ラジカット内用懸濁液 2.1%
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

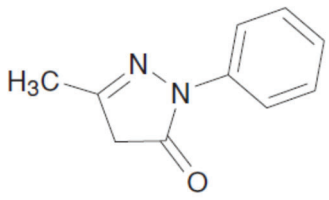
Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として，WHO Drug Information, Vol.10, No.3, 1996, List 36 (p.145)に以下のとおり示された．

r-INN　：edaravone
化学名：3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

1.9.2　JAN

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は，「医薬品の一般的名称について（平成 6 年 10 月 3 日付 薬研第 5 号 厚生省薬務局研究開発振興課長通知）」により，以下のとおり定められた．

JAN（日本名）：メフェラベン
JAN（英名）　：meferaven



WHO の決定を受けて JAN 変更願を提出し，「医薬品の一般的名称について（平成 9 年 5 月 23 日付 薬研第 32 号 厚生省薬務局研究開発振興課長通知）」により，既に通知された一般的名称などの変更として，以下のとおり定められた．

JAN（日本名）：エダラボン
JAN（英名）　：edaravone

WHO Drug Information, Vol.10, No.3, 1996, List 36，平成 6 年 10 月 3 日付 薬研第 5 号 厚生省薬務局研究開発振興課長通知，及び平成 9 年 5 月 23 日付 薬研第 32 号 厚生省薬務局研究開発振興課長通知を以下に添付する．

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 36

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec): Liste 36

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996.*

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 36

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund Salud*, 1955, **60**. 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*

dimadectina	mezcla de (2a*E*,4*E*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*S*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-6'-(*S*)-*sec*-butil-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahidro-20,20b-dihidroxi-7-[(2-metoxietoxi)metoxi]-5',6,8,19-tetrametilespiro[11,15-metano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxaciclooctadecin-13,2'-[2*H*]piran]-17-ona (constituyente principal) y (2a*E*,4*E*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*S*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R* 20b*S*)-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahidro-20,20b-dihidroxi-6'-isopropil-7-[(2-metoxietoxi)metoxi]-5',6,8,19-tetrametilespiro[11,15-metano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxaciclooctadecin-13,2'-[2*H*]piran]-17-ona
	$C_{39}H_{58}O_{10}$ + $C_{37}H_{56}O_{10}$
droxinavirum	
droxinavir	3-*tert*-butyl-1-[(2*R*,3*S*)-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-[2-(methylamino)acetamido]=butyramido]-2-hydroxy-4-phenylbutyl]-1-isopentylurea
droxinavir	3-(1,1-diméthyléthyl)-1-[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*)-3,3-diméthyl-2-[[(méthylamino)=acétyl]amino]butanoyl]amino]-2-hydroxy-4-phénylbutyl]-1-(3-méthylbutyl)urée
droxinavir	3-*terc*-butil-1-[(2*R*,3*S*)-3-[(2*S*)-3,3-dimetil-2-[2-(metilamino)acetamido]=butiramido]-2-hidroxi-4-fenilbutil]-1-isopentilurea
	$C_{29}H_{51}N_5O_4$
edaravonum	
edaravone	3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one
édaravone	5-méthyl-2-phényl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one
edaravona	3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona
	$C_{10}H_{10}N_2O$
edrecolomabum	
edrecolomab	immunoglobulin G 2a (mouse monoclonal 17-1A γ-chain anti-human colon cancer tumor-associated antigen), disulfide with mouse monoclonal 17-1A light chain, dimer
édrécolomab	immunoglobulin G 2a (chaîne γ de l'anticorps monoclonal de souris 17-1A anti-antigène tumoral associé au cancer du colon humain), dimère du disulfure avec la chaîne legère de l'anticorps monoclonal de souris 17-1A
edrecolomab	inmunoglobulina G 2a (cadena γ del anticuerpo monoclonal de ratón 17-1A anti-antígeno tumoral asociado al cáncer de colon humano), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón 17-1A
eletriptanum	
eletriptan	3-[[(*R*)-1-methyl-2-pyrrolidinyl]methyl]-5-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]indole
élétriptan	3-[(2*R*)-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-5-[2-(phénylsulfonyl)éthyl]-1*H*-indole
eletriptán	3-[[(*R*)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]-5-[2-(fenilsulfonil)etil]indol
	$C_{22}H_{26}N_2O_2S$
emoctakinum	
emoctakin	interleukin 8 (human)
émoctakine	interleukin 8 humaine
emoctakin	interleuquina 8 humana
	$C_{372}H_{600}N_{106}O_{108}S_4$

写

薬研第５号
平成６年１０月３日

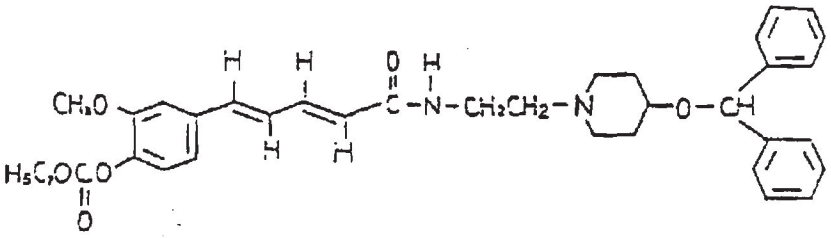
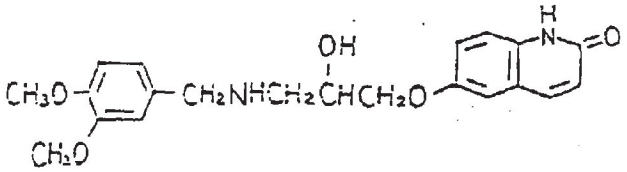
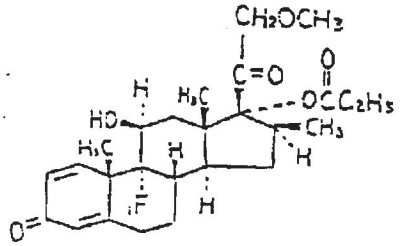
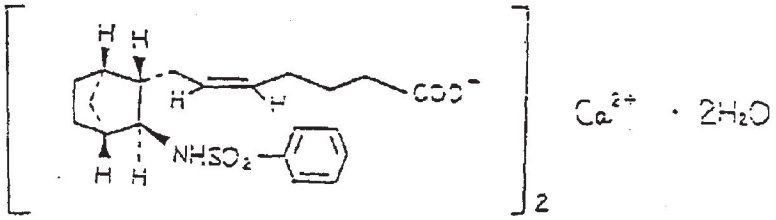
各都道府県衛生主管部(局)長　殿

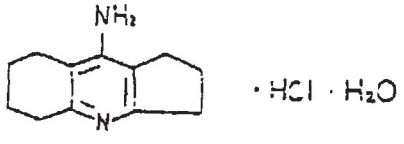
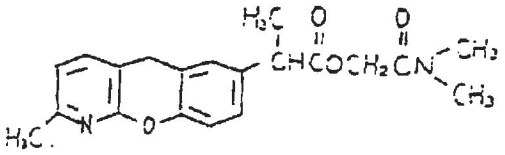
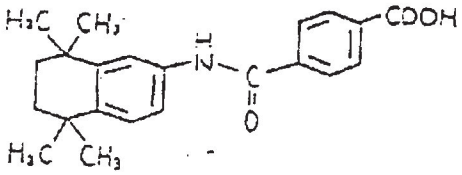
厚生省薬務局研究開発振興課長

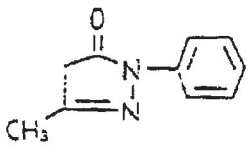
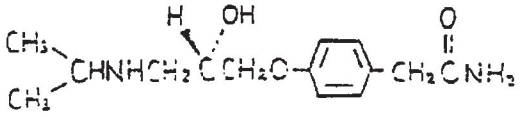
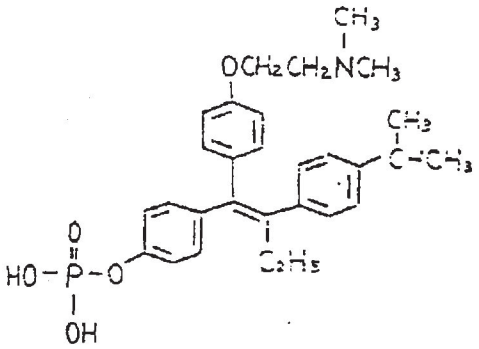
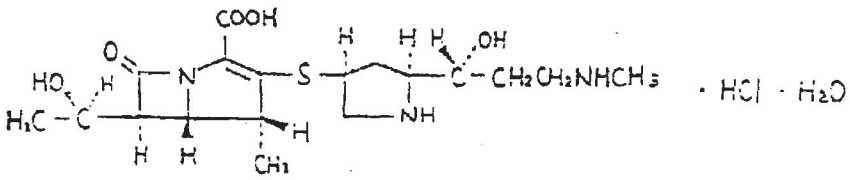
医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めたので、御了知のうえ、別表３の「既に通知された一般的名称・化学名等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。なお、別表１は、医薬品名称調査会においてＪＡＮが決定されたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、また、別表２は、医薬品名称調査会においてＪＡＮが決定され、かつＩＮＮとの整合も図られたことが確認された物質についてまとめたものである。

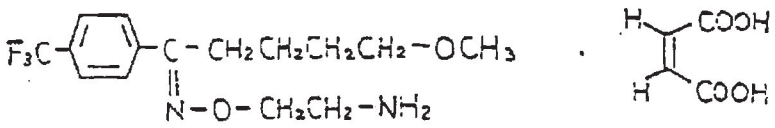
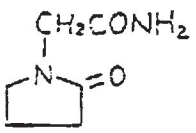
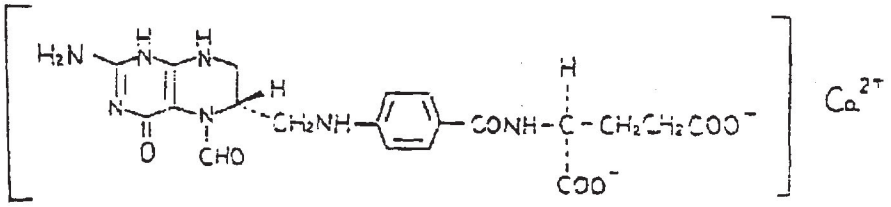
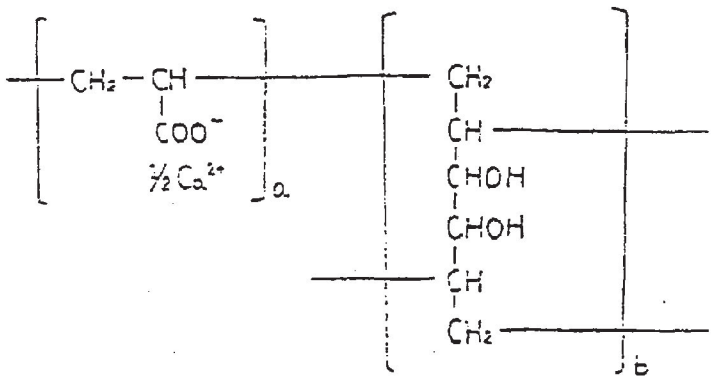
別表１

