 週間として、100 mg/日、次いで 200 mg/日、目標用量 300 mg/日（又は最大耐量）まで増量した。用量漸増期中、有害事象又は臨床検査値異常（AST、ALT 及び γ-GTP が基準範囲上限値の 2 倍を超えた場合）を発現し、当該用量に対する忍容性がないと判断された場合は減量を可能とした。維持用量期には、300 mg/日を投与することとした。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

てんかん患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 18～75 歳、体重が 50～90 kg の入院又は外来の男女患者
2) 妊娠の可能性のない女性（避妊手術した女性、閉経後 12 ヶ月を経過した女性）

3) スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に 6 回以上の部分発作（単純又は複雑）及び／又は全般発作（一次性又は二次性）を経験し、安定した治療を受けている患者。発作は、Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy に従って分類した。
4) スクリーニング来院までに、3 種までの AED を一定用量で 2 週間以上使用した患者
5) 試験参加について文書により同意が得られた患者

除外基準

以下の基準のいずれにも抵触しないこと

1) 進行性中枢神経系組織病変又は進行性脳症の患者
2) 非定型欠神発作、強直性若しくは無緊張性発作又は非てんかん性発作の患者
3) 妊娠中又は授乳中の女性患者
4) 妊娠可能な女性患者
5) アルコール又は薬物の乱用の既往がある患者
6) 臨床的に意義のある胃腸、腎、肝、内分泌、肺若しくは心臓血管系（コントロール不良の高血圧を含む）の疾患、又は喘息若しくは糖尿病を有する患者
7) 第 2 度若しくは第 3 度の房室ブロック又は洞不全症候群を有する患者、安静時心拍数が 50 bpm 未満の患者、座位収縮時血圧が 100 mmHg 未満の患者、うっ血性心不全の患者、又はスクリーニング来院前 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する患者
8) 肝疾患の既往を有する患者
9) 精神疾患（例えば、統合失調症又は心因性うつ病）の既往を有する患者
10) 緑内障の既往を有する患者
11) 抗痙攣薬に対するアレルギー反応の既往を有する患者
12) 悪性腫瘍性疾患の既往（スクリーニング来院前 2 年以内）を有する患者
13) 他の治験薬を 30 日以内又は当該治験薬の 5 半減期以内に投与された患者。試験期間中の safinamide 以外の治験薬投与も禁止とする。
14) スクリーニング来院前 4 週間以内に、1 日あたり 1600 キロカロリー未満若しくは 3500 キロカロリー超の食事、又は食生活の相当な変化があった患者
15) スクリーニング来院前 2 週間以内に、一定用量ではない AED を使用した患者
16) スクリーニング来院前 4 週間以内に、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、三環系又は四環系抗うつ薬、MAO 阻害剤、ペチジン誘導体による治療を受けた患者
17) スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に抗精神病薬の持効性製剤による治療を受けた患者、又はスクリーニング来院前 4 週間以内に経口抗精神病薬による治療を受けた患者
18) スクリーニング来院前 4 週間以内に一定用量ではない中枢神経系に作用する他の薬剤を使用した患者
19) HIV 検査及び／又は B 型・C 型肝炎の検査陽性の患者（ワクチン接種を除く）
20) スクリーニング来院時の AST 及び ALT が基準範囲上限値の 2 倍を超えた患者
21) 試験の実施又は試験結果の評価を妨げる可能性のある合併症又は既往があると治験責任医師が判断した患者
22) 文書による同意をする能力又は意思がない患者
23) 医療レジメンを遵守できない既往がある、又は信頼できない若しくは試験を完了できない可能性があると考えられた患者

目標被験者数

48 名

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg ゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

規定された投与量（50 mg、100 mg、200 mg、300 mg）の safinamide ゼラチンカプセル（1～6 カプセル）を 1 日 1 回、朝（9:30～10:30）に投与した。

投与量

試験期間中の safinamide の投与量を表 2.7.6.40-1 に示した。

表 2.7.6.40-1 治験薬の投与量

Days	Weeks	A.M. no. of capsules	Total Daily Dose
1-14		-	0
14-28	0-2	1	50
28-42	2-4	2	100
42-56	4-6	4	200
56-70	6-8	6	300

投与期間

12 週間

用量漸増期として 8 週間（50、100、200 及び 300 mg/日ごとに 2 週間ずつ）

維持用量期として 4 週間

評価項目

有効性評価項目：

奏効例（投与期間中の発作回数が試験開始前 3 ヶ月間より 50%以上減少）の割合、投与期間中の発作回数と試験開始前 3 ヶ月間の発作回数の差、各来院時における発作回数のベースラインからの 2 週間あたりの変化量、ベースライン時の 2 週間あたりの発作回数と比較した奏効例の割合

薬物動態評価項目：

Safinamide と他の AED の潜在的な薬物相互作用（AED の投薬量変化、safinamide 及び AED の血中濃度の傾向）

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図

統計手法

解析対象集団：

安全性解析対象集団として、Intent-to-Treat（ITT）集団を用いた。ITT 集団は、本試験に組入れ及び無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された被験者を対象とした。

有効性解析対象集団として、Modified Intent-to-Treat（MITT）集団を用いた。MITT 集団は、ITT 集団のうち、治験実施計画書からの逸脱に関係なく 12 週間の投与期を完了した被験者を対象とした。

有効性：

奏効例を頻度及び割合で示した。12 週間の投与期間中の発作回数と試験開始前 3 ヶ月間の発作回数の差､及び各来院時における発作回数のベースラインからの変化量について符号付き順位検定を実施した。Week 8～12（4 週間）の発作回数を 2 等分して、他の評価期間の 2 週間と一致させた。追加解析で発作回数を各期の実際の期間（日数）で除した後に 14 を乗じて、実際の発作回数／2 週間を得た。

薬物動態：

Safinamide と他の AED の薬物相互作用について、用量漸増期における safinamide の血中濃度は分散分析（analysis of variance; ANOVA）及び Tukey 検定を実施した。用量漸増期終了時と維持用量期終了時の濃度比較に対応のある t 検定を実施した。Safinamide の血中濃度と AED の血中濃度との相関分析は、Pearson の相関係数又は Spearman の相関係数の検定により適宜に行った。

Visit 4 における safinamide の血中濃度を治験薬投与前、投与 3、6、12 及び 24 時間後に被験者個々の曲線をプロットし、要約統計量で要約した。更に古典的方法を用いて血中濃度時間曲線より薬物動態パラメーターを求めた。Safinamide の見かけの一次消失速度定数（k）及び生物学的半減期（$t_{1/2}$）は、血中濃度データの自然対数変換後の線形回帰分析により算出した。$AUC_{0\text{-}24}$ は台形公式により算出した。

安全性：

バイタルサインについては以下を実施した。

用量漸増期

- ベースラインからの変化量について ANOVA を実施した。変化量における用量間の比較では Tukey 検定を実施した。平均値のペアワイズ差についての信頼区間も示した。

維持用量期

- 用量漸増期終了時及び維持用量期終了時におけるベースラインからの変化量は対応のある t 検定を実施した。平均値の差についての信頼区間を示した。

臨床検査値について、ベースラインからの変化量をバイタルサインと同様に、用量漸増期及び維持用量期ごとに解析した。

基準範囲に対する正常及び異常所見は、頻度及び割合を要約した。また、カテゴリーデータの ANOVA より頻度を示し、用量漸増期の用量効果を評価した。用量漸増期終了時及び維持用量期終了時の値の差を McNemar 検定で評価した。

心電図データについて、臨床検査値と同様に、基準範囲に対する正常及び異常所見の頻度を評価した。

有害事象を発現した被験者数と割合を WHO-ART を用いて基本語で分類し、程度（軽度、中等度、重度）別及び治験薬との因果関係別に要約した。

AED 投薬量の変化について要約した。

計画書の重要な改訂

本試験では評価に影響を及ぼす重要な改訂は行われていない。

2.7.6.40.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.40.2.1 被験者の内訳

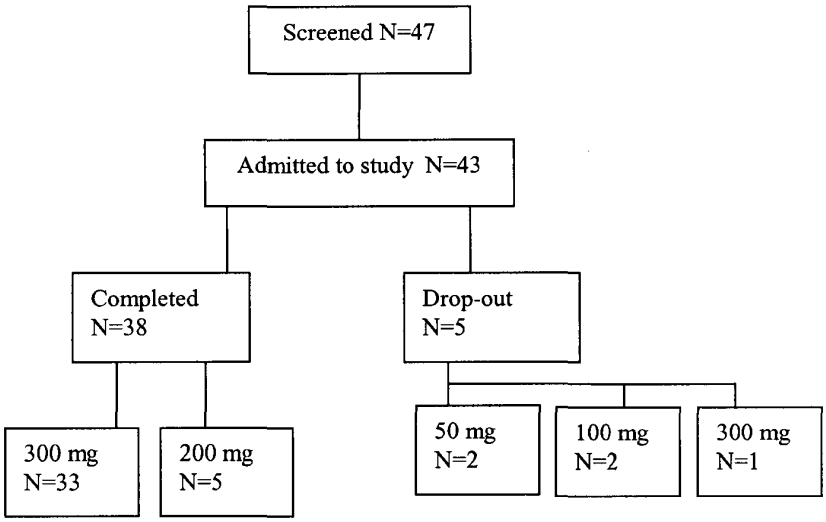
被験者の内訳を表 2.7.6.40-2 に示した。

47 名がスクリーニングを受け、そのうち 43 名が無作為化された。治験薬が少なくとも 1 回投与された 43 名全員を ITT 集団とした。そのうち、試験を中止した 4 名を除いた 39 名を MITT 集団とした。効果不十分により投与を 2 週間中断したが、12 週の評価が行われた 1 名は MITT 集団に含まれた。

無作為化された 43 名のうち、試験を中止したのは 5 名であった。中止理由は、追跡不能が 2 名、非重篤な有害事象の発現、同意の撤回及び効果不十分が各 1 名であった。38 名が試験を完了した。

本試験では、ITT 集団から除外される治験実施計画書からの重要な逸脱はなかった。

表 2.7.6.40-2 被験者の内訳



Source: CSR Table 10-4

2.7.6.40.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

ITT 集団の被験者背景を表 2.7.6.40-3 に、疾患背景を表 2.7.6.40-4 に、AED の併用を表 2.7.6.40-5 に示した。

ITT 集団で最も多く使用された AED は、カルバマゼピン（44.2%）、トピラマート（37.2%）、バルビツレート（30.2%）及びオキシカルバゼピン（25.6%）であった。

表 2.7.6.40-3 被験者背景（ITT 集団）

Demography (N = 43)		
Age		17-78 yrs
	mean	39.8
	SD	12.2
Sex	Female	10 (23.3%)
	Male	33 (76.7%)
Weight (kg)	mean	78.3
	SD	10.8
Height (cm)	mean	173.8
	SD	9.9

Source: CSR Table 11-1

表 2.7.6.40-4 被験者の疾患背景（ITT 集団）

TYPE OF SEIZURES	n	(%)
IA	3	7.0
IA+IB	9	20.9
IA+IB+IIA	1	2.3
IA+IC	2	4.7
IB	16	37.2
IB+IC	5	11.6
IB+IIA	1	2.3
IC	2	4.7
IC+IIB	1	2.3
IC+IIE	1	2.3
IIA+IIE	1	2.3
IIB	1	2.3

Source: CSR Table 11-4
N = 43 (Number of patient in the ITT population)
n = Number of patients showing the type of seizures
Calculation of percentages based on N
(*) IA = Simple partial, IB = Complex partial, IC = Partial evolving to secondarily generalised, IIA = Typical absence, IIB = Myoclonic jerks or seizures, IIC = Clonic; IIE = Primary generalised tonic-clonic

表 2.7.6.40-5 AED の併用（ITT 集団）

Number of AEDs per patient	n	%
One AED	8	18.6
Two AEDs	17	39.5
Three AEDs	18	41.9

Source: CSR Table 11-5
N = 43 (Number of patient in the ITT population)
n = Number of patients with AED(s)
Calculation of percentages based on N

2.7.6.40.2.3 治験薬への曝露

ITT 集団での治験薬の投与日数を表 2.7.6.40-6 に、処方量を表 2.7.6.40-7 に示した。
Safinamide の平均投与日数（範囲）は 80.6 日（13～99 日）であった。
Safinamide の平均投与量（範囲）は 194.0 mg/日（61.8～218.7 mg/日）であった。

表 2.7.6.40-6 Safinamide の投与日数（ITT 集団）

Treatment period	N	Mean	SD	Min	Median	Max
WEEK 0 to WEEK 2	42	13.67	0.87	12.00	14.00	17.00
WEEK 2 to WEEK 4	40	14.13	2.27	4.00	14.00	19.00
WEEK 4 to WEEK 6	39	13.79	1.26	10.00	14.00	16.00
WEEK 6 to WEEK 8	39	13.79	3.58	10.00	14.00	33.00
WEEK 8 to WEEK 12	39	29.95	5.75	13.00	28.00	43.00
WEEK 0 to WEEK 12	42	80.55	19.10	13.00	84.00	99.00

Source: CSR Appendix 1A Table 2

表 2.7.6.40-7 Safinamide の処方量（ITT 集団）

VISIT (Period)	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	Total
V3 (Weeks 1-2)	43				43
V4 (Weeks 3-4)	1*	40			41
V5 (Weeks 5-6)		1*	38		39
V6 (Weeks 7-8)			2 (*,&)	37	39
V7 (Weeks 9-12)			5 (&,$,#,@,£)	34§	39

Source: CSR Table 12-1
* Subject [redacted] of centre no. 8. Slow titration probably due to concomitant unrelated AEs, he reached the 300 mg at V7
& Subject [redacted] of centre 5 did not reach the 300 mg dose due to AE (Headache)
$ Subject [redacted] of centre 2 reduced the dose due to AE (Vertigo)
# Subject [redacted] of centre 5 reduced the dose due to AE (Vertigo, dizziness, blurred vision)
@ Subject [redacted] of centre 9 reduced the dose due to AE (partial evolving to secondarily generalized seizure)
£ Subject [redacted] of centre 7 reduced the dose probably due to AE (Vertigo)
§Subject [redacted] of centre no. 2 reduced the 300 mg dose to 200 mg on day 1 of week 11 because of AE (increase in seizure frequency).

