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 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

2.6 目次

略語・略号一覧 3
2.6.4　薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1　まとめ 5
2.6.4.1.1　分析法 9
2.6.4.1.2　吸収 10
2.6.4.1.3　分布 10
2.6.4.1.4　代謝 11
2.6.4.1.5　排泄 11
2.6.4.1.6　薬物間相互作用 12
2.6.4.2　分析法 13
2.6.4.2.1　血液，血漿，尿，胆汁，糞及び乳汁中の放射性標識エダラボン及び放射能の分析 13
2.6.4.2.2　血清，血漿，脳脊髄液，尿及び腎臓中のエダラボン及びその抱合体の分析 14
2.6.4.2.3　血漿及び CSF 中でのエダラボン及びその抱合体の安定性 16
2.6.4.3　吸収 18
2.6.4.3.1　単回投与 18
2.6.4.3.2　反復投与 20
2.6.4.4　分布 24
2.6.4.4.1　*In vitro* 血清たん白結合率及び結合たん白質の同定 24
2.6.4.5　代謝（動物種間の比較） 26
2.6.4.5.1　*In vivo* 代謝 26
2.6.4.5.2　*In vitro* 代謝 30
2.6.4.6　排泄 30
2.6.4.6.1　ラット，イヌ及びサルにおける尿及び糞中排泄 30
2.6.4.7　薬物動態学的薬物間相互作用 31
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 31
2.6.4.9　考察及び結論 31
2.6.4.10　図表 32
2.6.4.11　参考資料 32

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AIS	Acute ischemic stroke	脳梗塞急性期
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	Area under the (plasma) concentration-time curve from 0 up to 24 hours	投与開始から 24 時間後までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	―
C_0	Initial (plasma) concentration following rapid intravenous injection	急速静脈内投与直後の（血漿中）濃度
CL	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum (plasma) concentration after administration	最高（血漿中）濃度
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DI	Direct inhibition	直接阻害
[^{14}C]エダラボン	[^{14}C]-labeled edaravone	[^{14}C]標識エダラボン
Fa	Fraction absorbed	消化管吸収率
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析法
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
グルクロン酸抱合体	Glucuronide conjugate of edaravone	エダラボンのグルクロン酸抱合体
h	Hour(s)	時間
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
HPLC-RI	High-performance liquid chromatograph with radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフ
HP-β-CD	2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
IC_{50}	Concentration associated with 50% inhibition	50%阻害濃度
IV	Intravenous	静脈内投与
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
min	Minute(s)	分
MRP	Multidrug resistance-associated protein	－
N.C.	Not calculated	未計算
N.D.	Not detected	未検出
OAT	Organic anion transporter	－
OATP	Organic-anion-transporting polypeptide	－
OCT	Organic cation transporter	－
P-gp	P-glycoprotein	－
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO	Oral	経口
1-PP	1-(2-Pyrimidyl) piperazine	1-（2-ピリミジル）ピペラジン
S9	Homogenate 9000 × g supernatant	ホモジネート 9,000×g 上清
硫酸抱合体	Sulfate conjugate of edaravone	エダラボンの硫酸抱合体
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life in (plasma) concentration-time course	（血漿中）濃度推移末端消失相の半減期
$t_{1/2\alpha}$	Elimination half-life of alpha phase in (plasma) concentration-time course	（血漿中）濃度推移 α 相の消失半減期
$t_{1/2\beta}$	Elimination half-life of beta phase in (plasma) concentration-time course	（血漿中）濃度推移 β 相の消失半減期
TDI	Time-dependent inhibition	時間依存的阻害
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
UGT	Uridine 5'-diphosphate-glucuronosyl transferase	ウリジン 5'二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet	紫外
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_{max}	Maximum reaction velocity	最大反応速度

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

エダラボンの非臨床薬物動態に関する試験成績は脳梗塞急性期（AIS）の治療薬であるラジカット静注剤（MCI-186，以下，既承認薬）の初回承認申請時及び 2015 年の筋萎縮性側索硬化症（ALS）を適応症とした一部変更申請時に提出済みである．これら申請の際に添付した吸収，分布，代謝，排泄試験に今回新規提出する試験を追加した一覧を表 2.6.4.1－1 に，ヒト由来試料を用いた代謝及び薬物間相互作用（DDI）試験の一覧を表 2.6.4.1－2 に示す．新投与経路医薬品として今回，MT-1186 内用懸濁液（MT-1186）の承認申請を行うにあたり，追加試験としてサルにエダラボンを静脈内投与したときの薬物動態（PK）試験，イヌの経口投与 PK 試験，ラット及びイヌにエダラボンを経口並びに静脈内投与したときの血漿中代謝物プロファイルの比較，反復経口投与時のラット及びイヌのトキシコキネティクス（TK）試験，神経毒性評価に関連する TK 試験，主要代謝物の *in vitro* たん白結合率，排泄における動物種間の比較，*in vitro* 代謝及び薬物トランスポーターに関する評価を実施した．なお，肝取込みトランスポーターに関する基質評価に関しては，20[redacted] 年 [redacted] 月実施の[redacted]での指摘を受け，実施した．これらの試験結果を示す際，一部試験に関しては初回申請（AIS）及び一部変更申請（ALS）時の既提出試験結果を再掲した．経口投与したエダラボンの非臨床薬物動態に関する試験を本文書に示すとともに，本申請にて新規提出する薬物動態試験の概要は 2.6.5（薬物動態試験の概要表），2.6.7（毒性試験の概要表）及び 2.7.2（ヒト由来試料を用いた *in vitro* 代謝及び DDI 試験の概要）に示す．

表 2.6.4.1－1 吸収，分布，代謝及び排泄に関する試験一覧

試験項目			動物種		被験物質	投与経路，投与量 [b)]（mg/kg）	資料番号 [a)]（試験番号）
			雄	雌			
単回投与	吸収	血漿中濃度	イヌ	－	経口，エダラボン 静脈内，ラジカット注	経口，50 mg/body，静脈内，1.5	4.2.2.2－1（[redacted]1236），4.2.2.2－2（[redacted]018）
		血中濃度（種，性差）	ラット，イヌ，サル	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2，へ－4，4.2.2.2－3（[redacted]0023），4.2.2.2－4（[redacted]0024）
		血漿中濃度（用量相関）	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，0.3, 2, 5.2	へ－2
	分布	オートラジオグラム	ラット	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2
		組織内	ラット	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2
		脳内	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2

表 2.6.4.1－1 吸収，分布，代謝及び排泄に関する試験一覧（続き）

試験項目			動物種		被験物質	投与経路，投与量[b)]（mg/kg）	資料番号[a)]（試験番号）
			雄	雌			
単回投与	分布	胎児，乳汁中移行	－	ラット[e)]	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－6
		In vitro たん白結合	マウス，ラット，イヌ，サル，ヒト	－	[^{14}C]エダラボン，エダラボン，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体	－	へ－7，4.2.2.3－1（[redacted]1083），4.2.2.2－3（[redacted]0023），4.2.2.3－2（[redacted]014）
		In vivo たん白結合	ラット，イヌ	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－7
		In vitro 血球移行性	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	－	へ－7
		In vivo 血球移行性	ラット，イヌ	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2，へ－4，へ－7
	代謝	血漿中	ラット，イヌ	－	エダラボン	経口，10，静脈内，2	4.2.2.4－1（[redacted]7951），4.2.2.4－2（[redacted]0110）
			ラット，イヌ，サル	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2，へ－4，4.2.2.2－3（[redacted]0023）
		尿中	ラット，イヌ，サル	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－4，へ－10，4.2.2.2－3（[redacted]0023），4.2.2.4－3（[redacted]0876）
			ヒト[d)]	－	MT-1186 内用懸濁液	経口，105 mg	5.3.3.1－2（MT-1186-J03）
		糞中	ラット，イヌ，サル	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－12，4.2.2.2－3（[redacted]0023），4.2.2.4－3（[redacted]0876）
		胆汁中	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2
		組織中	ラット	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2
		胎児，乳汁中	－	ラット[e)]	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－6
		In vitro 代謝	ラット，イヌ，サル，ヒト[c)]	ラット	エダラボン	－	へ－10，へ－参－1，5.3.2.2－1（[redacted]0019）

表 2.6.4.1－1 吸収，分布，代謝及び排泄に関する試験一覧（続き）

試験項目			動物種		被験物質	投与経路，投与量 [b)]（mg/kg）	資料番号 [a)]（試験番号）
			雄	雌			
単回投与	排泄	尿，糞中	ラット，イヌ，サル	ラット	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2，へ－4，4.2.2.2－3（[redacted]0023），4.2.2.4－3（[redacted]0876）
		胆汁中	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2
		腸管循環	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	－	へ－2
		呼気中	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－2
単回持続投与（点滴）	吸収	血漿中濃度（種差）	ラット，イヌ，ヒト	－	エダラボン，ラジカット注 [f)]	静脈内 0.2, 2, 3 [g)]	へ－5
		血漿中濃度（用量相関）	ヒト [d)]	－	ラジカット注	静脈内，0.2，0.5，1，1.5, 2 [h)]	ト－1
	代謝	尿中	ヒト [d)]	－	ラジカット注	静脈内，0.2，0.5，1，1.5, 2	ト－1
					ラジカット注	静脈内，60 mg/h	5.3.3.1－2 (MT-1186-J03)
	排泄	尿中	ヒト [d)]	－	ラジカット注	静脈内，0.2，0.5，1，1.5, 2	ト－1
	分布	CSF 中濃度	イヌ	－	エダラボン	静脈内，1	へ－9
反復投与	吸収	血漿中濃度	ラット	－	エダラボン	経口	4.2.3.2－2（[redacted]0034）
			イヌ	－	エダラボン	経口	4.2.3.2－5（[redacted]1033）
			ラット	－	－	静脈内，2	へ－3
	分布	オートラジオグラム	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－3
		組織内	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－3，へ－8
		in vivo 血球移行性	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－3
	代謝	血漿中	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－3
		尿中	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－3
		糞中	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－12
		組織中	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－3
		代謝酵素誘導	ラット	－	エダラボン	静脈内，2, 10	へ－11
	排泄	尿，糞中	ラット	－	[^{14}C]エダラボン	静脈内，2	へ－3

表 2.6.4.1－1 吸収，分布，代謝及び排泄に関する試験一覧（続き）

試験項目			動物種		被験物質	投与経路，投与量 [b)]（mg/kg）	資料番号 [a)]（試験番号）
			雄	雌			
反復持続投与（点滴）	吸収	血漿中濃度	ヒト [d)]	－	－	静脈内，1, 0.5×2 [i)]	トー1，トー7
	代謝	血漿中	ヒト [d)]	－	ラジカット注	静脈内，0.5×2 [i)]	トー7
		尿中	ヒト [d)]	－	ラジカット注	静脈内，1, 0.5×2 [i)]	トー1，トー7
	排泄	尿中	ヒト [d)]	－	ラジカット注	静脈内，1, 0.5×2 [i)]	トー1，トー7

a)　資料番号：ヘーX 及びトーX は AIS 初回申請に提出済資料.
b)　反復投与時の投与量は mg/kg/日で表した.
c)　ヒトの肝及び腎の試料は，男性及び女性の mixture を用いた.
d)　健康被験者
e)　妊娠ラット及び哺乳ラット
f)　ヒトへの投与は製剤であるラジカット注を用いた.
g)　ラット：3 mg/kg，イヌ：2 mg/kg，ヒト：0.2 mg/kg
h)　0.2, 0.5, 1, 1.5 mg/kg/40 日, 2 mg/kg/3 時間
i)　0.5 mg/kg/30 分 × 2 times/日

表 2.6.4.1－2　ヒト由来試料を用いた代謝及び薬物間相互作用に関する *in vitro* 試験一覧

種類	試験内容	試料の種類	資料番号（試験番号）
代謝	UGT 代謝酵素分子種の同定	ヒト腎ミクロソーム，ヒト UGT 酵素発現昆虫細胞由来ミクロソーム	5.3.2.2－4 a) ([redacted]4187[redacted])
	エダラボンの肝及び腎 S9 における抱合及び脱抱合活性の種差	ラット肝 S9，イヌ肝 S9，ヒト肝 S9，ラット腎 S9，イヌ腎 S9，ヒト腎 S9	へ－参－1 a)
	腎臓におけるエダラボン及びその抱合体の代謝検討，K_m 及び V_{max} の算出	ラット腎ホモジネート，サル腎ホモジネート，ヒト腎ホモジネート	5.3.2.2－1 ([redacted]0019)
	肝臓におけるエダラボンの硫酸抱合反応の K_m 及び V_{max} の算出	ヒト肝サイトゾル	5.3.2.2－2 ([redacted]0406)
DDI	CYP 分子種に対する阻害	ヒト肝ミクロソーム	5.3.2.2－3 a) ([redacted]0579)
	CYP1A2 誘導の *in vitro*－*in vivo* スケーリングパラメータの推定	培養ヒト肝細胞	5.3.2.2－3 ([redacted]3061)
	エダラボン及びその代謝物による CYP 分子種に対する阻害	ヒト肝ミクロソーム	5.3.2.2－4 ([redacted]7573[redacted])
	エダラボンとその代謝物による CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導	培養ヒト肝細胞	5.3.2.2－5 ([redacted]0749)
	エダラボン及びその代謝物による UGT1A1 及び UGT2B7 に対する阻害	ヒト肝ミクロソーム	5.3.2.2－8 ([redacted]0649)
	エダラボンによる併用薬の代謝に及ぼす影響	ヒト肝ミクロソーム，ヒト腎ミクロソーム	5.3.2.2－6 ([redacted]0954)
	エダラボンの代謝に対する併用薬の影響	ヒト肝ミクロソーム，ヒト腎ミクロソーム	5.3.2.2－7 ([redacted]0447)
	エダラボン及びその抱合代謝物の hOAT1 若しくは hOAT3 発現細胞への輸送検討	ヒト胎児腎臓由来 293（HEK293）細胞	5.3.2.2－9 ([redacted]8005)
	硫酸抱合体の hOAT1 発現細胞への輸送検討	HEK293 細胞	5.3.2.2－10 ([redacted]5141)
	グルクロン酸抱合体の BCRP 若しくは MRP4 発現膜ベシクルへの輸送検討	HEK293 細胞から調製した細胞膜小胞	5.3.2.2－11 ([redacted]8052)
	硫酸抱合体の BCRP 若しくは MRP4 発現膜ベシクルへの輸送検討，及び K_m, V_{max} の測定	HEK293 細胞から調製した細胞膜小胞	5.3.2.2－12 ([redacted]8064)
	エダラボンの OATP1B1 及び OATP1B3 の基質性評価	HEK293 細胞	5.3.2.2－13 ([redacted]1772[redacted])
	エダラボン及びその代謝物のトランスポーター阻害と膜透過性の評価	HEK293 細胞，Caco-2 細胞	5.3.2.2－14 ([redacted]1411)
	エダラボンの血清たん白結合に対する併用薬の影響	ヒト血清	5.3.2.2－1 a) ([redacted]1251)
	併用薬の血清たん白結合に対するエダラボンの影響	ヒト血清	5.3.2.2－2 a) ([redacted]1104)
	エダラボン及びその代謝物の OATP1B1, OATP1B3, MATE1 及び MATE2-K の阻害	HEK293 細胞	5.3.2.2－15 ([redacted]1658[redacted])

a)　AIS 初回申請又は ALS 一部変更申請時に提出済資料

2.6.4.1.1　分析法

非臨床 PK 及び TK 試験で得られた生体試料中のエダラボンの分析は，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）又はガスクロマトグラフィー質量分析法（GC-MS）により実施した．血漿を採取する際，抗凝固剤としてヘパリンナトリウムを使用した．これらの方法では，ジクロロメタン／n-ペンタン（3:7, v/v）を用いる液－液抽出，又はアセトニトリルによる除たん白後，LC-MS/MS 又は GC-MS を用いて分析した．内部標準物質として

[$^{13}C_4$]エダラボン，安定化剤として 4'-メチル-エダラボンを使用した．

2.6.4.1.2　吸収

本文書の PK は，経口投与，静脈内投与の順に投与期間別に示す（単回投与［2.6.4.3.1］及び反復投与［2.6.4.3.2］の順．加えて，投与時間及び日数の短い順とする）．同一投与条件のデータは，Guidance for Industry M4S: The Common Technical Document（CTD）– Safety（2001）に従って，げっ歯類から非げっ歯類の順に示す．

イヌへの単回経口投与では，速やかに吸収された後，速やかに消失した．経口投与後の消失相の血漿中濃度推移は，静脈内投与後と類似していた．雄イヌにエダラボンを単回経口投与（50 mg/個体）及び静脈内投与（1.5 mg/kg）したときのエダラボン，エダラボンの硫酸抱合体（硫酸抱合体）及びエダラボンのグルクロン酸抱合体（グルクロン酸抱合体）の PK パラメータを評価した．エダラボンは速やかに吸収され，エダラボン及びその 2 種抱合代謝物の末端消失相を無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の合計から推定されるエダラボン（水溶液投与）の消化管吸収率（Fa）は 93.2%であった．水溶液として経口投与したときのエダラボンのバイオアベイラビリティ（BA）は 25.2%であった．一方，粉末カプセルとして投与したときの BA も 21.6%と同程度であり，消化管内でのエダラボンの溶解性は十分であることが示唆された．

エダラボン又は[^{14}C]標識エダラボン（[^{14}C]エダラボン）を単回静脈内投与したときの雄サルの PK プロファイルを取得した．2 mg/kg の用量で[^{14}C]エダラボンを静脈内投与したとき，血漿中エダラボン濃度は二相性を描いて血漿から速やかに消失し，血漿中濃度推移 β 相の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は，1.24 時間，全身クリアランス（CL）は 1.57 L/kg/h，及び分布容積（V_d）は 0.76 L/kg であった．加えて，既報の評価動物種であるラット，イヌも含め，エダラボンの $AUC_{0-\infty}$ は放射能 $AUC_{0-\infty}$ と比較し，5.2～14.9%の範囲であった

反復経口投与 TK 試験において，ラットに 25，75 及び 250 mg/kg/日の用量で 26 週間，イヌに 10，30，100 及び 300 mg/kg/日の用量で 39 週間反復経口投与したとき，エダラボンの血漿中曝露は用量比を上回る増加を示した．反復投与による明らかな蓄積性はなく，血漿中曝露に性差は認められなかった．

2.6.4.1.3　分布

エダラボンの *in vitro* 血清たん白結合率は，ヒトで 91～92%，マウスで 89～90%，ラットで 81～86%，イヌで 37～52%，サルで 85～89%であった．硫酸抱合体においては，ヒトで約 99%，マウスで約 93%，ラットで約 98%，イヌで約 98%であった．また，グルクロン酸抱合体では，ヒトで 36～39%，マウスで 11～15%，ラットで 24～28%，イヌで 19～20%であった．

2.6.4.1.4　代謝

エダラボンの代謝について 2.6.4.5 に示す．LC-MS/MS 及び紫外（UV）クロマトグラムを用いた定性評価により，雄ラット及び雄イヌにエダラボンを単回静脈内投与及び経口投与したときの血漿中代謝物プロファイルを比較した結果，いずれの動物種及び投与経路においても主要代謝物は硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であることを確認した．

エダラボンの代謝は速やかであり，既報のラット，イヌ及びヒトと同様にサルでも主要代謝物として，2 種類の抱合体，すなわち，5-エノール体の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が検出された．なお，サル血漿では，硫酸抱合体が主代謝物であった．

今回新たに評価したサルも含め，未変化体（エダラボン）の尿中排泄率は低く，エダラボンは主に肝臓での代謝により消失することが示唆された．更に，尿中の主要代謝物は，ラット及びイヌでは硫酸抱合体であり，ヒトではグルクロン酸抱合体であったが，サルでは，硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体が同程度尿中に排泄され，種差が認められた．