登　録　番　号 ＪＡＮ（日本名） ＪＡＮ（英　名）	構造式
4-8-2 リナゾラスト linazolast	
5-4-10 トプロリノン toprorinone	
5-6-2 アメロメタゾン amelometasone	
5-8-1 マシノプロストカルシウム　水和物 macinoprost calsium hydrate	

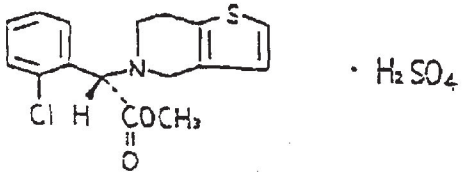
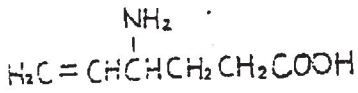
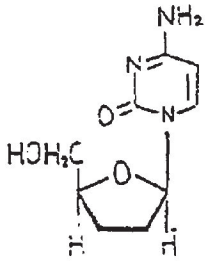
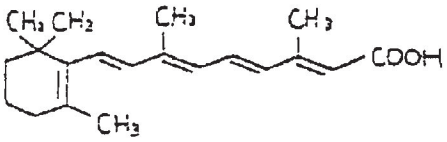
登録番号 JAN（日本名） JAN（英　名）	構造式
5-9-4 塩酸タキノクリン　水和物 takinocrine hydrochloride hydrate	
6-1-9 メプラノプロフェン　アルバメル mepranoprofen arbamel	
6-1-11 タミバロテン tamibarotene	
6-2-1 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン anti-human T-lymphocyte immunoglobulin, rabbit	

登録番号 JAN（日本名） JAN（英　名）	構造式
6-3-1 メフェラベン meferaven	
6-3-3 エスアテノロール esatenolol	
6-3-5 リン酸イプロキシフェン iproxifene phosphate	
6-4-1 塩酸レナペネム　水和物 lenapenem hydrochloride hydrate	

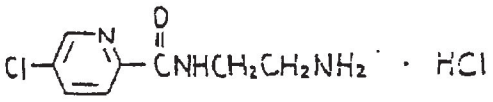
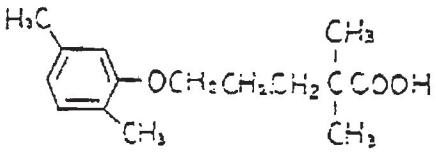
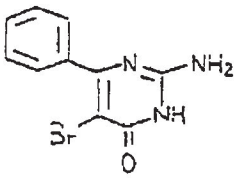
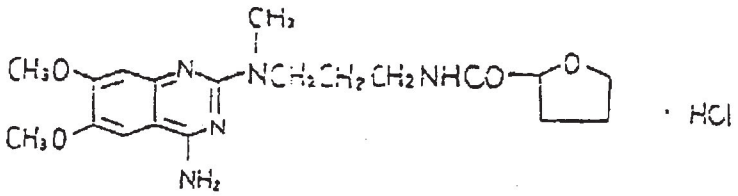
別表２

登録番号 ＪＡＮ（日本名） ＪＡＮ（英　名）	構造式
5-9-2＊ マレイン酸フルボキサミン fluvoxamine maleate	
5-9-5 ピラセタム piracetam	
5-9-6 レボホリナートカルシウム levofolinate calcium	
5-9-8＊ ポリカルボフィルカルシウム polycarbophil calcium	

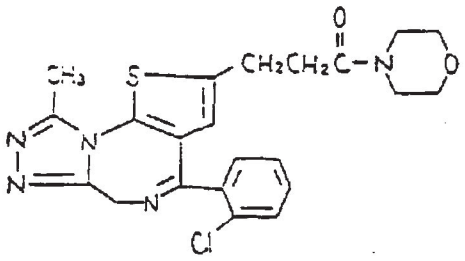
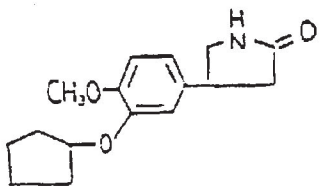
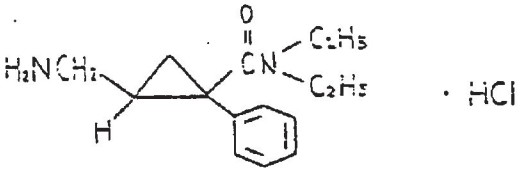
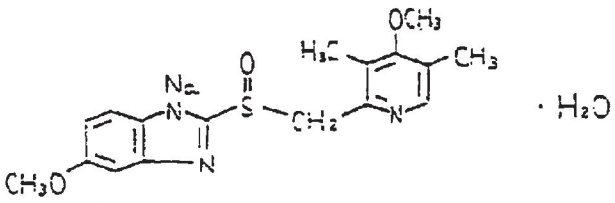
＊を付した品目は、その遊離体又は無水物についてＩＮＮが定められている品目である。

登録番号 JAN（日本名） JAN（英　名）	構造式
6-1-13＊ 硫酸クロピドグレル clopidogrel sulfate	
6-3-2 ビガバトリン vigabatrin	
6-3-6 ザルシタビン zalcitabine	
6-3-7 トレチノイン tretinoin	

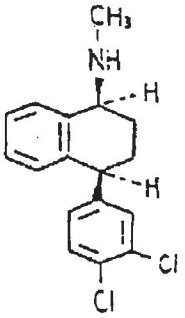
＊を付した品目は、その遊離体又は無水物についてＩＮＮが定められている品目である。

登録番号 JAN（日本名） JAN（英　名）	構造式
6-3-8＊ 塩酸ラザベミド lazabemide hydrochloride	
6-3-9 ゲムフィブロジル gemfibrozil	
6-3-10 ブロピリミン bropirimine	
6-3-11＊ 塩酸アルフゾシン alfuzosin hydrochloride	

＊を付した品目は、その遊離体又は無水物についてＩＮＮが定められている品目である。11

登録番号 JAN（日本名） JAN（英　名）	構造式
6-5-1 アパファント apafant	
6-5-2 ロリプラム rolipram	
6-6-3＊ 塩酸ミルナシプラン milnacipran hydrochloride	
6-6-5＊ オメプラゾールナトリウム omeprazole sodium	

＊を付した品目は、その遊離体又は無水物についてＩＮＮが定められている品目である。

登録番号	構造式
JAN（日本名）	
JAN（英　名）	
6-6-6*	
塩酸セルトラリン	
sertraline hydrochloride	

＊を付した品目は、その遊離体又は無水物についてＩＮＮが定められている品目である。

別表３

	変更前	変更後
平成３年２月１３日薬新薬第１４号		
2-11	ロムグリゾン romglizone	トログリタゾン troglitazone
平成３年８月１２日薬新薬第２０２号		
3-18	サイグレル saigrel	サテグレル satigrel
平成３年１１月１８日薬新薬第２１８号		
3-8-12	マレイン酸モナセジン monasedin maleate	マレイン酸モナテピル monatepil maleate
平成４年２月２５日薬新薬第１１号		
3-8-2	塩酸トメフロキサシン tomefloxacin hydrochloride	塩酸グレパフロキサシン grepafloxacin hydrochloride
平成５年７月２８日薬新薬第８３号		
4-7-4	塩酸ミラホルシン milaforsin hydrochloride	塩酸コルホルシン　ダプロパート coliforsin dapropate hydrochloride

写

薬研第３２号
平成９年５月２３日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

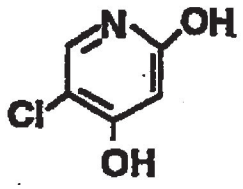
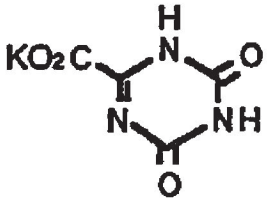
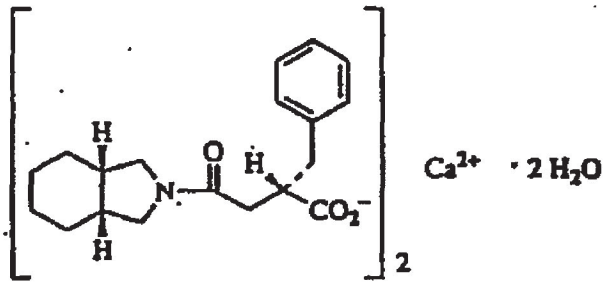
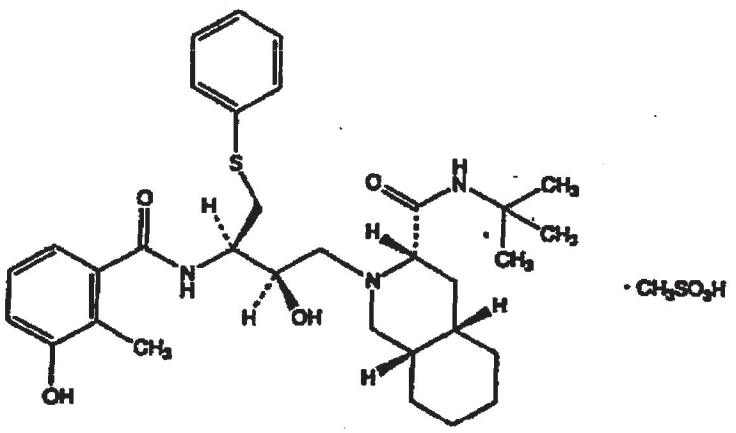
厚生省薬務局研究開発振興課長

医薬品の一般的名称について（通知）

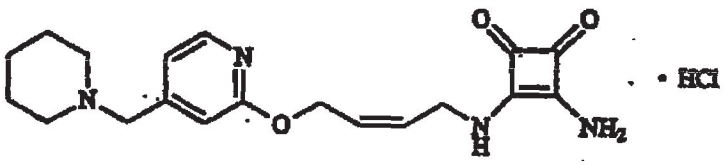
今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めたので、御了知の上、別表３の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表１は、医薬品名称調査会においてＪＡＮが決定されたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、別表２は、医薬品名称調査会においてＪＡＮが決定され、かつＩＮＮとの整合も図られたことが確認された物質についてまとめたものである。なお、別表２中、＊を付した品目は、その遊離体又は無水物についてＩＮＮが定められているものである。

