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）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤開発の概要 4
2.7.1.1.2　分析法の概要 6
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　*In vitro* 溶出試験 9
2.7.1.2.2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験 9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.3.1　製剤及び製造変更の影響 10
2.7.1.3.2　食事の影響 11
2.7.1.4　付録 13

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）
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
C_{max}	Maximum plasma concentration after administration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HPLC-UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet detector	紫外線検出器付き高速液体クロマトグラフィー
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
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SUPAC-IR	Scale-up and Post-approval Changes Guidance for Immediate Release Products	速放性製剤のスケールアップ及び承認後の変更に関するガイダンス
UK	United Kingdom	英国

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

エダラボンは，田辺三菱製薬株式会社（以下，申請者）が神経保護剤として開発したフリーラジカルスカベンジャーである．エダラボンの静注製剤は脳梗塞急性期及び筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）の治療薬として日本で承認されており，ALS の治療薬として日本以外の国で承認されている．

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

エダラボンの静注製剤は世界中の多くの ALS 患者に使用されているが，頻回の長時間にわたる点滴静注に伴う負担及び不便さがある．患者及び医療従事者にとって，長時間にわたる点滴静注は大きな負担となる可能性があるため，申請者は，投与が容易でより利便性の高い製剤を提供すべくエダラボンの経口製剤を開発した．ALS 患者は嚥下困難を伴うことが多いため，経口投与用の固形製剤ではなく，内用懸濁液を臨床試験用として開発し，最終的には内用懸濁液を市販製品の最終製剤とすることとした．

内用懸濁液の単回及び反復投与時のエダラボンの薬物動態プロファイルを評価した最初の臨床試験（MT-1186-J01 試験）は，表 2.7.1.1－1 に示す組成の製剤を用いて実施した．30 mg 及び 60 mg コホートには，[redacted]にエダラボンを溶解して経口投与した．120 mg，200 mg，及び 300 mg のコホートには，[redacted]にエダラボンを懸濁して投与した．300 mg のもう 1 つのコホート（S4）には，[redacted]及び[redacted]%キサンタンガム水溶液中にエダラボンを懸濁して経口投与した．

薬物相互作用を検討した MT-1186-J02 試験パート 1 では，[redacted]にエダラボン 120 mg を懸濁して経口投与した．食事に対する投与タイミングを検討した MT-1186-J02 試験パート 2 では，表 2.7.1.1－2 に示した最終製剤と同じ組成の溶液にエダラボン 100 mg を懸濁した．

MT-1186-J03 試験では表 2.7.1.1－2 に示した最終製剤（MT-1186 内用懸濁液）を使用し，既承認の市販静注製剤（60 mg/60 分点滴静注）と比較して，最終製剤の薬物動態プロファイルを評価した．[redacted]を添加した．具体的には，[redacted]を添加した．また，[redacted]を選定するとともに，[redacted]を添加した．

本最終製剤（MT-1186 内用懸濁液；以下，本剤とする）は，その後の MT-1186-J04 試験（ALS 患者におけるエダラボン経口投与後の薬物動態評価），MT-1186-J05 試験（胃瘻を造設した ALS 患者における胃瘻チューブを介したエダラボン投与後の薬物動態評価），MT-1186-J06 試験（健

康成人被験者におけるエダラボン経口投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響評価），MT-1186-Z-101 試験（経口投与と経鼻胃管投与間のバイオアベイラビリティの比較），及び MT-1186-A01 試験（長期安全性を検討する試験）においても使用した．

各試験で使用した製剤の組成を表 2.7.1.1－1 及び表 2.7.1.1－2 に示す．

表 2.7.1.1－1　MT-1186-J01 試験で使用した製剤の組成

成分	コホート								
	S1	**S2**	**S3**	**S4**	**S5**	**S6**	**S7**	**M1**	**M2**
エダラボン	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
キサンタンガム	--	--	--	[redacted] mg	--	--	--	--	--
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
計	[redacted] mL	[redacted] mL	[redacted] mL	[redacted] mL	[redacted] mL	[redacted] mL	[redacted] mL	[redacted] mL	[redacted] mL

[redacted]

出典：[redacted]

表 2.7.1.1－2　MT-1186-J02，J03，J04，J05，J06，Z-101，及び A01 試験で使用した製剤の組成

成分	**MT-1186-J02 試験 パート 1（DDI）**	**MT-1186-J02 試験 パート 2（食事の影響）**	**MT-1186-J03，J04，J05，J06，Z-101，A01 試験（最終製剤）**
エダラボン	[redacted] mg	[redacted] mg	105 mg
ポリビニルアルコール（部分けん化物）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
キサンタンガム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
亜硫酸水素ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L-システイン塩酸塩水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
水酸化ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
リン酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]
シメチコンエマルション	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D-ソルビトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水	[redacted]	[redacted]	[redacted]
計	[redacted]	[redacted]	5 mL

出典：[redacted]

2.7.1.1.2　分析法の概要

2.7.1.1.2.1　溶出試験の概要

本剤の溶出プロファイルは，溶出試験法（[redacted]）及び液体クロマトグラフィーを用いて取得した．溶出試験条件を表 2.7.1.1－3 に示す．本試験法は市販用出荷試験でも使用する予定であり，3.2.P.2.1 に記載した物理的特性を示す[redacted]条件が設定されている．本試験法の妥当性に関する詳細な説明は 3.2.P.5.6 に示す．

表 2.7.1.1－3　MT-1186 内用懸濁液の溶出試験条件

項目	試験条件
装置	[redacted]
試験液	[redacted] mol/L[redacted]
試験液の量	[redacted] mL
回転数	毎分[redacted]回転
試験液の温度	37°C ± 0.5°C
試料分析	[redacted]（[redacted] nm）

出典：[redacted]

2.7.1.1.2.2　生物学的分析法の概要

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，以下，LC-MS/MS）法を用いたヒト血漿及び尿中のエダラボン及びその代謝物（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）の測定について，そのバリデーションデータ及び方法を表 2.7.1.1－4 に要約する．

LC-MS/MS を用いてヒト血漿中のエダラボンを直接測定し，エダラボンの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体はそれぞれ所定の条件下で加水分解した後にエダラボンとして測定した（5.3.1.4—3，試験番号：[redacted]011[redacted]）．血漿中エダラボンの検量線範囲は 1～2000 ng/mL であった．エダラボンの保持時間におけるレスポンスは定量下限（lower limit of quantitation，以下，LLOQ）におけるレスポンスの 20%未満であったことから，選択性が確認された．エダラボン測定の精度及び真度は，試験前に設定した基準｛精度（変動係数）が 15%以下，真度（相対誤差）が±15%以内，LLOQ では精度が 20%以下，かつ真度が±20%以内．これらの基準は本文書全体を通して適用｝をすべて満たした．コントロール血漿での希釈により，10 倍の希釈妥当性が確認された．血漿中のエダラボン並びにその硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は，安定化剤とともに−80℃で保存したときに，109 日間安定であることが確認された．また，血漿中のエダラボンは安定化剤とともに−80℃で保存したときに 211 日間安定であることも確認された（5.3.5.2—1 (Appendix 16.1.9.3)，試験番号：[redacted]037[redacted]）．

LC-MS/MS を用いてヒト血漿中のエダラボンのグルクロン酸抱合体を直接測定する方法も開発した（5.3.1.4—4，試験番号：[redacted]091[redacted]）．グルクロン酸抱合体の検量線範囲は 1～200 ng/mL

であった．グルクロン酸抱合体の保持時間におけるレスポンスは LLOQ におけるレスポンスの 20%未満であったことから，グルクロン酸抱合体の選択性が確認された．グルクロン酸抱合体測定の精度及び真度は，試験前に設定した基準をすべて満たした．コントロール血漿での希釈により，10 倍及び 100 倍の希釈妥当性が確認された．血漿中のグルクロン酸抱合体は，安定化剤とともに−20℃及び−80℃で保存したときに，119 日間安定であることが確認された．

ヒト尿中のエダラボンは，LC-MS/MS を用いて直接測定し，ヒト尿中のエダラボンの硫酸抱合体は，所定の条件下で加水分解した後にエダラボンとして測定した（5.3.1.4—5，試験番号：[redacted]060[redacted]）．エダラボン及びその硫酸抱合体の検量線範囲は，それぞれ 10〜10000 ng/mL 及び 50〜10000 ng/mL であった．エダラボンの保持時間におけるレスポンスは LLOQ におけるレスポンスの 20%未満であったことから，エダラボンの選択性が確認された．エダラボン測定の精度及び真度は，試験前に設定した基準をすべて満たした．コントロール尿での希釈により，10 倍の希釈妥当性が確認された．尿中のエダラボン及びその硫酸抱合体は，安定化剤とともに−20℃ 及び−80℃で保存したときに，それぞれ 106 日間及び 108 日間安定であることが確認された．

LC-MS/MS を用いてヒト尿中のエダラボンのグルクロン酸抱合体を直接測定する方法も開発した（5.3.1.4—6，試験番号：[redacted]061[redacted]）．グルクロン酸抱合体の検量線範囲は 10〜10000 ng/mL であった．グルクロン酸抱合体の保持時間におけるレスポンスは LLOQ におけるレスポンスの 20%未満であったことから，グルクロン酸抱合体の選択性が確認された．グルクロン酸抱合体測定の精度及び真度は，試験前に設定した基準をすべて満たした．コントロール尿での希釈により，10 倍の希釈妥当性が確認された．尿中のグルクロン酸抱合体は，安定化剤とともに−20℃及び−80℃で保存したときに，34 日間安定であることが確認された．

LC-MS/MS を用いて血漿限外ろ液中のエダラボン及び硫酸抱合体を測定した（5.3.1.4—10，試験番号：[redacted]6678[redacted]）．エダラボンの検量線範囲は，血漿中及びリン酸緩衝生理食塩水（phosphate buffered saline，以下，PBS）／限外ろ過液中で，それぞれ 0.1〜10 μmol/L 及び 0.01〜2 μmol/L であった．硫酸抱合体の検量線範囲は，血漿中及び PBS／限外ろ過液中で，それぞれ 0.3〜30 μmol/L 及び 0.001〜0.2 μmol/L の範囲であった．エダラボン及びその硫酸抱合体の保持時間では LLOQ におけるレスポンスの 20%未満であったことから，選択性が確認された．エダラボン及びその硫酸抱合体測定の精度及び真度は，試験前に設定した基準をすべて満たした．

生体マトリックス中のエダラボン及びその代謝物の生物学的分析法のバリデーションに関する詳細は 5.3.1.4 に示す．

表 2.7.1.1－4　ヒト血漿及び尿中の生物学的分析法（LC-MS/MS）の概要

生体マトリックス	分析対象物	試料量 [a] (μL)	検量線範囲	測定間変動		安定性（保存条件，保存期間）	試験番号	添付資料番号
				精度 (CV%)	真度 (%)			
血漿（ヘパリンナトリウム）	エダラボン	100 (320)	1～2000 ng/mL	≤5.4	97.1～104.4	−80℃，211 日間 −20℃，109 日間	[redacted]011[redacted] [redacted]037[redacted]	5.3.1.4—3 5.3.5.2—1 (Appendix 16.1.9.3)
	硫酸抱合体 [b]	100 (320)	1～2000 ng/mL（エダラボンとして）	--	--	−80℃，109 日間 −20℃，40 日間		
	グルクロン酸抱合体 [b]	100 (320)	1～2000 ng/mL（エダラボンとして）	--	--	−80℃，109 日間 −20℃，25 日間		
	グルクロン酸抱合体	15.625 (50)	1～200 ng/mL	≤10.8	97.2～105.7	−80℃，119 日間 −20℃，119 日間	[redacted]091[redacted]	5.3.1.4—4
尿	エダラボン	50 (160)	10～10000 ng/mL	≤4.4	101.4～107.7	−20℃，106 日間 −80℃，106 日間	[redacted]060[redacted]	5.3.1.4—5
	硫酸抱合体 [b]	50 (160)	50～10000 ng/mL（エダラボンとして）	--	--	−20℃，108 日間 −80℃，108 日間		
	グルクロン酸抱合体	50 (160)	10～10000 ng/mL	≤9.3	94.3～106.0	−20℃，34 日間 −80℃，34 日間	[redacted]061[redacted]	5.3.1.4—6
血漿（ヘパリンナトリウム）	エダラボン	306	0.1～10 μmol/L	≤8.1	103.8～109.8	--	[redacted]6678[redacted]	5.3.1.4—10
	硫酸抱合体	5	0.3～30 μmol/L	≤4.9	86.1～98.2	--		
限外ろ過液	エダラボン	10	0.01～2 μmol/L	≤6.5	98.8～109.1	--		
	硫酸抱合体	10	0.001～0.2 μmol/L	≤8.0	85.6～103.2	--		

a)　緩衝液，安定化剤及び内標準溶液を含まない実質の血漿／尿の量．括弧内は添加剤を含む使用量．
b)　加水分解後のエダラボンを分析対象として測定した．

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　*In vitro* 溶出試験

MT-1186-J03，J04，J05，J06，Z-101 及び A01 試験向け治験薬ロットの溶出試験の要約を表 2.7.1.2－1 に示す.

初期の臨床試験（MT-1186-J01 及び MT-1186-J02 試験）で使用した製剤は，エダラボンの投与前に，適切な溶液中にエダラボンを懸濁したものであるため，溶出試験は実施していない．本剤の溶出性の評価は，最終製剤を提供した臨床試験（生物学的同等性に関する MT-1186-J03 試験）以降に実施している．いずれのロットも表 2.7.1.1－3 に示す試験条件下で評価し，ロット間で溶出率に差は認められなかった.

表 2.7.1.2－1　溶出試験の要約

試験番号	製品ロット番号	製造スケール	剤形	試験条件	ベッセル数	分での平均溶出率（最小～最大）
MT-1186-J03，J04，J05，J06	18P083	[redacted]	105 mg/5 mL 懸濁剤	装置：[redacted] 回転数：毎分[redacted]回転 試験液：[redacted] 試験液の量：[redacted] mL 試験液の温度：[redacted] ℃	[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
MT-1186-A01 及び Z-101	018811	[redacted]			[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	018812				[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	018813				[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	018814				[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	018816				[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	018817				[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	019873				[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	019874				[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	019919				[redacted]*	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)
	019920				[redacted]	[redacted]% ([redacted]～[redacted]%)

* ベッセルで Q 値＋[redacted]%を[redacted]溶出率が得られたため，日本薬局方に従い[redacted]まで実施した.
出典：[redacted]

2.7.1.2.2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験

MT-1186-J03 試験後に実施したすべての試験で同じ最終製剤を使用したため，製剤処方に関するバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は，実施していない．既承認のエダラボンの静注製剤と本剤の薬物動態を比較する目的で，MT-1186-J03 試験では，従来の生物学的同等性基準を用いて，エダラボンの内用懸濁液と静注製剤間の薬物動態を評価した．MT-1186-J03 試験の詳細及び結果は，2.7.2.2.2.3 に記載している．エダラボン 105 mg を含む本剤では，エダラボン 60 mg を 1 時間かけて点滴静注する静注製剤に対して，血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が生物学的同等性の基準を満たした．最高血漿中濃度（C_{max}）は幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限が生物学的同等性の基準を上回ったが，比とその 90%信頼区間の下限が生物学的同等性の基準内に収まり，血漿中濃度推移は類似していた．MT-1186-J01 試験コ

ホート S3，MT-1186-J02 試験コホート 2，及び MT-1186-J06 において，表 2.7.1.1－1 及び表 2.7.1.1－2 に示す製剤を用いて，絶食状態と比較したエダラボンの薬物動態特性への食事の影響について評価し，2.7.2.2.2 及び 2.7.2.3.3.5.2 に要約した．経口投与と経鼻胃管による投与間で薬物動態を比較する別のバイオアベイラビリティ試験として MT-1186-Z-101 試験を実施し，2.7.2.2.2.5 に要約を記載している．

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤及び製造変更の影響

MT-1186-J03 試験向けに治験薬を製造して以降，製剤処方の変更は実施していないが，MT-1186-A01 試験向け治験薬の製造から，製造場所及び製造スケールを変更している．これらの違いを表 2.7.1.3－1 に示す．

表 2.7.1.3－1　製造場所及び製造スケールの比較

治験薬の用途	製造場所	製造スケール
MT-1186-J03，J04，J05，J06 試験	田辺三菱製薬工場株式会社小野田工場	[redacted]
MT-1186-A01 及び Z-101 試験	[redacted]	[redacted]

出典：[redacted]

製造場所及び製造スケールは変更しているが，[redacted]である．[redacted]は，米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス文書である即放性製剤のスケールアップ及び承認後の変更に関するガイダンス（SUPAC-IR）によると，製造場所の変更は[redacted]，製造スケールの変更は[redacted]．また，[redacted]平成 25 年 4 月 19 日付け事務連絡「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について」[redacted]において，製造場所の変更は[redacted]，製造スケールの変更は[redacted]ため，[redacted]を実施した．

装置：[redacted]
試験液：[redacted]
試験液の量：[redacted]mL
回転数：毎分[redacted]回転

[redacted]は複数ロット製造しているが，すべてのロットで[redacted]であり，これらのうち[redacted]を用いて[redacted]した．なお，[redacted]は[redacted]である．[redacted]の結果を図 2.7.1.3－1 及び表 2.7.1.3－2 に示す．スケール及び製造場所の変更[redacted]であ

ったことから，[redacted]が確認された．



図 2.7.1.3－1　製造場所及びスケール違いの MT-1186 内用懸濁液の溶出プロファイル－[redacted] rpm，[redacted]，[redacted] mL（N=[redacted]）

出典：[redacted]

表 2.7.1.3－2　製造場所及びスケール違いの MT-1186 内用懸濁液の平均溶出率－[redacted] rpm，[redacted]，[redacted] mL（N=[redacted]）

時間（分）	ロット番号 18P083（[redacted] スケール）（MT-1186-J03，J04，J05，J06 試験）		ロット番号 019874（[redacted] スケール）（MT-1186-A01 及び Z-101 試験）	
	平均溶出率（%）	標準偏差（%）	平均溶出率（%）	標準偏差（%）
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F2 値（[redacted] 分）			[redacted]	

*[redacted] 分は強制攪拌（[redacted] rpm）を実施した．

出典：[redacted]

2.7.1.3.2　食事の影響

エダラボンを経口投与後の薬物動態への食事の影響について，食事のタイミング及び食事の

種類又はカロリー摂取量を含めて検討した．MT-1186-J01 試験では，[redacted]でのエダラボン 200 mg を高脂肪食の 30 分後に投与した．MT-1186-J02 試験では，最終製剤と同じ組成の処方でのエダラボン 100 mg を高脂肪食の 4 時間後及び高脂肪食の 1 時間前に投与した．MT-1186-J06 試験では，最終製剤としたエダラボン 105 mg を高脂肪食の 8 時間後，低脂肪食の 4 時間後，低脂肪食の 2 時間後，及び軽食（カロリー補給溶液）の 2 時間後に投与した．最終製剤では，食事の摂取と同時又は直後に投与した場合の影響を検討しなかったが，[redacted]で食事摂取後の投与でC_{max}及びAUCの著しい減少が認められた（MT-1186-J01 試験）ことから，エダラボンを経口投与後の薬物動態には食事の影響が認められ，食事の前後に十分な時間をあけて投与すべきであることが示唆される．その後の最終製剤を用いた試験では，食事とエダラボン投与間の十分な時間間隔及び食事の種類又はカロリー摂取量について検討した（2.7.2.3.3.6.2）．これらの結果に基づき，本剤は，高脂肪食後 8 時間，低脂肪食後 4 時間，軽食後 2 時間を経過した空腹状態で，食事の 1 時間以上前に投与する必要がある．

2.7.1.4　付録

該当資料なし

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）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.2　臨床薬理の概要 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　背景 6
2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 7
2.7.2.1.3　ヒトを対象とした *in vivo* 薬物動態試験及び薬力学試験 12
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 16
2.7.2.2.2　臨床薬理試験 32
2.7.2.2.3　ALS 患者における MT-1186 内用懸濁液の薬物動態 55
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 57
2.7.2.3.1　吸収，分布，代謝，排泄の概要 57
2.7.2.3.2　*In vitro* 薬物代謝試験及び薬物間相互作用試験の臨床的意義 58
2.7.2.3.3　薬物動態 61
2.7.2.3.4　薬力学的効果 85
2.7.2.3.5　結論 86
2.7.2.4　特別な試験 86
2.7.2.5　付録 87

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
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero 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
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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
AUCR	Area under the plasma concentration-time curve ratio	血漿中濃度-時間曲線下面積比
BCRP	Breast cancer resistance protein	–
βG	β-glucuronidase	β-glucuronidase
CI	Confidence interval	信頼区間
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
CV	Coefficient of variation	変動係数
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
$E_2$17βG	Estradiol 17β-D-glucuronide	エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体
EC_{50}	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度
E_{max}	Maximum induction effect	最大誘導効果
ES	Estrone sulfate	硫酸エストロン
Fa	Fraction absorbed	消化管吸収率
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光たん白質
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RAD	High-performance liquid chromatography-radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration associated with 50% inhibition	50%阻害濃度
I_{gut}	Calculated intestinal luminal concentration	推定消化管管腔内濃度

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）
IV	Intravenous	静脈内
K_i	Inhibition constant	阻害定数
k_{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
K_I	Inhibitor concentration producing half the maximal rate of inactivation	最大不活性化速度の 50%の値をもたらす阻害剤の濃度
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
k_{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
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
LS	Least squares	最小二乗
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	Multidrug and toxin extrusion	−
MRP4	Multidrug resistance protein 4	−
MSPK	Mechanism-based static pharmacokinetic	静的薬物速度論
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NC	Not calculated	未計算
ND	Not done	未実施
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NT	Not tested	試験せず
OAT	Organic anion transporter	−
OATP	Organic anion transporting polypeptide	−
OCT	Organic cation transporter	−
PAH	Aminohippuric acid	アミノ馬尿酸
P_{app}	Permeability coefficient	透過係数
PAPS	Adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate	アデノシン 3′-リン酸 5′-ホスホ硫酸
PEG	Percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮内視鏡的胃瘻造設術
P-gp	P-glycoprotein	−
PO	Oral (by mouth)	経口
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
S9	9000 × g supernatant	S9 画分
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
S.D.	Standard deviation	標準偏差
SULT	Sulfotransferase	スルホトランスフェラーゼ
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life in (plasma) concentration-time course	末端消失相の半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TDI	Time-dependent inhibition	時間依存的阻害
UDP	Uridine-5'-diphosphate	ウリジン 5’二リン酸
UDPGA	Uridine-5'-diphospho glucuronic acid	ウリジン 5’ジホスホグルクロン酸

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）
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
V_{max}	Maximum reaction velocity	最大反応速度
V_{ss}	Mean volume at steady state	定常状態における平均分布容積
V_z	Volume of distribution during terminal phase	末端消失相における分布容積
X-over	Crossover	クロスオーバー

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

エダラボンは，田辺三菱製薬株式会社（以下，申請者）が 1980 年代後半から 1990 年代に脳梗塞急性期（以下，AIS）の治療薬として開発したフリーラジカル消去剤である．日本では 2001 年に AIS の治療を適応として承認された．AIS の治療では 30 mg を 30 分かけて 1 日 2 回，14 日間連続で静脈内投与する．2011 年には申請者が筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）を対象として臨床試験を開始し，2015 年 6 月に日本で ALS を適応症として承認された．2017 年 5 月に米国食品医薬品局（以下，FDA）により ALS 治療薬として承認され，他国でも承認を受けている．ALS の治療では，1 日 1 回 14 日間連続で 60 mg を 1 時間かけて静脈内投与しその後 14 日間の休薬期間と，14 日間のうちの 10 日間の連続した静脈内投与を繰り返す．エダラボンの静注剤（ラジカット静注剤，以下，既承認薬）は長期にわたって静脈内に反復投与されるため，ALS 患者及び医療従事者にとって大きな負担となっている．負担を軽減するために，申請者は容易に投与できるエダラボンの内用懸濁液（MT-1186 内用懸濁液，以下，本剤）を開発している．

エダラボンはラジカル消去剤であり，脂質過酸化抑制作用を示し（IC_{50} = 6.7～15.3 μmol/L），過酸化脂質による細胞傷害を抑制した（最小有効濃度 = 1 μmol/L）．エダラボンの静脈内投与後の薬物動態（以下，PK），代謝，安全性，及び有効性は，AIS 及び ALS のいずれに対しても既に確立されている．エダラボンは硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝された後に腎排泄により速やかに消失し，反復投与後の血漿中濃度への蓄積は認められなかった．血漿中の主代謝物はエダラボンの硫酸抱合体であり，その濃度は未変化体より高い．ヒト尿中の主代謝物はグルクロン酸抱合体である．腎臓で硫酸抱合体が脱抱合を受けて未変化体に戻った後，再抱合されグルクロン酸抱合体となり排泄される．エダラボンの代謝物の硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体には，フリーラジカル消去作用，脂質過酸化抑制作用は認められない．[redacted]軽度及び中等度の腎機能障害，軽度，中等度及び重度の肝機能障害がエダラボンの静脈内投与後の PK に及ぼす影響を検討し，また，健康被験者を対象に，エダラボンが QT 間隔に与える影響を評価した．

一連の臨床薬理試験を実施して，既承認薬と本剤の定量的及び定性的比較を行い，経口投与したエダラボンの PK 特性を明らかにした．エダラボン未変化体及び 2 つの主代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体を含む本剤の定性的な PK プロファイルは，ALS 治療に用いる既承認薬と極めて似ている．経口投与では，静脈内投与用量（60 mg）と同等の血漿中曝露量を達成するために 105 mg の用量が必要であり，2 つの投与経路の間で PK プロファイルは同様である．

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト *in vitro* 薬物動態試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す.

エダラボンの吸収，たん白結合及び代謝を明らかにするため，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を実施した．ヒトでは，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る．このため，エダラボンのグルクロン酸抱合反応に関与するヒトウリジン 5’二リン酸（UDP）-グルクロン酸転移酵素（以下，UGT）分子種を検討した.

種々の *in vitro* 試験の結果，静脈内投与経路における臨床薬物間相互作用（以下，DDI）試験は不要と判断した．[redacted]申請者は FDA DDI ガイダンス[1),3),7)]，加えて最新のガイドライン（「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］）の勧告及び 20[redacted] 年[redacted] 月実施の[redacted]に従い，DDI 評価が新たに必要かを再検討し，投与経路が経口となることに基づいて, エダラボンと以下に挙げるトランスポーターとの相互作用を検討した．P-glycoprotein（以下，P-gp），breast cancer resistance protein（以下，BCRP），multidrug resistance protein（以下，MRP）4，organic anion transporting polypeptide（以下，OATP）1B1，OATP1B3，organic anion transporter（以下，OAT）1，OAT3，organic cation transporter（以下，OCT）2，multidrug and toxin extrusion（以下，MATE）1 及び MATE2-K である.

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いて実施済みの *in vitro* 試験の一覧

試験の種類	試験番号	試験名	目的	生体試料の種類	添付資料番号	資料区分
代謝機構	[redacted]4187[redacted]	MCI-186 の *in vitro* 代謝試験：ヒトウリジン 5'ジホスホグルクロン酸転移酵素（UGT）を発現する昆虫細胞のミクロソームを用いたグルクロン酸抱合反応に関与するヒト UGT 分子種の同定及び薬物動態パラメータ｛K_m（ミカエリス定数）及び V_{max}（最大反応速度)｝の算出	ヒト UGT 酵素発現昆虫細胞由来ミクロソームを用いて ^{14}C-MCI-186 の代謝に関与する UGT 分子種を特定する；この代謝に関与する分子種を用いて PK パラメータ（K_m 及び V_{max}）を求めた	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： UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B4，UGT2B7，UGT2B15 及び UGT2B17	一部変更申請（ALS） 5.3.2.2—4 [a)]	評価資料
	—	3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one（MCI-186）の体内動態に関する研究：肝および腎 S9 における抱合および脱抱合活性の種差	UGT 及びスルホトランスフェラーゼ（SULT）によるエダラボンの抱合活性と，エダラボン抱合体に対する β-glucuronidase（βG）及び sulfatase の加水分解活性を検討する	ヒト肝 S9 ラット肝 S9 イヌ肝 S9 ヒト腎 S9 ラット腎 S9 イヌ腎 S9	初回申請（AIS） へ—参—1 [a)]	評価資料
	[redacted]0019	腎臓における MCI-186 及びその抱合体の代謝：腎ホモジネートを用いた薬物動態パラメータ（K_m 及び V_{max}）の測定	腎臓におけるエダラボンの代謝，β-glucuronidase，sulfatase，UGT 及び SULT の活性の種差を検討する	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	評価資料
	[redacted]0406	エダラボン（MCI-186）の *in vitro* 代謝試験：ヒト肝サイトゾルにおける MCI-186 の硫酸抱合反応の薬物動態パラメータ（K_m 及び V_{max}）の算出	エダラボンの硫酸抱合反応を検討する	ヒト肝サイトゾル	5.3.2.2—2	評価資料

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いて実施済みの *in vitro* 試験の一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験名	目的	生体試料の種類	添付資料番号	資料区分
DDI	[redacted]0579	MCI-186 の薬物動態試験：ヒトシトクロム P450 分子種の比活性に対する MCI-186 の影響	5 種類のヒト肝ミクロソーム由来シトクロム P450（CYP）分子種の活性に対するエダラボンの影響を評価する	ヒト肝ミクロソーム：CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4，CYP1A2，CYP2C8/9	一部変更申請（ALS）5.3.2.2—3 [a)]	評価資料
	[redacted]3061	オメプラゾールのデータを用いた CYP1A2 誘導の *in vitro-in vivo* スケーリングパラメータの推定	2 ロットの培養ヒト肝細胞における CYP1A2 誘導に関する *in vitro-in vivo* スケーリングパラメータ（d 値）を算出する	培養ヒト肝細胞	5.3.2.2—3	評価資料
	[redacted]7573[redacted]	ヒトシトクロム P450 分子種の比活性に対するエダラボン（MCI-186）及びその代謝物の阻害作用	ヒト CYP 酵素に対するエダラボンとそのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の阻害能を特定する	ヒト肝ミクロソームのシトクロム P450 分子種：CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A	5.3.2.2—4	評価資料
	[redacted]0749	エダラボン（MCI-186）とその代謝物が培養ヒト肝細胞の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に及ぼす誘導作用	エダラボンとその代謝物（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用について mRNA 量を指標として検討する	培養ヒト肝細胞	5.3.2.2—5	評価資料
	[redacted]0649	エダラボン（MCI-186）とその代謝物がヒト肝ミクロソームの UGT1A1 及び UGT2B7 に及ぼす阻害作用	エダラボンとその代謝物の UGT1A1 及び UGT2B7 に対する阻害作用を検討する	ヒト肝ミクロソーム	5.3.2.2—8	評価資料

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いて実施済みの *in vitro* 試験の一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験名	目的	生体試料の種類	添付資料番号	資料区分
DDI	[redacted]0954	*In vitro* 代謝における MCI-186 の薬物間相互作用：併用薬の代謝に及ぼす MCI-186 の影響	脳卒中に対する併用薬として汎用され，UGT1A9 の基質であるフロセミドのグルクロン酸抱合反応に及ぼすエダラボンの影響を検討する	ヒト肝ミクロソーム ヒト腎ミクロソーム	5.3.2.2—6	評価資料
	[redacted]0447	*In vitro* 代謝に対する MCI-186 の薬物間相互作用：MCI-186 の代謝に及ぼす併用薬の影響	エダラボン抱合に対する併用薬の影響（グルクロン酸抱合反応に対するフロセミド及びサリチル酸，硫酸抱合反応に対するメトクロプラミド及びアセトアミノフェン）について検討する	ヒト肝ミクロソーム ヒト腎ミクロソーム	5.3.2.2—7	評価資料
	[redacted]8005	MCI-186 およびその抱合体の hOAT1 もしくは hOAT3 発現細胞への輸送検討	ヒト腎トランスポーター OAT1 及び OAT3 によるエダラボンとその硫酸抱合体の輸送を評価する	ヒト OAT1 及び OAT3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 293（HEK293）細胞	5.3.2.2—9	参考資料
	[redacted]5141	hOAT1 発現細胞への MCI-186 硫酸抱合体の輸送討	ヒト OAT1 腎トランスポーターによるエダラボン硫酸抱合体の輸送を評価する	ヒト OAT1 発現細胞 HEK293	5.3.2.2—10	参考資料
	[redacted]8052	MCI-186 グルクロン酸抱合体のヒト BCRP もしくはヒト MRP4 発現膜ベシクルへの輸送検討	MCI-186 のグルクロン酸抱合体が腎トランスポーター BCRP 及び MRP4 の基質かを判定する	BCRP 及び MRP4 を発現させた HEK293 細胞から調製した細胞膜小胞	5.3.2.2—11	参考資料
	[redacted]8064	MCI-186 硫酸抱合体のヒト BCRP もしくはヒト MRP4 発現膜ベシクルへの輸送検討および K_m, V_{max} の測定	MCI-186 の硫酸抱合体を基質として使用し，hBCRP 及び hMRP4 の K_m 値及び V_{max} 値を求める	BCRP 及び MRP4 を発現させた HEK293 細胞から調製した細胞膜小胞	5.3.2.2—12	参考資料

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いて実施済みの *in vitro* 試験の一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験名	目的	生体試料の種類	添付資料番号	資料区分
DDI	[redacted]1772[redacted]	OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてのエダラボン（MCI-186）の *in vitro* 評価	エダラボンが OATP1B1 又は OATP1B3 の基質かを判定する	OATP1B1 又は OATP1B3 を発現する HEK293 細胞	5.3.2.2—13	評価資料
	[redacted]1411	トランスポーターに対するエダラボン（MCI-186）とその抱合体の *in vitro* 阻害作用と，エダラボンとその抱合体の Caco-2 細胞単層膜における膜透過性	P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2 に対するエダラボンとその抱合体の阻害作用を検討する Caco-2 細胞単層膜におけるエダラボンとその抱合体の膜透過性を検討する	トランスポーター発現細胞 Caco-2 細胞単層膜	5.3.2.2—14	評価資料
	[redacted]1251	MCI-186 の *in* 蛋白おける－MCI-186 が併用薬から受ける影響 －	臨床でエダラボンとよく併用投与されるたん白結合性薬剤（ワルファリン，サリチル酸，チクロピジン塩酸塩及びリルゾール）のエダラボンに対する影響を検討する	ヒト血清	一部変更申請（ALS） 5.3.2.2—1 [a)]	評価資料
	[redacted]1104	MCI-186 の *in* 蛋白おける－MCI-186 が併用薬に与える影響－	エダラボンのたん白結合がワルファリン及びサリチル酸に及ぼす影響を検討する	ヒト血清	一部変更申請（ALS） 5.3.2.2—2 [a)]	評価資料
	[redacted]1658[redacted]	OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K の阻害剤としてのエダラボン（MCI-186）とその抱合体の *in vitro* 評価	OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K に対するエダラボンとその抱合体の阻害作用を検討する	OATP1B1，OATP1B3，MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞	5.3.2.2—15	評価資料

a)　初回申請（AIS）又は一部変更申請（ALS）時に提出済み資料.

2.7.2.1.3　ヒトを対象とした *in vivo* 薬物動態試験及び薬力学試験

本剤の PK・代謝特性を評価するために実施した臨床試験の概要を表 2.7.2.1-2 に示す．これらの試験では，エダラボンの内用懸濁液又は溶液を投与後にエダラボン未変化体と 2 つの主代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の曝露量を評価した．また，DDI，食事及び人種の影響も評価した．これらの試験から，既承認薬で得られる曝露量と同等の曝露量となる経口投与の条件に関する情報が得られた．

本剤の PK・薬力学特性の評価に使用した，エダラボンの静注剤を用いた臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1-3 に示す．

表 2.7.2.1-2　MT-1186 内用懸濁液のヒト薬物動態評価のための臨床薬理試験の概要

試験相：地域	試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量（mg）	被験者数	添付資料番号	資料区分
第 I 相：日本	MT-1186-J01	エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験（単回及び反復投与試験）	日本人及び白人健康被験者（白人は 200 mg の空腹時投与のみ）	無作為化，単盲検，プラセボ対照，単回及び反復漸増投与	NA	NA	5.3.3.1—1	評価資料
				パート 1（SAD） –7 コホート 空腹時 食後（200 mg のみ）	30，60，120，200 及び 300 mg	56		
				パート 2（MAD） –2 コホート 5 日間	120 及び 200 mg	18		
第 I 相：日本	MT-1186-J02	エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験，用法の予備検討試験）	日本人及び白人健康被験者（白人はコホート 2 の空腹時投与のみ）	コホート 1｛非盲検，併用，DDI（被相互作用薬単回投与，相互作用薬反復投与）｝ シルデナフィル，ロスバスタチン，フロセミド	120 mg	シルデナフィル=31 ロスバスタチン=32 フロセミド=34	5.3.3.4—1	評価資料
				コホート 2（無作為化，単回投与，非盲検，3 期クロスオーバー， 予備的用法設定） 食事の影響 PK に及ぼす人種差	100 mg	18		
第 I 相：日本	MT-1186-J03	健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験	日本人健康被験者	無作為化，非盲検，単回投与， クロスオーバー，生物学的同等性	MT-1186 内用懸濁液 105 mg；ラジカット静注剤 60 mg/60 分	42	5.3.3.1—2	評価資料

表 2.7.2.1-2　MT-1186 内用懸濁液のヒト薬物動態評価のための臨床薬理試験の概要（続き）

試験相：地域	試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量（mg）	被験者数	添付資料番号	資料区分
第 I 相：日本	MT-1186-J04	ALS 患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	日本人 ALS 患者	単回投与，非盲検	105 mg	9	5.3.3.2—1	評価資料
第 I 相：日本	MT-1186-J05	胃瘻を造設した ALS 患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	日本人 ALS 患者	単回投与，非盲検	105 mg	6	5.3.3.2—2	評価資料
第 I 相：日本	MT-1186-J06	エダラボンの経口投与における健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（食事の影響検討試験）	日本人健康被験者	無作為化，5 期クロスオーバー， 非盲検	105 mg	16	5.3.3.4—2	評価資料
第 I 相：日本	MT-1186-Z-101	健康成人被験者を対象として経口投与及び経鼻胃管投与したエダラボン経口剤の安全性，忍容性及び相対的バイオアベイラビリティを検討する第 I 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験	日本人健康被験者	無作為化，非盲検，単回投与， クロスオーバー，バイオアベイラビリティ	105 mg	36	5.3.3.4—3	評価資料

表 2.7.2.1-3　エダラボンの静注剤を用いた臨床薬理試験の概要

試験相：地域	試験番号	試験名	対象	試験デザイン	用法・用量（mg）	被験者数	添付資料番号	資料区分
第 I 相：日本	MCI-186-J22	軽度又は中等度腎機能障害の被験者と正常腎機能の被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための非盲検，単回投与試験	軽度又は中等度腎機能障害の日本人被験者と正常腎機能の日本人被験者	単回投与，非盲検	30 mg の 60 分間点滴静注	30	5.3.3.3—1	参考資料
第 I 相：日本	MCI-186-J23	軽度又は中等度肝機能障害の被験者と正常肝機能の被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための多施設，非盲検，単回投与試験	軽度又は中等度肝機能障害の日本人被験者と正常肝機能の日本人被験者	単回投与，非盲検	30 mg の 60 分間点滴静注	22	5.3.3.3—3	参考資料
第 I 相：EU	MCI-186-E05	重度肝機能障害又は正常肝機能の成人被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための単回投与試験	重度の肝機能障害の白人被験者と正常肝機能の白人被験者	単回投与，非盲検	30 mg の 60 分間点滴静注	12	5.3.3.3—2	参考資料
第 I 相：日本	MCI-186-J25	健康成人を対象とした治療用量及び超過治療用量の MCI-186 の QT/QTc 間隔に対する作用を評価する無作為化割付単盲検プラセボ対照 3-way クロスオーバー試験	日本人健康被験者	無作為化，単盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー	60，300 mg の 60 分間点滴静注	27	5.3.4.1—1	評価資料

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1　エダラボンのグルクロン酸抱合反応に関与する UGT 分子種

一部変更申請（ALS）5.3.2.2—4（試験番号：[redacted]4187[redacted]）評価資料

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る．そこで，ヒト UGT 発現ミクロソーム（ヒト UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B4，UGT2B7，UGT2B15 及び UGT2B17）を用い，エダラボンのグルクロン酸抱合反応について検討した．

各種ヒト UGT 分子種を発現させたミクロソーム及び対照ミクロソームを ^{14}C 標識エダラボン（60 μmol/L）とともに 60 分間インキュベートし，放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー（以下，HPLC-RAD）を用いて ^{14}C 標識エダラボンの代謝プロファイルを求めた．

以下に示す 8 分子種（UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, UGT2B17）で，エダラボンのグルクロン酸抱合体を生じることが認められた．^{14}C 標識エダラボンのグルクロン酸抱合活性の速度論的パラメータ｛ミカエリス定数（K_m）及び最大反応速度（V_{max}）｝を，ヒト肝ミクロソーム，ヒト腎ミクロソームのほか，エダラボンのグルクロン酸抱合活性が比較的高いヒト UGT（UGT1A6，UGT1A8，UGT1A9，UGT2B17）を発現させたミクロソームを用いて検討した．^{14}C 標識エダラボンを濃度 0～600 μmol/L でミクロソームと 40 分間インキュベートし，HPLC-RAD を用いて ^{14}C 標識エダラボンの代謝プロファイルを得た．

グルクロン酸抱合活性のパラメータを表 2.7.2.2-1 に示す．以上の結果から，エダラボンのグルクロン酸抱合反応には，複数の UGT 分子種が寄与していることが示唆された．肝臓及び腎臓における UGT1A9 の酵素発現量は UGT1A6，UGT1A8 及び UGT2B17 より高く [2)]，全身クリアランス（以下，CL）における寄与は UGT1A9 が最も高いと推察した．したがって，エダラボンのグルクロン酸抱合代謝における主な寄与分子種は UGT1A9 であると考えられる．

表 2.7.2.2-1　エダラボンのグルクロン酸抱合に関与する肝ミクロソーム，腎ミクロソーム及びヒト UGT 発現ミクロソームの活性パラメータ

ミクロソーム（n=1）	K_m（μmol/L）	V_{max}（pmol/min/mg protein）	代謝クリアランス [a)]（μL/hr/mg protein）
肝	240.5	1116	278.4
腎	80.30	984.3	735.5
UGT1A6	539.3	756.4	84.15
UGT1A8	966.4	5501	341.5
UGT1A9	45.59	331.1	435.8
UGT2B17	100.2	264.2	158.2

a)　代謝クリアランス ＝ V_{max}/K_m.
出典：[redacted]4187[redacted] 試験.

2.7.2.2.1.2　肝 S9 及び腎 S9 を用いたエダラボンの抱合及び加水分解反応の種差

初回申請（AIS）へ―参―1　評価資料

ラット，イヌ，ヒトの肝及び腎の S9 画分（S9）を用いて，UGT 及び sulfotransferase（以下，SULT）によるエダラボン抱合，並びにエダラボン抱合体に対する β-glucuronidase（以下，βG）及び sulfatase の加水分解活性を検討した．

UGT 活性を定量するため，エダラボン（100 μM）及びウリジン 5’ジホスホグルクロン酸（以下，UDPGA，1.5 mM）を S9 とともに 20 分間又は 30 分間インキュベートし，グルクロン酸抱合体の生成を測定した．SULT 活性については，エダラボン（100 μM）及びアデノシン 3'-リン酸 5'-ホスホ硫酸（以下，PAPS，0.2 mM）を S9 とともに 10 分間インキュベートし，硫酸抱合体の生成を測定した．βG 活性については，グルクロン酸抱合体（100 μM）を S9 とともに 20 分間インキュベートし，エダラボン生成を測定した．Sulfatase 活性については，硫酸抱合体（20 μM）を S9 とともに 20 分間インキュベートし，エダラボン生成を測定した．

肝 S9 を酵素として用いた場合，ラット，イヌ及びヒトでは SULT 活性が UGT 活性より高かった．一方，腎 S9 では，ヒトは UGT 活性が SULT 活性よりも高かったのに対し，ラット及びイヌでは SULT 活性が UGT 活性よりも高かった．加えて，ヒト腎 S9 でのみ，Sulfatase 活性及び UGT 活性が高かった（表 2.7.2.2-2）．

表 2.7.2.2-2　ラット，イヌ及びヒトの肝 S9 及び腎 S9 における ULT，SULT，βG 及び sulfatase の活性

酵素	動物種	活性（pmol/min/mg protein）[a)]			
		UGT	SULT	βG	Sulfatase
肝 S9	ラット（n=3）	59 ± 2.6	1917 ± 20	42 ± 4.5	17 ± 8.8
	イヌ（n=3）	184 ± 13	1186 ± 57	26 ± 8.5	22 ± 6.9
	ヒト（n=1）	81	226	4.7	163
腎 S9	ラット（n=3）	ND	93 ± 26	11 ± 4.3	ND
	イヌ（n=2）	ND	612	54	9
	ヒト（n=3）	55 ± 18	8.2	7.6 ± 1.5	83 ± 43

a)　平均値±標準偏差.
出典：へ―参―1（AIS 初回申請）.