2.7.6.40.3 有効性の評価

MITT 集団での治験薬投与期間中と試験開始前 3 ヶ月間の発作回数比較を表 2.7.6.40-8 に示した。

12 週間の投与期間中の総発作回数は試験開始前 3 ヶ月間より約 39%有意に減少した（差の平均値 = 27.15、p = 0.011）。投与期間中の 2 週間あたりの発作回数とベースライン時の 2 週間あたりの発作回数を比較した結果でも有意な減少を示した（p = 0.000）。

12 週間の投与期間における奏効例（発作回数が試験開始前 3 ヶ月間より 50%以上減少）の割合は 28.2%（11/39 名）であった。ベースライン時の 2 週間あたりの発作回数と比較した場合、奏効例（発作回数がベースライン時より 50%以上減少）の割合は 41%（16/39 名）であった。

表 2.7.6.40-8 投与期間中と試験開始前 3 ヶ月間の発作回数の比較（MITT 集団）

Period	N	Mean	SD	P vs. baseline (sign rank test)
Previous 3 months	39	69.62	191.53	
12 weeks trial	39	42.46	100.91	
Difference	39	-27.15	92.37	P = 0.011

Source: CSR Table 11-9a

2.7.6.40.4 安全性の評価

2.7.6.40.4.1 有害事象

治療下で発現した有害事象は、治験薬の投与開始日以降に発現した事象、又は治験薬の投与開始日以前に発現した場合でも投与開始後に悪化した事象と定義した。

治験薬投与後に発現した有害事象を WHO-ART を用いてコーディングした。WHO-ART の基本語の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。WHO-ART の基本語を MedDRA の下層語に読み替え、基本語で提示した。WHO-ART の器官別大分類は表 2.7.6.40-13 に従い翻訳した。

治験薬との因果関係は、「関連なし」、「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」の 4 段階で評価され、「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された事象を因果関係が否定できない事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.40-9 に示した。

表 2.7.6.40-9 有害事象の概要（ITT 集団）

	safinamide
安全性解析対象被験者数	43
有害事象発現被験者数（%）	18 (41.9)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	14 (32.6)
死亡被験者数（%）	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	1 (2.3)
重度の有害事象発現被験者数（%）	4 (9.3)
有害事象による中止被験者数（%）	1 (2.3)

Source: CSR Table 12-2, Table 12-3

発現率(%) = 発現被験者数/安全性解析対象被験者数 × 100

2.7.6.40.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.40-12 に示した。

2.7.6.40.4.1.2 死亡

本試験では、死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.40.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の 1 名の一覧を表 2.7.6.40-10 に示した。

表 2.7.6.40-10 重篤な有害事象の一覧

発現時投与量	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名 a)	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
300 mg/日	[redacted]	白人	女性	[redacted]	SEVERE HYPOTHROMBOCYTEMIA	多分関連なし	重度	なし	回復	64	2

Source: CSR Section 11.2; Appendix 2, Listing 3, 5, 11, 15
a) 有害事象名は医師記載名として英表記した。

2.7.6.40.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した 1 名の一覧を表 2.7.6.40-11 に示した。

表 2.7.6.40-11 有害事象による中止の一覧

発現時投与量	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名 a)	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
100 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	VISUAL DISTURBANCES	関連あるかもしれない	重度	なし	回復	15	1

Source: CSR Section 11.2; Appendix 2, Listing 3, 5, 11, 15
a) 有害事象名は医師記載名として英表記した。

2.7.6.40.4.2 臨床検査

1) 血液学的検査

RBC、Hb、Ht、WBC、単球数、好酸球数、好中球数、好塩基球数、リンパ球数、PLT を測定した。

統計学的に有意なベースラインからの変動が RBC 及び Hb で散見されたものの、いずれも臨床的に意義のある変動と判断されなかった。Ht、WBC 及び PLT では、変動はみられなかった。

2) 血液生化学的検査

総ビリルビン、AST、ALT では、臨床的に意義のある変動はみられなかった。γ-GTP はベースライン（65.9 ± 54.49 U/L）から Week 12（76.11 ± 57.85 U/L）に統計学的に有意に上昇したが、主に一部の被験者でベースライン値が既に高値であったことに起因する。

電解質（Na、K 及び Ca）では、変動はみられなかった。

BUN 及び CRE では、上昇の傾向はみられなかった。LDH、ALP、TC、高比重リポタンパク質（HDL）、低比重リポタンパク質（LDL）、超低比重リポタンパク（VLDL）及び TG では、上昇又は低下の傾向はみられなかった。

3) 尿検査

尿検査では標準的な検査結果が得られた。

2.7.6.40.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインに関して、スクリーニング時からの変動として、投与期間中に収縮期血圧及び拡張期血圧の有意な低下、並びに脈拍数の有意な増加が散見されたが、いずれも変化量が小さく、臨床的に意義があると判断されたバイタルサインの変動はみられなかった。

心電図

大部分の被験者は、スクリーニング時及び試験終了時に心電図が共に正常であった。スクリーニング時及び試験終了時に心電図が共に異常であった被験者は 1 例のみであった。追跡の結果、臨床的に意義のある異常ではないと判断された。

2.7.6.40.5 薬物動態

Safinamide 200 mg 経口投与後の血中半減期の平均値は約 16 時間であり、変動幅（8～29 時間）が大きかった。半減期が長いと推定されたため、24 時間を超えた更なる採血が必要と考えられた。T_{max} は経口投与後 3～6 時間であった。

投与量と血中 safinamide 濃度が比例関係にあり、薬物動態の線形性が示された。投与量の比例関係以上に血中濃度の上昇はみられなかった。

Safinamide とその他の AED との薬物動態学的相互作用を検討した。酵素誘導作用のある AED を併用した被験者は、それらを併用しなかった被験者に比べ、safinamide の AUC 値が約 30%低下する傾向がみられた。

最も多く処方された併用薬 AED の定常状態下の血中濃度に限って、カルバマゼピン、フェノバルビタール、バルプロ酸及びラモトリギンの血中濃度に臨床的に又は統計学的に有意な変化はみられなかった。

トピラマートの血中濃度には、いくつかの一貫性のない変化が示されたが、レベチラセタム、クロバザム及びモノヒドロキシ代謝産物（オキシカルバゼピンの活性代謝物）の血中濃度は、safinamide 投与期間中に上昇する傾向があり、モノヒドロキシ代謝産物のみ統計学的に有意な変化がみられた。

2.7.6.40.6 まとめ

AED に上乗せした safinamide 50～300 mg/日の投与の忍容性は良好であった。300 mg/日の投与量では、主に視覚系に影響を及ぼす有害事象が認められ、一部の被験者に影響がみられたが重症度は重度ではなかった。報告された有害事象は完全に可逆的であり、客観的な病理学的所見はみられなかった。

Safinamide は AED の補助療法として、主要な併用薬である AED の定常状態下の血清濃度を変化させなかった。したがって、併用療法の効果に変化をもたらすような薬物動態学的変化は予想されず、併用薬の血清濃度の変化は、今後の補助療法試験の解釈を困難にするものではない。

本試験で用いられた投与量の範囲内では、いずれの投与量もてんかん発作の頻度の低下に有効であることが示唆された。

本試験の総合的な結果から、safinamide は良好な忍容性及び線形性の薬物動態を示し、主要な併用薬の血清濃度に影響を与えないことが示された。

2.7.6.40.7 付録

表 2.7.6.40-12 有害事象の要約（ITT 集団）

器官別大分類 基本語	N = 43 N*	 %	 n
皮膚・皮膚付属器障害	1	2.3	1
紅斑性皮疹	1	2.3	1
中枢・末梢神経系障害	12	27.9	21
痙攣発作	2	4.7	2
浮動性めまい [a)]	4	9.3	4
頭痛	4	9.3	9
回転性めまい [b)]	4	9.3	6
自律神経系障害	1	2.3	1
多汗症	1	2.3	1
視覚障害	4	9.3	4
視力障害	4	9.3	4
精神障害	1	2.3	1
注意力障害	1	2.3	1
消化管障害	4	9.3	6
便秘	1	2.3	1
下痢	1	2.3	1
嘔吐	1	2.3	1
腹痛	1	2.3	1
悪心	1	2.3	2
代謝・栄養障害	1	2.3	1
低ナトリウム血症	2	2.3	1
血小板・出血疑血障害	2	4.7	2
血小板生成減少	2	4.7	2
女性生殖（器）障害	1	2.3	1
腟感染	1	2.3	1
一般的全身障害	1	2.3	1
疲労	1	2.3	1
二次用語	1	2.3	1
転倒	1	2.3	1

Source: CSR Table 12-4

N = Number of patients exposed to the treatment

N* = Number of patients with at least one AE. Multiple answers were possible

n = Number of AEs

Percentage calculation based on N.

a) subject [redacted] complained of dizziness associated to light headedness. These events were reported as unique AE by the investigator , so they were analysed as unique ‘nervous system’ AE.

b) subject [redacted] complained of vertigo associated to dizziness and blurred vision. These events were reported as unique AE by the investigator , so they were analysed as unique ‘nervous system’ AE.

表 2.7.6.40-13 WHO-ART 読替表

WHO-ART	読替
Body System	器官別大分類
SKIN AND APPENDAGES	皮膚・皮膚付属器障害
CENTRAL & PERIPH NERVOUS SYSTEM	中枢・末梢神経系障害
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM	自律神経系障害
VISION	視覚障害
PSYCHIATRIC	精神障害
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM	消化管障害
METABOLIC AND NUTRITIONAL	代謝・栄養障害
PLATELETS, BLEEDING & CLOTTING	血小板・出血凝血障害
REPRODUCTIVE, FEMALE	女性生殖（器）障害
BODY AS WHOLE	一般的全身障害
SECONDARY TERMS	二次用語

2.7.6.41 013 試験（5.3.5.4-04）（参考資料）

治験の標題	An open label phase II pilot study to investigate efficacy and safety of safinamide, a MAO-B inhibitor, in de-novo patients affected by idiopathic Restless Legs Syndrome
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：イタリア
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.41.1 試験の概要

目的

新規の特発性下肢静止不能症候群（Restless Legs Syndrome; RLS）患者を対象とし、safinamide 経口投与時の安全性及び忍容性に関する情報を提供し、投与量の有効性に関する予備的エビデンスを検討する。

治験デザイン

単施設、非対照、非盲検、固定用量試験

本試験は、run-in 期（1 週間）及び投与期（2 週間）で構成された。

Day -7（スクリーニング）に被験者登録を行い、run-in 期終了日（Day 0）及び Day 1（ベースライン評価）の夜間に 1 回目及び 2 回目の終夜睡眠ポリグラフ（Polysomnographic registration; PSG）検査を行った。Day 1 には、国際 RLS 研究グループ重症度スケール（10 項目）（International Restless Legs Syndrome Severity Scale (10-item version); IRLS-10）、RLS の生活の質に関するアンケート（RLS-QoLQ）、Epworth Sleepiness Scale（ESS）、RLS の作業生産性及び活動障害に関するアンケート（Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire; WPAI-RLS）、疾患の臨床的全般改善度（Clinical Global Impressions; CGI）の重症度及び血小板モノアミン酸化酵素 B 型（MAO-B）活性について、ベースライン評価を行った。被験者は Day 1 に合計 35 カプセル（14 日間投与用、予備の 7 カプセルを含む）の治験薬を受け取り、Day 2 から Day 15 まで 14 日間（50 mg カプセル × 2、100 mg/日）連続して服用した。服薬時間は就寝の 1～3 時間前とした。Day 14 の夜間に 3 回目の PSG、Day 15（最終評価日）の夜間に最終回の PSG 検査を行った。Day 15 には、疾患に関する最終の臨床評価及び最終回の採血を行った。

診断及び主要な選択・除外基準

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 以下の 4 つの臨床症状を全て有する特発性 RLS 患者

- 脚を動かしたくなる衝動は、通常下肢の不快な異常感覚に伴って、又は異常感覚が原因と感じて発症する（時には脚を動かす衝動は、不快な異常感覚を伴わず、時には脚に加えて腕又は他の身体部分まで及ぼすことがある）。
- 脚を動かしたくなる衝動又は下肢の不快な感覚は、静かに横になったり座ったりしている状態で出現又は悪化する。
- 脚を動かしたくなる衝動又は下肢の不快な感覚は、歩行や下肢を伸ばす等の運動によって運動が続く限り、部分的又は完全に改善する。

・脚を動かしたくなる衝動又は下肢の不快な感覚は、日中より夕方・夜間に増悪するか、夕方・夜間にのみ認められる（症状が極めて重症になると、夜間の増悪に気付かない場合がある）。
2) 入眠又は睡眠維持を妨害する RLS 症状が 6 ヶ月以上、かつ過去 4 週以内に 15 日以上存在した。
3) ベースライン時の 2 夜睡眠ポリグラフ検査の最高記録で、睡眠中周期性四肢運動（Periodic Leg Movement during Sleep; PLMS）指数が 1 時間に 11 回以上
4) ベースライン評価で IRLS-10 スコアが 15 以上
5) 予定された来院、投与計画、臨床検査及びその他の試験手順を遵守することができる。
6) 18 歳以上
7) 女性の場合は閉経後 12 ヶ月以上、又は避妊手術若しくは子宮摘出術が施行されていた。
8) 本試験のすべての手続に先立って、試験に関連するすべての側面について説明を受け、同意書に署名する。

除外基準

以下の基準に一つでも抵触しないこと

1) 二次性 RLS（慢性腎不全、家族性又は遺伝的な神経障害若しくは脊髄疾患、家族性アミロイドーシス又は貧血に続発する RLS 症状若しくは妊娠中に報告された RLS 症状）の患者
2) 日中の RLS 症状を治療するために日中の薬物療法を必要とする患者
3) 評価を混乱させる可能性のある合併症（筋肉のけいれん、痛む脚と動く足趾症候群等）と最近診断された患者
4) 評価を混乱させる又は RLS 症状に影響する可能性のあるパーキンソン病、認知症、進行性核上麻痺、多系統萎縮症、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、アイザック症候群、スティッフパーソン症候群、シュワルツ・ヤンペル症候群、モルヴァン症候群、糖尿病、線維筋痛症及びアカシジア等の臨床的に問題のある既往又は合併症を有する患者
5) MAO 阻害剤又は抗てんかん薬に不耐容性の既往のある患者
6) 血清フェリチンが 18μg/L 以下の患者
7) スクリーニング又はベースライン来院時に、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群又はその他の呼吸関連睡眠障害、レム睡眠行動障害等の睡眠障害の既往又は合併症がある患者
8) 睡眠時の無呼吸及び／又は呼吸低下の回数が 1 時間あたり 15 回を超える患者
9) ベースライン来院前に、睡眠中に睡眠構造又は運動症状に影響を与える可能性のある RLS 治療薬（神経遮断薬、レボドパ製剤、ドーパミン作動薬、MAO 阻害薬、睡眠薬、鎮静薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗痙攣薬、精神刺激薬、ステロイド、バルビツール酸塩及びオピオイド（デポ製剤の場合 6 ヶ月））を使用し、4 週間以上の適切なウォッシュアウト期間を経ていない患者
10) 通常の睡眠・覚醒サイクルに支障をきたすような交替制作業（夜間勤務又は輪番制勤務等）に雇用されている患者
11) 妊娠可能性のある女性患者
12) 妊娠又は授乳中の女性患者
13) ベースライン来院前 180 日以内に外科手術が行われ、治験責任（分担）医師の見解では試験への参加に影響を与える可能性がある患者
14) 過去 6 ヶ月以内のうっ血性心不全及び／又は心筋梗塞があった患者
15) 症候性起立性低血圧（めまい、失神、立ちくらみ、ぼやけた視界又は治験責任（分担）医師により起立性低血圧と関連すると考えられた症状を伴い、仰臥位安静時から 5 分後に立ち上がり、起立姿勢で 2 分後になると、収縮期圧が 20 mmHg 以上低下した場合と定義）を有する患者