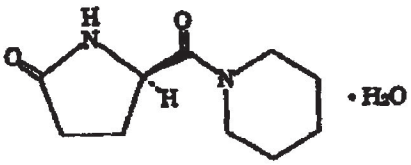
別表1

登録番号 JAN（日本名） JAN（英　名）	構造式
8-1-6 ギメスタット gimestat	
8-1-7 オタスタットカリウム otastat potassium	
8-8-2 ミツグリニドカルシウム水和物 mituglinide calcium hydrate	
8-9-1 メシル酸ネルフィナビル nelfinavir mesilate	

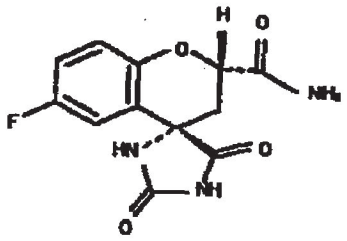
8-9-4
塩酸ピブチジン
pibutidine hydrochloride



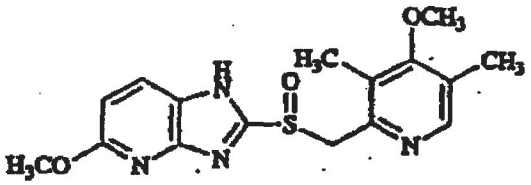
9-1-1
ファソラセタム水和物
fasoracetam hydrate



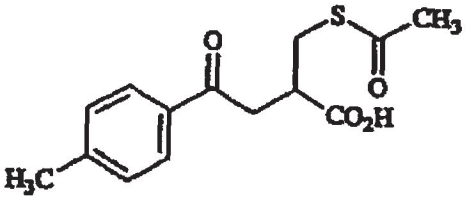
9-1-2
フィドレスタット
fidorestat



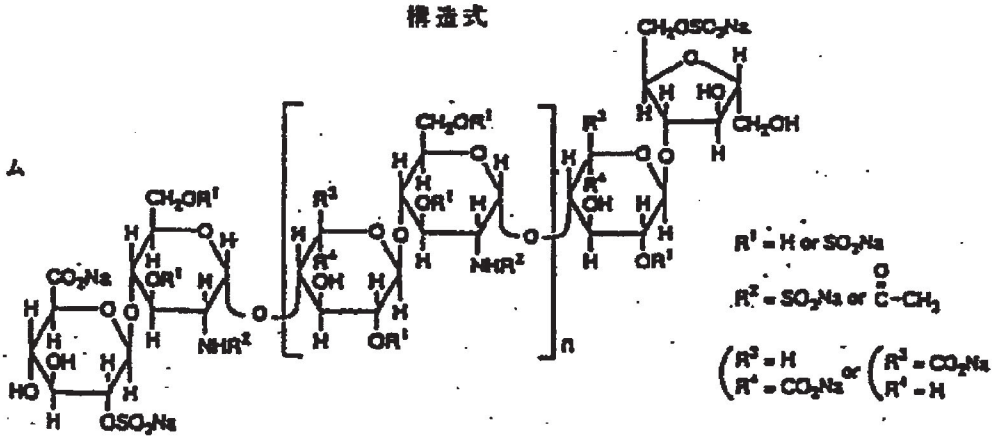
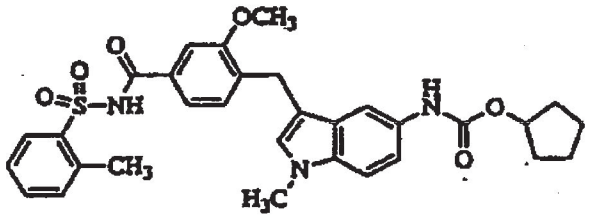
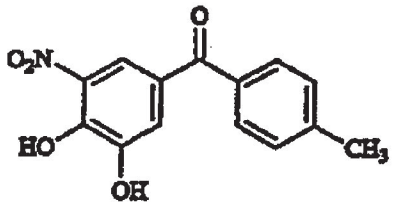
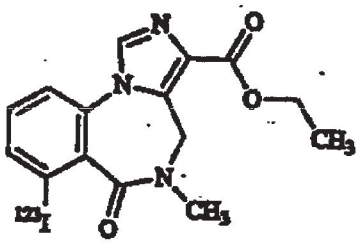
9-1-4
ベナトプラゾール
benatoprazole



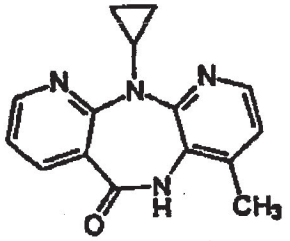
9-1-7
ソナチモド
sonatimod



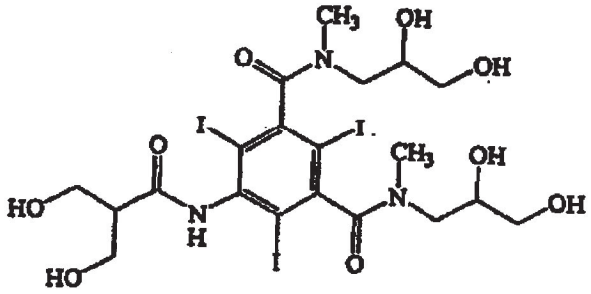
別表2

登録番号 JAN（日本名） JAN（英　名）	構造式
8-1-3＊ レビパリンナトリウム reviparin sodium	
8-8-1 ザフィルルカスト zafirlukast	
8-9-2 トルカポン tolcapone	
8-9-3 イオマゼニル（^{123}I） iomazenil（^{123}I）	

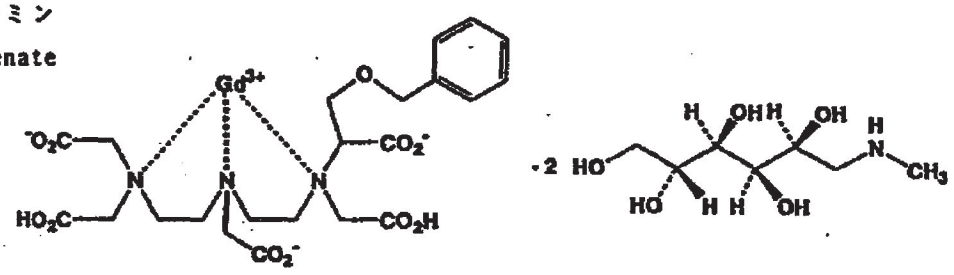
8-9-5
ネビラピン
nevipapine



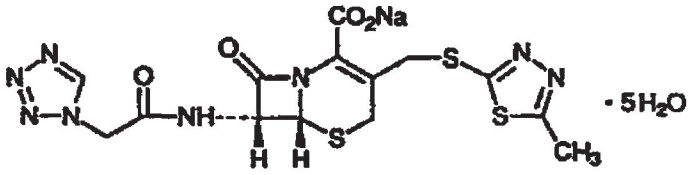
9-1-3
イオビトリドール
iobitridol



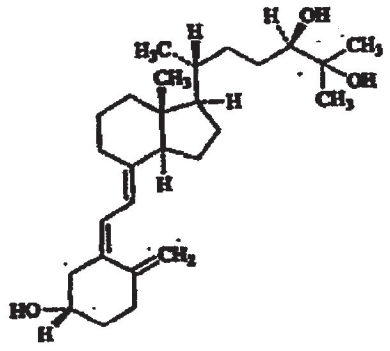
9-1-5＊
ガドベン酸メグルミン
meglumine gadobenate



9-1-6＊
セファゾリンナトリウム水和物
cefazolin sodium hydrate



9-2-1
セカルシフェロール
secalciferol



別表３

変更前	変更後
平成４年１２月１７日薬新薬第１２６号	
4-2-3	
フロカルシトリオール flocalcitoriol	ファレカルシトリオール falecalcitoriol
4-5-3	
トネルミン tonermin	プルソネルミン plusonermin
平成６年１０月３日薬研第５号	
5-9-4	
塩酸タキノクリン　水和物 takinicrine hydrochloride hydrate	塩酸イピダクリン水和物 ipidacrine hydrochloride hydrate
6-3-1	
メフェラベン meferaven	エダラボン edaravone
6-3-5	
リン酸イプロキシフェン iproxifene phosphate	リン酸ミプロキシフェン miproxifene phosphate
平成７年３月３日薬研第２２号	
6-6-4	
塩酸リンドセトロン rindosetron hydrochloride	塩酸ファベセトロン fabesetron hydrochloride

ラジカット内用懸濁液 2.1%

製造販売承認申請書添付資料

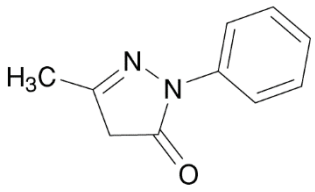
第 1 部（モジュール 1）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one（別名：エダラボン）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>【ラジカット注 30mg，ラジカット点滴静注バッグ 30mg】
1．脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善
2．筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>【ラジカット注 30mg】
1.脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善
通常，成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し，30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う．発症後 24 時間以内に投与を開始し，投与期間は 14 日以内とする．
2.筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
通常，成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し，60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う．
通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし，これを繰り返す．第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する．

【ラジカット点滴静注バッグ 30mg】
1.脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善
通常，成人に 1 回 1 袋（エダラボンとして 30mg）を，30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う．発症後 24 時間以内に投与を開始し，投与期間は 14 日以内とする．
2.筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
通常，成人に 1 回 2 袋（エダラボンとして 60mg）を，60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う．
通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし，これを繰り返す．第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体・製剤ともに指定無し．</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>ラジカット注 30mg（1 管（20mL）中にエダラボン 30mg 含有）
ラジカット点滴静注バッグ 30mg（1 袋（100mL）中，エダラボン 30mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【急性】
LD_{50} 値（mg/kg）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>経口</th><th>皮下</th><th>静脈内</th></tr>
<tr><td rowspan="2">マウス</td><td>♂</td><td>1683</td><td>886</td><td>588</td></tr>
<tr><td>♀</td><td>1900</td><td>691</td><td>602</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>♂</td><td>1915</td><td>1140</td><td>631</td></tr>
<tr><td>♀</td><td>2193</td><td>1101</td><td>800</td></tr>
</table>
概略致死量（mg/kg）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>経口</th><th>皮下</th><th>静脈内</th></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>♂</td><td>—</td><td>—</td><td>＞600</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	♀	―	―	600