以下の結果を含む *in vitro* ヒト代謝試験の詳細は 2.7.2.2.1 に示す．

- エダラボン及びその抱合体を基質として，ラット，イヌ及びヒトの肝及び腎ホモジネート 9,000×g 上清（S9）を用いて，肝臓及び腎臓での抱合及び脱抱合酵素活性を測定し，種差を検証した．ヒトでは肝で主に生成されたエダラボン硫酸抱合体は，腎臓で脱抱合を受けた後，グルクロン酸抱合されると推定した（へー参－1［AIS 初回申請資料の資料番号］）参照）．
- エダラボン及びその抱合体を基質として，ラット，サル及びヒトの腎ホモジネートを用いて，腎臓における代謝種差を検証するため，薬物動態パラメータ（ミカエリス定数［K_m］及び最大反応速度［V_{max}］）を算出した．程度の差はあるもののいずれの動物種でもウリジン 5'二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）による抱合活性，β-glucuronidase 及び sulfatase による加水分解活性が検出された．一方，sulfotransferase による抱合活性は，ラット及びサルでは検出されたがヒトでは検出されなかった（5.3.2.2－1［試験番号[redacted]0019］，2.6.5.7.1 参照）
- ヒト肝サイトゾルを用いて，エダラボンの硫酸抱合に関する薬物動態パラメータ（K_m 及び V_{max}）を算出した（5.3.2.2－2［試験番号[redacted]0406］参照）．
- ヒトにおいて，エダラボンは主にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された（2.6.4.5.1.3）．グルクロン酸抱合には，複数の UGT 分子種（UGT1A1，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B7 及び UGT2B17）が関与することが示唆された（5.3.2.2－4［試験番号[redacted]4187[redacted]］ALS 一部変更申請資料参照）．

2.6.4.1.5　排泄

エダラボンの排泄に関連する試験を 2.6.4.6 に示す．新たに取得したサルの試験結果を，ラット及びイヌの既報結果とともに示す．ラット，イヌ及びサルに[^{14}C]エダラボンを単回静脈

内投与したとき，それぞれ，投与後 192，120 及び 168 時間までに，投与放射能量のほぼ全量が尿及び糞中に排泄され，特に投与量の 84～92%は尿中に排泄された．動物種を問わず，未変化体並びに代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は主に尿中に排泄されることが示された．

2.6.4.1.6　薬物間相互作用

In vitro DDI 評価の概要，及び新規投与経路である経口投与での影響を考察するために新たに実施した試験について，詳細は 2.7.2.2.1 に示す．ここでは，概説のみを示す．

エダラボンの投与経路の変更に伴い，改めて臨床 DDI 試験の必要性を見極めるため，厚生労働省のガイドライン（「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」［平成 30 年 7 月 23 日付，薬生薬審発 0723 第 4 号］）に基づいて，シトクロム P450（CYP）阻害及び誘導，並びにトランスポーターの阻害及び基質認識性評価を行った．

- Organic-anion-transporting polypeptide（OATP）1B1 及び OATP1B3 による *in vitro* 輸送（5.3.2.2－13［試験番号 [redacted]1772[redacted]］参照）及び OATP1B1，OATP1B3，Multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K の *in vitro* 阻害（5.3.2.2－15［試験番号 [redacted]1658[redacted]］参照）

エダラボンの *in vitro* DDI プロファイルは以下のとおりである．

- エダラボンは CYP2C9 阻害作用を示し，直接阻害（DI）作用の指標であるプレインキュベーションなしでの 50%阻害濃度（IC_{50}）は 84.5 μmol/L，時間依存的阻害（TDI）作用の指標であるプレインキュベーションありでの shifted IC_{50} は 44.8 μmol/L であった．他の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A）に対するエダラボンの IC_{50} は，100 μmol/L までの評価濃度において算出されなかった．硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は阻害作用を示さなかった（5.3.2.2－4［試験番号 [redacted]7573[redacted]］参照）．
- ヒト肝ミクロソームにおいて，エダラボン，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体はいずれも UGT1A1 及び UGT2B7 代謝活性に対する阻害を示さなかった（5.3.2.2－8［試験番号 [redacted]0649］参照）．
- エダラボン及び硫酸抱合体で濃度依存的な CYP1A2 誘導作用が認められた．エダラボン及び硫酸抱合体は濃度 100 μmol/L で CYP3A4 及び CYP2B6 に対して弱い誘導作用を示した．グルクロン酸抱合体は，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して明らかな誘導作用を示さなかった（5.3.2.2－5［試験番号 [redacted]0749］及び 5.3.2.2－3［試験番号 [redacted]3061］参照）．
- エダラボンは Breast cancer resistance protein（BCRP）及び Organic anion transporter（OAT）3 阻害作用を示し，IC_{50} はそれぞれ，121 及び 72.3 μmol/L と算出された．他の主なトランスポーター（P-glycoprotein［P-gp］，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，Organic cation

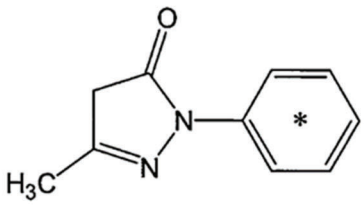
transporter［OCT］2，MATE1 及び MATE2-K）に対する阻害作用は認められなかった．硫酸抱合体は OAT1 及び OAT3 阻害作用を示し，IC_{50} はそれぞれ，13.6 及び 2.74 μmol/L と算出された（5.3.2.2－14［試験番号 [redacted]1411］及び 5.3.2.2－15［試験番号 [redacted]1658[redacted]］参照）．

- エダラボンはトランスポーター発現細胞で対照となるコントロール細胞と比較し，2 倍程度の取込み増加が認められ，OAT1 及び OAT3 の基質であることが示唆された（5.3.2.2－9［試験番号 [redacted]8005］参照）．経口剤開発に伴う追加評価として，同じくトランスポーター発現細胞を用いた取込み試験を実施し，エダラボンが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことを確認した（5.3.2.2－13［試験番号[redacted]1772[redacted]］参照）．エダラボンの P-gp 及び BCRP を介した排出評価は未実施であるが，ヒトにエダラボンを経口投与したときの吸収率は高く（5.3.3.1－2［試験番号 MT-1186-J03］），また，Caco-2 細胞単層膜を介したエダラボンの透過性も十分高いこと（5.3.2.2－14［試験番号[redacted]1411］）から，消化管での P-gp 及び BCRP を介した排出の寄与は無視し得ると考えた．
- 主要代謝物に関するトランスポーター基質認識性を評価した結果，硫酸抱合体は OAT1，OAT3 及び BCRP の基質であり，Multidrug resistance-associated protein（MRP）4 の基質では無かった（5.3.2.2－9［試験番号 [redacted]8005］，5.3.2.2－10［試験番号 [redacted]5141］，及び 5.3.2.2－12［試験番号 [redacted]8064］参照）．一方，グルクロン酸は OAT1，OAT3 及び BCRP の基質では無かったが，MRP4 の基質であった（5.3.2.2－9［試験番号 [redacted]8005 及び 5.3.2.2－11［試験番号[redacted]8052］参照）．

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　血液，血漿，尿，胆汁，糞及び乳汁中の放射性標識エダラボン及び放射能の分析

[^{14}C]エダラボンの構造及び標識位置を図 2.6.4.2－1 に示す．[^{14}C]エダラボンは第一化学薬品株式会社及び積水メディカル株式会社において合成された．標識位置は代謝的に安定であり，[^{14}C]エダラボンは代謝試験及び薬物動態試験での使用に適していた．評価に使用した[^{14}C]エダラボンを表 2.6.4.2－1 に示す．



*: ^{14}C-labeled position

図 2.6.4.2－1　[^{14}C]エダラボンの構造式及び標識位置

表 2.6.4.2－1　薬物動態試験で使用した[^{14}C]エダラボン

ロット番号	比放射能	合成／精製場所	資料番号（試験番号）
CP-2671	2.71 MBq/mg	[redacted] a)	4.2.2.2－3 ([redacted]0023)
CP-2704	2.96 MBq/mg	[redacted] a)	4.2.2.4－3 ([redacted]0876)，5.3.2.2－4 b) ([redacted]4187[redacted])
CP-4419	3.24 MBq/mg	[redacted]	5.3.2.2－13 ([redacted]1772[redacted])

a)　試験実施時の社名．現在は[redacted]
b)　ALS 一部変更申請時の資料番号

薬物動態試験で使用した放射化学的方法に関する詳細は，種々の試験報告書に記載されている．エダラボン評価には以下の手法を使用した．

- ラット，イヌ及びサルを用いた *in vivo* 試験で採取した生体試料（組織，血液，血漿，尿，胆汁，糞及び乳汁）中の総放射能は，液体シンチレーションカウンター（LSC）により測定した．
- *In vitro* 試験由来の様々な媒体中の総放射能は LSC により測定した．
- *In vivo* 及び *in vitro* 試験での代謝物プロファイリング，並びに未変化体及び代謝物の相対量の測定は，放射能検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-RI）を用いて実施した．代謝物の特定は LC-MS/MS により実施した．

2.6.4.2.2　血清，血漿，脳脊髄液，尿及び腎臓中のエダラボン及びその抱合体の分析

非臨床 PK 及び TK 試験で得られた生体試料中のエダラボンの分析は，LC-MS/MS 又は GC-MS で実施した．本項で概説するとともに，表 2.6.5.2 に詳細を示す．

探索試験において，マウスの血清及び血漿（4.2.2.3－1［試験番号 [redacted]1083］）については LC-MS/MS を用いて分析した．本試験に関しては，分析法リデーションは行わなかった．

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）非適用の PK 試験では，バリデーション又は適格性確認済み条件下にて，LC-MS/MS 又は GC-MS を用いて血漿及び組織中のエダラボン濃度を測定した．GLP 適用の毒性試験では，バリデーション実施条件下で LC-MS/MS 又は GC-MS を用いてイヌ及びサル血漿サンプルを定量した．尿（ラット，サル），腎臓（ラット）及び脳脊髄液（CSF）（イヌ，サル）中のエダラボン測定は，バリデーション実施済みの分析法にて行った．すなわち，ジクロロメタン／n-ペンタン（3:7, v/v）を用いた液－液抽出後に LC-MS/MS に供した．既承認薬の承認後，GLP 非適用の PK 試験で使用したマウス，ラット及びイヌ血漿中のエダラボン及びその代謝物の定量のため，新規に分析バリデーションを実施し，LC-MS/MS 測定を行った．内部標準には安定同位体である[$^{13}C_4$]エダラボンを使用し，安定化剤として 4'-メチル-エダラボンを使用した．エダラボンの 24 時間持続静脈内投与試験の詳細な結果を 2.6.6（毒性試験の概要文）に示す．既承認薬の承認申請以前の分析バリデーションは，試料の凍結／融解及び処理中の安定性などの一部評価を除き，Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation（FDA，2001 年 5 月）に準拠して実施した．一方，既承認薬の承認申請後に実施した試験に関しては，薬品開発における生体試料中薬物

濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン（厚生労働省，2013 年 9 月）に準拠して分析バリデーションを行った．

表 2.6.4.2－2　血漿及び CSF 中のエダラボン測定のための LC-MS/MS による分析バリデーション実施済み分析法

動物種	生体試料	バリデーション濃度範囲	内部標準物質	前処理方法	バリデーション資料番号（試験番号）	サポートする資料番号（試験番号）
マウス	血漿	25～5000 ng/mL	$^{13}C_4$-エダラボン	沈殿による除たん白	4.2.2.1－1 ([redacted]6798[redacted])	4.2.3.4.2－3 ([redacted]0981) 4.2.3.4.2－1 ([redacted]0057)
ラット	血漿	5～5000 ng/mL		沈殿による除たん白	4.2.2.1－2 ([redacted]6766[redacted])	4.2.3.2－1 ([redacted]0427) 4.2.3.2－4 ([redacted]0428) 4.2.3.4.2－3 ([redacted]0981) 4.2.3.4.2－2 ([redacted]0932) 4.2.3.2－5 ([redacted]1033) 4.2.3.2－2 ([redacted]0034) 4.2.3.4.2－1 ([redacted]0057) 4.2.3.4.1－2 ([redacted]0275) 4.2.3.7.6－2 ([redacted]0880)
イヌ	血漿	5～1000 ng/mL		液－液抽出	4.2.2.1－3 ([redacted]1119)	4.2.3.7.3－1 ([redacted]56) 4.2.3.7.3－3 ([redacted]26) 4.2.3.7.3－4 ([redacted]46)
					4.2.2.1－4 ([redacted]26)	4.2.3.7.3－2 ([redacted]93)
		1～1000 μg/mL		液－液抽出	4.2.2.1－5 ([redacted]0845)	4.2.3.7.3－4 ([redacted]46)
		2～1000 ng/mL		沈殿による除たん白	4.2.2.2－1 ([redacted]1236)	4.2.2.2－1 ([redacted]1236) 4.2.2.2－2 ([redacted]018)
		5～5000 ng/mL			4.2.2.1－6 ([redacted]6767[redacted])	4.2.3.2－4 ([redacted]0428) 4.2.3.2－5 ([redacted]1033)

表 2.6.4.2－2　血漿及び CSF 中のエダラボン測定のための LC-MS/MS による分析バリデーション実施済み分析法（続き）

動物種	生体試料	バリデーション濃度範囲	内部標準物質	前処理方法	バリデーション資料番号（試験番号）	サポートする資料番号（試験番号）
イヌ	CSF	5～1000 ng/mL	$^{13}C_4$-エダラボン	液－液抽出	4.2.2.1－3 ([redacted]1119)	4.2.3.7.3－1 ([redacted]56)
					4.2.2.1－7 ([redacted]90)	4.2.3.7.3－2 ([redacted]93)
サル	血漿	5～1000 ng/mL		液－液抽出	4.2.2.1－8 ([redacted]27)	4.2.3.2－7 ([redacted]95) 4.2.2.1－14 ([redacted]61)
					4.2.2.1－9 ([redacted]0519)	4.2.2.2－4 ([redacted]0024)
	CSF	5～1000 ng/mL			4.2.2.1－10 ([redacted]93)	4.2.3.2－7 ([redacted]95)

In vitro 試験の反応混合液中のエダラボン及びその抱合体を同時に測定するため，表 2.6.4.2－3 に示す濃度範囲でバリデーションを行った．この方法では，アセトニトリルによる除たん白後，LC-MS/MS を用いて分析した．[$^{13}C_4$]エダラボン及び 1-（2-ピリミジル）ピペラジン（1-PP）を内部標準物質として使用し，4'-メチル-エダラボンを安定化剤として使用した．

表 2.6.4.2－3　エダラボンの *in vitro* サンプル測定のための分析バリデーション実施済み分析法

生体試料	定量対象物質	バリデーション濃度範囲	内部標準物質	前処理方法	バリデーション資料番号（試験番号）	サポートする資料番号（試験番号）
反応混合液 a)	エダラボン	0.1～10 μmol/L	[$^{13}C_4$]エダラボン	沈殿による除たん白	4.2.2.1－11 ([redacted]0011)	5.3.2.2－1 ([redacted]0019)
	硫酸抱合体	0.5～10 μmol/L	1-PP			
	グルクロン酸抱合体	0.1～10 μmol/L	1-PP			

a)　腎ホモジネートによる反応混合液．

2.6.4.2.3　血漿及び CSF 中でのエダラボン及びその抱合体の安定性

安定化剤添加血漿，安定化剤及び内部標準物質添加血漿及び血漿抽出液中でのエダラボンの安定性を表 2.6.4.2－4 に示す条件にて検討した．結果を，表 2.6.5.2 に示す．

表 2.6.4.2－4　エダラボンの安定性検討条件

動物種	生体試料	保存条件	保存期間	バリデーション 資料番号（試験番号）
マウス	血液	氷冷	2 時間	4.2.2.1－1 ([redacted]6798[redacted])
	血漿	氷冷	4 時間	
		−80°C	2 ヶ月	
ラット	血液	氷冷	2 時間	4.2.2.1－2 ([redacted]6766[redacted])
	血漿	氷冷	4 時間	
		−80°C	2 ヶ月	
	安定化剤添加血漿 a)	室温	4 時間	4.2.2.1－12 ([redacted]085)
		4°C	4 時間	
		−70°C	1 ヶ月	
	血漿抽出液	−70°C	2 週間	
イヌ	血液	氷冷	2 時間	4.2.2.1－6 ([redacted]6767[redacted])
	血漿	氷冷	4 時間	
		−80°C	2 ヶ月	
	安定化剤添加血漿 a)	室温	4 時間	4.2.2.1－13 ([redacted]086)
		4°C	4 時間	
		−70°C	1 ヶ月	
	血漿抽出液	−70°C	2 週間	
		−20°C	1 ヶ月	4.2.2.1－3 ([redacted]1119)
			5 ヶ月	4.2.2.1－5 ([redacted]0845 c))
サル	安定化剤及び内部標準物質添加血漿 a)	−80°C	35 日	4.2.2.1－14 ([redacted]61 b))

a)　安定化剤：4'-メチル-エダラボン，内部標準物質：[$^{13}C_4$]標識エダラボン.
b)　エダラボン投与試料を使用.
c)　TK 試験で追加のバリデーション試験を実施した.

ヒトにおける主要代謝物であり，薬理学的には不活性な硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿，尿及び CSF 中濃度は，バリデーション実施済みの分析法を用いて測定した.

血漿，尿及び CSF 中の抱合代謝物を測定する際には，これらの試料に塩酸を添加して室温で 10 分間（硫酸抱合体からエダラボンへの加水分解）又は 100°C で 5 分間（グルクロン酸抱合体からエダラボンへの加水分解）処理した．加水分解条件下でのエダラボンの安定性は，表 2.6.5.2 及び表 2.6.4.2－5 に示す個々のバリデーション試験で評価した.

表 2.6.4.2－5　塩酸による加水分解条件下でのエダラボンの安定性

動物種	生体試料	温度	時間	バリデーション資料番号（試験番号）
イヌ	血漿	室温	10 分	4.2.2.1－15 ([redacted]86)
		100°C	5 分	
	CSF	室温	10 分	
		100°C	5 分	
サル	血漿	室温	10 分	4.2.2.1－16 ([redacted]88)
		100°C	5 分	
	CSF	室温	10 分	
		100°C	5 分	

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与

2.6.4.3.1.1　経口投与－未変化体及び代謝物

イヌを用いた PK 試験において（4.2.2.2－1［試験番号 [redacted]1236］及び 4.2.2.2－2［試験番号 [redacted]018］），50 mg/個体の用量でエダラボンを溶液又はカプセルとして経口投与したときのエダラボン及びその代謝物の血漿中曝露と，1.5 mg/kg の用量でエダラボンを静脈内投与したときの血漿中曝露を比較した．イヌに水若しくは 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）を用いた溶液として，又は粉末カプセルとして，エダラボンを経口投与したときの吸収はいずれも速やかであり，消失は，静脈内投与後と同じく速やかであった．経口投与後の BA は，25.2%（水溶液），20.5%（HP-β-CD 溶液）及び 21.6%（カプセル）であった．本試験においてエダラボンを水溶液として経口投与したときの Fa は 93.2%であった（表 2.6.4.3－1 及び図 2.6.4.3－1）．

表 2.6.4.3－1　雄イヌにエダラボンを単回静脈内投与及び経口投与したときのエダラボンの血漿中 PK パラメータ

投与経路	静脈内			経口								
投与量	1.5 mg/kg			50 mg/個体								
溶媒／投与形態	RADICUT®30 mg/溶液			水／溶液			HP-β-CD／溶液			カプセル／粉末		
定量対象物質	エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体	エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体	エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体	エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体
C_{max} (ng/mL)	–			87.97±17.53	21990±2829	6370±843	93.22±42.15	21133±4108	6508±750	57.37±11.17	17715±3330	4110±962
t_{max} (h)	–			0.25±0.00	0.25±0.00	0.25±0.00	0.25±0.00	0.25±0.00	0.25±0.00	0.38±0.14	0.44±0.13	0.44±0.13
$t_{1/2}$ (h)	1.70±0.62	4.01±2.09	1.67±0.26	4.53±1.24	3.77±0.48	1.73±0.08	2.22±0.89	3.73±0.68	1.48±0.15	1.75±0.68	3.98±0.41	2.38±1.05
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	162.6±45.8	10908±1773	1244±565	130.9±23.6	30630±3338	9346±1494	104.2±27.4	28234±4222	9503±891	109.4±26.4	31584±2829	7457±1890
BA [a] (%)	–			25.2±8.1	–	–	20.5±9.1	–	–	21.6±9.4	–	–
Fa [b] (%)	–			93.2±8.0			–			–		

注：結果は平均値±標準偏差を示す（n=4）．－：該当なし．

a)　BA＝（$AUC_{0-\infty PO}$/PO 投与量）／（$AUC_{0-\infty IV}$/IV 投与量）× 100

b)　Fa＝（総 AUC_{PO}/PO 投与量）／（総 AUC_{IV}/IV 投与量）× 100

総 AUC＝AUC（エダラボン）＋AUC（硫酸抱合体）＋AUC（グルクロン酸抱合体）

出典：4.2.2.2－2（試験番号 [redacted]018）

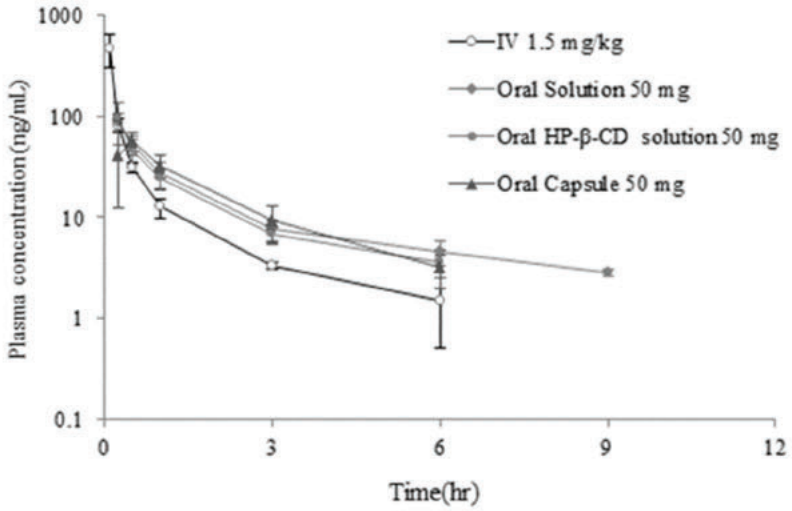


図 2.6.4.3－1　雄イヌにエダラボンを単回静脈内投与又は経口投与したときの血漿中濃度－時間推移

注：結果は平均値±標準偏差を示す（n=4）.
出典：4.2.2.2－2（試験番号[redacted]018）

2.6.4.3.1.2　静脈内投与

サルにエダラボン又は[^{14}C]エダラボンを静脈内投与したときの未変化体及び放射能の血漿中薬物動態を評価した（表 2.6.5.3.2 及び表 2.6.5.3.3）．結果を表 2.6.4.3－2 及び図 2.6.4.3－2 に示す.