16) 第 2 度又は第 3 度の房室ブロック又は洞不全症候群の患者、安静時心拍数が 50 拍/分未満又は座位収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者
17) Safinamide の治療歴のある患者
18) スクリーニング来院前 30 日以内又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に、他の治験に参加していた又は他の治験薬を受けていた患者。試験期間中に safinamide 以外の治験薬の使用を禁止することとした。
19) アルコール又は薬物の乱用の既往がある患者
20) スクリーニング来院前 4 週間以内に過度な食事（＜1600 又は＞3500 カロリー／日）又は食生活の大幅な変化があった患者
21) 患者の試験完了を妨げる可能性のある臨床的に重要な肝疾患、又はビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のいずれかが臨床検査の基準値範囲の上限値の 1.5 倍を超えて上昇した患者
22) 患者の試験完了を妨げる可能性のある臨床的に重要な腎疾患、又は血清クレアチニン値が臨床検査の基準値範囲の上限値の 1.5 倍を超えて上昇した患者
23) 腫瘍性疾患の既往を有する患者（スクリーニング来院前 2 年以内）
24) 試験参加又は治験薬投与に伴うリスクを増大させる可能性がある若しくは試験結果の解釈を妨げる可能性がある、重度の急性又は慢性の医学的若しくは精神学的状態若しくは臨床検査値の異常、心電図異常を有し、かつ治験責任（分担）医師が本試験に参加することは不適切と判断した患者
25) 有効性又は安全性の評価を妨げる神経症の行動、衰弱性の変性関節炎又は四肢の切断を有する患者
26) 文書による同意をする意思がない患者
27) 試験期間中、治験実施計画書の規定を遵守できない、又は非協力的であると治験責任（分担）医師が判断した患者

目標被験者数

本試験は非盲検のパイロット試験であり、結果の信頼性評価に十分な統計的検出力を与えるためのサンプルサイズの計算は行われなかった。

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg ゼラチンカプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

Safinamide 50 mg ゼラチンカプセル（2 カプセル）を 1 日 1 回、就寝の 1～3 時間前に服用した。

投与量

100 mg/日

投与期間

2 週間

評価項目

有効性評価項目：

- CGI スケールのパート 1、2 及び 3 を用いた safinamide の効果の検討

- 標準の評価スケール IRLS-10、RLS-QoLQ 及び WPAI-RLS を用いた safinamide の効果の検討
- PSG を用いた safinamide の効果の検討

薬力学及び薬物動態評価項目：

- 血小板 MAO-B 活性の測定による safinamide の抗 MAO-B 活性の確認
- Safinamide 100mg/日投与 2 週間後の safinamide の血中濃度

安全性評価項目：

- 有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体的検査
- ESS スコア

統計手法

統計解析は、SAS パッケージ（Windows 版 SAS、バージョン 9.1.2、SAS Institute）を用いて行った。両側検定で有意水準を 5%とした。連続変数又は離散変数について、Shapiro-Wilk 検定を用いてデータ分布の正規性を確認した。

解析対象集団：

安全性解析対象集団は、本試験に組入れられ、治験薬が 1 回以上投与された被験者を対象とし、安全性及び忍容性の解析に用いた。

有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価データがある被験者を対象とした。

有効性：

連続変数又は離散変数における safinamide の効果の解析では、正規分布のデータ及び非正規分布のデータに応じて、対応のある t 検定又は符号順位検定を用いた。2 値変数又はカテゴリ変数は頻度及び割合を示した。

Week 2 における CGI パート 2（全般改善度）と IRLS-10 合計スコアのベースラインからの変化量との関連性を Spearman 相関係数によって評価した。

各種比較の探索的かつ記述的な性質から、全体の有意水準を 5%に保つための多重比較での有意水準の調整は行わなかった。

薬力学及び薬物動態：

Safinamide の血中濃度は、要約統計量を用いて評価した。線形回帰分析を行い、safinamide の血中濃度と体重あたりの投与量との関連性を評価した。

血小板 MAO-B 活性は要約統計量で示した。対応のある t 検定を用い、投与終了時の値とベースライン値を比較した。線形回帰分析を行い、血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化と safinamide の血中濃度との関連性を評価した。同様の解析を用い、IRLS-10 総スコアのベースラインからの変化量と血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率との関連性を検討した。

安全性：

有害事象を発現した被験者数と割合を WHO-ART を用いて基本語で分類し、程度（軽度、中等度、重度）別及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の一覧表を作成した。

臨床検査値について、基準範囲に対する正常及び異常所見の頻度及び割合を示し、一覧表も作成した。

バイタルサインについて、血圧及び心拍数の要約統計量をベースライン及び各評価時点で示した。ベースラインからの変化の統計的有意性の検定には、対応のある t 検定又は符号順位検定を用いた。

心電図及び身体的検査のデータについて、正常又は異常所見の頻度及び割合を示した。

ESS について、総スコア及びベースライン値との差を要約統計量（平均、標準偏差、最小値、最大値、中央値）により要約した。ベースライン値との比較では、変化量の正規分布又は非正規分布に応じて対応のある t 検定又は符号順位検定を行った。

計画書の重要な改訂

試験の結果に影響を及ぼす重要な改訂はなかった。

2.7.6.41.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.41.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.41-1 に示した。

合計 10 名の被験者がスクリーニングされ、被験者全員が治験薬投与を少なくとも 1 回受け、2 週間（±3 日）の投与期間を完了した。

被験者全員が安全性及び有効性の解析対象集団に採用された。

表 2.7.6.41-1 被験者の内訳

Population	Total
Screened	10
Safety	10
Efficacy	10

Study status	Total
Completed trial	10
Withdrew prematurely	0

Source: CSR Table 1, Table 2

2.7.6.41.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

被験者背景を表 2.7.6.41-2 に、疾患特性を表 2.7.6.41-3 に示した。

表 2.7.6.41-2 被験者背景

Demographics		**Total** (n=10)
Age (years)	mean	61.30
	SD	14.47
Sex	Female	7 (70%)
	Male	3 (30%)
Weight (kg)	mean	63.60
	SD	10.56
Height (cm)	mean	163.50
	SD	5.54

Source: CSR Table 4

表 2.7.6.41-3 被験者の疾患特性

Variables		**Score**
CGI part I	Moderately ill	2 (20%)
	Markedly ill	1 (10%)
	Severely ill	7 (70%)
IRLS-10	Mean	27.50
(Total score)	SD	4.33
RLS QoLQ	Mean	11.60
(Items 1-3, 5-10)	SD	4.50
WPAI-RLS	Mean	3.40
(Item 6)	SD	2.32
ESS	Mean	5.20
(Total score)	SD	4.10

Source: CSR Table 6

2.7.6.41.2.3 治験薬への曝露

治験薬の投与日数及び投与量を表 2.7.6.41-4 に示した。

Safinamide の平均投与日数は 14.2 日で、平均投与量は 102.8 mg/日であった。

表 2.7.6.41-4 safinamide の投与日数及び投与量

Parameters		Values
Duration	Mean	14.20
(days)	SD	1.70
Safinamide daily dose	Mean	102.80
(mg)	SD	6.10
Compliance	Mean	102.70
(%)	SD	5.90

Source: CSR Table 9

2.7.6.41.3 有効性の評価

2.7.6.41.3.1 CGI スケールパート 1、2 及び 3

ベースライン時及び最終評価時（Week 2）の CGI パート 1（重症度）を表 2.7.6.41-5 に、最終評価時（Week 2）の CGI パート 1 のベースラインからの変化を表 2.7.6.41-6 に示した。

短い投与期間（2 週間）で CGI パート 1（重症度）の変化をみることが困難であることは知られているが、疾患状態の改善は 60%の被験者で、疾患の安定性（変化なし）は 40%の被験者で認められた。

CGI パート 1（重症度）の評価では、ベースライン時に境界線及び軽度の被験者はなく、70%の被験者は重度であったが、最終評価時に境界線、軽度、中等度、やや重度及び重度と評価された被験者の割合は、それぞれ 10%、20%、20%、30%及び 20%であった。また、ベースライン時に重度と評価された 1 名の被験者は、最終評価時に境界線となったことは注目すべき結果であった。CGI パート 1 のベースラインから最終評価時までの平均変化は統計学的に有意であった。

最終評価時（Week 2）の CGI パート 2（全般改善度）のベースラインからの変化を表 2.7.6.41-7 に示した。

CGI パート 2（全般改善度）の評価では、最終評価時に被験者の 90%で改善が認められ、変化なしは 1 名（10%）のみであった。そのうち、「著明改善」の 2 名と「改善」の 2 名を併せて、被験者の 40%で奏効が得られた。

最終評価時（Week 2）の CGI パート 3 における投与効果を表 2.7.6.41-8 に示した。

CGI パート 3 では、観察された変化を治験薬の活性と関連付けた結果、90%の被験者において有益な投与効果（わずか～非常に良好）が認められ、CGI パート 2 で報告された有益な効果を支持するものであった。

表 2.7.6.41-5 ベースライン時及び最終評価時（Week 2）の CGI パート 1（重症度）（有効性解析対象集団）

Parameter			Total
Baseline	Moderately ill	N (%)	2 (20)
	Markedly ill	N (%)	1 (10)
	Severely ill	N (%)	7 (70)
Final	Borderline ill	N (%)	1 (10)
	Mildly ill	N (%)	2 (20)
	Moderately ill	N (%)	2 (20)
	Markedly ill	N (%)	3 (30)
	Severely ill	N (%)	2 (20)

Source: CSR Table 13

表 2.7.6.41-6 最終評価時（Week 2）の CGI パート 1（重症度）のベースラインからの変化（有効性解析対象集団）

Parameter			Total
Final	Improvement	N (%)	6 (60)
	No change	N (%)	4 (40)

Source: CSR Table 14

表 2.7.6.41-7 最終評価時（Week 2）の CGI パート 2（全般改善度）のベースラインからの変化（有効性解析対象集団）

Score			Total
Final	Very Much Improved	N (%)	2 (20)
	Much Improved	N (%)	2 (20)
	Minimally Improved	N (%)	5 (50)
	No change	N (%)	1 (10)

Source: CSR Table 15

表 2.7.6.41-8 最終評価時（Week 2）の CGI パート 3 における投与効果（有効性解析対象集団）

Score			Total
Final	Very Good	N (%)	1 (10)
	Moderate	N (%)	3 (30)
	Slight	N (%)	5 (50)
	Unchanged or worse	N (%)	1 (10)

Source: CSR Table 16

2.7.6.41.3.2 標準評価スケール IRLS-10、RLS-QoLQ 及び WPAI-RLS

IRLS-10 総スコア及びサブスケールスコアの投与前後の比較を表 2.7.6.41-9 に示した。

全ての被験者で最終評価時に IRLS-10 総スコアの低下が認められ、統計学的に有意な改善がみられた。RLS の症状における safinamide の効果は、IRLS-10 スケールにおいて確認された。

IRLS-10 の改善は、サブスケールの解析でも確認された。「診断的特徴」及び「疾患の影響」のスコアで統計学的に有意な改善が示され、「関連する特徴」及び「重症度」のスコアの変化量は統計学的に有意ではなかったが、改善傾向が認められた。

表 2.7.6.41-9 IRLS-10 総スコア及びサブスケールスコア（有効性解析対象集団）

Parameter		Visits		
		Baseline	Final	P (t test)
Total Score	mean	27.50	21.80	
	SD	4.33	4.80	
	changes		-5.70	**0.002**
Diagnostic Features	mean	11.20	8.50	
	SD	1.75	1.51	
	changes		-2.70	**0.002**
Associated Features	mean	5.10	4.30	
	SD	1.66	1.34	
	changes		-0.80	0.070
Severity	mean	7.00	6.00	
	SD	0.82	1.41	
	changes		-1.00	0.063
Impact	mean	4.20	3.00	
	SD	1.62	1.56	
	changes		-1.20	**0.003**

Source: CSR Table 17

被験者の状態及び個々の症状における全般的改善は、CGI パート 2 及び IRLS-10 のそれぞれによって評価され、互いに有意に相関していた。これらの効果は、RLS-QoLQ の評価でみられた被験者の生活の質の改善と並行しており、作業活動と関連しない項目において、合計スコアが統計学的に有意に低下した。

働いている被験者は少数であったため、作業活動に関連する項目は適切に評価できなかった。

WPAI-RLS スケールにおいても、職場での作業活動以外の通常の日常活動に関連する項目 6 のみが評価可能であった。項目 6 の評価結果では、被験者の障害程度の推定値は 34%から 22%に統計学的に有意に減少し、被験者の日常活動を行う能力の改善が示唆された。

2.7.6.41.3.3 PSG における safinamide の効果

PSG 検査の結果では、PLM（覚醒 + 睡眠）インデックス、PLM 覚醒インデックス及び PLM 睡眠インデックスにおいて、ベースラインからの統計的に有意な減少が示された。

その他の PSG パラメータにおいても改善傾向が認められ、睡眠構築の変化はなかった。本疾患の改善は臨床症状の改善をもたらすことが確認された。

2.7.6.41.4 安全性の評価

2.7.6.41.4.1 有害事象

治療下で発現した有害事象は、治験薬の投与開始日以降に発現した事象、又は治験薬の投与開始日以前に発現した場合でも、投与開始後に悪化した事象と定義した。

治験薬投与後に発現した有害事象を WHO-ART を用いてコーディングした。WHO-ART の基本語の和訳には MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。WHO-ART の基本語を MedDRA の下層語に読み替え、基本語で提示した。MedDRA 用語と一致しない WHO-ART の用語は、近い MedDRA の下層語に読み替えて基本語で提示した。

治験薬との因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「不明」の 4 段階で評価された。

有害事象の概要を表 2.7.6.41-10 に示した。

表 2.7.6.41-10 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
[redacted]	白人	男性	[redacted]	上腹部痛	関連あるかもしれない	軽度	なし	回復	3	2
[redacted]	白人	女性	[redacted]	悪心	多分関連あり	軽度	なし	回復	2	3
[redacted]	白人	男性	[redacted]	消化不良（腹部膨満）	多分関連あり	軽度	なし	回復	3	2
[redacted]	白人	男性	[redacted]	寝汗	関連あるかもしれない	中等度	なし	回復	1	4

Source: CSR Appendix 2, Listing 1, 3, 17

2.7.6.41.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

投与期間中に有害事象は 10 名中 4 名に認められ、いずれも投与開始後の最初の数日間に発現した。有害事象の内訳は、上腹部痛、悪心、消化不良（腹部膨満）及び寝汗（各 1 例）であった。

有害事象は一過性で、処置なしで全て消失した。程度は軽度又は中等度であり、被験者の不安を喚起するようなものではなく、被験者の機能に支障を与えるものはなかった。

非常に短い投与期間を考慮しても、新規の RLS 患者集団における safinamide の忍容性は良好であった。

2.7.6.41.4.1.2 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.41.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.41.4.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した被験者はいなかった。

2.7.6.41.4.2 臨床検査

臨床検査では、ベースラインからの統計学的に有意な変化又は臨床的に問題のある変化はいずれも認められなかった。

臨床検査値の異常は観察されず、臨床的な関心から臨床検査が繰り返し行われた被験者はいなかった。

2.7.6.41.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

最終来院時のバイタルサインパラメータでは、ベースラインからの統計学的に有意な変化又は臨床的に問題のある変化はいずれも認められなかった。

心電図

いずれの被験者でも、心電図異常又は問題が疑われるベースラインからの変化は認められなかった。

身体的検査

いずれの被験者でも、身体的検査で異常又はベースラインからの変化は認められなかった。

ESS

ESS 検査では、ESS 合計スコア及び単一項目の評価において統計学的に有意な変化はなく、safinamide 投与が日中の眠気を増加することは示唆されなかった。

2.7.6.41.5 薬力学及び薬物動態

本試験で safinamide 100 mg/日を約 2 週間投与した後の MAO-B 活性の平均低下率は 95%であり、MAO-B 活性のベースライン値が最も高い被験者でも同程度の阻害が観察された。

MAO-B 活性の低下率と IRLS-10 反応の間に相関関係は認められなかった。

Safinamide 最終投与約 12 時間後の平均血中濃度（標準偏差）は 833.92（421.70）ng/mL であった。被験者間のばらつきは、最終投与と採血の時間差及び体重の差によって部分的に説明できる。本試験での safinamide の血中濃度は、過去に報告された同様の投与量で反復投与後の濃度と同程度であった。Safinamide 血中濃度は体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴って上昇する傾向がみられた。