【亜急性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	30 日	静脈	10, 30, 100, 300	10	30 mg/kg/日以上：瞬き，流涙，体重増加抑制，摂餌量の減少， 100 mg/kg/日以上：半眼，よろめき歩行，うずくまり，血中総コレステロールの低値 300 mg/kg/日：正向反射の消失，溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（骨髄，脾臓），血中アルブミン値，A/G 比とリン脂質の低値，血中 K の高値，尿比重の低値
イヌ	30 日	静脈	10, 30, 100, 300	30	100 mg/kg/日以上：流涎，鎮静，瞬き，くしゃみ，後肢脱力 300 mg/kg/日：体重増加抑制，溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（骨髄，脾臓）
ラット	26 週	静脈	10, 30, 100	10	30 mg/kg/日以上：瞬き，流涎，首振り，洗顔行動，半眼，流涙，体重増加抑制，摂餌量の減少，尿中ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲンの陽性例増加，肝臓重量の低値 100 mg/kg/日：自発運動量の減少，よろめき歩行，プロトロンビン時間延長，ALP の上昇，血中総コレステロール，中性脂肪，リン脂質の低値
イヌ	26 週	静脈	10, 30, 100	30	100 mg/kg/日：鎮静，歩行失調，縮瞳，よろめき歩行，嗜眠，流涎，体重増加軽度抑制，貧血傾向

副作用

副作用発現率　29 例/569 例=4.6%

副作用の種類	件数
肝機能障害	16 件
発疹	4 件
発熱	2 件

臨床検査値異常　122 例/569 例=21.4%

臨床検査値異常の種類

	ALT（GPT）値の上昇　46 件 AST（GOT）値の上昇　43 件 LDH 値の上昇　40 件 γ-GTP 値の上昇　35 件 Al-P 値の上昇　29 件 ALS 患者での臨床試験における副作用発現率　37 例/317 例=11.7% 副作用の種類　件数 発疹　4 件 肝障害　4 件 高血圧　3 件 γ -GTP 上昇　3 件 尿中ブドウ糖陽性　3 件 等
会社	田辺三菱製薬株式会社

（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>【ラジカット内用懸濁液 2.1%】
萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>【ラジカット内用懸濁液 2.1%】
通常，成人に 1 回 5 mL（エダラボンとして 105mg）を起床時に 1 日 1 回経口投与する．投与後 1 時間は水以外の飲食は避ける．
通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし，これを繰り返す．第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>製剤：ラジカット内用懸濁液 2.1%　（35 mL ボトル：エダラボン 735 mg/35mL，50 mL ボトル：エダラボン 1050 mg/50 mL）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【急性】
概略致死量（mg/kg）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>経口</th></tr>
<tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>♂</td><td>＞300</td></tr>
<tr><td>♀</td><td>＞300</td></tr>
</table>
【亜急性】
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>2 週</td><td>経口</td><td>30, 100, 300, 1000</td><td>300</td><td>1000 mg/kg/日：流涎，流涙，体重増加抑制，摂餌量減少，溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（脾臓），PT 延長，APTT の延長，血中尿素窒素高値，血中総コレステロール高値，血中リン脂質高値，甲状腺重量増加，前胃のびらん，肝臓類洞細胞の色素沈着，顎下腺腺房細胞肥大，甲状腺濾胞細胞肥大</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28 日</td><td>静脈*</td><td>50, 100, 300, 1000</td><td>100</td><td>300 mg/kg/日以上：体重減少，体重増加抑制，摂餌量減少
1000 mg/kg/日：溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（脾臓，骨髄），血中総コレステロール増加，血中リン脂質増加，血中尿素窒素増加，</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						甲状腺重量増加，甲状腺腫大，甲状腺濾胞細胞肥大／過形成
	イヌ	2 週	経口	10, 30, 100, 300	雄：100 雌：30	100 mg/kg/日以上：溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（脾臓） 300 mg/kg/日：溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（脾臓，骨髄，肝臓），尿中ビリルビン高値
	イヌ	28 日	静脈*	30, 60, 120, 200	30	60 mg/kg/日以上：四肢動作限定，坐骨神経／皮膚／骨格筋／脊髄／聴覚神経の神経線維変性，甲状腺濾胞細胞肥大／過形成 120 mg/kg/日以上：脱水，体重減少，摂餌量減少，血中総たん白高値，骨格筋萎縮，甲状腺重量増加 200 mg/kg/日：赤血球系パラメータの増加，血中総コレステロール高値，血中リン脂質高値，血中総ビリルビン高値
	サル	28 日	静脈*	20, 100, 1000	100	1000 mg/kg/日：自発運動量減少，四肢動作限定，筋緊張低下，PT 延長，脊髄及び末梢神経の神経線維変性

【慢性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	26 週	経口	25, 75, 250	75	250 mg/kg/日：流涎，体重減少，体重増加抑制，摂餌量減少，溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（脾臓），尿中潜血，尿沈渣中赤血球，顎下腺の腺房細胞肥大，腎乳頭壊死
イヌ	39 週	経口	10, 30, 100, 300	30	100 mg/kg/日以上：歩行異常，起立不能，膝蓋腱反射消失，溶血性貧血に関連した変化，脊髄白質空胞化，坐骨神経の神経線維空胞化／萎縮，精子低形成

*: 24 時間持続静注

略語：PT＝プロトロンビン時間，APTT＝活性化部分トロンボプラスチン時間

副作用	【ラジカット内用懸濁液 2.1%】

	ALS 患者での第 III 相臨床試験における副作用発現率　37 例/185 例=20.0% 副作用の種類　例数　（発現率） 浮動性めまい　5　（2.7%） 頭痛　4　（2.2%） 疲労　4　（2.2%） 便秘　3　（1.6%） 悪心　3　（1.6%） 臨床検査値異常　例数　（発現率） アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　2　（1.1%） 心筋梗塞の ECG 所見　2　（1.1%） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　1　(0.5%) 血中乳酸脱水素酵素増加　1　（0.5%） 心室肥大の ECG 所見　1　（0.5%）
会社	田辺三菱製薬株式会社

ラジカット内用懸濁液2.1%

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.12　添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	実施場所 （国内／海外）	評価/参考
3.2.S.1　一般情報				
該当する資料なし				
3.2.S.2　製造				
3.2.S.2.1	製造業者（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	－	－	－
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	－	－	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	－	－	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	－	－	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	－	－	評価
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT [EDARAVONE, MITSUBISHI TANABE PHARMA FACTORY, ONODA]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.S.3　特性				
該当する資料なし				
3.2.S.4　原薬の管理				
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	－	－	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	－	－	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（エダラボン，田辺三菱製薬工場株式会社）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質				
該当する資料なし				
3.2.S.6　容器及び施栓系				
該当する資料なし				
3.2.S.7　安定性				
該当する資料なし				

3.2.P　**製剤**（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	**実施場所** **（国内／海外）**	**評価/参考**
3.2.P.1　製剤及び処方				
3.2.P.1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.P.2.2	DRUG PRODUCT [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内及び海外	評価
[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内及び海外	評価
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内及び海外	評価
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.P.3　製造				
3.2.P.3.1	MANUFACTURERS [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	－	－	－
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	評価
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内及び海外	評価
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内及び海外	評価
3.2.P.3.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [MT-1186, ORAL SUSPENSION]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内及び海外	評価
3.2.P.4　添加剤の管理				
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	－	－	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	－	－	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	－	－	評価

3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	－	－	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	－	－	－
3.2.P.4.6	新規添加剤（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	－	－	評価
3.2.P.5　製剤の管理				
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	－	－	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	－	－	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures [MT-1186, Oral Suspension]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内/海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [MT-1186, Oral Suspension]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内/海外	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities [MT-1186, Oral Suspension]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications [MT-1186, Oral Suspension]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials [MT-1186, Oral Suspension]	－	－	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系				
3.2.P.7	容器及び施栓系（MT-1186内用懸濁液，経口液剤）	20[redacted]年[redacted]月	海外	評価
3.2.P.8　安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion [MT-1186, Oral Suspension]	－	－	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment [MT-1186, Oral Suspension]	－	－	評価
3.2.P.8.3	Stability Data [MT-1186, Oral Suspension]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内/海外	評価

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

該当する資料なし

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

該当する資料なし

3.2.A.3　添加剤（[redacted]，[redacted]）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.A.3.1　一般情報						
3.2.A.3.1.1	名称（[redacted]，[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.1.2	構造（[redacted]，[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価

3.2.A.3.1.3	一般特性（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.2 製造						
3.2.A.3.2.1	製造業者（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.2.3	原材料の管理（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.2.6	製造工程の開発の経緯（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.3 特性						
3.2.A.3.3.1	構造その他の特性の解明（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.3.2	不純物（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.4 原薬の管理						
3.2.A.3.4.1	規格及び試験方法（[redacted]）	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.A.3.4.2	試験方法（分析方法）（[redacted]）	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.A.3.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.A.3.4.4	ロット分析（[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内/海外	マスターファイル（登録番号[redacted]）及び社内資料	評価
3.2.A.3.4.5	規格及び試験方法の妥当性（[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内/海外	マスターファイル（登録番号[redacted]）及び社内資料	評価
3.2.A.3.5 標準品又は標準物質						
3.2.A.3.5	標準品又は標準物質（[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価

3.2.A.3.6　容器及び施栓系						
3.2.A.3.6	容器及び施栓系 （[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.7　安定性						
3.2.A.3.7.1	安定性のまとめ及び結論 （[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 （[redacted]）	[redacted]	－	－	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価
3.2.A.3.7.3	安定性データ （[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	マスターファイル（登録番号[redacted]）	評価

3.2.R　各極の要求資料

該当する資料なし

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌・その他
3.3-1	NITROSATION, DIAZOTISATION, AND DEAMINATION	J.H. RIDD	Quarterly Review of the Chemical Society, 15, 418 (1961)
3.3-2	The oxidation of hydrazines by free oxygen	Frederick Daniel Chattaway	Journal of the Chemical Society, Transactions, 91, 1323 (1907)

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験
該当する資料なし

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.2－1	[redacted]2785	*In vitro* Pharmacological Actions of 2162100, 2212119 and 2218429 on Receptors, Channels and Transporters Binding Assays	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	[redacted]	社内資料	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.3－1	[redacted]1335	Safety pharmacology studies of MCI-186. Effects on hERG current	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.4－1	[redacted]13	MCI-186の抗酸化作用に対する各種併用薬剤の影響に関する試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書変更署名日）	[redacted](国内)	社内資料	参考

4.2.2　薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.1－1	[redacted]6798[redacted]	Validation Study of an Analytical Method for Determination of MCI-186 and Two Metabolites Concentrations in Mouse Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.2.1－2	[redacted]6766[redacted]	Validation Study of an Analytical Method for Determination of MCI-186 and Two Metabolites Concentrations in Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.2.1－3	[redacted]1119	Validation of the Analytical Method for the Measurement of MCI-186 in Dog Plasma and Cerebral Spinal Fluid	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.2.1－4	[redacted]26	Validation of a method for the determination of MCI-186 in dog plasma (heparin) by liquid chromatography/tandem mass spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	社内資料	評価