雄サルに 2 mg/kg の用量で[^{14}C]エダラボンを静脈内投与したとき，血漿中の代謝物の消失が緩徐であったことから，放射能の消失は未変化体の消失に比べて緩やかであることが示唆された（4.2.2.2－3［試験番号[redacted]0023］；表 2.6.5.3.3）．サルにおけるエダラボンの $AUC_{0-\infty}$は放射能 $AUC_{0-\infty}$の 5.9%であり，既報のラット，イヌも含めたすべての動物種において，血漿中放射能 $AUC_{0-\infty}$は未変化体 $AUC_{0-\infty}$に比べて高値を示したことから，エダラボンは容易に代謝されることが示唆された.

表 2.6.4.3－2　サルにエダラボン又は[^{14}C]エダラボンを単回静脈内投与したときの未変化体及び放射能の PK パラメータ

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	定量対象物質	PK パラメータ							資料番号（試験番号）
				C_0 (ng/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V_d (L/kg)	
サル	雄	2	エダラボン	N.C.	0.13	1.24	N.C.	1.274	1.57	0.76	4.2.2.2－4（[redacted]0024）
			放射能	N.C.	1.36	40.39	N.C.	21.466	0.095	1.09	4.2.2.2－3（[redacted]0023）

注：放射能濃度はエダラボン当量に換算した.

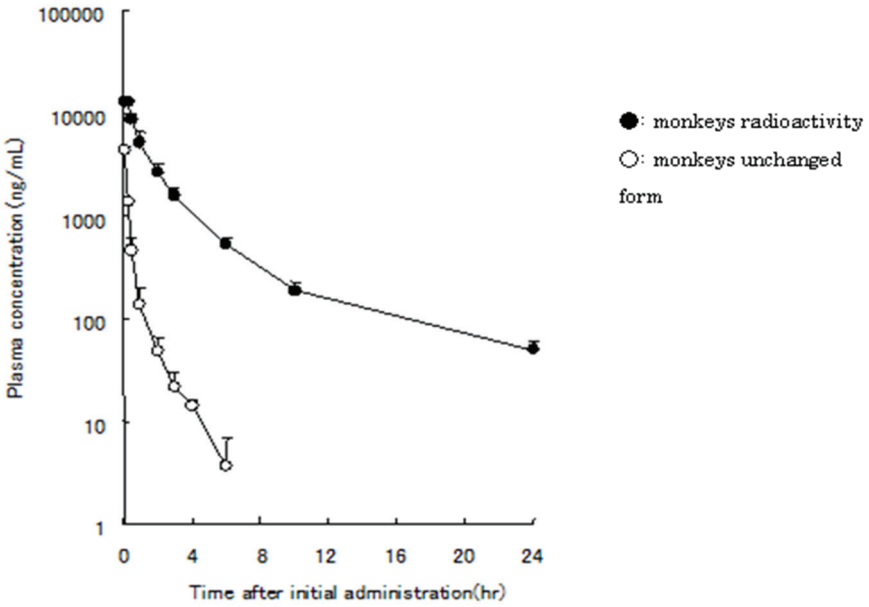


図 2.6.4.3－2　雄サルに 2 mg/kg の用量で[^{14}C]エダラボンを単回静脈内投与したときの放射能及び未変化体の血漿中濃度－時間推移

注：結果は平均値+標準偏差を示す（n=3）.
出典：4.2.2.2－3（試験番号[redacted]0023）, 4.2.2.2－4（試験番号[redacted]0024）

2.6.4.3.2　反復投与

2.6.4.3.2.1　経口投与－未変化体及び代謝物

2.6.4.3.2.1.1　ラットにおける反復経口投与

雌雄ラットに 25，75 及び 250 mg/kg/日の用量でエダラボンを 26 週間反復経口投与した TK 試験において，1 日目及び 182 日目にエダラボン及びその代謝物の血漿中濃度を測定した（4.2.3.2－2［試験番号[redacted]0034］；表 2.6.7.7.2）．雌雄両方において，25～250 mg/kg の用量間でエダラボンの血漿中曝露は用量比を上回る増加を示した．エダラボンを反復投与した際，最高血漿中濃度（C_{max}）と比較して投与 24 時間後の血漿中濃度は十分低値まで減少しており，明らかな蓄積は認められなかった（表 2.6.4.3－3）．硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に関しては，反復投与に伴う明らかな血漿中曝露の変化は認められなかった．エダラボン及び代謝物いずれに関しても，C_{max} 及び投与開始から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）に明らかな性差は認められなかった．

表 2.6.4.3－3　ラットにエダラボンを 26 週間反復経口投与したときのエダラボン及びその代謝物の血漿中 TK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	パラメータ											
	雄						雌					
	1 日目			182 日目			1 日目			182 日目		
	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg•h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg•h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg•h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg•h/mL)
	エダラボン											
25	0.3	0.6215	0.5710	0.3	4.141	2.241	0.3	1.722	1.136	0.3	3.475	2.223
75	0.3	8.685	4.293	0.3	15.62	10.67	0.3	12.58	6.739	0.3	19.74	12.59
250	0.3	23.06	22.60	0.3	45.7	71.60	0.3	35.23	29.81	0.3	70.59	119.2
	硫酸抱合体											
25	0.3	26.32	23.32	0.3	35.53	34.01	0.3	32.06	25.08	0.3	53.21	45.78
75	0.3	40.28	65.54	0.4	48.81	120.5	0.3	40.85	68.88	0.3	70.87	166.5
250	0.4	61.20	299.0	0.5	43.72	292.5	0.4	66.59	312.3	0.5	86.16	431.6
	グルクロン酸抱合体											
25	0.3	9.053	7.166	0.3	16.77	11.66	0.3	8.908	6.113	0.3	9.924	8.054
75	0.3	28.48	24.37	0.4	24.19	36.45	0.3	22.77	20.51	0.3	25.09	33.94
250	0.3	37.60	101.5	0.6	39.46	184.4	0.4	52.95	106.8	0.8	76.97	217.3

注：結果は平均値を示す（n=4）.
出典：4.2.3.2－2（試験番号 [redacted]0034）

2.6.4.3.2.1.2　イヌにおける反復経口投与

雌雄イヌに 10，30，100 及び 300 mg/kg/日の用量でエダラボンを 39 週間反復経口投与した TK 試験において，1 日目及び 273 日目にエダラボン及びその代謝物の血漿中濃度を測定した（4.2.3.2－5［試験番号 [redacted]1033］；表 2.6.7.7.5）．ラット同様，10～300 mg/kg/日の用量においてエダラボンの血漿中曝露は用量比を上回る増加を示した．エダラボンを反復投与した際，エダラボン及びその代謝物に明らかな蓄積は認められなかった（表 2.6.4.3－4）．加えて C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に明らかな性差は認められなかった．

表 2.6.4.3－4　イヌにエダラボンを 39 週間反復経口投与したときのエダラボン及びその代謝物の血漿中 TK パラメータ

性別	投与量 (mg/kg/日)	パラメータ					
		1 日目			273 日目		
		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg•h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg•h/mL)
雄		エダラボン					
	10	0.3	0.3779	0.5249	0.3	0.5088	0.6260
	30	0.3	4.133	2.745	0.3	3.722	3.578
	100	0.5	16.75	20.29	0.25 [a)]	36.77 [a)]	31.45 [a)]
	300	0.8 [b)]	92.14 [b)]	160.6 [b)]	NA	NA	NA
		硫酸抱合体					
	10	0.4	27.06	74.62	0.3	33.46	67.00
	30	0.6	43.90	165.2	0.6	44.01	140.8
	100	0.9	82.01	409.3	0.5 [a)]	57.48 [a)]	239.0 [a)]
	300	1.0 [b)]	85.55 [b)]	598.7 [b)]	NA	NA	NA
		グルクロン酸抱合体					
	10	0.4	10.80	29.29	0.3	13.38	29.65
	30	0.5	40.34	98.05	0.8	40.47	101.0
	100	1.0	136.6	404.8	0.5 [a)]	152.5 [a)]	405.1 [a)]
	300	2.0 [b)]	286.6 [b)]	1272 [b)]	NA	NA	NA
雌		エダラボン					
	10	0.3	0.3147	0.5047	0.3	0.3110	0.6177
	30	0.3	4.496	2.933	0.6	2.521	3.719
	100	0.4	34.14	31.80	NA	NA	NA
	300	0.8 [b)]	105.3 [b)]	175.1 [b)]	NA	NA	NA
		硫酸抱合体					
	10	0.4	28.72	72.47	0.4	34.58	79.74
	30	0.8	44.49	156.7	0.6	46.91	161.3
	100	0.9	72.03	380.4	NA	NA	NA
	300	1.0 [b)]	100.9 [b)]	745.9 [b)]	NA	NA	NA
		グルクロン酸抱合体					
	10	0.4	9.744	22.35	0.4	11.12	26.56
	30	0.5	44.28	98.01	0.8	43.07	104.1
	100	1.0	121.3	341.1	NA	NA	NA
	300	2.7 [b)]	276.9 [b)]	1321 [b)]	NA	NA	NA

注：結果は平均値を示す（n=4）．NA：該当なし．

a)　n=1

b)　n=6

出典：4.2.3.2－5（試験番号 [redacted]1033）

2.6.4.3.2.2　持続静脈内投与－未変化体及び代謝物

イヌを用いた神経毒性試験でエダラボンを 5 又は 14 日間にわたり 24 時間持続静脈内投与し，血漿及び CSF 中のエダラボン及びその 2 種主要代謝物の濃度を測定した．ラット（50，100，300 及び 1000 mg/kg/日），イヌ（30，60，120 及び 200 mg/kg/日）及びサル（20，100 及

び 1000 mg/kg/日）にエダラボンを最長 28 日間にわたり 24 時間持続静脈内投与した毒性試験でも，血漿中濃度を測定し，TK パラメータを算出した．これらの試験について，以下に概説するとともに，2.6.6（毒性試験の概要文）で詳細に考察し，TK データを 2.6.7.3（毒性試験の概要表）に示す．

2.6.4.3.2.2.1　5 又は 14 日間反復 24 時間持続静脈内投与：イヌ

イヌを用いて，エダラボンを 5 日間又は 14 日間持続投与する 4 試験を以下の通り，実施した（表 2.6.7.17.1.1）．

60，120，180 及び 300 mg/kg/日の用量での 5 日間持続投与試験では，血漿中エダラボン濃度は投与開始後約 3 時間で定常状態に達した．エダラボンは速やかに硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝され，これらの抱合体，特に硫酸抱合体の血漿中濃度は，未変化体に比べて高かった．投与終了後，血漿中エダラボン濃度は速やかに低下した．雌雄両方において，エダラボンの血漿中曝露量は用量にほぼ比例し，性差は認められなかった（4.2.3.7.3－4［試験番号 [redacted]46）．

120 mg/kg/日の用量で 14 日間持続投与試験を実施したところ，投与開始 24 時間後に定常状態に達することを確認した（4.2.3.7.3－3［試験番号 [redacted]26］）．

300 及び 1000 mg/kg の用量で 14 日間投与したとき，エダラボンの血漿及び CSF 中濃度は用量増加に伴って上昇した．1000 mg/kg 群の消失相のグルクロン酸抱合体濃度を除いて，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は未変化体に比べて高かった．対照的に両抱合体の CSF 中濃度は，未変化体濃度に比べて低かった（4.2.3.7.3－1［試験番号 [redacted]56］）．

60，120 及び 300 mg/kg/日の用量で 14 日間持続投与したとき，60 及び 120 mg/kg/日群では，概して血漿中エダラボン濃度は投与開始後 24 時間までに定常状態に達した．300 mg/kg/日群の最終採血時点における血漿中エダラボン濃度は，投与後 24 時間における血漿中濃度に比べて概して高かった．これは，この群の硫酸抱合体の血漿中濃度が投与後 24 時間に比べて最終採血時点で低かったことと一致していた．300 mg/kg/日群のグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は概して投与開始後 24 時間までに定常状態に達すると考えられた．一般に未変化体の血漿中濃度は代謝物濃度に比べて低かった（4.2.3.7.3－2［試験番号 [redacted]93］）．

2.6.4.3.2.2.2　28 日間反復 24 時間持続静脈内投与：ラット，イヌ及びサル

ラットに 50，100，300 及び 1000 mg/kg/日の用量（4.2.3.2－3［試験番号 [redacted]39］；表 2.6.7.7.3），イヌに 30，60，120 及び 200 mg/kg/日の用量（4.2.3.2－6［試験番号 [redacted]62］；表 2.6.7.7.6）でエダラボンを投与したとき，エダラボンの血漿中曝露量は 28 日間の全投与期間を通して一定に維持され，血漿中曝露量は用量依存的に増加した（表 2.6.4.3－5）．

サルに 20，100 及び 1000 mg/kg/日の用量でエダラボンを 28 日間投与したとき，未変化体の血漿中曝露量は，100 mg/kg/日以上の用量で用量比を上回る増加を示し（表 2.6.4.3－5），硫酸

抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中曝露量は，1000 mg/kg/日で用量比を下回る増加を示した（4.2.3.2－7［試験番号[redacted]95］；表 2.6.7.7.7）．本試験におけるエダラボン，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の CSF 中濃度は，血漿中濃度に比べて低かった．この傾向は，抱合体で特に顕著であり，エダラボンの CSF 中濃度はいずれの抱合体の CSF 中濃度よりも高かった（表 2.6.4.3－6）．加えて，CSF 中濃度は用量増加に伴って上昇したが，1000 mg/kg/日群では，用量比を上回る増加が認められた．

表 2.6.4.3－5　ラット，イヌ及びサルにエダラボンを 28 日間反復 24 時間持続静脈内投与したときの未変化体の血漿中曝露量（AUC）

動物種	性別	投与量 (mg/kg/日)									資料資料 (試験番号)
		20	30	50	60	100	120	200	300	1000	
ラット	雄	－	－	16.87	－	29.14	－	－	83.86	315.11	4.2.3.2－3
	雌	－	－	12.52	－	29.46	－	－	102.75	387.33	([redacted]39)
イヌ	雄	－	3.46	－	7.19	－	15.24	40.45	－	－	4.2.3.2－6
	雌	－	3.72	－	7.92	－	20.72	39.64	－	－	([redacted]62)
サル	雄	4.39	－	－	－	32.5	－	－	－	492	4.2.3.2－7
	雌	6.55	－	－	－	35.6	－	－	－	558	([redacted]95)

注：データは 28 日間を通した平均 $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）を示す．－：該当なし．

表 2.6.4.3－6　雌雄サルにエダラボンを 28 日間反復 24 時間持続静脈内投与したときの未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の CSF 中濃度

投与量 (mg/kg/日)	29 日目のパラメータ					
	雄			雌		
	未変化体 (μg/mL)	硫酸抱合体 (μg/mL)	グルクロン酸抱合体 (μg/mL)	未変化体 (μg/mL)	硫酸抱合体 (μg/mL)	グルクロン酸抱合体 (μg/mL)
20	0.0645 ±0.00697	0.00795 ±0.00785	0.0108 ±0.0106	0.0726 a) ±0.0192	0.0134 a) ±0.00910	0.00392 a) ±0.00784
100	0.397 ±0.155	0.0156 ±0.0270	0.0462 ±0.0237	0.371 a) ±0.0784	0.126 a) ±0.252	0.0338 ±0.0409
1000	10.6 ±1.92	0.705 ±0.801	0.929 ±1.10	10.8 ±1.15	0.959 ±0.855	1.55 ±0.602

注：結果は平均値±標準偏差を示す（n=3）．

a)　n=4

出典：4.2.3.2－7（試験番号[redacted]95）

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　*In vitro* 血清たん白結合率及び結合たん白質の同定

エダラボン又は[^{14}C]エダラボンを用いて，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血清中でのエダラボンのたん白結合率を，平衡透析法又は限外ろ過法を用いて *in vitro* で評価した（4.2.2.3－1［試験番号[redacted]1083］，へ－7［AIS 初回申請資料の資料番号］及び 4.2.2.2－3［試験番号 [redacted]0023］）．サル血清中でのエダラボンのたん白結合率，並びにマウス，ラット，イ

ヌ及びヒト血清中での硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体のたん白結合率は限外ろ過法により *in vitro* で評価した（4.2.2.2－3［試験番号[redacted]0023］，4.2.2.3－1［試験番号[redacted]1083］，及び4.2.2.3－2［試験番号[redacted]014］）．

In vitro での[^{14}C]エダラボン（0.1～50 µmol/L，マウスは 5 及び 50 µmol/L）のマウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血清たん白結合率は，それぞれ，89～90%，81～86%，37～52%，85～89%及び 91～92%であり，顕著な種差が認められた（表 2.6.4.4－1）．なお，ラット血清を用いた評価において，平衡透析法と限外ろ過法でたん白結合率の測定結果に相違は認められなかった．

表 2.6.4.4－1　マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血清に対するエダラボンの *in vitro* たん白結合率

エダラボン濃度 (µmol/L)	たん白結合率 (%)					
	平衡透析法			限外ろ過法		
	ラット血清	イヌ血清	ヒト血清	マウス血清	サル血清	ラット血清
0.1	85.3	51.6	91.1	–	88.1	–
0.5	85.5	50.6	91.8	–	89.0	–
1	85.8	50.4	91.9	–	87.4	–
5	84.1	48.0	91.9	88.8	86.2	86.0
10	83.5	44.9	91.6	–	88.4	–
50	80.9	36.7	91.0	90.2	85.4	–

注：－：検討せず．
出典：4.2.2.3－1（試験番号[redacted]1083），4.2.2.2－3（試験番号[redacted]0023），ヘ－7（AIS 初回申請資料）

2 種の主要代謝物の *in vitro* 血清たん白結合率は，検討したすべての動物種において，未変化体に比べて硫酸抱合体は高く，グルクロン酸抱合体は低かった（表 2.6.4.4－2）．10 及び 50 µmol/L の濃度において硫酸抱合体の結合率は，ヒトで約 99%（50 µmol/L），ラット及びイヌで 98%であり，未変化体に比べて高かった．マウス血清に対する硫酸抱合体の *in vitro* 結合率は，5 及び 50 µmol/L で約 93%であった．また，10 及び 50 µmol/L におけるグルクロン酸抱合体の *in vitro* 結合率は，ヒトで 36～39%，ラットで 24～28%及びイヌで 19～20%であり，未変化体に比べて低かった．5 及び 50 µmol/L でのマウス血清に対するグルクロン酸抱合体の結合率も未変化体の結合率に比べて低く，11～15%であった．

表 2.6.4.4－2　ラット，イヌ及びヒト血清に対するエダラボンの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の *in vitro* たん白結合率（参考資料）