MAO-B 活性の低下率と safinamide の血中濃度との間に有意な相関関係を認め、safinamide の最大濃度で最大の効果（MAO-B 活性の最大低下率）を示した。

本試験のデータから、過去の他の試験で示された safinamide の抗 MAO-B 活性が確認された。

2.7.6.41.6 まとめ

本試験は少人数の RLS 患者を対象とした 2 週間の非盲検試験であり、safinamide 100 mg/日投与で良好な忍容性及び安全性プロファイルが確認された。また、多数の有効性評価項目で有意な改善がみられ、RLS 治療の有効性に関する有望な予備的エビデンスが得られた。薬物動態学及び薬力学的評価の結果は、過去の試験の結果と類似していた。本試験の結果は、より大きいサンプルの RLS 患者を対象とした、長期間の二重盲検プラセボ対照試験による safinamide の更なる評価が必要であることを示唆する。

2.7.6.41.7 付録

該当なし

2.7.6.42 28849 試験（5.3.5.4-05）（参考資料）

治験の標題	Open-label escalating dose study using ^{123}I β-CIT single photon emission computerized tomography (SPECT) to evaluate dopamine and serotonin transporter occupancy by safinamide in Parkinson's disease patients
治験依頼者	Merck KGaA
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：米国
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～ [redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.42.1 試験の概要

目的

外国人パーキンソン病患者を対象として、用量漸増法により safinamide 100、200 及び 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの脳内ドパミントランスポーターの占有率を評価する。

治験デザイン

単施設、非盲検試験

本試験はスクリーニング期（4 週間）、投与期（6 週間）、漸減期（1 週間）及び後観察期（4 週間）の計 15 週間で構成された。

安定した用量のドパミンアゴニスト及びレボドパ（又はそのいずれか）を服用中のパーキンソン病患者を対象に、6 週間かけて safinamide 100、200 及び 300 mg を漸増投与し、その後 1 週間かけて safinamide を漸減した。

Visit 1 で被験者の適格性を評価した。Visit 2（Visit 1 の 30 日以内）でベースライン評価を実施し、その翌日より治験薬の投与を開始した。6 週間の投与期の間、10～14 日間の間隔で Visit 3～5 を実施し、評価及び用量の漸増を行った。Visit 5 の後に 1 週間かけて用量を漸減し、4 週間の後観察期を経て Visit 6 で最終の安全性評価を実施した。

本試験では、当初 12 名の被験者を組入れ予定であったが、治験依頼者が safinamide の開発中止を決定したため、5 名登録後に試験が中止された。本決定は safinamide の安全性又は有効性に関連するものではなかった。

したがって本項では、治験デザイン、評価項目、及び safinamide が投与された 5 名における安全性の結果を示した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

40 歳から 80 歳の Hoehn & Yahr 重症度分類 1～3 度のパーキンソン病患者（男性及び女性）で、安定した用量のドパミンアゴニスト及びレボドパ（又はそのいずれか）を服薬している患者

目標被験者数

12 名

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

本試験では、safinamide 50 mg 錠を用いて各投与日の朝（食後又は空腹時）に safinamide を 1 日 1 回経口投与した。

Visit 2 の翌日から safinamide の投与を開始し、6 週間（Visit 2～5）かけて safinamide 100、200 及び 300 mg を漸増投与した。Visit 5 の後に 7 日間かけて safinamide の投与量を漸減した。

評価項目

薬力学的評価項目：

ベースライン、Visit 3、4 及び 5 の定常状態（safinamide の各用量（100、200 及び 300 mg）の 1 日 1 回反復投与の最終時点）に放射性リガンド ^{123}I β-CIT を用いた単一光子放射断層撮影（single photon emission computed tomography; SPECT）を実施し、線条体におけるドパミントランスポーターの占有率のベースラインからの変化率（%）、並びに脳幹におけるセロトニントランスポーターの占有率のベースラインからの変化率（%）を評価することとした。なお、本試験は早期に中止されたため、薬力学的評価は実施しなかった。

薬物動態評価項目：

Visits 3、4 及び 5 の ^{123}I β-CIT SPECT 実施前及び実施後に safinamide 定量のために血液検体を採取した。各被験者の safinamide の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを過去の試験で構築した safinamide の母集団薬物動態モデルを用いて、混合効果母集団薬物動態モデル解析法で算出することとした。さらに、受容体占有率に対する safinamide の作用を記述する目的で、薬物動態と薬力学の関係性をモデル化するために、その薬物動態パラメータを用いた。

なお、本試験は早期に中止されたため、薬物動態の評価は実施しなかった。

有効性評価項目：

定常状態（safinamide の各用量（100、200 及び 300 mg）の 1 日 1 回反復投与の最終時点）における Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part III のベースラインからの変化量を指標とし、運動機能に対する safinamide の効果を評価することとした。なお、本試験は早期に中止されたため、有効性の評価は実施しなかった。

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、神経学的検査（UPDRS 及び Hoehn & Yahr の評価を含む）、皮膚科学的検査、眼科学的検査

統計手法

解析対象集団：

治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

安全性：

有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、被験者ごとに有害事象名、程度（軽度、中等度、重度）及び治験薬との因果関係を一覧表に示した。

有害事象は、以下のように定義した。

(1) ベースライン時には発現しておらず、治験薬投与後に発現した事象

(2) ベースライン時に発現しており、治験薬投与後に悪化した事象

臨床検査値、バイタルサイン測定値に関するデータを一覧表に示した。

2.7.6.42.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.42.2.1 被験者の内訳

本試験には 5 名が組み入れられ、4 名が試験を完遂した。残る 1 名（被験者番号：[redacted]）は、safinamide 200 mg への漸増後、コンプライアンス不良のため治験担当医師の判断で試験を中止した。

治験薬の投与を受けた 5 名を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.42.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.42-1 に示した。

表 2.7.6.42-1 被験者背景（安全性解析対象集団）

Site-Subject Number	Sex	Date of Birth	Age (Years)	Race	Ethnicity	Date of Informed Consent	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m2)
[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]	White	Non Hispanic/Non Latin American	[redacted]	[redacted]	[redacted]	26.6
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	White	Non Hispanic/Non Latin American	[redacted]	[redacted]	[redacted]	28.0
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	White	Non Hispanic/Non Latin American	[redacted]	[redacted]	[redacted]	25.8
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	White	Non Hispanic/Non Latin American	[redacted]	[redacted]	[redacted]	29.4
[redacted]	Male	[redacted]	[redacted]	White	Non Hispanic/Non	[redacted]	[redacted]	[redacted]	25.8

Source: CSR Listing 6.4.1

2.7.6.42.3 薬力学の評価

本試験は早期に中止されたため、薬力学的評価は実施しなかった。

2.7.6.42.4 薬物動態の評価

本試験は早期に中止されたため、薬物動態の評価は実施しなかった。

2.7.6.42.5 有効性の評価

本試験は早期に中止されたため、有効性の評価は実施しなかった。

2.7.6.42.6 安全性の評価

2.7.6.42.6.1 有害事象

治験薬の投与を 1 回以上受けた 5 名を対象に安全性を評価した。収集した有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. [redacted] を用いて器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

治験薬との因果関係は、「関連なし（unrelated）」、「関連あり（related）」の 2 段階で評価された。

有害事象の概要を表 2.7.6.42-2 に示した。

表 2.7.6.42-2 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全体
安全性解析対象被験者数	5
有害事象発現被験者数（%）	4 (80.0)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数（%）	4 (80.0)
死亡被験者数（%）	0
重篤な有害事象発現被験者数（%）	0
重度の有害事象発現被験者数（%）	0
有害事象による中止被験者数（%）	0

Source: CSR Listing 6.4.8, section 5.2.1

発現率(%) = 発現被験者数/安全性評価対象被験者数 × 100

2.7.6.42.6.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象は 4 名に 7 件発現した。器官別大分類が「眼障害」の有害事象が 4 名に 4 件認められ、内訳は視力障害が 3 名に 3 件、流涙増加が 1 名に 1 件であった（全て軽度）。これらの事象はいずれも回復し、治験薬と関連ありと判断された。「眼障害」以外の有害事象は、中等度の関節炎が 1 名に 1 件、軽度の脂漏性角化症及び日光性角化症が 1 名に各 1 件認められた。いずれも処置により回復し、治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.42.6.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.42.6.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.42.6.1.4 有害事象による中止

有害事象により中止した被験者はいなかった。

2.7.6.42.6.2 臨床検査

個々の被験者の臨床検査値に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.42.6.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

血圧、体重、口腔体温、呼吸数及び脈拍に臨床的に意義のある所見はなかった。

心電図

試験終了時の心電図検査の結果、3 名が正常、2 名（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）に異常が認められた。1 名（被験者番号：[redacted]）は、スクリーニング及び Visit 4 の検査で正常であったが、試験終了時に異常（機器の自動解析結果）が認められた。この試験終了時の結果は、治験担当医師により臨床的意義はなく正常と判断された。別の 1 名（被験者番号：[redacted]）は、スクリーニング、Visit 4 及び試験終了時に異常が認められた。本被験者には左室肥大及び高血圧の病歴があった。

皮膚科学的検査

皮膚科学的検査の結果、4 名はスクリーニング及び試験終了時に正常であった。1 名（被験者番号：[redacted]）はスクリーニング（右上腕に桃色の丘疹）及び試験終了時（脂漏性角化症、日光性角化症）のいずれの時点でも異常が認められた。試験終了時に認められた脂漏性角化症及び日光性角化症は、いずれも軽度の有害事象として報告され、治験薬と関連なしと判断された。いずれも処置により回復した。

眼科学的検査

被験者が 5 名と少数であったため、眼科学的検査に関する意義のある解釈はできなかった。

神経学的検査

被験者が 5 名と少数であったため、神経学的検査に関する意義のある解釈はできなかった。

2.7.6.42.7 まとめ

本試験で発現した有害事象は全て軽度又は中等度であり、いずれも試験終了時までに回復した。器官別大分類が「眼障害」の有害事象が 4 名に 4 件（全て軽度）認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。また、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

本試験で 5 名に safinamide を 1 回以上投与した結果、300 mg までの用量の safinamide 1 日 1 回投与に新たな安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.42.8 付録

該当なし

2.7.6.43 EMR-023 試験（5.3.5.4-06）（参考資料）

治験の標題	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias
治験依頼者	Merck Serono S.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 8 名
実施医療機関	全 9 施設 実施国：オーストリア、カナダ、フランス、ドイツ、南アフリカ
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 IIa 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.43.1 試験の概要

目的

Safinamide（最大 300 mg/日）により、パーキンソン病患者におけるレボドパ誘発性ジスキネジアが減弱するかどうかを検討する。

主要目的

ベースライン以降の全ての評価時点について、Unified Dyskinesia Rating Score（UDysRS）のベースラインからの最大減少量を評価する。

副次目的

- レボドパ誘発性ジスキネジアを有する後期パーキンソン病患者に対して、safinamide 投与の抗ジスキネジア活性への影響を探索的に検討し、運動症状の日内変動、運動機能、日常生活動作のベースラインからの変化及び全身の臨床状態の変化を評価する。
- レボドパ誘発性ジスキネジアを有する後期パーキンソン病患者に対する safinamide の安全性及び忍容性を検討する。Safinamide 100～300 mg/日の経口投与（1 日 1 回、朝食時に投与）の安全性は、有害事象の発現率、臨床的に意義のある臨床検査値の変化、心電図所見、バイタルサイン、眼科学的検査及び皮膚科学的検査に基づき、プラセボとの比較により評価した。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

約 2 週間(± 3 日間)のスクリーニング期間後､Day 1(Visit 2)より 1 日 1 回朝食時に safinamide 100 mg 又はプラセボの投与を開始し、Day 9、Day 12、Day 23 及び Day 26 に safinamide の投与量（プラセボの場合は投与する錠剤の数）をそれぞれ 150、200、250 及び 300 mg に漸増した。投与期間中、忍容性を考慮した safinamide の減量は可能であった。Day 66（Visit 7）に有効性及び安全性の最終評価を実施し、Day 67～72 の期間で safinamide を 250 mg（2 日間）、200 mg（2 日間）、150 mg（2 日間）及び 100 mg（1 日間）に漸減した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnosis Criteria に基づき特発性パーキンソン病と診断された 30 歳以上の男性及び女性患者で、レボドパの投与を受けており、レボドパ誘発性の peak dose ジスキネジアを有すると考えられる者

目標被験者数

24 名（safinamide 群 16 名、プラセボ群 8 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]
Safinamide プラセボ錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

治験薬は 1 日 1 回、朝食時に経口投与した。

Safinamide 群の被験者は Day 1 に safinamide 100 mg（2 錠）の投与を開始し、Day 9 に 150 mg（3 錠）、Day 12 に 200 mg（4 錠）、Day 23 に 250 mg（5 錠）、Day 26 に 300 mg（6 錠）と漸増し、Day 66 まで投与を継続した。また、Day 67～72 の期間で、250 mg（2 日間）、200 mg（2 日間）、150 mg（2 日間）及び 100 mg（1 日間）に漸減した。

プラセボ群の被験者には、safinamide 群の被験者と同数のプラセボ錠を投与した。

投与期間

73 日間（7 日間の漸減期間を含む）

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- UDysRS

副次評価項目

- Hauser Subject Diary（全被験者）：1 日のうち 18 時間（6:00～24:00）を 30 分刻みで、「睡眠時間」、「off 時」、「on 時（ジスキネジアなし）」、「on 時（ジスキネジアはあるが生活に支障はない）」、「on 時（ジスキネジアのため生活に支障がある）」に分類した。
- Movement Disorder Society Sponsored revised Unified Parkinson's Disease Rating Scale（MDS-UPDRS）
- Parkinson Disease Dyskinesia Scale-26 items（PDYS-26）
- Clinical Global Impression-Severity of Illness（CGI-S）及び CGI-Change（CGI-C）
- Patient Global Impression-Severity of Illness（PGI-S）及び PGI-Change（PGI-C）

薬物動態評価項目：

血漿中 safinamide 濃度

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、眼科学的検査、皮膚科学的検査、神経学的検査、身体的検査

統計手法

解析対象集団：

- Intent-to-Treat（ITT）集団：safinamide 群又はプラセボ群のいずれかに割り付けられたすべての被験者

- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱なく 66 日間の投与を完了したすべての被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬（safinamide 又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者

有効性の解析には ITT 集団を、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。PP 集団は有効性の支持的な解析に用いた。

有効性：

主要解析

有効性の主要評価項目は、ベースライン以降の各評価時点（Day 8、22、36 及び 66）での UDysRS 総スコアのベースラインからの最大減少量であり、投与群ごとに要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。また、投与群を固定効果、ベースラインの UDysRS 総スコアを共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）を実施した。投与群間（safinamide 群対プラセボ群）の差の最小二乗平均値及び 95%信頼区間を ANCOVA より算出した。また、投与群とベースラインの交互作用を確認し、10%有意水準で統計学的に有意であった場合、ベースラインの四分位値に基づいた部分集団解析を探索的に行った。更に、投与群及び評価時点（Day 8、22、36 及び 66）ごとに、各被験者の UDysRS 総スコアの減少が最大となるまでの期間について被験者数及び割合で要約した。

副次解析

有効性の副次評価項目は、UDysRS 総スコア及びサブスコア、MDS-UPDRS 総スコア及びサブスコア、Hauser Subject Diary、PDYS-26、CGI 及び PGI であり、要約統計量を用いて投与群及び評価時点ごとに要約した。また、各評価には反復測定の ANCOVA モデルを用いた。
なお、すべての解析は探索的に実施した。