4.2.2.1－5	0845	A 7-Day Repeated Intravenous (Bolus) Dose Toxicokinetic Study of MCI-186 in Beagle Dogs		20 年 月～20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1－6	6767	Validation Study of an Analytical Method for Determination of MCI-186 and Two Metabolites Concentrations in Dog Plasma by LC-MS/MS		20 年 月～20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1－7	90	Partial validation of a method for the determination of MCI-186 in dog cerebrospinal fluid by liquid chromatography/tandem mass spectrometry		20 年 月～20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1－8	27	Partial validation of a method for the determination of MCI-186 in monkey plasma (heparin) by liquid chromatography/tandem mass spectrometry		20 年 月～20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1－9	0519	Validation of the Analytical Method for the Measurement of MCI-186 in Monkey Plasma		20 年 月～20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1－10	93	Partial validation of a method for the determination of MCI-186 in monkey cerebrospinal fluid by liquid chromatography/tandem mass spectrometry		20 年 月～20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1－11	0011	Validation study of analytical method for MCI-186, MCI-186 glucuronide and MCI -186 sulfate in reaction mixture with renal homogenate by LC-MS/MS		20 年 月～20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.2.1－12	085	Validation of a GC-MS bioanalytical method for the measurement of MCI-186 in rat plasma		19 年 月～19 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1－13	086	Validation of a GC-MS bioanalytical method for the measurement of MCI-186 in dog plasma		19 年 月～19 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1－14	61	Determination of the stability of MCI-186 in plasma following a single intravenous (bolus) administration to monkeys		20 年 月～20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1－15	86	Partial validation of a method for the determination of the glucuronide and sulfate conjugates of MCI-186 in dog plasma (heparin) and cerebrospinal fluid by liquid chromatography/tandem mass spectrometry		20 年 月～20 年 月	(海外)	社内資料	評価

4.2.2.1－16	[redacted]88	Partial validation of a method for the determination of the glucuronide and sulfate conjugates of MCI-186 in monkey plasma (heparin) and cerebrospinal fluid by liquid chromatography/tandem mass spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1－17	[redacted]0013	Validation study of analytical method for 7-Hydroxycoumarin (7HC), 7HC glucuronide and 7HC sulfate in reaction mixture with renal homogenate by HPLC	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2－3	[redacted]0023	Pharmacokinetic Studies of ^{14}C-labeled MCI-186 in Monkeys (2) -Time-Profile in Plasma Concentration of Radioactivity, Metabolism, and Excretion after a Single Intravenous Administration-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].（国内）	社内資料	評価
4.2.2.4－3	[redacted]0876	Pharmacokinetic Studies of ^{14}C-labeled MCI-186 in Monkeys (3) - Metabolism and Excretion after a Single Intravenous Administration (re-examination) -	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-13	[redacted]1772[redacted]	In vitro evaluation of edaravone (MCI-186) as a substrate of OATP1B1 and OATP1B3	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.3－1	[redacted]1083	*In Vitro* Serum Protein Binding of Edaravone (MCI-186) and Two Metabolites in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.4.2－3	[redacted]0981	A 1-week oral repeated dose toxicity study of MCI-186 in nonTg rasH2 mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.3.4.2－1	[redacted]0057	A 4-week oral repeated dose toxicity study of edaravone in nonTg rasH2 mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.2－1	[redacted]0427	A 2-week oral repeated dose toxicity study of MCI-186 in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.2－4	[redacted]0428	A 2-week oral repeated dose toxicity study of MCI-186 in dogs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.4.2－2	[redacted]0932	A 13-week oral repeated dose range-finding toxicity study of MCI-186 in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.2－5	[redacted]1033	A 39-week oral repeated dose toxicity study of edaravone in dogs followed by a 5-week recovery period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.2－2	[redacted]0034	A 26-week oral repeated dose toxicity study of edaravone in rats followed by a 5-week recovery period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

4.2.3.4.1－2	[redacted]0275	A 104-week oral repeated dose carcinogenicity study of edaravone in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.3.7.6－2	[redacted]0880	A 13-week oral repeated dose toxicity study of edaravone with impurity Impurity A in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.3.7.3－1	[redacted]56	A Histopathological Evaluation on the Nervous Tissues in Beagle Dogs Administered by Continuous Infusion of MCI-186 for 2 Weeks	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－3	[redacted]26	An Investigation into the Reversibility of Neurotoxicity of MCI-186 in Beagle Dogs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－4	[redacted]46	A 5-day Intravenous Infusion Study With a 4-week Withdrawal Period for Assessment of Neurotoxicity of MCI-186 in Beagle Dogs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－2	[redacted]93	A 14-day Intravenous Infusion Toxicity Study (With Intermittent Necropsy) of MCI-186 in the Beagle Dog	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	社内資料	評価
4.2.2.2－2	[redacted]018	Pharmacokinetic evaluation of MCI-186 after oral administration to dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.2－7	[redacted]95	A 28-day Intravenous Infusion Toxicity Study of MCI-186 in the Cynomolgus Monkey	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	社内資料	評価
4.2.2.2－4	[redacted]0024	Determination of Unchanged MCI-186 in Monkey Plasma after a Single Intravenous Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
5.3.2.2－1	[redacted]0019	Metabolism of MCI-186 and its conjugates in kidney: Determination of pharmacokinetic parameters (Km and Vmax) using renal homogenates	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.2－1	[redacted]1236	Pharmacokinetic Study of MCI-186 After Single Oral and Intravenous Administration to Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.2.2－2	[redacted]018	Pharmacokinetic evaluation of MCI-186 after oral administration to dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4.2.2.2－3	[redacted]0023	Pharmacokinetic Studies of ^{14}C-labeled MCI-186 in Monkeys (2) -Time-Profile in Plasma Concentration of Radioactivity, Metabolism, and Excretion after a Single Intravenous Administration-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2－4	[redacted]0024	Determination of Unchanged MCI-186 in Monkey Plasma after a Single Intravenous Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].（国内）	社内資料	評価
4.2.3.2－2	[redacted]0034	A 26-week oral repeated dose toxicity study of edaravone in rats followed by a 5-week recovery period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.2－5	[redacted]1033	A 39-week oral repeated dose toxicity study of edaravone in dogs followed by a 5-week recovery period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－4	[redacted]46	A 5-day Intravenous Infusion Study With a 4-week Withdrawal Period for Assessment of Neurotoxicity of MCI-186 in Beagle Dogs	—	20[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－3	[redacted]26	An Investigation into the Reversibility of Neurotoxicity of MCI-186 in Beagle Dogs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－1	[redacted]56	A Histopathological Evaluation on the Nervous Tissues in Beagle Dogs Administered by Continuous Infusion of MCI-186 for 2 Weeks	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－2	[redacted]93	A 14-day Intravenous Infusion Toxicity Study (With Intermittent Necropsy) of MCI‐186 in the Beagle Dog	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2－3	[redacted]39	A 28-day Intravenous Infusion Toxicity Study of MCI-186 in the Albino Rat with a 14-day Recovery Period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2－6	[redacted]62	A 28-day Intravenous Infusion Toxicity Study of MCI-186 in the Beagle Dog with a 14-day Recovery Period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2－7	[redacted]95	A 28-day Intravenous Infusion Toxicity Study of MCI-186 in the Cynomolgus Monkey	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.3－1	[redacted]1083	*In Vitro* Serum Protein Binding of Edaravone (MCI-186) and Two Metabolites in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

4.2.2.3－2	[redacted]014	MCI-186（抱合体）の蛋白結合性試験（in vitro）	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	三菱化学（株）（国内）	社内資料	参考
4.2.2.2－3	[redacted]0023	Pharmacokinetic Studies of ^{14}C-labeled MCI-186 in Monkeys (2) -Time-Profile in Plasma Concentration of Radioactivity, Metabolism, and Excretion after a Single Intravenous Administration-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～200[redacted]年[redacted]月	[redacted].（国内）	社内資料	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.4－1	[redacted]7951	Plasma Sampling after Single Oral and Intravenous Administration of MCI-186 to Male Rats and Male Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.2.4－2	[redacted]0110	Metabolite profile of Edaravone (MCI-186) in plasma after a single administration of Edaravone (MCI-186) in rats and dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.2.4－3	[redacted]0876	Pharmacokinetic Studies of ^{14}C-labeled MCI-186 in Monkeys (3) - Metabolism and Excretion after a Single Intravenous Administration (re-examination) -	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]国内）	社内資料	評価
4.2.2.2－3	[redacted]0023	Pharmacokinetic Studies of ^{14}C-labeled MCI-186 in Monkeys (2) -Time-Profile in Plasma Concentration of Radioactivity, Metabolism, and Excretion after a Single Intravenous Administration-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]国内）	社内資料	評価
5.3.3.1－2	[redacted]1186[redacted]	健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬（株）（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2－1	[redacted]0019	Metabolism of MCI-186 and its conjugates in kidney: Determination of pharmacokinetic parameters (Km and Vmax) using renal homogenates	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2－2	[redacted]0406	In vitro metabolism study of edaravone (MCI-186): determination of pharmacokinetic parameters (Km and Vmax) of MCI-186 sulfation catalyzed by human liver cytosol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.4－3	[redacted]0876	Pharmacokinetic Studies of ^{14}C-labeled MCI-186 in Monkeys (3) - Metabolism and Excretion after a Single Intravenous Administration (re-examination) -	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]国内）	社内資料	評価
5.3.3.1－2	[redacted]1186[redacted]	健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬（株）（国内）	社内資料	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.2.2-13	[redacted]1772[redacted]	In vitro evaluation of edaravone (MCI-186) as a substrate of OATP1B1 and OATP1B3	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-15	[redacted]1658[redacted]	In vitro evaluation of edaravone (MCI-186) and its conjugates as an inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2-K	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-4	[redacted]7573[redacted]	Inhibitory effect of edaravone (MCI-186) and its metabolites on the specific activities of human cytochrome P450 isoforms	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-8	[redacted]0649	Inhibitory effects of edaravone (MCI-186) and its metabolites on UGT1A1 and UGT2B7 in human liver microsomes	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-5	[redacted]0749	Inductive effects of edaravone (MCI-186) and its metabolites on CYP1A2, 2B6 and 3A4 in cultured human hepatocytes	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-3	[redacted]3061	Estimation of the in vitro-in vivo scaling parameter for CYP1A2 induction by using the data of omeprazole	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-14	[redacted]1411	In vitro inhibitory effects of edaravone (MCI-186) and its conjugates on transporters, and membrane permeabilities of edaravone and its conjugates across Caco-2 cell monolayers	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-9	[redacted]8005	MCI-186およびその抱合体のhOAT1もしくはhOAT3発現細胞への輸送検討	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	三菱ウェルファーマ（株）（国内）	社内資料	参考
5.3.3.1-2	[redacted]1186[redacted]	健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬（株）（国内）	社内資料	評価
5.3.2.2-10	[redacted]5141	hOAT1発現細胞へのMCI-186硫酸抱合体の輸送検討	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	三菱ウェルファーマ（株）（国内）	社内資料	参考