代謝物	濃度 (μmol/L)	たん白結合率 (%)			
		限外ろ過法			
		マウス血清	ラット血清	イヌ血清	ヒト血清
硫酸抱合体	5	93.0	–	–	–
	10	–	97.7	97.9	N.D.
	50	93.1	97.4	97.9	99.3
グルクロン酸抱合体	5	10.6	–	–	–
	10	–	27.9	19.0	38.9
	50	14.6	24.4	20.1	35.5

注：－：検討せず．N.D.：未検出（非結合型< 0.1 μmol/L）．
出典：4.2.2.3－1（試験番号 [redacted]1083），4.2.2.3－2（試験番号 [redacted]014）

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

ラット，イヌ，サル及びヒトに[^{14}C]エダラボン又はエダラボンを単回投与した後の *in vivo* 試料を用いて，定量的及び定性的代謝試験を実施した．また，肝（ラット，イヌ及びヒト）及び腎（ラット，イヌ及びヒト）S9 画分並びに腎ホモジネート（ラット，サル及びヒト）を用いて，種差を検討するための *in vitro* 代謝試験を実施した．エダラボンの推定代謝経路を図 2.6.4.5－1 に示す．薬物代謝酵素の *in vitro* 誘導，並びに阻害の結果は 2.6.4.1.6 に概説を，2.7.2.2.1（臨床薬理の概要）に詳細を示す．

2.6.4.5.1　*In vivo* 代謝

2.6.4.5.1.1　ラット及びイヌに単回投与したときの血漿中代謝物

雄ラット及び雄イヌに 10 mg/kg の用量でエダラボンを単回経口投与及び 2 mg/kg の用量でエダラボンを単回静脈内投与したときの血漿を用いてマスクロマトグラム及び UV クロマトグラムを測定し，定性的な代謝物比較を実施した（4.2.2.4－1［試験番号 [redacted]7951］及び 4.2.2.4－2［試験番号[redacted]0110］；表 2.6.5.6.1）．

ラット及びイヌに経口及び静脈内投与したときの血漿中に，マスクロマトグラム上で硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体以外の小さな代謝物ピークが複数検出された（表 2.6.4.5－1 及び表 2.6.4.5－2）．一方で，UV クロマトグラムでは，2 種主要代謝物以外の代謝物ピークが検出されなかったことから，いずれの投与条件においても，主要代謝物は硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の 2 種であると考察した（表 2.6.4.5－3）．

以上の結果から，エダラボンを経口投与したときの代謝物プロファイルは，静脈内投与後と類似しており，大きな相違はないと考察した．

表 2.6.4.5－1　雄ラットにエダラボンを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物のイオンピーク面積

ピーク ID	$[M+H]^+$	推定構造	合成標品 (2 µg/mL)	投与量／投与経路					
				2 mg/kg／静脈内投与			10 mg/kg／経口投与		
				時間					
				15 分	3 時間	24 時間	15 分	3 時間	24 時間
P1	367	酸化体のグルクロン酸抱合体	–	<1000	N.D.	N.D.	<1000	<1000	N.D.
P2	351	グルクロン酸抱合体	27373	7034	N.D.	N.D.	34714	1342	N.D.
P3	191	酸化体	–	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
P4	191	酸化体	–	<1000	N.D.	N.D.	2590	<1000	N.D.
P5	191	酸化体	–	<1000	N.D.	N.D.	<1000	N.D.	N.D.
P6	191	酸化体	–	1082	N.D.	N.D.	3890	<1000	N.D.
P7	255 a)	硫酸抱合体	33401	59677	1341	N.D.	306023	16402	N.D.
P8	337	グルコース抱合体	–	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
P9	175	未変化体	1207640	133104	3509	N.D.	194901	15197	<1000
P10	221	S-メチル体	–	N.D.	N.D.	N.D.	1089	<1000	<1000

注：各値はプール血漿試料を代表する（n=3）．–：該当なし．N.D.：未検出.

a)　プロダクトイオン$[M+H-SO_3]^+$: m/z 175 として検出.

出典：4.2.2.4－2（試験番号[redacted]0110）

表 2.6.4.5－2　雄イヌにエダラボンを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物のイオンピーク面積

ピーク ID	$[M+H]^+$	推定構造	合成標品 (2 µg/mL)	投与量／投与経路					
				2 mg/kg／静脈内投与			10 mg/kg／経口投与		
				時間					
				15 分	3 時間	24 時間	15 分	3 時間	24 時間
P1	367	酸化体のグルクロン酸抱合体	–	<1000	N.D.	N.D.	2570	<1000	N.D.
P2	351	グルクロン酸抱合体	27373	9914	1992	ND	142490	20370	N.D.
P3	191	酸化体	–	N.D.	N.D.	N.D.	2128	<1000	N.D.
P4	191	酸化体	–	N.D.	N.D.	N.D.	(P3+P4)	N.D.	N.D.
P5	191	酸化体	–	<1000	N.D.	N.D.	4899	<1000	N.D.
P6	191	酸化体	–	N.D.	N.D.	N.D.	<1000	N.D.	N.D.
P7	255 a)	硫酸抱合体	33401	156218	14354	1165	542641	54453	2086
P8	337	グルコース抱合体	–	2082	<1000	N.D.	15246	2236	N.D.
P9	175	未変化体	1207640	84921	5386	<1000	230797	19070	1509
P10	221	S-メチル体	–	N.D.	N.D.	N.D.	1948	3533	<1000

注：各値はプール血漿試料を代表する（n=3）．–：該当なし．N.D.：未検出.

a)　プロダクトイオン$[M+H-SO_3]^+$: m/z 175 として検出.

出典：4.2.2.4－2（試験番号[redacted]0110）

表 2.6.4.5－3　雄ラット及び雄イヌにエダラボンを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物の UV ピーク面積

動物種，投与量，投与経路	時間	グルクロン酸抱合体	硫酸抱合体	未変化体
ラット，2 mg/kg，静脈内	15 分	115	1160	<50
	3 時間	N.D.	<50	N.D.
	24 時間	N.D.	N.D.	N.D.
ラット，10 mg/kg，経口	15 分	713	5300	96
	3 時間	<50	356	N.D.
	24 時間	N.D.	N.D.	N.D.
イヌ，2 mg/kg，静脈内	15 分	170	2416	<50
	3 時間	<50	254	N.D.
	24 時間	N.D.	<50	N.D.
イヌ，10 mg/kg，経口	15 分	2829	8827	NC
	3 時間	440	902	N.D.
	24 時間	N.D.	<50	N.D.
合成標品のピーク面積（2 μg/mL）		545	626	979

注：各値はプール血漿試料を代表する（n=3）.
NC：ピークをブランク試料由来の妨害ピークと分離することができなかったため，算出せず．N.D.：未検出.
出典：4.2.2.4－2（試験番号[redacted]0110）

2.6.4.5.1.2　サル生体試料中の代謝物

雄サルに 2 mg/kg の用量で[^{14}C]エダラボンを単回静脈内投与したときの血漿，尿及び糞を用いて，定量的代謝試験を実施した（4.2.2.2－3［試験番号[redacted]0023］及び 4.2.2.4－3［試験番号[redacted]0876］；表 2.6.5.6.2～表 2.6.5.6.4）.

2 mg/kg 単回静脈内投与 5 分後のサル血漿中に未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が検出され，それぞれが血漿中総放射能に占める割合は 35.9%，62.2%及び 1.9%であった（表 2.6.4.5－4）．血漿中の硫酸抱合体の割合は経時的に増加し，投与後 6 時間には硫酸抱合体のみが認められた.

表 2.6.4.5－4　雄サルに 2 mg/kg の用量で[^{14}C]エダラボンを単回静脈内投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物の割合

投与後時間	各試料中の放射能に対する割合（%）		
	未変化体	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体＋未知代謝物
5 分	35.9±3.7	62.2±3.9	1.9±0.6
15 分	14.3±1.7	83.9±3.0	1.7±1.6
1 時間 a)	1.2	98.0	0.9
3 時間 b)	1.9	98.1	N.D.
6 時間 a)	N.D.	100.0	N.D.

注：結果は平均値±標準偏差を示す（n=3）.
N.D.：未検出.
a)　n=2
b)　n=1
出典：4.2.2.2－3（試験番号[redacted]0023）

サル尿中に未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が検出された．単回静脈内投与後 24 時間までの尿中排泄率（対投与量%）は，未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体でそれぞれ，7.4%，52.3%及び 40.4%であった（表 2.6.4.5－5）．

表 2.6.4.5－5　雄サルに 2 mg/kg の用量で[^{14}C]エダラボンを単回静脈内投与したときの投与後 0-24 時間の尿及び糞中未変化体及び代謝物排泄率

排泄率（対投与量%）							
尿				糞			
放射能	未変化体	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体 a)	放射能	未変化体	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体
82.94±2.80	7.4±7.7	52.3±4.5	40.4±11.0	1.59±1.37	－	－	－

注：結果は平均値±標準偏差を示す（n=3）．－：検討せず（糞中排泄量が少なかったため）

a)　グルクロン酸抱合体＋未知代謝物

出典：4.2.2.4－3（試験番号 [redacted]0876）

2.6.4.5.1.3　推定代謝経路

ラットの尿及び胆汁から単離した代謝物の質量分析及びプロトン核磁気共鳴スペクトルデータから，代謝物の化学構造を推定した（へ－10［AIS 初回申請資料の資料番号］及び 4.2.2.4－3［試験番号 [redacted]0876］）．これらのスペクトルを標品と比較し，代謝物の化学構造を同定した．尿中の主要代謝物は，ラット及びイヌでは硫酸抱合体，サルでは硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体，ヒトではグルクロン酸抱合体であった（図 2.6.4.5－1 及び 2.6.5.8）．

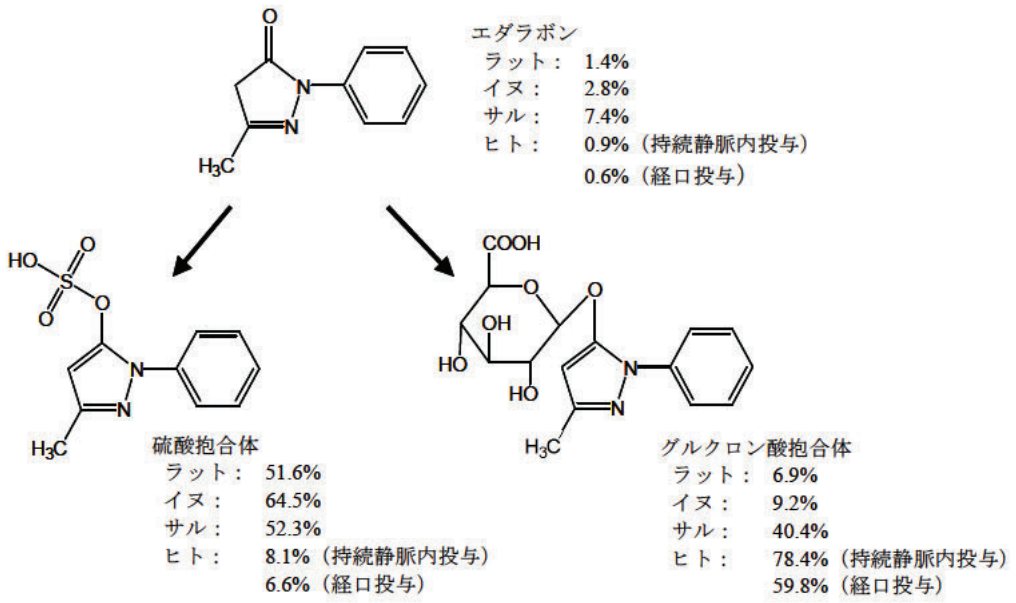


図 2.6.4.5－1　エダラボンの推定代謝経路及び投与後 0-24 又は 0-48 時間の尿中排泄率

注：ラット（へ－10［AIS 初回申請資料］），イヌ（へ－4［AIS 初回申請資料］）及びサル（4.2.2.4－3［試験番号 [redacted]0876］）：[^{14}C]エダラボン 2 mg/kg 単回静脈内投与．

ヒト：エダラボン 60 mg/60 分持続静脈内投与又は 105 mg 経口投与（5.3.3.1－2［試験番号 MT-1186-J03］参照）．

雄ラット，雄イヌ，雄サルに投与後 0-24 時間及びヒトに投与後 0-48 時間の尿中への未変化体及び代謝物の排泄率を示す．

2.6.4.5.2　*In vitro* 代謝

肝及び腎 S9 画分，並びに腎臓ホモジネートを用いた抱合及び脱抱合反応の種差検討，加えて抱合代謝分子種に関する *in vitro* 試験の結果詳細は，2.7.2.2.1 に示し，2.6.4.1.4 には概要を示す．

2.6.4.5.2.1　ヒト肝サイトゾルによるエダラボンの硫酸抱合

ヒト肝サイトゾルを用いたエダラボンの硫酸抱合に関連する *in vitro* 試験の詳細は，2.7.2.2.1 に示し，2.6.4.1.4 には概要を示す．

2.6.4.5.2.2　薬物代謝酵素の誘導

薬物代謝酵素の誘導に関連する *in vitro* 試験の詳細は，2.7.2.2.1 に示し，2.6.4.1.6 には概要を示す．

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラット，イヌ及びサルにおける尿及び糞中排泄

2 mg/kg の用量で[^{14}C]エダラボンを雌雄ラット，雄イヌ及び雄サルに単回静脈内投与及び雄ラットに 21 日間反復静脈内投与したときの総放射能の尿及び糞中排泄について検討した（ヘ－2，ヘ－4 及びヘ－3［AIS 初回申請資料の資料番号］，4.2.2.4－3［試験番号 [redacted]0876］；表 2.6.5.9.2）．

雌雄ラットでは投与後 192 時間までの尿中に投与量の 86.49～91.86%の放射能が，糞中に 9.99～13.00%の放射能が排泄され，雄イヌでは投与後 120 時間までの尿中に投与量の 84.06%の放射能が，糞中には 13.19%の放射能が排泄された．今回，新たに評価した雄サルでは，投与後 168 時間までの尿中に投与量の 85.32%の放射能が，糞中には 3.77%の放射能が排泄された．すべての動物種において，エダラボンは主に代謝物として尿中排泄された（表 2.6.4.6－1）．

表 2.6.4.6－1　雌雄ラット，雄イヌ及び雄サルに 2 mg/kg の用量で[^{14}C]エダラボンを単回静脈内投与したときの尿及び糞中への放射能の累積排泄率

動物種	投与後時間	累積排泄率（対投与放射能%）			
		尿	ケージ洗液	糞	合計
雄ラット [a)]	0～192 時間	86.49±7.76	－	13.00±6.87	99.49±0.99
雌ラット [a)]	0～192 時間	91.86±6.93	－	9.99±2.60	101.84±6.14
雄イヌ [a)]	0～120 時間	84.06±3.89	－	13.19±5.82	97.25±2.22
雄サル	0～168 時間	85.32±2.61	9.25±1.06	3.77±0.50	98.33±1.68

結果は平均値±標準偏差を示す（ラット及びイヌ：n=4，サル：n=3）．－：検討せず（ケージ洗液中の排泄率は累積尿中排泄率に含めた）．

a)　AIS 初回申請に提出済資料

出典：へ－2，へ－4，及びへ－3（AIS 初回申請資料），4.2.2.4－3（試験番号 [redacted]0876）

2.6.4.7　薬物動態学的薬物間相互作用

DDI に関連する *in vitro* 試験の詳細は 2.7.2.2.1 に示し，概要を 2.6.4.1.6 に示す．

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する試験はなし．

2.6.4.9　考察及び結論

AIS を適応として注射製剤を申請した際，ラット及びイヌを中心としたエダラボンの薬物動態評価は報告済みである．加えて，ALS を適応とした一部変更申請時にはヒト由来試料を用いた代謝，代謝阻害，及びエダラボンのたん白結合率に関する他剤との相互作用評価を報告した．今回，追加動物種としてサルを用いた薬物動態評価に加え，エダラボンの臨床における経口投与の妥当性をサポートするために実施した本文書に詳細を示した新規試験結果について，考察及び結論を以下に述べる．

イヌを用いた経口投与試験では，エダラボンは速やかに吸収され（最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］：0.25 時間），Fa は 93%であった．エダラボンを水溶液として経口投与したときの BA は 25.2%であった．エダラボンを粉末カプセル投与したときの BA も水溶液投与時と同程度（21.6%）であり，カプセル投与したエダラボンが消化管内で可溶化することが示された．静脈内投与後と同様，経口投与後の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中曝露は未変化体の曝露に比べて高値を示した．

雄サルに 2 mg/kg の用量でエダラボンを静脈内投与したとき，エダラボンは二相性の消失を示し，未変化体として 1.24 時間の $t_{1/2\beta}$ で消失した．既報のラット（雄及び雌でそれぞれ，1.26 及び 5.09 時間）及び雄イヌ（0.70 時間）と同様に速やかな消失を示した．CL はイヌで最も高く（3.34 L/kg/h），次いでラット（雄及び雌でそれぞれ，2.53 及び 2.44 L/kg/h），サル（1.57 L/kg/h）の順であった．V_d はサル（0.76 L/kg），イヌ（0.46 L/kg）及びラット（0.36～0.38 L/kg）の順であった．

初回申請（AIS）時に，静脈内投与（ラット 10 及び 100 mg/kg，イヌ 10～300 mg/kg）又は持続静脈内投与（雄イヌ 10～100 mg/kg）での反復投与 TK 試験を実施済みであったが，臨床投与経路の変更に伴い，反復経口投与 TK 試験（ラット 25～250 mg/kg，イヌ 10～300 mg/kg）を新たに実施した．結果，エダラボンの反復経口投与において，用量比を上回るエダラボンの血漿中曝露増加が認められたものの，静脈内投与時と同様に，反復投与によるエダラボン及びその代謝物の明らかな蓄積や TK プロファイルの性差は認められなかった．

既報も含めた各動物種のエダラボンの *in vitro* 血清たん白結合率は，ヒトで 91～92%，マウスで 89～90%，ラットで 81～86%，イヌで 37～52%，サルで 85～89%と種差が認められた．一方，今回新たに評価した代謝物の血清たん白結合率に関しては，顕著な種差は認められず，硫酸抱合体の結合率は，ヒトで約 99%，マウスで約 93%，ラット及びイヌで約 98%といずれも高かった．また，グルクロン酸抱合体の結合率は，ヒトで 36～39%，マウスで 11～15%，ラットで 24～28%，イヌで 19～20%といずれも低かった．

ラット及びイヌにエダラボンを経口及び静脈内投与したときの定性的な血漿中代謝物プロファイルを比較した．MS クロマトグラム上では，複数の代謝物ピークが検出されたが，UV クロマトグラムでは，未変化体以外に硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の 2 種のみが検出された．これは，動物種や投与経路にかかわらず同様の傾向であったことから，エダラボンを経口投与した際の代謝物プロファイルは静脈内投与時と類似しており，大きな相違はないと考察した．

既報であるラット，イヌと同じく，サルに[^{14}C]エダラボンを静脈内投与した．それぞれ，投与後 192，120 及び 168 時間までに，投与した放射能のほぼ全量が尿及び糞中に排泄され，投与量の 84～92%が尿中に排泄された．健康被験者にエダラボンを持続静脈内投与又は経口投与したとき（60 mg/60 min 又は 105 mg 投与群，5.3.3.1－2［試験番号 MT-1186-J03］），投与後 48 時間までの未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ，0.6～0.9%，6.6～8.1%及び 59.8～78.4%であった．検討した 3 種の動物及びヒトにおいて，エダラボンは主に代謝物として尿中に排泄された．

以上の結果から，非臨床においてエダラボンの投与経路の相違や種差に関して検討した結果，エダラボンの臨床における経口投与に影響を及ぼす非臨床における重要な問題はないことが示唆された．