硫酸抱合体は，UDPGA 存在下のヒト腎 S9 でエダラボンとグルクロン酸抱合体に代謝された（表 2.7.2.2-3）．このことから，ヒト腎では硫酸抱合体は脱抱合を受け，エダラボンを介してグルクロン酸抱合された後，尿中に排泄されると推定された（後述）．グルクロン酸抱合体を，PAPS 存在下のヒト腎 S9 で代謝させたところ，そのピーク面積値は妨害ピークにより不明瞭であったため増減が確認できなかったが，エダラボン及び硫酸抱合体の生成は認められな

かった.

表 2.7.2.2-3　補酵素存在下のヒト腎 S9 におけるエダラボンとその抱合体のピーク面積

基質	補酵素	インキュベーション時間（分）	ピーク面積 a)		
			エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体
硫酸抱合体	UDPGA	0	9742	158043	0
		60	86284	31684	4287
	UDPGA+PAPS	0	0	110001	ND b)
		60	53987	8349	ND b)
グルクロン酸抱合体	PAPS	0	0	0	ND b)
		60	0	0	ND b)

a)　数値は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）のクロマトグラムのピーク面積で示す.
b)　HPLC クロマトグラム上の妨害ピークのため測定せず.
出典：へ―参―1（AIS 初回申請）.

2.7.2.2.1.3　βG，sulfatase，UGT 及び SULT の代謝活性評価

添付資料：5.3.2.2―1（試験番号：[redacted]0019）評価資料

ラット，サル及びヒトの腎ホモジネートを使用し，エダラボンとその抱合体を基質として，βG，sulfatase，UGT 及び SULT の活性を測定することにより，腎臓における代謝種差を明らかにした．加えて，K_m，V_{max}，及び代謝クリアランスも算出した.

グルクロン酸抱合体（10～400 μmol/L）を基質として，ラット，サル又はヒトの腎ホモジネートと 40 分間インキュベートし，βG の代謝活性を評価した．硫酸抱合体（50～1600 μmol/L）を基質として，ラット，サル又はヒトの腎ホモジネートと 15 分間インキュベートし，sulfatase の代謝活性を評価した．エダラボン（10～400 μmol/L）を基質として，UDPGA 及びラット，サル又はヒトの腎ホモジネートと 30 分間インキュベートし，UGT の代謝活性を評価した．エダラボン（10～400 μmol/L）を基質として，PAPS 及びラット，サル，ヒトの腎ホモジネートと 30 分間インキュベートし，SULT の代謝活性を評価した.

結果を表 2.7.2.2-4 に示す．ヒト腎ホモジネートでは，sulfatase 活性が βG 活性よりも高く，SULT 活性は検出されなかった．一方，UGT 活性はラットやサルと同程度であった．ヒト腎ホモジネートでは sulfatase 活性が高く，SULT 活性が検出されなかったことから，ヒト腎においてエダラボンの硫酸抱合体は加水分解（脱抱合）を受けた後，グルクロン酸と再抱合されて尿中に排泄されると考えられた.

表 2.7.2.2-4　ラット，サル及びヒトの腎ホモジネートにおけるエダラボンとその代謝物の各種酵素による代謝クリアランス（V_{max}/K_m）

基質	酵素	動物種（n=1）	代謝クリアランス（μL/hr/mg protein）	陽性対照の速度 [a)]（pmol/min/mg protein）
グルクロン酸抱合体	βG	ラット	41.34[b)]	72.67
		サル	5.565[b)]	NC[d)]
		ヒト	8.371[b)]	NC[d)]
硫酸抱合体	Sulfatase	ラット	447.4[b)]	NC[d)]
		サル	4594	1488
		ヒト	2572	1264
エダラボン	UGT	ラット	30.35	829.2
		サル	42.06	144.0
		ヒト	44.74	838.1
エダラボン	SULT	ラット	15.34[b)]	NC[d)]
		サル	246.5	214.1
		ヒト	NC[c)]	NC[d)]

a)　基質として 7-ヒドロキシクマリンとその抱合体を 75 μmol/L の濃度で用いた．
b)　ミカエリス-メンテンプロットの傾きの値．
c)　エダラボンの硫酸抱合体が検出されなかったので算出しなかった．
d)　基質代謝物が検出されなかったので算出しなかった．
出典：[redacted]0019 試験．

2.7.2.2.1.4　ヒト肝サイトゾルにおけるエダラボン硫酸抱合反応の薬物動態パラメータ（K_m 及び V_{max}）の測定

添付資料：5.3.2.2—2（試験番号：[redacted]0406）評価資料

ヒト肝サイトゾルにおけるエダラボン硫酸抱合反応の PK パラメータ（K_m 及び V_{max}）を求めた．エダラボン（0.1～100 μmol/L）をヒト肝サイトゾル（0.5 mg protein/mL）と共に 37°C で 3 分間インキュベートし，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（以下，LC-MS/MS）を用いたバリデーション実施済みの分析法によりエダラボン及びエダラボン硫酸抱合体の濃度を測定した．

ヒト肝サイトゾルにおけるエダラボン硫酸抱合反応の K_m 及び V_{max}｛95%信頼区間（CI）：下限，上限｝はそれぞれ，5.96 μmol/L（95% CI : 4.70，7.56）及び 816 pmol/mg protein/min（95% CI : 766，868）と推定された（表 2.7.2.2-5）．

表 2.7.2.2-5　ヒト肝サイトゾルにおけるエダラボン硫酸抱合反応の K_m 及び V_{max}

パラメータ	推定値	95%信頼区間 （下限-上限）
K_m（μmol/L）	5.96	4.70-7.56
V_{max}（pmol/mg protein/min）	816	766-868

出典：[redacted]0406 試験.

2.7.2.2.1.5　シトクロム P450 分子種に対する阻害作用

一部変更申請（ALS）5.3.2.2—3（試験番号：[redacted]0579）評価資料
添付資料：5.3.2.2—4（試験番号：[redacted]7573[redacted]）評価資料

5 種類のヒト肝ミクロソーム CYP 分子種の活性に対するエダラボンの影響を検討した（試験番号 [redacted]0579）．CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性を 50%阻害するエダラボンの濃度（IC_{50}）は 1000 μmol/L より高かった．エダラボンの CYP1A2 及び CYP2C8/9 に対する IC_{50} 値はそれぞれ，832.2 μmol/L 及び 33.4 μmol/L であった．

エダラボンとその代謝物（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）のヒト CYP 分子種に対する阻害能を明らかにするため評価を実施した（試験番号 [redacted]7573[redacted]）．エダラボン又はその代謝物を 30 分間プレインキュベーションあり又はなしの条件下で，ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 活性を評価した．評価した CYP 分子種と代謝反応は，CYP1A2（フェナセチン O-脱アルキル化），CYP2B6（ブプロピオン水酸化），CYP2C8（アモジアキン N-脱エチル化），CYP2C9（ジクロフェナク 4'-水酸化），CYP2C19（S-(+)-メフェニトイン 4'-水酸化），CYP2D6（(±)-ブフラロール 1'-水酸化）及び CYP3A（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化）である．

直接阻害（以下，DI）の指標であるプレインキュベーションなしでの CYP2C9 に対するエダラボンの IC_{50} 値は 84.5 μmol/L と推定され，時間依存的阻害（以下，TDI）の指標であるプレインキュベーションありでの IC_{50} 値（Shifted IC_{50} 値）は 44.8 μmol/L と推定された（表 2.7.2.2-6）．リルゾールの主代謝酵素である CYP1A2 をはじめとするその他の CYP 分子種に対するエダラボンの IC_{50} 値は，いずれも 100 μmol/L より高かった．

CYP2C9 に対するエダラボンの阻害定数（K_i）は 92.9 μmol/L と推定された．CYP2C9 に対するエダラボンの TDI パラメータである，最大不活性化速度定数（k_{inact}）及び最大不活性化速度の 50%の値をもたらす阻害薬の濃度（K_I）はそれぞれ，0.0111 min^{-1} 及び 215 μmol/L であった（表 2.7.2.2-6）．CYP2C9 に対するエダラボンの K_i 及び K_I は，エダラボン 105 mg を経口投与した時のエダラボンの非結合型最高血漿中濃度（0.80 μmol/L）の約 120 倍及び約 270 倍であった（表 2.7.2.2-6）．したがって，臨床でエダラボンが CYP2C9 を阻害する可能性は低いと考えられる．

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は，検討したいずれの CYP 分子種にも阻害作用を示さず，IC_{50} 値が 100 μmol/L より高かったことから，これらの代謝物が CYP を阻害する可能性は

低いと考える.

表 2.7.2.2-6　ヒト肝ミクロソームにおけるシトクロム P450 分子種の代謝活性に対するエダラボンの阻害作用

CYP 酵素（基質） n=1	プレインキュベーションなし IC_{50}（μmol/L） 95% CI（μmol/L）	プレインキュベーションあり IC_{50}（μmol/L） 95% CI（μmol/L）	酵素速度論的パラメータ K_m（μmol/L） V_{max}（pmol/mg protein/min）	DI パラメータ K_i（μmol/L） 阻害の種類	TDI パラメータ K_I（μmol/L） k_{inact}（min^{-1}）
CYP1A2（フェナセチン）	>100	>100	NT	NT	NT
	NC	NC			
CYP2B6（ブプロピオン）	>100	>100	NT	NT	NT
	NC	NC			
CYP2C8（アモジアキン）	>100	>100	NT	NT	NT
	NC	NC			
CYP2C9（ジクロフェナク）	84.5	44.8	6.50	92.9	215
	70.1～102	36.3～55.3	3240	競合	0.0111
CYP2C19（S-(+)-メフェニトイン）	>100	>100	NT	NT	NT
	NC	NC			
CYP2D6（(±)-ブフラロール）	>100	>100	NT	NT	NT
	NC	NC			
CYP3A（テストステロン）	>100	>100	NT	NT	NT
	NC	NC			
CYP3A（ミダゾラム）	>100	>100	NT	NT	NT
	NC	NC			

出典：[redacted]7573[redacted]試験.

2.7.2.2.1.6　培養ヒト肝細胞におけるエダラボンとその代謝物の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用

添付資料：5.3.2.2—5（試験番号：[redacted]0749）評価資料
添付資料：5.3.2.2—3（試験番号：[redacted]3061）評価資料
添付資料：5.3.2.2—14（試験番号：[redacted]1411）評価資料

[redacted]0749 試験では培養ヒト肝細胞の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 メッセンジャーリボ核酸（mRNA）量に対するエダラボンとその代謝物（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）の誘導作用を検討した.

ドナー3 名から得た細胞を個別に被験物質で 48 時間インキュベーション処理した後，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定した.

mRNA 量の変動率を表 2.7.2.2-7 に示す．エダラボン及び硫酸抱合体による CYP1A2 誘導作用は濃度依存性が認められた．エダラボン及び硫酸抱合体の CYP3A4 及び CYP2B6 に対する誘導作用は弱かった．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．

表 2.7.2.2-7　培養ヒト肝細胞における CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 量に対するエダラボンとその硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の誘導作用

被験物質	濃度	誘導倍率		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
エダラボン	1 μM	1.19 ± 0.14	1.07 ± 0.10	1.06 ± 0.20
	3 μM	2.82 ± 0.72	1.13 ± 0.21	1.06 ± 0.25
	10 μM	8.40 ± 3.77	1.14 ± 0.23	0.943 ± 0.280
	30 μM	17.1 ± 10.2	1.50 ± 0.25	1.32 ± 0.40
	100 μM	28.9 ± 20.3	3.47 ± 0.64	4.29 ± 1.92
	300 μM	12.6 ± 16.5	1.76 ± 0.91	1.47 ± 1.10
硫酸抱合体	1 μM	0.837 ± 0.059	0.945 ± 0.047	0.970 ± 0.078
	3 μM	1.65 ± 0.47	1.08 ± 0.04	0.965 ± 0.075
	10 μM	5.75 ± 2.22	1.15 ± 0.16	0.962 ± 0.061
	30 μM	11.6 ± 5.5	1.33 ± 0.05	1.15 ± 0.16
	100 μM	18.9 ± 9.0	2.92 ± 0.30	4.77 ± 2.60
	300 μM	17.5 ± 5.7	2.95 ± 0.64	4.19 ± 1.97
グルクロン酸抱合体	3 μM	0.703 ± 0.095	0.877 ± 0.027	0.917 ± 0.105
	10 μM	0.682 ± 0.022	0.972 ± 0.089	1.02 ± 0.02
	30 μM	0.850 ± 0.076	0.916 ± 0.073	0.917 ± 0.103
	100 μM	1.84 ± 0.89	1.08 ± 0.04	1.03 ± 0.13
オメプラゾール	50 μM	83.6 ± 42.6[a)] 60.6 ± 21.2[b)]	NT	NT
フェノバルビタール	1000 μM	NT	9.39 ± 2.80[a)] 7.81 ± 1.99[b)]	NT
リファンピシン	10 μM	NT	NT	26.2 ± 26.2[a)] 32.7 ± 36.6[b)]

a)　溶媒としてジメチルスルホキシドを使用した．
b)　溶媒として 50%アセトニトリルを使用した．
出典：[redacted]0749 試験．

[redacted]1411 試験で，Caco-2 細胞単層膜におけるエダラボンの膜透過性は高かったのに対し，代謝物の膜透過性は極めて低かった（表 2.7.2.2-8）．したがって，ヒト肝細胞を用いた本試験で認めた硫酸抱合体による CYP 誘導作用は，硫酸抱合体ではなく培養液中において酵素非依存的な加水分解により生成したエダラボンによるものと考えられ，硫酸抱合体そのものに，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用はないと考えた．

表 2.7.2.2-8　Caco-2 細胞単層膜におけるエダラボンとその代謝物の透過係数（P_{app}）

マーカー	濃度（μmol/L）	P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/sec）[a)] 管腔側から基底側 (n=3)
エダラボン	100	32.0 ± 1.7
硫酸抱合体	100	0.590 ± 0.100
グルクロン酸抱合体	100	< 0.442
[^{3}H]プロプラノロール [b)]	10	28.9 ± 1.1
[^{14}C]マンニトール [c)]	10	0.530 ± 0.007

a)　平均値±標準偏差.
b)　高透過性モデル化合物.
c)　間隙透過マーカー.
出典：[redacted]1411 試験.

典型的な CYP1A2 誘導剤として使用したオメプラゾールの誘導倍率は 60.6 及び 83.6 であった（表 2.7.2.2-7）．この *in vitro* 試験結果におけるオメプラゾールの CYP1A2 誘導作用は，既報の *in vivo* 試験 [4), 5)] より顕著に高く，申請者が実施した *in vitro* 試験では，CYP1A2 に対するエダラボンの誘導作用が過大評価されている可能性が示唆された．そこで，エダラボンの EC_{50} 及び E_{max} を算出した（表 2.7.2.2-9）．

本試験で使用した肝細胞について，誘導の *in vitro-in vivo* スケーリング係数である d 値の推定を試みた．本試験に用いた肝細胞（HU1527 及び HU8200）でのオメプラゾールによる CYP1A2 の mRNA の誘導パラメータ（E_{max} 及び EC_{50}）を算出し，臨床試験でのオメプラゾール投与によるカフェインの N-3 脱メチル化の活性変化との比較に基づいて d 値を推定した．HU1527 及び HU8200 の d 値はそれぞれ，0.050～0.054（平均値：0.052）及び 0.023～0.026（平均値：0.025）と推定された（[redacted]3061 試験）．HU1621 に関しては，検討に十分な HU1621 試料を入手できなかったため，保守的に 1 と推定した．エダラボン投与時のリルゾールの曝露量変化｛血漿中濃度-時間曲線下面積比（AUCR）｝を，推定 d 値を用いた静的薬物速度論（以下，MSPK）モデルを用いて算出した．文献（CYP1A 阻害剤である α-ナフトフラボンによって，ヒト肝ミクロソームにおけるリルゾールの酸化的代謝が 80%阻害された）に基づいて，CYP1A2 が関与するリルゾールの全身クリアランスの割合は 0.8 と推定されている [6)]．HU1527，HU8200 及び HU1621 の AUCR はそれぞれ，0.98，0.99 及び 0.86 と算出され，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］）で定義された *in vitro* DDI 試験における閾値である 0.8 をすべての肝細胞での AUCR が上回った．したがって，エダラボンは CYP1A2 誘導により，臨床においてリルゾールの血漿中濃度を低下させる可能性は低いと推察した．

エダラボンは 100 μM で CYP3A4 及び CYP2B6 に対して弱い誘導作用を示した．しかし，本試験系において，エダラボンは 500 μmol/L で細胞毒性が認められたため，CYP3A4 及び CYP2B6 の mRNA の誘導パラメータ（E_{max} 及び E_{50}）を算出できなかった．エダラボンの臨床用量での経口投与を考えた際，CYP2B6 と異なり CYP3A4 はヒト小腸にも発現することから，エダラボ

ンによる CYP3A4 誘導についてはより高濃度で検討する必要があったが，*in vitro* 評価系を用いて CYP3A4 誘導の影響を予測することは困難であった．このため，MT-1186-J02 試験で CYP3A4 誘導に関する臨床 DDI 試験を実施した（2.7.2.2.2.2.1）．本結果は，臨床条件下で CYP3A4 が誘導される可能性は低いことを示した．

表 2.7.2.2-9　培養ヒト肝細胞における CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4 の mRNA に対するエダラボンの誘導作用

CYP 分子種	肝細胞番号	E_{max} (μmol/L)	95%信頼区間	EC_{50} (μmol/L)	95%信頼区間
CYP1A2	HU1527	82.1	67.2-96.9	67.6	43.2-92.0
	HU1621	10.6	8.05-13.1	26.2	9.45-43.0
	HU8200	35.4	29.1-41.6	32.9	18.2-47.5
CYP2B6	HU1527	NC	NC	>100	NC
	HU1621	NC	NC	>100	NC
	HU8200	NC	NC	>100	NC
CYP3A4	HU1527	NC	NC	>100	NC
	HU1621	NC	NC	>100	NC
	HU8200	NC	NC	>100	NC

出典：[redacted]0749 試験.

2.7.2.2.1.7　ヒト肝ミクロソームにおける UGT1A1 及び UGT2B7 に対するエダラボンの阻害作用

添付資料：5.3.2.2—8（試験番号：[redacted]0649）評価資料

ヒト肝ミクロソームの UGT1A1 及び UGT2B7 に対するエダラボンの阻害能を検討した．

エダラボンとその硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体（濃度：0～100 μmol/L）の存在下に，各 UGT 基質（UGT1A1 には β-エストラジオール，UGT2B7 には 3'-アジド-3'-デオキシチミジン）を，15 分間（UGT1A1）又は 30 分間（UGT2B7）にわたって最終濃度 0.1 mg protein/mL のヒト肝ミクロソームとインキュベートした．

UGT1A1 及び UGT2B7 に対するエダラボンとその代謝物の IC_{50} 値は，いずれも 100 μmol/L より高かった．（表 2.7.2.2-10）．したがって，エダラボンが臨床で UGT1A1 や UGT2B7 を阻害する可能性は低いと考える．

表 2.7.2.2-10　ヒト肝ミクロソームにおける UGT1A1 及び UGT2B7 に対するエダラボンとその代謝物の IC_{50} 値

UGT 分子種（n=2）	代謝反応	IC_{50}（μmol/L）		
		エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体
UGT1A1	β-エストラジオール 3β-グルクロン酸抱合反応	>100	>100	>100
UGT2B7	3'-アジド-3'-デオキシチミジン β-D-グルクロン酸抱合反応	>100	>100	>100

出典：[redacted]0649 試験.

2.7.2.2.1.8　UGT に対するエダラボンの阻害作用及び薬物間相互作用

添付資料：5.3.2.2—6（試験番号：[redacted]0954）評価資料
添付資料：5.3.2.2—7（試験番号：[redacted]0447）評価資料

ヒト肝及び腎ミクロソームを用いて UGT1A9 基質であるフロセミドのグルクロン酸抱合反応に対するエダラボンの阻害作用を検討した.

エダラボンをヒト肝もしくは腎ミクロソーム，UDPGA 及びフロセミドと 40 分間インキュベートした. エダラボンの評価濃度は，1～100 μmol/L（肝ミクロソーム）及び 0.5～100 μmol/L（腎ミクロソーム）とした. 一方, フロセミドは臨床用量における最高血漿中濃度（以下, C_{max}）を参考に 3 μmol/L とした. 反応液中のフロセミド-グルクロン酸抱合体濃度を HPLC により分析し，フロセミドのグルクロン酸抱合活性を算出した.

結果を表 2.7.2.2-11 に示す. フロセミドのグルクロン酸抱合反応に対するエダラボンの IC_{50} は，肝臓で 100 μmol/L より高く，腎臓では 21.8 μmol/L であった. また，腎臓におけるエダラボンの IC_{50} は，エダラボンの臨床用量である 105 mg を経口投与したときの非結合型 C_{max}（0.80 μmol/L）の 27 倍であった. この結果から，エダラボンは臨床において UGT1A9 を介してフロセミドのグルクロン酸抱合反応を阻害する可能性は低いと考えられる.

表 2.7.2.2-11　エダラボンによるフロセミドのグルクロン酸抱合反応阻害率（フロセミド濃度 3 μmol/L）

抱合反応	酵素 （n=2）	エダラボン （濃度，μmol/L）	阻害率（%）
フロセミドグルクロン酸抱合反応	肝ミクロソーム	1	−0.5
		10	21.2
		100	43.4
	腎ミクロソーム	0.5	0.8
		1	6.0
		5	20.3
		10	37.6
		100	73.7

出典：[redacted]0954 試験.

また，併用薬がエダラボンの抱合反応に与える影響（フロセミド及びサリチル酸によるグルクロン酸抱合，メトクロプラミド及びアセトアミノフェンによる硫酸抱合反応への影響）についても検討した.

エダラボン（10 μmol/L）を併用薬剤存在下でヒト肝ミクロソーム及び UDPGA と 40 分間，併用薬剤存在下でヒト腎ミクロソーム及び UDPGA と 20 分間インキュベートした．また，エダラボン（10 μmol/L）を併用薬剤存在下でヒト肝 S9 及び PAPS とともに 5 分間インキュベートした．併用薬の評価濃度を，臨床用量の C_{max} に近い濃度のほか，C_{max} の 1/10 及び 10 倍の 3 濃度に設定した．グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を LC-MS/MS を用いて分析し，併用薬がグルクロン酸抱合及び硫酸抱合活性に与える影響を評価した.

ヒト肝及び腎ミクロソームにおけるエダラボンのグルクロン酸抱合に及ぼす併用薬フロセミド及びサリチル酸の影響を検討した *in vitro* 試験の結果を表 2.7.2.2-12 に示す．また，ヒト肝 S9 におけるエダラボンの硫酸抱合反応に及ぼすメトクロプラミド及びアセトアミノフェンの影響を測定し，結果を同じ表に示す．エダラボンの抱合反応に対する併用薬の IC_{50} 値は，併用薬の臨床用量における C_{max} の 10 倍を上回ると推定された.

表 2.7.2.2-12　併用薬によるエダラボンのグルクロン酸抱合反応及び硫酸抱合反応の阻害率（エダラボン濃度 10 μmol/L）

抱合反応	酵素（n=2）	併用薬（濃度，μmol/L）	阻害率（%）
エダラボンのグルクロン酸抱合反応	肝ミクロソーム	フロセミド（0.3，3，30）	≤13.8
		サリチル酸（5，50，500）	≤46.7
	腎ミクロソーム	フロセミド（0.3，3，30）	≤2.4
		サリチル酸（5，50，500）	≤30.1
エダラボンの硫酸抱合反応	肝 S9	メトクロプラミド（0.02，0.2，2）	≤2.5
		アセトアミノフェン（4，40，400）	≤20.2

出典：[redacted]0447 試験.

2.7.2.2.1.9　膜トランスポーターに対するエダラボンとその代謝物の *in vitro* 阻害作用

添付資料：5.3.2.2—14（試験番号：[redacted]1411）評価資料
添付資料：5.3.2.2—15（試験番号：[redacted]1658[redacted]）評価資料

P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対するエダラボンとその代謝物の阻害作用を検討した．

Caco-2 細胞単層膜を用いて，P-gp の典型的基質であるジゴキシンと，BCRP の典型的基質であるエストロン硫酸（ES）の輸送に対するエダラボンとその代謝物の阻害作用を評価した．OATP1B1 及び OATP1B3 の典型的な基質であるエストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体（$E_2$17βG），OAT1 の典型的基質であるアミノ馬尿酸（PAH），OAT3 の典型的基質である ES，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の典型的基質であるメトホルミンの取込みに対するエダラボンとその代謝物の阻害作用を，各種トランスポーターの強制発現細胞を用いて評価した．

結果を表 2.7.2.2-13 に示す．エダラボンは BCRP 及び OAT3 に対して阻害作用を示し，IC_{50} はそれぞれ 121 μmol/L 及び 72.3 μmol/L であった．また，エダラボンの硫酸抱合体は OAT1 及び OAT3 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 13.6 μmol/L 及び 2.74 μmol/L であった．

エダラボンは BCRP を阻害し，IC_{50} 値は 121 μmol/L であった．最新の DDI に関するガイドライン（「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］）に準拠し，エダラボン 105 mg を経口投与したときの推定消化管管腔内濃度（I_{gut}）/IC_{50} 比を求めたところ 20 と算出された．この値は臨床的に影響を生じる可能性を示した．このため，BCRP 阻害に関する臨床 DDI 試験を実施した（MT-1186-J02 試験，2.7.2.2.2.2.1）．この試験の結果，臨床において BCRP 典型的基質に対し，有意な相互作用を生じる可能性は低いことが示唆された．

エダラボンの OAT3 に対する IC_{50}（72.3 μmol/L）は，エダラボン 105 mg を経口投与したときのエダラボンの非結合型 C_{max}（0.80 μmol/L）の約 90 倍であった（表 2.7.2.2-13）．したがって，臨床でエダラボンが OAT3 を阻害する可能性は低いと推察した．エダラボン硫酸抱合体の非結合型 C_{max} は 0.29 μmol/L である．この非結合型 C_{max} と OAT3 の IC_{50} との比より，OAT3 基

質との臨床 DDI を生じる可能性があることが示唆された．このため，OAT3 阻害に関する臨床 DDI 試験を実施した（2.7.2.2.2.2.1）．この試験の結果，臨床において OAT3 典型的基質に対し，有意な相互作用を生じる可能性は低いことが示唆された．

表 2.7.2.2-13　各典型的基質の P-gp，BCRP 及び OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE2-K を介した輸送に対するエダラボンとその代謝物の IC_{50} 値

トランスポーター	IC_{50}（μmol/L）　（n=3）		
	エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体
P-gp	>300	>300	>300
BCRP	121	>300	>300
OATP1B1	>1000	>100	>100
OATP1B3	>1000	>100	>100
OAT1	>100	13.6	>100
OAT3	72.3	2.74	>100
OCT2	>100	>100	>100
MATE1	>300	>300	>1000
MATE2-K	>300	>300	>1000

出典：[redacted]1411 試験及び[redacted]1658[redacted] 試験.

2.7.2.2.1.10　エダラボンとその代謝物の OAT1 及び OAT3 を介した *in vitro* 基質性評価

添付資料：5.3.2.2—9（試験番号：[redacted]8005）参考資料
添付資料：5.3.2.2—10（試験番号：[redacted]5141）参考資料

ヒト OAT1 及び OAT3 発現 HEK293 細胞を用いて，ヒト OAT1 及び OAT3 トランスポーターによる ^{14}C 標識エダラボン，^{35}S 標識硫酸抱合体及び ^{14}C 標識グルクロン酸抱合体の細胞内取込みを検討した．

OAT1 及び OAT3 発現細胞による ^{14}C 標識エダラボンの取込みは，対照となるコントロール細胞の約 2 倍であった．OAT1 及び OAT3 発現細胞による ^{35}S 標識硫酸抱合体の取込みはそれぞれ，対照の 22 倍及び 20 倍であった．OAT1 及び OAT3 による ^{35}S 標識硫酸抱合体取込みの K_m 値はそれぞれ，10.8 μmol/L 及び 15.1 μmol/L であった．^{14}C 標識グルクロン酸抱合体は，OAT1 発現細胞での取込みが認められず，OAT3 発現細胞ではわずかな取込みが認められた．以上の結果から，エダラボンとその硫酸抱合体は OAT1 及び OAT3 の基質であることが示唆された．

2.7.2.2.1.11　エダラボン代謝物の BCRP 及び MRP4 を介した *in vitro* 基質性評価

添付資料：5.3.2.2—11（試験番号：[redacted]8052）参考資料
添付資料：5.3.2.2—12（試験番号：[redacted]8064）参考資料

ヒト BCRP 遺伝子，ヒト MRP4 遺伝子又は緑色蛍光たん白質（以下，GFP）遺伝子（対照）を導入した HEK293 細胞から調製した細胞膜小胞でのアデノシン三リン酸（以下，ATP）依存的 ^{35}S 標識硫酸抱合体取込みについて検討した．

BCRP 小胞への ^{35}S 標識硫酸抱合体の ATP 依存的取込みは，GFP 小胞（対照）への取込みの 18.4 倍であった．MRP4 小胞への ^{35}S 標識硫酸抱合体の ATP 依存的取込みは，対照である GFP 小胞への取込みを上回らなかった．BCRP による ^{35}S 標識硫酸抱合体の取込みの K_m 値は 16.5 μmol/L であった．以上の結果から，エダラボン硫酸抱合体は BCRP 基質であるが，MRP4 基質ではないことが示唆された．

2.7.2.2.1.12　エダラボンの OATP1B1 及び OATP1B3 を介した *in vitro* 基質性評価

添付資料：5.3.2.2—13（試験番号：[redacted]1772[redacted]）評価資料

ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞への ^{14}C 標識エダラボンの取込みを評価した．OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞への ^{14}C 標識エダラボン（3 μmol/L 及び 10 μmol/L）の取込みは，1 濃度条件で 1 時点のみ対照細胞と比較し 2.27 倍であったが，それ以外はいずれの評価時点においても対照細胞の 2 倍未満であった（表 2.7.2.2-14）．この結果から，エダラボンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示唆された．

表 2.7.2.2-14　^{14}C 標識エダラボンの OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞への取込み

被験物質（濃度）	インキュベーション時間（分）	Cleared Volume[a]（μg/mg protein）			Cleared Volume Ratio	
		対照細胞	OATP1B1 発現細胞	OATP1B3 発現細胞	OATP1B1	OATP1B3
^{14}C 標識エダラボン（3 μmol/L）	0.5	7.46 ± 1.01	16.9 ± 1.5	3.96 ± 0.17	2.27	0.53
	2	16.9 ± 2.3	24.5 ± 3.5	6.59 ± 0.52	1.45	0.39
	5	23.8 ± 0.5	27.9 ± 0.2	12.3 ± 0.9	1.17	0.52
^{14}C 標識エダラボン（10 μmol/L）	0.5	5.67 ± 0.68	10.6 ± 0.5	3.15 ± 0.36	1.87	0.56
	2	11.6 ± 1.3	15.0 ± 1.5	6.80 ± 0.63	1.29	0.59
	5	19.4 ± 0.5	19.1 ± 0.6	12.2 ± 1.5	0.98	0.63
[^3H]-$E_2$17βG（0.05 μmol/L）	2	2.24 ± 0.30	123 ± 7	25.2 ± 2.1	54.91	11.25

a)　Cleared volume は 3 回測定の平均値±S.D.を示す．
出典：[redacted]1772[redacted]

2.7.2.2.1.13 たん白結合を介した薬物間相互作用

一部変更申請（ALS）5.3.2.2—1（試験番号：[redacted]1251）評価資料
一部変更申請（ALS）5.3.2.2—2（試験番号：[redacted]1104）評価資料

臨床でエダラボンとの併用が予想される薬物について，*in vitro* でたん白結合相互作用を評価した．血清中で薬剤｛ワルファリン，サリチル酸（アスピリンの主代謝物），チクロピジン塩酸塩（脳梗塞用）及びリルゾール（ALS 用）｝の存在下における限外ろ過法による ^{14}C 標識エダラボンのたん白結合率を表 2.7.2.2-15 に示す．^{14}C 標識エダラボンのヒト血清たん白結合率は，試験薬非存在下で 92.0%～92.8%，試験薬存在下で 90.8%～92.8%であった．この結果から，ワルファリン，サリチル酸，チクロピジン塩酸塩及びリルゾールはいずれも，エダラボンのヒト血清たん白結合率に影響を及ぼさないことが示唆された．

エダラボンが結合すると考えられるアルブミンの主要部位に，ワルファリン及びサリチル酸も結合することが知られていることから，ヒト血清における ^{14}C 標識ワルファリン及び ^{14}C 標識サリチル酸のたん白結合率を，限外ろ過法を用いてエダラボンあり又はなしで測定した（表 2.7.2.2-16）．エダラボン存在下，非存在下とも，^{14}C 標識ワルファリン及び ^{14}C 標識サリチル酸のヒト血清たん白結合率はそれぞれ，99.1%～99.2%及び 92.6%～94.9%であった．したがって，上記薬剤の血清たん白結合率はエダラボンの有無による影響を受けないことが示唆された．

以上の結果から，ワルファリン，サリチル酸，チクロピジン塩酸塩又はリルゾールとエダラボンとのたん白結合を介した DDI の可能性は低いと考えられる．

表 2.7.2.2-15　臨床での併用が予想される薬剤の存在下における ^{14}C 標識エダラボンのヒト血清たん白結合率

薬剤名	薬物濃度		^{14}C 標識エダラボン濃度		^{14}C 標識エダラボンのたん白結合率（%）[a)]
	μg/mL	μmol/L	μg/mL	μmol/L	
なし	--	--	1	5.74	92.8 ± 0.6
	--	--	10	57.4	92.0 ± 0.2
ワルファリン	1	3.24	1	5.74	92.8 ± 0.8
	10	32.4			92.6 ± 1.1
	1	3.24	10	57.4	91.6 ± 0.2
	10	32.4			91.2 ± 0.3
サリチル酸	10	72.4	1	5.74	92.6 ± 0.9
	100	724			91.9 ± 0.9
	10	72.4	10	57.4	91.5 ± 0.2
	100	724			90.8 ± 0.2

薬剤名	薬物濃度		^{14}C 標識エダラボン濃度		^{14}C 標識エダラボンのたん白結合率（%）[a)]
	μg/mL	μmol/L	μg/mL	μmol/L	
チクロピジン塩酸塩	0.4	1.52	1	5.74	92.5 ± 0.6
	4	15.2			92.6 ± 0.9
	0.4	1.52	10	57.4	91.4 ± 0.5
	4	15.2			91.3 ± 0.5
リルゾール	0.2	0.854	1	5.74	92.4 ± 0.8
	2	8.54			92.4 ± 0.9
	0.2	0.854	10	57.4	91.0 ± 0.5
	2	8.54			90.8 ± 0.6

a)　平均値 ± 標準偏差，n = 3.
出典：[redacted]1251 試験.

表 2.7.2.2-16　エダラボン存在下における ^{14}C 標識ワルファリン又は ^{14}C 標識サリチル酸のヒト血清たん白結合率

薬剤名	薬物濃度		エダラボン濃度		^{14}C 標識薬剤のたん白結合率（%）[a)]
	μg/mL	μmol/L	μg/mL	μmol/L	
^{14}C 標識ワルファリン	1	3.24	0	0	99.2 ± 0.1
			1	5.74	99.2 ± 0.1
			10	57.4	99.2 ± 0.1
	10	32.4	0	0	99.1 ± 0.0
			1	5.74	99.1 ± 0.0
			10	57.4	99.1 ± 0.0
^{14}C 標識サリチル酸	10	72.4	0	0	94.9 ± 0.1
			1	5.74	94.8 ± 0.1
			10	57.4	94.5 ± 0.1
	100	724	0	0	92.8 ± 0.1
			1	5.74	92.8 ± 0.2
			10	57.4	92.6 ± 0.1

a)　平均値 ± 標準偏差，n = 3.
出典：[redacted]1104 試験.

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1　健康成人男性を対象とした単回投与及び反復投与試験

添付資料：5.3.3.1—1（試験番号：MT-1186-J01）評価資料

MT-1186-J01 試験は，健康成人男性にエダラボンを単回及び反復経口投与したときの PK，安全性及び忍容性を評価する第 I 相試験であった．単回漸増投与（パート 1）では，各コホートはエダラボン（30～300 mg）を投与する被験者 6 名，プラセボを投与する被験者 2 名からなる．コホート 1～6 の被験者は日本人，コホート 7 の被験者は白人であった．反復漸増投与（パート 2）では，各コホートにエダラボン（120 及び 200 mg）を投与する被験者 6 名，プラセボを投与する被験者 3 名を組み入れた．

2.7.2.2.2.1.1　単回漸増投与（パート 1）

<u>エダラボン未変化体</u>

日本人健康被験者にエダラボンを空腹時に経口投与したときの，エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ及び血漿中濃度推移を表 2.7.2.2-17 及び図 2.7.2.2－1 に示す．用量の増加とともに経口投与後のエダラボンの溶液又は懸濁液は投与後によく吸収され，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 0.29～0.75 時間であった．エダラボンの C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は，30～300 mg の用量範囲で増加した．コホート S4（300 mg，[redacted] キサンタンガム含有）における C_{max} 及び AUC の標準偏差は，コホート S5（300 mg，キサンタンガム非含有）よりも小さかった．

表 2.7.2.2-17　エダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ
{単回漸増投与（パート 1）}

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S6 (N=6)	30	溶液	日本人 空腹時	Mean	0.38	208.2	284.69	2.41
				S.D.	0.14	112.1	112.88	0.74
S1 (N=6)	60	溶液	日本人 空腹時	Mean	0.29	755.3	816.26	3.17
				S.D.	0.10	355.7	231.01	0.91
S2 (N=6)	120	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.38	1735	2241.77	5.13
				S.D.	0.14	738.0	910.63	1.46
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.42	4933	6254.24	9.05
				S.D.	0.13	1268	1236.47	2.37
S5 (N=6)	300	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.75	5426	9034.06	9.05
				S.D.	0.42	2496	2737.73	3.31
S4 (N=6)	300	懸濁液（キサンタンガム含有）	日本人 空腹時	Mean	0.55	8805	11318.84	11.76
				S.D.	0.25	933.2	1053.43	4.09

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-3

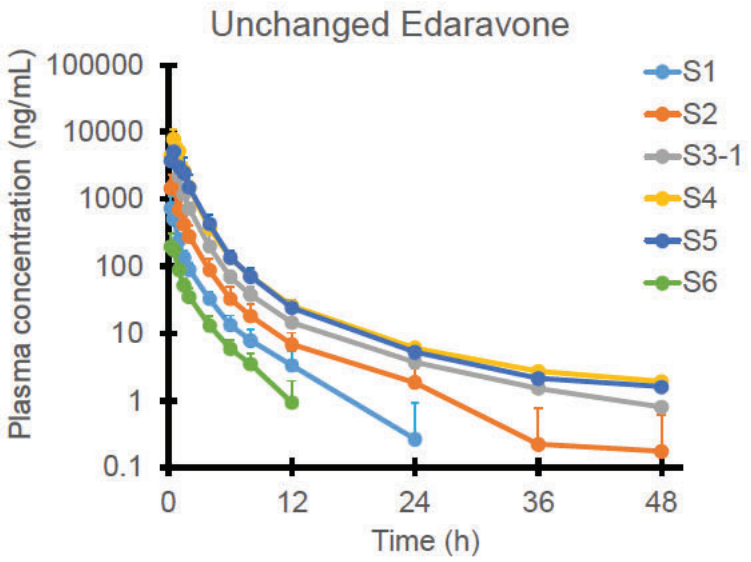


図 2.7.2.2－1　エダラボン未変化体の血漿中濃度推移片対数プロット｛単回漸増投与（パート 1）｝平均値+S.D.

出典：MT-1186-J01 CSR Figure 11-1

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人健康被験者にエダラボンを空腹時経口投与したときの，エダラボン硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-19 に，血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－2 に示す．

表 2.7.2.2-18　硫酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ｛単回漸増投与（パート 1）｝

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S6 (N=6)	30	溶液	日本人 空腹時	Mean	0.54	2913	6709.28	5.16
				S.D.	0.25	869.9	2170.84	0.59
S1 (N=6)	60	溶液	日本人 空腹時	Mean	0.58	5481	16250.59	7.87
				S.D.	0.20	2337	7142.88	2.58
S2 (N=6)	120	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.75	9108	30004.30	7.29
				S.D.	0.27	2104	6103.43	2.57
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	1.00	12190	45666.31	5.93
				S.D.	0.00	2087	10446.90	1.67
S5 (N=6)	300	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	1.42	14080	68125.55	4.93
				S.D.	0.38	4787	15067.16	0.32
S4 (N=6)	300	懸濁液（キサンタンガム含有）	日本人 空腹時	Mean	1.25	14590	67692.94	6.00
				S.D.	0.27	2102	14169.92	1.60

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-4

表 2.7.2.2-19　グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ
{単回漸増投与（パート 1）}

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S6 (N=6)	30	溶液	日本人 空腹時	Mean	0.54	750.4	1200.58	2.77
				S.D.	0.25	262.9	454.11	0.85
S1 (N=6)	60	溶液	日本人 空腹時	Mean	0.54	1313	2359.99	3.35
				S.D.	0.25	378.4	648.28	1.09
S2 (N=6)	120	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.58	2272	4814.72	3.21
				S.D.	0.20	278.9	910.39	0.93
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.58	3507	8146.35	4.25
				S.D.	0.20	157.5	1274.69	0.69
S5 (N=6)	300	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	1.08	3968	12499.36	4.80
				S.D.	0.38	911.9	3456.87	0.47
S4 (N=6)	300	懸濁液（キサンタンガム含有）	日本人 空腹時	Mean	1.00	5322	14403.31	5.85
				S.D.	0.32	957.7	1556.65	1.42

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-5

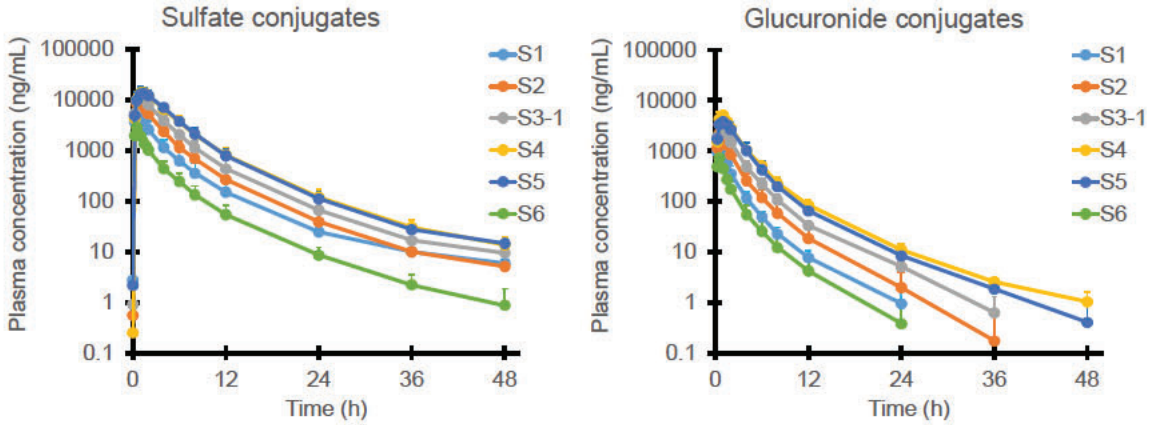


図 2.7.2.2－2　硫酸抱合体（左）及びグルクロン酸抱合体（右）の血漿中濃度推移｛単回漸増投与（パート 1）｝平均値+S.D.