5.3.2.2-12	[redacted]8064	MCI-186硫酸抱合体のヒトBCRPもしくはヒトMRP4発現膜ベシクルへの輸送検討およびKm, Vmaxの測定	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	三菱ウェルファーマ(株)(国内)	社内資料	参考
5.3.2.2-11	[redacted]8052	MCI-186グルクロン酸抱合体のヒトBCRPもしくはヒトMRP4発現膜ベシクルへの輸送検討	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	三菱ウェルファーマ(株)(国内)	社内資料	参考

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当する資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所(国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.2－1	[redacted]0427	A 2-week oral repeated dose toxicity study of MCI-186 in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.3.2－2	[redacted]0034	A 26-week oral repeated dose toxicity study of edaravone in rats followed by a 5-week recovery period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.3.2－3	[redacted]39	A 28-day Intravenous Infusion Toxicity Study of MCI-186 in the Albino Rat with a 14-day Recovery Period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	社内資料	評価
4.2.3.2－4	[redacted]0428	A 2-week oral repeated dose toxicity study of MCI-186 in dogs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.3.2－5	[redacted]1033	A 39-week oral repeated dose toxicity study of edaravone in dogs followed by a 5-week recovery period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	社内資料	評価
4.2.3.2－6	[redacted]62	A 28-day Intravenous Infusion Toxicity Study of MCI-186 in the Beagle Dog with a 14-day Recovery Period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	社内資料	評価
4.2.3.2－7	[redacted]95	A 28-day Intravenous Infusion Toxicity Study of MCI-186 in the Cynomolgus Monkey	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

該当する資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo試験

該当する資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.4.1－1	[redacted]0779	A 26-week oral repeated dose carcinogenicity study of edaravone in CB6F1-Tg rasH2 mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.4.1－2	[redacted]0275	A 104-week oral repeated dose carcinogenicity study of edaravone in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.4.2－1	[redacted]0057	A 4-week oral repeated dose toxicity study of edaravone in nonTg rasH2 mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.4.2－2	[redacted]0932	A 13-week oral repeated dose range-finding toxicity study of MCI-186 in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.4.2－3	[redacted]0981	A 1-week oral repeated dose toxicity study of MCI-186 in nonTg rasH2 mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	参考

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当する資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当する資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当する資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当する資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.3－1	[redacted]56	A Histopathological Evaluation on the Nervous Tissues in Beagle Dogs Administered by Continuous Infusion of MCI-186 for 2 Weeks	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－2	[redacted]93	A 14-day Intravenous Infusion Toxicity Study (With Intermittent Necropsy) of MCI-186 in the Beagle Dog	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－3	[redacted]26	An Investigation into the Reversibility of Neurotoxicity of MCI-186 in Beagle Dogs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.3－4	[redacted]46	A 5-day Intravenous Infusion Study With a 4-week Withdrawal Period for Assessment of Neurotoxicity of MCI-186 in Beagle Dogs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	社内資料	評価

4.2.3.7.6 不純物の試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.6－1	[redacted]35	MCI-186 製剤中不純物であるMPSA および Impurity A のラットを用いた静脈内投与による 2 週間反復投与毒性試験	—	20[redacted]年1[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬(株)（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.6－2	[redacted]0880	A 13-week oral repeated dose toxicity study of edaravone with impurity Impurity A in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.6－3	[redacted]1125	Bacterial Reverse Mutation Study of Impurity A	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.6－4	[redacted]1126	Chromosomal Aberration Study of Impurity A in Cultured Mammalian Cells	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.6－5	[redacted]1127	Micronucleus Test of Impurity A Using Mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.6－6	[redacted]1128	Bacterial Reverse Mutation Study of Impurity B	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].（国内）	社内資料	評価
4.2.3.7.6－7	[redacted]001	Impurity C : Bacterial Reverse Mutation Assay	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.7.6－8	[redacted]228	14C-Impurity D をマウスに投与したときの血中放射能濃度推移の検討-その2	—	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	三菱化学(株)（国内）	社内資料	参考

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4.3　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
4.3－1	National Toxicology Program. Bioassay of 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1978;141:1-100.	2.4, 2.6.6,	1
4.3－2	[redacted]. MT-1186内用懸濁液2.1%における[redacted]の安全性に関する報告. 20[redacted]. 社内資料	2.4, 2.6.6, 2.3.P.2.1.2, 3.2.P.2.1.2	―
4.3－3	永井真貴子, 西山和利. 筋萎縮性側索硬化症の病態解明と治療戦略. 北里医学. 2012;42:85-93.	2.6.2	1
4.3－4	Parakh S, Spencer DM, Halloran MA, Soo KY, Atkin JD. Redox regulation in amyotrophic lateral sclerosis. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:408681.	2.6.2	2
4.3－5	D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Free Radic Biol Med. 2013;65:509-27.	2.4, 2.6.2	2, 3
4.3－6	Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. Trends Neurosci. 2014:37:433-42.	2.6.2	4
4.3－7	Garbuzova-Davis S, Rodrigues MCO, Hernandez-Ontiveros DG, Louis MK, Willing AE, Borlongan CV, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurovascular disease. Brain Res. 2011;1398:113-25.	2.4, 2.6.2	5, 5
4.3－8	Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurosci. 2013;14:248-64.	2.6.2	6
4.3－9	Philips T, Rothstein JD. Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. Exp Neurol. 2014;262:111-20.	2.6.2	7
4.3－10	Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, Simko EAJ, Shaw PG, Kim MS, et al. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. Nature. 2014:507:195-200.	2.6.2	8
4.3－11	Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 1993;362:59-62.	2.6.2	9
4.3－12	Beal MF, Ferrante RJ, Browne SE, Matthews RT, Kowall NW, Brown RH Jr. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1997;42:644-54.	2.6.2	10
4.3－13	Nagai M, Aoki M, Miyoshi I, Kato M, Pasinelli P, Kasai N, et al. Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: associated mutations develop motor neuron disease. J Neurosci. 2001;21:9246-54.	2.6.2	11
4.3－14	Ohta Y, Nomura E, Shang J, Feng T, Huang Y, Liu X, et al. Enhanced oxidative stress and the treatment by edaravone in mice model of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurosci Res. 2019;97:607-19.	2.6.2	12
4.3－15	Ito H, Wate R, Zhang J, Ohnishi S, Kaneko S, Ito H, et al. Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice. Exp Neurol. 2008;213:448-55.	2.4, 2.6.2	4, 13
4.3－16	Dennis JS, Citron BA. Wobbler mice modeling motor neuron disease display elevated transactive response DNA binding protein. Neuroscience. 2009:158:745-50.	2.6.2	14
4.3－17	Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M. Treatment of wobbler mice with free radical scavenger. In: Abe K, editor. Molecular Mechanisms and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Elsevier Science B.V.; 2001. p. 335-9	2.6.2	15
4.3－18	Ikeda K, Iwasaki Y. Edaravone, a Free Radical Scavenger, Delayed Symptomatic and Pathological Progression of Motor Neuron Disease in the Wobbler Mouse. PLoS One. 2015;10:e0140316.	2.6.2	16

4.3－19	Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, Yoshida K, Hirai M, Matsuda M, et al. Bioequivalence Study of Oral Suspension and Intravenous Formulation of Edaravone in Healthy Adult Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021;10:1188-97.	2.6.2	17
4.3－20	Hisano K, Watanabe M, Morimoto Y. Protective effects of the free radical scavenger edaravone against glutamate neurotoxicity in nearly pure neuronal culture. J Anesth. 2009;23:363-9.	2.6.2	18
4.3－21	Zhao ZY, Luan P, Huang SX, Xiao SH, Zhao J, Zhang B, et al. Edaravone protects HT22 Neurons from H_2O_2-induced apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway. CNS Neurosci Ther. 2013;19:163-9.	2.6.2	19
4.3－22	Wu HT, Yu Y, Li XX, Lang XY, Gu RZ, Fan SR, et al. Edaravone attenuates H_2O_2 or glutamate-induced toxicity in hippocampal neurons and improves $AlCl_3$/D-galactose induced cognitive impairment in mice. Neurotoxicology. 2021;85:68-78.	2.6.2	20
4.3－23	Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II stuty). Amyotroph Lateral Scler. 2006;7:247-51.	2.6.2	21
4.3－24	Fan J, Long H, Li Y, Liu Y, Zhou W, Li Q, et al. Edaravone protects against glutamate-induced PERK/EIF2α/ATF4 integrated stress response and activation of caspase-12. Brain Res. 2013;1519:1-8.	2.6.2	22
4.3－25	Garbuzova-Davis S, Hernandez-Ontiveros DG, Rodrigues MCO, Haller E, Frisina-Deyo A, Mirtyl S, et al. Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. Brain Res. 2012;1469:114-28.	2.4 2.6.2	6, 23
4.3－26	Winkler EA, Sengillo JD, Sagare AP, Zhao Z, Ma Q, Zuniga E, et al. Blood-spinal cord barrier disruption contributes to early motor-neuron degeneration in ALS-model mice. Proc Natl Acad Sci. 2014;111:E1035-42.	2.4, 2.6.2	8, 24
4.3－27	Lee BJ, Egi Y, van Leyen K, Lo EH, Arai K. Edaravone, a free radical scavenger, protects components of the neurovascular unit against oxidative stress in vitro. Brain Res. 2010;1307:22-7.	2.6.2	25
4.3－28	Guo Z, Wu HT, Li XX, Yu Y, Gu RZ, Lan R, et al. Edaravone protects rat astrocytes from oxidative or neurotoxic inflammatory insults by restoring Akt/Bcl-2/Caspase-3 signaling axis. IBRO Rep. 2020;8:122-8.	2.6.2	26
4.3－29	Miyamoto N, Maki T, Pham LDD, Hayakawa K, Seo JH, Mandeville ET, et al. Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice. Stroke. 2013;44:3516-21.	2.6.2	27
4.3－30	Fujisawa A, Yamamoto Y. Edaravone, a potent free radical scavenger, reacts with peroxynitrite to produce predominantly 4-NO-edaravone. Redox Rep. 2016;21:98-103.	2.4	3
4.3－31	Miyazaki K, Ohta Y, Nagai M, Morimoto N, Kurata T, Takehisa Y, et al. Disruption of neurovascular unit prior to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurosci Res. 2011;89:718-28.	2.4	7
4.3－32	ABUSE LIABILITY OF EDARAVONE. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]提出資料（[redacted], Serial No. 0002）	2.6.6	—