2.6.4.10　図表

組み込むべき追加の図表はない．

2.6.4.11　参考資料

参考資料はない．

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 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.6.5　薬物動態試験概要表 6
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 6
2.6.5.1.1　分析法及びバリデーション 6
2.6.5.1.2　吸収 9
2.6.5.1.3　分布 11
2.6.5.1.4　代謝 12
2.6.5.1.5　排泄 14
2.6.5.1.6　薬物相互作用 15
2.6.5.1.7　その他薬物動態試験 16
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 17
2.6.5.2.1　マウス血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション 17
2.6.5.2.2　マウス血清中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション 19
2.6.5.2.3　ラット血漿中エダラボンの分析バリデーション 21
2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボンの分析バリデーション 25
2.6.5.2.5　イヌ脳脊髄液中エダラボンの分析バリデーション 34
2.6.5.2.6　サル血漿中エダラボンの分析バリデーション 36
2.6.5.2.7　サル脳脊髄液中エダラボンの分析バリデーション 42
2.6.5.2.8　腎臓ホモジネートにおける反応溶液中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション 44
2.6.5.2.9　腎臓ホモジネート中 7-ヒドロキシクマリン及び代謝物の濃度分析バリデーション 46
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 47
2.6.5.3.1　イヌにエダラボンを単回経口及び急速静脈内投与後の PK パラメータ 47
2.6.5.3.2　サルにエダラボンを単回急速静脈内投与後の PK パラメータ 48
2.6.5.3.3　サルに[^{14}C]エダラボンを単回急速静脈内投与後の PK パラメータ 49
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 50
2.6.5.4.1　ラットにエダラボンを 26 日間反復経口投与後の PK パラメータ 50
2.6.5.4.2　イヌにエダラボンを 39 週間反復経口投与後の PK パラメータ 51
2.6.5.4.3　イヌにエダラボンを 5 又は 14 日間反復 24 時間持続静脈内投与後の PK パラメータ 52
2.6.5.4.4　ラット，イヌ及びサルに 28 日間反復 24 時間持続静脈内投与後の PK パラメータ 53
2.6.5.5　薬物動態試験：たん白結合 54

2.6.5.5.1　エダラボンの *in vitro* マウス血清たん白結合 54
2.6.5.5.2　エダラボンの *in vitro* たん白結合 55
2.6.5.5.3　代謝物の *in vitro* たん白結合 56
2.6.5.6　薬物動態試験：代謝：*In vivo* 57
2.6.5.6.1　ラット及びイヌに単回経口及び急速静脈内投与後の血漿中代謝物 57
2.6.5.6.2　サルに単回急速静脈内投与後の血漿中代謝物 60
2.6.5.6.3　サルに単回急速静脈内投与後の尿中代謝物 61
2.6.5.6.4　サルに単回急速静脈内投与後の尿中代謝物(再試験） 62
2.6.5.7　薬物動態試験：代謝：*In vitro* 63
2.6.5.7.1　ラット，サル及びヒトの腎臓ホモジネート中の *in vitro* 代謝物 63
2.6.5.8　薬物動態試験：推定代謝経路 65
2.6.5.9　薬物動態試験：排泄 66
2.6.5.9.1　サルの尿・糞中排泄 66
2.6.5.9.2　サルの尿・糞中排泄（再試験） 67
2.6.5.10　薬物動態試験：薬物相互作用 68
2.6.5.11　薬物動態試験：その他 69

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$AUC_{0-\infty}$	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
CL	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum (plasma) concentration after administration	最高（血漿中）濃度
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	Coefficient of variation	変動係数
F	Female	雌
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析法
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
Glucuronide	Glucuronide conjugate of edaravone	エダラボンのグルクロン酸抱合体
HCl	Hydrochloric acid	塩酸
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
HPLC-RI	High-performance liquid chromatography with radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィ
HPLC-UV	High-performance liquid chromatography with ultraviolet detector	紫外検出器付き高速液体クロマトグラフィ
h	Hour(s)	時間
ICR	Institute for Cancer Research	-
IR	Infrared spectrophotometry	赤外分光光度法
IV	Intravenous	静脈内投与
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィ
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィタンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
M	Male	雄
2-ME	2-mercaptoethanol	2-メルカプトエタノール
min	Minute(s)	分
n	Number	数
N.A.	Not assayed	未測定
NaOH	Sodium hydroxide	水酸化ナトリウム
N.C.	Not calculated	未計算
N.D.	Not detected	未検出
nonTg	Jic:CB6F1-nonTg rasH2@Jcl	-

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PAPS	Adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate	アデノシン 3'リン酸 5'ホスホ硫酸
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO	Oral	経口
1-PP	1-(2-Pyrimidyl) piperazine	-
SD	Sprague Dawley	-
Sulfate	Sulfate conjugate of edaravone	エダラボンの硫酸抱合体
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life in (plasma) concentration-time course	(血漿中)消失半減期
$t_{1/2\alpha}$	Elimination half-life of alpha phase in (plasma) concentration-time course	α 相の消失半減期
$t_{1/2\beta}$	Elimination half-life of beta phase in (plasma) concentration-time course	β 相の消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum (plasma) concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDP	Uridine 5'-diphosphate	ウリジン 5'二リン酸
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid	ウリジン 5'二リン酸グルクロン酸
UGT	Uridine 5'-diphosphate-glucuronosyl transferase	ウリジン 5'二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet	紫外線
V_d	Volume of distribution	分布容積

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1.1　分析法及びバリデーション

Type of Study	Test System	Test Article	Matrix	Method	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
Validation of edaravone and its metabolites in mouse plasma	Mouse/ICR	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Japan)	[redacted]6798[redacted]/ 4.2.2.1－1
Validation of edaravone and its metabolites in mouse serum	Mouse/ICR	Edaravone	Serum	LC-MS/MS	[redacted] (Japan)	[redacted]1083/ 4.2.2.3－1
Validation of edaravone and its metabolites in rat plasma	Rat/SD	Edaravone	Plasma	GC-MS	[redacted] (England)	[redacted]085/ 4.2.2.1－12
	Rat/SD	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Japan)	[redacted]6766[redacted]/ 4.2.2.1－2
Validation of edaravone and its metabolites in dog plasma	Dog/Beagle	Edaravone	Plasma	GC-MS	[redacted] (England)	[redacted]086/ 4.2.2.1－13
	Dog/Beagle	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Japan)	[redacted]1119/ 4.2.2.1－3
	Dog/Beagle	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Japan)	[redacted]0845/ 4.2.2.1－5
	Dog/Beagle	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]26/ 4.2.2.1－4
	Dog/Beagle	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]86/ 4.2.2.1－15

2.6.5.1.1　分析法及びバリデーション（続き）

Type of Study	Test System	Test Article	Matrix	Method	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
Validation of edaravone and its metabolites in dog plasma	Dog/Beagle	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Japan)	[redacted]1236/ 4.2.2.2－1
	Dog/Beagle	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Japan)	[redacted]6767[redacted]/ 4.2.2.1－6
Validation of edaravone and its metabolites in dog cerebrospinal fluid	Dog/Beagle	Edaravone	Cerebrospinal fluid	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]86/ 4.2.2.1－15
	Dog/Beagle	Edaravone	Cerebrospinal fluid	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]90/ 4.2.2.1－7
Validation of edaravone and its metabolites in monkey plasma	Monkey/Cynomolgus	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Japan)	[redacted]0519/ 4.2.2.1－9
	Monkey/Cynomolgus	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]27/ 4.2.2.1－8
	Monkey/Cynomolgus	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]88/ 4.2.2.1－16
	Monkey/Cynomolgus	Edaravone	Plasma	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]61/ 4.2.2.1－14
Validation of edaravone and its metabolites in monkey cerebrospinal fluid	Monkey/Cynomolgus	Edaravone	Cerebrospinal fluid	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]88/ 4.2.2.1－16
	Monkey/Cynomolgus	Edaravone	Cerebrospinal fluid	LC-MS/MS	[redacted] (Canada)	[redacted]93/ 4.2.2.1－10

2.6.5.1.1　分析法及びバリデーション（続き）

Type of Study	Test System	Test Article	Matrix	Method	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
Validation of edaravone and its metabolites in reaction mixture with renal homogenate	Rat, Monkey, Human	Edaravone	Reaction mixture with renal homogenate	LC-MS/MS	Mitsubishi Pharma Corporation [a] (Japan)	[redacted]0011/ 4.2.2.1－11
Validation of 7-hydroxycoumarin and its metabolites in reaction mixture with renal homogenate	Rat, Monkey, Human	Edaravone	Reaction mixture with renal homogenate	HPLC-UV	Mitsubishi Pharma Corporation [a] (Japan)	[redacted]0013/ 4.2.2.1－17

[a] The former name of Sponsor.

2.6.5.1.2　吸収

Type of Study	Test System	Test Article	Route of administration/Dose (mg/kg)	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
Pharmacokinetics after a single dose	Dog (M)	Edaravone	PO/ 50 mg/body IV/1.5	[redacted] (Japan)	[redacted]1236 / 4.2.2.2－1
	Dog (M)	Edaravone		Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (Japan)	[redacted]018 [a] / 4.2.2.2－2
	Monkey (M)	[^{14}C]edaravone	IV bolus/2	[redacted] (Japan)	[redacted]0023 / 4.2.2.2－3
	Monkey (M)	Edaravone	IV bolus/2	[redacted] (Japan)	[redacted]0024 / 4.2.2.2－4

[a] PK parameters were calculated from the result of study No. [redacted]1236.

2.6.5.1.2　吸収（続き）

Type of Study	Test System	Test Article	Route of administration/Dose (mg/kg/day)	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
Pharmacokinetics after repeated dose	Rat (M&F)	Edaravone	PO/ 25, 75, 250	[redacted] (Japan)	[redacted]0034 / 4.2.3.2－2
	Dog (M&F)	Edaravone	PO/ 10, 30, 100, 300	[redacted] (Japan)	[redacted]1033/ 4.2.3.2－5
	Dog (M)	Edaravone	IV infusion [a]/300, 1000	Mitsubishi Pharma Corporation [b] (Japan)	[redacted]56 / 4.2.3.7.3－1
	Dog (M&F)		IV infusion [a] /60, 120, 300	[redacted] (Canada)	[redacted]93 / 4.2.3.7.3－2
	Dog (M)		IV infusion [c] /120	Mitsubishi Pharma Corporation [b] (Japan)	[redacted]26 / 4.2.3.7.3－3
	Dog (M&F)		IV infusion [d] /60, 120, 180, 300	Mitsubishi Pharma Corporation [b] (Japan)	[redacted]46 / 4.2.3.7.3－4
	Rat (M&F)	Edaravone	IV infusion [e] /50, 100, 300, 1000	[redacted] (Canada)	[redacted]39 / 4.2.3.2－3
	Dog (M&F)		IV infusion [e] /30, 60, 120, 200	[redacted] (Canada)	[redacted]62 / 4.2.3.2－6
	Monkey (M&F)		IV infusion [e] /20, 100, 1000	[redacted] (Canada)	[redacted]95 / 4.2.3.2－7

[a] mg/kg/day by 24hours continuous infusion for 2 weeks
[b] The former name of Sponsor.
[c] mg/kg/day by 24hours continuous infusion for 14 days
[d] mg/kg/day by 24hours continuous infusion for 5 days
[e] mg/kg/day by 24hours continuous infusion for 28 days

2.6.5.1.3　分布

Type of Study	Test System	Test Article	Concentration	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
Protein binding *in vitro*	Mouse (M)	Edaravone, Sulfate, Glucuronide	5, 50 µmol/L	[redacted] (Japan)	[redacted]1083 / 4.2.2.3－1
	Rat (M)	[^{14}C]edaravone	5 µmol/L	[redacted] (Japan)	[redacted]0023 / 4.2.2.2－3
	Rat (M)	Sulfate, Glucuronide	10, 50 µmol/L	Mitsubishi Chemical Corporation [a] (Japan)	[redacted]014 / 4.2.2.3－2
	Dog (M)	Sulfate, Glucuronide	10, 50 µmol/L	Mitsubishi Chemical Corporation [a] (Japan)	[redacted]014 / 4.2.2.3－2
	Monkey (M)	[^{14}C]edaravone	0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50 µmol/L	[redacted] (Japan)	[redacted]0023 / 4.2.2.2－3
	Human (M)	Sulfate, Glucuronide	10, 50 µmol/L	Mitsubishi Chemical Corporation [a] (Japan)	[redacted]014 / 4.2.2.3－2

[a] The former name of Sponsor.

2.6.5.1.4　代謝

Type of Study	Test System	Test Article	Route of administration/Dose (mg/kg)	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
Metabolites in plasma after a single dose	Rat (M)	Edaravone	IV bolus/2 PO/10	[redacted] (Japan)	[redacted]7951 / 4.2.2.4－1
	Dog (M)	Edaravone		Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (Japan)	[redacted]0110 [a] / 4.2.2.4－2
	Monkey (M)	[^{14}C]edaravone	IV bolus/2	[redacted] (Japan)	[redacted]0023 / 4.2.2.2－3
Metabolites in urine after a single dose	Monkey (M)	[^{14}C]edaravone	IV bolus/2	[redacted] (Japan)	[redacted]0023 / 4.2.2.2－3
	Monkey (M)	[^{14}C]edaravone	IV bolus/2	[redacted] (Japan)	[redacted]0876 / 4.2.2.4－3

[a] Metabolites were explored using the samples collected at Study No. [redacted]7951.

2.6.5.1.4　代謝（続き）

Type of Study	Test System	Test Article	Route of administration/Dose (mg/kg) or concentration	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
In vitro metabolism	Rat (M)	Edaravone	10−400 µmol/L	Mitsubishi Chemical Corporation [a] (Japan)	[redacted]0019 / 5.3.2.2－1
		Sulfate	50-1600 µmol/L		
		Glucuronide	10−400 µmol/L		
	Monkey (M)	Edaravone	10−400 µmol/L	Mitsubishi Chemical Corporation [a] (Japan)	[redacted]0019 / 5.3.2.2－1
		Sulfate	10−400 µmol/L		
		Glucuronide	10−400 µmol/L		
	Human (M&F)	Edaravone	10−400 µmol/L	Mitsubishi Chemical Corporation [a] (Japan)	[redacted]0019 / 5.3.2.2－1
		Sulfate	10−400 µmol/L		
		Glucuronide	10−400 µmol/L		
Postulated Metabolic Pathways	Monkeys	[^{14}C]edaravone	IV bolus/ 2	Mitsubishi Chemical Corporation [a] (Japan)	[redacted]0876 / 4.2.2.4－3
	Humans	Edaravone	Oral/ 105 mg, IV infusion/ 60 mg/60 min	For human data, refer to 2.7.2.2.2.3	

[a] The former name of Sponsor.

2.6.5.1.5　排泄

Type of Study	Test System	Test Article	Route of administration/Dose (mg/kg)	Testing Facility	Study Number / Location in CTD
Excretion into urine and feces	Monkey (M)	[^{14}C]edaravone	IV bolus/2	[redacted] (Japan)	[redacted]0023 / 4.2.2.2－3
	Monkey (M)	[^{14}C]edaravone	IV bolus/2	[redacted] (Japan)	[redacted]0876 / 4.2.2.4－3

2.6.5.1.6　薬物相互作用

薬物相互作用に関連する *in vitro* 試験は 2.7.2.2.1.に記載.

2.6.5.1.7　その他薬物動態試験

該当なし

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1　マウス血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション

Species/Strain:	Mouse/ ICR and Jic:CB6F1-nonTg rasH2@Jcl		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]6798[redacted] / 4.2.2.1－1		
GLP Compliance:	No		
Location:	[redacted]		
Year (Starting Year):	20[redacted]		
Matrix:	Plasma [a]		
Analyte:	Edaravone	Sulfate	Glucuronide
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	1-PP	1-PP
Sample Preparation:	Protein precipitation	Protein precipitation	Protein precipitation
LC-MS/MS System:	API 4000 (SCIEX)	API 4000 (SCIEX)	API 4000 (SCIEX)
Matrix Sample Size:	32 µL	32 µL	32 µL
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range:	25 to 5000 ng/mL	125 to 25000 ng/mL	50 to 10000 ng/mL
Regression Model:	Linear	Linear	Linear
Precision (%CV):			
Intra-assay:			
ICR:	LLOQ: 2.3%, Others: 1.3% to 1.7%	LLOQ: 3.4%, Others: 1.4% to 2.2%	LLOQ: 5.4%, Others: 3.2% to 7.0%
nonTg:	LLOQ: 8.3%, Others: 2.3% to 6.5%	LLOQ: 6.7%, Others: 0.8% to 4.5%	LLOQ: 11.9%, Others: 1.8% to 4.5%
Inter-assay:	LLOQ: 2.5%, Others: 1.2% to 2.6%	LLOQ: 3.2%, Others: 1.5% to 3.7%	LLOQ: 5.5%, Others: 2.9% to 4.9%
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay:			
ICR:	LLOQ: 101.5%, Others: 98.1% to 102.0%	LLOQ: 108.2%, Others: 92.6% to 108.8%	LLOQ: 104.3%, Others: 94.6% to 108.7%
nonTg:	LLOQ: 91.5%, Others: 96.4% to 101.7%	LLOQ: 97.4%, Others: 96.8% to 101.7%	LLOQ: 90.0%, Others: 92.5% to 101.3%
Inter-assay:	LLOQ: 101.6%, Others: 98.5% to 101.4%	LLOQ: 107.1%, Others: 93.9% to 109.4%	LLOQ: 103.8%, Others: 96.4% to 110.8%
Selectivity (ICR and nonTg):	No interference detected	No interference detected	No interference detected
Carry-over:	No carry-over	No carry-over	No carry-over
Dilution Fold (ICR and nonTg):	10 and 100	10 and 100	10 and 100

[a] Anticoagulant of plasma: sodium heparin, stabilizer: 4'-Methyl-edaravone

2.6.5.2.1　マウス血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Mouse/ ICR and Jic:CB6F1-nonTg rasH2@Jcl		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]6798[redacted] / 4.2.2.1－1		
Stability:			
Post-preparative stability in an autosampler:	10°C for 48 hours		
Long-term stability in plasma:	−80°C for 2 months (61 days)		
Short-term stability in plasma:	On ice for 4 hours		
Freeze and thaw stability in plasma:	Within 3 cycles		
Stability in blood:	On ice for 2 hours		
Recovery (%):	82.1% to 103.1%	74.1% to 92.5%	69.3% to 92.3%
Matrix Effect:			
ICR:	50 ng/mL: 3.8%, 4000 ng/mL: 4.0%	250 ng/mL: 4.9%, 20000 ng/mL: 4.6%	100 ng/mL: 4.3%, 8000 ng/mL: 3.6%
nonTg:	50 ng/mL: 6.5%, 4000 ng/mL: 3.0%	250 ng/mL: 4.7%, 20000 ng/mL: 2.5%	100 ng/mL: 9.8%, 8000 ng/mL: 5.5%
Column Temperature:	50°C	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]0981/ 4.2.3.4.2－3 and [redacted]0057/ 4.2.3.4.2－1		

2.6.5.2.2　マウス血清中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション

Species/Strain:	Mouse/ ICR		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]1083/ 4.2.2.3－1		
GLP Compliance:	No		
Location:	[redacted] (Japan)		
Year (Starting Year):	20[redacted]		
Matrix:	Serum [a]		
Analyte:	Edaravone	Sulfate	Glucuronide
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	1-PP	1-PP
Sample Preparation:	Protein precipitation	Protein precipitation	Protein precipitation
LC-MS/MS System:	API 5000 (AB SCIEX)	API 5000 (AB SCIEX)	API 5000 (AB SCIEX)
Matrix Sample Size:	25 µL	25 µL	25 µL
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range:	1 to 100 µmol/L	1 to 100 µmol/L	1 to 100 µmol/L
Regression Model:	Linear	Linear	Linear
Precision (%CV):			
Intra-assay:	1,2,10,80 µmol/L, Within 2.9%	1,2,10,80 µmol/L, Within 7.8%	1,2,10,80 µmol/L, Within 3.1%
Inter-assay:	No Data	No Data	No Data
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay:	1,2,10,80 µmol/L, −1.8% to3.3%	1,2,10,80 µmol/L, −6.1% to 3.6%	1,2,10,80 µmol/L, −11.7% to 7.2%
Inter-assay:	No Data	No Data	No Data
Specificity:	No interference detected	No interference detected	No interference detected
Dilution Fold:	No Data	No Data	No Data

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

[a] Stabilizer: 4'-Methyl-edaravone

2.6.5.2.2　マウス血清中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Mouse/ ICR		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]1083/ 4.2.2.3－1		
Stability:			
Room Temperature:	No Data	No Data	No Data
Refrigerated:	No Data	No Data	No Data
Frozen:	No Data	No Data	No Data
Freeze Thaw:	No Data	No Data	No Data
Recovery (%):	No Data	No Data	No Data
Column Temperature:	50°C	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]1083/ 4.2.2.3－1		

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

2.6.5.2.3　ラット血漿中エダラボンの分析バリデーション

Species/Strain:	Rat/SD
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]085/ 4.2.2.1－12
GLP Compliance:	GLP
Location:	[redacted] (England)
Year (Starting Year):	19[redacted]
Matrix:	Plasma [a]
Analyte:	Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction
GC-MS System:	Trio 1000 (Finnigan Mass lab)
Matrix Sample Size:	100 µL
Validation Parameters:	
Calibration Curve Range:	0.1 to 10 µg/mL
Regression Model:	Linear
Precision (%CV):	
Intra-assay:	0.1, 0.3, 4, 10 µg/mL, Within 3.7%
Inter-assay:	0.1, 0.3, 4, 10 µg/mL, Within 7.9%
Accuracy (%Deviation):	
Intra-assay:	0.1, 0.3, 4, 10 µg/mL, −3.0% to 1.0%
Inter-assay:	Not calculated
Specificity:	No interference detected
Dilution Fold:	10

[a] Anticoagulant of plasma: sodium heparin.