出典：MT-1186-J01 CSR Figure 11-2

2.7.2.2.2.1.2　食事の影響（日本人健康被験者における空腹時投与 vs 食後投与）

<u>エダラボン未変化体</u>

日本人健康被験者に空腹時（コホート S3-1）及び食後（コホート S3-2，高脂肪食を摂取してから 30 分後）に経口投与したときの，エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-20 に，血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－3 に示す．食後投与では，空腹時投与と比較して C_{max} が約 80%低下し，AUC が約 60%低下した．この結果から，エダラボンを経口投与する際には，食事を摂取せずに空腹時に投与する必要があることが示唆された．

表 2.7.2.2-20　エダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（空腹時投与 vs 食後投与）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.42	4933	6254.24	9.05
				S.D.	0.13	1268	1236.47	2.37
S3-2 (N=5)	200	懸濁液	日本人 食後	Mean	1.35	899.0	2442.84	5.23
				S.D.	1.56	463.9	813.13	1.71

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-9

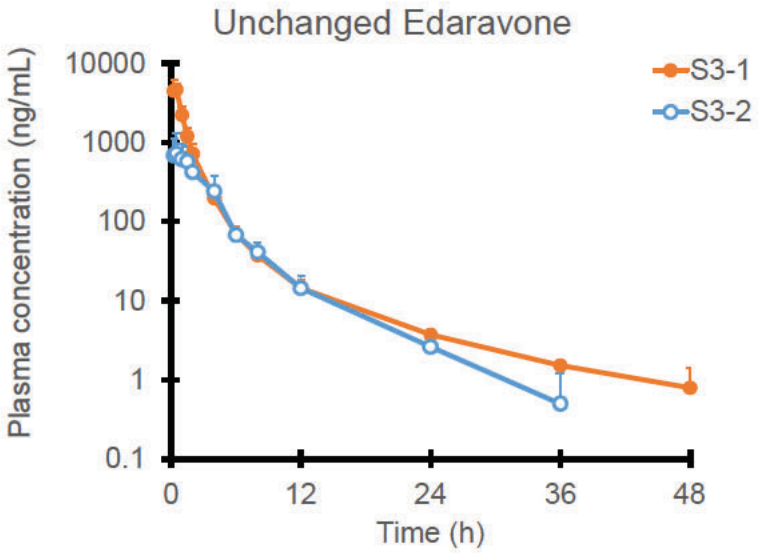


図 2.7.2.2－3　エダラボンを空腹時（S3-1）及び食後（S3-2）に投与したときのエダラボン未変化体の血漿中濃度推移，平均値+S.D.

出典：MT-1186-J01 CSR Figure 11-3

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人健康被験者にエダラボンを空腹時及び食後に経口投与したときの，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-21 及び表 2.7.2.2-22 に示す．また，空腹時投与及び食後投与での硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－4 に示す．食後では，C_{max} 及び AUC の値が低かったが，エダラボン未変化体と比較すると，これらの主代謝物での低下は顕著ではなかった．

表 2.7.2.2-21　硫酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（空腹時投与 vs 食後投与）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	1.00	12190	45666.31	5.93
				S.D.	0.00	2087	10446.90	1.67
S3-2 (N=5)	200	懸濁液	日本人 食後	Mean	1.30	7324	38243.50	5.08
				S.D.	0.45	743.2	4601.71	1.32

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-10

表 2.7.2.2-22　グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（空腹時投与 vs 食後投与）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.58	3507	8146.35	4.25
				S.D.	0.20	157.5	1274.69	0.69
S3-2 (N=5)	200	懸濁液	日本人 食後	Mean	1.20	1893	7406.30	3.76
				S.D.	0.57	357.5	1367.85	0.91

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-11

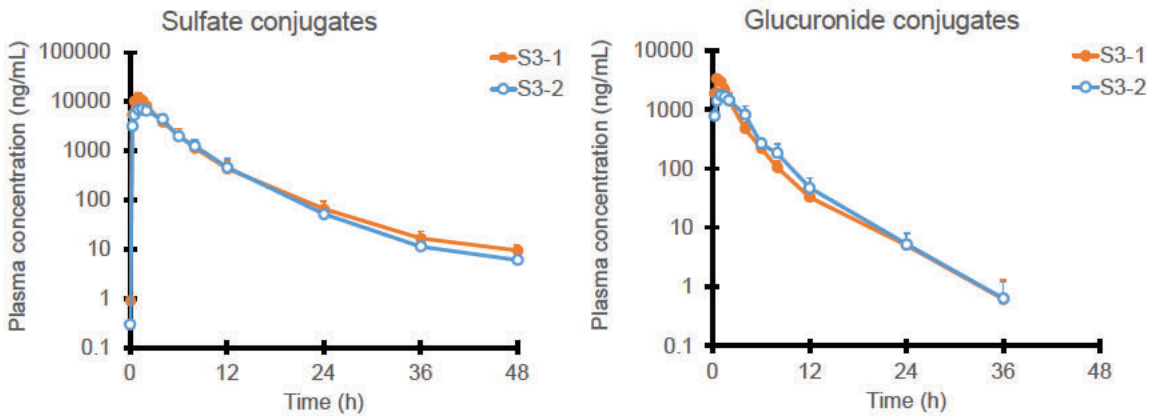


図 2.7.2.2－4　エダラボンを空腹時（S3-1）及び食後（S3-2）に投与したときの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移，平均値+S.D.

出典：MT-1186-J01 CSR Figure 11-4

2.7.2.2.2.1.3　人種の影響（空腹時投与した日本人 vs 白人）

<u>エダラボン未変化体</u>

日本人健康被験者及び白人健康被験者にエダラボンを空腹時経口投与したときの，エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-23 に，血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－5 に示す．被験者数が少ないが，人種間に統計学的な差は認められなかった．白人被験者（N = 6）では日本人被験者よりも，エダラボン未変化体の血漿中濃度推移及び PK パラメータのばらつきが大きかった（図 2.7.2.2－5）．

表 2.7.2.2-23　エダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（日本人 vs 白人）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.42	4933	6254.24	9.05
				S.D.	0.13	1268	1236.47	2.37
S7 (N=6)	200	懸濁液	白人 空腹時	Mean	0.63	3692	4934.63	6.48
				S.D.	0.31	1529	1980.44	1.73

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-12

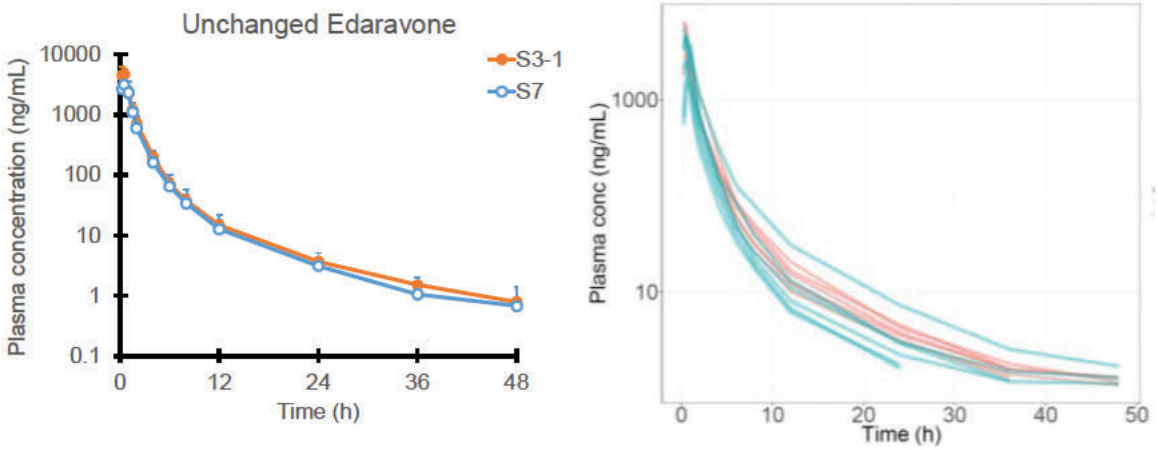


図 2.7.2.2－5　エダラボン未変化体の血漿中濃度推移｛日本人（赤色）vs 白人（青色）｝-- 左：平均値+S.D.；右：各被験者のデータ

出典：MT-1186-J01 CSR Figure 11-5 及び Figure 14.6.4 に基づく作図

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人健康被験者及び白人健康被験者にエダラボンを空腹時経口投与したときの，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-24 及び表 2.7.2.2-25 に示す．また，日本人健康被験者及び白人健康被験者における硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－6 に示す．血漿中濃度推移及び PK パラメータに関して，人種間に臨床的に意味のある差は認められなかった．

表 2.7.2.2-24　硫酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（日本人 vs 白人）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	1.00	12190	45666.31	5.93
				S.D.	0.00	2087	10446.90	1.67
S7 (N=6)	200	懸濁液	白人 空腹時	Mean	0.92	11510	44796.74	6.44
				S.D.	0.38	2502	16373.95	2.59

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-13

表 2.7.2.2-25　グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（日本人 vs 白人）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	懸濁液	日本人 空腹時	Mean	0.58	3507	8146.35	4.25
				S.D.	0.20	157.5	1274.69	0.69
S7 (N=6)	200	懸濁液	白人 空腹時	Mean	0.92	3361	8037.86	4.70
				S.D.	0.38	1183	1897.81	1.16

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-14

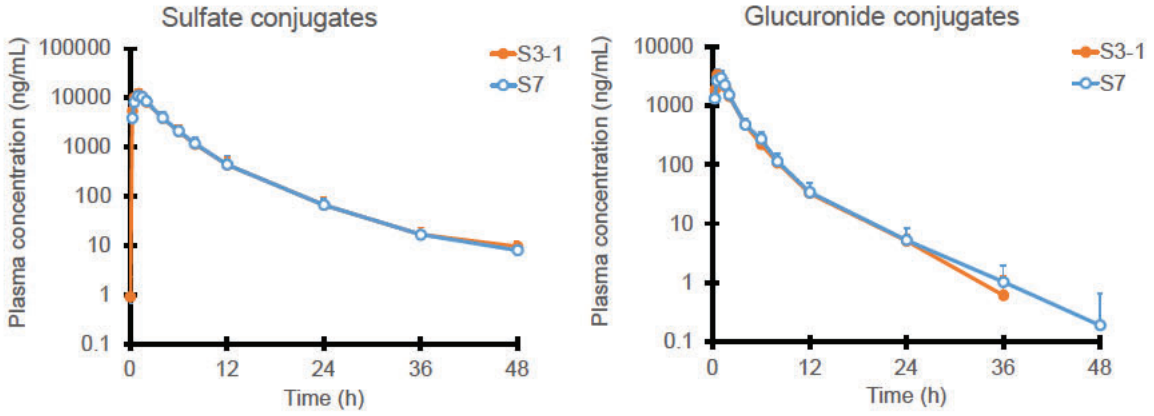


図 2.7.2.2－6　硫酸抱合体（左）及びグルクロン酸抱合体（右）の血漿中濃度推移--日本人（S3）vs 白人（S7），平均値+S.D.

出典：MT-1186-J01 CSR Figure 11-6

2.7.2.2.2.1.4　反復漸増投与（パート 2）

<u>エダラボン未変化体</u>

エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータの平均値を表 2.7.2.2-26 に，エダラボン未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－7 に示す．エダラボンは，第 1 日目から第 5 日目にかけて 1 日 1 回，朝食（標準食）をとる 30 分前に経口投与した．第 1 日目から第 5 日目まで，反復投与により C_{max} 及び AUC に蓄積は認められなかった．

表 2.7.2.2-26　エダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（反復漸増投与）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	投与日	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
M1 (N=6)	120	懸濁液	日本人 朝食前 30 分	第 1 日目	Mean	0.42	1953	1916.91	4.60
					S.D.	0.13	838.3	383.34	0.41
				第 5 日目	Mean	0.42	2308	2189.17	8.66
					S.D.	0.13	941.2	516.34	3.24
M2 (N=6)	200	懸濁液	日本人 朝食前 30 分	第 1 日目	Mean	0.38	3855	4133.44	4.20
					S.D.	0.14	1676	1259.77	0.23
				第 5 日目	Mean	0.42	4092	4278.95	12.35
					S.D.	0.13	1716	1165.96	1.89

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-18

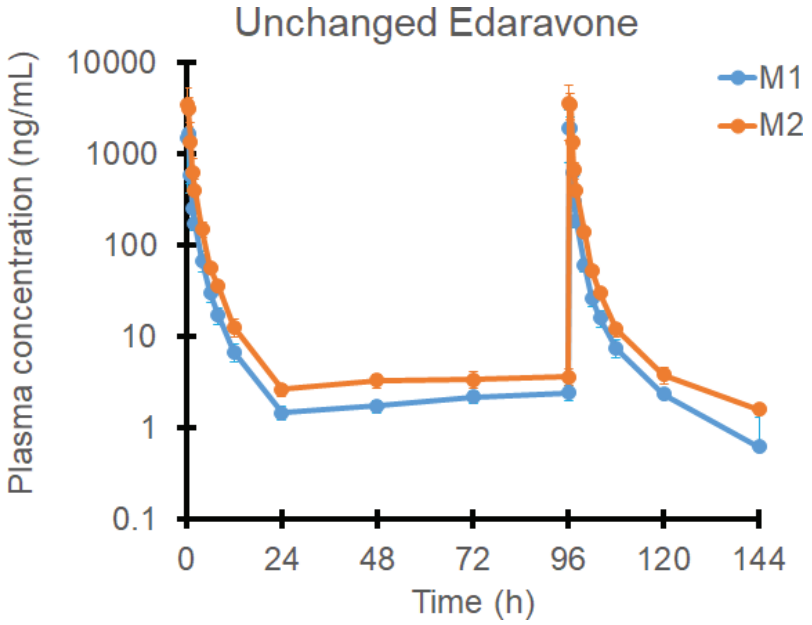


図 2.7.2.2－7　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（反復漸増投与，M1：120 mg/日，M2：200 mg/日の 5 日間投与）

出典：MT-1186-J01 CSR Figure 11-9

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

エダラボンを第 1 日目から第 5 日目にかけて 1 日 1 回, 朝食前 30 分に経口投与したときの, 硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを, 表 2.7.2.2-27 及び表 2.7.2.2-28 に示す．また，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－8 に示す．第 1 日目から第 5 日目まで，C_{max} 及び AUC に蓄積は認められなかった．

表 2.7.2.2-27　硫酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（反復漸増投与）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	投与日	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
M1 (N=6)	120	懸濁液	日本人 朝食前 30 分	第 1 日目	Mean	0.83	7318	26132.36	3.71
					S.D.	0.26	611.6	4083.03	0.16
				第 5 日目	Mean	0.75	7402	24578.12	6.20
					S.D.	0.27	953.7	4186.21	0.44
M2 (N=6)	200	懸濁液	日本人 朝食前 30 分	第 1 日目	Mean	0.92	10830	39515.67	3.41
					S.D.	0.20	2346	3330.51	0.32
				第 5 日目	Mean	0.83	11200	39101.79	6.80
					S.D.	0.26	1744	4207.89	0.98

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-19

表 2.7.2.2-28　グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（反復漸増投与）

コホート	投与量 (mg)	製剤	人種 投与条件	投与日	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
M1 (N=6)	120	懸濁液	日本人 朝食前 30 分	第 1 日目	Mean	0.67	2145	4805.53	3.48
					S.D.	0.26	355.5	508.57	0.18
				第 5 日目	Mean	0.58	2209	4698.38	3.92
					S.D.	0.20	156.1	498.63	0.33
M2 (N=6)	200	懸濁液	日本人 朝食前 30 分	第 1 日目	Mean	0.59	3219	7931.56	3.17
					S.D.	0.20	666.4	1190.47	0.41
				第 5 日目	Mean	0.67	3439	8059.30	5.17
					S.D.	0.26	428.3	1278.26	2.02

出典：MT-1186-J01 CSR Table 11-20

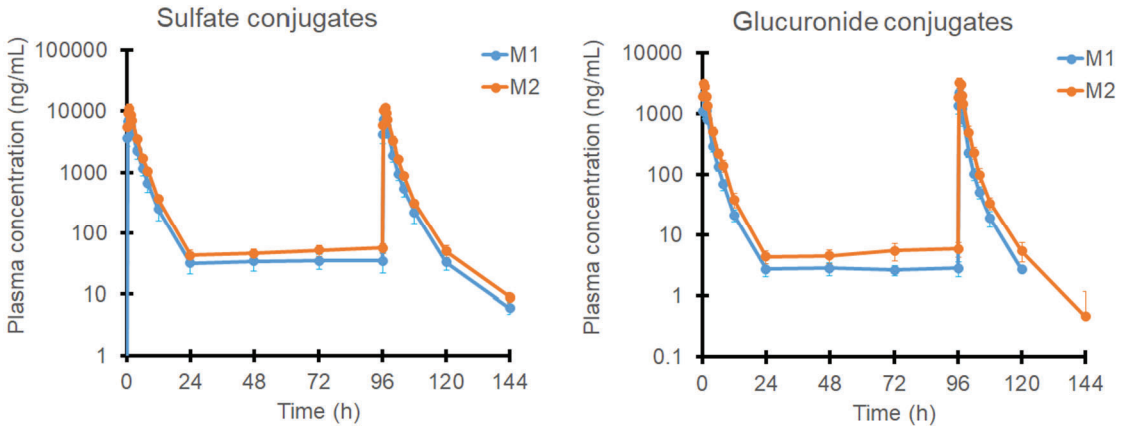


図 2.7.2.2－8　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度推移（反復漸増投与，M1：120 mg/日，M2：200 mg/日の 5 日間投与）

出典：MT-1186-J01 CSR Figure 11-10

2.7.2.2.2.2　経口投与後の薬物動態に対する DDI，食事及び人種の影響

添付資料：5.3.3.4—1（試験番号：MT-1186-J02）評価資料

MT-1186-J02 試験は，健康成人男性を対象に，特定の DDI（コホート 1）と，用法設定に関する予備検討としてエダラボンを経口投与時の PK への食事及び人種の影響（コホート 2）を評価する第 I 相試験であった（単回及び反復投与試験）．コホート 1 では，MT-1186 内用懸濁液 120 mg と併用したときのシルデナフィル，ロスバスタチン及びフロセミドの PK，安全性及び忍容性を検討した．コホート 2 では，MT-1186 内用懸濁液 100 mg の PK に対する食事及び人種の影響を評価した．

2.7.2.2.2.2.1　経口投与後のエダラボン懸濁液がシルデナフィル，ロスバスタチン及びフロセミドの薬物動態に及ぼす影響

MT-1186 内用懸濁液 120 mg を投与し，シルデナフィル（CYP3A の基質），ロスバスタチン（BCRP の基質）及びフロセミド（OAT3 の基質）の PK に及ぼす影響を検討した．各基質を単独で投与したとき，及び MT-1186 内用懸濁液 120 mg と併用投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗（LS）幾何平均値を，LS 幾何平均値の比及びその 90%CI とともに表 2.7.2.2-29 に示す．各基質のパラメータの LS 幾何平均値の比の 90%CI は，事前に規定した同等性の閾値（0.80～1.25）の範囲内であったことから，エダラボンは各基質の PK に影響しないと判断された．

表 2.7.2.2-29　エダラボンがシルデナフィル（CYP3A の基質），ロスバスタチン（BCRP の基質）及びフロセミド（OAT3 の基質）の薬物動態に及ぼす影響

基質	パラメータ	最小二乗平均値		比（%）（基質 + エダラボン／基質単独）	比の 90%CI（%）	
		基質 + エダラボン	基質単独		下限	上限
シルデナフィル（N=31）	C_{max} (ng/mL)	183.07	194.29	94.22	80.47	110.32
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	449.79	482.83	93.16	87.50	99.18
ロスバスタチン（N=32）	C_{max} (ng/mL)	10.37	10.60	97.89	90.56	105.81
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	155.19	151.59	102.37	96.84	108.22
フロセミド（N=34）	C_{max} (ng/mL)	1627.42	1502.80	108.29	95.68	122.57
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	3838.74	3724.20	103.08	97.54	108.92

出典：MT-1186-J02 CSR Table 14.4.3

2.7.2.2.2.2.2　食事の影響（日本人被験者における空腹時投与 vs 食後投与）

食事摂取の時間が経口投与したエダラボンの PK に及ぼす影響を検討した．日本人健康被験者に最終製剤に類似した MT-1186 内用懸濁液 100 mg を空腹時及び摂食時（高脂肪食摂取前 1

時間，及び高脂肪食摂取後 4 時間）に投与したときの，エダラボン未変化体の PK パラメータを表 2.7.2.2-30 に，血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－9 に示す．高脂肪食摂取前 1 時間又は高脂肪食摂取後 4 時間にエダラボンを投与したとき，空腹時の投与と比較すると C_{max} は 83.0%及び 55.9%，$AUC_{0\text{-}24h}$ は 88.3%及び 76.3%，$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 89.6%及び 75.8%であった．全体的に，高脂肪食後 4 時間に投与した場合，食事によってグルクロン酸抱合体の曝露量が減少したのに対し（C_{max} は 19.5%減少，AUC は 14.9%減少），硫酸抱合体の曝露量に有意な変化はみられなかった．

表 2.7.2.2-30　エダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（空腹時投与 vs 摂食時投与）

人種 食事	投与量 (mg)	製剤	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人 空腹時	100	懸濁液 [redacted] mL	Mean	0.36	1810	1603	1647	9.33
			S.D.	0.25	850	414	433	4.87
日本人 高脂肪食摂取前 1 時間	100	懸濁液 [redacted] mL	Mean	0.60	1502	1416	1475	9.65
			S.D.	0.44	1272	601	658	5.41
日本人 高脂肪食摂取後 4 時間	100	懸濁液 [redacted] mL	Mean	0.47	1012	1223	1247	7.66
			S.D.	0.32	603	406	425	4.12

出典：MT-1186-J02 CSR Table 11-13

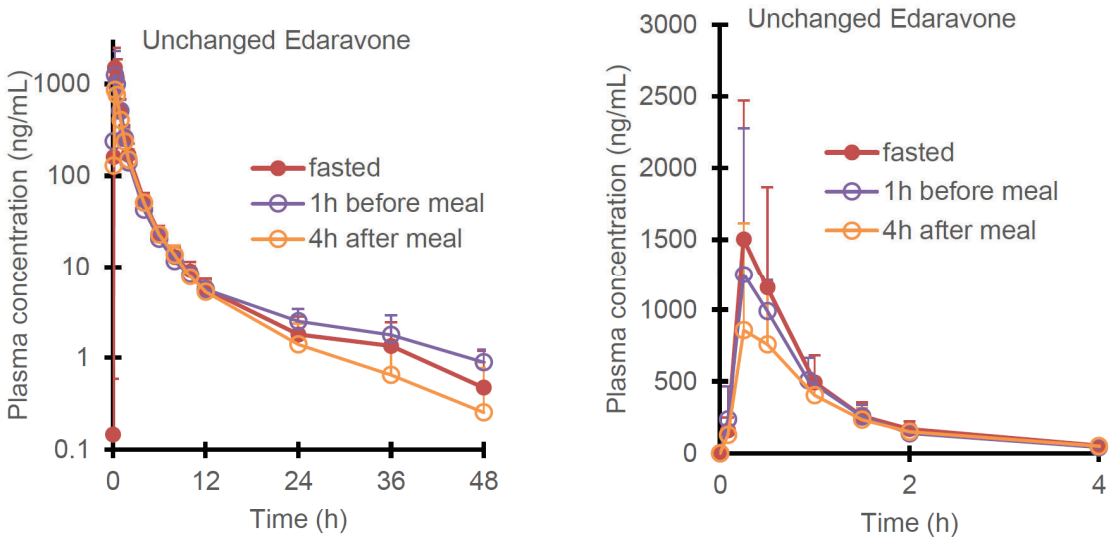


図 2.7.2.2－9　エダラボン未変化体の血漿中濃度推移（空腹時投与 vs 食後投与）平均 + S.D.

出典：MT-1186-J02 CSR Figure 14.4.10 及び Figure 14.4.11 に基づく作図

2.7.2.2.2.2.3　人種の影響（空腹時投与した日本人 vs 白人）

日本人健康被験者及び白人健康被験者に最終製剤に類似した MT-1186 内用懸濁液 100 mg を空腹時に投与したときの，エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ及び血漿中濃度推移を表 2.7.2.2-31 及び図 2.7.2.2－10 に示す．顕著な人種差はなく，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の分布範囲に差はなかった（図 2.7.2.2－11）．白人被験者は日本人被験者より，エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の C_{max}，AUC_{0-24h} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値がわずかに（20%未満）低かった．

表 2.7.2.2-31　エダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（日本人 vs 白人）

人種 食事	投与量 (mg)	製剤	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人 空腹時	100	懸濁液	Mean	0.36	1810	1603	1647	9.33
		mL	S.D.	0.25	850	414	433	4.87
白人 空腹時	100	懸濁液	Mean	0.44	1484	1362	1423	16.22
		mL	S.D.	0.24	920	362	391	15.79

出典：MT-1186-J02 CSR Table 11-17

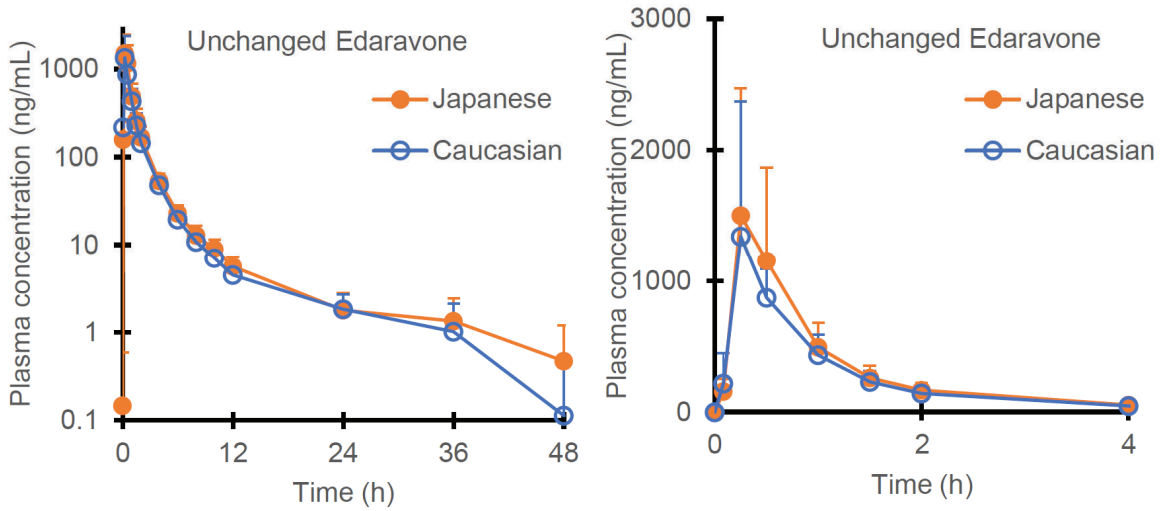


図 2.7.2.2－10　エダラボン未変化体の血漿中濃度推移｛日本人（赤色）vs 白人（青色）｝
平均 + S.D.

出典：MT-1186-J02 CSR Figure 14.4.10 及び Figure 14.4.11 に基づく作図

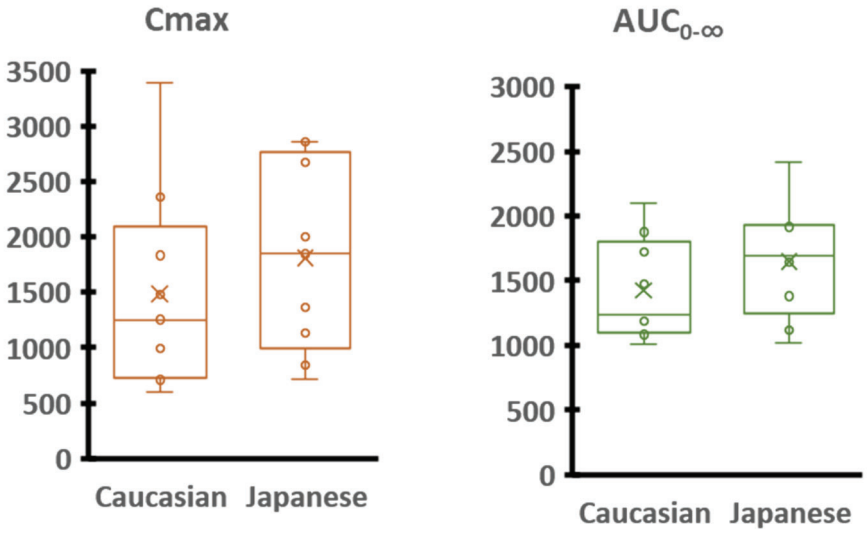


図 2.7.2.2－11　エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の箱ひげ図（日本人 vs 白人）

Q1：第 1 四分位数，Q2：中央値，Q3：第 3 四分位数，ひげの端は全データの最小値及び最大値に対応，×：平均値，○：個々のデータ

出典：MT-1186-J02 CSR Figure 14.4.15 及び Listing 16.2.6.20 に基づく作図

2.7.2.2.2.3　MT-1186 内用懸濁液及びラジカット静注剤の生物学的同等性試験

添付資料：5.3.3.1—2（試験番号：MT-1186-J03）評価資料

MT-1186-J03 試験は，健康被験者を対象として，エダラボン 105 mg を含有する懸濁液である本剤と 1 時間かけて 60 mg を静脈内投与する既承認薬との PK を比較する，第 I 相非盲検，単回投与，クロスオーバー試験であった．試験の被験者数は，MT-1186-J01 試験，MT-1186-J02 試験及び MCI-186-J25 試験での PK の結果と観察されたばらつきに基づいて，42 名と設定した．本剤及び既承認薬を投与したときの，エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-32 に，血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－12 に示す．エダラボン未変化体の AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の LS 幾何平均値の比について両側 90%CI を算出し，本剤の経口投与と既承認薬とを比較した．MT-1186-J03 試験で，既承認薬 60 mg を 60 分かけて投与した時と同等の AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ が，本剤の経口投与から得られることが示された｛それぞれの LS 幾何平均値の比（90%CI）：0.974（0.914, 1.038）及び 0.977（0.917，1.041）｝．60 mg/60 分の既承認薬に対する本剤の C_{max} の LS 幾何平均値の比及びその 90%CI の下限値も 0.80～1.25 の範囲内にあったが，90%CI の上限値は計画時の想定どおり 1.25 を上回っていた｛LS 幾何平均値の比（90%CI）：1.217（1.090，1.359）｝（表 2.7.2.2-33）．本剤及び既承認薬を投与後の代謝物は，共に硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった．本剤を投与したときの両抱合体の濃度はどちらも，既承認薬を投与したときより高かったが，血漿中曝露（AUC）の差は 2 倍以内であった（表 2.7.2.2-34 及び表 2.7.2.2-35）．エダラボン未変化体及びその代謝物の尿中排泄率は，本剤と既承認薬間で

同程度であったことから，消失経路に違いがないことが示された（表 2.7.2.2-36）.

表 2.7.2.2-32　MT-1186 内用懸濁液 vs ラジカット静注剤の曝露量と薬物動態パラメータの比較

パラメータ	投与経路	Mean	S.D.	最小値	中央値	最大値
C_{max} (ng/mL)	経口	1656	733.6	347.8	1532	3756
	静脈内	1253	228.9	729.6	1274	1764
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	経口	1762	540	570	1840	2629
	静脈内	1736	331	978	1690	2475
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	経口	1743	534	557	1823	2605
	静脈内	1720	326	970	1675	2428
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	経口	1735	523	575	1810	2574
	静脈内	1714	317	983	1665	2397
MRT (h)	経口	2.50	0.90	1.40	2.29	5.67
	静脈内	2.33	0.83	1.41	2.05	5.17
k_{el} (1/h)	経口	0.119	0.088	0.017	0.099	0.389
	静脈内	0.116	0.056	0.018	0.116	0.252
$t_{1/2}$ (h)	経口	9.75	8.47	1.78	7.00	41.92
	静脈内	8.82	8.33	2.75	5.98	39.10
t_{max} (h)	経口	0.44	0.17	0.25	0.50	0.75
	静脈内	1.00	0.01	0.98	1.00	1.02

出典：MT-1186-J03 CSR Table 14.4.2

表 2.7.2.2-33　MT-1186 内用懸濁液 vs ラジカット静注剤の曝露量及び薬物動態パラメータの比較

パラメータ	投与経路	最小二乗平均値	比（%）（MT-1186 内用懸濁液 105 mg／ラジカット静注剤 60 mg を 60 分間）	比の 90%CI（%）		p 値
				下限	上限	
C_{max} (ng/mL)	経口	1500	121.7	109.0	135.9	0.005
	静脈内	1232				
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	経口	1665	97.7	91.7	104.1	0.536
	静脈内	1704				
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	経口	1645	97.4	91.4	103.8	0.496
	静脈内	1689				
MRT (h)	経口	2.37	106.4	97.0	116.7	0.268
	静脈内	2.23				
k_{el} (1/h)	経口	0.09	93.5	75.8	115.3	0.590
	静脈内	0.10				
t_{max} (h)	経口	0.44	-0.56	-0.60	-0.51	<0.001
	静脈内	1.00				

注：MRT を，経口投与後 MRT 及び静注後 MRT として示す.
t_{max} 以外のパラメータは対数変換後に逆変換し，t_{max} は未変換で，最小二乗平均値を算出した.
t_{max} については，平均値の差（MT-1186 内用懸濁液 105 mg － ラジカット静注剤 60 mg を 60 分）の推定値と 90%信頼区間を比（%）の欄に示す.
出典：MT-1186-J03 CSR Table 14.4.5 及び Table 14.4.6

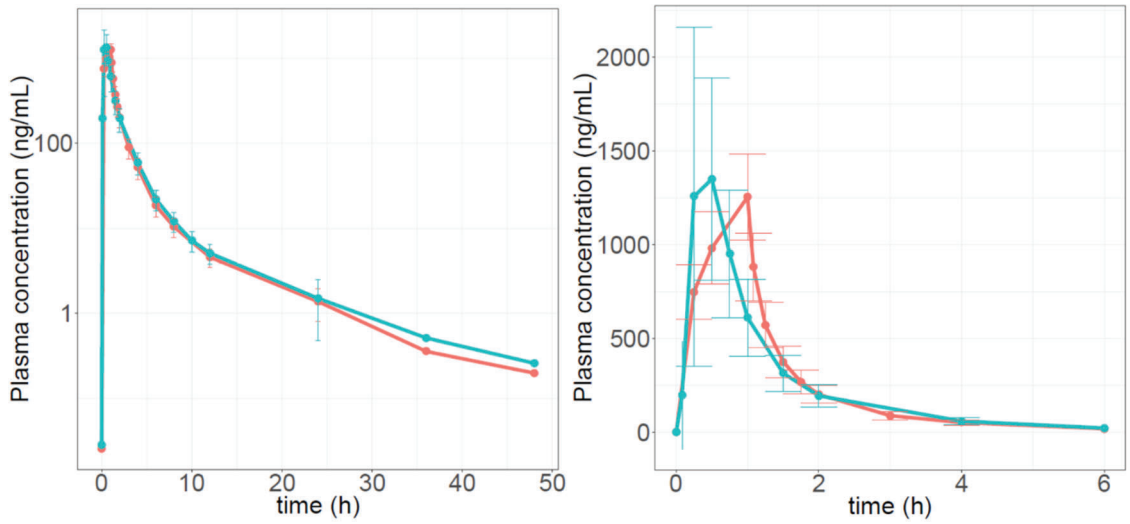


図 2.7.2.2－12　ラジカット静注剤 60 mg/60 分静脈内投与（赤色）と MT-1186 内用懸濁液 105 mg 経口投与（青色）後のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（±S.D.）

出典：MT-1186-J03 CSR Figure 11-1 及び Figure 11-2 に基づく作図

表 2.7.2.2-34　硫酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
MT-1186 内用懸濁液 105 mg	Mean	0.70	7291	19837	20055	5.77
	S.D.	0.13	1898	5185	5256	1.85
	CV (%)	18.0	26.0	26.1	26.2	32.1
ラジカット静注剤 60 mg/60 分投与	Mean	1.08	4843	14830	15055	7.58
	S.D.	0.07	818	3519	3579	2.39
	CV (%)	6.5	16.9	23.7	23.8	31.5

出典：MT-1186-J03 CSR Table 14.4.2

表 2.7.2.2-35　グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
MT-1186 内用懸濁液 105 mg	Mean	0.65	2237	3917	3924	3.75
	S.D.	0.17	388	727	731	0.55
	CV (%)	25.6	17.3	18.6	18.6	14.7
ラジカット静注剤 60 mg/60 分投与	Mean	1.10	1012	2288	2295	3.69
	S.D.	0.08	236	479	482	0.48
	CV (%)	7.2	23.3	20.9	21.0	12.9

出典：MT-1186-J03 CSR Table 14.4.2

表 2.7.2.2-36　日本人健康被験者にエダラボンを静脈内投与及び経口投与したときの未変化体及び代謝物の尿中排泄率

投与量	尿中排泄率（各投与量に対する割合，%）（平均 ± S.D.）			
	エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体	合計
MT-1186 内用懸濁液 105 mg	0.63 ± 0.20	6.58 ± 5.68	59.8 ± 9.0	67.0 ± 8.4
ラジカット静注剤　60 mg/60 分投与	0.87 ± 0.25	8.09 ± 7.37	78.4 ± 11.4	87.3 ± 9.4

出典：MT-1186-J03 CSR Table 14.4.3

2.7.2.2.2.4　健康成人被験者における MT-1186 内用懸濁液の薬物動態に及ぼす食事の影響

添付資料：5.3.3.4—2（試験番号：MT-1186-J06）評価資料

MT-1186-J06 試験は，第 I 相，単回投与，非盲検，無作為化（n=16），5 期クロスオーバー試験であり，本剤を経口投与した場合に食事条件の違いがエダラボンの PK に及ぼす影響を評価した．最初の 4 期クロスオーバー投与期間は 2 日間ごとに連続しており，最初の 4 回の投与は 7 日以内に完了した．4 期クロスオーバー期間は，空腹時の投与，高脂肪食摂取後 8 時間の投与，低脂肪食摂取後 4 時間の投与，軽食摂取後 2 時間の投与からなる．軽食は ALS 患者がよ

く摂取するカロリー補給溶液（250 キロカロリー）とした．最初の 4 期から得られた PK の結果に基づき，約 2 週間後に追加の評価を実施し，低脂肪食摂取から 2 時間後の投与による影響について検討した．エダラボン未変化体の PK パラメータを表 2.7.2.2-37 に，血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－13 に示す．本剤の PK に関して，高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 4 時間，及び軽食摂取後 2 時間の投与を空腹時投与と比較したところ，違いは認められなかった．ただし，低脂肪食摂取後 2 時間に本剤を投与したとき，エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が空腹時投与の 55.0%及び 79.3%に低下した．硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体の PK に臨床的に意味のある変化は認められなかった．

表 2.7.2.2-37　エダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（空腹時投与 vs 摂食後投与）

食事条件	統計値	t_{max} (h)[a)]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時 (N=16)	Mean	0.38	2318	2133	2149	2165	8.17
	S.D.	0.25, 0.50	1229	660	671	673	2.29
	CV%	--	53.0	30.9	31.2	31.1	28.0
高脂肪食摂取後 8 時間 (N=16)	Mean	0.25	2525	2185	2195	2209	7.38
	S.D.	0.08, 0.75	1337	650	657	658	1.97
	CV%	--	52.9	29.8	29.9	29.8	26.7
低脂肪食摂取後 4 時間 (N=16)	Mean	0.50	2020	2045	2058	2073	9.05
	S.D.	0.25, 0.75	1114	627	637	641	5.07
	CV%	--	55.2	30.6	31.0	30.9	56.0
軽食摂取後 2 時間 (N=16)	Mean	0.38	1898	1933	1939	1955	7.31
	S.D.	0.25, 1.00	865.9	513	520	523	4.30
	CV%	--	45.6	26.6	26.8	26.8	58.9
低脂肪食摂取後 2 時間 (N=16)	Mean	0.50	1276	1670	1695	1717	11.25
	S.D.	0.25, 1.50	805.6	447	456	463	8.35
	CV%	--	63.1	26.7	26.9	26.9	74.2

a)　中央値及び範囲
出典：MT-1186-J06 CSR Table 11-2

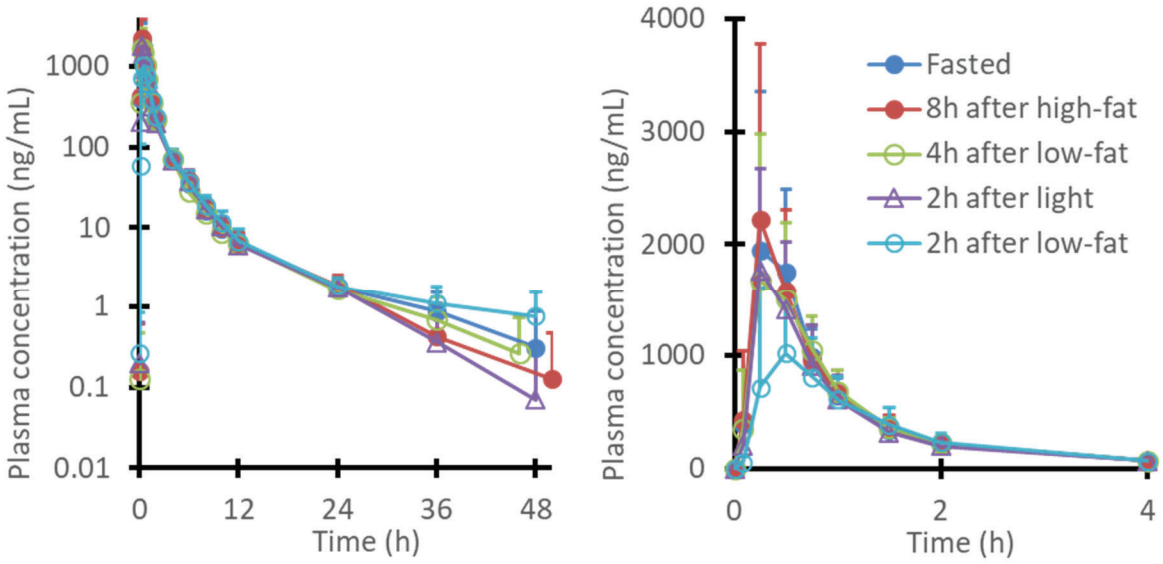


図 2.7.2.2－13　エダラボン未変化体の血漿中濃度推移（空腹時投与 vs 摂食後投与）平均値+S.D

出典：MT-1186-J06 CSR Figure 11-1 及び Figure 11-2 に基づく作図

2.7.2.2.2.5　経口投与及び経鼻胃管を介して投与した場合の MT-1186 内用懸濁液のバイオアベイラビリティ比較試験

添付資料：5.3.3.4—3（試験番号：MT-1186-Z-101）評価資料

MT-1186-Z-101 試験は，健康被験者を対象に本剤を経口及び経鼻胃管を介して投与したときの PK を比較する第 I 相，非盲検，単回投与，クロスオーバー試験であった．試験の被験者数は，TIGLUTIC®（リルゾール懸濁液）を経口投与及び経鼻胃管を介して投与したバイオアベイラビリティ試験の結果 [8]とこれまでの試験による実際の投与経験に基づいて，36 名と設定した．本剤を経口投与したとき及び経鼻胃管投与したときの，エダラボン未変化体の PK パラメータを表 2.7.2.2-38 に，血漿中濃度推移を図 2.7.2.2－14 に示す．エダラボン未変化体の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の LS 幾何平均値の比を算出し，経口投与と経鼻胃管投与とを比較した．MT-1186-Z-101 試験により，経鼻胃管を介した投与は経口投与と比べて $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に差がないことが示された｛LS 幾何平均値の比（90% CI）：0.981（0.931，1.033）及び 1.052（0.903，1.227）｝．経鼻胃管を介した投与後のエダラボン未変化体の PK プロファイルは，経口投与後とほぼ同じであった．

表 2.7.2.2-38　経口投与時と経鼻胃管を介した投与時のエダラボン未変化体の薬物動態パラメータの比較

投与	統計値	t_{max} (h)[a)]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
経口 (N=36)	Mean	0.500	2470	2612	2657	21.52
	CV%	0.250, 0.500	34.0	30.1	30.1	157.2
経鼻胃管 (N=36)	Mean	0.250	2775	2592	2617	13.53
	CV%	0.083, 1.000	52.1	33.4	33.2	102.1

a)　中央値及び範囲
出典：MT-1186-Z-101 CSR Table 11-2

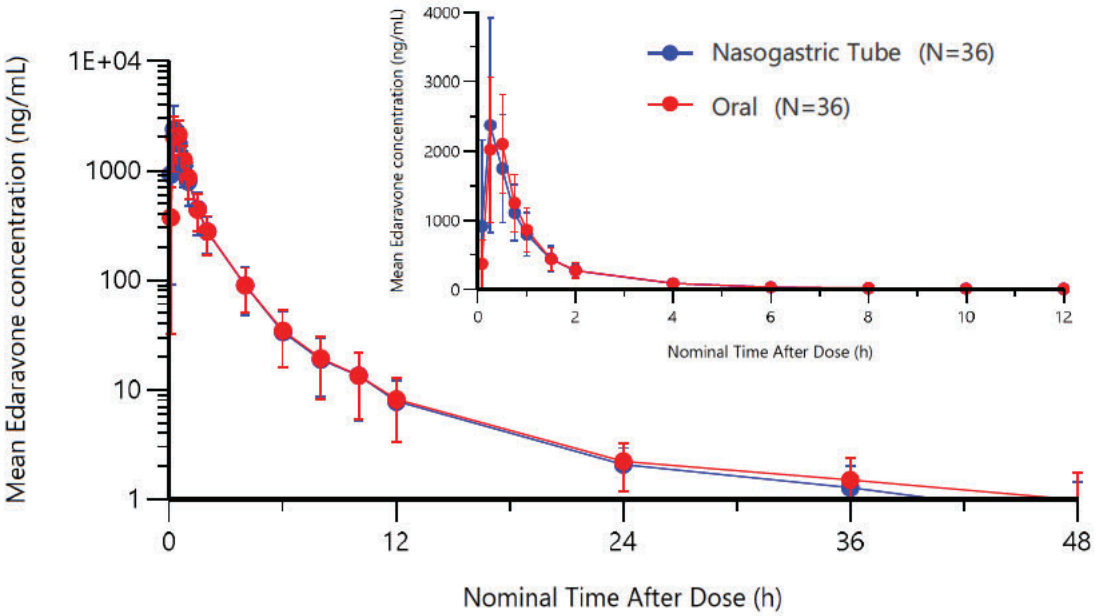


図 2.7.2.2－14　MT-1186 内用懸濁液の経口投与時と経鼻胃管を介した投与時のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（±S.D.）
出典：MT-1186-Z-101 CSR Figure 11-1 及び Figure 11-2 に基づく作図

2.7.2.2.2.6　軽度から中等度の腎機能障害の被験者を対象としたラジカット静注剤の薬物動態試験

添付資料：5.3.3.3—1（試験番号：MCI-186-J22）参考資料

MCI-186-J22 試験では，腎機能障害が軽度（eGFR＝60～89 mL/min/1.73 m^2）又は中等度（eGFR＝30～59 mL/min/1.73 m^2）の被験者と腎機能が正常の被験者を比較して，エダラボン 30 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した PK を評価したほか，安全性と忍容性を検討した．軽度腎機能障害者（グループ 1）11 名，中等度腎機能障害者（グループ 2）8 名，及び正常腎機能者（グループ 3）11 名の計 30 名の被験者にエダラボンを投与した．22 名（グループ 1：6 名，グループ 2：8 名，グループ 3：8 名）のデータを PK 解析に用いた．各投与群のエダラボン未変化

体の PK パラメータを表 2.7.2.2-39 に示す. エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値は，グループ 3 と比較すると，グループ 1 で 1.15 倍及び 1.20 倍，グループ 2 で 1.25 倍及び 1.29 倍であった．このため，軽度から中等度の腎機能障害がラジカット静注剤の PK に及ぼす影響は小さく，臨床的に意味がある影響ではないと考えられた．また，エダラボン未変化体の $t_{1/2}$ の平均値が腎機能障害の程度に応じて延長する傾向を認めた．硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値は，グループ 3 と比較すると，グループ 1 で 1.41 倍及び 1.50 倍，グループ 2 で 1.41 倍及び 1.97 倍であった．エダラボン未変化体又は硫酸抱合体のいずれについても，グループ間の血漿たん白結合率に明らかな差は認められなかった.