第5部（モジュール5）臨床試験報告書
5.2　全臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.3　In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.4－1	Long-term stability test of MCI-186 in the extraction solvent from human plasma and in the reference standard solution [redacted]-137]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]国内）	評価	無
5.3.1.4－2	ADDITIONAL VALIDATION STUDY FOR STABILITY OF MCI-186 AND RELATED COMPOUNDS (MCI-186 SULFATE, MCI-186 GLUCURONIDE, AND ^{13}C-MCI-186) IN BUFFER SOLUTION, HUMAN PLASMA CONTAINING BUFFER SOLUTION, OR HUMAN WHOLE BLOOD [[redacted]705]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	評価	無
5.3.1.4－3	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of MCI-186 and its metabolites (MCI-186 sulfate and MCI-186 glucuronide) in Human Plasma (liquid-liquid extraction, LC/MS/MS) [[redacted]011[redacted]]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](国内)	評価	無
5.3.1.4－4	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of MCI-186 glucuronide in Human Plasma (LC/MS/MS) [[redacted]091[redacted]]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].(国内)	評価	無
5.3.1.4－5	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of MCI-186 and its metabolite (MCI-186 sulfate) Concentrations in Human Urine (LC/MS/MS) [[redacted]060[redacted]]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].(国内)	評価	無
5.3.1.4－6	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of MCI-186 glucuronide in Human Urine (LC/MS/MS) [[redacted]061[redacted]]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]国内）	評価	無

5.3.1.4－7	Validation of a Bioanalytical Method for Determination of Rosuvastatin in Human Plasma [091]	20 年 月～20 年 月	国内）	評価	無
5.3.1.4－8	Validation of a Bioanalytical Method for Determination of Sildenafil in Human Plasma [082]	20 年 月～20 年 月	国内）	評価	無
5.3.1.4－9	Validation of a Bioanalytical Method for Determination of Furosemide in Human Plasma [102]	20 年 月～20 年 月	.（国内）	評価	無
5.3.1.4－10	Validation Study of Bioanalytical Method of Edaravone (MCI-186) and MCI-186 Sulfate in Human Plasma and Its Ultrafiltrate [6678]	20 年 月～20 年 月	.（国内）	評価	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

該当する資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.2.2－1	Metabolism of MCI-186 and its conjugates in kidney: Determination of pharmacokinetic parameters (Km and Vmax) using renal homogenates 0019]	20 年 月～20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation（国内）	評価	無
5.3.2.2－2	In Vitro Metabolism Study of Edaravone (MCI-186): Determination of Pharmacokinetic Parameters (K_m and V_{max}) of MCI-186 Sulfation Catalyzed by Human Liver Cytosol 0406]	20 年 月～20 年 月	（国内）	評価	無
5.3.2.2－3	Estimation of the in vitro-in vivo scaling parameter for CYP1A2 induction by using the data of Omeprazole [3061]	20 年 月～20 年 月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation（国内）	評価	無
5.3.2.2－4	Inhibitory effect of Edaravone (MCI-186) and its metabolites on the specific activities of human cytochrome P450 isoforms [7573]	20 年 月～20 年 月	（国内）	評価	無
5.3.2.2－5	Inductive Effects of Edaravone (MCI-186) and Its Metabolites on CYP1A2, 2B6, and 3A4 in Cultured Human Hepatocytes [0749]	20 年 月～20 年 月	（国内）	評価	無
5.3.2.2－6	Drug Interaction of MCI-186 *In Vitro* Metabolism –Effect of MCI-186 on Metabolism of Concomitant Drug– [0954]	20 年 月～20 年 月	国内）	評価	無

5.3.2.2－7	Drug Interaction of MCI-186 on *In Vitro* Metabolism - Effect of Concomitant Drugs on MCI-186 Metabolism - [[redacted]0447]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].(国内)	評価	無
5.3.2.2－8	Inhibitory effects of Edaravone (MCI-186) and its metabolites on UGT1A1 and UGT2B7 in human liver microsomes [[redacted]0649]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]国内)	評価	無
5.3.2.2－9	MCI-186およびその抱合体のhOAT1もしくはhOAT3発現細胞への輸送検討 [[redacted]8005]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	三菱ウェルファーマ(株)(国内)	参考	無
5.3.2.2－10	hOAT1発現細胞へのMCI-186硫酸抱合体の輸送検討 [[redacted]5141]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	三菱ウェルファーマ(株)(国内)	参考	無
5.3.2.2－11	MCI-186グルクロン酸抱合体のヒトBCRPもしくはヒトMRP4発現膜ベシクルへの輸送検討 [[redacted]8052]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	三菱ウェルファーマ(株)(国内)	参考	無
5.3.2.2－12	MCI-186硫酸抱合体のヒトBCRPもしくはヒトMRP4発現膜ベシクルへの輸送検討およびKm, Vmaxの測定 [[redacted]8064]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	三菱ウェルファーマ(株)(国内)	参考	無
5.3.2.2－13	*In Vitro* Evaluation of Edaravone (MCI-186) as a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3 [[redacted]1772[redacted]]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].(国内)	評価	無
5.3.2.2－14	*In vitro* inhibitory effects of Edaravone (MCI-186) and its conjugates on transporters, and membrane permeabilities of Edaravone and its conjugates across Caco-2 cell monolayers [[redacted]1411]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].(国内)	評価	無
5.3.2.2－15	*In Vitro* Evaluation of Edaravone (MCI-186) and its Conjugates as an Inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2-K [[redacted]1658[redacted]]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted].(国内)	評価	無

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当する資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.1－1	エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第I相試験（単回及び反復投与試験）[MT-1186-J01]	2018年3月20日～2018年8月3日	田辺三菱製薬（株） （国内）	評価	有
5.3.3.1－2	健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験 [MT-1186-J03]	2019年3月22日～2019年5月9日	田辺三菱製薬（株） （国内）	評価	有

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.2－1	筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験 [MT-1186-J04]	2019年4月17日～2019年9月4日	田辺三菱製薬（株）（国内）	評価	有
5.3.3.2－2	胃瘻を造設した筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験 [MT-1186-J05]	2020年1月24日～2020年4月22日	田辺三菱製薬（株）（国内）	評価	有

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.3－1	軽度又は中等度腎機能障害の被験者と正常腎機能の被験者を対象としたMCI-186の薬物動態を比較評価するための非盲検，単回投与試験 [MCI-186-J22]	2016年10月27日～2018年4月20日	田辺三菱製薬（株）（国内）	参考	有
5.3.3.3－2	重度肝機能障害又は正常肝機能の成人被験者を対象としたMCI-186の薬物動態を比較評価するための単回投与試験 [MCI-186-E05]	2018年11月6日～2019年3月25日	Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.（海外）	参考	有
5.3.3.3－3	軽度又は中等度肝機能障害の被験者と正常肝機能の被験者を対象としたMCI-186の薬物動態を比較評価するための多施設，非盲検，単回投与試験 [MCI-186-J23]	2016年11月16日～2018年7月24日	田辺三菱製薬（株）（国内）	参考	有

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.4－1	エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験，用法の予備検討試験）[MT-1186-J02]	2018年10月18日～2019年1月8日	田辺三菱製薬（株）（国内）	評価	有
5.3.3.4－2	エダラボンの経口投与における健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（食事の影響検討試験）[MT-1186-J06]	2019年6月10日～2019年7月24日	田辺三菱製薬（株）（国内）	評価	有
5.3.3.4－3	健康成人被験者を対象として経口投与及び経鼻胃管投与したエダラボン経口剤の安全性，忍容性及び相対的バイオアベイラビリティを検討する第I相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験 [MT-1186-Z-101]	2021年2月26日～2021年4月16日	田辺三菱製薬（株）（国内）	評価	有

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.5－1	Population Pharmacokinetic Analysis Supporting Regulatory Submission of MT-1186 in PatientsWith Amyotrophic Lateral Sclerosis [002644]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（海外）	評価	有
5.3.3.5－2	Population Pharmacokinetic Analysis of MCI-186 in Japanese and Caucasians [002525]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（海外）	参考	無
5.3.3.5－3	Detailed Response to EMA Request D180 CHMP List of Questions MCI-186 Details for Item Number 19 [202525]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（海外）	参考	無

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.4.1－1	健康成人を対象とした治療用量及び超過治療用量のMCI-186のQT/QTc間隔に対する作用を評価する無作為化割付単盲検プラセボ対照3-wayクロスオーバー試験 [MCI-186-J25]	2018年9月18日～2018年10月23日	田辺三菱製薬（株） （国内）	評価	有

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当する資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

該当する資料なし

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第III相） [MT-1186-A01]	2019年11月19日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc.（海外）	評価	有
5.3.5.2-2	筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第III相） [MT-1186-A01]	2019年11月19日～2021年10月7日	Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc.（海外）	評価	有

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.3-1	Statistical Analysis Plan for PMDA Submission (Efficacy): Protocol No. MT-1186-A01, A Phase 3, Multi-center, Open-label, Safety Study of MT-1186 Administered over 48 Weeks in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬(株) (国内)	—	有
5.3.5.3-2	Statistical Analysis Results for PMDA Submission (Efficacy): Protocol No. MT-1186-A01, A Phase 3, Multi-center, Open-label, Safety Study of MT-1186 Administered over 48 Weeks in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	—	田辺三菱製薬(株) (国内)	—	有
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety Statistical Analysis Plan : A study of MT-1186 Oral Edaravone for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) up to Week 24 with MCI186 Intravenous Edaravone ISS data	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬(株) (国内)	—	有
5.3.5.3-4	Integrated Summary of Safety Statistical Analysis Results : A study of MT-1186 Oral Edaravone for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) up to Week 24 with MCI186 Intravenous Edaravone ISS data	—	田辺三菱製薬(株) (国内)	—	有
5.3.5.3-5	Supplemental Integrated Summary of Safety Statistical Analysis Plan for PMDA Submission (Safety): Integrated Summary of Safety (ISS): A study of MT-1186 Oral Edaravone for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) up to Week 24 with MCI186 Intravenous Edaravone ISS data	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬(株) (国内)	—	有
5.3.5.3-6	Supplemental Integrated Summary of Safety Statistical Analysis Results for PMDA Submission (Safety) : A study of MT-1186 Oral Edaravone for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) up to Week 24 with MCI186 Intravenous Edaravone ISS data	—	田辺三菱製薬(株) (国内)	—	有
5.3.5.3-7	Justification for Level of Impurity D Human Exposure	—	—	—	—
5.3.5.3-8	Integrated Summary of Safety Statistical Analysis Plan: A study of MT-1186 Oral Edaravone for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) up to Week 48 with MCI186 Intravenous Edaravone ISS data	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬(株) (国内)	—	有