2.6.5.2.3　ラット血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Rat/SD
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]085/ 4.2.2.1－12
Stability:	
Room Temperature:	Plasma with stabilizer [a], 4h
Refrigerated:	Plasma with stabilizer [a], 4h
Frozen:	Plasma with Stabilizer [a], 1 month at −70°C Plasma Extract, 2 weeks at −70°C
Freeze Thaw:	No Data
Recovery (%):	70.2% to 73.7%
Column Temperature:	50°C to 300°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]39/ 4.2.3.2－3

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

[a] Stabilizer: 4'-Methyl-edaravone.

2.6.5.2.3　ラット血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Rat/ SD		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]6766[redacted] / 4.2.2.1－2		
GLP Compliance:	No		
Location:	[redacted]		
Year (Starting Year):	20[redacted]		
Matrix:	Plasma		
Analyte:	Edaravone	Sulfate	Glucuronide
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	1-PP	1-PP
Sample Preparation:	Protein precipitation	Protein precipitation	Protein precipitation
LC-MS/MS System:	API 4000 (SCIEX)	API 4000 (SCIEX)	API 4000 (SCIEX)
Matrix Sample Size:	32 µL	32 µL	32 µL
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range:	5 to 5000 ng/mL	50 to 25000 ng/mL	5 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear	Linear	Linear
Precision (%CV):			
Intra-assay:	LLOQ: 12.1%, Others: 3.3% to 7.7%	LLOQ: 13.3%, Others: 4.6% to 13.8%	LLOQ: 14.3%, Others: 3.1% to 6.3%
Inter-assay:	LLOQ: 9.8%, Others: 3.1% to 8.6%	LLOQ: 14.3%, Others: 6.8% to 12.7%	LLOQ: 10.7%, Others: 3.7% to 5.2%
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay:	LLOQ: 95.4%, Others: 86.5% to 107.2%	LLOQ: 90.6%, Others: 87.3% to 104.3%	LLOQ: 91.9%, Others: 90.8% to 97.1%
Inter-assay:	LLOQ: 96.5%, Others: 88.0% to 107.0%	LLOQ: 98.0%, Others: 91.4% to 105.5%	LLOQ: 93.7%, Others: 92.5% to 95.2%
Selectivity:	No interference detected	No interference detected	No interference detected
Carry-over:	No carry-over	No carry-over	No carry-over
Dilution Fold:	10 and 100	10 and 100	10 and 100

2.6.5.2.3　ラット血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Rat/ SD		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]6766[redacted] / 4.2.2.1－2		
Stability:			
Post-preparative stability in an autosampler:	10°C for 48 hours		
Long-term stability in plasma:	−80°C for 2 months (61 days)		
Short-term stability in plasma:	On ice for 4 hours		
Freeze and thaw stability in plasma:	Within 3 cycles		
Stability in blood:	On ice for 2 hours		
Standard solution stability:	At room temperature for 24 hours, −20°C for 2 months (61 days)		
Recovery (%):	79.5% to 90.1%	64.0% to 89.3%	78.9% to 84.6%
Matrix Effect:	10 ng/mL: 6.5%, 4000 ng/mL: 5.6%	100 ng/mL: 8.5%, 20000 ng/mL: 6.4%	10 ng/mL: 5.5%, 800 ng/mL: 6.6%
Column Temperature:	50°C	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]0427/ 4.2.3.2－1, [redacted]0428/ 4.2.3.2－4, [redacted]0981/ 4.2.3.4.2－3, [redacted]0932/ 4.2.3.4.2－2, [redacted]1033/ 4.2.3.2－5, [redacted]0034/ 4.2.3.2－2, [redacted]0057/ 4.2.3.4.2－1, [redacted]0880/ 4.2.3.7.6－2 and [redacted]0275/ 4.2.3.4.1－2		

2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボンの分析バリデーション

Species/Strain:	Dog/Beagle
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]086/ 4.2.2.1－13
GLP Compliance:	GLP
Location:	[redacted] (England)
Year (Starting Year):	19[redacted]
Matrix:	Plasma [a]
Analyte:	Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction
GC-MS System:	Trio 1000 (Finnigan Mass lab)
Matrix Sample Size:	100 µL
Validation Parameters:	
Calibration Curve Range:	0.1 to 10 µg/mL
Regression Model:	Linear
Precision (%CV):	
Intra-assay:	0.1, 0.3, 4, 10 µg/mL, Within 13.9%
Inter-assay:	0.1, 0.3, 4, 10 µg/mL, Within 14.3%
Accuracy (%Deviation):	
Intra-assay:	Not calculated
Inter-assay:	0.1, 0.3, 4, 10 µg/mL, −7.8% to 3.7%
Specificity:	No interference detected
Dilution Fold:	10

[a] Anticoagulant of plasma: sodium heparin.

2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/Beagle
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]086/ 4.2.2.1－13
Stability:	
Room Temperature:	Plasma with stabilizer [a], 4h
Refrigerated:	Plasma with stabilizer [a], 4h
Frozen:	Plasma with Stabilizer [a], 1 month at −70°C Plasma Extract, 2 weeks at −70°C
Freeze Thaw:	No Data
Recovery (%):	70.1% to 72.0%
Column Temperature:	50°C to 300°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]62/ 4.2.3.2－6

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

[a] 4'-methyl-edaravone was added to the blank plasma.

2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/Beagle
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]1119/ 4.2.2.1－3
GLP Compliance:	No
Location:	[redacted] (Japan)
Year (Starting Year):	20[redacted]
Matrix:	Plasma [a]
Analyte:	Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction
LC-MS/MS System:	API 3000 (PE SCIEX)
Matrix Sample Size:	100 µL
Validation Parameters:	
Calibration Curve Range:	5 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear
Precision (%CV):	
Intra-assay:	5, 15, 100, 750, 1000 ng/mL, Within 3.2%
Inter-assay:	15, 100, 750 ng/mL, Within 3.1%
Accuracy (%Deviation):	
Intra-assay:	5, 15, 100, 750, 1000 ng/mL, −5.6% to 5.7%
Inter-assay:	15, 100, 750 ng/mL, −5.2% to 0.0%
Specificity:	No interference detected
Dilution Fold:	10

[a] Anticoagulant of plasma: sodium heparin.

2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/Beagle
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]1119/ 4.2.2.1－3
Stability:	
Room Temperature:	Whole blood collected and immediately centrifuged to plasma and immediately processed for extraction
Refrigerated:	Not determined based on use of plasma extract
Frozen:	Plasma Extract, 1 month at −20°C
Freeze Thaw:	Not determined based on use of plasma extract
Hydrolysis with Hydrochloric acid:	No Data
Recovery (%):	74.0% to 78.2%
Column Temperature:	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]56/ 4.2.3.7.3－1, [redacted]26/ 4.2.3.7.3－3 and [redacted]46/ 4.2.3.7.3－4

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

2.6.5.2.4 イヌ血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/Beagle	Dog/Beagle	Dog/Beagle
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]0845/ 4.2.2.1－5	[redacted]26/ 4.2.2.1－4	[redacted]86/ 4.2.2.1－15
GLP Compliance:	GLP	GLP	GLP
Location:	[redacted] (Japan)	[redacted] (Canada)	[redacted] (Canada)
Year (Starting Year):	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
Matrix:	Plasma [a]	Plasma [a]	Plasma [a]
Analyte:	Edaravone	Edaravone	Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	[$^{13}C_4$]edaravone	[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
LC-MS/MS System:	API 2000 (SCIEX)	API 4000 (MDS SCIEX)	API 4000 (MDS SCIEX)
Matrix Sample Size:	100 µL	100 µL	100 µL
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range:	1 to 1000 µg/mL	5 to 1000 ng/mL	5 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear	Linear	Linear
Precision (%CV):			
Intra-assay:	1, 50, 1000 µg/mL, Within 8.4%	5, 15, 150, 700 ng/mL, Within 8.3%	Obtained in 60926
Inter-assay:	Obtained in [redacted]1119	15, 150, 700 ng/mL, Within 3.6%	Obtained in 60926
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay:	1, 50, 1000 µg/mL, −0.8% to 0.7%	5, 15, 150, 700 ng/mL, −1.9% to7.0%	Obtained in 60926
Inter-assay:	Obtained in [redacted]1119	15, 150, 700 ng/mL, 0.4% to 2.2%	Obtained in 60926
Specificity:	No interference detected	No interference detected	No interference detected
Dilution Fold:	Obtained in [redacted]1119	100	Obtained in 60926

[a] Anticoagulant of plasma: sodium heparin.

2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/Beagle	Dog/Beagle	Dog/Beagle
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]0845/ 4.2.2.1－5	[redacted]26/ 4.2.2.1－4	[redacted]86/ 4.2.2.1－15
Stability:			
Room Temperature:	Whole blood collected and immediately centrifuged to plasma and immediately processed for extraction	Whole blood collected and immediately centrifuged to plasma and immediately processed for extraction	Whole blood collected and immediately centrifuged to plasma and immediately processed for extraction
Refrigerated:	Not determined based on use of plasma extract	Not determined based on use of plasma extract	Not determined based on use of plasma extract
Frozen:	Plasma Extract, 5 months at −20°C	Plasma Extract, 21 days at −80°C Plasma Extract, 211 days at −80°C (700 ng/mL)	Obtained in 60926
Freeze Thaw:	Not determined based on use of plasma extract	Not determined based on use of plasma extract	Not determined based on use of plasma extract
Hydrolysis with Hydrochloric acid:	Obtained in [redacted]1446	No Data	10 min at room temperature (Sulfate) 5 min at 100°C (Glucuronide)
Recovery (%):	Obtained in [redacted]1119	No Data	Sulfate, 39.0% to 41.0% Glucuronide, 55.6% to 69.6%
Column Temperature:	50°C	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]46/ 4.2.3.7.3－4	[redacted]93/ 4.2.3.7.3－2	[redacted]93/ 4.2.3.7.3－2

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/Beagle		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]1236/ 4.2.2.2－1		
GLP Compliance:	No		
Location:	[redacted] (Japan)		
Year (Starting Year):	20[redacted]		
Matrix:	Plasma		
Analyte:	Edaravone	Sulfate	Glucuronide
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	1-PP	1-PP
Sample Preparation:	Protein precipitation	Protein precipitation	Protein precipitation
LC-MS/MS System:	API 5000 (AB SCIEX)	API 5000 (AB SCIEX)	API 5000 (AB SCIEX)
Matrix Sample Size:	25 µL	25 µL	25 µL
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range:	2 to 1000 ng/mL	20 to 10000 ng/mL	2 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear with $1/x^2$ weighting	Linear with $1/x^2$ weighting	Linear with $1/x^2$ weighting
Precision (%CV):			
Intra-assay:	2,5,50,800 ng/mL, 15.0% or below	50,100,500,8000 ng/mL, 15.0% or below	2,5,50,800 ng/mL, 15.0% or below
Inter-assay:	No Data	No Data	No Data
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay:	2,5,50,800 ng/mL, Within 3.4%	20,50,500,8000 ng/mL, Within 7.8%	2,5,50,800 ng/mL, Within 10.2%
Inter-assay:	No Data	No Data	No Data
Specificity:	No Data	No Data	No Data
Dilution Fold:	No Data	No Data	No Data
Stability:			
Room Temperature:	No Data	No Data	No Data
Refrigerated:	No Data	No Data	No Data
Frozen:	No Data	No Data	No Data
Freeze Thaw:	No Data	No Data	No Data
Recovery (%):	No Data	No Data	No Data
Column Temperature:	50°C	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]1236/ 4.2.2.2－1		

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/ Beagle		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]6767[redacted] / 4.2.2.1－6		
GLP Compliance:	No		
Location:	[redacted]		
Year (Starting Year):	20[redacted]		
Matrix:	Plasma		
Analyte:	Edaravone	Sulfate	Glucuronide
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	1-PP	1-PP
Sample Preparation:	Protein precipitation	Protein precipitation	Protein precipitation
LC-MS/MS System:	API 4000 (SCIEX)	API 4000 (SCIEX)	API 4000 (SCIEX)
Matrix Sample Size:	32 µL	32 µL	32 µL
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range:	5 to 5000 ng/mL	50 to 25000 ng/mL	5 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear	Linear	Linear
Precision (%CV):			
Intra-assay:	LLOQ: 10.2%, Others: 1.9% to 4.7%	LLOQ: 7.7%, Others: 4.3% to 10.1%	LLOQ: 4.6%, Others: 2.8% to 3.8%
Inter-assay:	LLOQ: 12.3%, Others: 4.2% to 5.5%	LLOQ: 12.5%, Others: 4.7% to 10.3%	LLOQ: 6.5%, Others: 4.9% to 5.8%
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay:	LLOQ: 106.7%, Others: 87.1% to 108.9%	LLOQ: 102.3%, Others: 90.6% to 102.9%	LLOQ: 94.3%, Others: 93.1% to 97.4%
Inter-assay:	LLOQ: 97.1%, Others: 91.5% to 106.8%	LLOQ: 100.5%, Others: 88.9% to 106.9%	LLOQ: 89.0%, Others: 96.8% to 99.0%
Selectivity:	No interference detected	No interference detected	No interference detected
Carry-over:	No carry-over	No carry-over	No carry-over
Dilution Fold:	10 and 100	10 and 100	10 and 100

2.6.5.2.4　イヌ血漿中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/ Beagle		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]6767[redacted]/ 4.2.2.1－6		
Stability:			
Post-preparative stability in an autosampler :	10°C for 48 hours		
Long-term stability in plasma:	−80°C for 2 months (61 days)		
Short-term stability in plasma	On ice for 4 hours		
Freeze and thaw stability in plasma:	Within 3 cycles		
Stability in blood:	On ice for 2 hours		
Recovery (%):	67.5% to 81.5%	61.2% to 81.5%	68.8% to 79.9%
Matrix Effect:	10 ng/mL: 7.5%, 4000 ng/mL: 5.1%	100 ng/mL: 10.7%, 20000 ng/mL: 4.4%	10 ng/mL: 8.5%, 800 ng/mL: 6.1%
Column Temperature:	50°C	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]0428/ 4.2.3.2－4 and [redacted]1033/ 4.2.3.2－5		

2.6.5.2.5　イヌ脳脊髄液中エダラボンの分析バリデーション

Species/Strain:	Dog/Beagle	Dog/Beagle
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]86/ 4.2.2.1－15	[redacted]90/ 4.2.2.1－7
GLP Compliance:	GLP	GLP
Location:	[redacted] (Canada)	[redacted] (Canada)
Year (Starting Year):	20[redacted]	20[redacted]
Matrix:	CSF	CSF
Analyte:	Edaravone	Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
LC-MS/MS System:	API 4000 (MDS SCIEX)	API 4000 (MDS SCIEX)
Matrix Sample Size:	100 µL	100 µL
Validation Parameters:		
Calibration Curve Range:	5 to 1000 ng/mL	5 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear	Linear
Precision (%CV):		
Intra-assay:	No Data	5, 15, 150, 700 ng/mL, Within 5.5%
Inter-assay:	No Data	No Data
Accuracy (%Deviation):		
Intra-assay:	No Data	5, 15, 150, 700 ng/mL, −1.8% to 7.5%
Inter-assay:	No Data	No Data
Specificity:	No interference detected	No interference detected
Dilution Fold:	No Data	No Data

Note: “No Data” indicates the studies were not designed to collect these data.

2.6.5.2.5　イヌ脳脊髄液中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Dog/Beagle	Dog/Beagle
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]86/ 4.2.2.1－15	[redacted]90/ 4.2.2.1－7
Stability:		
Room Temperature:	No Data	No Data
Refrigerated:	No Data	No Data
Frozen:	No Data	CSF Extract, 14 days at −80°C
Freeze Thaw:	No Data	No Data
Hydrolysis with Hydrochloric acid:	10 min at room temperature (Sulfate) 5 min at 100°C (Glucuronide)	No Data
Recovery (%):	Sulfate, 46.9% to 56.8% Glucuronide, 40.4% to 47.5%	No Data
Column Temperature:	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]93/ 4.2.3.7.3－2	[redacted]93/ 4.2.3.7.3－2

Note: “No Data” indicates the studies were not designed to collect these data.

2.6.5.2.6　サル血漿中エダラボンの分析バリデーション

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]0519/ 4.2.2.1－9
GLP Compliance:	No
Location:	[redacted] (Japan)
Year (Starting Year):	20[redacted]
Matrix:	Plasma [a]
Analyte:	Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction
LC-MS/MS System:	API 3000 (PE SCIEX)
Matrix Sample Size:	100 μL
Validation Parameters:	
Calibration Curve Range:	5 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear
Precision (%CV):	
Intra-assay:	5, 15, 100, 750, 1000 ng/mL, Within 4.4%
Inter-assay:	No Data
Accuracy (%Deviation):	
Intra-assay:	5, 15, 100, 750, 1000 ng/mL, −3.0% to 8.8%
Inter-assay:	No Data
Specificity:	No interference detected
Dilution Fold:	50

Note: “No Data” indicates the studies were not designed to collect these data.

[a] Anticoagulant of plasma: sodium heparin.

2.6.5.2.6　サル血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]0519/ 4.2.2.1－9
Stability:	
Room Temperature:	Whole blood collected and immediately centrifuged to plasma and immediately processed for extraction
Refrigerated:	Not determined based on use of plasma extract
Frozen:	Plasma Extract, 1 month at −20°C
Freeze Thaw:	Not determined based on use of plasma extract
Recovery (%):	87.8% to 105.6%
Column Temperature:	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]0024/ 4.2.2.2－4

2.6.5.2.6 サル血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus		Monkey/Cynomolgus
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]27/ 4.2.2.1－8		[redacted]88/ 4.2.2.1－16
GLP Compliance:	GLP		GLP
Location:	[redacted] (Canada)		[redacted] (Canada)
Year (Starting Year):	20[redacted]		20[redacted]
Matrix:	Plasma [a]		Plasma [a]
Analyte:	Edaravone		Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone		[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction		Liquid-liquid extraction
LC-MS/MS System:	API 4000 (MDS SCIEX)		API 4000 (MDS SCIEX)
Matrix Sample Size:	100 µL		100 µL
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range:	5 to 1000 ng/mL	1000 to 50000 ng/mL	5 to 1000 ng/mL (Sulfate, Glucuronide) 1000 to 50000 ng/mL (Glucuronide)
Regression Model:	Linear	Linear	Linear
Precision (%CV):			
Intra-assay:	5, 15, 150, 700, 1000 ng/mL, Within 17.2%	1000, 3000, 15000, 35000 ng/mL, Within 7.0%	No Data
Inter-assay:	No Data	3000, 15000, 35000 ng/mL, Within 3.3%	No Data
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay:	5, 15, 150, 700, 1000 ng/mL, −11.4% to 6.1%	1000, 3000, 15000, 35000 ng/mL, −5.0% to 1.4%	No Data
Inter-assay:	No Data	3000, 15000, 35000 ng/mL, −3.2% to 0.5%	No Data
Specificity:	No interference detected	No interference detected	No interference detected
Dilution Fold:	No Data	200	No Data

Note: "No Data" indicates these studies were not designed to collect these data.

[a] Anticoagulant of plasma: sodium heparin.