表 2.7.2.2-39　腎機能正常被験者と，軽度から中等度の腎機能障害被験者に静脈内投与（30 mg/60 分）したときのエダラボン未変化体の薬物動態パラメータ

グループ	腎機能	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 (N=6)	軽度の障害	Mean	1.00	545.4	758.00	770.97	5.38
		S.D.	0.00	92.59	148.09	153.63	6.04
		CV%	0.0	17.0	19.5	19.9	112.3
2 (N=8)	中等度の障害	Mean	1.00	593.2	808.70	826.44	7.31
		S.D.	0.00	115.4	152.01	149.44	5.83
		CV%	0.0	19.5	18.8	18.1	79.8
3 (N=8)	正常	Mean	1.00	475.9	638.09	644.85	2.87
		S.D.	0.01	95.32	151.98	153.14	0.38
		CV%	0.7	20.0	23.8	23.7	13.1

出典：MCI-186-J22 CSR Table 11-2

2.7.2.2.2.7　軽度から中等度の肝機能障害被験者におけるラジカット静注剤の薬物動態

添付資料：5.3.3.3—3（試験番号：MCI-186-J23）参考資料

MCI-186-J23 試験では，軽度（Child-Pugh 分類スコアが 5 又は 6）から中等度（Child-Pugh 分類スコアが 7 以上 9 以下）の肝機能障害被験者にエダラボン 30 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した時の PK を，肝機能障害のない被験者と比較検討したほか，安全性と忍容性を検討した．以下の計 22 名の被験者が投与を受け，試験を完了した．軽度肝機能障害被験者 8 名，中等度肝機能障害被験者 6 名，肝機能が正常な被験者 8 名である．各投与群のエダラボン未変化体の PK パラメータを表 2.7.2.2-40 に示す．エダラボン 30 mg を 60 分かけて単回静脈内投与したとき，エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値は，肝機能が正常な被験者と比較して，軽度肝機能障害被験者では 1.20 倍及び 1.07 倍，中等度肝機能障害被験者では 1.24 倍及び 1.14 倍であった．肝機能が正常な被験者と比較した硫酸抱合体の曝露量は，軽度肝機能障害被験者でも中等度肝機能障害被験者でも同程度に増加した（$AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値として 1.26-1.31 倍）．エダラボン未変化体の $t_{1/2}$ の平均値はグループ間に差がなく，肝機

能正常，軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害でそれぞれ 4.70 時間，3.14 時間及び 4.37 時間であった. 硫酸抱合体の $t_{1/2}$ の平均値はグループ間に差がなく, 軽度障害被験者では 8.57 時間，中等度障害被験者では 10.98 時間，肝機能が正常な被験者では 12.09 時間であった．エダラボン未変化体又は硫酸抱合体の血漿たん白結合率には，グループ間の差はなかった.

表 2.7.2.2-40　肝機能が正常な被験者及び軽度から中等度の肝機能障害被験者に静脈内投与（30 mg/60 分）したときのエダラボン未変化体の薬物動態パラメータ

グループ	肝機能	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1（N=8）	軽度の障害	Mean	1.00	538.1	716.86	727.55	3.14
		S.D.	0.00	182.3	258.30	262.04	0.58
		CV%	0.0	33.9	36.0	36.0	18.3
2（N=6）	中等度の障害	Mean	1.01	533.4	739.28	751.52	4.37
		S.D.	0.02	88.57	146.89	148.34	1.90
		CV%	2.0	16.6	19.9	19.7	43.4
3（N=8）	正常	Mean	1.00	429.0	644.10	654.28	4.70
		S.D.	0.01	44.36	108.60	107.18	6.92
		CV%	0.7	10.3	16.9	16.4	147.0

出典：MCI-186-J23 CSR Table 11-2

2.7.2.2.2.8　重度肝機能障害被験者におけるラジカット静注剤の薬物動態

添付資料：5.3.3.3—2（試験番号：MCI-186-E05）参考資料

MCI-186-E05 試験では，重度肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 10 から 14）の被験者にエダラボンを 30 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの PK を肝機能が正常な被験者と比較評価するとともに，安全性及び忍容性を検討した．以下の計 12 名が投与を受け，試験を完了した．重度の肝機能障害被験者 6 名及び正常肝機能被験者 6 名である．各投与群のエダラボン未変化体の PK パラメータを表 2.7.2.2-41 に示す．エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}last}$ の LS 幾何平均値は，重度肝機能障害被験者が正常肝機能被験者群よりも約 19%～21%高かった．この差は臨床的に意味のある差ではないと判断した．硫酸抱合体については，重度肝障害被験者では，肝機能が正常な被験者と比較して，C_{max} の LS 幾何平均値は同じであり，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ約 58%及び 48%高かった．エダラボン未変化体の $t_{1/2}$ の平均値は，肝機能障害が重度の被験者（3.88 時間）では，肝機能が正常な被験者（9.51 時間）より短かった．対照的に，硫酸抱合体の $t_{1/2}$ 平均値は，肝機能障害が重度の被験者（40.16 時間）では，肝機能が正常な被験者（8.41 時間）よりかなり長かった．エダラボン未変化体及び硫酸抱合体の血漿たん白結合率に，肝機能障害による影響は認められなかった.

表 2.7.2.2-41　肝機能正常被験者及び重度の肝機能障害被験者に静脈内投与（30 mg/60 分）したときのエダラボン未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能	統計値	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
重度の障害（N=6）	Mean	0.77	347.6	473.90	496.98	3.88
	S.D.	0.40	146.8	163.28	183.81	1.12
	CV%	52.3	42.2	34.5	37.0	28.8
正常（N=6）	Mean	1.02	280.3	394.65	416.34	9.51
	S.D.	0.01	101.0	160.01	164.96	6.62
	CV%	1.2	36.0	40.5	39.6	69.6

出典：MCI-186-E05 CSR Table 10 及び Table 14.2.3.1

2.7.2.2.2.9　健康被験者を対象とした治療用量及び超過治療用量のラジカット静注剤の QT/QTc 間隔に対する影響

添付資料：5.3.4.1—1（試験番号：MCI-186-J25）評価資料

MCI-186-J25 は，第 I 相，無作為化，単盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー単施設試験であり，健康被験者を対象に QT/QTc 間隔に対する治療用量及び超過治療用量のエダラボンを静脈内投与した時の影響を評価した．日本人男性健康被験者 27 名を 3 つの投与群に 9 名ずつ割付けた．エダラボン又はプラセボを空腹時に単回静脈内投与した．本試験は，ACB，BAC 及び CBA の 3 つの投与順序の 3 群で構成されている．

- 投与 A（治療用量のエダラボンの静脈内投与）：エダラボン 60 mg を 60 分かけて単回静脈内投与する．
- 投与 B（超過治療用量のエダラボンの静脈内投与）：エダラボン 300 mg を 60 分かけて単回静脈内投与する．
- 投与 C（プラセボ）：0.9% w/v 生理食塩液を 60 分かけて単回静脈内投与する．

十分に高い超過治療用量を本試験に用いたため，陽性対照を使用しなかった．

エダラボン 60 mg 及び 300 mg を 60 分かけて単回静脈内投与したときのエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出したものを表 2.7.2.2-42 に示す．60 分間で 60 及び 300 mg を静脈内投与した場合のエダラボン未変化体の C_{max} 幾何平均値はそれぞれ 1030 及び 7566 ng/mL であり，$AUC_{0\text{-}\infty}$ 幾何平均値はそれぞれ 1549 及び 12917 ng·h/mL であった．

表 2.7.2.2-42　エダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）

薬物動態パラメータ（単位）	ラジカット静注剤 60 mg (N=27)	ラジカット静注剤 300 mg (N=26)
C_{max} (ng/mL)[a)]	1030 (14.1)	7566 (25.1)
t_{max} (h)[b)]	0.60 (0.60-0.60)	0.85 (0.60-1.10)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)[a)]	1507.32 (18.9)	12828.85 (33.4)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)[a)]	1549.22 (20.5)	12916.94 (33.3)
$t_{1/2}$ (h)[a)]	8.19 (41.8)	6.01 (10.9)

a)　幾何平均（幾何 CV%）
b)　中央値（範囲）
出典：MCI-186-J25 CSR Table 11-2

主要評価は，Fridericia の式を用いて心拍で補正した QT 間隔（以下，QTcF）の投与前からの変化量（ΔQTcF）を，投与後の同一時点でのエダラボン未変化体の血漿中濃度の関数として示した回帰分析に基づく．このとき，ΔQTcF はプラセボ投与後の値で補正し，ΔΔQTcF に相当する推定値を得た. 評価は, 各エダラボン用量の C_{max} の幾何平均値での ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限値を 10 msec と比較することによって判定した．この回帰分析の結果を図 2.7.2.2－15 に示す.

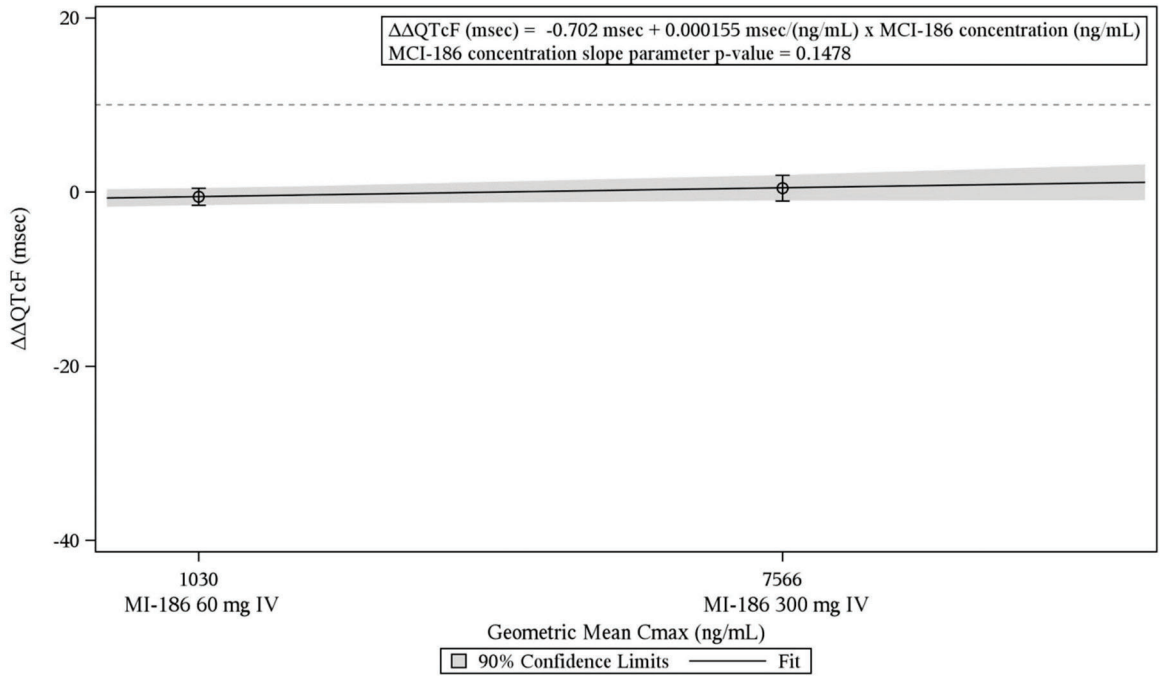


図 2.7.2.2－15　エダラボン未変化体の幾何平均 C_{max} におけるプラセボ補正したベースラインからの QTcF 変化のモデル解析により求めた平均値及び両側 90%CI（msec）
出典：MCI-186-J25 CSR Figure 11-4

エダラボン未変化体の両用量の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF 推定平均値の CI 上限は 10 msec 未満であった．エダラボン 300 mg の C_{max} の幾何平均 7566 ng/mL での ΔΔQTcF の推定値は 0.5 msec であり，両側 90% CI の上限は 1.9 msec であった．エダラボン 60 mg の幾何平均 C_{max} 1030 ng/mL での ΔΔQTcF の推定値は−0.5 msec であり，両側 90% CI の上限は 0.5 msec であった．LS 平均 ΔΔQTcF の全時点での最大値は，300 mg の静脈内投与開始後 60 分の 0.9 msec であり，片側 95% CI の上限値は 2.8 msec であった（図 2.7.2.2－16）．心拍数，PR 間隔や QRS 期間に対するエダラボン投与の影響は認められなかった．治験治療下で形態的変化に関する異常診断所見を認めた被験者はなかった．

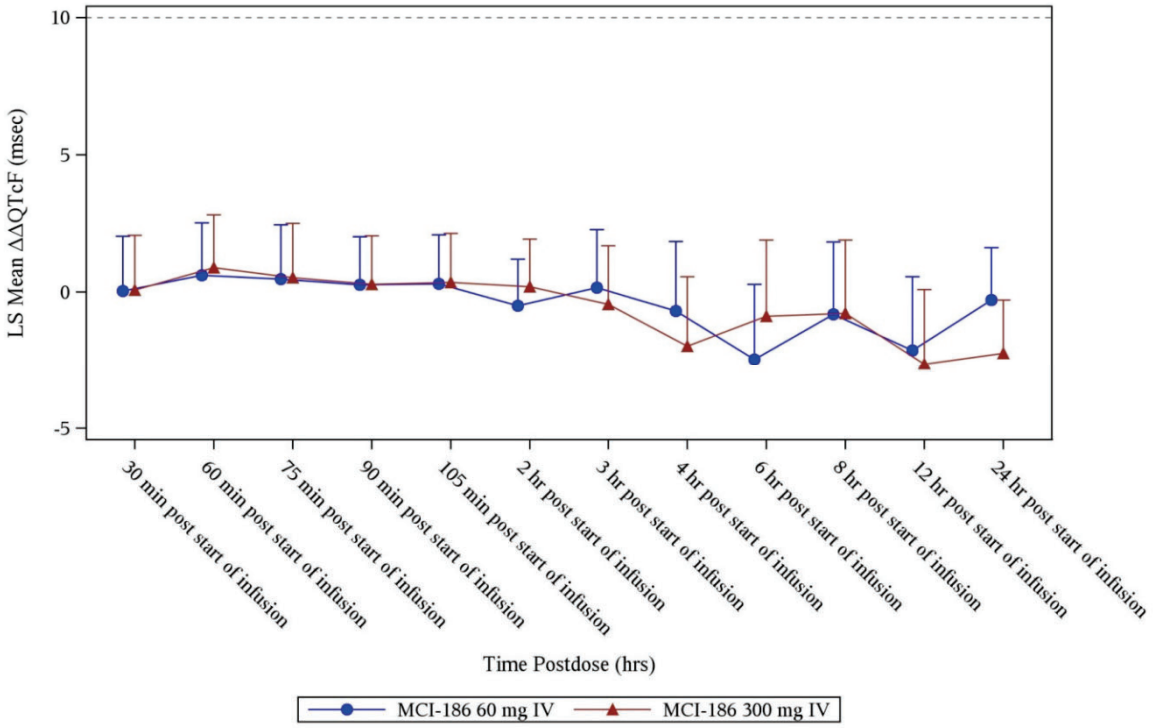


図 2.7.2.2－16　QTcF におけるプラセボ補正後のベースラインからの平均変化及び投与 30 分後から 24 時間後までの片側 95%CI の上限（msec）

出典：MCI-186-J25 CSR Figure 11-7

2.7.2.2.3　ALS 患者における MT-1186 内用懸濁液の薬物動態

2.7.2.2.3.1　ALS 患者における MT-1186 内用懸濁液の薬物動態

添付資料：5.3.3.2—1（試験番号：MT-1186-J04）評価資料

MT-1186-J04 試験は第 I 相，非盲検，単回投与試験で，日本人 ALS 患者 9 名を対象に，空腹時に本剤を経口投与した場合の PK を評価した．ALS 患者におけるエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-43 に示す．経口投与 24

時間後までのエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の尿中排泄率，及びエダラボン未変化体とその代謝物の合算した尿中排泄率の平均値はそれぞれ，0.508%，5.61%，71.5%及び 77.6%であった．エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中の PK は，日本人の健康被験者と ALS 患者との間で差がなかった．PK 結果の試験間比較を 2.7.2.3.3.3 に記載する．

表 2.7.2.2-43　エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ

分析物	統計値	t_{max}[a)] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
エダラボン	Mean	0.25	1903	1736	6.11
	S.D.	0.08, 0.50	978.5	811	1.17
硫酸抱合体	Mean	0.50	9433	25200	4.08
	S.D.	0.25, 0.75	786.4	5164	0.22
グルクロン酸抱合体	Mean	0.50	3249	5956	3.88
	S.D.	0.25, 0.75	573.3	1718	0.17

a)　中央値及び範囲.
出典：MT-1186-J04 CSR Table 11-2，Table 11-3，及び Table 11-4

2.7.2.2.3.2　経皮内視鏡的胃瘻（PEG）を造設した ALS 患者における MT-1186 内用懸濁液の薬物動態

添付資料：5.3.3.2—2（試験番号：MT-1186-J05）評価資料

MT-1186-J05 試験は第 I 相，非盲検，単回投与試験で，日本人 ALS 患者 6 名に空腹時に経皮内視鏡的胃瘻（以下，PEG）チューブを介して本剤を単回投与した場合の PK を評価した．MT-1186 内用懸濁液の投与前と投与後にそれぞれ 30 mL の水を PEG チューブに注入した．エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-44 に示す．薬物濃度測定用尿試料を同意を得た被験者 1 名から採取した．投与 8 時間後までのエダラボン未変化体，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，0.534%，3.24%，63.7%であった．PEG チューブを介して本剤を投与した ALS 患者において，エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中の PK は，日本人健康被験者や，本剤を経口投与された ALS 患者と差がなかった．PK 結果の試験間比較を 2.7.2.3.3.3 に記載する．

表 2.7.2.2-44　エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ

分析物	統計値	t_{max} [a)] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
エダラボン	Mean	0.29	2163	2310	4.47
	S.D.	0.25, 0.50	902.2	954	0.45
硫酸抱合体	Mean	0.50	7710	28500	3.96
	S.D.	0.47, 1.00	1164	11600	0.44
グルクロン酸抱合体	Mean	0.50	2974	7700	3.38
	S.D.	0.47, 1.00	849.5	2640	0.27

a)　中央値及び範囲.
出典：MT-1186-J05 CSR Table 11-2，Table 11-3，及び Table 11-4

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　吸収，分布，代謝，排泄の概要

2.7.2.3.1.1　吸収

表 2.7.2.2-8 に示すように，エダラボンは *in vitro* で高い膜透過性を示し（Caco-2 細胞単層を用いて評価），排出トランスポーターである P-gp や BCRP の寄与は小さいと考えられる．また，3.2.P.2.1 及び 3.2.P.5.6 に示すとおり，エダラボンは高い溶解性を示す．このような所見に基づき，経口投与したエダラボンの吸収が，溶解性や透過性によって制限されることはないと予想される．硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体はエダラボンに比べて膜透過性が低く，硫酸抱合体は BCRP の基質である（2.7.2.2.1.11）.

これらの結果は臨床試験の結果と一致する．臨床試験において，エダラボンは経口投与後，速やかに吸収され，t_{max} は用量にかかわらず 1 時間未満である．エダラボン 105 mg の経口投与を 60 mg の静脈内投与と比較した場合，エダラボンの吸収率は 77%以上である（詳細は 2.7.2.2 に記載）.

2.7.2.3.1.2　分布

エダラボンのヒト血清たん白結合率は高く（91%～92%），硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体のたん白結合率はそれぞれ 99%及び 36%～39%であった（2.6.4.4.1）.

MT-1186-J03 試験で，エダラボン 60 mg を 1 時間かけて投与した場合の定常状態における分布容積（V_{ss}）及び末端消失相分布容積（Vz）はそれぞれ 63.1 L 及び 418 L であった．V_{ss} は細胞外液量（体重 70 kg のヒトで 18.2 L）[9)]を超えており，エダラボンが組織内に分布することを示唆している．エダラボンの静脈内投与でこれまでの試験で示された V_{ss} の平均値は約 0.93 L/kg であった｛初回申請（AIS）ト―7｝.

2.7.2.3.1.3　代謝

これまでに実施されたすべての試験において，血漿中及び尿中からは，エダラボンの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が主な代謝物として検出された．エダラボンからグルクロン酸抱合体への代謝には，肝臓，腎臓及びそのほかの器官での複数の UGT 分子種（UGT1A1，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B7 及び UGT2B17）が関与するのに対し，硫酸抱合体はスルホトランスフェラーゼによって生成されると推定される（2.7.2.2.1.1 及び 2.7.2.2.1.2）．ヒト血漿中では硫酸抱合体が主代謝物であり，エダラボン未変化体より硫酸抱合体の濃度が高い．エダラボン 60 mg の 1 時間の静脈内投与に対して，エダラボン 105 mg の経口投与では，硫酸抱合体の AUC が約 30%高く，グルクロン酸抱合体の AUC が 70%高い（2.7.2.2.2.3）．

2.7.2.3.1.4　排泄

臨床試験では，105 mg の経口投与又は 60 mg の静脈内投与後 48 時間までにエダラボンとその代謝物は投与量の約 70%～90%が尿中に排泄され，その主な成分はグルクロン酸抱合体である（投与量の約 60%～80%）．臨床用量の約 5%～10%が硫酸抱合体として尿中に排泄される．投与量の 1%未満がエダラボン未変化体として尿中に排泄される（表 2.7.2.2-36）．*In vitro* 試験により，硫酸抱合体はヒトの腎臓で加水分解されてエダラボン未変化体に戻り，その後グルクロン酸抱合体に変換されて尿中に排泄されることが示されている（2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.1.3）．年齢，性別や人種は，エダラボンの PK に影響を及ぼす可能性がある内因子として特定されていないことから，エダラボン及び 2 つの抱合体代謝物の排泄に有意な影響を及ぼさないと考えられる（2.7.2.3.3.7）．

2.7.2.3.2　*In vitro* 薬物代謝試験及び薬物間相互作用試験の臨床的意義

2.7.2.3.2.1　*In vitro* 代謝試験及び薬物間相互作用試験の要約

エダラボン／薬物間相互作用の可能性に関する詳細な説明を 2.7.2.2.1 に記載する．

エダラボンとその代謝物による CYP 及び UGT に対する *in vitro* での阻害又は誘導の要約を表 2.7.2.3-1 に示し，2.7.2.2.1.5 から 2.7.2.2.1.7 に詳しく記載する．エダラボンは CYP1A2 に対して誘導作用を示し，E_{max} は 10.6～82.1 μmol/L，EC_{50} は 26.2～67.6 μmol/L であった．CYP3A4 及び CYP2B6 に対しては，100 μmol/L の評価濃度で弱い誘導作用を認めた．しかし，CYP 誘導の対照データから同定した *in vitro-in vivo* 換算係数である推定 d 値を用いた MSPK モデルでは，CYP1A2 の AUCR は 0.8 を上回った．したがって，臨床における DDI リスクは低いと予測される．CYP3A4 及び CYP2B6 に対しては，極めて高い濃度でわずかな誘導しか認められなかったことから，申請する臨床用量で肝臓での酵素誘導が生じる可能性は低い．CYP3A4 はヒトの肝臓だけでなく，小腸にも発現しており，経口投与では全身循環に到達する前の腸管管腔でのエダラボン曝露が高くなることが予想されるが，100 μmol/L を超える十分に高い濃度のエ

ダラボンで *in vitro* DDI 試験を実施することができなかった．このため，CYP3A4 の誘導を評価する目的で臨床 DDI 試験を実施した．CYP2C9 の DI に関するエダラボンの K_i 値（92.9 μmol/L）は，エダラボン 105 mg を経口投与したときの非結合型 C_{max}（0.80 μmol/L）の約 120 倍であった（2.7.2.2.2.3）．このことから，臨床でエダラボンが CYP2C9 を阻害する可能性は低いと考えられた．ヒト肝ミクロソームで，エダラボン，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は，UGT1A1 又は UGT2B7 の代謝活性を阻害しなかった．

表 2.7.2.3-1　エダラボンとその代謝物の *in vitro* での CYP 及び UGT の阻害及び誘導の要約

CYP 又は UGT	エダラボン			硫酸抱合体			グルクロン酸抱合体		
	DI	TDI	誘導	DI	TDI	誘導	DI	TDI	誘導
	IC_{50} (μmol/L)		最大倍数 [濃度 (μmol/L)]	IC_{50} (μmol/L)		最大倍数 [濃度 (μmol/L)]	IC_{50} (μmol/L)		最大倍数 [濃度 (μmol/L)]
CYP1A2	>100	>100	28.9 [100]	>100	>100	18.9 [100] [d)]	>100	>100	誘導なし
CYP2B6	>100	>100	3.47 [100]	>100	>100	2.95 [300] [d)]	>100	>100	誘導なし
CYP2C8	>100	>100	--	>100	>100	--	>100	>100	--
CYP2C9	84.5	44.8	--	>100	>100	--	>100	>100	--
	(92.9)[a)]	(215)[b)]							
	--	(0.0111)[c)]							
CYP2C19	>100	>100	--	>100	>100	--	>100	>100	--
CYP2D6	>100	>100	--	>100	>100	--	>100	>100	--
CYP3A4	>100	>100	4.29 [100]	>100	>100	4.77 [100] [d)]	>100	>100	誘導なし
UGT1A1	>100	--	--	>100	--	--	>100	--	--
UGT2B7	>100	--	--	>100	--	--	>100	--	--

--：評価不要．

a)　K_i 値（μmol/L）．

b)　K_I 値（μmol/L）．

c)　k_{inact} 値（min^{-1}）．

d)　*In vitro* 反応条件において，硫酸抱合体が酵素非依存的に加水分解されて，未変化体であるエダラボンになり，この条件でエダラボン未変化体が影響すると考えられることが確認されている．

出典：[redacted]7573[redacted]，[redacted]0749 及び[redacted]0649.

探索的な検討からエダラボンは OAT1 及び OAT3 の基質であることが示された．一方，硫酸抱合体は OAT1, OAT3，及び BCRP の基質であり，グルクロン酸抱合体は MRP4 の基質であることが示された．

表 2.7.2.3-2　エダラボンとその代謝物の *in vitro* 輸送の要約

トランスポーター	エダラボン	硫酸抱合体	グルクロン酸抱合体
P-gp	NC [a)]	NC	NC
BCRP	NC [a)]	基質	非基質
MRP4	NC	非基質	基質
OATP1B1	非基質	NC	NC
OATP1B3	非基質	NC	NC
OCT2	NC	NC	NC
OAT1	基質	基質	非基質
OAT3	基質	基質	非基質
MATE1	NC	NC	NC
MATE2-K	NC	NC	NC

a)　イヌに経口投与及び静脈内ボーラス投与した場合のエダラボンとそのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の総 AUC の比較から，エダラボンの消化管吸収率（Fa）が 93.2%と高いことが示されている（[redacted]018 試験，表 2.6.4.3-1）．排泄試験に基づき，MT-1186-J03 試験におけるエダラボンのヒト Fa は，77%以上である（2.7.2.3.1.1）．Caco-2 単層膜細胞におけるエダラボン透過性は十分に高い（表 2.7.2.2-8）ことから，ヒトにおけるエダラボンの経口吸収率は高いと予測され，消化管での P-gp 及び BCRP の寄与は低いと考えられる．

出典：[redacted]8005，[redacted]5141，[redacted]8052，[redacted]8064，及び[redacted]1772[redacted]．

エダラボンとその代謝物の *in vitro* トランスポーター阻害については 2.7.2.2.1.9 の表 2.7.2.2-13 に要約する．DDI に関するガイドライン（「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］及び FDA の DDI ガイダンス [7)]）に準拠し，エダラボン 105 mg を経口投与したときの I_{gut}/IC_{50} 比を求めたところ 20 であった．これはエダラボンによる BCRP 阻害が臨床的に影響を及ぼす可能性を示していた．エダラボンの OAT3 に対する IC_{50}（72.3 µmol/L）は，エダラボンの非結合型 C_{max}（0.80 µmol/L）の約 90 倍に相当した．硫酸抱合体の OAT1（13.6 µmol/L）及び OAT3（2.74 µmol/L）に対する IC_{50} は，エダラボン 105 mg 経口投与時の硫酸抱合体の非結合型 C_{max}（0.29 µmol/L）のそれぞれ約 47 倍及び 9.4 倍であった．したがって，エダラボンによる OAT3 の阻害，硫酸抱合体による OAT1 の阻害が，臨床で DDI を生じるリスクは低いと考えられた．しかし，硫酸抱合体による OAT3 阻害は臨床的に影響を及ぼす可能性が示唆された．そこで臨床薬物間相互作用試験（2.7.2.2.2.2.1）を実施して，OAT3 基質であるフロセミドの PK に対するエダラボンの阻害作用を評価した．また，エダラボンが BCRP 基質の全身クリアランスを変化させる可能性は低いものの，トランスポーターは腸内にも存在し，初回通過クリアランスに影響を及ぼす可能性があることから，MT-1186-J02 試験において BCRP 基質の PK に及ぼすエダラボンの影響を検討した．

2.7.2.3.2.2　*In vivo* 臨床薬物間相互作用試験の要約

MT-1186 内用懸濁液 120 mg を経口投与し，シルデナフィル（CYP3A4 の基質），ロスバスタ

チン（BCRP の基質）及びフロセミド（OAT3 の基質）の PK に及ぼす影響を MT-1186-J02 試験で検討した（2.7.2.2.2.2）．各基質を単独で投与したとき，及びエダラボンと併用したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比に対する 90% CI は, 事前に規定した同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった．このため，エダラボンは各基質の PK に有意な影響を及ぼさないと判断した．

2.7.2.3.3　薬物動態

2.7.2.3.3.1　単回及び反復経口投与時の薬物動態

MT-1186-J01 試験は, 健康成人男性を対象とした第 I 相単回及び反復漸増投与試験であった．MT-1186-J01 試験（2.7.2.2.2.1.1）の結果は，エダラボンの溶液又は懸濁液 30～300 mg の経口投与後の速やかな吸収を示している．用量の増加とともにエダラボンの溶液又は懸濁液 30～300 mg はよく吸収され, t_{max} は 0.29～0.75 時間であった. エダラボン未変化体の C_{max} 及び AUC は，30～300 mg の用量範囲で用量比以上に増加した．エダラボンの懸濁液 120 mg を経口投与した場合，見かけの末端消失半減期は 5.13 時間であった．算出された末端消失相の半減期から予想されるとおり，1 日 1 回の反復投与による蓄積はほとんどなかった．経口投与による主代謝物は，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった．

MT-1186-J03 試験で，エダラボン 105 mg を含有する本剤の単回経口投与と既承認薬であるエダラボン 60 mg の静注剤の単回静脈内投与によるエダラボン未変化体及び主要抱合体代謝物の曝露量を評価した. 本剤を単回経口投与したとき, 0.44 時間後に C_{max} 1656 ng/mL に達し，$AUC_{0-\infty}$ は 1762 ng·h/mL，平均半減期は 9.75 時間であった．経口投与と静脈内投与の $AUC_{0-\infty}$ を比較して求めたエダラボンの経口バイオアベイラビリティの平均値は 57.3%であった．経口投与後及び静脈内投与後の代謝物は，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった．105 mg を経口投与したときの両抱合体の濃度はいずれも，60 mg/60 分で静脈内投与したときより高かったが，曝露量（AUC）の差は 2 倍以内であった（表 2.7.2.2-34 及び表 2.7.2.2-35）．経口投与時と静脈内投与時で，代謝プロファイルに差がなかった．エダラボン未変化体及びその代謝物の尿中排泄率は，経口投与と静脈内投与間で同程度であったことから，消失経路に違いがないことを示している．

2.7.2.3.3.2　ラジカット静注剤との生物学的同等性

エダラボンの静脈内投与時の用量に対する生物学的同等性が得られる MT-1186 内用懸濁液のエダラボンの用量を，MT-1186-J01 試験，MT-1186-J02 試験及び MCI-186-J25 試験で得た経口投与及び静脈内投与による PK データ（用量範囲 : 30～300 mg）を用いた 4 パラメータロジスティックモデルにより推定した．MCI-186-J25 試験において，エダラボンを 60 mg/60 分で静脈内投与した時の C_{max} は 1195 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$ は 1738 ng·h/mL であった．図 2.7.2.3－1 に示すように， 105 mg のエダラボンを含む本剤が，エダラボン 60 mg/60 分で静脈内投与した場合

（承認用量）と同等の AUC を示す投与量であると推定した．この場合，本剤の投与による C_{max} は，既承認薬の 60 mg/60 分静脈内投与よりわずかに高くなると推定された．

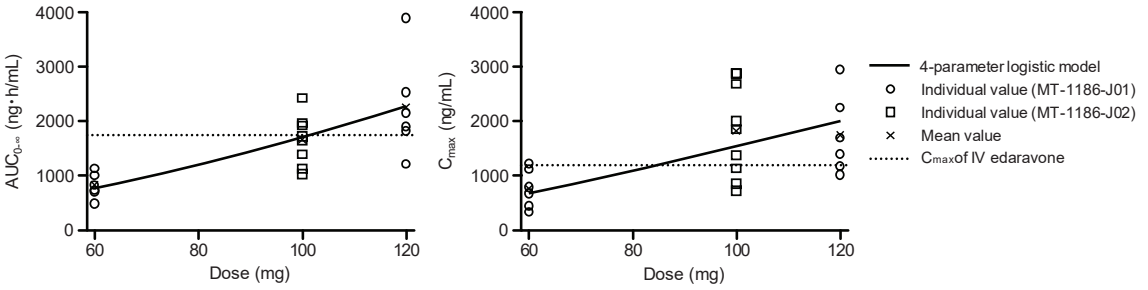


図 2.7.2.3－1　MT-1186-J01 試験及び MT-1186-J02 試験の薬物動態データに適合した 4 パラメータロジスティックモデルを用いた MT-1186-J03 試験の用量の推定

出典：MT-1186-J01 CSR Listing 16.2.6.5，MT-1186-J02 CSR Listing 16.2.6.20，MCI-186-J25 CSR Table 11-3 に基づく算出

臨床での使用に向けて，60 mg/60 分の静脈内投与と同等の曝露量を得られる経口用量を検証するために，日本人健康被験者 42 名を対象に MT-1186-J03 試験を実施した（2.7.2.2.2.3）．エダラボン 105 mg を含有する本剤を経口投与したときと既承認薬を 60 mg/60 分で静脈内投与したときの PK を比較した．本剤の経口投与時の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は，既承認薬の 60 mg/60 分静脈内投与時と同等であった｛それぞれの LS 幾何平均値の比（90% CI）：0.974（0.914, 1.038）及び 0.977（0.917，1.041）｝．60 mg/60 分の静脈内投与と比較した本剤の経口投与時の C_{max} の LS 幾何平均値の比及びその 90%CI の下限は生物学的同等性範囲内であったが，90%CI の上限値は計画時の想定どおり 1.25 を上回っていた｛LS 幾何平均値の比（90% CI）：1.217（1.090, 1.359）｝．本剤 105 mg の経口投与による硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度はいずれも，既承認薬の静脈内投与時より高かったが，血漿中曝露量（AUC）は 2 倍以内であった．抱合体代謝物は，初回通過効果のため静脈内投与時より経口投与時の方が血漿中濃度が高くなった．これら代謝物は薬理活性を持たず，非臨床毒性試験での無毒性量（NOAEL）での曝露量に照らして十分な安全域があるため（2.6.6.9.4），このような曝露量の差が臨床に影響を及ぼす可能性は低い．

2.7.2.3.3.3　ALS 患者における経口投与及び PEG チューブを介した投与後の薬物動態

MT-1186-J04 試験及び MT-1186-J05 試験で，ALS 患者を対象として，経口投与したエダラボンの PK と PEG チューブを介したエダラボンの PK を評価した．結果の詳細は 2.7.2.2.3 に記載する．ALS 患者に本剤を経口投与又は PEG チューブを介して投与した時のエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中 PK プロファイルを MT-1186-J03 試験の健康被験者（n=42）と比較した（2.7.2.2.2.3）．PEG を造設した ALS 患者と造設していない ALS 患者との間に，エダラボン未変化体の血漿中濃度推移並びに C_{max} 及び AUC に差はな

く, 健康被験者との差もなかった (表 2.7.2.3-3, 表 2.7.2.3-4, 図 2.7.2.3－2). また, MT-1186-A01 試験では，本剤を投与した ALS 患者の血漿中濃度を血漿スパースサンプリングにより検討した．ほぼすべての血漿試料のエダラボン未変化体濃度が，MT-1186-J03 試験の健康被験者や, MT-1186-J04 試験の ALS 患者と同等であった（図 2.7.2.3－3）．これらの試験は被験者数及び検体採取時点が限られていたが, ALS 患者の本剤投与時のエダラボン未変化体の PK は健康被験者と差がないことを示しており, 健康被験者を対象に実施した臨床薬理評価の妥当性が確認された．また，ALS の進行に伴い栄養学的，医学的必要性から PEG チューブの留置が必要となった場合でも，用量調節を要することなく本剤を PEG チューブを介して投与できることを示唆している．

表 2.7.2.3-3　MT-1186 内用懸濁液を経口又は胃瘻経由投与後のエダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（MT-1186-J03 試験，MT-1186-J04 試験及び MT-1186-J05 試験）

試験	対象集団	投与量 (mg)	統計値	t_{max} [a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
J03 (n=42)	健康被験者	105	Mean	0.50	1656	1762	9.75
			S.D.	0.25, 0.75	734	540	8.47
J04 (n=9)	ALS 患者	105	Mean	0.25	1903	1736	6.11
			S.D.	0.08, 0.50	979	811	1.17
J05 (n=6)	PEG を造設した ALS 患者	105	Mean	0.29	2163	2310	4.47
			S.D.	0.25, 0.50	902	954	0.45

a)　中央値及び範囲.
出典：MT-1186-J03 CSR Table 14.4.2，MT-1186-J04 CSR Table 11-2，及び MT-1186-J05 CSR Table 11-2

表 2.7.2.3-4　MT-1186 内用懸濁液を経口又は胃瘻経由投与後のエダラボン未変化体の体重 70 kg で規格化した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（MT-1186-J03，MT-1186-J04 及び MT-1186-J05 試験）

試験	対象集団	投与量 (mg)	統計値	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
J03 (n=42)	健康被験者	105	Mean	1463	1551
			SD	591	387
J04 (n=9)	ALS 患者	105	Mean	1607	1461
			SD	693	497
J05 (n=6)	PEG を造設した ALS 患者	105	Mean	1554	1643
			SD	593	522

出典：MT-1186-J03 CSR Listing 16.2.3 及び Listing 16.2.6.2.1，MT-1186-J04 CSR Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.6.2，MT-1186-J05 CSR Listing 16.2.4.1 及び 16.2.6.2 に基づく算出

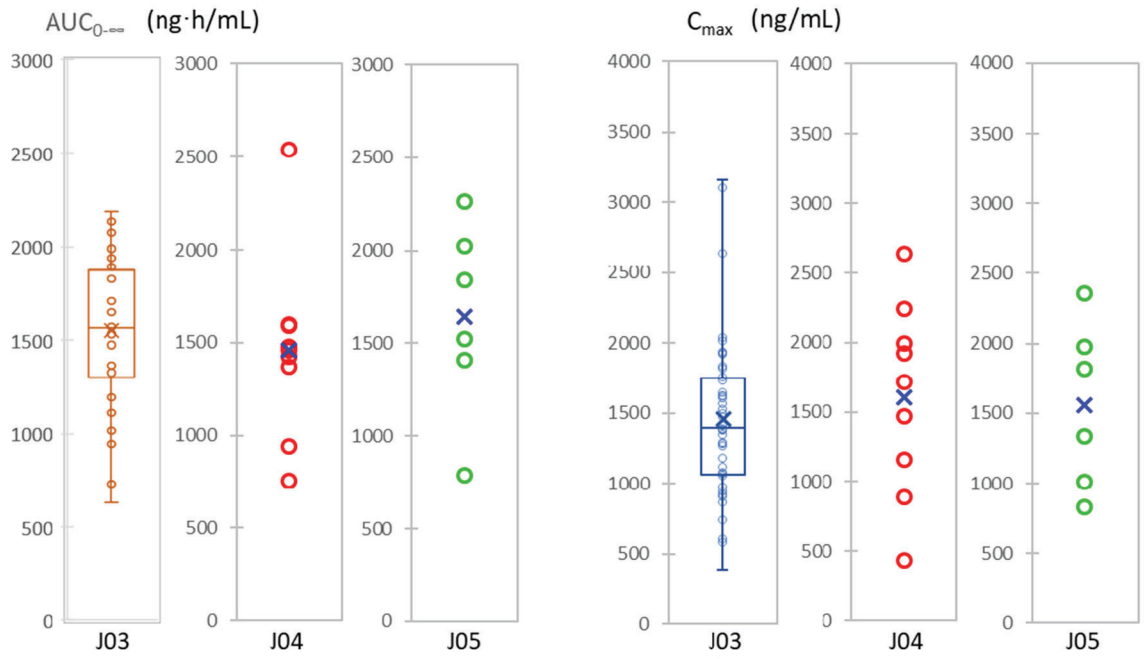


図 2.7.2.3－2　MT-1186 内用懸濁液を経口又は胃瘻経由投与時における体重補正済みのエダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の箱ひげ図及び個別値のプロット（MT-1186-J03 試験，MT-1186-J04 試験，MT-1186-J05 試験）