薬物動態：

Safinamide 濃度を投与群及び評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。

安全性：

安全性評価項目を投与群及び評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。

計画書の重要な改訂

本試験では、治験実施計画書を 7 回改訂した。1 回目の改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、除外基準を改訂し、肝疾患を有する患者（アルコール若しくは物質乱用者、又は肝毒性のある薬剤の使用者を含む）の組入れを不可とした。2 回目の改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、除外基準を改訂し、アマンタジンのウォッシュアウト期間を 8 週間から 4 週間に短縮した。3 回目の改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）はカナダ保健省の要請に基づき行われ、カナダの施設のみに適用された。この改訂では、肝機能検査値に関する除外基準を改訂した。4～7 回目の改訂は、いずれも試験の結果に影響を及ぼすものではなかった。

2.7.6.43.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.43.2.1 被験者の内訳

被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.43-1 に示した。

本試験では 44 名がスクリーニングを受け、26 名が無作為化された。無作為化された被験者の国別の内訳は、ドイツ 11 名（42%）、カナダ 6 名（23%）、南アフリカ 4 名（15%）、フランス 3 名（12%）及びオーストリア 2 名（8%）であった。

無作為化された 26 名のうち、22 名が投与を完了した。3 名が試験を中止し、その内訳は safinamide 群が 2 名（中止理由はいずれも「その他」）及びプラセボ群が 1 名（中止理由は治験実施計画書からの逸脱）であった。中止時期は、safinamide 群の各 1 名が Visit 3（Day 8）まで、Visit 4（Day 22）まで、及び Visit 5（Day 36）まで、プラセボ群の 1 名が Visit 4（Day 22）までであった。

表 2.7.6.43-1 被験者及び中止理由の内訳

Characteristic	Safinamide (n=20) n (%)	Placebo (n=6) n (%)	Total (n=26) n (%)
Subjects who were randomized (ITT)	20 (100.0)	6 (100.0)	26 (100.0)
Treated Subjects with a subsequent safety assessment (safety population)	20 (100.0)	6 (100.0)	26 (100.0)
Subjects who completed the treatment(a) (per protocol population)	17 (85.0)	5 (83.3)	22 (84.6)
Subjects who completed the trial(b)	18 (90.0)	5 (83.3)	23 (88.5)
Subjects who discontinued from treatment	3 (15.0)	1 (16.7)	4 (15.4)
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Protocol violation	0	1 (16.7)	1 (3.8)
Lack of efficacy	0	0	0
Death	0	0	0
Other	3 (15.0)	0	3 (11.5)
Subjects who discontinued from trial	2 (10.0)	1 (16.7)	3 (11.5)
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Protocol violation	0	1 (16.7)	1 (3.8)
Death	0	0	0
Other	2 (10.0)	0	2 (7.7)

Source: CSR Table 7
(a) Completed treatment is defined as having completed the 66 days treatment period without a major protocol deviation.
(b) Completed the trial is defined as having completed the EoS (V8) follow-up visit.
The percentage for each reason for discontinuation is calculated relative to the number of ITT subjects.

2.7.6.43.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

ITT 集団における被験者背景を表 2.7.6.43-2 に、被験者の疾患背景を表 2.7.6.43-3 に示した。

表 2.7.6.43-2 被験者背景（ITT 集団）

Characteristic	Statistics	Safinamide (n=20)	Placebo (n=6)	Total (n=26)	p-value
Age (yr)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.263
	Mean ±SD	63.0 ±7.9	67.2 ±7.3	64.0 ±7.9	
	Median	64.0	68.5	65.0	
	Min; Max	46; 77	55; 75	46; 77	
Sex, n (%)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.481
Male		10 (50.0)	4 (66.7)	14 (53.8)	
Female		10 (50.0)	2 (33.3)	12 (46.2)	
Race, n (%)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	
American Indian or Alaskan Native		0	0	0	
Black or African American		0	0	0	
White		20 (100.0)	6 (100.0)	26 (100.0)	
Asian		0	0	0	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0	0	0	
Height (cm)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.227
	Mean ±SD	171.4 ±10.5	165.7 ±6.8	170.0 ±9.9	
	Median	171.0	165.5	169.0	
	Min; Max	152; 196	155; 176	152; 196	
Weight (kg)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.798
	Mean ±SD	75.39 ±15.29	77.12 ±9.99	75.79 ±14.07	
	Median	76.90	79.70	78.70	
	Min; Max	45.0; 106.0	58.0; 86.9	45.0; 106.0	
BMI (kg/m2)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.206
	Mean ±SD	25.59 ±4.33	28.16 ±3.94	26.19 ±4.31	
	Median	25.64	29.13	26.01	
	Min; Max	17.8; 35.8	21.6; 31.8	17.8; 35.8	
Ever Smoked, n (%)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.327
No		17 (85.0)	4 (66.7)	21 (80.8)	
Yes		3 (15.0)	2 (33.3)	5 (19.2)	
Current smoker					
No		2 (10.0)	2 (33.3)	4 (15.4)	
Yes		1 (5.0)	0	1 (3.8)	
L-dopa Daily Dose (mg)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.485
	Mean ±SD	729.00 ±427.00	870.07 ±427.54	761.55 ±422.85	
	Median	600.00	800.00	650.00	
	Min; Max	47.3; 1600.0	400.0; 1500.0	47.3; 1600.0	
L-dopa Equivalent Daily Dose (mg)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.709
	Mean ±SD	748.91 ±471.32	826.44 ±300.30	766.80 ±433.56	
	Median	604.08	914.25	704.13	
	Min; Max	134.1; 2012.0	420.3; 1126.0	134.1; 2012.0	
MoCA	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.408
	Mean ±SD	26.8 ±2.1	26.0 ±0.9	26.6 ±1.9	
	Median	26.5	26.0	26.0	
	Min; Max	23; 30	25; 27	23; 30	
UDysRS Part I	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.906
	Mean ±SD	20.1 ±6.7	19.7 ±7.6	20.0 ±6.7	
	Median	19.5	20.5	20.0	
	Min; Max	7; 31	8; 31	7; 31	
UDysRS Part II	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.696
	Mean ±SD	5.7 ±5.0	4.8 ±3.6	5.5 ±4.6	
	Median	4.5	4.0	4.0	
	Min; Max	0; 14	0; 10	0; 14	
UDysRS Part III	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.236
	Mean ±SD	11.6 ±6.2	14.8 ±3.5	12.3 ±5.8	
	Median	10.5	15.0	11.5	
	Min; Max	4; 25	10; 19	4; 25	
UDysRS Part IV	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.105
	Mean ±SD	5.9 ±2.0	7.3 ±1.4	6.2 ±2.0	
	Median	5.0	7.0	6.0	
	Min; Max	3; 10	6; 9	3; 10	
UDysRS Parts I - II	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.780
	Mean ±SD	25.75 ±9.63	24.50 ±9.05	25.46 ±9.33	
	Median	25.00	24.50	25.00	
	Min; Max	11.0; 43.0	11.0; 35.0	11.0; 43.0	

表 2.7.6.43-2 被験者背景（ITT 集団）（続き）

Characteristic	Statistics	Safinamide (n=20)	Placebo (n=6)	Total (n=26)	p-value
UDysRS Parts III - IV	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.165
	Mean ±SD	17.45 ±7.63	22.17 ±4.36	18.54 ±7.22	
	Median	16.50	22.50	17.00	
	Min; Max	8.0; 34.0	16.0; 28.0	8.0; 34.0	
UDysRS Total Parts I - IV	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.552
	Mean ±SD	43.20 ±12.74	46.67 ±10.65	44.00 ±12.18	
	Median	43.00	46.00	43.50	
	Min; Max	24.0; 68.0	32.0; 60.0	24.0; 68.0	
Hoehn and Yahr Staging	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.940
	Mean ±SD	2.4 ±0.5	2.3 ±0.5	2.3 ±0.5	
	Median	2.0	2.0	2.0	
	Min; Max	2; 3	2; 3	2; 3	
MDS-UPDRS Section I	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.747
	Mean ±SD	10.5 ±4.9	11.2 ±3.9	10.6 ±4.6	
	Median	11.5	12.5	12.0	
	Min; Max	2; 18	5; 15	2; 18	
MDS-UPDRS Section II	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.164
	Mean ±SD	13.2 ±6.2	18.3 ±11.6	14.4 ±7.8	
	Median	11.0	19.5	11.5	
	Min; Max	6; 28	2; 36	2; 36	
MDS-UPDRS Section III	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.111
	Mean ±SD	20.0 ±10.3	27.5 ±7.3	21.7 ±10.1	
	Median	19.0	29.0	22.0	
	Min; Max	3; 41	14; 34	3; 41	
MDS-UPDRS Section IV	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.795
	Mean ±SD	11.0 ±3.3	10.5 ±4.8	10.8 ±3.6	
	Median	11.0	12.5	11.5	
	Min; Max	4; 16	1; 14	1; 16	
MDS-UPDRS Sections I - IV	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.158
	Mean ±SD	54.8 ±18.1	67.5 ±20.9	57.7 ±19.1	
	Median	51.5	72.0	52.5	
	Min; Max	28; 94	37; 93	28; 94	
PDYS-26	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.477
	Mean ±SD	36.6 ±16.7	42.8 ±24.9	38.0 ±18.5	
	Median	37.5	45.5	39.0	
	Min; Max	8; 64	12; 70	8; 70	
CGI	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)	0.554
	Mean ±SD	4.3 ±1.0	4.5 ±0.5	4.3 ±0.9	
	Median	4.0	4.5	4.0	
	Min; Max	2; 6	4; 5	2; 6	

Source: CSR Table 8
All percentages are calculated based on total number of ITT population in each treatment group.
p-values for treatment comparison were derived from one-way ANOVA with treatment as the fixed effect factor for the continuous variables and were derived from Fisher's exact test for the categorical variables.

表 2.7.6.43-3 被験者の疾患背景（ITT 集団）

Parkinson's Disease Characteristic	Statistics	Safinamide (n=20)	Placebo (n=6)	Total (n=26)
Duration of Parkinson's Disease(a)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)
	Mean ±SD	11.0 ±4.8	12.2 ±7.2	11.2 ±5.3
	Median	9.7	12.0	10.2
	Min; Max	5; 23	2; 24	2; 24
Disease symptoms present, n (%)	n (missing)	20 (0)	6 (0)	26 (0)
Dyskinesia		20 (100.0)	6 (100.0)	26 (100.0)
Bradykinesia		19 (95.0)	6 (100.0)	25 (96.2)
Rigidity		19 (95.0)	6 (100.0)	25 (96.2)
Motor Fluctuation		17 (85.0)	6 (100.0)	23 (88.5)
Gait Abnormalities		17 (85.0)	5 (83.3)	22 (84.6)
Handwriting Impairment		15 (75.0)	6 (100.0)	21 (80.8)
Tremor		16 (80.0)	3 (50.0)	19 (73.1)
Balance Impairment		10 (50.0)	3 (50.0)	13 (50.0)
Postural Instability		7 (35.0)	3 (50.0)	10 (38.5)

Source: CSR Table 9

(a) Duration of Parkinson's Disease = [(Informed consent date - PD diagnosis date) + 1]/365.25 (rounded to nearest year).

Percentages are calculated based on total number of ITT population in each treatment group.

2.7.6.43.2.3 治験薬への曝露

治験薬の平均総曝露量（標準偏差）は、safinamide 群が 13727.5（5801.4）mg、プラセボ群が safinamide 換算量で 12691.7（7538.7）mg であった。平均曝露期間は、safinamide 群が 64.3（20.3）日、プラセボ群が 65.0（30.3）日であった。

2.7.6.43.3 有効性の評価

2.7.6.43.3.1 主要評価項目

ITT 集団における投与群ごとの UDysRS 総スコアの最大減少量、減少が最大になるまでの期間、UDysRS I＋II スコアの最大減少量、UDysRS III＋IV スコアの最大減少量を表 2.7.6.43-4 に示した。

- UDysRS 総スコア、UDysRS I＋II スコア及び UDysRS III＋IV スコアは、safinamide 群及びプラセボ群のいずれでも減少した。
- UDysRS 総スコアの最大減少量について、safinamide 群及びプラセボ群の差の最小二乗平均値（標準誤差）は-0.12（5.83）であり、統計学的な有意差はなかった（p＝0.983）。
- Safinamide 群での UDysRS 総スコアの減少が最大となるまでの期間は、Day 22 までが 45%、Day 36 までが 30%、Day 66 までが 20%であった。
- プラセボ群での UDysRS 総スコアの減少が最大となるまでの期間は、Day 36 までが 50%、Day 66 までが 50%であった。
- UDysRS I＋II スコアの最大減少量について、safinamide 群及びプラセボ群の差の最小二乗平均値（標準誤差）は-2.97（3.65）であり、統計学的な有意差はなかった（p＝0.423）。
- UDysRS III＋IV スコアの最大減少量について、safinamide 群及びプラセボ群の差の最小二乗平均値（標準誤差）は 2.81（3.11）であり、統計学的な有意差はなかった（p＝0.375）。

表 2.7.6.43-4 UDysRS の最大減少量の要約（ANCOVA）（ITT 集団）

Characteristic	Statistics	Safinamide (n=20)	Placebo (n=6)
Maximum Reduction in Total UDysRS	n (missing)	20 (0)	6 (0)
	Mean ±SD	-12.85 ±12.59	-13.83 ±13.50
	Median	-11.00	-7.00
	Min; Max	-43.0; 3.0	-33.0; -2.0
	LS Mean (SE)	-13.11 (2.78)	-12.98 (5.10)
	LS Diff vs Placebo (SE)	-0.12 (5.83)	
	95% CI of LS Diff	(-12.18, 11.93)	
	p-value vs Placebo	0.983	
First time to reach the maximum reduction, n (%)	Visit 3/Day 8	4 (20.0)	1 (16.7)
	Visit 4/Day 22	5 (25.0)	1 (16.7)
	Visit 5/Day 36	6 (30.0)	1 (16.7)
	Visit 7/Day 66	4 (20.0)	3 (50.0)
Maximum Reduction in UDysRS I+II	n (missing)	20 (0)	6 (0)
	Mean ±SD	-9.48 ±8.98	-6.00 ±6.90
	Median	-8.84	-6.50
	Min; Max	-28.0; 2.0	-16.0; 3.0
	LS Mean (SE)	-9.37 (1.75)	-6.39 (3.20)
	LS Diff vs Placebo (SE)	-2.97 (3.65)	
	95% CI of LS Diff	(-10.52, 4.57)	
	p-value vs Placebo	0.423	
Maximum Reduction in UDysRS III+IV	n (missing)	20 (0)	6 (0)
	Mean ±SD	-4.68 ±6.30	-9.00 ±7.92
	Median	-5.00	-8.00
	Min; Max	-16.0; 5.0	-19.0; 0.0
	LS Mean (SE)	-5.03 (1.45)	-7.84 (2.70)
	LS Diff vs Placebo (SE)	2.81 (3.11)	
	95% CI of LS Diff	(-3.62, 9.24)	
	p-value vs Placebo	0.375	

Source: CSR Table 11
Baseline: Visit 2 or last non-missing value before taking the study medication.
Maximum reduction in UDysRS is derived as the maximum change in total UDysRS score from baseline to all post-baseline visits (Visits 3, 4, 5, and 7).
Parametric ANCOVA model includes fixed effects for treatment and baseline value as a covariate.
The p-values, LS means, and confidence intervals were calculated from the ANCOVA model.