2.6.5.2.6　サル血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus		Monkey/Cynomolgus
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]27/ 4.2.2.1－8		[redacted]88/ 4.2.2.1－16
Stability:			
Room Temperature:	Whole blood collected and immediately centrifuged to plasma and immediately processed for extraction		
Refrigerated:	Not determined based on use of plasma extract		
Frozen:	Plasma Extract, 17 days at −80°C	Plasma Extract, 148 days at −80°C	Not determined based on use of plasma extract
Freeze Thaw:	Not determined based on use of plasma extract		
Hydrolysis with Hydrochloric acid:	No Data	No Data	10 min at room temperature (Sulfate) 5 min at 100°C (Glucuronide)
Recovery (%):	No Data	No Data	Sulfate, 39.2% to 44.9% Glucuronide, 56.4% to 60.4%
Column Temperature:	50°C	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies [a]:	[redacted]95/ 4.2.3.2－7, [redacted]61/ 4.2.2.1－14		[redacted]95/ 4.2.3.2－7

Note: “No Data” indicates these studies were not designed to collect these data.

[a] Study No. [redacted]61 provided animal sample stability under frozen condition

2.6.5.2.6　サル血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]61/ 4.2.2.1－14
GLP Compliance:	GLP
Location:	[redacted] (Canada)
Year (Starting Year):	20[redacted]
Matrix:	Plasma [a]
Analyte:	Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction
LC-MS/MS System:	API 4000 (MDS SCIEX)
Matrix Sample Size:	100 µL
Validation Parameters:	
Calibration Curve Range:	5 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear
Precision (%CV):	
Intra-assay:	No Data
Inter-assay:	No Data
Accuracy (%Deviation):	
Intra-assay:	No Data
Inter-assay:	No Data
Specificity:	No Data
Dilution Fold:	No Data

Note: "No Data" indicates the studies were not designed to collect these data.
[a] Anticoagulant of plasma: sodium heparin.

2.6.5.2.6　サル血漿中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]61/ 4.2.2.1－14
Stability:	
Room Temperature:	No Data
Refrigerated:	No Data
Frozen:	Plasma with stabilizer and internal standard [a] (Administered samples), 35 days at −80°C
Freeze Thaw:	No Data
Hydrolysis with Hydrochloric acid:	No Data
Recovery (%):	No Data
Column Temperature:	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]95/ 4.2.3.2－7

Note: “No Data” indicates the studies were not designed to collect these data.
[a] Stabilizer; 4'-methyl-edaravone; internal standard; [$^{13}C_4$]edaravone.

2.6.5.2.7　サル脳脊髄液中エダラボンの分析バリデーション

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	Monkey/Cynomolgus
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]88/ 4.2.2.1－16	[redacted]93/ 4.2.2.1－10
GLP Compliance:	GLP	GLP
Location:	[redacted] (Canada)	[redacted] (Canada)
Year (Starting Year):	20[redacted]	20[redacted]
Matrix:	CSF	CSF
Analyte:	Edaravone	Edaravone
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	[$^{13}C_4$]edaravone
Sample Preparation:	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
LC-MS/MS System:	API 4000 (MDS SCIEX)	API 4000 (MDS SCIEX)
Matrix Sample Size:	100 µL	100 µL
Validation Parameters:		
Calibration Curve Range:	5 to 1000 ng/mL	5 to 1000 ng/mL
Regression Model:	Linear	Linear
Precision (%CV):		
Intra-assay:	15, 150, 700 ng/mL, Within 3.8% (Sulfate) 15, 150, 700 ng/mL, Within 2.9% (Glucuronide)	5, 15, 150, 700 ng/mL, Within 8.4%
Inter-assay:	No Data	No Data
Accuracy (%Deviation):		
Intra-assay:	15, 150, 700 ng/mL, −1.1% to 4.1% (Sulfate) 15, 150, 700 ng/mL, −5.9% to 2.2% (Glucuronide)	5, 15, 150, 700 ng/mL, −1.7% to 3.3%
Inter-assay:	No Data	No Data
Specificity:	No interference detected	No interference detected
Dilution Fold:	No Data	No Data

Note: “No Data” indicates these studies were not designed to collect these data.

2.6.5.2.7　サル脳脊髄液中エダラボンの分析バリデーション（続き）

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	Monkey/Cynomolgus
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]88/ 4.2.2.1－16	[redacted]93/ 4.2.2.1－10
Stability:		
Room Temperature:	No Data	CSF was immediately processed for extraction
Refrigerated:	No Data	Not determined based on use of CSF extract
Frozen:	No Data	CSF Extract, 26 days at −80°C
Freeze Thaw:	No Data	Not determined based on use of CSF extract
Hydrolysis with Hydrochloric acid:	10 min at room temperature (Sulfate) 5 min at 100°C (Glucuronide)	No Data
Recovery (%):	Sulfate, 55.6% to 57.5% Glucuronide, 63.5% to 79.6%	No Data
Column Temperature:	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]95/ 4.2.3.2－7	[redacted]95/ 4.2.3.2－7

Note: “No Data” indicates these studies were not designed to collect these data.

2.6.5.2.8　腎臓ホモジネートにおける反応溶液中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション

Matrix:	Reaction mixture with renal homogenate (Rat, Monkey, and Human)		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]0011/ 4.2.2.1－11		
GLP Compliance:	No		
Location:	Mitsubishi Pharma Corporation [a] (Japan)		
Year (Starting Year):	20[redacted]		
Analyte:	Edaravone	Sulfate	Glucuronide
Internal Standard:	[$^{13}C_4$]edaravone	1-PP	1-PP
Sample Preparation:	Protein precipitation	Protein precipitation	Protein precipitation
LC-MS/MS System:	TSQ-Quantum (Thermo Quest)	TSQ-Quantum (Thermo Quest)	TSQ-Quantum (Thermo Quest)
Homogenate Sample Size:	20 µL	20 µL	20 µL
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range:	0.1 to 10 µmol/L	0.5 to 10 µmol/L	0.1 to 10 µmol/L
Regression Model:	Linear	Linear	Linear
Precision (%CV):			
Intra-assay:	0.1 ,0.25, 4, 8, 10 µmol/L, Within 9.8%	0.5, 0.75, 4, 8, 10 µmol/L, Within 5.7%	0.1, 0.25, 4, 8, 10 µmol/L, Within 9.3%
Inter-assay:	No Data	No Data	No Data
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay:	0.1, 0.25, 4, 8, 10 µmol/L, −1.1% to 5.1%	0.5, 0.75, 4, 8, 10 µmol/L, −0.5% to 9.0%	0.1, 0.25, 4, 8, 10 µmol/L, −11.1% to 4.2%
Inter-assay:	No Data	No Data	No Data
Specificity:	No interference detected	No interference detected	No interference detected
Dilution Fold:	2, 10	2, 10	2, 10

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

[a] The former name of Sponsor.

2.6.5.2.8　腎臓ホモジネートにおける反応溶液中エダラボン及び代謝物の分析バリデーション（続き）

Matrix:	Reaction mixture with renal homogenate (Rat, Monkey, and Human)		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]0011/ 4.2.2.1－11		
Stability:			
Room Temperature:	No Data	No Data	No Data
Refrigerated:	No Data	No Data	No Data
Frozen:	No Data	No Data	No Data
Freeze Thaw:	No Data	No Data	No Data
Recovery (%):	No Data	No Data	No Data
Column Temperature:	50°C	50°C	50°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]0019/ 5.3.2.2－1		

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

2.6.5.2.9　腎臓ホモジネート中 7-ヒドロキシクマリン及び代謝物の濃度分析バリデーション

Matrix:	Reaction mixture with renal homogenate (Rat, Monkey and Human)		
Study Number/ Location in CTD:	[redacted]0013/ 4.2.2.1－17		
GLP Compliance:	No		
Location:	Mitsubishi Pharma Corporation [a] (Japan)		
Year (Starting Year):	20[redacted]		
Internal Standard:	Not applicable		
Sample Preparation:	Protein precipitation		
LC-UV System:	LC10A Series (Shimadzu)		
Homogenate Sample Size:	20 µL		
Analyte:	7-Hydroxycoumarin	Sulfate	Glucuronide
Validation Parameters:			
Calibration Curve Range (Rat):	2.5 to 75 µmol/mL	2.5 to 75 µmol/mL	2.5 to 75 µmol/mL
Regression Model:	Linear	Linear	Linear
Precision (%CV):			
Intra-assay (Rat):	2.5, 5, 20, 60, 75 µmol/mL, Within 3.4%	2.5, 5, 20, 60, 75 µmol/mL, Within 2.2%	2.5, 5, 20, 60, 75 µmol/mL, Within 2.2%
Inter-assay:	No Data	No Data	No Data
Accuracy (%Deviation):			
Intra-assay (Rat):	2.5, 5, 20, 60, 75 µmol/mL, 2.8% to 16.5%	2.5, 5, 20, 60, 75 µmol/mL, −0.1% to 2.8%	2.5, 5, 20, 60, 75 µmol/mL,1.3% to 4.8%
Inter-assay:	No Data	No Data	No Data
Specificity:	No interference detected	No interference detected	No interference detected
Dilution Fold:	No Data	No Data	No Data
Stability:			
Room Temperature:	No Data	No Data	No Data
Refrigerated:	No Data	No Data	No Data
Frozen:	No Data	No Data	No Data
Freeze Thaw:	No Data	No Data	No Data
Recovery (%):	No Data	No Data	No Data
Column Temperature:	30°C	30°C	30°C
The Validated Method Supported Studies:	[redacted]0019/ 5.3.2.2－1		

Note: “No Data” indicates the study was not designed to collect these data.

[a] The former name of Sponsor.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 イヌにエダラボンを単回経口及び急速静脈内投与後の PK パラメータ

				Test Article: Edaravone								
				Study No./ Location in CTD: [redacted]1236/ 4.2.2.2－1, [redacted]018/ 4.2.2.2－2								
Objective:	Pharmacokinetics and oral bioavailability were compared between oral dosing formulations.											
Species/Strain:	Dog/Beagle											
Sex (M/F)/ Number of animals:	Male/4 in each group											
Feeding condition:	Fasted											
Sample	Plasma											
Analyte:	Edaravone											
Assay:	LC-MS/MS											
Vehicle/Formulation:	RADICUT® injection 30 mg/Solution			Water/Solution			HP-β-CD added water/Solution			Capsule (powder)		
Method of administration:	IV (bolus)			PO			PO			PO		
Dose:	1.5 mg/mL/kg			50 mg/50 mL/body			50 mg/50 mL/body			50 mg (1 capsule)/body		
Analyte:	Edaravone	Sulfate	Glucuronide	Edaravone	Sulfate	Glucuronide	Edaravone	Sulfate	Glucuronide	Edaravone	Sulfate	Glucuronide
PK parameters: C_{max} (ng/mL)	–	–	–	87.97± 17.53	21990 ± 2829	6370± 843	93.22± 42.15	21133 ± 4108	6508± 750	102.8± 24.5	31423 ± 2835	7414± 1896
t_{max} (h)	–	–	–	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.38 ± 0.14	0.44 ± 0.13	0.44 ± 0.13
$t_{1/2}$ (h)	1.70± 0.62	4.01± 2.09	1.67± 0.26	4.53 ± 1.24	3.77 ± 0.48	1.73± 0.08	2.22 ± 0.89	3.73± 0.68	1.48± 0.15	1.75 ± 0.68	3.98 ± 0.41	2.38± 1.05
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	162.6± 45.8	10908± 1773	1244± 565	130.9± 23.6	30630± 3338	9346± 1494	104.2± 27.4	28234± 4222	9503± 891	109.4± 26.4	31584 ± 2829	7457± 1890
Bioavailability [a] (%)	–	–	–	25.2± 8.1	–	–	20.5± 9.1	–	–	21.6± 9.4	–	–
Additional Information: The Pharmacokinetic results in Study No. [redacted]018 were calculated from study No. [redacted]1236. Each value represents the mean ± S.D. of 4 animals. –: Not applicable. [a] $(AUC_{0-\infty PO}/dose)/(AUC_{0-\infty IV}/dose)\times 100$.												

2.6.5.3.2　サルにエダラボンを単回急速静脈内投与後の PK パラメータ

	Test Article: Edaravone	
	Study No./ Location in CTD: [redacted]0024/ 4.2.2.2－4	
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	
Sex (M/F)/Number of animals:	Male/3	
Feeding condition:	Fasted	
Vehicle/Formulation:	Saline/Solution	
Method of administration:	IV (bolus)	
Dose (mg/kg):	2	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Edaravone	
Assay:	LC-MS/MS	
PK parameters:	Non-compartment model	Two-compartment model
$t_{1/2}$ (h)	1.62 ± 0.43	–
$t_{1/2\alpha}$ (h)	–	0.13 ± 0.02
$t_{1/2\beta}$ (h)	–	1.24 ± 0.22
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1562.00 ± 174.68	1274.17 ± 55.98
CL (L/h/kg)	1.29 ± 0.14	1.57 ± 0.07
V_d (L/kg)	0.576 ± 0.046	0.758 ± 0.081
Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 animals. –: Not applicable.		

2.6.5.3.3　サルに[^{14}C]エダラボンを単回急速静脈内投与後の PK パラメータ

		Test Article: Edaravone		
		Study No./ Location in CTD: [redacted] 0023/ 4.2.2.2－3		
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus			
Sex (M/F)/Number of animals:	Male/3			
Feeding condition:	Fasted			
Vehicle/Formulation:	Saline/Solution			
Method of administration:	IV (bolus)			
Dose (mg/kg):	2			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Radioactivity			
Assay:	LSC			
Radionuclide:	^{14}C			
Specific radioactivity:	2.71 MBq/mg			
PK parameters:	Non-compartment model	Two-compartment model		
		Until 24 h [b]	Until 48 h [c]	Until 120 h [d]
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)	24844 ± 4155	20812 ± 3112	21175 ± 3506	21466 ± 4056
CL (mL/h/kg)	82 ± 13	97 ± 13	96 ± 15	95 ± 16
V_d (mL/kg)	1204 ± 158	339 ± 39	503 ± 51	1090 ± 167
$t_{1/2}$ [a] (h)	63.54 ± 12.18	–	–	–
$t_{1/2\alpha}$ (h)	–	0.83 ± 0.17	1.05 ± 0.19	1.36 ± 0.04
$t_{1/2\beta}$ (h)	–	6.49 ± 0.48	14.13 ± 2.12	40.39 ± 4.59

Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 animals.
–: Not applicable.
[a] The value was calculated based on the concentrations from 48 to 120 h after administration.
[b] The analysis was conducted based on the concentrations until 24 h after administration.
[c] The analysis was conducted based on the concentrations until 48 h after administration.
[d] The analysis was conducted based on the concentrations until 120 h after administration.

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1　ラットにエダラボンを 26 日間反復経口投与後の PK パラメータ

2.6.7.7.2 (Study No. [redacted]0034/ 4.2.3.2－2) を参照.

2.6.5.4.2　イヌにエダラボンを 39 週間反復経口投与後の PK パラメータ

2.6.7.7.5 (Study No. [redacted]1033/ 4.2.3.2－5) を参照.

2.6.5.4.3　イヌにエダラボンを 5 又は 14 日間反復 24 時間持続静脈内投与後の PK パラメータ

2.6.7.3.4 (Study No. [redacted]56/ 4.2.3.7.3－1, 57393/ 4.2.3.7.3－2, [redacted]26/ 4.2.3.7.3－3, [redacted]46/ 4.2.3.7.3－4) を参照.

2.6.5.4.4　ラット，イヌ及びサルに 28 日間反復 24 時間持続静脈内投与後の PK パラメータ

2.6.7.7.3 (Study No [redacted]39/ 4.2.3.2－3), 2.6.7.7.6 ([redacted]62/ 4.2.3.2－6) and 2.6.7.7.7 ([redacted]95/ 4.2.3.2－7)　を参照.

2.6.5.5　薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.5.1　エダラボンの *in vitro* マウス血清たん白結合

				Test Article: Edaravone, Sulfate, and Glucuronide		
				Study No./ Location in CTD: [redacted]1083/ 4.2.2.3－1		
Study system:	Mouse serum					
Experimental method:	Ultrafiltration					
Assay:	LC-MS/MS					
Applied concentrations (μmol/L)	5			50		
Test substance	Edaravone	Sulfate	Glucuronide	Edaravone	Sulfate	Glucuronide
Number of experiments	3	3	3	3	3	3
Results:	Protein binding ratio [a] (%)					
	88.8 ± 1.0	93.0 ± 1.2	10.6 ± 2.0	90.2 ± 1.7	93.1 ± 0.4	14.6 ± 1.5

Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 experiments.

[a] Protein binding ratio (%) = (1 − Cf x (100/β)/Cp) x 100
The values of β are recovery in ultrafiltration and follows; 100 for edaravone and glucuronide, 80 for sulfate.
Cp is the concentration of test substance in serum and Cf is the concentration of test substance in filtrate.

2.6.5.5.2　エダラボンの *in vitro* たん白結合

			Test Article: Edaravone			
			Study No./ Location in CTD: [redacted]0023/ 4.2.2.2－3			
Study system:	Rat serum and monkey serum					
Analyte:	Radioactivity					
Assay:	LSC					
Radionuclide:	^{14}C					
Specific radioactivity:	2.71 MBq/mg					
Experimental method:	Ultrafiltration					
Temperature during incubation:	37°C					
Concentrations of test article (μmol/L)	0.1	0.5	1	5	10	50
Number of repeated experiments:	3	2	3	3	3	3
Results:	Protein binding ratio (%)					
Monkey serum	88.1 ± 1.0	89.0 [a]	87.4 ± 1.1	86.2 ± 0.3	88.4 ± 1.5	85.4 ± 0.3
Rat serum	–	–	–	86.0 ± 0.3	–	–

Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 experiments.
–: Not tested.
[a] The mean of 2 experiments.

2.6.5.5.3　代謝物の *in vitro* たん白結合

			Test Article: Sulfate, and Glucuronide	
			Study No./ Location in CTD: [redacted]014/ 4.2.2.3－2	
Study system	Rat serum, dog serum, and human serum			
Experimental method	Ultrafiltration			
Analyte	Sulfate		Glucuronide	
Assay	HPLC-UV		HPLC-UV	
Concentrations of test article	10 µmol/L	50 µmol/L	10 µmol/L	50 µmol/L
Number of samples:	Not written in the original report	Not written in the original report	Not written in the original report	Not written in the original report
Results:	Protein binding ratio (%)			
Rat serum	97.7 ± 0.1	97.4 ± 0.1	27.9 ± 0.9	24.4 ± 0.5
Dog serum	97.9 ± 0.0	97.9 ± 0.0	19.0 ± 0.5	20.1 ± 1.5
Human serum	N.D.	99.3 ± 0.0	38.9 ± 0.2	35.5 ± 3.2
Additional Information: Each value represents the mean. N.D.: Not detected (unbound form < 0.1 µmol/L). There is no validation report.				

2.6.5.6　薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.6.1　ラット及びイヌに単回経口及び急速静脈内投与後の血漿中代謝物

		Test Article: Edaravone											
		Study No./ Location in CTD: [redacted]7951/ 4.2.2.4－1, [redacted]0110/ 4.2.2.4－2											
Objective:		Edaravone metabolites in plasma were explored after oral and IV dose to rats and dogs.											
Species/Strain Sex (M/F)		Rat/ SD (M), and Dog/Beagle (M)											
Feeding condition:		Fed											
Vehicle/Formulation:		NaOH, HCl, injection water, and Saline/Solution (IV), 1% Tragacanth gum (PO)											
Method of administration:		IV (bolus), PO											
Sample:		Plasma											
Analyte:		Edaravone, Sulfate, and Glucuronide											
Assay:		HPLC-UV											
Results:													
Species		Rat						Dog					
Dose (mg/kg) / route:		2 / IV bolus			10 / PO			2 / IV bolus			10 / PO		
UV peak area		Time											
	Synthetic standard (2 μg/mL)	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h
Edaravone	979	<50	N.D.	N.D.	96	N.D.	N.D.	<50	N.D.	N.D.	N.C.	N.D.	N.D.
Sulfate	626	1160	<50	N.D.	5300	356	N.D.	2416	254	<50	8827	902	<50
Glucuronide	545	115	N.D.	N.D.	713	<50	N.D.	170	<50	N.D.	2829	440	N.D.
Additional Information: Each value represents pooled plasma sample (n=3). N.D.: Not detected. N.C.: Not calculated, since the peak cannot be separated from an interference peak derived from blank plasma. Metabolite analysis was conducted in Study No. [redacted]0110 using the plasma obtained in the Study No. [redacted]7951.													