Q1：第 1 四分位数，Q2：中央値，Q3：第 3 四分位数，ひげの端は全データの最小値及び最大値に対応，×：平均値，○：個別値

出典：MT-1186-J03 CSR Listing 16.2.3 及び Listing 16.2.6.2.1，MT-1186-J04 CSR Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.6.2，MT-1186-J05 CSR Listing 16.2.4.1 及び 16.2.6.2 に基づく算出

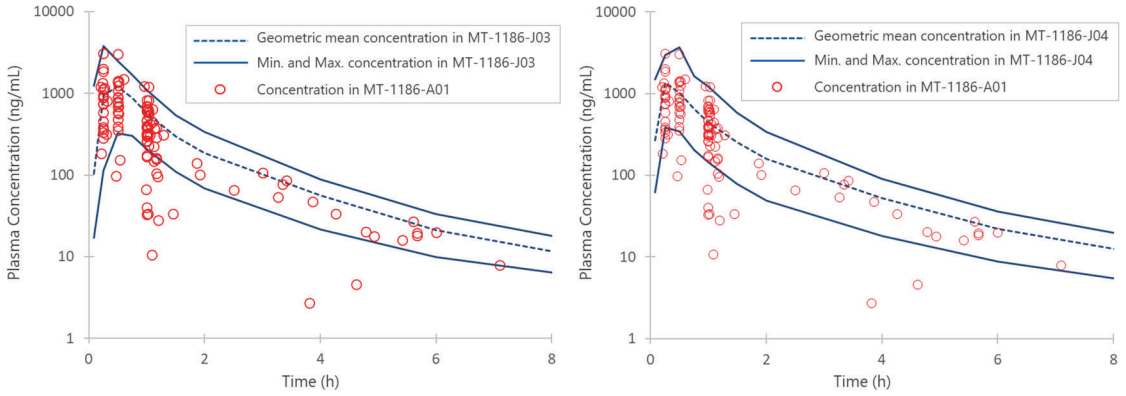


図 2.7.2.3－3　MT-1186-A01 試験で MT-1186 内用懸濁液を投与した ALS 患者から得たスパースサンプリング法によるエダラボン未変化体の血漿中濃度推移と MT-1186-J03 試験及び MT-1186-J04 試験のエダラボン未変化体の血漿中濃度推移との重ね合わせ図

出典：MT-1186-J03 CSR Listing 16.2.6.1，MT-1186-J04 CSR Listing 16.2.6.1 及び MT-1186-A01 CSR Listing 16.2.16.1 に基づく

2.7.2.3.3.4　PEG チューブを介した投与

MT-1186-Z-101 試験は健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験で，PEG チューブを介してエダラボンを投与した場合の PK プロファイルを検討した（2.7.2.2.2.5）．同一被験者に PEG チューブからの投与のモデルとして本剤を経鼻胃管を介して胃内投与したときと経口投与したときの PK プロファイル比較した．MT-1186-J03 試験（2.7.2.2.2.3），MT-1186-J04 試験（2.7.2.2.3.1）及び MT-1186-J05 試験（2.7.2.2.3.2）の異なる被験者から得た PK プロファイルの比較（2.7.2.3.3.3）と一致して，経鼻胃管を介した胃内投与時のエダラボン未変化体の PK プロファイルは経口投与時と差がなかった．本結果より，本剤は PEG チューブを介して投与することができ，その際に用量調節の必要はないと考える．

2.7.2.3.3.5　母集団薬物動態解析

添付資料：5.3.3.5—1（試験番号：002644）評価資料
添付資料：5.3.3.5—2（試験番号：002525）参考資料
添付資料：5.3.3.5—3（試験番号：202525）参考資料

[redacted], 複数の試験から得られた血漿中エダラボン未変化体濃度を併合し，非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析より，エダラボンの静脈内投与後のエダラボン未変化体の PK 及びエダラボン未変化体の PK に及ぼす内因性要因を検討した（5.3.3.5—2，5.3.3.5—3）．

本申請では，更に，エダラボンの溶液又は懸濁液の経口投与時のデータと，一部は申請時の臨床データパッケージに含まれないエダラボンの静脈内投与時のデータを併合して非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析を実施し，エダラボン未変化体の PK を評価した（5.3.3.5—1）．

2.7.2.3.3.5.1　解析に用いたデータ

母集団薬物動態解析には，エダラボンを経口投与及び静脈内投与した臨床試験から得られた結果を用いた（表 2.7.2.3-5）．なお，エダラボンの溶液又は懸濁液の経口投与時のデータは絶食条件下で投与されたもののみを用いた．解析では，415 名の被験者からなる計 7534 の血漿中エダラボン未変化体濃度を用いた．

表 2.7.2.3-5　母集団薬物動態解析に用いた臨床試験

試験番号	対象	用法・用量	被験者数
MCI-186-01 [a, b]	健康成人（日本人）	0.2, 0.5, 1.0 及び 1.5 mg/kg を 40 分間 2.0 mg/kg を 3 時間で単回点滴静脈投与 1.0 mg/kg を 40 分間かけて反復点滴静脈投与（7 日間）	30 名（実薬投与被験者のみ）
MCI-186-10 [a, b]	健康成人，健康高齢者（日本人）	0.5 mg/kg を 30 分間で 1 日 2 回反復点滴静脈投与（2 日間）	10 名（実薬投与被験者のみ）
MCI-186-14 [a, b]	健康成人（日本人）	120 mg/kg を持続点滴静脈投与（2 日間）	7 名
MCI-186-E01 [a, b]	健康成人（白人）	0.6 及び 1.8 mg/kg を 6 時間で単回点滴静脈投与	10 名（実薬投与被験者のみ）
MCI-186-E02 [a, b]	健康成人（白人）	0.05, 0.1 又は 0.2 mg/kg を 3 分間で点滴静脈投与後にそれぞれ 0.125, 0.25 又は 0.5 mg/kg を 23.95 時間で点滴静脈投与	29 名（実薬投与被験者のみ）
MCI-186-J22 [b]	健康成人，軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者	30 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	22 名
MCI-186-J23 [b]	健康成人，軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者	30 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	22 名
MCI-186-E05	健康成人，重度肝機能障害患者（白人）	30 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	12 名
MCI-186-J24 [b]	健康成人	30 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	3 名
MCI-186-J25 [b]	健康成人（日本人）	60 及び 300 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	27 名
MT-1186-J01	健康成人（日本人及び白人）	30, 60, 120, 200, 300 mg を単回経口投与（高脂肪食摂取後 30 分投与を除く） 120 及び 200 mg を反復経口投与（5 日間）	54 名（実薬投与被検者のみ）
MT-1186-J02	健康成人（日本人及び白人）	100 mg を単回経口投与（高脂肪食摂取後 4 時間投与を除く） 120 mg を反復経口投与（5 又は 8 日間）	83 名
MT-1186-J03	健康成人（日本人）	60 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与 105 mg を単回経口投与	42 名
MT-1186-J04	ALS 患者（日本人）	105 mg を単回経口投与	9 名
MT-1186-J06	健康成人（日本人）	105 mg を単回経口投与（高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 2 及び 4 時間，軽食摂取後 2 時間投与を除く）	16 名

試験番号	対象	用法・用量	被験者数
MT-1186-A01	ALS 患者（日本人及び白人）	105 mg を 14 日間反復経口投与し，14 日間の休薬期間の後，14 日間の投与期間の中で 10 日間反復経口投与し 14 日間の休薬期間のサイクルを繰り返す（空腹時に投与され，PK は原則反復投与初日に評価）	39 名

a) エダラボンの静脈内投与時の臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析で対象とした試験（試験番号 002525[redacted]）
b) 新たに得られたエダラボンの静脈内投与時の臨床試験成績を追加して実施した母集団薬物動態解析で対象とした試験（試験番号 202525[redacted]）

2.7.2.3.3.5.2　静脈内投与時の臨床試験データに基づく母集団薬物動態解析の概要

エダラボンを静脈内投与した臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析では，飽和消失過程を組み込んだ 3−コンパートメントモデルを用いた．推定する PK パラメータは V_1（中央コンパートメントの分布容積），V_2（第 1 末梢コンパートメントの分布容積），V_3（第 2 末梢コンパートメントの分布容積），V_{mm}（最大消失速度の中点），V_{mmf}（V_{mm} の変動率），Hill 係数，A_{50}（V_{mm} の 50%に達する薬物量），Q_2（第 1 末梢コンパートメントへの分布クリアランス）及び Q_3（第 2 末梢コンパートメントへの分布クリアランス）とした．構築された最終モデルから推定された PK パラメータを表 2.7.2.3-6 に示した．その結果，体重及び中等度の腎機能障害がエダラボン未変化体の V_1 のパラメータに対する有意な共変量，体重がエダラボン未変化体の V_3 のパラメータに対する有意な共変量，人種（日本人／非日本人）が V_{mm} のパラメータに対する有意な共変量としてモデルに組み入れられた．

また，最終モデルを用いた日本人及び非日本人でのそれぞれ 1000 例の仮想 ALS 患者での血漿中濃度シミュレーション結果を図 2.7.2.3−4 に示した．シミュレーションではそれぞれの人種の ALS 患者での標準的な体重（日本人で平均 58.2 kg，非日本人で平均 77.1 kg）を想定し，正常腎機能及び軽度腎機能障害での予測されたエダラボン未変化体の血漿中濃度推移を示した．その結果，日本人と非日本人の ALS 患者で腎機能が同等の場合，モデルが予測したエダラボン未変化体の血漿中濃度推移について日本人と非日本人の間で認められた差はわずかであった．

表 2.7.2.3-6　静脈内投与時の臨床試験データに基づく母集団薬物動態解析の最終モデルでのパラメータ推定値の要約

Parameter	Final Parameter Estimate		Magnitude of IIV	
	Population Mean	%RSE	Final Estimate	%RSE
V_1: Central Volume (L)	15.8	2.22	17.3 %CV	20.4
V_1: Exponent of Weight Effect	0.755	18.7		
V_1: Proportional Shift for Moderate Renal Impairment	-0.266	37.4		
Q_2: First Distribution Clearance (L/h)	2.51	3.66	NE	NA
V_2: First Peripheral Volume (L)	18.3	5.99	37.4 %CV	16.0
Q_3: Second Distribution Clearance (L/h)	18.8	2.24	NE	NA
V_3: Second Peripheral Volume (L)	17.7	3.58	25.7 %CV	15.1

Parameter	Final Parameter Estimate		Magnitude of IIV	
	Population Mean	%RSE	Final Estimate	%RSE
V_3: Exponent of Weight Effect	0.833	20.2		
A_{50}: Amount to Achieve 50% of V_{mm} (mg)	32.9	3.79	NE	NA
V_{mm}: Midpoint Maximum Elimination Rate (mg/h)	153	2.47	19.1 %CV	16.3
V_{mm}: Proportional Shift in Non-Japanese	-0.180	26.0		
V_{mmf} : Fractional Amplitude of V_{mm} (unitless)	0.130	9.30	NE	NA
HILL: Hill Coefficient (unitless)	1.15	0.747	NE	NA
cov(IIV in V_3, IIV in V_2) [a]	0.0734	18.0	NA	NA
RV for Study MCI-186-01, 14, E02, J22, J23, J24 (log units)	0.0208	2.67	0.144 SD	NA
RV for Study MCI-186-10 (log units)	0.0611	8.40	0.247 SD	NA
RV for Study MCI-186-E01 (log units)	0.0676	8.36	0.260 SD	NA
RV for Study MCI-186-J25 (log units)	0.0282	4.34	0.168 SD	NA
Minimum Value of the Objective Function = -5845.225				

Abbreviations: %CV, coefficient of variation expressed as a percent; %RSE, relative standard error expressed as percent; IIV, interindividual variability; RV, residual variability; SD, standard deviation; NA, not applicable; NE, not estimated.
[a] The calculated correlation coefficient (r) associated with cov(IIV in V_3, IIV in V_2) was 0.764 with $r^2 = 0.583$.
出典：202525 Final Data Brief Table 8.

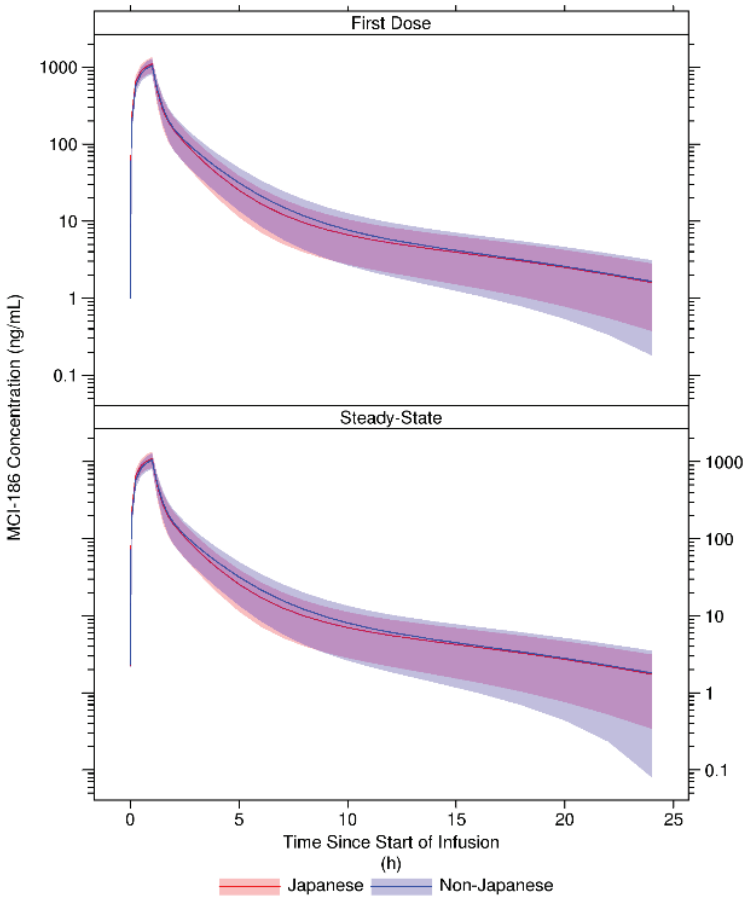


図 2.7.2.3－4　投与日及び人種ごとに示した正常腎機能及び軽度腎機能障害の仮想 ALS 患者のシミュレーションにより求めたエダラボン未変化体の血漿中濃度推移（60 mg を 1 時間かけて投与；平均値±S.D.）

出典：202525 Final Data Brief Figure 22.

2.7.2.3.3.5.3　経口投与時の薬物動態を評価した母集団薬物動態解析の概要

経口投与時のエダラボン未変化体の PK を評価した母集団薬物動態解析では, 2.7.2.3.3.5.2 で述べた静脈内投与時のデータを用いた母集団薬物動態モデルを経口投与時の PK も評価できるように拡張することでエダラボン未変化体の PK を評価した.

解析では, 1 次吸収過程及び飽和消失過程を伴う 3-コンパートメントモデル(図 2.7.2.3－5)を構造モデルとしてモデル構築を開始し, エダラボン経口投与時のデータを併合したときに構造モデルを改良する必要がないことを確認したうえで，基本モデルを決定した．次に，PK に影響を及ぼす外因性要因及び内因性要因を探索するために，体重，年齢，肝機能障害，腎機能障害，性別，人種，被験者集団（ALS 患者／健康被験者区分），製剤及び併用薬を共変量の候補とし, 影響要因を共変量として組み入れた最終モデルを構築し, PK パラメータを推定した．構造モデルの各パラメータに対して影響を評価した共変量を表 2.7.2.3-7 に示した.

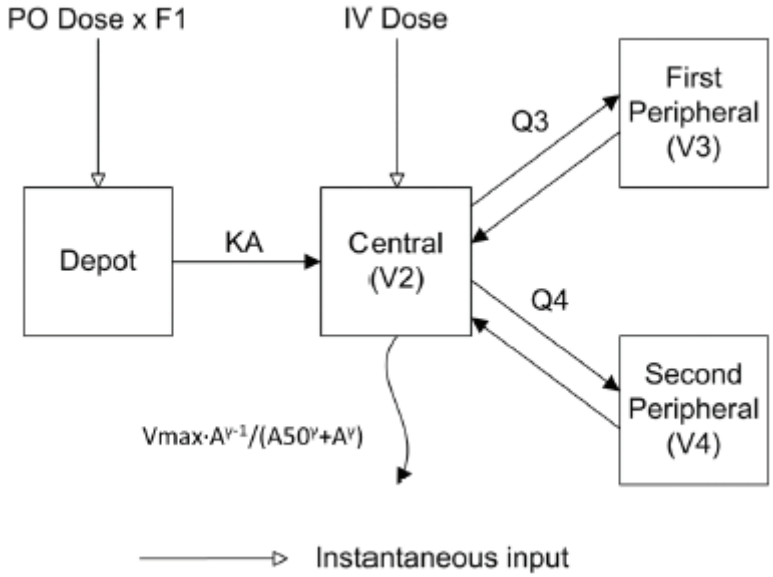


図 2.7.2.3－5　母集団薬物動態解析の構造モデル

Abbreviations: A50, edaravone amount required to achieve 50% of Vmax; F1, absolute bioavailability; IV, intravenous; KA, absorption rate constant; PO, oral; Q3, distribution clearance to the first peripheral compartment; Q4, distribution clearance to the second peripheral compartment; V2, central volume of distribution (V_2); V3, first peripheral volume of distribution (V_3); V4, second peripheral volume of distribution (V_4); Vmax, maximum velocity of elimination (as a function of time, $V_{max} = V_{mm} + V_{mm} \times V_{mmf} \times \sin(2\pi/24 \times t)$ where V_{mm} is the midpoint of V_{max}, V_{mmf} is the amplitude of V_{max}, t is continuous time); γ, hill coefficient
出典：002644 Final Technical Report Figure 2.

表 2.7.2.3-7　影響を評価した共変量

共変量	時変型共変量	薬物動態パラメータ					
		V_{mm}	V_2	V_3	V_4	KA	F1
体重		○	○	○	○		○
年齢		○	○	○	○		
肝機能障害		○	○	○	○		
腎機能障害		○	○	○	○		
性別		○	○	○	○		
人種		○	○	○	○		
ALS 患者／健康被験者区分		○	○	○	○	○	○
製剤						○	○
併用薬	○					○	○

Abbreviations: F1, absolute bioavialbility; KA, absorption rate constant; V_{mm}, midpoint maximum elimination rate; V_2, central volume of distribution; V_3, first peripheral volume of distribution; V_4, second peripheral volume of distribution.
出典：002644 Final Technical Report Table 4.

以上の検討より，エダラボンを経口投与及び静脈内投与後のエダラボン未変化体の PK を共通のモデルで記述することができた. 最終モデルには, 体重がエダラボン未変化体の V_{mm}, V_2, V_3 及び V_4 に対する有意な共変量，被験者集団（ALS 患者／健康被験者区分），製剤（キサンタンガム非含有懸濁液）及び併用薬（フロセミド）がエダラボン未変化体の F1（経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ）に対する有意な共変量として組み込まれた．また，

F1 は投与量の増大とともに非線形的に増加し，V_{mm}，V_2，V_3 及び V_4 は体重の増加とともに増加すると推定された．なお，エダラボンを静脈内投与時の臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析では有意な共変量として組み入れられた腎機能障害及び人種は，有意な共変量として組み込まれなかった．最終モデルから推定されたパラメータを表 2.7.2.3-8 に示した．

表 2.7.2.3-8　母集団薬物動態解析の最終モデルでのパラメータ推定値の要約

Parameter	Final Parameter Estimate		Magnitude of IIV	
	Population Mean	%RSE	Final Estimate	%RSE
V_2: Central Volume (L)	17.3	1.26	7.91 %CV	27.3
V_2: Exponent of (WTKG/67) for V_2	0.410	15.4		
Q_3: First Distribution Clearance (L/h)	1.56	3.11	NE	NA
V_3: First Peripheral Volume (L)	16.4	4.57	38.6 %CV	11.3
V_3: Exponent of (WTKG/67) for V_3	0.541	39.5		
Q_4: Second Distribution Clearance (L/h)	15.4	1.83	NE	NA
V_4: Second Peripheral Volume (L)	17.5	1.24	12.8 %CV	12.7
V_4: Exponent of (WTKG/67) for V_4	0.782	7.97		
A_{50}: Amount to Achieve 50% of V_{mm} (mg)	33.9 [a]	2.96	NE	NA
V_{mm}: Midpoint Maximum Elimination Rate (mg/h)	142	2.49	20.2 %CV	12.1
V_{mm}: Exponent of (WTKG/67) for V_{mm}	0.648	16.8		
V_{mmf} : Fractional Amplitude of V_{mm} (unitless)	0.0545	23.6	NE	NA
HILL: Hill Coefficient (unitless)	1.20 [a]	0.636	NE	NA
KA: Absorption Rate Constant (1/h)	2.13	4.73	53.6 %CV	16.2
F1: Intercept of Dose-Dependent Function (-)	0.0124	8.77	26.2 %CV [b]	17.2
F1: Additive Shift in F1 for Suspension Without Xanthan Gum	0.302	36.6	NE	NA
F1: Additive Shift in F1 for Furosemide	0.425	15.6		
F1: Additive Shift in F1 for ALS patient	-0.572	28.6		
cov(IIV in F1, IIV in KA)	0.202 [c]	17.2	NA	NA
RV for Study MCI-186-01, 14, E02, J22, J23, J24, E05, MT-1186 J03 IV (log units)	0.0388	1.53	0.197 SD	NA
RV for Study MCI-186-10 (log units)	0.0694	9.06	0.263 SD	NA
RV for Study MCI-186-E01 (log units)	0.0746	7.60	0.273 SD	NA
RV for Study MCI-186-J25 (log units)	0.0326	4.04	0.181 SD	NA
RV for Oral Solution Studies [d] (log units)	0.0165	14.9	0.129 SD	NA
RV for Oral Suspension Without Xanthan Gum Studies [e] (log units)	0.0914	1.80	0.302 SD	NA
RV for Oral Suspension With Xanthan Gum Studies [f] (log units)	0.220	3.02	0.469 SD	NA
RV for Oral Suspension With Xanthan Gum, Study MT-1186-A01 only (log units)	0.622	10.7	0.789 SD	NA
Minimum Value of the Objective Function = -9285.827				

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; %CV, coefficient of variation expressed as a percent; IV, intravenous; NA, not applicable; NE, not estimated; %RSE, relative standard error expressed as percent; IIV, interindividual variability; RV, residual variability; SD, standard deviation; WTKG, body weight in kg.

a The following parameter estimates were found to be highly correlated ($r^2 > 0.81$): HILL: hill coefficient (unitless), A_{50}: amount to achieve 50% of V_{mm} (mg).

b The magnitude of interindividual variability (%CV) of intercept of dose-dependent function (-) was calculated using the following equation: 100×0.256/(1+(0.0121/1-0.0121)×105)

c The calculated correlation coefficient (r) associated with cov(IIV in F1, IIV in KA) was 0.784 with $r^2 = 0.615$.

d Studies include MT-1186-J01 Cohorts S1 and S6.
e Studies include MT-1186-J01 Cohorts S2, S3-1, S5, and S7; MT-1186-J02 Cohort 1 G1 and 1 G2.
f Studies include MT-1186-J02 Cohort 2; MT-1186-J03; MT-1186-J04; MT-1186-J06.
Shrinkage estimates: 18.6% for IIV in V_{mm}, 48.0% for IIV in V_2, 24.9% for IIV in V_3, 23.2% for IIV in V_4, 8.8% for IIV in KA, and 19.4% for IIV in F1.
出典：002644 Final Technical Report Table 11.

2.7.2.3.3.5.4　最終モデルから予測される曝露量と共変量の関連性

母集団薬物動態解析の最終モデルから得られた個々の被験者のエダラボン未変化体のPKパラメータのベイズ推定値を用いて，エダラボン 60 mg を 1 時間かけて静脈内投与したとき又はエダラボン 105 mg を経口投与したときの各被験者の定常状態における血漿中エダラボン未変化体濃度の曝露量を，シミュレーションにより予測した．母集団薬物動態解析で検討した共変量がこれらの曝露量に及ぼす影響を考察するために，各共変量について特定の層を対照とした $AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の予測値の幾何平均値の比及びその 90%CI のフォレストプロットを，それぞれ図 2.7.2.3－6 及び図 2.7.2.3－7 に示した．

これらのフォレストプロットでは，共変量の各層の 90%CI の上限が 0.8 未満又は下限が 1.2 を超える場合，曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼすものと判断した．その結果，ALS 患者の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ はそれぞれ健康被験者の 64.5%（90%CI：59.5～69.9%）及び 66.5%（90%CI：60.3～73.3%）であり，健康被験者に比して臨床的に有意な低下を示す結果が得られた．母集団薬物動態解析の最終モデルでは F1 に対して被験者集団（ALS 患者／健康被験者区分）が共変量として組み入れられたが，健康被験者の F1 は 0.57 であるのに対し，ALS 患者の F1 は 0.43 と低く推定された．この F1 の差異が，ALS 患者と健康被験者で曝露量に差が生じた一因であると考えられた．また，非日本人の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は日本人の 74.3%（90%CI：69.8～79.2%）であり日本人に比して臨床的に有意に低い結果が得られたが，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ の非日本人／日本人比の信頼区間の上限は 80%にきわめて近く，$C_{max,ss}$ について臨床的に意味のある影響はなかったことから，日本人／非日本人の曝露量の人種差はないと考えられた．更に，キサンタンガム非含有懸濁液を投与したときの $AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ はそれぞれキサンタンガム含有懸濁液投与時の 152%（90%CI：143～161%）及び 164%（90%CI：151～178%）であり，キサンタンガム含有懸濁液投与時に比して臨床的に有意な上昇を示す結果が得られた．なお，本申請における市販製品の最終製剤とした MT-1186 内用懸濁液は，キサンタンガム含有懸濁液である．

他に，フロセミドの併用も母集団薬物動態解析の最終モデルに組み入れられ，フロセミド非併用時の F1 は 0.57 に対しフロセミド併用時の F1 は 0.67 と高く推定されたが，フォレストプロットより，曝露量について臨床的に意味のある差異は認められなかった．

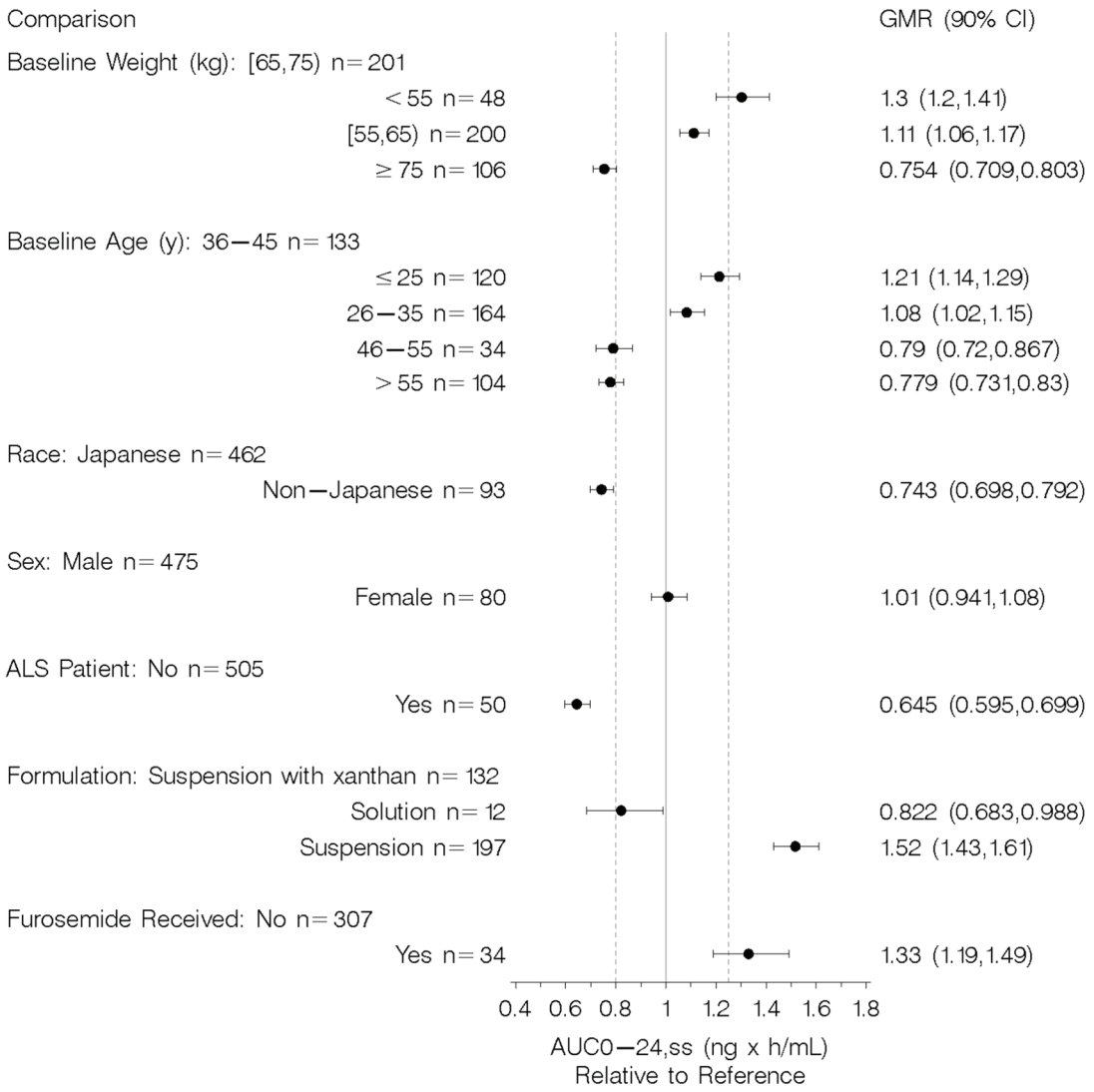


図 2.7.2.3−6　共変量が各被験者の定常状態の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に及ぼす影響を示したフォレストプロット

n is the number of subjects in each group.
[or] indicates respective endpoint is included in the interval.
(or) indicates respective endpoint is not included in the interval.
出典：002644 Final Technical Report Figure 17.

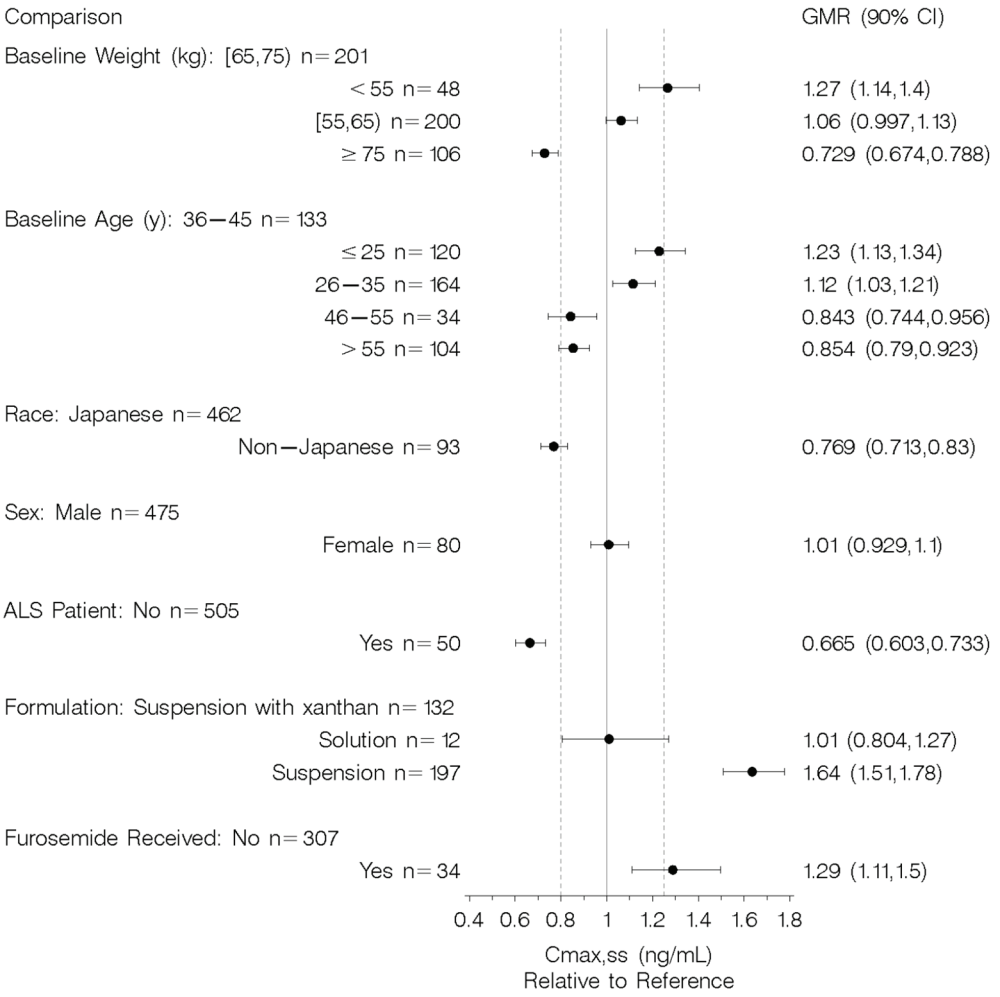


図 2.7.2.3−7　共変量が各被験者の定常状態の $C_{max,ss}$ に及ぼす影響を示したフォレストプロット

n is the number of subjects in each group.
[or] indicates respective endpoint is included in the interval.
(or) indicates respective endpoint is not included in the interval.
出典：002644 Final Technical Report Figure 17.

更に，最終モデルに組み入れられた共変量が曝露量に及ぼす影響を評価するため，1) 健康被験者にエダラボン 60 mg を 1 時間かけて静脈内投与したとき，2) 健康被験者に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を経口投与したとき，3) ALS 患者に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を経口投与したとき，4) 健康被験者に MT-1186 内用懸濁液 105 mg をフロセミドと併用して経口投与したとき，5) 健康被験者にエダラボンのキサンタンガム非含有懸濁液 105 mg を経口投与したときの 5 つの状況を設定し，それぞれの状況において低体重，中体重，高体重での被験者の曝露量をシミュレーションにより予測した．シミュレーションでは，母集団薬物動態解析の対象集団の体重分布の 5 パーセント点（53.2 kg），中央値（66.8 kg），95 パーセント点（84.7 kg）をそれぞれ低体重，中体重，高体重の値として設定した．シミュレーションにより予測された各状況での $AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を，低体重から高体重への予測値の分布が明確となるようにトルネードプロットとして図 2.7.2.3−8 に示した．定常状態での健康被験者の曝露量の予測値は，

エダラボン 60 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときと MT-1186 内用懸濁液 105 mg を経口投与したときで同様であった．ALS 患者に 105 mg を経口投与したときの曝露量は，同体重の健康被験者に同用量経口投与したときに比して低かった．

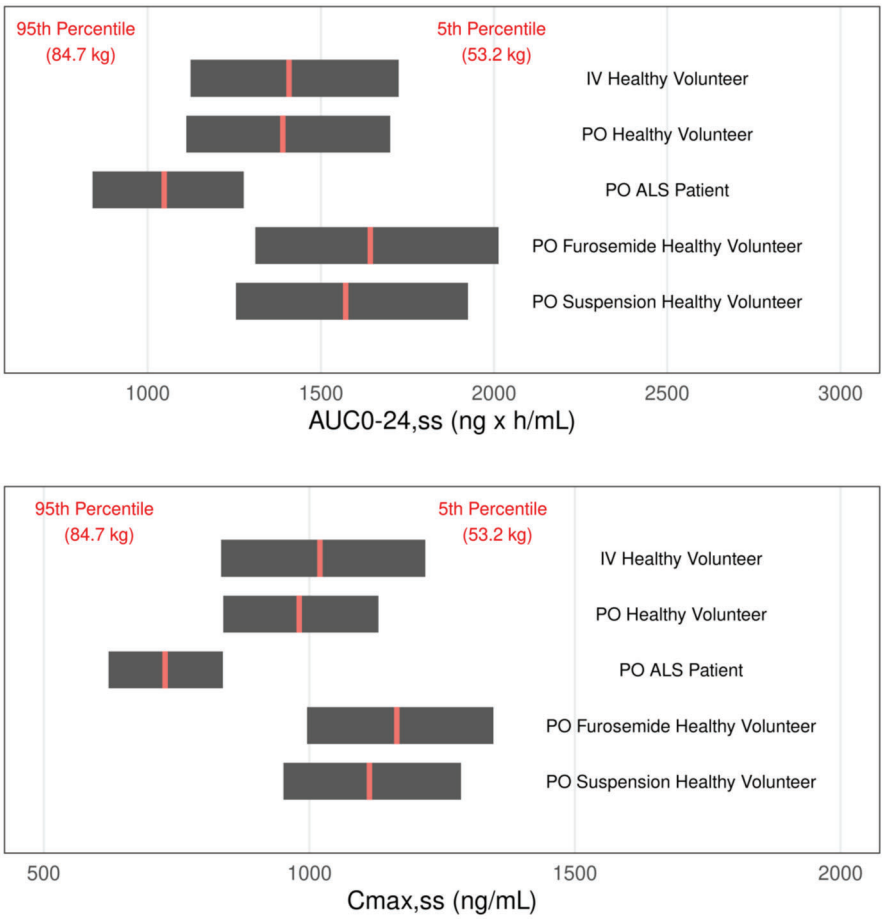


図 2.7.2.3－8　最終モデルに組み入れられた有意な共変量について体重と曝露量の関係を示したトルネードプロット

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; $AUC_{0\text{-}24}$,ss, area under the concentration versus time curve from 0 to 24 hours postdose at steady state; C_{max},ss, maximum concentration at steady state; IV, intravenous; PO, oral.

Panel 1; Simulated IV subjects are healthy volunteer, Japanese males with normal renal and hepatic function, not taking any concomitant medications, receiving a 60-mg 1-hour infusion for 14 days.

Panel 2; Simulated PO subjects are healthy volunteer, Japanese males with normal renal and hepatic function, not taking any concomitant medications, receiving oral suspension with xanthan gum at a dose of 105 mg for 14 days.

Panel 3; Simulated PO subjects are ALS patient, Japanese males with normal renal and hepatic function, not taking any concomitant medications, receiving oral suspension with xanthan gum at a dose of 105 mg for 14 days.

Panel 4; Simulated PO subjects are healthy volunteer, Japanese males with normal renal and hepatic function, taking furosemide, receiving oral suspension with xanthan gum at a dose of 105 mg for 14 days.

Panel 5; Simulated PO subjects are healthy volunteer, Japanese males with normal renal and hepatic function, not taking any concomitant medications, receiving oral suspension without xanthan gum at a dose of 105 mg for 14 days.

Red line is median body weight (66.8) subject exposure as reference.

出典：002644 Final Technical Report Figure 15 及び Figure 16.

2.7.2.3.3.5.5　ALS 患者と健康被験者の曝露量の比較

図 2.7.2.3－8 のトルネードプロットより，ALS 患者に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を経口投与したときの定常状態での曝露量，とくに $C_{max,ss}$ は，同体重の健康被験者に同用量経口投与したときに比して低い結果が得られた．一方，MT-1186-J03 試験及び MT-1186-J04 試験の結果の比較において ALS 患者と健康被験者の間でエダラボン未変化体の PK パラメータの差はなかった（2.7.2.3.3.3）．このように，ALS 患者と健康被験者の曝露量の比較において，母集団薬物動態解析による予測値を用いた場合と頻回採血した臨床試験で取得した実測値を用いた場合で，異なった結果が得られた．

この違いが生じた原因を探索的に調べるために，MT-1186-J04 試験の被験者について，母集団薬物動態解析の最終モデルから得られた個々の被験者のエダラボン未変化体の PK パラメータのベイズ推定値を用いて予測した曝露量を，MT-1186-J04 試験で得られた実測値と比較した．比較結果を表 2.7.2.3-9 に示した．曝露量，とくに C_{max} の予測値は実測値に比して大幅に低い値を示した．

表 2.7.2.3-9　ALS 患者に MT-1186 内用懸濁液を経口投与後のエダラボン未変化体の薬物動態パラメータの母集団薬物動態モデルによる予測値及び実測値（MT-1186-J04 試験）

予測値／実測値	幾何平均値	
	C_{max} (ng/mL)	AUC [a)] (ng·h/mL)
予測値 (n=9)	926.1	1343
実測値 (n=9)	1930 [b)]	1586

a)　予測値は $AUC_{0\text{-}24,ss}$，実測値は $AUC_{0\text{-}\infty}$ として示す

b)　MT-1186-J01 試験の反復投与コホートにおいて MT-1186 内用懸濁液 120 mg を反復投与したときの第 1 日目及び第 5 日目の C_{max} はそれぞれ 1953 ng/mL 及び 2308 ng/mL であり第 5 日目の C_{max} は第 1 日目の 1.18 倍であったことから，反復投与時の予測値と比較するために，実測値の C_{max} の 1.18 倍の値を示した．

出典：MT-1186-J01 CSR，MT-1186-J04 CSR Listing 16.2.6.2 及び 002644 Final Technical Report Appendix 4 (Table A4.1) に基づく算出

MT-1186-J04 試験の ALS 患者でみられた予測値と実測値の大きな乖離が他試験でもみられるかを確認するために，MT-1186-J03 試験の健康被験者についても，MT-1186-J04 試験と同様に曝露量の予測値と実測値を比較し，表 2.7.2.3-10 に示した．その結果，健康被験者でも，ALS 患者と同様に曝露量の予測値は実測値に比して低く，その傾向は経口投与時で顕著であった．

表 2.7.2.3-10　健康被験者に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を経口投与後又はエダラボン 60 mg を静脈内投与後のエダラボン未変化体の薬物動態パラメータの予測値及び実測値（MT-1186-J03 試験）

用量・用法	予測値／実測値	幾何平均値	
		C_{max} (ng/mL)	AUC [a] (ng·h/mL)
105 mg 経口投与	予測値 (n=42)	777.5	1394
	実測値 (n=42)	1770 [b]	1665
60 mg 静脈内投与	予測値 (n=42)	1142	1594
	実測値 (n=42)	1454 [b]	1704

a)　予測値は $AUC_{0\text{-}24,ss}$，実測値は $AUC_{0\text{-}\infty}$ として示す

b)　MT-1186-J01 試験の反復投与コホートにおいて MT-1186 内用懸濁液 120 mg を反復投与したときの第 1 日目及び第 5 日目の C_{max} はそれぞれ 1953 ng/mL 及び 2308 ng/mL であり第 5 日目の C_{max} は第 1 日目の 1.18 倍であったことから，反復投与時の予測値と比較するために，実測値の C_{max} の 1.18 倍の値を示した．

出典：MT-1186-J01 CSR，MT-1186-J03 CSR Listing 16.2.6.2.1 及び 002644 Final Technical Report Appendix 4 (Table A4.1) に基づく算出

更に，MT-1186-J03 試験の各健康被験者及び MT-1186-J04 試験での各 ALS 患者の曝露量の予測値と実測値の関係を図 2.7.2.3－9 に示した．ALS 患者，健康被験者のいずれにおいても曝露量の過小推定がほぼすべての被験者で認められ，その傾向は経口投与，高曝露量の被験者で顕著であった．

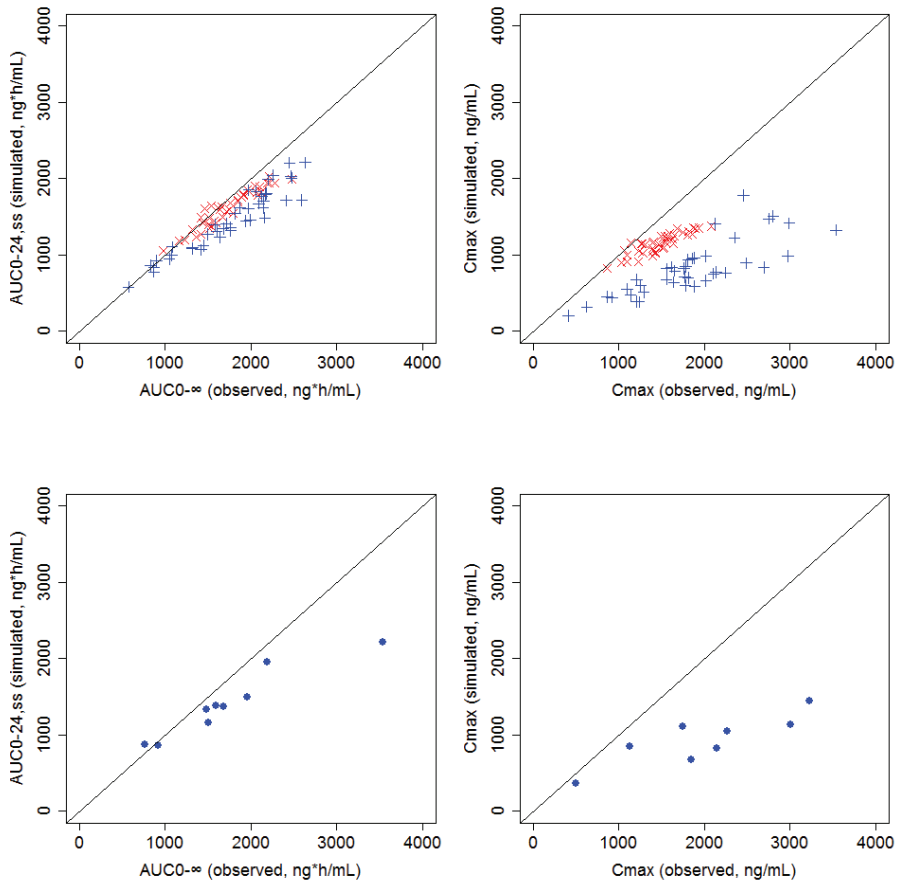


図 2.7.2.3－9　個々の被験者のエダラボン未変化体の曝露量の予測値と実測値の関係（上段，MT-1186-J03 試験；下段，MT-1186-J04 試験）

赤印：静脈内投与，青印：経口投与
出典：MT-1186-J03 CSR Listing 16.2.6.2.1, MT-1186-J04 CSR Listing 16.2.6.2 及び 002644 Final Technical Report Appendix 4 (Table A4.1) に基づく算出

経口投与時のエダラボン未変化体の PK も評価できるように拡張した母集団薬物動態モデルによる予測性能は全体的には良好であったものの，経口投与時のデータのみに着目すると母集団薬物動態モデルによる過小評価の傾向が認められ，実測値が高濃度及び高曝露であるほどその傾向は顕著であった．母集団薬物動態解析において本申請で新たに併合した ALS 患者の PK データには経口投与時のスパースサンプリングによる MT-1186-A01 試験のデータも含めた．当該試験の各被験者に対して取得した PK データは曝露量を評価するには結果として十分でなく，吸収相のデータを適切に母集団薬物動態モデルで捉えることができずに，とくに C_{max} 付近のデータが精度良く推定できていないために，曝露量の過小推定に至ったと考えられた．この点を考慮すると，ALS 患者と健康被験者での MT-1186 内用懸濁液投与後の曝露量は，母集団薬物動態解析による予測値ではなく，MT-1186-J03 試験及び MT-1186-J04 試験で各被験者に対する頻回の採血時点から取得した実測値に基づいて比較することが妥当と考えられる．したがって，ALS 患者と健康被験者の間で MT-1186 内用懸濁液投与後のエダラボン未変化体の

PK の差異はないと結論付けた.