2.7.6.43.4 薬物動態の評価

各被験者における評価時点ごとの safinamide 投与前の血漿中 safinamide 濃度は、投与量の増加に従い上昇した。最初の増量前の Visit 3（Day 8）では safinamide 100 mg 投与の定常状態であり、投与前の血漿中濃度の平均値（標準偏差）は 1026.23（471.91）ng/mL、範囲は 460.7～2082.5 ng/mL であった（n = 18）。Visit 5（Day 36）及び Visit 7（Day 66）の safinamide 投与量は最大の 300 mg であり、投与前の血漿中濃度の範囲は、Visit 5 が 1155.6～3942.9 ng/mL 及び Visit 6 が 1888.7～4039.4 ng/mL であった。

評価時点をとおしての血漿中 safinamide 濃度は過去のデータと一致していた。

2.7.6.43.5 安全性の評価

2.7.6.43.5.1 有害事象

有害事象は、MedDRA Ver. [redacted] を用いてコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

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

有害事象の概要を表 2.7.6.43-5 に示した。

表 2.7.6.43-5 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category	Safinamide Subjects (n=20) Subjects n (%)	Safinamide Subjects (n=20) Events n (%)	Placebo Subjects (n=6) Subjects n (%)	Placebo Subjects (n=6) Events n (%)	Total Subjects (n=26) Subjects n (%)	Total Subjects (n=26) Events n (%)	p-value
Subjects with events and total events	15 (75.0)	51 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)	21 (80.8)	70 (100.0)	0.298
Pre-treatment adverse event	2 (10.0)	3 (5.9)	1 (16.7)	1 (5.3)	3 (11.5)	4 (5.7)	1.000
Treatment-emergent adverse event	14 (70.0)	48 (94.1)	6 (100.0)	18 (94.7)	20 (76.9)	66 (94.3)	0.280
Drug-related treatment-emergent adverse event	10 (50.0)	26 (51.0)	3 (50.0)	9 (47.4)	13 (50.0)	35 (50.0)	1.000
Serious treatment-emergent adverse event	4 (20.0)	4 (7.8)	0	0	4 (15.4)	4 (5.7)	0.542
Serious drug-related treatment-emergent adverse event	1 (5.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.8)	1 (1.4)	1.000
Treatment-emergent adverse event leading to death	0	0	0	0	0	0	
Treatment-emergent adverse event leading to premature discontinuation	0	0	0	0	0	0	

Source: CSR Table 22
Subjects are only counted once within each category and treatment group.
Treatment-emergent adverse event is defined as all adverse events reported on or after first dose of study drug or adverse event which started before administration of study medication, but worsened after first administration of study drug.
Drug-related treatment-emergent adverse events are all adverse events where the relationship to study drug is indicated as 'Probable', 'Possible' or missing.
p-value is based on Fisher's Exact test for comparison of safinamide vs placebo in subject percentage.

2.7.6.43.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.43-7 に、程度別有害事象の要約を表 2.7.6.43-8 に、因果関係別有害事象の要約を表 2.7.6.43-9 に示した。

2.7.6.43.5.1.2 死亡

本試験では死亡は認められなかった。

2.7.6.43.5.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.43-6 に示した。

表 2.7.6.43-6 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
safinamide 群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	黄斑浮腫	関連あるかもしれない	重度	入院、薬物治療	回復したが後遺症あり	109	24
	[redacted]	白人	女性	[redacted]	潰瘍性大腸炎	関連なし	軽度	入院、薬物治療	未回復	不明	-
	[redacted]	白人	女性	[redacted]	肋骨骨折	多分関連なし	中等度	入院、呼吸訓練、薬物治療	回復	21	不明
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	湿疹	関連なし	重度	なし	回復	78	69

Source: CSR 15.3.4
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.43.5.1.4 有害事象による中止

本試験では有害事象による中止は認められなかった。

2.7.6.43.5.2 臨床検査

以下の項目を測定した。

- 血液学的検査：Ht、Hb、RBC、WBC、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、好中球、白血球百分率、PLT
- 血液生化学的検査：Na、K、Cl、重炭酸塩、Ca、GLU、BUN、CRE、ビリルビン、TG、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、コレステロール、高比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白、超低比重リポ蛋白、CK
- 尿検査：pH、尿比重、尿蛋白、尿糖、ケトン体

1) 血液学的検査

Safinamide 群又はプラセボ群のいずれでも、ベースライン以降の血液学的検査の異常値（高値及び低値）が治験責任医師により臨床的に意義があると判断されたものはなかった。

2) 血液生化学的検査

Safinamide 群でのベースライン以降の血液生化学的検査の異常値（高値及び低値）のうち、治験責任医師により臨床的に意義があると判断されたものは、CRE 高値の 1 名（ベースライン値は正常）及び CK 高値の 3 名（ベースライン値は正常が 1 名、臨床的に意義のない高値が 1 名、及び臨床的に意義のある高値が 1 名）のみであった。プラセボ群でのベースライン以降の血液生化学的検査の異常値（高値及び低値）のうち、治験責任医師により臨床的に意義があると判断されたものはなかった。

3) 尿検査

Safinamide 群及びプラセボ群のいずれでも、「正常」から「高値」又は「低値」への変動が 2 名以上に発現した尿検査項目はなく、ベースライン以降の異常値（高値及び低値）が治験責任医師により臨床的に意義があると判断されたものはなかった。

2.7.6.43.5.3 その他の安全性項目

2.7.6.43.5.3.1 バイタルサイン

Safinamide 群及びプラセボ群のいずれでも、正常範囲外のバイタルサインはほとんど認められなかった。発現頻度の高かった正常範囲外のバイタルサインは、1 分間の立位後及び 3 分間の立位後の起立性低血圧であった。Safinamide 群に認められた臨床的に意義のあるバイタルサインの異常値は、2 名（10%）に発現した起立性低血圧であり、Day 22（1 分間立位後の評価）及び Day 36（3 分間立位後の評価）に認められた。また、Day 66 に臨床的に意義のある体重の変化が 2 名（10%）に発現した。そのほかに、いずれかの群で 2 名以上に認められた臨床的に意義のある異常値はなかった。

測定時期ごとのバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量は投与群間で大きな差がなかった。

2.7.6.43.5.3.2 心電図

解析対象となった被験者が少なかったものの、心電図異常値は低頻度かつ散発的であり、safinamide 群及びプラセボ群ともに発現に一定の傾向は認められなかった。

2.7.6.43.5.3.3 眼科学的検査

全般的な眼科症状がベースラインと比較して悪化（臨床的な意義を問わず）した被験者の割合は、投与群間で大きな差がなかった。ただし、解析対象となった被験者が少なく、評価不能な被験者が多かったことから、眼科学的検査に関しては結論を出すことはできなかった。

2.7.6.43.5.3.4 皮膚科学的検査

皮膚科学的検査に関して、いずれの群でも異常変動は認められなかった。

2.7.6.43.5.3.5 神経学的検査

神経学的検査の「正常」から「異常」への変動はまれであり、投与群間で同程度であった。Safinamide 群に認められた「正常」から「異常」への変動は、歩行（4 名）、下肢反射（3 名）、下肢緊張、上肢協調及び上肢緊張（各 2 名）、第 7 脳神経、指鼻指試験、下肢協調、上肢反射及び上肢知覚（各 1 名）であった。プラセボ群に認められた正常値から異常値への変動は、歩行、下肢反射、下肢緊張、第 3、4 及び 6 脳神経並びに上肢協調（各 2 名）、第 2 脳神経、指鼻指試験、下肢協調、言語及び上肢緊張（各 1 名）であった。

2.7.6.43.5.3.6 身体的検査

身体的検査に関して、重要な安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.43.6 まとめ

有効性の主要評価項目である UDysRS について、safinamide 群及びプラセボ群のいずれでもベースラインから若干の改善が認められたが、臨床的に意義のある又は統計学的に有意な投与群間の差は認められなかった。血漿中 safinamide 濃度の解析結果は、過去のデータと一致していた。本試験で safinamide 投与に関する新たな重要な安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.43.7 付録

表 2.7.6.43-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 6 n (%)	safinamide 群 N = 20 n (%)
全有害事象	6 (100.0)	14 (70.0)
神経系障害	3 (50.0)	6 (30.0)
ジスキネジー	2 (33.3)	5 (25.0)
無動	1 (16.7)	0
すくみ現象	0	1 (5.0)
筋緊張亢進	1 (16.7)	0
錯感覚	0	1 (5.0)
パーキンソニズム	0	1 (5.0)
胃腸障害	2 (33.3)	4 (20.0)
口内乾燥	1 (16.7)	1 (5.0)
消化不良	1 (16.7)	1 (5.0)
潰瘍性大腸炎	0	1 (5.0)
便秘	0	1 (5.0)
齲歯	0	1 (5.0)
下痢	0	1 (5.0)
嚥下障害	1 (16.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (16.7)	0
流涎過多	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	4 (20.0)
膀胱炎	0	1 (5.0)
眼瞼感染	1 (16.7)	0
胃腸炎	0	1 (5.0)
口腔ヘルペス	0	1 (5.0)
鼻炎	1 (16.7)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (5.0)
尿路感染	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (20.0)
背部痛	0	2 (10.0)
筋痙縮	0	2 (10.0)
関節痛	0	1 (5.0)
関節硬直	0	1 (5.0)
筋骨格硬直	0	1 (5.0)
眼障害	2 (33.3)	2 (10.0)
白内障	1 (16.7)	1 (5.0)
眼乾燥	1 (16.7)	0
黄斑浮腫	0	1 (5.0)
視力障害	1 (16.7)	0
精神障害	1 (16.7)	3 (15.0)
不安	0	2 (10.0)
睡眠障害	0	1 (5.0)
幻覚	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	2 (10.0)
転倒	0	1 (5.0)
肋骨骨折	0	1 (5.0)
熱傷	1 (16.7)	0
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	1 (5.0)
疲労	1 (16.7)	1 (5.0)
臨床検査	0	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (5.0)

表 2.7.6.43-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 6 n (%)	safinamide 群 N = 20 n (%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (5.0)
血中尿素増加	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.0)
皮膚乾燥	0	1 (5.0)
湿疹	0	1 (5.0)
過角化	0	1 (5.0)
発疹	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.0)
咳嗽	0	1 (5.0)
血管障害	0	1 (5.0)
起立性低血圧	0	1 (5.0)

Source: CSR 15.3.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.43-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 6			safinamide 群 N = 20		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	5 (83.3)	4 (66.7)	0	12 (60.0)	10 (50.0)	3 (15.0)
神経系障害	0	3 (50.0)	0	6 (30.0)	2 (10.0)	0
ジスキネジー	0	2 (33.3)	0	5 (25.0)	1 (5.0)	0
無動	0	1 (16.7)	0	0	0	0
すくみ現象	0	0	0	1 (5.0)	0	0
筋緊張亢進	0	1 (16.7)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (5.0)	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	1 (5.0)	0
胃腸障害	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (15.0)	1 (5.0)	0
口内乾燥	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)	0	0
消化不良	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (5.0)	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (5.0)	0
齲歯	0	0	0	1 (5.0)	0	0
下痢	0	0	0	1 (5.0)	0	0
嚥下障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (16.7)	0	0	0	0
流涎過多	0	1 (16.7)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (15.0)	1 (5.0)	0
膀胱炎	0	0	0	1 (5.0)	0	0
眼瞼感染	1 (16.7)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (5.0)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (5.0)	0	0
鼻炎	0	1 (16.7)	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	1 (5.0)	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (5.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (10.0)	4 (20.0)	0
背部痛	0	0	0	1 (5.0)	2 (10.0)	0
筋痙縮	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (5.0)	0
関節硬直	0	0	0	0	1 (5.0)	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (5.0)	0

表 2.7.6.43-8 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 6			safinamide 群 N = 20		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
白内障	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (5.0)	0	0
眼乾燥	1 (16.7)	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	0	1 (5.0)
視力障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (16.7)	0	0	0	3 (15.0)	1 (5.0)
不安	0	0	0	0	2 (10.0)	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
幻覚	1 (16.7)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0
転倒	0	0	0	1 (5.0)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (5.0)	0
熱傷	1 (16.7)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	0	0	1 (5.0)	0	0
疲労	1 (16.7)	0	0	1 (5.0)	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (5.0)	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (5.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (5.0)
湿疹	0	0	0	0	0	1 (5.0)
過角化	0	0	0	0	0	1 (5.0)
発疹	0	0	0	1 (5.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (5.0)	0	0
咳嗽	0	0	0	1 (5.0)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (5.0)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (5.0)	0	0

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

表 2.7.6.43-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 6				safinamide 群 N = 20			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	5 (83.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	8 (40.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	5 (25.0)
神経系障害	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	4 (20.0)	3 (15.0)
ジスキネジー	0	0	2 (33.3)	0	0	0	4 (20.0)	1 (5.0)
無動	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
すくみ現象	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
筋緊張亢進	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
胃腸障害	0	0	2 (33.3)	0	3 (15.0)	0	1 (5.0)	0
口内乾燥	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.0)	0
消化不良	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.0)	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
嚥下障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	0	0	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
眼瞼感染	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
鼻炎	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
背部痛	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	2 (10.0)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0

表 2.7.6.43-9 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 6				safinamide 群 N = 20			
	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり	関連なし	多分関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0
白内障	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
眼乾燥	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
視力障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	1 (5.0)
不安	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)
幻覚	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
転倒	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
熱傷	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
疲労	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
過角化	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0

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

2.7.6.44 EMR-024 試験（5.3.5.4-07）（参考資料）

治験の標題	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group Phase II study to explore the potential beneficial effects of safinamide on cognition in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and cognitive impairment.
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals S.p.A.
治験責任医師名	[redacted] ほか 28 名
実施医療機関	全 29 施設 実施国：米国、カナダ、スペイン、イタリア、ペルー、アルゼンチン、南アフリカ
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.44.1 試験の概要

目的

維持用量のドパミンアゴニストの投与を受けている非認知症の特発性パーキンソン病患者に対し、safinamide 100 mg を 1 日 1 回朝食時に経口投与したときの影響を探索的に検討する。

主要目的

認知機能障害の自覚症状がある非認知症の特発性パーキンソン病患者に対し､維持用量のドパミンアゴニストの併用治療として safinamide 100 mg/日を二重盲検下で 12 週間経口投与したときの認知症状の改善をプラセボ投与と比較し、優越性が認められるかを探索的に検討する。

副次目的

- 維持用量のドパミンアゴニストの併用治療として safinamide 100 mg/日を非盲検下で 12 週間経口投与したときに認知症状が更に改善するかを探索的に検討する。
- 2 種類の認知型（前頭葉-線条体の機能障害及び後頭葉皮質の障害）に対する safinamide の影響を探索的に検討する。
- Safinamide の気分、睡眠及び行動（無気力を含む）の改善に関するデータを収集する。
- パーキンソン病患者に対する safinamide の安全性及び忍容性を更に評価する。

探索的目的

- パーキンソン病患者に対する safinamide の日常生活機能、生活の質及び health-related working status の改善に関するデータを収集する。
- 早期パーキンソン病患者の認知障害に関する遺伝的影響を探索的に検討する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