2.6.5.6.1　ラット及びイヌに単回経口及び急速静脈内投与後の血漿中代謝物（続き）

				Test Article: Edaravone										
				Study No./ Location in CTD: [redacted]7951/ 4.2.2.4－1, [redacted]0110/ 4.2.2.4－2										
Objective:				Edaravone metabolites in plasma were explored after oral and IV dose to rats and dogs.										
Species/Strain Sex (M/F)				Rat/ SD (M), and Dog/Beagle (M)										
Feeding condition:				Fed										
Vehicle/Formulation:				NaOH, HCl, injection water, and Saline/Solution (IV), 1% Tragacanth gum (PO)										
Method of administration:				IV (bolus), PO										
Sample:				Plasma										
Analyte:				Edaravone, Sulfate, and Glucuronide										
Assay:				LC-MS/MS										
Results:														
Species				Rat						Dog				
Dose (mg/kg) / route :				2 / IV bolus			10 / PO			2 / IV bolus			10 / PO	
Ion peak area				Time										
Peak ID	$[M+H]^+$	Estimated Structure	Synthetic standard sample (2 μg/mL)	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h
P1	367	Glucuronide of oxidized form	-	<1000	N.D.	N.D.	<1000	<1000	N.D.	<1000	N.D.	N.D.	2570	<1000	N.D.
P2	351	Glucuronide	27373	7034	N.D.	N.D.	34714	1342	N.D.	9914	1992	N.D.	142490	20370	N.D.
P3	191	Oxidized form	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2128 (P3+P4)	<1000	N.D.
P4	191	Oxidized form	-	<1000	N.D.	N.D.	2590	<1000	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.
Additional Information: Each value represents pooled plasma sample (n=3). N.D.: Not detected. Metabolite analysis was conducted in Study No. [redacted]0110 using the plasma obtained in the Study No. [redacted]7951.															

2.6.5.6.1　ラット及びイヌに単回経口及び急速静脈内投与後の血漿中代謝物（続き）

				Test Article: Edaravone											
				Study No./ Location in CTD: [redacted] 7951/ 4.2.2.4－1, [redacted] 0110/ 4.2.2.4－2											
Species				Rat						Dog					
Dose (mg/kg) / route :				2 / IV bolus			10 / PO			2 / IV bolus			10 / PO		
Ion peak area				Time											
Peak ID	$[M+H]^+$	Estimated Structure	Synthetic standard sample (2 μg/mL)	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h	15 min	3 h	24 h
P5	191	Oxidized form	-	<1000	N.D.	N.D.	<1000	N.D.	N.D.	<1000	N.D.	N.D.	4899	<1000	N.D.
P6	191	Oxidized form	-	1082	N.D.	N.D.	3890	<1000	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<1000	N.D.	N.D.
P7	255 [a]	Sulfate	33401	59677	1341	N.D.	306023	16402	N.D.	156218	14354	1165	542641	54453	2086
P8	337	Glucose conjugate	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2082	<1000	N.D.	15246	2236	N.D.
P9	175	Edaravone	1207640	133104	3509	N.D.	194901	15197	<1000	84921	5386	<1000	230797	19070	1509
P10	221	S-Methylated form	-	N.D.	N.D.	N.D.	1089	<1000	<1000	N.D.	N.D.	N.D.	1948	3533	<1000

Additional Information: Each value represents pooled plasma sample (n=3).
N.D.: Not detected.
Metabolite analysis was conducted in Study No. [redacted] 0110 using the plasma obtained in the Study No. [redacted] 7951.
[a] Detected as the product ion ($[M+H-SO_3]^+$: m/z 175)

2.6.5.6.2　サルに単回急速静脈内投与後の血漿中代謝物

			Test Article: Edaravone		
			Study No./ Location in CTD: [redacted] 0023/ 4.2.2.2－3		
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus				
Sex (M/F)/Number of animals:	Male/3				
Feeding condition:	Fasted				
Vehicle/Formulation:	Saline/Solution				
Method of administration:	IV (bolus)				
Dose (mg/kg):	2				
Sample:	Plasma				
Analyte:	Radioactivity				
Assay:	HPLC-RI and LSC				
Radionuclide:	^{14}C				
Specific activity:	2.71 MBq/mg				
Results:	% of radioactivity in plasma				
	Time				
	5 min	15 min	1 h [a]	3 h [b]	6 h [a]
Glucuronide + unknown [c]	1.9 ± 0.6	1.7 ± 1.6	0.9	N.D.	N.D.
Sulfate	62.2 ± 3.9	83.9 ± 3.0	98.0	98.1	100.0
Edaravone	35.9 ± 3.7 (4657.1 ± 819.5) [d]	14.3 ± 1.7 (1840.9 ± 346.7) [d]	1.2 (83.7) [d]	1.9 (36.4) [d]	N.D. (N.D.) [d]

Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 animals.
[a] The mean of 2 animals.
[b] The data of 1 animal.
[c] Glucuronide and/or unknown metabolite(s).
[d] Concentrations (ng/mL) of edaravone in plasma.

2.6.5.6.3　サルに単回急速静脈内投与後の尿中代謝物

			Test Article: Edaravone	
			Study No./ Location in CTD: [redacted]0023/ 4.2.2.2－3	
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus			
Sex (M/F)/Number of animals:	Male/3			
Feeding condition:	Fasted			
Vehicle/Formulation:	Saline/Solution			
Method of administration:	IV (bolus)			
Dose (mg/kg):	2			
Sample:	Urine and feces			
Analyte:	Radioactivity			
Assay:	HPLC-RI and LSC			
Radionuclide:	^{14}C			
Specific activity:	2.71 MBq/mg			
Time:	Amount excreted, % of dose (% of radioactivity)			
	Urine		Feces	
0 to 24 h	30.92 ± 11.28		1.18 ± 1.52	
Component	% of radioactivity			
	Urine (0 to 24 h)	Urine (0 to 24 h) hydrolyzed at room temperature for 10 min	Urine (0 to 24 h) hydrolyzed at 90°C for 10 min	Urine (0 to 24 h) nonhydrolyzed (control)
Glucuronide [a]	42.0 ± 20.8	41.5 ± 21.5	5.5 ± 1.9	41.3 ± 21.7
Sulfate	55.8 ± 20.2	N.D.	N.D.	55.2 ± 20.4
Edaravone	2.2 ± 1.1	58.5 ± 21.5	94.5 ± 1.9	3.4 ± 1.7
Recovery in pretreatment (%) [b]	102.4 ± 5.3	100.2 ± 1.2	98.7 ± 1.5	98.9 ± 0.6
Recovery in HPLC analysis (%) [c]	81.5 ± 2.1	89.4 ± 0.8	85.9 ± 3.3	90.6 ± 2.1

Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 animals.
[a] Glucuronide and/or unknown metabolite(s).
[b] Recovery ratio (passage ratio) of radioactivity after filtration.
[c] Recovery ratio of radioactivity from an HPLC column.

2.6.5.6.4　サルに単回急速静脈内投与後の尿中代謝物(再試験)

	Test Article: Edaravone	
	Study No./ Location in CTD: [redacted]0876/ 4.2.2.4－3	
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus	
Sex (M/F)/Number of animals:	Male/3	
Feeding condition:	Fasted	
Vehicle/Formulation:	Saline/Solution	
Method of administration:	IV (bolus)	
Dose (mg/kg):	2	
Sample:	Urine and feces	
Analyte:	Radioactivity	
Assay:	LSC and HPLC-RI	
Radionuclide:	^{14}C	
Specific activity:	2.96 MBq/mg	
Time:	Amount excreted, % of dose (% of radioactivity)	
	Urine	Feces
0 to 24 h	82.94 ± 2.80	1.59 ± 1.37
Component	% of radioactivity	
	Urine (0 to 24 h)	Cage washing (8 h)
Glucuronide [a]	40.4 ± 11.0	50.1 ± 10.1
Sulfate	52.3 ± 4.5	48.4 ± 11.5
Edaravone	7.4 ± 7.7	N.D.
Recovery in pretreatment (%) [b]	95.6 ± 4.8	98.4 ± 6.0
Recovery in HPLC analysis (%) [c]	103.6 ± 1.4	90.2 ± 2.7
Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 animals. [a] Glucuronide and/or unknown metabolite(s). [b] Recovery ratio (passage ratio) of radioactivity after filtration. [c] Recovery ratio of radioactivity from an HPLC column.		

2.6.5.7　薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.7.1　ラット，サル及びヒトの腎臓ホモジネート中の *in vitro* 代謝物

			Test Article: Edaravone	
			Study No./ Location in CTD: [redacted]0019/ 5.3.2.2－1	
Species/Sex (M/F)	Rat (M), Monkey (M), and Human (M & F mixture)			
Test System:	Renal homogenates			
Analyte:	Edaravone, Sulfate, and Glucuronide			
Assay:	LC-MS/MS			
Concentrations of test article (μmol/L)	10, 25, 50, 100, 200, and 400 (50, 100, 200, 400, 800, and 1600 only for the activity of rat sulfatase)			
Number of samples	2	2	2	2
Enzyme	β-glucuronidase	Sulfatase	UDP-glucuronyltransferase	Sulfotransferase
Protein concentration (mg/mL)	2	0.5	2	2

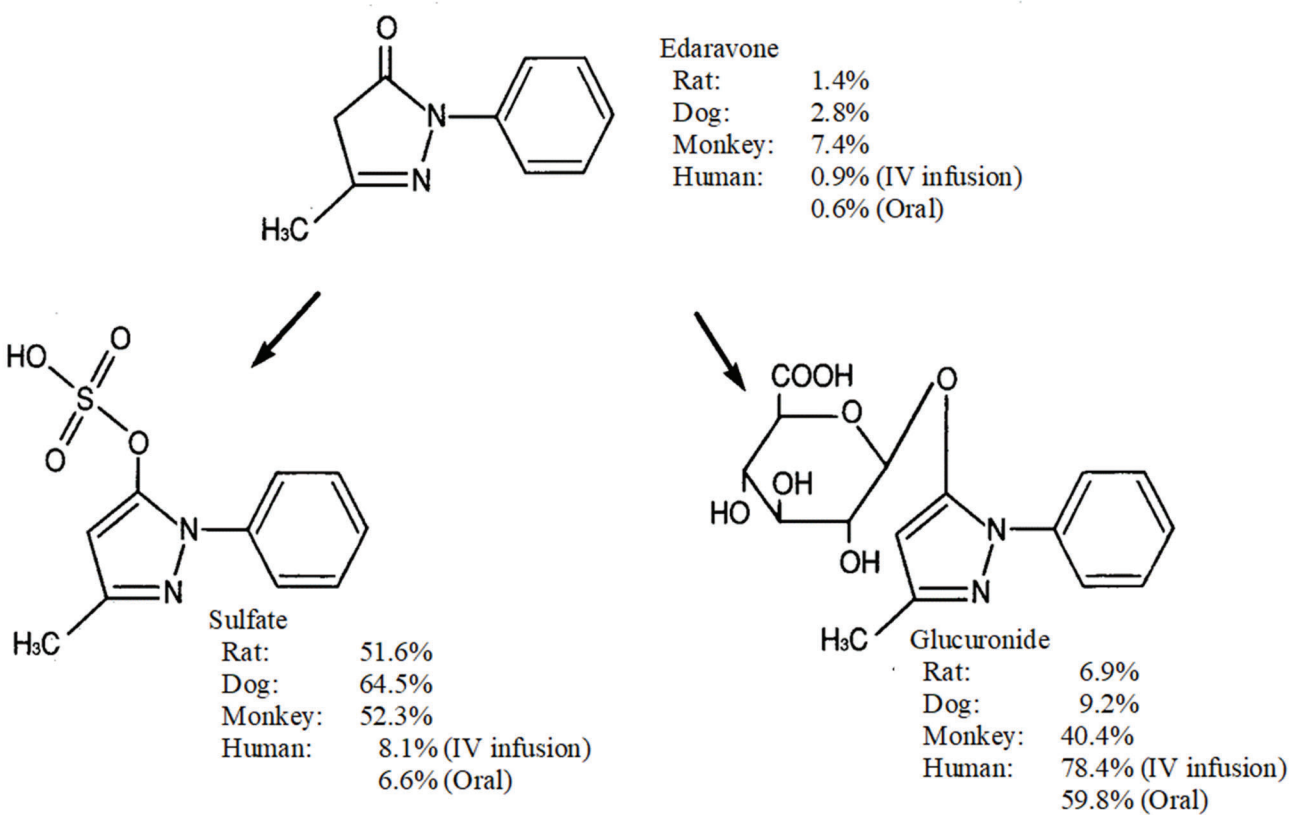
Purpose and Methods:
To clarify species differences in the metabolism of edaravone in kidney, PK parameters of enzyme activities, β-glucuronidase, sulfatase, UGT, and sulfotransferase in kidney were determined using rat, monkey, and human renal homogenates with edaravone and its conjugates as substrates.
Enzyme activity of β-glucuronidase
100 mmol/L Tris-HCl buffer 80 μL, 60 mmol/L magnesium chloride solution 20 μL and water 60 μL were mixed and glucuronide solutions 20 μL were added. After pre-incubation for 5 min, each 20 μL of rat, monkey, or human renal homogenates adjusted to 20 mg protein/mL was added to the mixture, respectively, to start metabolic reaction. Followed by the reaction for 40 min, 400 μL of the reaction-stop solution was added to each mixture to stop the reaction.
Enzyme activity of Sulfatase
100 mmol/L Tris-HCl buffer 80 μL, 60 mmol/L magnesium chloride solution 20 μL, and water 60 μL were mixed and sulfate substrate solutions 20 μL were added. After pre-incubation for 5 min, each 20 μL of rat, monkey, or human renal homogenates adjusted to 5 mg protein/mL was added to the mixture, respectively, to start metabolic reaction. Followed by the reaction for 15 min, 400 μL of the reaction-stop solution was added to each mixture to stop the reaction.
Enzyme activity of UDP-glucuronyltransferase
100 mmol/L Tris-HCl buffer 80 μL, 60 mmol/L magnesium chloride solution 20 μL, 20 mmol/L UDPGA solution 20 μL, 50 mmol/L D-saccharic-acid 1,4-lactone solution 20 μL, and water 20 μL were mixed and edaravone substrate solutions 20 μL were added. After pre-incubation for 5 min, each 20 μL of rat, monkey, or human renal homogenates adjusted to 20 mg protein/mL was added to the mixture, respectively, to start metabolic reaction. Followed by the reaction for 30 min, 400 μL of the reaction-stop solution was added to each mixture to stop the reaction.
Enzyme activity of Sulfotransferase
100 mmol/L Tris-HCl buffer 80 μL, 60 mmol/L magnesium chloride solution 20 μL, 10 mmol/L PAPS solution 20 μL, 30 mmol/L 2-ME solution 20 μL, and water 16 μL were mixed and each 20 μL of rat, monkey, or human renal homogenates adjusted to 20 mg protein/mL was added. Finally, 10 mmol/L Estrone-3-sulphamate solution 4 μL were added to the mixture. After pre-incubation for 30 min, edaravone substrate solutions 20 μL were added to the mixture, respectively, to start metabolic reaction. Followed by the reaction for 30 min, 400 μL of the reaction-stop solution was added to each mixture to stop the reaction.

2.6.5.7.1　ラット，サル及びヒトの腎臓ホモジネート中の *in vitro* 代謝物（続き）

			Test Article: Edaravone	
			Study No./ Location in CTD: [redacted]0019/ 5.3.2.2－1	
Enzyme	Species	CL (μL/h/mg protein)	Positive control (Concentration, number of samples)	Mean velocity (pmol/min/mg protein)
β-Glucuronidase	Rat	41.34 [a]	7-hydroxycoumarin glucuronide (75 μmol/L, n = 2)	72.67
	Monkey	5.565 [a]		N.C.
	Human	8.371 [a]		N.C.
Sulfatase	Rat	447.4 [a]	7-hydroxycoumarinsulfate (75 μmol/L, n = 2)	N.C.
	Monkey	4594		1488
	Human	2572		1264
UDP-glucuronyltransferase	Rat	30.35	7-hydroxycoumarin (75 μmol/L, n = 2)	829.2
	Monkey	42.06		144.0
	Human	44.74		838.1
Sulfotransferase	Rat	15.34 [a]	7-hydroxycoumarin (75 μmol/L, n = 2)	N.C.
	Monkey	246.5		214.1
	Human	N.C.		N.C.

Additional Information:
N.C.: Not calculated
[a] These values were the slope of Michaelis-Menten plot.

2.6.5.8　薬物動態試験：推定代謝経路



雄ラット（へ－10［初回申請資料］），雄イヌ（へ－4［初回申請資料］），雄サル（Study No. [redacted]0876/ 4.2.2.4－3）に投与後 0-24 時間及びヒト（Study No. MT-1186-J03/ 5.3.3.1－2）に投与後 0-48 時間の尿中への未変化体及び代謝物の排泄率を示す．

注：ラット，イヌ及びサル：[^{14}C]エダラボン 2 mg/kg 単回静脈内投与．ヒト：エダラボン 60 mg/60 分持続静脈内投与又は 105 mg 経口投与

2.6.5.9　薬物動態試験：排泄

2.6.5.9.1　サルの尿・糞中排泄

			Test Article: Edaravone		
			Study No./ Location in CTD: [redacted]0023/ 4.2.2.2－3		
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus				
Sex (M/F)/Number of Animals:	Male/3				
Feeding condition:	Fasted				
Vehicle/Formulation:	Saline/Solution				
Method of administration:	IV (bolus)				
Dose (mg/kg):	2				
Sample:	Urine and feces				
Analyte:	Radioactivity				
Assay:	LSC				
Radionuclide:	^{14}C				
Specific activity:	2.71 MBq/mg				
Time (h)	Amount excreted (% of dose)				
	Urine	Cage washing	Urine + Cage washing	Feces	Total
0 to 8	25.68 ± 11.84	38.05 ± 11.06	67.73 ± 6.00	N.A.	67.73 ± 6.00
0 to 24	30.92 ± 11.28	39.65 ± 9.79	70.57 ± 4.38	1.18 ± 1.52	71.75 ± 3.25
0 to 48	32.21 ± 11.20	40.19 ± 9.96	72.40 ± 3.96	3.09 ± 1.58	75.49 ± 2.70
0 to 72	32.68 ± 11.28	40.77 ± 9.67	73.45 ± 3.64	3.54 ± 1.47	77.00 ± 2.50
0 to 96	32.99 ± 11.36	41.06 ± 9.60	74.05 ± 3.46	3.67 ± 1.44	77.72 ± 2.29
0 to 120	33.15 ± 11.38	41.43 ± 9.52	74.58 ± 3.30	3.74 ± 1.41	78.32 ± 2.06
Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 animals.					

2.6.5.9.2　サルの尿・糞中排泄（再試験）

			Test Article: Edaravone		
			Study No./ Location in CTD: [redacted]0876/ 4.2.2.4－3		
Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus				
Sex (M/F)/Number of animals:	Male/3				
Feeding condition:	Fasted				
Vehicle/Formulation:	Saline/Solution				
Method of administration:	IV (bolus)				
Dose (mg/kg):	2				
Sample:	Urine and feces				
Analyte:	Radioactivity				
Assay:	LSC				
Radionuclide:	^{14}C				
Specific activity:	2.96 MBq/mg				
Time (h)	Amount excreted (% of dose)				
	Urine	Cage washing	Urine + Cage washing	Feces	Total
0 to 8	77.2 ± 5.03	6.99 ± 0.15	84.20 ± 4.88	N.A.	84.20 ± 4.88
0 to 24	82.94 ± 2.80	8.05 ± 0.48	90.99 ± 2.31	1.59 ± 1.37	92.58 ± 3.21
0 to 48	84.29 ± 2.65	8.46 ± 0.63	92.75 ± 2.02	2.98 ± 0.69	95.73 ± 2.47
0 to 72	84.75 ± 2.67	8.69 ± 0.78	93.43 ± 1.89	3.44 ± 0.46	96.87 ± 2.02
0 to 96	84.97 ± 2.68	8.86 ± 0.88	93.83 ± 1.81	3.59 ± 0.45	97.42 ± 1.91
0 to 120	85.11 ± 2.68	8.98 ± 0.94	94.09 ± 1.74	3.67 ± 0.47	97.76 ± 1.84
0 to 144	85.23 ± 2.65	9.06 ± 0.98	94.28 ± 1.67	3.72 ± 0.47	98.00 ± 1.77
0 to 168	85.32 ± 2.61	9.25 ± 1.06[a]	94.57 ± 1.56	3.77 ± 0.50	98.33 ± 1.68
Additional Information: Each value represents the mean ± S.D. of 3 animals. [a] Cage washing with purified water and ethanol (ethanol/water).					

2.6.5.10 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用に関連する *in vitro* 試験は 2.7.2.2.1 に記載.

2.6.5.11 薬物動態試験：その他

該当なし