2.7.2.3.3.6　外因性要因

2.7.2.3.3.6.1　DDI

2.7.2.3.3.6.1.1　薬剤併用によりエダラボン未変化体の薬物動態が影響を受ける可能性

ラジカット静注剤開発にあたり，ラット，イヌ，サル及びヒトの血漿中及び尿中に，主要な 2 種代謝物としてエダラボンの 5-エノール体のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を検出した．エダラボンは主にグルクロン酸抱合体としてヒト尿中に排泄されることから，ヒト UGT 分子種の発現系ミクロソーム（2.7.2.2.1.1）を用いて，エダラボンのグルクロン酸抱合を担う UGT 分子種を検討した結果，複数の UGT 分子種（UGT1A1，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B7 及び UGT2B17）がグルクロン酸抱合に関与することが示唆された．したがって，エダラボンは複数の抱合排消失路を持つことから，エダラボンが DDI の「被相互作用薬」になるリスクは低いと考えた.

エダラボンは既知の CYP 分子種の基質ではないため，CYP の阻害剤及び誘導剤いずれもエダラボンの PK を変化させないと予想される.

吸収過程に関与する P-gp 及び BCRP に対するエダラボンの基質評価は実施していない．しかし，エダラボンの消化管吸収率は 77%以上であるほか（MT-1186-J03 試験，表 2.7.2.2-36 に示した尿中排泄率からの計算に基づく），Caco-2 細胞単層膜でのエダラボンの透過性が十分高い（表 2.7.2.2-8）ことから，エダラボンの経口投与後の吸収率は高く，消化管における P-gp 及び BCRP の寄与は小さいと考えられる．したがって，吸収過程におけるエダラボンと P-gp 及び BCRP との相互作用によって PK が変化する可能性は低いと推察する.

経口投与及び静脈内投与後のデータを統合した母集団薬物動態解析において，フロセミドがバイオアベイラビリティに影響を与える共変量として選定されたものの，母集団薬物動態解析モデルでのシミュレーションを用いて共変量が曝露量に及ぼす影響を評価した結果，フロセミドによるエダラボン血漿中曝露への影響は認められなかった．MT-1186-J02 試験でエダラボン単独投与及びエダラボンとフロセミド併用投与時のエダラボン血漿中濃度を比較した場合にも，血漿中濃度に差は見られておらず，フロセミドがエダラボンの PK に影響を与える生物学的な要因は想定されないことからも，エダラボンは他剤による薬物相互作用を受けないと考えられる.

2.7.2.3.3.6.1.2　エダラボンが他剤の薬物動態に影響を与える可能性

In vitro 試験において，エダラボン未変化体は CYP3A4 誘導及び BCRP 阻害を示す可能性があるほか，硫酸抱合体は OAT3 を阻害する可能性が示唆された．MT-1186-J02 試験で，このような相互作用が臨床的に有意な影響を与えるかを評価した．各基質のパラメータの 90%CI は，事前に規定した同等性閾値（0.80～1.25）の範囲内であったことから，エダラボンの投与は

CYP3A4 誘導，BCRP 及び OAT3 の阻害に対して明確な影響を及ぼさず，これら基質の PK に影響を及ぼさないと判断した．

2.7.2.3.3.6.2　食事の影響

エダラボンの PK に及ぼす食事の影響（食事のタイミング，食事の種類又は摂取カロリー）について検討した．ここで，高脂肪食摂取 30 分後（MT-1186-J01 試験；2.7.2.2.2.1），高脂肪食摂取 4 時間後，高脂肪摂取食 1 時間前（MT-1186-J02 試験；2.7.2.2.2.2），高脂肪食摂取 8 時間後，低脂肪食摂取 4 及び 2 時間後，並びに軽食（ALS 患者がよく摂取するカロリー補給溶液と定義する）摂取 2 時間後（MT-1186-J06 試験；2.7.2.2.2.4）に投与した場合について，日本人健康被験者を対象に，摂食による消化管の状態が薬物吸収速度及び吸収量に及ぼす影響を評価した．

高脂肪食摂取 30 分後にエダラボン 200 mg の懸濁液を経口投与したところ，空腹時投与と比較して C_{max} が約 80%低下し，AUC が約 60%低下した（MT-1186-J01 試験）．薬理活性がない 2 つの主要代謝物の減少程度は，エダラボン未変化体ほど顕著ではなかった．高脂肪食摂取 4 時間後にエダラボン 100 mg を含む MT-1186 内用懸濁液を経口投与したとき及び低脂肪食摂取 2 時間後にエダラボン 105 mg を含む本剤を経口投与したとき，空腹時と比較して，C_{max} はそれぞれ 52%及び 55%に，$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 74%及び 79%に低下した（MT-1186-J02 試験，MT-1186-J06 試験）．エダラボン 105 mg を含む本剤を，高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 4 時間，又は軽食（カロリー補給溶液）摂取後 2 時間に経口投与したときの PK を空腹時投与と比較したところ，違いは認められなかった（MT-1186-J06 試験）．薬理活性がない硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体の PK に臨床的に意味のある変化はなかった．エダラボンを食後投与すると，吸収が低下する場合があるものの，食事の種類や摂食のタイミングにかかわらず，おおむね投与後 0.5 時間以内に t_{max} を認めた．

高脂肪食摂取の 1 時間前に 100 mg のエダラボンを含む MT-1186 内用懸濁液を経口投与したところ，空腹時と比較して C_{max} 及び AUC 値がわずかに低くなった（MT-1186-J02 試験）．エダラボン未変化体の血漿中濃度は食事摂取の前に既に t_{max} に達していたことから，このような所見は食事の影響ではなく，PK データのばらつきに起因している可能性が高い．空腹時投与による AUC 値の評価から，投与後 24 時間までの経口投与後の総消化管吸収率の約 90%が投与後 1 時間以内に吸収されると考えられる．エダラボン 100 mg を含む MT-1186 内用懸濁液を経口投与後の $AUC_{1h-\infty}$を，空腹時投与と高脂肪食摂取 1 時間前の投与で比較したところ，投与 1 時間後の食事によりエダラボン未変化体の PK に著しい食事の影響はなかった（図 2.7.2.3－10）．したがって，投与 1 時間後に食事を摂取しても，エダラボンの PK が著しく変化することはないと考えられる．

本剤の食事摂取後の投与によるエダラボンの PK への食事の影響について，理由及び機序は明らかになっていないが，消化管管腔からの吸収への影響は小さく，エダラボンの代謝が大きく寄与していると考えられる．

以上の結果は，本剤は 8 時間の絶食後に投与するべきであり，患者は投与後 1 時間食事を摂取してはならないことを示している. 食事とエダラボン投与との間に絶食時間の確保が困難な場合には，求められる絶食時間を食事の種類に応じて短縮してよい.

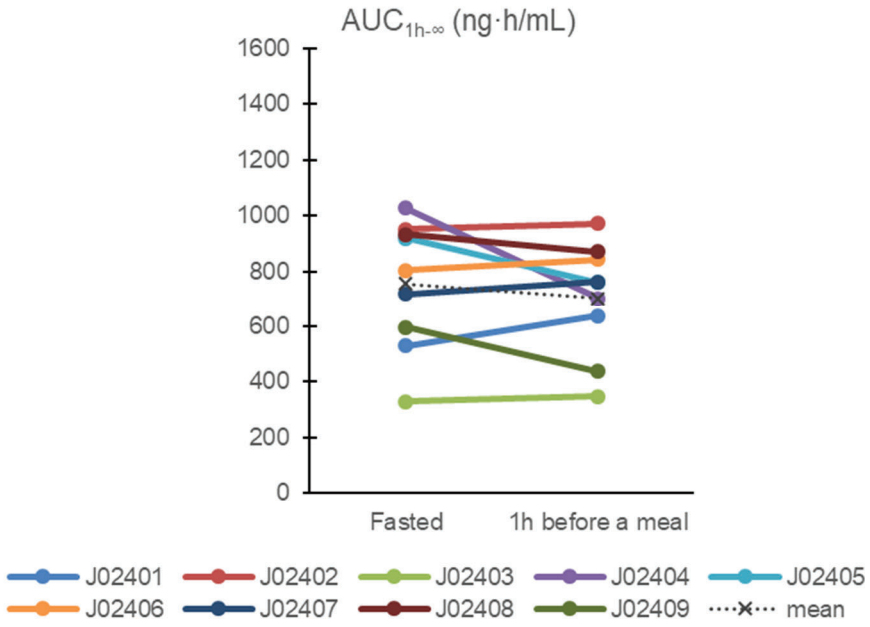


図 2.7.2.3－10　空腹時及び食事 1 時間前に 100 mg を投与した場合におけるエダラボン未変化体の $AUC_{1h-\infty}$のスパゲッティ・プロット（MT-1186-J02 試験）

出典：MT-1186-J02 CSR Listing 16.2.6.17 に基づく算出

2.7.2.3.3.7　内因性要因

2.7.2.3.3.7.1　体重

体重と $AUC_{0-\infty}$との関係は，静脈内投与でも経口投与でも負の相関が認められた（図 2.7.2.3－11）. PK に対する体重の影響の程度は静脈内投与と経口投与で差がなく，静脈内投与と経口投与との間で確認された AUC が同等であったことに対して, 体重は有意な影響を及ぼさない. このことは，既承認薬の静脈内投与と同様に，体重に関係なく同じ 105 mg の本剤の内用用量を患者に適用可能であることを示唆している. 経口投与及び静脈内投与後のデータを統合した母集団薬物動態解析によって, 体重増加に伴いエダラボンのクリアランス及び分布容積が増加し，血漿中曝露が低下することが示されており（図 2.7.2.3－6，図 2.7.2.3－7），MT-1186-J03 試験でみられた体重と AUC との関係を支持するものであった（図 2.7.2.3－11）. 母集団薬物動態解析によっても，静脈内投与と経口投与の間で AUC が同等であることに体重は影響を与えないことが示された（図 2.7.2.3－8）.

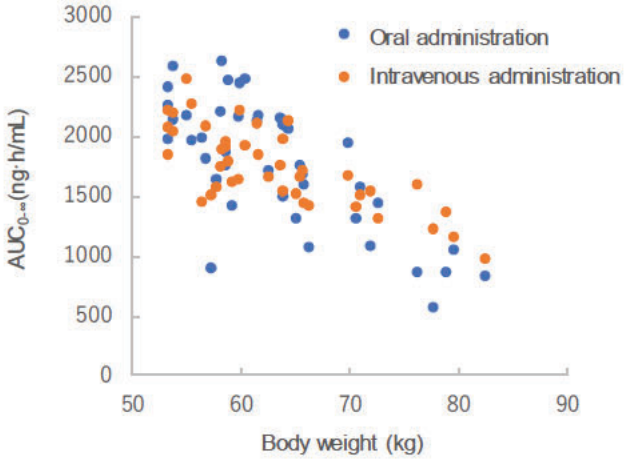


図 2.7.2.3－11　静脈内投与及び経口投与によるエダラボン未変化体の AUC に及ぼす体重の影響

出典：MT-1186-J03 CSR Listing 16.2.3 及び Listing 16.2.6.2.1 に基づく算出

2.7.2.3.3.7.2　性別

本剤の PK に及ぼす性別の影響を検討する臨床薬理試験は計画しなかったものの，MT-1186-J03 試験には男性及び女性の被験者を組入れており，本剤の経口投与後及び既承認薬の静脈内投与後の男女別 PK パラメータを表 2.7.2.3-11 に示す．エダラボン未変化体の曝露量は，女性が男性より高い傾向がみられたが，この差は体重差を考慮していないことによるものであった．また，静脈内投与と経口投与との間で AUC が同等であることは，性別による影響を受けなかった．更に，既承認薬の臨床開発で性別の影響を評価しており，エダラボンを静脈内投与した臨床試験で得たデータに基づく母集団薬物動態解析において，PK モデルでのクリアランスや分布容積などのパラメータに，性別は影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.3.5.2）[10]．静脈内投与データに，新たに経口投与データを加えた母集団薬物動態解析においても，性別はエダラボンの PK に影響を与えないことが示された（2.7.2.3.3.5.4）．

表 2.7.2.3-11　各性別の MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤の曝露量と薬物動態パラメータ

パラメータ	性別	投与経路	Mean	S.D.	最小値	中央値	最大値
C_{max} (ng/mL)	男性 (N=28)	経口	1443	566	348	1497	2534
		静脈内	1158	198	730	1183	1576
	女性 (N=14)	経口	2082	859	1092	1755	3756
		静脈内	1445	157	1248	1406	1764
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	男性 (N=28)	経口	1575	530	570	1587	2473
		静脈内	1602	281	978	1586	2124
	女性 (N=14)	経口	2136	329	1636	2172	2629
		静脈内	2003	257	1569	2015	2475

出典：MT-1186-J03 CSR Listing 16.2.3 及び Listing 16.2.6.2.1 に基づく算出

2.7.2.3.3.7.3　年齢

本剤の PK に及ぼす年齢の影響を検討する臨床薬理試験は計画しなかったものの，MT-1186-J04 試験及び MT-1186-J05 試験には 49 歳から 79 歳の ALS 患者を組入れている．これらの試験に年齢の明らかな影響は認められず，別の試験との比較でも年齢の明らかな影響はなかった．MT-1186-A01 試験のスパースサンプルを用いた評価で，22 歳から 75 歳までの年齢範囲に認められたエダラボン未変化体の血漿中濃度と MT-1186-J03 試験で 20 歳から 45 歳の健康被験者で認められた濃度との間に明らかな差はなかった．更に，既承認薬の臨床開発で年齢の影響を評価したところ，エダラボンの静脈内投与後の PK に年齢の明らかな影響は認められなかった．過去の臨床薬理試験で，健康成人被験者と高齢被験者との間で，エダラボンの静脈内投与後の PK に有意な差は認められず｛初回申請（AIS）ト―7｝，母集団薬物動態解析では，20 歳から 75 歳の年齢範囲にわたり，エダラボンの静脈内投与の PK モデルのクリアランスや分布容積などのパラメータに有意な年齢の影響はなかった（2.7.2.3.3.5.2）[10]．静脈内投与データに，新たに経口投与データを加えた母集団薬物動態解析においても，年齢はエダラボンの PK に影響を与えないことが示された（2.7.2.3.3.5.3）．

2.7.2.3.3.7.4　人種の影響

MT-1186-J01 試験及び MT-1186-J02 試験で，日本人と白人の健康被験者を対象に，エダラボンの経口投与後の PK に及ぼす人種の影響を検討した．被験者数は多くないものの，日本人被験者と白人被験者との間に，エダラボンとその代謝物の曝露量に顕著な差は認められず，各 PK パラメータの分布範囲はほぼ同じであり，PK が日本人と白人でほぼ同じであると示された（図 2.7.2.2－11）．経口投与及び静脈内投与後のデータを統合した母集団薬物動態解析においても，人種はエダラボンの PK に影響を与えないことが示された（2.7.2.3.3.5.3）．

2.7.2.3.3.7.5　腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害の被験者におけるエダラボンの PK を，既承認のラジカット静注剤 30 mg を用いて評価した（2.7.2.2.2.6）．軽度から中等度の腎機能障害がエダラボンの静脈内投与後の PK に及ぼす影響は小さく，臨床的に意味のある影響でないと考えた．腎機能障害が軽度の被験者でのエダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の LS 幾何平均値は，腎機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ 1.15 倍及び 1.20 倍，腎機能障害が中等度の被験者を腎機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ 1.25 倍及び 1.29 倍であった．硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の LS 幾何平均値は，腎機能障害が軽度の被験者を腎機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ 1.41 倍及び 1.50 倍，腎機能障害が中等度の被験者を腎機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ 1.41 倍及び 1.97 倍であった．エダラボン又は硫酸抱合体のいずれについても，たん白結合率に腎機能障害による明らかな差は認められなかった. 軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者に本剤を投与したとき, 腎機能障害は吸収過程に影響を及ぼさないと考えられ，また，エダラボンは吸収された後には静脈内投与後と同様に消失することから，薬物濃度への影響はわずかであると予想される．これら結果に基づいて，軽度から中等度の腎機能障害患者に用量調節は不要であると考えられる．

2.7.2.3.3.7.6　肝機能障害

軽度から重度の肝機能障害がエダラボンの PK に及ぼす影響について，これまでにラジカット静注剤 30 mg を用いた 2 試験で評価している（2.7.2.2.2.7 及び 2.7.2.2.2.8）．重度の肝機能障害被験者におけるエダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の LS 幾何平均値は，肝機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ約 1.20 倍及び 1.19 倍であった．軽度から中等度の肝機能障害においても同様であり，エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の LS 幾何平均値は，肝機能障害が軽度の被験者を肝機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ 1.20 倍及び 1.07 倍，肝機能障害が中等度の被験者を肝機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ 1.24 倍及び 1.14 倍であった．硫酸抱合体については，肝機能障害が重度の被験者では肝機能が正常な被験者と比較して，C_{max} の LS 幾何平均値は同等であり，$AUC_{0-\infty}$は約 1.58 倍であった．この差は臨床的に意味のある差ではないと判断した．エダラボン及び硫酸抱合体のたん白結合率に，肝機能障害による影響は認められなかった．静脈内投与時と異なり，本剤投与後の PK は肝機能障害では初回通過代謝への影響を受ける可能性があるが, 肝機能が正常な被験者と比較した肝機能障害被験者の PK パラメータの差は大きくなく，最大でも 2 倍と予想される．これは，消化管吸収率が 77%以上，経口バイオアベイラビリティが 57.3%であることに基づいて，エダラボンの経口投与後の肝代謝回避率が 57.3%～74.4%であると計算されることよる．これら結果に基づいて，肝機能障害患者に用量調節は不要であると考えられる．

2.7.2.3.4　薬力学的効果

2.7.2.3.4.1　PK/PD 関係

MT-1186-J03 試験で，既承認薬を 60 mg/60 分で静脈内投与した時と同等の $AUC_{0-\infty}$が，本剤の経口投与後から得られることが示された．本剤の C_{max} は，LS 幾何平均値の比とその 90%信頼区間の比較から既承認薬の C_{max} を下回らないことが示された一方で，本剤投与時の平均 C_{max} 値は既承認薬よりも約 22%高い（表 2.7.2.2-32 及び表 2.7.2.2-33）．しかし，この C_{max} のわずかな増加は臨床上問題にならないと考えられる．その理由は，静脈内急速投与や経口投与による非臨床試験において，より高い C_{max} 値でのエダラボンの安全性が 10 倍以上の安全域をもって確認されていることによる．更に，既承認薬の臨床開発や本剤の開発における臨床薬理試験で，ヒトを対象に，105 mg の用量での濃度を超える高い濃度での安全性が確認されている．したがって，既承認薬を 60 mg/60 分で静脈内投与した時の値よりも高いものの，本剤の投与による C_{max} には十分な安全域がある．経口投与後及び静脈内投与後の代謝物はいずれも硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であり定性的に同じであった．エダラボンを 105 mg 経口投与したときの両抱合体の濃度はいずれも，60 mg/60 分で静脈内投与したときより高かったが，曝露量（AUC）の差は 2 倍以内であった（表 2.7.2.2-34 及び表 2.7.2.2-35）．エダラボン未変化体及びその代謝物の尿中排泄率は，経口投与と静脈内投与間で同程度であったことから，消失経路に違いはないと考えられる（表 2.7.2.2-36）．硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は薬理学的に不活性である．非臨床安全性試験で，これらの代謝物の安全域は 10 倍以上であった（2.6.6.9.4）．また，本剤を用いた MT-1186-A01 試験において，新たな安全性の懸念は認められなかった．MT-1186 内用懸濁液の PK プロファイルが定性的及び定量的に既承認薬と差がないことから，既承認薬に対して確立された有効性及び安全性を，本剤の申請用量にあてはめることができる．

2.7.2.3.4.2　QT/QTc 間隔

MCI-186-J25 試験で，治療用量（60 mg/60 分静脈内投与）及び超過治療用量（300 mg/60 分静脈内投与）でエダラボンを投与し，QT/QTc 間隔に対する影響を評価した（2.7.2.2.2.9）．濃度-QT 間隔の回帰モデル解析から，いずれのエダラボン用量でも，幾何平均 C_{max} での ΔΔQTcF の推定平均値の 90% CI 上限は 10 msec 未満であった．LS 平均 ΔΔQTcF の全時点での最大値は，300 mg の静脈内投与開始後 60 分の 0.9 msec であり，片側 95% CI の上限値は 2.8 msec であった．また，心拍数，PR 間隔，又は QRS 期間に対するエダラボンの影響は認められなかった．治験治療下で形態的変化に関する異常診断所見を認めた被験者はなかった．評価できた幾何平均濃度（ALS 患者に 105 mg を経口投与したときに予想される濃度の約 5 倍）までの評価から，エダラボンは，心室再分極の延長や心血管機能の変化を生じないと考えられる．

2.7.2.3.5　結論

本剤を投与した時，既承認薬 60 mg を 1 時間かけて点滴静注した場合と血漿中曝露量が同じであり，血漿中濃度推移や $t_{1/2}$ などの PK プロファイルに差がなかった．本剤を経口投与後，30～45 分以内に最高濃度に到達する．初回通過代謝を含む経口吸収過程を考慮し，1 時間かけて 60 mg を静脈内投与した場合と同じ曝露量に達するには，エダラボンとして 105 mg の経口投与が必要である．経口投与後の初回通過代謝のために，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が静脈内投与後と比較して高い．しかし，これらの代謝物には薬理活性がないため，このような変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられる．*In vitro* 評価及び臨床薬理評価に基づき，本剤が相互作用薬や被相互作用薬として，臨床的に意味のある DDI を生じる可能性は低い．本剤の PK は，年齢，性別，人種（日本人 vs 白人），併用薬又は ALS 疾患の状態による影響を受けないことが示された．しかし，エダラボンの投与に対する食事のタイミングが重要であると考えられる．エダラボンは空腹時に投与するべきであり，投与後 1 時間は食事を摂取してはならない．高脂肪食（1000 キロカロリー，50%脂肪）は投与の 8 時間以上前，低脂肪食（400 キロカロリー，25%脂肪）は投与の 4 時間以上前，カロリー補給溶液（250 キロカロリー）は投与の 2 時間以上前に摂取して空腹状態とする必要がある．PEG を介して本剤を投与しても，経口投与と比較してエダラボンの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる．軽度から中等度の腎機能障害時及び肝機能障害時に，用量調節は不要である．また，本剤は心臓再分極や心臓機能に影響を及ぼさない．

エダラボン 105 mg を含有する本剤は，既承認薬 60 mg を 1 時間かけて静脈内投与した場合とほぼ同じ PK プロファイルを示し，本剤と既承認薬の血漿中曝露量が同じであることから，ALS 治療に対してこれまでに既承認薬で示された有効性を，本剤に外挿することができる．

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

該当なし.

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）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.3　臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　ラジカット静注剤の ALS に対する開発の経緯 4
2.7.3.1.2　MT-1186 内用懸濁液の開発 10
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1　MT-1186-J03 試験 12
2.7.3.2.2　MT-1186-A01 試験 12
2.7.3.3　MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤の有効性の比較 31
2.7.3.3.1　解析集団の設定 31
2.7.3.3.2　解析集団の設定根拠 35
2.7.3.3.3　各集団の被験者背景 36
2.7.3.3.4　MT-1186-A01 試験全体における探索的な有効性の検討結果 40
2.7.3.3.5　MT-1186-A01 試験の日本人の集団と MCI186-19 試験の有効性の比較 47
2.7.3.3.6　日本，米国及び欧州における ALS の臨床症状及び治療の比較 67
2.7.3.3.7　日本，米国及び欧州における ALS 患者背景の比較 68
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 69
2.7.3.4.1　用法・用量に関する検討 69
2.7.3.4.2　特殊集団における用量 70
2.7.3.4.3　薬物相互作用に関する検討 71
2.7.3.4.4　結論 71
2.7.3.4.5　要約 72
2.7.3.5　付録 73

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）
%FVC	percent forced vital capacity	%予想努力性肺活量
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AIS	acute ischemic stroke	脳梗塞急性期
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ	amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire	筋萎縮性側索硬化症評価質問票
ALSFRS-R	revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating score	筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版
ANOVA	analysis of variance	分散分析
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した濃度時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指数
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum (plasma) concentration after administration	最高（血漿中）濃度
C-SSRS	columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
EESP	efficacy expected subpopulation	有効性を期待できる部分集団
FALS	familial amyotrophic lateral sclerosis	家族性筋萎縮性側索硬化症
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	food and drug administration	米国食品医薬品局
IV	Intravenous	静脈内
LOCF	Last observation carried forward	最終観察値補完法
LS	least-squares	最小二乗
LSMD	LS Mean difference	最小二乗平均値
NIV	noninvasive ventilation	非侵襲的呼吸補助装置
PEG	Percutaneous endoscopic gastrostomy	胃瘻
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QoL	quality of life	生活の質
SAF	Safety Analysis Population	安全性解析対象集団
SALS	sporadic amyotrophic lateral sclerosis	孤発性筋萎縮性側索硬化症
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
TIV	tracheostomy invasive ventilation	侵襲的換気導入

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　ラジカット静注剤の ALS に対する開発の経緯

2.7.3.1.1.1　ラジカット静注剤の ALS に対する臨床試験の概要

筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）に対する既承認薬のラジカット静注剤の臨床開発は，脳梗塞急性期（以下，AIS）に対する効能及び効果取得後の 2001 年から開始した．安全性が確認された AIS の用法である，60mg/日の 14 日以内の静脈内投与に基づき，ALS に対する用法として，以下とした．

本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし，これを繰り返す．

- 第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，
- 第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する．

ラジカット静注剤（以下，既承認薬）の ALS に対する臨床試験は第 II 相の 1 試験及び第 III 相の 4 試験を実施し，その要約を表 2.7.3.1－1 に示す．すべての試験は日本で実施し，完了している．これらの試験の報告書は一部変更申請（ALS）時に提出した．

表 2.7.3.1－1　ラジカット静注剤の ALS の日本人患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験

試験相／試験番号	内容	試験の種類	FAS の患者数（実薬群）	治療レジメン	主な有効性評価項目	資料番号
第 II 相						
MCI186-12	探索的用量設定試験	OL	19 (19)	30 及び 60 mg[b)]	ALSFRS-R 抑制率（ベースライン～第 6 クール前後の比較）	5.3.5.2-1[c)]
第 III 相						
MCI186-16	ALS 重症度 1 度及び 2 度を対象とした検証試験	DB PC	205 (101)	プラセボ又は 60 mg[b)]	ALSFRS-R スコア（ベースライン～第 6 クール）（MCI186-17 試験では，第 7 クール～第 12 クール）	5.3.5.1-2[c)]
MCI186-17	MCI186-16 の継続試験	DB PC	180 (136)			5.3.5.1-3[c)]
MCI186-18	ALS 重症度 3 度を対象とした探索的試験	DB PC	25 (13)			5.3.5.1-4[c)]
MCI186-19	ALS 重症度 1 度及び 2 度を対象とした検証試験 2[a)]（及び継続試験）	DB PC [OL]	137 (69) [(123)]			5.3.5.1-1[c)]

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；DB＝ 二重盲検；FAS＝ 最大の解析対象集団；%FVC＝%予想努力性肺活量； OL＝ 非盲検；PC＝ プラセボ対照．

a)　MCI186-19 試験の選択基準は，16 試験の追加解析に基づき，ALSFRS-R，%FVC，その他を用いて更

に設定された.
b)　第 1 クール：治験薬の 1 日 1 回の静脈内投与を 14 日間連続して実施し，その後の 14 日間は休薬する．第 2 クール以降：治験薬の 1 日 1 回の静脈内投与を 14 日間のうち 10 日間連続して実施し，その後の 2 週間は休薬する.
c)　一部変更申請（ALS）提出資料
出典：一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1，5.3.5.1－2，5.3.5.1－3，5.3.5.1－4，5.3.5.2－1.

2.7.3.1.1.2　ALS に対するラジカット静注剤の有効性に関する要約

ALS に対する有効性の主要評価項目として，筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版（以下，ALSFRS-R）を使用した．ALSFRS-R は，ALS 患者における日常機能低下の程度を測定するために米国で作成された [11]．また，ALS 専門医に広く受け入れられており，臨床試験及び日常診療で頻繁に使用されている.

ALSFRS-R スコアの各項目は，0（できない）から 4（正常）までの 5 つのレベルに分かれている．それぞれの項目は臨床的に重要であり，1 つの項目における悪化を 1 点でも抑制することは個々の ALS 患者にとって意味があり，疾患の状態及び障害の程度を示すのに適しているため，ALSFRS-R スコアは，患者の生活の質（以下，QoL）及び生存の重要な指標となる.

ALSFRS-R スコアにおける臨床的に意味のある変化を検討するために，Castrillo-Viguera らは ALS の臨床医及び研究者 65 名を対象に，ALSFRS-R スコアの傾きの低下がどの程度であれば臨床的に意味があると考えられるかについて調査した．9 つの質問による調査を行い，ALSFRS-R の 10%～50%の傾きの低下における臨床的意義を 7 段階（1～7）で評価した．ここで，1 は「臨床的に全く意味がない」，4 は「臨床的にある程度意味がある」，7 は「臨床的に非常に意味がある」とした．90%の臨床医は ALSFRS-R スコアの傾きを 20%抑制することは「臨床的にある程度意味がある」（スコア 4 以上）と回答し，更に 25%以上抑制は，すべての臨床医が「臨床的にある程度意味がある」（スコア 4 以上）という回答であった [12]．また，別の研究で，ALSFRS-R スコアにおける 1 点低下は，死亡又は気管切開のリスクを 7%増加することと相関することが報告された [13]．更に，ALSFRS-R スコアの傾きの 16.5%低下は，生存期間の 4～5 ケ月間延長と相関することが Leigh らにより報告された [14].

FDA ガイダンスでは，「有効性は，日常活動を測定して，その機能に対する治療効果（機能低下がより少ない, 安定, 改善など）を実証することによって確立すべきである．一例として，ALSFRS-R 又は同様のスケールにより検討する」とされている [15].

したがって，疾患進行の評価には，ALSFRS-R スコアの変化量の測定が適切であり，意味のある評価項目となる．エダラボン投与期間中に患者の ALSFRS-R スコアの低下を最小限に抑えることができれば，ALS 患者にとって臨床的ベネフィットとなる．ALS 進行の遅延は，ALSFRS-R スコアの変化量から推定され，気管切開及び非侵襲的換気を遅らせることも含め，患者の生存及び QoL に対して長期的な効果をもたらすことが期待される.

2.7.3.1.1.3　ALS に対するラジカット静注剤の有効性

2.7.3.1.1.3.1　1 回目の検証的試験（MCI186-16 試験）

MCI186-16 試験は，ALS 重症度分類の重症度 1 度及び 2 度の患者を対象とした無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照第 III 相試験であり，既承認薬を 60 mg/日で投与した場合の有効性及び安全性を評価した．主要評価項目は，第 1 クールのベースラインから第 6 クール終了時点（24 週間）又は中止時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量とした．本試験では，第 1 クール開始前に 12 週間の前観察期間を設けた．第 1～第 6 クールで，エダラボン又はプラセボを二重盲検下で投与した．リルゾールの使用は，治験期間中に用法・用量を変更しない場合に限り許容した．選択基準の 1 つに，二重盲検期間における ALSFRS-R スコアにおいて病勢の進展が急な被験者及び病勢に変動がない被験者では薬効評価が困難と考えられたことから，無作為化前に設けた 12 週間の前観察期間に ALSFRS-R の合計スコアで−1～−4 点の変化が認められることを規定した．割付は 12 週間の前観察期間における ALSFRS-R スコアの変化量（−4/−3 又は−2/−1），初期症状（球型又は四肢型），及びリルゾールの併用（あり又はなし）などの因子を用いた動的割付による最小化法を適用した．これらの因子を分散分析（以下，ANOVA）に用いて，ベースラインから第 6 クール終了時点又は中止時点までの ALSFRS-R スコアの変化量について主要解析を実施した．

主要解析は，最大の解析対象集団（以下，FAS）で実施した．この FAS は，エダラボン群 101 名及びプラセボ群 104 名の計 205 名から構成された．第 6 クール終了前にエダラボン群 9 名及びプラセボ群 14 名が治験薬投与を中止した．

FAS を対象とした有効性に関する主要評価項目（ベースラインから第 6 クール終了時点までの ALSFRS-R 合計スコアの変化量）の解析結果からは，エダラボンが有効性を示す傾向が認められたが，事前に規定した主要解析では，プラセボと比較したエダラボンの統計学的有効性が検証されなかった．

探索的な追加解析から，エダラボンの効果は，呼吸機能が正常で，ALSFRS-R の各項目で日常生活動作（activities of daily living，以下 ADL）に関する機能を維持し，おおむね自立している被験者でエダラボンの有効性が認められた．

有効性を期待できる部分集団（以下，EESP）は，以下の基準を満たす被験者と定義した：

- ALSFRS-R のすべての項目でベースライン時のスコアが 2 点以上（すなわち，ADL に関する機能を保持）
- ベースライン時の%FVC が 80%以上（すなわち，呼吸機能が正常）

また，エダラボンの有効性をより詳しく評価するために，6 クールの試験期間中に ALS の症状の変化が少ない患者は薬効評価に適さないと考え，EESP の基準に加え，以下の 2 つの基準を満たす被験者を「ALS 確実又は ALS 可能性高し, かつ EESP, かつ発症後 2 年以内（Definite or Probable/EESP/2y）」と定義した：

- El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に基づき，登録時の診断が ALS 確実又は ALS 可能性高し（ALS の診断を確実にするため）

- ALS の初発症状が同意取得時点で 2 年以内（長期間にわたり ALS が安定している被験者を除外するため）

それぞれの解析集団において，ALSFRS-R スコアの変化量を解析した．EESP 及び Definite or Probable/EESP/2y では，エダラボンはプラセボ群と比較し，p 値は 0.05 未満であり，統計学的に有意な差を示した．

2.7.3.1.1.3.2　2 回目の検証的試験（MCI186-19 試験）

MCI186-19 試験は，ALS 重症度分類の重症度 1 度及び 2 度の患者を対象とし，MCI186-16 試験で特定された Definite or Probable/EESP/2y の集団に基づいて選択基準を設定した無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験であり，プラセボと比較して既承認薬の有効性及び安全性について検討した．主要評価項目は，第 1 クールのベースラインから第 6 クール終了時点（24 週間）又は中止時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量とした．

本試験では，第 1 クール開始前に 12 週間の前観察期間を設けた．二重盲検下でエダラボン又はプラセボを第 1～第 6 クール投与した．リルゾールの使用は，治験期間中用法・用量を変更しない場合に限り許容した．その他の選択基準として，12 週間の前観察期間に ALSFRS-R スコアで−1～−4 の変化が認められることとした．割付は，年齢（65 歳以上又は 65 歳未満），El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準（ALS 確実又は ALS 可能性高し）及び前観察期間における ALSFRS-R スコアの変化量（−4/−3 又は−2/−1）の因子を用いた動的割付による最小化法を適用した．これらの因子を ANOVA に用いて，ベースラインから第 6 クール終了時点又は中止時点までの ALSFRS-R スコアの変化量について主要解析を実施した．

本試験では，プラセボ群 68 名，エダラボン群 69 名の計 137 名を無作為に割付けた．このうち，第 6 クール終了前に治験薬投与を中止した被験者は，プラセボ群が 8 名及びエダラボン群が 2 名であった．有効性に関する主要解析は，FAS を用いて実施した．FAS は，137 名（プラセボ群 68 名及びエダラボン群 69 名）であった．人口統計学的情報又は他のベースライン特性に関して，投与群間の不均衡は認められなかった．（表 2.7.3.1－2）．

表 2.7.3.1－2　人口統計学的特性及び他のベースライン特性（FAS）（MCI186-19 試験）

投与群		**プラセボ**		**エダラボン**	
被験者数		**68**		**69**	
変数		**N**	**(%)**	**N**	**(%)**
性別	男性	41	(60.3)	38	(55.1)
	女性	27	(39.7)	31	(44.9)
年齢 a)（歳）	Mean（SD）	60.1 (9.6)		60.5 (10.1)	
	<65	46	(67.6)	46	(66.7)
	≥65	22	(32.4)	23	(33.3)
体重（kg）	Mean（SD）	57.8 (9.3)		57.9 (12.9)	
身長（cm）	Mean（SD）	162.5 (8.4)		161.8 (9.5)	
BMI（kg/m^2）	Mean（SD）	21.8 (2.7)		21.9 (3.6)	
罹病期間（年）	Mean（SD）	1.06 (0.47)		1.13 (0.46)	
	<1	33	(48.5)	27	(39.1)
	≥1	35	(51.5)	42	(60.9)
初期症状	球症状	14	(20.6)	16	(23.2)
	四肢症状	54	(79.4)	53	(76.8)
ALS 診断	孤発性	66	(97.1)	68	(98.6)
	家族性	2	(2.9)	1	(1.4)
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 a)	ALS 確実（definite）	27	(39.7)	28	(40.6)
	ALS 可能性高し（probable）	41	(60.3)	41	(59.4)
ALS 重症度分類	1 度	16	(23.5)	22	(31.9)
	2 度	52	(76.5)	47	(68.1)
合併症	なし	6	(8.8)	4	(5.8)
	あり	62	(91.2)	65	(94.2)

表 2.7.3.1－2　人口統計学的特性及び他のベースライン特性（FAS）（MCI186-19 試験）（続き）

投与群			プラセボ		エダラボン	
被験者数			68		69	
変数			N	(%)	N	(%)
前観察期間の ALSFRS-R スコア	仮登録時	Mean（SD）	43.5 (2.2)		43.6 (2.2)	
	第 1 クールのベースライン時	Mean（SD）	41.8 (2.2)		41.9 (2.4)	
	第 1 クールのベースライン時の各個別項目で 2 点以上	あり	68	(100.0)	69	(100.0)
	仮登録から第 1 クールのベースラインまでの変化量 a)	−4, −3	11	(16.2)	12	(17.4)
		−2, −1	57	(83.8)	57	(82.6)
%FVC b)		Mean（SD）	97.4 (13.6)		100.5 (15.0) c)	
		≥80%	68	(100.0)	69 d)	(100.0)
併用療法（薬剤不使用）		なし	7	(10.3)	11	(15.9)
		あり	61	(89.7)	58	(84.1)
リルゾール併用		なし	6	(8.8)	6	(8.7)
		あり	62	(91.2)	63	(91.3)
リルゾール以外の併用薬		なし	1	(1.5)	1	(1.4)
		あり	67	(98.5)	68	(98.6)

略語；ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BMI＝ ボディマス指数；FAS＝ 最大の解析対象集団；%FVC =予想努力性肺活量；SD＝ 標準偏差.

a)　動的割付に用いる因子.

b)　第 1 クールのベースライン時のデータ.

c)　MCI186-19 試験における MCI-186（エダラボン）群の患者数（FAS）は 68 名.

d)　ベースライン時の%FVC データが 1 名で欠測していた．本被験者のスクリーニング時の値は 80%以上であることが確認された.

出典：一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

主要評価項目であるベースラインから第 6 クール終了時点（24 週間）又は中止時点 Last Observation Carried Forward（以下，LOCF）までの ALSFRS-R スコアにおける変化量の解析結果を表 2.7.3.1－3 に示す．MCI186-19 試験では，MCI186-16 試験で見いだされた薬効評価に適した集団における有効性が検証され，エダラボン群とプラセボ群間に統計学的に有意（p=0.0013）かつ臨床的に意味のある差が認められた．群間差の最小二乗（以下，LS）Mean±標準誤差（以下，SE）｛95%信頼区間（以下，CI）｝は，2.49 ± 0.76（0.99, 3.98）であった.

エダラボン群及びプラセボ群における第 6 クールまでの ALSFRS-R スコアの変化量を図 2.7.3.1－1 に示す．ALSFRS-R のプラセボとの群間差は，第 1 クールから第 6 クールまで徐々に広がっていった.

表 2.7.3.1－3　ベースラインから第 6 クール終了時点又は中止時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量の主要解析（LOCF 法）（MCI186-19 試験二重盲検期間，FAS）

群	被験者数	ベースラインからの変化量の調整平均値	調整平均値の群間差	
		LSMean ± SE	LSMean ± SE（95% CI）	p 値
プラセボ	66	−7.50 ± 0.66	2.49 ± 0.76 (0.99, 3.98)	p=0.0013
エダラボン	68	−5.01 ± 0.64		

略語；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；CI = 信頼区間；FAS = 最大の解析対象集団；LOCF = 最終観察値補完法；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差.
第 3 クールを完了した被験者（投与開始後 81 日が経過した被験者）に LOCF を適用した．Day 81 までに脱落した被験者は除外した.
出典：一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

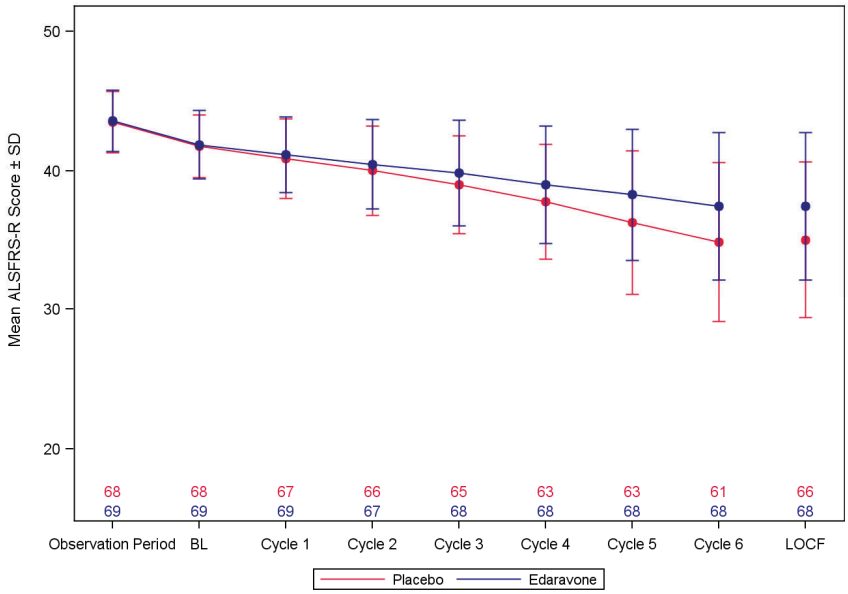


図 2.7.3.1－1　経時的な ALSFRS-R スコア（Mean ± SD）（MCI186-19 試験二重盲検期間，FAS，観察症例）

略語；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BL = ベースライン；FAS = 最大の解析対象集団；LOCF = 最終観察値補完法；SD = 標準偏差.
出典：一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1 改変

MCI186-19 試験の副次的な感度分析でも，ALSFRS-R スコアの主要評価項目の妥当性が裏付けられた．%FVC，ALS 評価質問票（以下，ALSAQ）-40 スコア，及び Modified Norris Scale スコアにおいても，プラセボ群に対してエダラボン群が統計学的に有意な差を示した.