本試験はスクリーニング期（最大 3 週間）、二重盲検期（12 週間）及び非盲検期（12 週間）及び安全性追跡調査期（4 週間）で構成された。ベースライン時に組入れ基準を満たした被験者を safinamide 群（100 mg/日）又はプラセボ群に割付比 1:1 で無作為に割り付けた。Day 1（ベースライン評価の翌日）に、被験者は自宅での通常のドパミン療法との併用で、二重盲検下での safinamide 又はプラセボの投与を開始した。Week 12（Visit 4）以降、全ての被験者が非盲検下での safinamide の投与を受けた。被験者は Week 24（Visit 5）に非盲検継続（OLE）試験（28850 試験）に登録できることとした。OLE 試験に登録した被験者は、Visit 5 に予定した全ての評価を完了することで本試験を終了した。OLE 試験に登録しなかった被験者は、Visit 5 で治験薬投与を中止し、4 週間の安全性追跡調査期に移行し、Week 28（Visit 6、安全性の追跡調査）に安全性の最終評価を実施した。Week 24

以前に治験薬投与を中止した被験者は、中止後の最初の来院で最終評価を実施し、Visit 6（安全性の追跡調査）で予定された安全性評価も実施した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

パーキンソン病患者

主な選択基準

1) 特発性パーキンソン病と診断された 45～80 歳の男性及び妊娠の可能性がない女性患者
2) Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 度の患者
3) Parkinson's Disease Cognitive Questionnaire の 1 項目以上で認知機能障害が認められ、Montreal Cognitive Assessment の総スコアが 26 以下の患者
4) スクリーニングの 4 週間以前から維持用量のドパミンアゴニスト又はレボドパの投与を受けている患者
5) 同意説明文書の内容を理解し、自分の意志で同意可能な患者

目標被験者数

100 名（各群 50 名）

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]
Safinamide 50 mg プラセボ錠／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

Safinamide 50 mg 錠又はプラセボ錠 2 錠を 1 日 1 回、朝食時に経口投与した。100 mg/日の治験薬投与に忍容性がなかった場合、50 mg/日（1 錠）への減量を可とした。

投与期間

24 週間（二重盲検期 12 週間及び非盲検期 12 週間）

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale（PD-CRS）総スコアのベースラインから最終評価時（Week 12 又は早期中止）までの変化量

副次評価項目

- 最終評価時の Clinical Global Impression-Change in Cognition（CGI-C Cognition）
- Clinical Global Impression-Severity of Cognitive Dysfunctions（CGI-S Cognition）のベースラインから最終評価時までの変化量
- Hamilton Rating Scale of Depression, 17-item Grid version（GRID-HAMD）総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量
- PD-CRS サブスコア（皮質下領域及び皮質領域の 2 項目）のベースラインから最終評価時までの変化量
- PD-CRS 総スコアのベースラインから Week 12 までの変化量

- Movement Disorder Society-sponsored new version of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale（MDS-UPDRS、Part I～IV の 4 項目）のベースラインから最終評価時までの変化量

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、眼科学的検査、身体的検査、神経学的検査、皮膚科学的検査、日中の眠気

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者
- Intent-to-Treat（ITT）集団：safinamide 群又はプラセボ群のいずれかに割り付けられた全ての被験者

有効性の解析には ITT 集団を、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有効性：

主要解析

有効性の主要評価項目では、ベースライン及び Week 12 の PD-CRS 総スコア並びにベースラインから最終評価時までの変化量について、投与群及び評価時点ごとに要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。PD-CRS 総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量は、投与群及び国／地域を固定効果、ベースラインの PD-CRS 総スコアを共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）を用いて解析した。また、各群の最小二乗平均値及び標準誤差に加え、投与群間の差の最小二乗平均値、標準誤差、両側 95%信頼区間及び p 値を ANCOVA を用いて算出した。解析は ITT 集団を対象とした。最終評価が欠測の場合、last observation carried forward（LOCF）法により、投与期間中に得られた最後のデータを用いて補完した。

副次解析及びその他の解析

有効性の副次評価項目とした以下の各評価項目について、safinamide 群とプラセボ群との間に有意差が認められる限り順次解析した。

- 最終評価時の CGI-C Cognition
- CGI-S Cognition のベースラインから最終評価時までの変化量
- GRID-HAMD 総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量
- PD-CRS サブスコア（皮質下領域及び皮質領域の 2 項目）のベースラインから最終評価時までの変化量
- PD-CRS 総スコアのベースラインから Week 12 までの変化量（observed case; OC）
- MDS-UPDRS（Part I～IV の 4 項目）のベースラインから最終評価時までの変化量

副次評価項目では、投与群ごとに評価時点ごとの観察値及びベースラインからの変化量を要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。また、GRID-HAMD 及び MDS-UPDRS の各項目についても要約統計量を示した。

CGI-C Cognition については、連続変数としての要約に加え、カテゴリ変数として被験者数及び割合で要約した。有効性の主要評価項目の解析と同様に、Week 12（OC）及び最終評価時（LOCF）の各副次評価項目について、投与群及び国／地域を固定効果、ベースラインの PD-CRS 総スコアを共変量とした ANCOVA を用いて解析した。これらの解析はサブスコア及び総スコアのみを対象とし、1 項目のみで構成されている評価項目を除き、個々のスコアは対象としなかった。

安全性：

安全性解析対象集団を対象に、投与群ごとに要約統計量を用いて要約した。

有害事象

有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（眼科に関連する有害事象及び黒色腫）、中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象について、各群の被験者数と割合を器官別大分類、基本語、程度及び治験薬との因果関係別に要約した。

臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）の測定値及びベースラインからの変化量は、投与群及び測定時点ごとに要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を用いて提示した。カテゴリ変数の結果は被験者数及び割合を提示した。ベースライン値と比較した測定時点ごとの検査値を「低値」、「正常」、「高値」及び「欠測」で分類し、被験者数及び割合をシフト表に提示した。

バイタルサイン

体重、体温、脈拍（仰臥位、1 分間立位及び 3 分間立位）、収縮期及び拡張期血圧（仰臥位、1 分間立位及び 3 分間立位）及び呼吸数の測定値及びベースラインからの変化量は、投与群及び測定時点ごとに要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を用いて提示した。

その他の安全性項目

心電図パラメータ（HR、PR、RR、QRS、QTcF 及び QTcB）の測定値及びベースラインからの変化量は、投与群及び測定時点ごとに要約統計量を用いて提示した。測定時点ごとに 3 回の心電図検査を実施し、その平均値を要約統計量の算出に用いた。心電図の変動について、投与群及び測定時点ごとに被験者数及び割合をシフト表に提示した。また、QTc（QTcF 及び QTcB）延長が認められた被験者数及び割合も要約した。QTc 延長は、測定値が 480 msec 超若しくは 500 msec 超、又はベースラインからの延長が 30 msec 超若しくは 60 msec 超と定義した。

眼科学的検査について、連続変数は、投与群及び評価時点別に要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を用いて片眼ごと（該当する場合）に要約した。カテゴリ変数の結果は、投与群及び評価時点別に被験者数及び割合を片眼ごと（該当する場合）に要約した。右眼、左眼、いずれか片眼又は両眼について、ベースライン値と比較した測定時点ごとの結果を正常／異常又は変化なし／改善／悪化に分類し、投与群別に被験者数及び割合をシフト表に提示した。

神経学的検査及び皮膚科学的検査について、投与群及び評価時点ごとにベースラインの評価とベースライン後の評価の関連性（正常と異常の間の変動）を被験者数及び割合を用いて記述的に要約した。

日中の眠気の評価には、MDS-UPDRS Part I の項目 1.8（Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living）を用いた。これらの結果は MDS-UPDRS の要約の一部として、ITT 集団を対象に連続変数として要約した。カテゴリ変数は一覧表に示した。

計画書の重要な改訂

治験実施計画書を 1 回改訂したが、試験の結果に影響を及ぼすものではなかった。

2.7.6.44.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.44.2.1 被験者の内訳

被験者及び中止理由の内訳を図 2.7.6.44-1 に示した。

本試験では 135 名がスクリーニングを受け、そのうち 32 名（23.7%）が脱落し、103 名（76.3%）が無作為に割付けられた。

無作為化された 103 名の内訳は safinamide 群が 51 名（49.5%）及びプラセボ群が 52 名（50.5%）であった。最初の 12 週間の二重盲検期を safinamide 群の 49 名 (96.1%) 及びプラセボ群の 49 名 (94.2%) の合計 98 名 (95.1%) が完了した。本試験を中止した被験者の中止理由は、同意の撤回が 3 名 (2.9%)、治験実施計画書からの逸脱が 1 名 (1.0%) 及びその他 (遅延した肝炎検査の結果が陽性) が 1 名 (1.0%) であった。

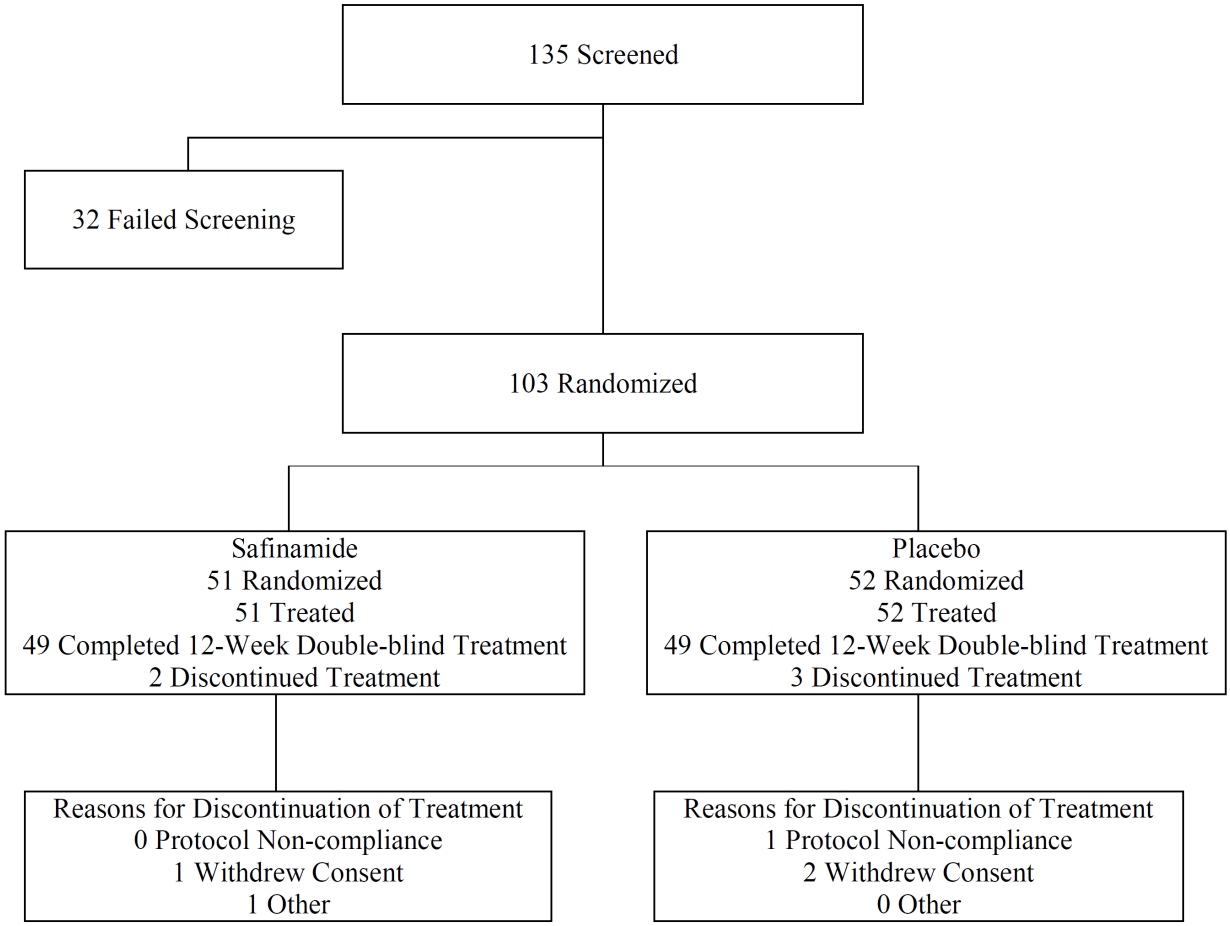


図 2.7.6.44-1 被験者の内訳

Source: CSR Figure 1

2.7.6.44.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

ITT 集団の被験者背景を表 2.7.6.44-1 に示した。

表 2.7.6.44-1 被験者背景（ITT 集団）

Variable	Safinamide (N = 51)	Placebo (N = 52)	Total (N = 103)
Age (years)			
N	51	52	103
Mean	68.3	67.3	67.8
Std Dev	7.90	6.79	7.34
Median	69	68	68
Min, Max	45, 80	51, 79	45, 80
Gender			
Male	44 (86.3%)	36 (69.2%)	80 (77.7%)
Female	7 (13.7%)	16 (30.8%)	23 (22.3%)
Race			
White	46 (90.2%)	49 (94.2%)	95 (92.2%)
Black or African American	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	5 (9.8%)	2 (3.8%)	7 (6.8%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	24 (47.1%)	25 (48.1%)	49 (47.6%)
Not Hispanic or Latino	27 (52.9%)	27 (51.9%)	54 (52.4%)
Formal Education			
1 - 8 Years	9 (17.6%)	10 (19.2%)	19 (18.4%)
9 - 16 Years	28 (54.9%)	28 (53.8%)	56 (54.4%)
> 16 Years	14 (27.5%)	14 (26.9%)	28 (27.2%)
Height (cm)			
N	51	52	103
Mean	170.8	168.3	169.5
Std Dev	10.93	8.29	9.72
Median	170	170	170
Min, Max	140, 193	149, 187	140, 193
Weight (kg)			
N	51	52	103
Mean	77.53	79.79	78.67
Std Dev	14.366	14.650	14.484
Median	79.0	78.5	79.0
Min, Max	44.5, 104.3	56.9, 120.0	44.5, 120.0

表 2.7.6.44-1 被験者背景（ITT 集団）（続き）

Variable	Safinamide (N = 51)	Placebo (N = 52)	Total (N = 103)
Hoehn and Yahr (H & Y) Staging			
0: No sign of disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1: Unilateral disease	4 (7.8%)	9 (17.3%)	13 (12.6%)
2: Bilateral disease, without impairment of balance	31 (60.8%)	30 (57.7%)	61 (59.2%)
3: Mild to moderate bilateral disease	16 (31.4%)	13 (25.0%)	29 (28.2%)
4: Severe disability	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
5: Wheelchair bound	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Time Since Diagnosis of Parkinson's Disease (Years) [a]			
N	51	52	103
Mean	7.09	5.98	6.53
Std Dev	3.866	4.402	4.162
Median	6.0	5.1	5.8
Min, Max	0.3, 14.5	0.2, 20.8	0.2, 20.8
Mini Mental State Examination (MMSE) Total Score			
N	51	52	103
Mean	26.9	27.0	27.0
Std Dev	2.60	1.94	2.28
Median	27	27	27
Min, Max	18, 30	22, 30	18, 30
Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Total Score			
N	51	52	103
Mean	22.3	22.9	22.6
Std Dev	3.18	2.34	2.79
Median	23	23	23
Min, Max	14, 26	16, 26	14, 26
MDS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Total Score			
N	51	52	103
Mean	53.1	51.6	52.3
Std Dev	20.96	24.17	22.54
Median	53	47	50
Min, Max	20, 101	14, 107	14, 107
MDS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part I			
N	51	52	103
Mean	9.4	11.1	10.3
Std Dev	4.25	5.97	5.23
Median	9	10	9
Min, Max	2, 23	3, 26	2, 26