＊新薬承認情報提供時に置き換え

5.3.5.3-9	Integrated Summary of Safety Statistical Analysis Results: A study of MT-1186 Oral Edaravone for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) up to Week 48 with MCI186 Intravenous Edaravone ISS data	—	田辺三菱製薬(株) (国内)	—	有

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

該当する資料なし

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.6-1	再審査申請資料概要 ラジカット注30mg	2009年7月	田辺三菱製薬(株) (国内)	参考	無
5.3.6-2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書	2021年6月	田辺三菱製薬(株) (国内)	参考	無
5.3.6-3	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER)	2021年5月	田辺三菱製薬(株) (海外)	参考	無

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7－1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	—	—
5.3.7－2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—
5.3.7－3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—
5.3.7－4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—
5.3.7－5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	—	—

5.4　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
5.4—1	ラジカット注30 mg 添付文書.	2.5	1
5.4—2	Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2011;377(9769):942-55.	2.5	2
5.4—3	Parakh S, Spencer DM, Halloran MA, Soo KY, Atkin JD. Redox regulation in amyotrophic lateral sclerosis. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:408681.	2.5	3
5.4—4	D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic ALS. Free Radic Biol Med. 2013;65:509-27.	2.5 2.7.3	4 37
5.4—5	Lee BJ, Egi Y, van Leyen K, Lo EH, Arai K. Edaravone, a free radical scavenger, protects components of the neurovascular unit against oxidative stress in vitro. Brain Res. 2010;1307:22-7.	2.5	5
5.4—6	Miyamoto N, Maki T, Pham LD, Hayakawa K, Seo JH, Mandeville ET, et al. Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice. Stroke. 2013;44(12):3516-21.	2.5	6
5.4—7	Louwerse ES, Weverling GJ, Bossuyt PM, Meyjes FE, de Jong JM. Randomized, double-blind, controlled trial of acetylcysteine in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 1995;52(6):559-64.	2.5	7
5.4—8	Lange DJ, Murphy PL, Diamond B, Appel V, Lai EC, Younger DS, et al. Selegiline is ineffective in a collaborative double-blind, placebo-controlled trial for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 1998;55(1):93-6.	2.5	8
5.4—9	Denuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of α-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2001;2(1):9-18.	2.5	9
5.4—10	Graf M, Ecker D, Horowski R, Kramer B, Riederer P, Gerlach M, et al. High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. J Neural Transm (Vienna). 2005;112(5):649-60.	2.5	10
5.4—11	Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, et al. Edaravone for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7(12):CD007230.	2.5	11
5.4—12	Simpson EP, Henry YK, Henkel JS, Smith RG, Appel SH. Increased lipid peroxidation in sera of ALS patients: a potential biomarker of disease burden. Neurology. 2004;62(10):1758-65.	2.5	12
5.4—13	Mitsumoto H, Santella RM, Liu X, Bogdanov M, Zipprich J, Wu HC, et al. Oxidative stress biomarkers in sporadic ALS. Amyotroph Lateral Scler. 2008;9(3):177-83.	2.5	13
5.4—14	Sohmiya M, Tanaka M, Suzuki Y, Tanino Y, Okamoto K, Yamamoto Y. An increase of oxidized coenzyme Q-10 occurs in the plasma of sporadic ALS patients. J Neurol Sci. 2005;228(1):49-53.	2.5	14
5.4—15	Murata T, Ohtsuka C, Terayama Y. Increased mitochondrial oxidative damage in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 2008;267(1-2):66-9.	2.5	15

5.4—16	Beal MF, Ferrante RJ, Browne SE, Matthews RT, Kowall NW, Brown RH Jr. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1997;42(4):644-54.	2.5	16
5.4—17	Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C. Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1999;46(1):129-31.	2.5	17
5.4—18	Shu L, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Smid BE, Aerts JM, Hollak CE, et al. Establishing 3-nitrotyrosine as a biomarker for the vasculopathy of Fabry disease. Kidney Int. 2014;86(1):58-66.	2.5	18
5.4—19	Fernández E, García-Moreno JM, Martín de Pablos A, Chacón J. May the evaluation of nitrosative stress through selective increase of 3-nitrotyrosine proteins other than nitroalbumin and dominant tyrosine-125/136 nitrosylation of serum α-synuclein serve for diagnosis of sporadic Parkinson's disease? Antioxid Redox Signal. 2013;19(9):912-8.	2.5	19
5.4—20	Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C. Alterations of 3-nitrotyrosine concentration in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1999;269(1):52-4.	2.5	20
5.4—21	Ahmed N, Ahmed U, Thornalley PJ, Hager K, Fleischer G, Münch G. Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. J Neurochem. 2005;92(2):255-63.	2.5	21
5.4—22	Zhao Z, Zhou H, Peng Y, Qiu CH, Sun QY, Wang F, et al. Expression and significance of plasma 3-NT and ox-LDL in patients with Alzheimer’s disease. Genet Mol Res. 2014;13:8428-35.	2.5	22
5.4—23	EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2012;19(3):360-75.	2.5 2.7.3	23 21
5.4—24	日本神経学会治療ガイドラインAd Hoc委員会. ALS治療ガイドライン2002. 臨床神経学. 2002;42(1):669-719.	2.5 2.7.3	24 16
5.4—25	Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1999;52(7):1311-23.	2.5 2.7.3	25 18
5.4—26	Rascovsky K, Xie S, Boller A, Han X, McCluskey L, Elman L, et al. Subscales of the ALS functional rating scale (ALSFRS-R) as determinants of survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neurology. 2014;82(10): P4.094.	2.5	26
5.4—27	Rudnicki S, Al-Lahham T, Gundogdu B, Limaye K, Mahuwala Z, Williams H. Is worse prognosis in older ALS patients more than just a matter of years? Neurology. 2015;84(14): P6.103.	2.5	27
5.4—28	Jordan H, Fagliano J, Rechtman L, Lefkowitz D, Kaye W. Effects of demographic factors on survival time after a diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Neuroepidemiology. 2015;44(2):114-20.	2.5	28
5.4—29	Paulukonis ST, Roberts EM, Valle JP, Collins NN, English PB, Kaye WE. Survival and cause of death among a cohort of confirmed amyotrophic lateral sclerosis cases. PLoS One. 2015;10(7):e0131965.	2.5	29

5.4—30	Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(5-6):310–23.	2.5	30
5.4—31	Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revised: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(5):293-9.	2.5	31
5.4—32	Geevasinga N, Loy CT, Menon P, de Carvalho M, Swash M, Schrooten M, et al. Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review using individual patient data. Clin Neurophysiol 2016;127(7):2684–91.	2.5	32
5.4—33	リルテック錠50 添付文書.	2.5	33
5.4—34	Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2017;16(7):505-12.	2.5	34
5.4—35	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.	2.5 2.7.2	35 9
5.4—36	Court MH. Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system. Drug Metab Rev. 2010;42(1):209-24.	2.5	36
5.4—37	Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. J Neurol Sci. 1999;169(1-2):13-21.	2.5 2.7.3	37 11
5.4—38	Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. The ALSFRSr predicts survival time in an ALS clinic population. Neurology. 2005;64(1):38-43.	2.5 2.7.3	38 13
5.4—39	Leigh PN, Swash M, Iwasaki Y, Ludolph A, Meininger V, Miller RG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a consensus viewpoint on designing and implementing a clinical trial. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004;5(2):84-98.	2.5 2.7.3	39 14
5.4—40	Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):178-80.	2.5 2.7.3	40 12
5.4—41	FDA Guidance for Industry. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drug for Treatment 2019.	2.5 2.7.3	41 15
5.4—42	Thakore NJ, Pioro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. Neurology. 2016;86(11):1031-8.	2.5 2.7.4	42 34
5.4—43	Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13(1):7-23.	2.5 2.7.4	43 35
5.4—44	小林寛伊, 大久保憲, 青木範充, 岩本愛吉, 木戸内清, 草地信也, 他. 医療従事者にお ける刺傷事故について－日本の多施設実態調査より－. 日環感. 1996;11(1):1-6	2.5	44

5.4—45	US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: In vitro drug interaction studies -cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions (2020).	2.7.2	1
5.4—46	Di L. The role of drug metabolizing enzymes in clearance. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10(3):379-93.	2.7.2	2
5.4—47	US Food and Drug Administration. Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE): Drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (2012).	2.7.2	3
5.4—48	Rost KL, Brösicke H, Heinemeyer G, Roots I. Specific and dose-dependent enzyme induction by omeprazole in human beings. Hepatology. 1994;20(5):1204-12.	2.7.2	4
5.4—49	Rost KL, Roots I. Accelerated caffeine metabolism after omeprazole treatment is indicated by urinary metabolite ratios: coincidence with plasma clearance and breath test. Clin Pharmacol Ther. 1994;55(4):402-11.	2.7.2	5
5.4—50	Sanderink GJ, Bournique B, Stevens J, Petry M, Martinet M. Involvement of human CYP1A isoenzymes in the metabolism and drug interactions of riluzole *in vitro* . J Pharmacol Exp Ther. 1997;282(3):1465-72.	2.7.2	6
5.4—51	US Food and Drug Administration. Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE): In vitro metabolism and transporter mediated drug-drug interaction studies (2017).	2.7.2	7
5.4—52	Brooks BR, Bettica P, Cazzaniga S. Riluzole oral suspension: bioavailability following percutaneous gastrostomy tube-modeled administration versus direct oral administration. Clin Ther. 2019;41(12):2490-9.	2.7.2	8
5.4—53	Nakamaru Y, Kinoshita S, Kawaguchi A, Takei K, Palumbo J, Suzuki M. Pharmacokinetic profile of edaravone: a comparison between Japanese and Caucasian populations. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):80-7.	2.7.2	10
5.4—54	日本神経学会, 監修. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013. 東京: 南江堂; 2013.	2.7.3	17
5.4—55	Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2009;73(15):1227-33.	2.7.3	19
5.4—56	Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2009;73(15):1218-26.	2.7.3	20
5.4—57	Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Hirai M, Palumbo J. An assessment of treatment guidelines, clinical practices, demographics, and progression of disease among patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan, the United States, and Europe. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):88-97.	2.7.3	22
5.4—58	田辺三菱製薬株式会社 ラジカット注30 mg/ラジカット点滴静注バッグ30 mgに係る医薬品リスク管理計画書. 2020.	2.5 2.7.4	45 23
5.4—59	United States Food and Drug Administration. FDA reviewer guidance: conducting a clinical safety review of a new product application and preparing a report on the review. February 2005.	2.7.4	32
5.4—60	Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. Cell. 2015;163(5):1064-78.	2.7.3	38