2.7.3.1.2 MT-1186 内用懸濁液の開発

既承認薬は長期にわたり静脈内投与を頻回投与するため患者, 介護者及び医療従事者にとっ

て，大きな負担となり，特に日本においては在宅治療への移行が難しく在宅治療を受けられないケースがあること，筋萎縮に伴い血管の確保が難しくなること，注射という侵襲があることなどを理由に，利便性の高い製剤の開発が望まれていた．申請者は，投与が容易で，より利便性の高い製剤を提供すべく，内用懸濁液を検討した．MT-1186 内用懸濁液（以下，本剤）の開発において，[redacted]を計画した．

本剤と既承認薬の生物学的同等性試験（MT-1186-J03 試験）では，本剤 105 mg の経口投与と既承認薬の 60 mg/60 分静脈内投与と比較した $AUC_{0-\infty}$は同等であることが検証された｛LS 幾何平均比（90% CI）：0.977（0.917, 1.041）｝．一方，C_{max} の LS 幾何平均比及びその 90% CI の下限は 0.80～1.25 の範囲内であったが，90% CI の上限は用量設定時に予想されたように 1.25 を超えていた｛LS 幾何平均比（90% CI）：1.217（1.090～1.359）｝．したがって，本剤 105 mg は既承認薬 60 mg/60 分の血漿中エダラボン濃度に到達した．

以下の理由から，既承認薬と同等の血漿中エダラボン濃度に到達することができれば，同等の有効性を示すことができると考えた．

- 非臨床薬物動態試験の結果より，エダラボンは静脈内投与により，投与後すぐに全身循環に入り，速やかに組織へ移行する．脳脊髄液中のエダラボン濃度は投与後 15 分以降でほぼ定常状態に達し，血漿中濃度に対して 50～65%で存在した．（2.6.7.3.5）．
- ALS は，脳及び脊髄の運動ニューロンが選択的に変性・消失していく進行性の神経変性疾患である．運動ニューロンの変性により症状が急速に進行し，運動機能の喪失を引き起こす．病態の発症や進展に大きく影響を及ぼす運動ニューロン変性の原因は不明であるが，運動ニューロンの変性及びグリア細胞等の機能障害に酸化ストレスが主要な役割を果たしており，ALS における運動機能の悪化をもたらすことが複数の研究で示唆されている．D’Amico らによると，運動ニューロンは農薬，重金属，兵役，プロスポーツ，過度の運動，慢性的な頭部外傷，特定の食品及び喫煙による酸化ストレスを受けやすく，更に ALS の進行とともに栄養の欠乏，悪液質，心理的ストレス及び呼吸不全が酸化ストレスを増加させると報告[37]されている．また，ALS 病態において“Neurovascular unit”を構成する血管内皮細胞やグリア細胞が運動ニューロンの脱落に関係しているという報告[38]もあり，フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンは，・OH の消去作用を有し，脂質過酸化を抑制する．*In vitro* においては，血管内皮細胞の傷害抑制作用を示し，グルタミン酸による培養神経細胞傷害を抑制する．また，酸化ストレスによる内皮細胞及び神経細胞傷害をエダラボンが抑制する（2.6.2.2）．これらより，神経細胞の保護に加えて，アストロサイト，オリゴデンドロサイト，及び内皮細胞を酸化ストレスによる傷害から保護できることを示している．したがって，ALS 病態で上昇するフリーラジカルの発生を抑制することで，運動ニューロンを保護し，筋萎縮の進行を遅らせる効果が期待され，これらの効果は

血液中及び速やかに移行した脳脊髄液を含む組織中のエダラボンが作用することで示されると考えた．

MT-1186-A01 試験は，自立した生活が可能な ALS 患者を対象として本剤の長期安全性及び忍容性を評価し，有効性評価項目である ALSFRS-R を探索的に評価した．ベースラインから 24 週までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量の Mean±SD 及び中央値（最小値, 最大値）は，それぞれ−5.2±4.9 及び−4.0（−20，5）であり，ベースラインから 48 週までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量の Mean±SD 及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−9.9±6.9 及び−9.0（−31，2）であった．

また，MT-1186-A01 試験の ALSFRS-R を用いて，既承認薬における有効性が確認された MCI186-19 試験との 24 週までの有効性の比較を行い，静注エダラボンとほぼ同様な変化を示し，静注プラセボより良い結果を示した．

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

既承認薬と本剤の有効性のブリッジングを目的として，MT-1186-J03 試験で既承認薬と本剤の薬物動態の同等性を検討し，また，MT-1186-A01 試験で ALS 患者における長期安全性及び忍容性と探索的に有効性を検討した．

2.7.3.2.1　MT-1186-J03 試験

MT-1186-J03 試験は，健康成人被験者を対象とした第 I 相，非盲検，単回投与，クロスオーバー試験であり本剤と既承認薬の薬物動態を比較した（2.7.2.2.2.3）．本試験では，本剤の経口投与による $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$が既承認薬 60 mg/60 分静脈内投与と同等であることを検証した｛それぞれ LS 幾何平均値の比（90% CI）: 0.974（0.914, 1.038）及び 0.977（0.917, 1.041）｝．一方，C_{max} の LS 幾何平均比及びその 90% CI の下限は 0.80～1.25 の範囲内であったが，90% CI の上限は 1.25 を超えていた｛LS 幾何平均値の比（90% CI）: 1.217（1.090, 1.359）｝（表 2.7.2.2－32 及び表 2.7.2.2－33）．

MT-1186-J03 試験の結果に基づき，ALS 患者における本剤の経口投与は，既承認薬を 60 分かけて静脈内投与する場合と有効性が同程度であると考えられた．

2.7.3.2.2　MT-1186-A01 試験

MT-1186-A01 試験は，第 III 相，国際共同，多施設共同，非盲検試験であり，生活及び機能が自立している ALS 患者を対象に，本剤の長期安全性及び忍容性を評価し，探索的に有効性を評価した．

本試験期間は最長 3 週間のスクリーニング期間，48 週間の非盲検投与期間及び 2 週間の安全性追跡調査期間から成り，約 53 週間とした．本試験期間を通して，リルゾールの併用を許

容した．一晩の絶食後に本剤を投与し，次回の食事（朝食など）は少なくとも投与後 1～2 時間あけてから摂取することとし，以下の投与スケジュールに従って実施した：

- 第 1 クールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後，14 日間休薬する．
- 第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間 1 日 1 回投与後，14 日間休薬する．この 4 週間を 1 クールとして繰り返す．

早期中止率が予想を上回る可能性があったことから，約 100 名の 1 年間の長期安全性データを得るために，当初の計画より多い 185 名を登録した．

El Escorial 改訂 ALS 診断基準に従い，診断が ALS 確実（definite ALS），ALS 可能性高し（probable ALS），ALS 可能性高し検査陽性（probable laboratory-supported ALS），又は ALS 可能性あり（possible ALS）に該当し，ベースライン時の%FVC が 70%以上，同意取得時点に ALS 罹病期間が 3 年以内である被験者を組み入れた．

安全性に関する主要評価項目は，治験治療下で発現した有害事象，副作用，理学的検査，体重，12 誘導心電図パラメータ，バイタルサイン（心拍数，座位での収縮期及び拡張期血圧，並びに腋窩，口腔又は鼓膜による体温），臨床検査，感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚），コロンビア自殺評価スケール（以下，C-SSRS）及び%FVC とした．

探索的に評価した有効性に関する評価項目は，ALSFRS-R スコア及び死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの期間とした．

本剤を投与した被験者 185 名からなる安全性解析対象集団を用い，有効性の解析を実施した．24 週間の期間中に 24 名が試験を中止した．24 週時点までの被験者の内訳及び中止理由の詳細を表 2.7.3.2－1 に，48 週までの被験者の内訳及び中止理由の詳細を表 2.7.3.2－2 に示す．なお，24 週時点のデータ固定後に中止理由の変更があった（5.3.5.2－2 16.1.9）．

表 2.7.3.2－1　被験者の内訳及び中止理由の詳細（MT-1186-A01 試験）（24 週時点まで）（安全性解析集団）

	MT-1186 105 mg n（%）
スクリーニング患者	216
スクリーニング不適格例 [a)]	31 (14.4)
登録被験者（登録集団）[a)]	185 (85.6)
24 週間の試験を完了した被験者 [b)]	160 (86.5)
24 週間の試験中に中止した被験者 [b)]	24 (13.0)
中止の主な理由 [b)]	
有害事象	7 (3.8)
死亡	6 (3.2)
被験者による同意撤回	8 (4.3)
医師の判断	1 (0.5)
その他	2 (1.1)

a)　スクリーニング患者数に基づく%.
b)　登録被験者数に基づく%．なお，24 週時の評価を未実施の被験者が 1 名いたが，この被験者は完了若しくは中止した被験者に含まれていない.
出典：5.3.5.2－1 Table 10－1

表 2.7.3.2－2　被験者の内訳及び中止理由の詳細（MT-1186-A01 試験）（48 週時点まで）（安全性解析集団）

	MT-1186 105 mg n（%）
スクリーニング患者	216
スクリーニング不適格例 [a)]	31 (14.4)
登録被験者（登録集団） [a)]	185 (85.6)
48 週間の試験を完了した被験者 [b)]	139 (75.1)
48 週間の試験中に中止した被験者 [b)]	46 (24.9)
中止の主な理由 [b)]	
有害事象	23 (12.4)
死亡 [c)]	0 (0.0)
被験者による同意撤回	17 (9.2)
医師の判断	1 (0.5)
その他	5 (2.7)

a)　スクリーニング患者数に基づく%.
b)　登録被験者数に基づく%.
c)　24 週時点まででは，中止理由として死亡を 6 名報告しているが，48 週時点まででは中止理由の変更により有害事象として集計されている.
出典：5.3.5.2－2 Table 10－1

人口統計学的及び ALS のベースライン特性（24 週時点）を表 2.7.3.2－3，人口統計学的及び ALS ベースライン特性（48 週時点）を表 2.7.3.2－4 に示す. なお, 1 名の被験者で El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が「ALS 可能性高し検査陽性（probable laboratory-supported ALS）」（24 週時点）から「ALS 可能性高し（probable ALS）」（48 週時点）に変更となり，また 1 名の被験者でベースライン時の%FVC が変更になった（5.3.5.2－2 16.1.9）.

表 2.7.3.2－3　人口統計学的及び ALS のベースライン特性の要約（MT-1186-A01 試験）（24 週時点）（安全性解析集団）

投与群		MT-1186 105 mg	
被験者数		185	
変数		n	(%)
性別	男性	119	(64.3)
	女性	66	(35.7)
人種	白人	108	(58.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3	(1.6)
	アジア人（日本人）	65	(35.1)
	アジア人（日本人以外）	4	(2.2)
	報告なし	5	(2.7)
年齢（歳）	Mean（SD）	59.9 (9.9)	
	<65	120	(64.9)
	≥65	65	(35.1)
身長（cm）	Mean（SD）	168.9 (10.24)	
体重（kg）	Mean（SD）	71.6 (16.87)	
BMI（kg/m^2）	Mean（SD）	24.95 (4.61)	
国	米国	71	(38.4)
	カナダ	23	(12.4)
	ドイツ	6	(3.2)
	フランス	11	(5.9)
	イタリア	9	(4.9)
	日本	65	(35.1)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	3	(1.6)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	177	(95.7)
	報告なし	3	(1.6)
	不明	2	(1.1)
症状発現からスクリーニングまでの罹病期間（年）	Mean（SD）	1.56 (0.67)	
	<1	48	(25.9)
	≥1	137	(74.1)
ALS 診断からスクリーニングまでの罹病期間（年）	Mean（SD）	0.59 (0.52)	
スクリーニング時の ALSFRS-R スコア	Mean（SD）	40.2 (4.3)	

表 2.7.3.2－3　人口統計学的及び ALS のベースライン特性の要約（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）（24 週時点）（続き）

投与群		MT-1186 105 mg	
被験者数		185	
変数		n	(%)
ベースライン時の%FVC	Mean（SD）	92.9 (15.3)	
	<80%	46	(24.9)
	≥80%	139	(75.1)
初期症状	球型	37	(20.0)
	四肢型	148	(80.0)
ALS 診断	弧発性	177	(95.7)
	家族性	8	(4.3)
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	ALS 確実（definite）	45	(24.3)
	ALS 可能性高し（probable）	77	(41.6)
	ALS 可能性高し検査陽性（clinically probable - laboratory-supported）	51	(27.6)
	ALS 可能性あり（clinically possible）	12	(6.5)
リルゾール併用	あり	161	(87.0)
	なし	24	(13.0)
過去のエダラボン投与歴	あり	34	(18.4)
	なし	151	(81.6)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BMI＝ボディマス指数；%FVC＝予想努力性肺活量；SD＝ 標準偏差.
出典：5.3.5.2－1 Table 14.1.2.1.1.2，Table 14.1.2.1.2.2，5.3.5.3－2 Table 2.1

表 2.7.3.2－4　人口統計学的及び ALS のベースライン特性の要約（MT-1186-A01 試験）（48 週時点）（安全性解析集団）

投与群		MT-1186 105 mg	
被験者数		185	
変数		n	(%)
性別	男性	119	(64.3)
	女性	66	(35.7)
人種	白人	108	(58.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3	(1.6)
	アジア人（日本人）	65	(35.1)
	アジア人（日本人以外）	4	(2.2)
	報告なし	5	(2.7)
年齢（歳）	Mean（SD）	59.9 (9.9)	
	<65	120	(64.9)
	≥65	65	(35.1)
身長（cm）	Mean（SD）	168.9 (10.24)	
体重（kg）	Mean（SD）	71.6 (16.87)	
BMI（kg/m^2）	Mean（SD）	24.95 (4.61)	
国	米国	71	(38.4)
	カナダ	23	(12.4)
	ドイツ	6	(3.2)
	フランス	11	(5.9)
	イタリア	9	(4.9)
	日本	65	(35.1)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	3	(1.6)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	177	(95.7)
	報告なし	3	(1.6)
	不明	2	(1.1)
症状発現からスクリーニングまでの罹病期間（年）	Mean（SD）	1.56 (0.67)	
	<1	48	(25.9)
	≥1	137	(74.1)
ALS 診断からスクリーニングまでの罹病期間（年）	Mean（SD）	0.59 (0.52)	
スクリーニング時の ALSFRS-R スコア	Mean（SD）	40.2 (4.3)	

表 2.7.3.2－4　人口統計学的及び ALS のベースライン特性の要約（MT-1186-A01 試験）（48 週時点）（安全性解析集団）（続き）

投与群		MT-1186 105 mg	
被験者数		185	
変数		n	(%)
ベースライン時の%FVC	Mean（SD）	93.0 (15.4)	
初期症状	球型	37	(20.0)
	四肢型	148	(80.0)
ALS 診断	弧発性	177	(95.7)
	家族性	8	(4.3)
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	ALS 確実（definite）	45	(24.3)
	ALS 可能性高し（probable）	78	(42.2)
	ALS 可能性高し検査陽性（clinically probable - laboratory-supported）	50	(27.0)
	ALS 可能性あり（clinically possible）	12	(6.5)
リルゾール併用	あり	161	(87.0)
	なし	24	(13.0)
過去のエダラボン投与歴	あり	34	(18.4)
	なし	151	(81.6)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BMI = ボディマス指数；%FVC =予想努力性肺活量；SD = 標準偏差.
出典：5.3.5.2－2 Table 14.1.2.1.1.2，Table 14.1.2.1.2.2，Table14.3.4.1.1.1

2.7.3.2.2.1　探索的な有効性の評価項目の試験結果（24 週時点まで）

ベースラインから 24 週時点までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量について，要約統計量を表 2.7.3.2－5 に示す．ベースラインから 24 週時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量の Mean ± SD 及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−5.2 ± 4.9 及び−4.0（−20，5）であった．

表 2.7.3.2－5　来院別の ALSFRS-R 合計スコアの結果及びベースラインからの変化量（MT-1186-A01 試験）（24 週時点）（安全性解析集団）

時点	値	MT-1186 105 mg (N=185)	
		実値	ベースラインからの変化量
スクリーニング	N	185	－
	Mean（SD）	40.2 (4.3)	－
	Median（Min，Max）	41.0 (24, 48)	－
ベースライン	N	185	－
	Mean（SD）	40.0 (4.5)	－
	Median（Min，Max）	41.0 (22, 48)	－
4 週時点	N	182	182
	Mean（SD）	39.3 (4.9)	−0.8 (1.7)
	Median（Min，Max）	40.0 (19, 48)	0.0 (-9, 3)
12 週時点	N	179	179
	Mean（SD）	37.2 (6.3)	−2.9 (3.6)
	Median（Min，Max）	38.0 (12, 48)	−2.0 (-29, 3)
24 週時点	N	168	168
	Mean（SD）	35.0 (7.0)	−5.2 (4.9)
	Median（Min，Max）	37.0 (14, 48)	−4.0 (-20, 5)

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD = 標準偏差.
出典：5.3.5.2－1 Table 14.2.1.1.1

24 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着イベント数を表 2.7.3.2－6 に示す．24 週間の試験期間中に 6 名の死亡が認められた．24 週時点までの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2－1 に示す.

表 2.7.3.2－6　24 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの期間に関するイベント数（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

イベント名	**MT-1186 105 mg (N=185)**
	n（%）
死亡	6 (3.2)
気管切開	0
補助呼吸装置の常時装着	0
イベントなし	179 (96.8)

出典：5.3.5.2－1 Table 11－4

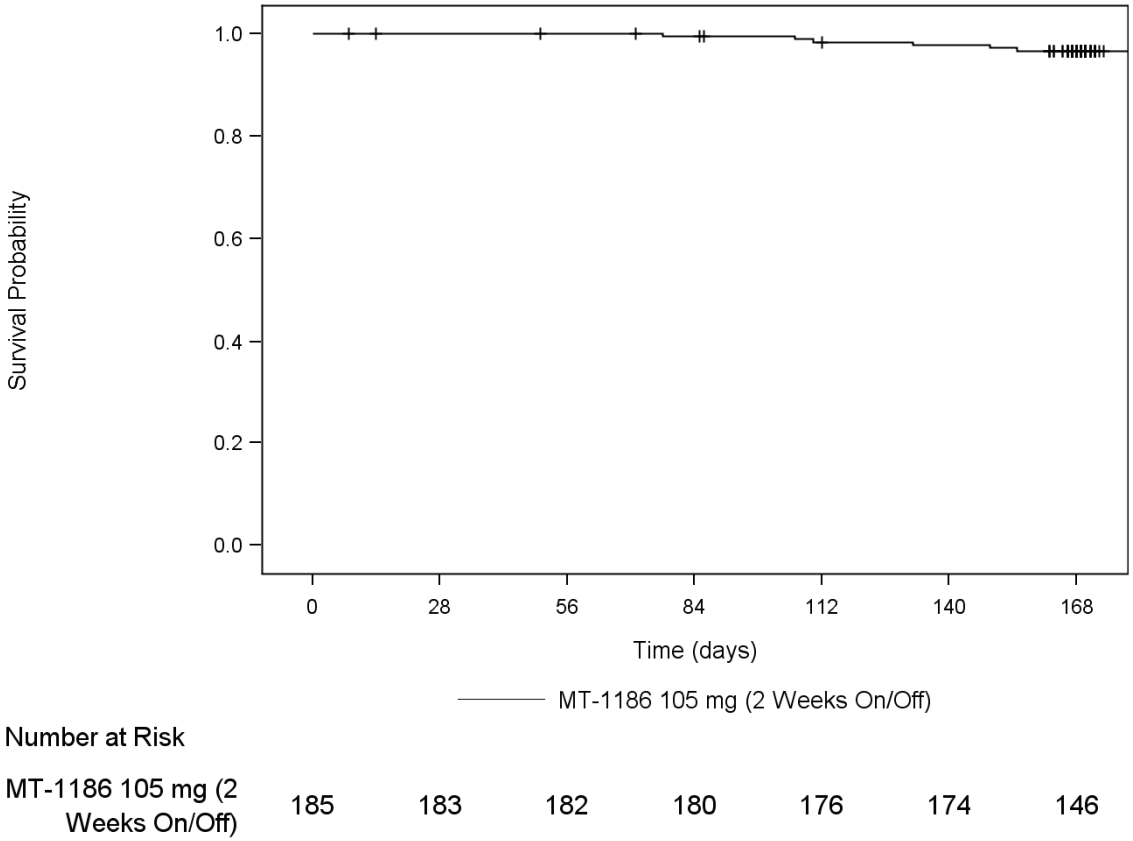


図 2.7.3.2－1　死亡，気管切開又は補助呼吸装置の常時装着までの期間の Kaplan-Meier 曲線（24 週時点まで）（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

出典：5.3.5.2－1 Figure 14.2.2.1

2.7.3.2.2.2　探索的な有効性の評価項目の試験結果（48 週時点まで）

ベースラインから 48 週時点までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量について，要約統計量を表 2.7.3.2－7 に示す．ベースラインから 48 週時点までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量の Mean ± SD 及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−9.9± 6.9 及び−9.0（−31，2）であった．24 週時点までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量の平均値は−5.2 であり，48 週時点までの変化量の平均値は−9.9 であることから，ALSFRS-R スコアの 24 週から 48 週にかけての変化量は 24 週までの変化量と大きな違いはなく，試験期間を通じて本剤の効果の減弱はなかった．図 2.7.3.2－2 で示すように視覚的にも 48 週までの結果に本剤の効果の減弱はなかった．

表 2.7.3.2－7　来院別の ALSFRS-R 合計スコアの結果及びベースラインからの変化量（MT-1186-A01 試験）（48 週時点）（安全性解析集団）

時点	値	MT-1186 105 mg (N=185)	
		実値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	185	－
	Mean（SD）	40.0 (4.5)	－
	Median（Min，Max）	41.0 (22, 48)	－
4 週時点	N	182	182
	Mean（SD）	39.3 (4.9)	−0.8 (1.7)
	Median（Min，Max）	40.0 (19, 48)	0.0 (-9, 3)
12 週時点	N	179	179
	Mean（SD）	37.2 (6.3)	−2.9 (3.6)
	Median（Min，Max）	38.0 (12, 48)	−2.0 (-29, 3)
24 週時点	N	168	168
	Mean（SD）	35.0 (7.0)	−5.2 (4.9)
	Median（Min，Max）	37.0 (14, 48)	−4.0 (-20, 5)
36 週時点	N	148	148
	Mean（SD）	32.9 (7.8)	−7.6 (5.9)
	Median（Min，Max）	34.0 (5, 48)	−6.0 (-29, 5)
48 週時点	N	139	139
	Mean（SD）	30.6 (8.5)	−9.9 (6.9)
	Median（Min，Max）	32.0 (7, 48)	−9.0 (-31, 2)

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD = 標準偏差.
出典：5.3.5.2－2 Table 14.2.1.1.1

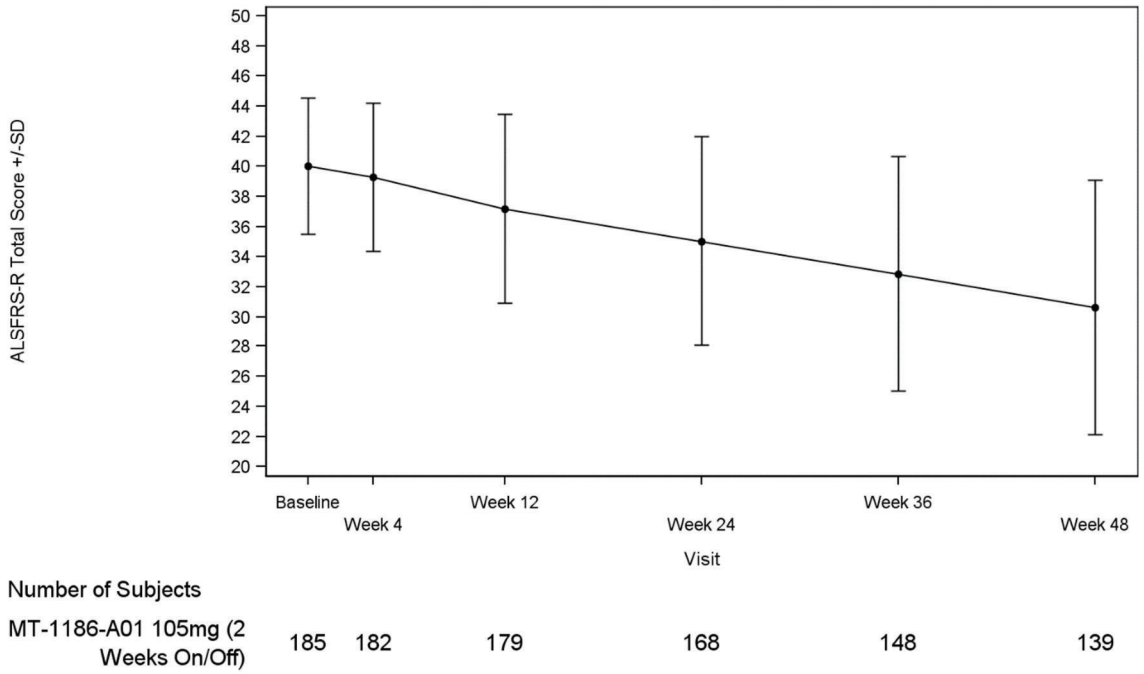


図 2.7.3.2－2 来院別の ALSFRS-R 合計スコアの変化（MT-1186-A01 試験）（48 週時点まで）（安全性解析集団）

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD = 標準偏差.
出典：5.3.5.2－2 Figure 14.2.1.1

48 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着のイベント数を表 2.7.3.2－8 に示す．48 週間の試験期間中に 14 名の死亡及び 5 名の補助呼吸装置の常時装着が認められた．

表 2.7.3.2－8　48 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着のイベント数（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

イベント名	**MT-1186 105 mg (N=185)**
	n（%）
死亡	14 (7.6)
気管切開	0
補助呼吸装置の常時装着	5 (2.7)
イベントなし	166 (89.7)

出典：5.3.5.2－2 Table 11.4

2.7.3.2.2.3　地域別の試験結果

MT-1186-A01 試験は，3 地域（北米，欧州，及び日本）で実施した．地域別の人口統計学的及び ALS のベースライン特性について，24 週時点まで及び 48 週時点までを表 2.7.3.2－9 及

び表 2.7.3.2－10 に示す．なお，24 週時点のデータ固定後に診断基準に関して変更があった（5.3.5.2－2 16.1.9）．人種，身長，体重，及び BMI を除き，人口統計学的ベースライン特性に大きな地域間差は認められなかった．身長，体重，及び BMI は，北米及び欧州と比べて日本で低く，北米及び欧州で同程度であった．ALS のベースライン特性において，スクリーニング時の ALSFRS-R 合計スコアの平均値は，北米で 39.2 及び欧州で 40.5 と比較して日本では 41.6 と高かった．エダラボンの投与歴がある被験者の割合は，日本で最も高く（33.8%），北米では 12.8%，欧州ではいなかった．

表 2.7.3.2－9　人口統計学的及び ALS のベースライン特性の地域別要約（MT-1186-A01 試験）（24 週時点）（安全性解析集団）

投与群		MT-1186 105 mg					
地域		北米		欧州		日本	
被験者数		94		26		65	
変数		N	(%)	N	(%)	N	(%)
性別	男性	59	(62.8)	18	(69.2)	42	(64.6)
	女性	35	(37.2)	8	(30.8)	23	(35.4)
人種	白人	87	(92.6)	21	(80.8)	0	(0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3	(3.2)	0	(0)	0	(0)
	アジア人（日本人）	1	(1.1)	0	(0)	64	(98.5)
	アジア人（日本人以外）	3	(3.2)	0	(0)	1	(1.5)
	報告なし	0	(0)	5	(19.2)	0	(0)
年齢（歳）	Mean（SD）	61.0 (9.5)		56.8 (11.8)		59.5 (9.4)	
	<65	55	(58.5)	20	(76.9)	45	(69.2)
	≥65	39	(41.5)	6	(23.1)	20	(30.8)
身長（cm）	Mean（SD）	171.21 (9.97)		173.35 (8.68)		163.66 (9.15)	
体重（kg）	Mean（SD）	77.48 (15.88)		78.58 (16.55)		60.18 (11.91)	
BMI（kg/m^2）	Mean（SD）	26.35 (4.77)		26.00 (4.02)		22.50 (3.51)	
国	米国	71	(75.5)	0	(0)	0	(0)
	カナダ	23	(24.5)	0	(0)	0	(0)
	ドイツ	0	(0)	6	(23.1)	0	(0)
	フランス	0	(0)	11	(42.3)	0	(0)
	イタリア	0	(0)	9	(34.6)	0	(0)
	日本	0	(0)	0	(0)	65	(100)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	3	(3.2)	0	(0)	0	(0)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	89	(94.7)	23	(88.5)	65	(100)
	報告なし	0	(0)	3	(11.5)	0	(0)
	不明	2	(2.1)	0	(0)	0	(0)
症状発現からスクリーニングまでの罹病期間（年）	Mean（SD）	1.59 (0.73)		1.54 (0.52)		1.52 (0.65)	
	<1	27	(28.7)	4	(15.4)	17	(26.2)
	≥1	67	(71.3)	22	(84.6)	48	(73.8)
ALS 診断からスクリーニングまでの罹病期間（年）	Mean（SD）	0.69 (0.56)		0.49 (0.30)		0.48 (0.50)	

表 2.7.3.2－9　人口統計学的及び ALS のベースライン特性の地域別要約（MT-1186-A01 試験）（24 週時点）（安全性解析集団）（続き）

投与群		MT-1186 105 mg					
地域		北米		欧州		日本	
被験者数		94		26		65	
変数		N	(%)	N	(%)	N	(%)
スクリーニング時の ALSFRS-R スコア	Mean（SD）	39.2 (4.8)		40.5 (3.2)		41.6 (3.4)	
初期症状	球型	22	(21.3)	6	(23.1)	11	(16.9)
	四肢型	74	(78.7)	20	(76.9)	54	(83.1)
ALS 診断	孤発性	88	(93.6)	25	(96.2)	64	(98.5)
	家族性	6	(6.4)	1	(3.8)	1	(1.5)
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	ALS 確実（definite）	22	(23.4)	3	(11.5)	20	(30.8)
	ALS 可能性高し（probable）	36	(38.3)	15	(57.7)	26	(40.0)
	ALS 可能性高し検査陽性（clinically probable - laboratory-supported）	30	(31.9)	6	(23.1)	15	(23.1)
	ALS 可能性あり（clinically possible）	6	(6.4)	2	(7.7)	4	(6.2)
リルゾール併用	あり	77	(81.9)	23	(88.5)	61	(93.8)
	なし	17	(18.1)	3	(11.5)	4	(6.2)
過去のエダラボン投与歴	あり	12	(12.8)	0	(0)	22	(33.8)
	なし	82	(87.2)	26	(100)	43	(66.2)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BMI＝ ボディマス指数；SD＝ 標準偏差.
出典：5.3.5.2－1 Table 14.1.2.1.1.4, Table 14.1.2.1.2.4

表 2.7.3.2－10　人口統計学的及び ALS のベースライン特性の地域別要約（MT-1186-A01 試験）（48 週時点）（安全性解析集団）

投与群		MT-1186 105 mg					
地域		北米		欧州		日本	
被験者数		94		26		65	
変数		N	(%)	N	(%)	N	(%)
性別	男性	59	(62.8)	18	(69.2)	42	(64.6)
	女性	35	(37.2)	8	(30.8)	23	(35.4)
人種	白人	87	(92.6)	21	(80.8)	0	(0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3	(3.2)	0	(0)	0	(0)
	アジア人（日本人）	1	(1.1)	0	(0)	64	(98.5)
	アジア人（日本人以外）	3	(3.2)	0	(0)	1	(1.5)
	報告なし	0	(0)	5	(19.2)	0	(0)
年齢（歳）	Mean（SD）	61.0 (9.5)		56.8 (11.8)		59.5 (9.4)	
	<65	55	(58.5)	20	(76.9)	45	(69.2)
	≥65	39	(41.5)	6	(23.1)	20	(30.8)
身長（cm）	Mean（SD）	171.21 (9.97)		173.35 (8.68)		163.66 (9.15)	
体重（kg）	Mean（SD）	77.48 (15.88)		78.58 (16.55)		60.18 (11.91)	
BMI（kg/m^2）	Mean（SD）	26.35 (4.77)		26.00 (4.02)		22.50 (3.51)	
国	米国	71	(75.5)	0	(0)	0	(0)
	カナダ	23	(24.5)	0	(0)	0	(0)
	ドイツ	0	(0)	6	(23.1)	0	(0)
	フランス	0	(0)	11	(42.3)	0	(0)
	イタリア	0	(0)	9	(34.6)	0	(0)
	日本	0	(0)	0	(0)	65	(100)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	3	(3.2)	0	(0)	0	(0)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	89	(94.7)	23	(88.5)	65	(100)
	報告なし	0	(0)	3	(11.5)	0	(0)
	不明	2	(2.1)	0	(0)	0	(0)
症状発現からスクリーニングまでの罹病期間（年）	Mean（SD）	1.59 (0.73)		1.54 (0.52)		1.52 (0.65)	
	<1	27	(28.7)	4	(15.4)	17	(26.2)
	≥1	67	(71.3)	22	(84.6)	48	(73.8)
ALS 診断からスクリーニングまでの罹病期間（年）	Mean（SD）	0.69 (0.56)		0.49 (0.30)		0.48 (0.50)	

表 2.7.3.2－10　人口統計学的及び ALS のベースライン特性の地域別要約（MT-1186-A01 試験）（48 週時点）（安全性解析集団）（続き）

投与群		MT-1186 105 mg					
地域		北米		欧州		日本	
被験者数		94		26		65	
変数		N	(%)	N	(%)	N	(%)
スクリーニング時の ALSFRS-R スコア	Mean（SD）	39.2 (4.8)		40.5 (3.2)		41.6 (3.4)	
初期症状	球型	22	(21.3)	6	(23.1)	11	(16.9)
	四肢型	74	(78.7)	20	(76.9)	54	(83.1)
ALS 診断	孤発性	88	(93.6)	25	(96.2)	64	(98.5)
	家族性	6	(6.4)	1	(3.8)	1	(1.5)
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	ALS 確実（definite）	22	(23.4)	3	(11.5)	20	(30.8)
	ALS 可能性高し（probable）	36	(38.3)	16	(61.5)	26	(40.0)
	ALS 可能性高し検査陽性（clinically probable - laboratory-supported）	30	(31.9)	5	(19.2)	15	(23.1)
	ALS 可能性あり（clinically possible）	6	(6.4)	2	(7.7)	4	(6.2)
リルゾール併用	あり	77	(81.9)	23	(88.5)	61	(93.8)
	なし	17	(18.1)	3	(11.5)	4	(6.2)
過去のエダラボン投与歴	あり	12	(12.8)	0	(0)	22	(33.8)
	なし	82	(87.2)	26	(100)	43	(66.2)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BMI＝ ボディマス指数；SD＝ 標準偏差.
出典：5.3.5.2－2 Table 14.1.2.1.1.4，Table 14.1.2.1.2.4

24 週時点までの ALSFRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量を来院別及び地域別に表 2.7.3.2－11 に示す．ベースラインから 24 週時点までの変化量の平均値は，北米，欧州，及び日本でそれぞれ−5.2，−5.0，及び−5.4，（中央値は，それぞれ−4.0，−3.0，及び−4.5）であった. 以上の結果に基づき, ALSFRS-R スコアの変化量に大きな地域間の差は認められなかった.

表 2.7.3.2－11　24 週時点までの来院別及び地域別の ALSFRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

		MT-1186 105 mg (N=185)					
地域		北米		欧州		日本	
		実値	ベースラインからの変化量	実値	ベースラインからの変化量	実値	ベースラインからの変化量
スクリーニング	N	94	－	26	－	65	－
	Mean（SD）	39.2 (4.8)	－	40.5 (3.2)	－	41.6 (3.4)	－
	Median（Min, Max）	40.0 (24, 47)	－	41.0 (33, 45)	－	42.0 (29, 48)	－
ベースライン	N	94	－	26	－	65	－
	Mean（SD）	39.0 (5.1)	－	39.9 (3.3)	－	41.5 (3.5)	－
	Median（Min, Max）	40.0 (22, 47)	－	40.0 (33, 45)	－	42.0 (28, 48)	－
4 週時点	N	92	92	25	25	65	65
	Mean（SD）	38.4 (5.5)	−0.7 (1.9)	39.2 (4.3)	−0.8 (1.6)	40.6 (4.0)	−0.8 (1.5)
	Median（Min, Max）	39.0 (19, 47)	0.0 (−9, 3)	39.0 (30, 45)	0.0 (−5, 2)	41.0 (27, 48)	0.0 (−6, 2)
12 週時点	N	89	89	25	25	65	65
	Mean（SD）	36.3 (6.5)	−2.9 (3.3)	37.5 (4.9)	−2.5 (2.4)	38.3 (6.3)	−3.2 (4.5)
	Median（Min, Max）	38.0 (16, 48)	−2.0 (−11, 3)	39.0 (26, 43)	−2.0 (−7, 1)	40.0 (12, 48)	−2.0 (−29, 1)
24 週時点	N	84	84	24	24	60	60
	Mean（SD）	34.1 (7.1)	−5.2 (5.0)	35.1 (7.6)	−5.0 (5.5)	36.2 (6.4)	−5.4 (4.5)
	Median（Min, Max）	36.0 (14, 48)	−4.0 (−20, 5)	38.0 (15, 43)	−3.0 (−19, 1)	37.5 (18, 48)	−4.5 (−20, 1)

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD = 標準偏差.
出典：5.3.5.2－1 Table 14.2.1.1.2

24 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの地域別のイベント数を表 2.7.3.2－12 に示す．各地域で 24 週時点までのイベント数に差は認められなかった．

表 2.7.3.2－12　24 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの期間に関する地域別のイベント数（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

	MT-1186 105 mg (N=185)		
地域	北米 N=94	欧州 N=26	日本 N=65
	n（%）	n（%）	n（%）
死亡	3 (3.2)	1 (3.8)	2 (3.1)
気管切開	0	0	0
補助呼吸装置の常時装着	0	0	0
イベントなし	91 (96.8)	25 (96.2)	63 (96.9)

出典：5.3.5.2－1 Table 14.2.2.2

48 週時点までの ALSFRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量を来院別及び地域別に表 2.7.3.2－13 に示す．ベースラインから 48 週時点までの変化量の平均値は，北米，欧州，及び日本でそれぞれ−8.7，−10.5，及び−11.0，（中央値は，それぞれ−7.0，−10.0，及び−11.0）であり，ALSFRS-R スコアの変化量は北米でわずかに小さかった．以上の結果に基づき，北米の ALSFRS-R スコアの変化量は，欧州と日本と比較してわずかに小さかったが，大きな地域間の差は認められなかった．

表 2.7.3.2－13　48 週時点までの来院別及び地域別の ALSFRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

		MT-1186 105 mg (N=185)					
地域		北米		欧州		日本	
		実値	ベースラインからの変化量	実値	ベースラインからの変化量	実値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	94	－	26	－	65	－
	Mean（SD）	39.0 (5.1)	－	39.9 (3.3)	－	41.5 (3.5)	－
	Median（Min, Max）	40.0 (22, 47)	－	40.0 (33, 45)	－	42.0 (28, 48)	－
4 週時点	N	92	92	25	25	65	65
	Mean（SD）	38.4 (5.5)	−0.7 (1.9)	39.2 (4.3)	−0.8 (1.6)	40.6 (4.0)	−0.8 (1.5)
	Median（Min, Max）	39.0 (19, 47)	0.0 (−9, 3)	39.0 (30, 45)	0.0 (−5, 2)	41.0 (27, 48)	0.0 (−6, 2)
12 週時点	N	89	89	25	25	65	65
	Mean（SD）	36.3 (6.5)	−2.9 (3.3)	37.5 (4.9)	−2.5 (2.4)	38.3 (6.3)	−3.2 (4.5)
	Median（Min, Max）	38.0 (16, 48)	−2.0 (−11, 3)	39.0 (26, 43)	−2.0 (−7, 1)	40.0 (12, 48)	−2.0 (−29, 1)
24 週時点	N	84	84	24	24	60	60
	Mean（SD）	34.1 (7.1)	−5.2 (5.0)	35.1 (7.6)	−5.0 (5.5)	36.3 (6.4)	−5.3 (4.6)
	Median（Min, Max）	36.0 (14, 48)	−4.0 (−20, 5)	38.0 (15, 43)	−3.0 (−19, 1)	38.0 (18, 48)	−4.0 (−20, 1)
36 週時点	N	67	67	24	24	57	57
	Mean（SD）	33.1 (7.8)	−6.5 (5.6)	31.5 (8.2)	−8.6 (6.7)	33.2 (7.7)	−8.4 (5.9)
	Median（Min, Max）	34.0 (5, 46)	−5.0 (−26, 5)	34.0 (11, 41)	−8.0 (−25, 0)	34.0 (9, 48)	−8.0 (−29, 0)
48 週時点	N	63	63	23	23	53	53
	Mean（SD）	30.8 (8.0)	−8.7 (6.1)	29.7 (9.1)	−10.5 (7.9)	30.8 (8.9)	−11 .0 (7.3)
	Median（Min, Max）	32.0 (8, 46)	−7.0 (−29, 2)	31.0 (9, 42)	−10.0 (−27, 1)	32.0 (7, 48)	−11.0 (−31, 0)

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD = 標準偏差.
出典：5.3.5.2－2 Table 14.2.1.1.2

48 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着の地域別のイベント数を表

2.7.3.2－14 に示す．補助呼吸装置の常時装着は北米で認められなったが，欧州で 1 名，日本で 4 名に認められた．各地域で 48 週時点までの全イベントの割合に差は認められなかった．

表 2.7.3.2－14　48 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの期間に関する地域別のイベント数（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

	MT-1186 105 mg （N=185）		
地域	北米 N=94	欧州 N=26	日本 N=65
	n（%）	n（%）	n（%）
死亡	8 (8.5)	2 (7.7)	4 (6.2)
気管切開	0	0	0
補助呼吸装置の常時装着	0	1 (3.8)	4 (6.2)
イベントなし	86 (91.5)	23 (88.5)	57 (87.7)

出典：5.3.5.2－2 Table 14.2.2.2

2.7.3.3　MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤の有効性の比較

本剤の有効性を評価するために，MT-1186-A01 試験で探索的に評価した ALSFRS-R を用いて，既承認薬の有効性が検証された MCI186-19 試験結果と MT-1186-A01 試験の日本人及び外国人集団を含む全体（以下，MT-1186-A01 試験全体）又は MCI186-19 試験結果と MT-1186 試験の日本人集団のみを 24 週までのデータを利用して比較した．なお，本比較は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された[redacted]相談[redacted]を踏まえて実施した．

2.7.3.3.1　解析集団の設定

MT-1186-A01 試験において，本剤の有効性を MCI186-19 試験と比較して検討するために，MT-1186-A01 試験では解析集団を定義し，表 2.7.3.3－1 に示した．MT-1186-A01 試験の各解析集団と MCI186-19 試験の解析集団の設定基準を表 2.7.3.3－2 に示した．

表 2.7.3.3－1　解析集団とその定義

集団	定義	
集団 1	MT-1186-A01 Safety Analysis Population（SAF）	MT-1186-A01 試験に組み入れられ，MT-1186 を 1 回以上投与された被験者からなる集団
集団 2	MT-1186-A01 Naïve Edaravone Exposure Analysis Population (MT-1186-A01 Naïve Edaravone)	【集団 1】から，「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団
集団 3	MT-1186-A01 Naïve Edaravone Exposure and 12 points (Maximum) of ALSFRS-R Respiratory Total Score Analysis Population (MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12)	【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系の 3 項目（10～12[a)]）がいずれも 4 点の被験者からなる集団
集団 3-①	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points at screening and baseline	【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団
集団 3-②	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80 at screening and baseline	【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団
集団 3-③	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + Definite/Probable ALS	【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」の被験者からなる集団
集団 3-④	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years	【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団
集団 4	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + Definite or Probable/EESP/2 years Analysis Population (MT-1186-A01 DP/EESP/2y)	【集団 3】かつ下記の条件をすべて満たす被験者からなる集団 ・ スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上 ・ スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上 ・ El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」 ・ ALS 発症後 2 年以内

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；DP = ALS

確実又は ALS 可能性高し；EESP＝ 有効性を期待できる部分集団；%FVC =予想努力性肺活量；RS12 = ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点；SAF＝ 安全性解析対象集団.
a)　ALSFRS-R 項目 10：呼吸困難，項目 11：起坐呼吸，項目 12：呼吸障害

表 2.7.3.3－2　解析集団の設定基準

	MT-1186-A01 試験								MCI186-19 試験 (DP/EESP/2y)	
	SAF 【集団 1】	Naïve Edaravone 【集団 2】	Naïve Edaravone/ RS12 【集団 3】	Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points 【集団 3-①】	Naïve Edaravone/RS 12 + %FVC>=80 【集団 3-②】	Naïve Edaravone/RS12 + Definite/ Probable ALS 【集団 3-③】	Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years 【集団 3-④】	Naïve Edaravone/RS12 + DP/EESP/2y 【集団 4】	静注 エダラボン	静注 プラセボ
エダラボン投与歴 a)	規定なし	過去に投与歴なし								
ALSFRS-R 呼吸 3 項目 a)	規定なし	呼吸系 3 項目がいずれも 4 点								
ALSFRS-R 全項目 b)	規定なし			全項目が 2 点以上	規定なし			全項目が 2 点以上		
%FVC b)	70%以上				80%以上	70%以上		80%以上		
罹病期間 b)	3 年以内						2 年以内			
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 b)	Definite, Probable, Probale-laboratory-supported, Possible					Definite, Probable	Definite, Probable, Probale-laboratory-supported, Possible	Definite, Probable		

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；DP = ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP = 有効性を期待できる部分集団；%FVC = 予想努力性肺活量；RS12 = ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点；SAF = 安全性解析対象集団

a)　：MCI186-19 試験の除外基準,

b)　：MCI186-19 試験の選択基準

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite)」又は「ALS 可能性高し（Probable)」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.