表 2.7.6.44-1 被験者背景（ITT 集団）（続き）

Variable	Safinamide (N = 51)	Placebo (N = 52)	Total (N = 103)
MDS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part II			
N	51	52	103
Mean	11.1	10.6	10.9
Std Dev	4.92	6.58	5.80
Median	11	10	10
Min, Max	1, 25	0, 27	0, 27
MDS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III			
N	51	52	103
Mean	30.8	28.0	29.4
Std Dev	14.16	15.10	14.64
Median	29	27	29
Min, Max	6, 59	2, 73	2, 73
MDS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part IV			
N	51	52	103
Mean	1.7	1.9	1.8
Std Dev	2.50	2.82	2.65
Median	0	0	0
Min, Max	0, 10	0, 11	0, 11
Clinical Global Impression- Severity Cognitive (CGI-S)			
N	51	52	103
Mean	3.0	3.0	3.0
Std Dev	0.81	0.74	0.77
Median	3	3	3
Min, Max	1, 5	1, 4	1, 5
Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) Total Score			
N	50	50	100
Mean	79.9	81.8	80.8
Std Dev	16.91	13.39	15.20
Median	79	82	81
Min, Max	43, 123	50, 109	43, 123

Source: CSR Table 7
a Time Since Diagnosis of Parkinson's Disease = (Informed Consent Date - PD Diagnosis Date + 1) / 365.25

2.7.6.44.2.3 治験薬への曝露

二重盲検期における safinamide 群での治験薬の平均 1 日投与量（標準偏差）は 97.70（8.078）mg であり、範囲は 50 mg～100 mg であった。平均総曝露量（標準偏差）は 8069.6（1638.45）mg であり、範囲は 700 mg～10100 mg であった。safinamide の平均曝露期間（標準偏差）は、82.1（14.99）日であり、範囲は 9～101 日であった。また、プラセボ群の平均曝露期間（標準偏差）は、82.7（11.45）日であり、範囲は 12～98 日であった。

2.7.6.44.3 有効性の評価

2.7.6.44.3.1 主要評価項目

ITT 集団における最終評価時の PD-CRS 総スコアを表 2.7.6.44-2 に示した。

最終評価時の PD-CRS 総スコアについて、ベースラインからの改善は safinamide 群及びプラセボ群で同程度であった。最終評価時の PD-CRS 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、safinamide 群が 2.1（7.37）、プラセボ群が 2.4（7.64）であった。safinamide 群及びプラセボ群の差の最小二乗平均値（標準誤差）は-0.20（1.547）であり、統計学的な有意差はなかった（p = 0.8969）。

表 2.7.6.44-2 最終評価時の PD-CRS 総スコア（ITT 集団）

Timepoint	Safinamide (N = 51)		Placebo (N = 52)	
Statistics	Observed Score	Change from Baseline	Observed Score	Change from Baseline
Baseline				
N	50		50	
Mean	79.9		81.8	
Std Dev	16.91		13.39	
Median	79		82	
Min, Max	43, 123		50, 109	
Endpoint[a]				
N	48	47	50	48
Mean	82.7	2.1	84.6	2.4
Std Dev	16.45	7.37	13.73	7.64
Median	81	3	86	4
Min, Max	42, 119	-19, 16	53, 115	-15, 21
LS Mean (SE) [b]		2.79 (1.213)		2.99 (1.160)
LS Diff vs. Placebo (SE) [b]		-0.20 (1.547)		
95% CI of LS Diff [b]		-3.28, 2.87		
p-value vs. Placebo [b]		0.8969		

Source: CSR Table 11
Note: Higher scores indicate higher functioning.
a Endpoint is the last value observed following the first dose of study drug.
b From analysis of covariance (ANCOVA) with factors of treatment and region/country, with baseline PD-CRS total score as the covariate.

2.7.6.44.4 安全性の評価

2.7.6.44.4.1 有害事象

有害事象は、MedDRA Ver. [redacted] を用いてコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

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

有害事象の概要を表 2.7.6.44-3 に示した。

表 2.7.6.44-3 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Safinamide (N = 51)	Placebo (N = 51)
Subjects with at least 1 TEAE (n [%])[a]	35 (68.6)	30 (58.8)
Subjects with study drug-related TEAEs (n [%])[b]	9 (17.6)	9 (17.6)
Subjects with at least 1 Treatment-Emergent SAEs (n [%])	2 (3.9)	2 (3.9)
No. of SAEs (n)	5	2
Subjects who discontinued treatment due to a TEAE (n [%])	2 (3.9)	0 (0.0)
Subjects Who Died Due to an AE (n [%])	0 (0.0	0 (0.0)

Source: CSR Table 20
Abbreviation: SAEs, serious adverse events.
a Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) are defined as adverse events which started on the day of or after the first dose of the study medication, or adverse events which started before the first dose of study medication, but worsened after the start of the study medication.
b Drug-related treatment-emergent adverse events are all AEs where the relationship to study drug was indicated as 'Probable' or 'Possible.'
Note: Subjects were counted only once for each system organ class and preferred term.

2.7.6.44.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

程度別有害事象の要約を表 2.7.6.44-6 に、因果関係別有害事象の要約を表 2.7.6.44-7 に示した。

2.7.6.44.4.1.2 死亡

本試験では死亡は認められなかった。

2.7.6.44.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.44-4 に示した。

表 2.7.6.44-4 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
二重盲検期											
safinamide群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	股関節部骨折	関連なし	重度	変更なし、併用薬、併用療法	回復	83	8
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	錯乱状態	関連なし	中等度	変更なし､併用療法	回復	45	6
					脱水	関連なし	中等度	変更なし、併用薬	回復	46	5
					下痢	関連なし	重度	変更なし、併用薬	回復	84	4
					脱水	関連なし	重度	変更なし、併用薬	回復	84	4
					尿路感染	関連なし	中等度	変更なし、併用薬	回復	43	8
プラセボ群	[redacted]	白人	女性	[redacted]	低カリウム血症	関連なし	中等度	治験薬投与変更､併用薬、併用療法	回復	4	3
	[redacted]	白人	女性	[redacted]	気管支炎	関連なし	重度	変更なし、併用薬	回復	3	5
非盲検期											
safinamide群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	前立腺癌	関連なし	重度	変更なし、併用薬、併用療法	未回復	82	-
	[redacted]	白人	女性	[redacted]	上肢骨折	関連なし	中等度	変更なし、併用薬、併用療法	回復したが後遺症あり	130	6
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	腹痛	関連あり	中等度	治験薬投与中止､併用療法	回復	125	3
					便秘	関連あり	中等度	治験薬投与中止､併用療法	回復	122	5

Source: CSR 14.3.3; Appendix 16.2.4, Listing 5; Appendix 16.2.7, Listing 19.3; Appendix 16.5.1, Listing 5.3
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.44.4.1.4 有害事象による中止

有害事象による中止の一覧を表 2.7.6.44-5 に示した。

表 2.7.6.44-5 有害事象による中止の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象名	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）
二重盲検期											
safinamide群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	腎機能障害	関連なし	軽度	治験薬投与中止	未回復	35	-
	[redacted]	白人	男性	[redacted]	胸痛	関連なし	軽度	治験薬投与変更､治験薬投与中止､併用療法	回復	65	1
非盲検期											
safinamide群	[redacted]	白人	男性	[redacted]	腹痛	関連あり	中等度	治験薬投与中止､併用療法	回復	125	3
					便秘	関連あり	中等度	治験薬投与中止､併用療法	回復	122	5

Source: CSR 14.3.3; Appendix 16.2.4, Listing 5; Appendix 16.2.7, Listing 19.2; Appendix 16.5.1, Listing 5.2
MedDRA Ver. [redacted]

2.7.6.44.4.2 臨床検査

以下の項目を測定した。

- 血液学的検査：Ht、Hb、RBC、WBC、白血球百分率、PLT
- 血液生化学的検査：Na、K、Cl、重炭酸塩、Ca、GLU、BUN、CRE、TBIL、TG、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、TC、高比重リポタンパク質、低比重リポタンパク質、超低比重リポタンパク質、CK

・尿検査：pH、尿比重、尿蛋白、尿糖、ケトン体、尿円柱、赤血球、白血球、亜硝酸、ビリルビン

1) 血液学的検査

ベースラインの血液学的検査値が正常であった被験者のうち、検査値が正常範囲外となった被験者はほとんどいなかった。Ht 及び PLT が正常範囲内から低値に変動した被験者がわずかに認められた。いずれも投与群間で差は認められなかった。この結果から、懸念される傾向は示唆されなかった。

2) 血液生化学的検査

ほとんどの被験者におけるベースラインの血液生化学的検査は正常であり、その後の測定時点で低値又は高値に変動した被験者数は投与群間で同程度であった。ベースラインの正常値からベースライン以降の最終測定値で異常値に変動した被験者の割合は低かった。BUN が高値へ変動した被験者は、測定した 3 時点の全てで safinamide 群の方がプラセボ群よりも多かった。ただし、血液生化学的検査の異常変動には、明らかに有害な影響は認められなかった。

3) 尿検査

いずれの尿検査項目でも、ベースラインの正常値からベースライン以降の最終測定値で異常値に変動した被験者の割合はきわめて低く、投与群間で同程度であった。尿検査の異常変動には、明らかに有害な影響は認められなかった。

2.7.6.44.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.44.4.3.1 バイタルサイン

Safinamide 群及びプラセボ群のいずれでも、ベースラインから最終評価時（Week 12）までのバイタルサインの変化は小さかった。

試験期間をとおして、収縮期血圧（仰臥位、1 分間立位及び 3 分間立位）のわずかな上昇がプラセボ群にのみ認められたが、その他のバイタルサインは全体的に試験期間をとおして安定していた。

2.7.6.44.4.3.2 心電図

いずれの心電図パラメータ（QTcB、QTcF、PR、RR、QRS 間隔及び心拍数）についても、ベースラインからの変化量は投与群間で同程度であり、正常所見から異常所見への変動が認められた被験者の割合も同様であった。ベースラインの心電図が正常であった被験者のうち、最終評価時で臨床的に重要な異常が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.44.4.3.3 眼科学的検査

眼科学的検査パラメータである視力、眼圧、色覚（シフト表のみ）、標準的な眼検査、細隙灯検査、視野、眼底、白内障及び光コヒーレンス・トモグラフィーについて、ベースラインからの変化量及び変動は投与群間で同程度であった。眼科学的検査に異常変動が認められた被験者は少なく、懸念される傾向は示唆されなかった。

2.7.6.44.4.3.4 身体的検査、神経学的検査及び皮膚科学的検査

身体的検査で認められた異常所見は有害事象として報告された。

神経学的検査の正常値から異常値への変動はいずれの投与群でもまれであり、各検査カテゴリに認められた変動は投与群で同程度であった。その他の神経学的検査の変動に意味のある傾向はなかった。

皮膚科学的検査の結果（ベースラインが正常で試験期間中に異常への変動が認められた被験者の割合）は Week 12 から最終評価時まで変化がなく、投与群間で同程度であった。

2.7.6.44.4.3.5 日中の眠気

日中の眠気のベースラインからの変化は顕著ではなく、懸念される傾向は示唆されなかった。

2.7.6.44.5 まとめ

本試験の有効性の主要評価項目の結果から、safinamide 群及びプラセボ群の間に統計学的な有意差は示されなかった。

有害事象及び重篤な有害事象の発現率について、投与群間で意義のある差はなかった。事前に設定した黒色腫及び眼科に関連する有害事象の発現率は低く、投与群間で同じであった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図、眼科学的検査、神経学的検査及び皮膚科学的検査について、safinamide 投与に関連した有害な変化には臨床的に重要な傾向は認められなかった。更に、safinamide 投与は日中の眠気の増加とは関連しなかった。

維持用量のドパミンアゴニストの投与を受けている非認知症の特発性パーキンソン病患者に対し、併用治療として safinamide 100 mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.44.6 付録

表 2.7.6.44-6 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団、因果関係を問わず）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 51				safinamide 群 N = 51			
	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	30 (58.8)	15 (29.4)	13 (25.5)	2 (3.9)	35 (68.6)	20 (39.2)	11 (21.6)	4 (7.8)
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異形成母斑症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	4 (7.8)	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.8)	4 (7.8)	1 (2.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤視症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍性角膜炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	8 (15.7)	4 (7.8)	4 (7.8)	0 (0.0)	11 (21.6)	5 (9.8)	3 (5.9)	3 (5.9)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腹部圧痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
下痢	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
口内乾燥	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
歯痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	4 (7.8)	1 (2.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	9 (17.6)	6 (11.8)	2 (3.9)	1 (2.0)	11 (21.6)	9 (17.6)	2 (3.9)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.44-6 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団、因果関係を問わず）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 51				safinamide 群 N = 51			
	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上気道感染	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	4 (7.8)	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
転倒	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
四肢損傷	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (13.7)	6 (11.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧上昇	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	3 (5.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＩＮＲ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
体液貯留	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (13.7)	2 (3.9)	4 (7.8)	1 (2.0)	6 (11.8)	3 (5.9)	3 (5.9)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
後側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
四肢痛	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	9 (17.6)	7 (13.7)	2 (3.9)	0 (0.0)	12 (23.5)	8 (15.7)	4 (7.8)	0 (0.0)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
大脳萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
頭痛	6 (11.8)	5 (9.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	5 (9.8)	4 (7.8)	1 (2.0)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
振戦	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.44-6 程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団、因果関係を問わず）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 51				safinamide 群 N = 51			
	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	7 (13.7)	3 (5.9)	4 (7.8)	0 (0.0)
不安	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
衝動制御障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔ポリープ	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 10.2
MedDRA Ver. [redacted]

表 2.7.6.44-7 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 51				safinamide 群 N = 51			
	計	関連あり	関連なし	データなし	計	関連あり	関連なし	データなし
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	30 (58.8)	9 (17.6)	20 (39.2)	1 (2.0)	35 (68.6)	9 (17.6)	24 (47.1)	2 (3.9)
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
異形成母斑症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼障害	4 (7.8)	1 (2.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	5 (9.8)	3 (5.9)	2 (3.9)	0 (0.0)
結膜炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤視症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
潰瘍性角膜炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	8 (15.7)	5 (9.8)	3 (5.9)	0 (0.0)	11 (21.6)	5 (9.8)	6 (11.8)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
腹部圧痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
下痢	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	9 (17.6)	0 (0.0)	9 (17.6)	0 (0.0)	11 (21.6)	0 (0.0)	11 (21.6)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.44-7 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 51				safinamide 群 N = 51			
	計	関連あり	関連なし	データなし	計	関連あり	関連なし	データなし
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上気道感染	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
尿路感染	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
転倒	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (13.7)	5 (9.8)	2 (3.9)	0 (0.0)	4 (7.8)	1 (2.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧上昇	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＩＮＲ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
体重減少	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
体液貯留	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (13.7)	0 (0.0)	7 (13.7)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
後側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
四肢不快感	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
四肢痛	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	9 (17.6)	3 (5.9)	6 (11.8)	0 (0.0)	12 (23.5)	3 (5.9)	8 (15.7)	1 (2.0)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
大脳萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
頭痛	6 (11.8)	1 (2.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.44-7 因果関係別有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 51				safinamide 群 N = 51			
	計	関連あり	関連なし	データなし	計	関連あり	関連なし	データなし
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
傾眠	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (5.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	7 (13.7)	3 (5.9)	3 (5.9)	1 (2.0)
不安	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
衝動制御障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
副鼻腔ポリープ	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 10.3
MedDRA Ver. [redacted]