【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.

2.7.3.3.2 解析集団の設定根拠

各解析集団の設定根拠を以下に示した.

【集団 1】の設定根拠

MT-1186-A01 試験全体の結果を示すために【集団 1】を設定した．既承認薬は実臨床において MCI186-19 試験で設定した基準より広い患者層に使用されていることから，本剤も市販された際には広い患者層での使用が考えられる．MT-1186-A01 試験は，長期安全性の評価が主目的であることから，実臨床に則した広い患者層を対象として実施した（表 2.7.3.5－2）.

【集団 2】の設定根拠

エダラボン投与歴のある患者は，有効性評価に及ぼす影響が予測不可能であるため，MCI186-19 試験では除外基準に設定した. 市販後には既承認薬から本剤への切り替えが発生することが想定され，実臨床を反映するために MT-1186-A01 試験ではエダラボン投与歴のある患者も参加可能としたが，既承認薬の影響を考慮して，本剤投与前にエダラボン投与歴のある被験者を除外した集団を設定した.

【集団 3】の設定根拠

呼吸機能が悪化している患者では，ALS の病勢が急激に進行する可能性があり，本剤の有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから，MCI186-19 試験では「ALSFRS-R の呼吸系の 3 項目（10～12）がいずれも 4 点」（呼吸機能が正常）でないことを除外基準に設定していた.【集団 2】のエダラボン投与歴に加え，有効性評価に大きな影響を与えると考えられる呼吸機能を MCI186-19 試験と揃えるために【集団 3】を設定した.

【集団 3-①～④】の設定根拠

MCI186-19 試験において，有効性の評価に重要な選択基準｛投与前 ALSFRS-R スコア全項目 2 点以上（日常生活に介助不要），投与前%FVC80%以上，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite ALS もしくは Probable ALS，罹病期間 2 年以内｝がどの程度 ALSFRS-R に影響を与えるかを確認するため設定した.【集団 3】に加え，【集団 3-①】は【集団 3】かつ投与前 ALSFRS-R スコア全項目 2 点以上（日常生活に介助不要）,【集団 3-②】は【集団 3】かつ投与前%FVC80%以上,【集団 3-③】は【集団 3】かつ El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite ALS 又は Probable ALS 及び【集団 3-④】は【集団 3】かつ罹病期間が 2 年以内とした.

【集団 4】の設定根拠

MCI186-19 試験結果と有効性を比較するために MCI186-19 試験と可能な限り同じ選択基準，除外基準の集団として，【集団 1】,【集団 2】及び【集団 3】の条件に加え，MCI186-19 試験と異なる選択基準｛罹病期間，投与前%FVC，投与前 ALSFRS-R スコア全項目 2 点以上（日常生

活に介助不要），El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準｝についても MCI186-19 試験の設定と合わせた集団を【集団 4】として設定した．

なお,【集団 4】と MCI186-19 試験の被験者の設定基準の違いの詳細を表 2.7.3.5－1 に示す．【集団 4】で設定出来なかった MCI186-19 試験の主な選択及び除外基準は，ALS 症状の進行に関する基準と，呼吸機能障害に関する基準であった．急速に ALS 症状の悪化が進行している患者又は進行が極端に遅い患者では有効性の評価が困難と考え, MCI186-19 試験では有効性評価のために「前観察期 12 週間の ALSFRS-R スコアの変化量が-1～-4 点の患者」を選択基準に設定していたが，MT-1186-A01 試験では，より広い患者層の安全性を評価するため設定しなかった．また，ALS は呼吸機能障害により全身状態が急速に悪化することから，MCI186-19 試験では中止基準として，「%FVC≦50%及び $PaCO_2$（血液ガス）≥45 mmHg を示した場合」を設定していたが，MT-1186-A01 試験では安全性の評価を主要評価項目としたため，呼吸機能障害が進んだ患者の中止基準は設定せず，治験継続・中止については治験担当医師の判断とした．

2.7.3.3.3　各集団の被験者背景

MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験の被験者背景を表 2.7.3.3－3 に示す．MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験について，全体には海外の被験者が含まれているため，身長，体重及び BMI に違いが認められた．【集団 4】では，性別，年齢並びに集団の設定項目である ALSFRS-R スコア，%FVC 及び罹病期間に，MCI186-19 試験と若干の差が認められ，【集団 4】では被験者数が少ないことが影響したと考えた．それ以外に各集団間及び試験間に大きな違いはなかった．

表 2.7.3.3－3　被験者背景一覧（MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験）

		MT-1186-A01 試験								MCI186-19 試験 (DP/EESP/2y)	
		【集団 1】	【集団 2】	【集団 3】	【集団 3-①】	【集団 3-②】	【集団 3-③】	【集団 3-④】	【集団 4】	静注ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ	静注ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
24 週のデータロック時											
被験者数		185	151	102	61	81	65	71	21	69	68
性別 n(%)	男性	119 (64.3%)	100 (66.2%)	69 (67.6%)	41 (67.2%)	53 (65.4%)	41 (63.1%)	44 (62.0%)	10 (47.6%)	38 (55.1%)	41 (60.3%)
	女性	66 (35.7%)	51 (33.8%)	33 (32.4%)	20 (32.8%)	28 (34.6%)	24 (36.9%)	27 (38.0%)	11 (52.4%)	31 (44.9%)	27 (39.7%)
年齢 (years)*		59.9 ± 9.9	59.5 ± 10.1	58.0 ± 9.7	57.8 ± 9.2	57.5 ± 10.2	56.5 ± 10.5	59.1 ± 8.7	56.9 ± 9.4	60.5 ± 10.1	60.1 ± 9.6
身長 (cm) *		168.9 ± 10.2	169.5 ± 10.3	169.5 ± 10.1	169.2 ± 11.3	169.3 ± 10.2	169.3 ± 10.7	168.4 ± 10.3	165.7 ± 13.7	161.8 ± 9.5	162.5 ± 8.4
体重 (kg) *		71.6 ± 16.9	73.1 ± 17.1	72.0 ± 16.9	72.0 ± 18.6	71.8 ± 16.5	70.3 ± 16.5	69.9 ± 17.0	65.9 ± 19.8	57.9 ± 12.9	57.8 ± 9.3
BMI (kg/m^2) *		24.95 ± 4.61	25.34 ± 4.78	24.98 ± 4.44	24.97 ± 4.90	24.91 ± 4.03	24.43 ± 4.09	24.63 ± 4.58	23.56 ± 4.58	21.94 ± 3.57	21.84 ± 2.71
ALSFRS-R スコア*		40.0 ± 4.5	39.8 ± 4.7	41.1 ± 3.9	43.2 ± 2.2	41.4 ± 3.6	40.5 ± 4.2	41.2± 3.8	43.4 ± 2.3	41.9 ± 2.4	41.8 ± 2.2
ALSFRS-R スコア：各項目 2 点以上 n(%)		110 (59.5%)	86 (57.0%)	61 (59.8%)	61 (100%)	48 (59.3%)	41 (63.1%)	42 (59.2%)	21 (100%)	69 (100%)	68 (100%)
%FVC*		92.9 ± 15.3	92.6 ± 14.6	94.5 ± 14.0	94.6 ± 14.1	99.5 ± 11.2	94.3 ± 15.0	94.1 ± 14.4	100.0 ± 12.1	100.5 ± 15.0	97.4 ± 13.6
%FVC 80%以上 n(%)		139 (75.1%)	114 (75.5%)	84 (82.4%)	50 (82.0%)	81 (100%)	52 (80.0%)	58 (81.7%)	21 (100%)	68 (98.6)	68 (100%)
血清クレアチニン値 (mg/dl) *		0.680 ± 0.169	0.692 ± 0.168	0.699 ± 0.179	0.724 ± 0.176	0.692 ± 0.174	0.664 ± 0.157	0.693 ± 0.173	0.660 ± 0.157	0.569 ± 0.147	0.561 ± 0.141
Uric acid 尿酸値(mg/dL) *		5.20 ± 1.32	5.19 ± 1.26	5.18 ± 1.26	5.25 ± 1.21	5.21 ± 1.28	5.15 ± 1.23	5.07 ± 1.24	4.96 ± 1.24	4.73 ± 1.30	4.87 ± 1.32
罹病期間 (年) *		1.56 ± 0.67	1.56 ± 0.68	1.59 ± 0.70	1.54 ± 0.70	1.58 ± 0.73	1.63 ± 0.71	1.22 ± 0.45	1.14 ± 0.44	1.13 ± 0.46	1.06 ± 0.47
罹病期間 2 年以内 n(%)		135 (73.0%)	109 (72.2%)	71 (69.6%)	42 (68.9%)	55 (67.9%)	43 (66.2%)	71 (100%)	21 (100%)	69 (100%)	68 (100%)
初発症状 n(%)	球	37 (20.0%)	32 (21.2%)	18 (17.6%)	14 (23.0%)	12 (14.8%)	10 (15.4%)	16 (22.5%)	5 (23.8%)	16 (23.2%)	14 (20.6%)
	四肢	148 (80.0%)	119 (78.8%)	84 (82.4%)	47 (77.0%)	69 (85.2%)	55 (84.6%)	55 (77.5%)	16 (76.2%)	53 (76.8%)	54 (79.4%)
ALS 診断	孤発性	177 (95.7%)	144 (95.4%)	99 (97.1%)	61 (100%)	79 (97.5%)	64 (98.5%)	71 (100%)	21 (100%)	68 (98.6%)	66 (97.1%)
	家族性	8 (4.3%)	7 (4.6%)	3 (2.9%)	0 (0%)	2 (2.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)
El Escorial 診断基準 n(%)	Definite	45 (24.3%)	36 (23.8%)	24 (23.5%)	17 (27.9%)	18 (22.2%)	24 (36.9%)	17 (23.9%)	10 (47.6)	28 (40.6%)	27 (39.7%)
	Probable	77 (41.6%)	62 (41.1%)	41 (40.2%)	24 (39.3%)	32 (39.5%)	41 (63.1%)	26 (36.6%)	11 (52.4%)	41 (59.4%)	41 (60.3%)
	Probable laboratory-supported	51 (27.6%)	42 (27.8%)	28 (27.5%)	13 (21.3%)	24 (29.6%)	0 (0%)	20 (28.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Possible	12 (6.5%)	11 (7.3%)	9 (8.8%)	7 (11.5%)	7 (8.6%)	0 (0%)	8 (11.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Suspected	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
リルゾール併用	有	161 (87.0%)	131 (86.8%)	86 (84.3%)	54 (88.5%)	69 (85.2%)	55 (84.6%)	60 (84.5%)	20 (95.2%)	63 (91.3%)	62 (91.2%)
	無	24 (13.0%)	20 (13.2%)	16 (15.7%)	7 (11.5%)	12 (14.8%)	10 (15.4%)	11 (15.5%)	1 (4.8%)	6 (8.7%)	6 (8.8%)

表 2.7.3.3－3　被験者背景一覧（MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験）（続き）

		MT-1186-A01 試験								MCI186-19 試験 (DP/EESP/2y)	
		【集団 1】	【集団 2】	【集団 3】	【集団 3-①】	【集団 3-②】	【集団 3-③】	【集団 3-④】	【集団 4】	静注ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ	静注ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
48 週の最終データロック時**											
被験者数		185	151	102	61	81	66	71	22	69	68
性別 n(%)	男性	119 (64.3%)	100 (66.2%)	69 (67.6%)	41 (67.2%)	53 (65.4%)	42 (63.6%)	44 (62.0%)	11 (50.0%)	38 (55.1%)	41 (60.3%)
	女性	66 (35.7%)	51 (33.8%)	33 (32.4%)	20 (32.8%)	28 (34.6%)	24 (36.4%)	27 (38.0%)	11 (50.0%)	31 (44.9%)	27 (39.7%)
年齢 (years)*		59.9 ± 9.9	59.5 ± 10.1	58.0 ± 9.7	57.8 ± 9.2	57.5 ± 10.2	56.5 ± 10.4	59.1 ± 8.7	56.9 ± 9.1	60.5 ± 10.1	60.1 ± 9.6
身長 (cm) *		168.9 ± 10.2	169.5 ± 10.3	169.5 ± 10.1	169.2 ± 11.3	169.3 ± 10.2	169.5 ± 10.8	168.4 ± 10.3	166.5 ± 14.0	161.8 ± 9.5	162.5 ± 8.4
体重 (kg) *		71.6 ± 16.9	73.1 ± 17.1	72.0 ± 16.9	72.0 ± 18.6	71.8 ± 16.5	70.8 ± 16.9	69.9 ± 17.0	67.7 ± 21.1	57.9 ± 12.9	57.8 ± 9.3
BMI (kg/m^2) *		24.95 ± 4.61	25.34 ± 4.78	24.98 ± 4.44	24.97 ± 4.90	24.91 ± 4.03	24.53 ± 4.14	24.63 ± 4.58	23.88 ± 4.72	21.94 ± 3.57	21.84 ± 2.71
ALSFRS-R スコア*		40.0 ± 4.5	39.8 ± 4.7	41.1 ± 3.9	43.2 ± 2.2	41.4 ± 3.6	40.5 ± 4.2	41.2± 3.8	43.3 ± 2.3	41.9 ± 2.4	41.8 ± 2.2
ALSFRS-R スコア：各項目 2 点以上 n(%)		110 (59.5%)	86 (57.0%)	61 (59.8%)	61 (100%)	48 (59.3%)	42 (63.6%)	42 (59.2%)	22 (100%)	69 (100%)	68 (100%)
%FVC*		93.0 ± 15.4	92.7 ± 14.7	94.7 ± 14.2	94.9 ± 14.3	99.7 ± 11.3	94.6 ± 15.0	94.4 ± 14.5	100.5 ± 12.1	100.5 ± 15.0	97.4 ± 13.6
%FVC 80%以上 n(%)		139 (75.1%)	114 (75.5%)	84 (82.4%)	50 (82.0%)	81 (100%)	53 (80.3%)	58 (81.7%)	22 (100%)	68 (98.6)	68 (100%)
血清クレアチニン値 (mg/dl) *		0.680 ± 0.169	0.692 ± 0.168	0.699 ± 0.179	0.724 ± 0.176	0.692 ± 0.174	0.665 ± 0.156	0.693 ± 0.173	0.662 ± 0.154	0.569 ± 0.147	0.561 ± 0.141
Uric acid 尿酸値(mg/dL) *		5.20 ± 1.32	5.19 ± 1.26	5.18 ± 1.26	5.25 ± 1.21	5.21 ± 1.28	5.16 ± 1.23	5.07 ± 1.24	5.02 ± 1.25	4.73 ± 1.30	4.87 ± 1.32
罹病期間 (年) *		1.56 ± 0.67	1.56 ± 0.68	1.59 ± 0.70	1.54 ± 0.70	1.58 ± 0.73	1.62 ± 0.71	1.22 ± 0.45	1.16 ± 0.44	1.13 ± 0.46	1.06 ± 0.47
罹病期間 2 年以内 n(%)		135 (73.0%)	109 (72.2%)	71 (69.6%)	42 (68.9%)	55 (67.9%)	44 (66.7%)	71 (100%)	22 (100%)	69 (100%)	68 (100%)
初発症状 n(%)	球	37 (20.0%)	32 (21.2%)	18 (17.6%)	14 (23.0%)	12 (14.8%)	10 (15.2%)	16 (22.5%)	5 (22.7%)	16 (23.2%)	14 (20.6%)
	四肢	148 (80.0%)	119 (78.8%)	84 (82.4%)	47 (77.0%)	69 (85.2%)	56 (84.8%)	55 (77.5%)	17 (77.3%)	53 (76.8%)	54 (79.4%)
ALS 診断	孤発性	177 (95.7%)	144 (95.4%)	99 (97.1%)	61 (100%)	79 (97.5%)	65 (98.5%)	71 (100%)	22 (100%)	68 (98.6%)	66 (97.1%)
	家族性	8 (4.3%)	7 (4.6%)	3 (2.9%)	0 (0%)	2 (2.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (2.9%)
El Escorial 診断基準 n(%)	Definite	45 (24.3%)	36 (23.8%)	24 (23.5%)	17 (27.9%)	18 (22.2%)	24 (36.4%)	17 (23.9%)	10 (45.5%)	28 (40.6%)	27 (39.7%)
	Probable	78 (42.2%)	63 (41.7%)	42 (41.2%)	25 (41.0%)	33 (40.7%)	42 (63.6%)	27 (38.0%)	12 (54.5%)	41 (59.4%)	41 (60.3%)
	Probable laboratory-supported	50 (27.0%)	41 (27.2%)	27 (26.5%)	12 (19.7%)	23 (28.4%)	0 (0%)	19 (26.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Possible	12 (6.5%)	11 (7.3%)	9 (8.8%)	7 (11.5%)	7 (8.6%)	0 (0%)	8 (11.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Suspected	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
リルゾール併用	有	161 (87.0%)	131 (86.8%)	86 (84.3%)	54 (88.5%)	69 (85.2%)	56 (84.8%)	60 (84.5%)	21 (95.5%)	63 (91.3%)	62 (91.2%)
	無	24 (13.0%)	20 (13.2%)	16 (15.7%)	7 (11.5%)	12 (14.8%)	10 (15.2%)	11 (15.5%)	1 (4.5%)	6 (8.7%)	6 (8.8%)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BMI＝ ボディマス指数；DP＝ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP

＝ 有効性を期待できる部分集団；%FVC＝ 予想努力性肺活量；SD＝ 標準偏差.

*　Mean±SD

** 1 名の被験者で El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が「ALS 可能性高し検査陽性（probable laboratory-supported ALS）」（24 週時点）から「ALS 可能性高し（probable ALS）」（48 週時点）の変更及びベースライン時の%FVC の変更により 48 週最終データロック時点の被験者背景の変更が生じた．なお，MT-1186-A01 試験（24 週時点）の有効性の検討は，24 週時点のデータロック時の被験者背景を使用した.

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.

【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.

出典：5.3.5.3－2 Table 2.1，Table 3.1，別添資料 20220831-C001－1 J4-Table 1，別添資料 20220831-C001－2 J4-Table 2

2.7.3.3.4　MT-1186-A01 試験全体における探索的な有効性の検討結果

2.7.3.3.4.1　MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験の ALSFRS-R スコア変化量

MT-1186-A01 試験全体の各集団及び MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の 24 週までの ALSFRS-R スコアの変化量を表 2.7.3.3－4 に示す．【集団 1】から【集団 4】の各集団で平均値及び中央値に顕著な違いはなかった．24 週時点のベースラインからの変化量の平均値は，【集団 1】（SAF），【集団 2】（Naïve Edaravone），【集団 3】（Naïve Edaravone/RS12），【集団 3-①】（Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points），【集団 3-②】（Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80），【集団 3-③】（Naïve Edaravone/RS12 + Definite/Probable ALS），【集団 3-④】（Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years）及び【集団 4】（DP/EESP/2y）でそれぞれ-5.2，-5.1，-4.7，-4.4，-3.9，-5.3，-5.4 及び-5.3 であり，静注エダラボン群の平均値-4.4 と比べてわずかに大きかったが，中央値は【集団 3-②】で-3.0，【集団 3-④】で-5.0 を除いて，-4.0 だった．静注プラセボ群の平均値及び中央値はそれぞれ-6.9 及び-5.0 であり，【集団 3-④】の中央値を除いて，すべての集団において静注プラセボ群よりも変化量が小さかった．また，【集団 1】，【集団 2】，【集団 3】，【集団 4】と順に患者集団を限定していくことに伴い，病勢の進行が遅すぎる被験者と早すぎる被験者を除くことになり，各集団における ALSFRS-R スコアの変化量のばらつき（SD）は減少する傾向が認められた．

表 2.7.3.3－4　MT-1186-A01 試験全体の各集団及び MCI186-19 試験の ALSFRS-R スコア変化量

		MT-1186-A01								MCI186-19（DP/EESP/2y）	
		【集団 1】	【集団 2】	【集団 3】	【集団 3-①】	【集団 3-②】	【集団 3-③】	【集団 3-④】	【集団 4】	静注ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ	静注ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
被験者数		185	151	102	61	81	65	71	21	69	68
Baseline	Mean (SD) Median (Min-Max)	40.0 (4.5) 41.0 (22, 48)	39.8 (4.7) 41.0 (22, 47)	41.1 (3.9) 41.0 (28, 47)	43.2 (2.2) 43.0 (38, 47)	41.4 (3.6) 42.0 (28, 47)	40.5 (4.2) 41.0 (28, 46)	41.2 (3.8) 42.0 (29, 47)	43.4 (2.3) 44.0 (40, 46)	41.9 (2.4) 42.0 (36, 47)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)
4 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-0.8 (1.7) 0.0 (-9, 3)	-0.7 (1.5) 0.0 (-8, 3)	-0.6 (1.4) 0.0 (-6, 3)	-0.4 (1.2) 0.0 (-4, 3)	-0.6 (1.5) 0.0 (-6, 3)	-0.8 (1.7) 0.0 (-6, 3)	-0.7 (1.4) 0.0 (-6, 2)	-0.9 (1.4) 0.0 (-4, 1)	-0.7 (0.9) 0.0 (-3, 1)	-0.9 (1.6) 0.0 (-6, 1)
12 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-2.9 (3.6) -2.0 (-29, 3)	-2.8 (3.6) -2.0 (-29, 3)	-2.6 (3.8) -2.0 (-29, 3)	-2.5 (4.2) -2.0 (-29, 3)	-1.7 (2.4) -2.0 (-13, 3)	-3.0 (4.5) -2.0 (-29, 3)	-2.9 (4.1) -2.0 (-29, 3)	-2.5 (2.0) -2.0 (-7, 0)	-2.0 (2.3) -1.0 (-11, 1)	-2.9 (2.7) -3.0 (-10, 1)
24 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-5.2 (4.9) -4.0 (-20, 5)	-5.1 (4.7) -4.0 (-20, 5)	-4.7 (4.0) -4.0 (-16, 2)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 2)	-3.9 (3.8) -3.0 (-16, 2)	-5.3 (4.3) -4.0 (-16, 2)	-5.4 (4.1) -5.0 (-16, 1)	-5.3 (3.8) -4.0 (-16, -2)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；DP＝ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP＝ 有効性を期待できる部分集団；%FVC ＝予想努力性肺活量；SD＝ 標準偏差.

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite)」又は「ALS 可能性高し（Probable)」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.

【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.

出典：5.3.5.3－2 Table 4.1

2.7.3.3.4.2　MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験の静注エダラボン群の比較

傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる 24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量の MT-1186-A01 試験全体の各集団と静注エダラボン群の比較結果（LS Mean Change from baseline, LS Mean difference）を表 2.7.3.3－5 に示す．ALSFRS-R スコアの 24 週時点のベースラインからの変化量について, MT-1186-A01 試験全体の各集団と静注エダラボン群の最小二乗平均値の差（以下，LSMD）及びその 95%CI は，【集団 1】（SAF），【集団 2】（Naïve Edaravone），【集団 3】（Naïve Edaravone/RS12），【集団 3-①】（Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points），【集団 3-②】（Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80），【集団 3-③】（Naïve Edaravone/RS12 + Definite/Probable ALS），【集団 3-④】（Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years）及び【集団 4】（DP/EESP/2y）でそれぞれ-1.44（-2.90, 0.02），-1.10（-2.53, 0.34），-0.78（-2.21, 0.66），-0.55（-2.23, 1.13），0.21（-1.11, 1.53），-1.44（-3.12, 0.25），-1.53（-3.11, 0.06）及び-0.94（-2.88, 1.00）であった．これらの結果と各群の変化量の記述統計量の分布（平均値及び中央値など）を踏まえ，すべての集団において静注エダラボン群との間に顕著な差は見られなかった．なお，補助的解析の Inverse probability treatment weighting using stabilized weight（以下，Stabilized IPTW）においても同様な結果が得られた（5.3.5.3－2）．

表 2.7.3.3－5　24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験全体と MCI186-19 試験静注エダラボン群の比較（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）

集団	投与群	ベースライン: Mean (SD) Median (Min-Max)	変化量: Mean (SD) Median (Min-Max) LS Mean CFB (SE)	LSMD (95% CI) vs 静注エダラボン
【集団 1】 SAF	経口エダラボン (N=185)	40.0 (4.5) 41.0 (22, 48)	-5.2 (4.9) -4.0 (-20, 5) -5.66 (0.38)	-1.44 (-2.90, 0.02)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.22 (0.63)	
【集団 2】 Naïve Edaravone	経口エダラボン (N=151)	39.8 (4.7) 41.0 (22, 47)	-5.1 (4.7) -4.0 (-20, 5) -5.42 (0.40)	-1.10 (-2.53, 0.34)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.32 (0.60)	
【集団 3】 Naïve Edaravone/RS12	経口エダラボン (N=102)	41.1 (3.9) 41.0 (28, 47)	-4.7 (4.0) -4.0 (-16, 2) -5.09 (0.46)	-0.78 (-2.21, 0.66)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.31 (0.55)	

表 2.7.3.3－5　24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験全体と MCI186-19 試験静注エダラボン群の比較（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）

（続き）

集団	投与群	ベースライン: Mean (SD) Median (Min-Max)	変化量: Mean (SD) Median (Min-Max) LS Mean CFB (SE)	LSMD (95% CI) vs 静注エダラボン
【集団 3-①】	経口エダラボン (N=61)	43.2 (2.2) 43.0 (38, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 2) -4.92 (0.61)	-0.55 (-2.23, 1.13)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.37 (0.57)	
【集団 3-②】	経口エダラボン (N=81)	41.4 (3.6) 42.0 (28, 47)	-3.9 (3.8) -3.0 (-16, 2) -4.09 (0.45)	0.21 (-1.11, 1.53)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.30 (0.48)	
【集団 3-③】	経口エダラボン (N=65)	40.5 (4.2) 41.0 (28, 46)	-5.3 (4.3) -4.0 (-16, 2) -5.80 (0.61)	-1.44 (-3.12, 0.25)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.36 (0.58)	
【集団 3-④】	経口エダラボン (N=71)	41.2 (3.8) 42.0 (29, 47)	-5.4 (4.1) -5.0 (-16, 1) -5.93 (0.56)	-1.53 (-3.11, 0.06)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.40 (0.56)	
【集団 4】 DP/EESP/2y	経口エダラボン (N=21)	43.4 (2.3) 44.0 (40, 46)	-5.3 (3.8) -4.0 (-16, -2) -5.37 (0.85)	-0.94 (-2.88, 1.00)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.43 (0.47)	

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD = 標準偏差；CFB = Change from baseline；DP = ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP = 有効性を期待できる部分集団；LSMD = 最小二乗平均値の差；RS12 = ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点；SAF = 安全性解析対象集団；SE = 標準誤差；静注エダラボン = MCI186-19 試験静注エダラボン群

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.
【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.
出典：5.3.5.3－2 Table 5.1.1，Table 6.1.1，Table 7.1.1，Table 7.3.1.1，Table 7.4.1.1，Table 7.5.1.1，Table 7.6.1.1，Table 8.1.1

2.7.3.3.4.3　MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験静注プラセボ群の比較

傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる 24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量の MT-1186-A01 試験全体の各集団と静注プラセボ群の比較結果（LS Mean Change from baseline, LSMD）を表 2.7.3.3－6 に示す．ALSFRS-R スコアの 24 週時点のベースラインからの変化量について，MT-1186-A01 試験全体の各集団と静注プラセボ群の LSMD 及びその 95%CI は，【集団 1】(SAF)，【集団 2】(Naïve Edaravone)，【集団 3】(Naïve Edaravone/RS12)，【集団 3-①】（Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points），【集団 3-②】（Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80），【集団 3-③】(Naïve Edaravone/RS12 + Definite/Probable ALS)，【集団 3-④】（Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years）及び【集団 4】（DP/EESP/2y）でそれぞれ 1.37（-0.22, 2.97），1.72（0.12, 3.31），1.95（0.29, 3.61），2.21（0.14, 4.27），2.99（1.43, 4.54），1.17（-0.83, 3.17），1.11（-0.77, 3.00）及び 1.75（-0.75, 4.24）であった．これらの点推定値の結果から，本剤群が静注プラセボ群よりも優れる傾向が見られた．特に【集団 2】,【集団 3】,【集団 3-①】及び【集団 3-②】と静注プラセボ群との比較においては，LSMD の 95%CI の下限が 0 を上回った．なお，【集団 1】,【集団 3-③】及び【集団 3-④】では，95%CI の下限が 0 を下回っていたが，本剤群の点推定値は静注プラセボ群の点推定値を上回っていた．【集団 4】では点推定値が 1.75 であったが，95%CI の下限が 0 を下回っていた．これは【集団 4】で被験者数が少ない（N=21）ことが影響していると推測された．なお，Stabilized IPTW においてもおおむね同様な結果が得られた（5.3.5.3－2）.

表 2.7.3.3－6　24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験静注プラセボ群の比較（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）

集団	投与群	ベースライン: Mean (SD) Median (Min-Max)	変化量: Mean (SD) Median (Min-Max) LS Mean CFB (SE)	LSMD (95% CI) vs 静注プラセボ群
【集団 1】 SAF	経口エダラボン (N=185)	40.0 (4.5) 41.0 (22, 48)	-5.2 (4.9) -4.0 (-20, 5) -5.65 (0.41)	1.37 (-0.22, 2.97)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.02 (0.69)	
【集団 2】 Naïve Edaravone	経口エダラボン (N=151)	39.8 (4.7) 41.0 (22, 47)	-5.1 (4.7) -4.0 (-20, 5) -5.41 (0.44)	1.72 (0.12, 3.31)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.12 (0.67)	
【集団 3】 Naïve Edaravone/RS12	経口エダラボン (N=102)	41.1 (3.9) 41.0 (28, 47)	-4.7 (4.0) -4.0 (-16, 2) -5.10 (0.52)	1.95 (0.29, 3.61)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.05 (0.64)	
【集団 3-①】	経口エダラボン (N=61)	43.2 (2.2) 43.0 (38, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 2) -4.96 (0.74)	2.21 (0.14, 4.27)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.17 (0.71)	
【集団 3-②】	経口エダラボン (N=81)	41.4 (3.6) 42.0 (28, 47)	-3.9 (3.8) -3.0 (-16, 2) -4.06 (0.52)	2.99 (1.43, 4.54)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.05 (0.57)	
【集団 3-③】	経口エダラボン (N=65)	40.5 (4.2) 41.0 (28, 46)	-5.3 (4.3) -4.0 (-16, 2) -5.90 (0.71)	1.17 (-0.83, 3.17)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.07 (0.69)	
【集団 3-④】	経口エダラボン (N=71)	41.2 (3.8) 42.0 (29, 47)	-5.4 (4.1) -5.0 (-16, 1) -6.00 (0.66)	1.11 (-0.77, 3.00)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.11 (0.67)	

表 2.7.3.3－6　24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験静注プラセボ群の比較（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）（続き）

集団	投与群	ベースライン: Mean (SD) Median (Min-Max)	変化量: Mean (SD) Median (Min-Max) LS Mean CFB (SE)	LSMD (95% CI) vs 静注プラセボ群
【集団 4】 DP/EESP/2y	経口エダラボン (N=21)	43.4 (2.3) 44.0 (40, 46)	-5.3 (3.8) -4.0 (-16, -2) -5.45 (1.08)	1.75 (-0.75, 4.24)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.19 (0.61)	

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD = 標準偏差；CFB = Change from baseline；DP = ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP = 有効性を期待できる部分集団；LSMD = 最小二乗平均値の差；RS12 = ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点；SAF = 安全性解析対象集団；SE = 標準誤差；静注プラセボ = MCI186-19 試験静注プラセボ群

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.

【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.

出典：5.3.5.3－2 Table 5.2.1，Table 6.2.1，Table 7.2.1，Table 7.3.2.1，Table 7.4.2.1，Table 7.5.2.1，Table 7.6.2.1，Table 8.2.1

2.7.3.3.4.4　MT-1186-A01 試験全体と MCI186-19 試験の比較における有効性のまとめ

MT-1186-A01 試験全体の各集団の ALSFRS-R スコアの 24 週までの変化量は平均値-5.4～-3.9，中央値は【集団 3-②】で-3.0，【集団 3-④】で-5.0，他の解析対象集団では-4.0 であり，静注エダラボン群の平均値-4.4，中央値-4.0 と比べて顕著な差はなく，静注プラセボ群の平均値-6.9，中央値-5.0 と比べて小さかった.

MT-1186-A01 試験全体の 24 週時点の ALSFRS-R スコアの変化量と静注エダラボン群の変化量の LSMD は，各集団において-1.53～0.21 であり，記述統計量の分布（平均値及び中央値など）を踏まえ，両群の ALSFRS-R スコアの変化量に大きな違いはないと考えた．また，静注プラセボ群との比較では，LSMD は各集団において 1.11～2.99 であり，静注プラセボ群よりも本剤が優れる傾向が見られた．特に，【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】及び【集団 3-②】においては，95%CI の下限が 0 を上回った.

以上より，本剤は既承認薬と同様に ALS に対する有効性が期待できると考えた.

2.7.3.3.5　MT-1186-A01 試験の日本人の集団と MCI186-19 試験の有効性の比較

2.7.3.3.5.1　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団の被験者背景

MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験の被験者背景を表 2.7.3.3－7 に示す．MT-1186-A01 試験の日本人集団は MT-1186-A01 試験全体と比較して，いずれの集団においても，身長，体重及び BMI が小さい傾向があった．ALSFRS-R スコアのすべての項目が 2 点以上の割合は，【集団 3-①】及び【集団 4】を除くと，MT-1186-A01 試験全体では約 60%であったのに対し，日本人では約 80%であった．また，ALSFRS-R スコア及び%FVC は，いずれの集団においても，MT-1186-A01 試験全体より日本人の値が高い傾向があった．

また，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験との比較において，初発症状の球症状の割合は静注エダラボン群，静注プラセボ群で約 20%であったのに対して，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団では 0%～17.4%と低く，特に【集団 3-②】で 6.9%，【集団 3-③】で 8.3%及び【集団 4】で 0%であった．その他の設定項目において，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験に顕著な違いはなかった．

表 2.7.3.3−7　被験者背景一覧（MT-1186-A01 試験の日本人集団と MCI186-19 試験）

		MT-1186-A01 試験								MCI186-19 試験 (DP/EESP/2y)	
		【集団 1】	【集団 2】	【集団 3】	【集団 3-①】	【集団 3-②】	【集団 3-③】	【集団 3-④】	【集団 4】	静注ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ	静注ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
被験者数		65	42	34	27	29	24	23	10	69	68
性別	男性 n(%)	43 (66.2%)	30 (71.4%)	24 (70.6%)	18 (66.7%)	20 (69.0%)	16 (66.7%)	17 (73.9%)	5 (50.0%)	38 (55.1%)	41 (60.3%)
	女性 n(%)	22 (33.8%)	12 (28.6%)	10 (29.4%)	9 (33.3%)	9 (31.0%)	8 (33.3%)	6 (26.1%)	5 (50.0%)	31 (44.9%)	27 (39.7%)
年齢 (years)*		59.3 ± 9.3	58.4 ± 9.3	56.8 ± 9.2	57.0 ± 9.4	56.8 ± 9.8	55.8 ± 9.3	58.0 ± 8.4	57.3 ± 10.2	60.5 ± 10.1	60.1 ± 9.6
身長 (cm)*		163.9 ± 9.0	164.3 ± 9.4	164.2 ± 8.6	163.5 ± 9.1	163.9 ± 8.5	163.6 ± 9.2	163.3 ± 8.7	157.9 ± 7.6	161.8 ± 9.5	162.5 ± 8.4
体重 (kg)*		60.5 ± 11.8	60.7 ± 12.0	61.3 ± 12.8	61.3 ± 14.1	61.1 ± 11.7	61.2 ± 14.0	60.5 ± 13.7	56.1 ± 15.3	57.9 ± 12.9	57.8 ± 9.3
BMI (kg/m^2)*		22.54 ± 3.51	22.60 ± 3.73	22.83 ± 4.06	22.96 ± 4.45	22.77 ± 3.73	22.86 ± 4.62	22.78 ± 4.42	22.33 ± 5.33	21.94 ± 3.57	21.84 ± 2.71
ALSFRS-R スコア*		41.5 ± 3.6	41.7 ± 3.7	42.1 ± 3.6	43.3 ± 1.9	41.9 ± 3.8	41.9 ± 4.0	43.0 ± 2.1	43.5 ± 2.4	41.9 ± 2.4	41.8 ± 2.2
ALSFRS-R スコア：各項目 2 点以上 n(%)		53 (81.5%)	35 (83.3%)	27 (79.4%)	27 (100%)	22 (75.9%)	20 (83.3%)	20 (87.0%)	10 (100%)	69 (100%)	68 (100%)
%FVC*		98.3 ± 16.2	97.9 ± 14.2	98.7 ± 13.4	99.0 ± 14.7	102.8 ± 9.4	98.4 ± 15.2	96.7 ± 12.8	104.3 ± 10.0	100.5 ± 15.0	97.4 ± 13.6
%FVC 80%以上 n(%)		53 (81.5%)	35 (83.3%)	30 (88.2%)	23 (85.2%)	29 (100%)	20 (83.3%)	20 (87.0%)	10 (100%)	68 (98.6%)	68 (100%)
血清クレアチニン値 (mg/dl)*		0.635 ± 0.149	0.642 ± 0.152	0.643 ± 0.160	0.633 ± 0.148	0.639 ± 0.170	0.610 ± 0.125	0.661 ± 0.159	0.592 ± 0.145	0.569 ± 0.147	0.561 ± 0.141
尿酸値 (mg/dL)*		5.26 ± 1.50	5.20 ± 1.38	5.16 ± 1.30	5.16 ± 1.31	5.10 ± 1.34	5.23 ± 1.30	5.25 ± 1.21	4.67 ± 1.33	4.73 ± 1.30	4.87 ± 1.32
罹病期間 (年)*		1.50 ± 0.63	1.50 ± 0.66	1.53 ± 0.67	1.45 ± 0.61	1.60 ± 0.66	1.54 ± 0.70	1.14 ± 0.38	1.29 ± 0.45	1.13 ± 0.46	1.06 ± 0.47
罹病期間 2 年以内 n(%)		47 (72.3%)	29 (69.0%)	23 (67.6%)	20 (74.1%)	19 (65.5%)	16 (66.7%)	23 (100%)	10 (100%)	69 (100%)	68 (100%)
初発症状 n(%)	球	11 (16.9%)	7 (16.7%)	4 (11.8%)	3 (11.1%)	2 (6.9%)	2 (8.3%)	4 (17.4%)	0 (0%)	16 (23.2%)	14 (20.6%)
	四肢	54 (83.1%)	35 (83.3%)	30 (88.2%)	24 (88.9%)	27 (93.1%)	22 (91.7%)	19 (82.6%)	10 (100%)	53 (76.8%)	54 (79.4%)
El Escorial 診断基準 n(%)	Definite	20 (30.8%)	13 (31.0%)	10 (29.4%)	10 (37.0%)	7 (24.1%)	10 (41.7%)	8 (34.8%)	6 (60.0%)	28 (40.6%)	27 (39.7%)
	Probable	26 (40.0%)	18 (42.9%)	14 (41.2%)	10 (37.0%)	12 (41.4%)	14 (58.3%)	8 (34.8%)	4 (40.0)	41 (59.4%)	41 (60.3%)
	Probable laboratory-supported	15 (23.1)	8 (19.0%)	7 (20.6%)	4 (14.8%)	7 (24.1%)	0 (0%)	4 (17.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Possible	4 (6.2%)	3 (7.1%)	3 (8.8%)	3 (11.1%)	3 (10.3%)	0 (0%)	3 (13.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Suspected	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BMI = ボディマス指数；DP = ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP = 有効性を期待できる部分集団；%FVC =予想努力性肺活量；SD = 標準偏差.

*Mean±SD

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.
【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.
【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite)」又は「ALS 可能性高し（Probable)」の被験者からなる集団.
【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.
【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.
出典：5.3.5.3－2 Table 2.2，Table 3.2

2.7.3.3.5.2　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験の ALSFRS-R スコアの変化量

MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコアの 24 週までの変化量を表 2.7.3.3－8 に，ALSFRS-R スコア変化量の箱ひげ図を図 2.7.3.3－1 に示す.

24 週時点のベースラインからの変化量の平均値は，【集団 1】（SAF），【集団 2】（Naïve Edaravone），【集団 3】（Naïve Edaravone/RS12），【集団 3-①】（Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points），【集団 3-②】（Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80），【集団 3-③】（Naïve Edaravone/RS12 + Definite/Probable ALS），【集団 3-④】（Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years）及び【集団 4】（DP/EESP/2y）でそれぞれ-5.4，-5.2，-5.0，-4.7，-4.5，-6.1，-5.3 及び-5.6 であり，静注エダラボン群の平均値-4.4 と比較してわずかに大きかった．中央値は【集団 3-③】の-5.0 を除いて，静注エダラボンの中央値-4.0 と比較して顕著な違いはなかった.

静注プラセボ群の平均値及び中央値はそれぞれ-6.9 及び-5.0 であり，【集団 3-③】の中央値を除いて，すべての集団において MCI186-19 試験の静注プラセボ群よりも変化量は小さかった.

箱ひげ図においても，静注エダラボン群に対して，ほぼ同程度の位置に分布し，静注プラセボ群に対しては上方に分布していた.

以上より，MT-1186-A01 試験の日本人の【集団 1】から【集団 4】の各集団で静注エダラボン群と比較して，変化量の平均値ではわずかに大きく，中央値では顕著な差はなく，静注プラセボ群と比較して，変化量の平均値及び中央値は小さかった.

表 2.7.3.3－8　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコア変化量

		MT-1186-A01								MCI186-19（DP/EESP/2y）	
		【集団 1】	【集団 2】	【集団 3】	【集団 3-①】	【集団 3-②】	【集団 3-③】	【集団 3-④】	【集団 4】	静注ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ	静注ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
被験者数		65	42	34	27	29	24	23	10	69	68
Baseline	Mean (SD) Median (Min-Max)	41.5 (3.6) 43.0 (28, 48)	41.7 (3.7) 43.0 (28, 46)	42.1 (3.6) 43.0 (28, 46)	43.3 (1.9) 43.0 (39, 46)	41.9 (3.8) 43.0 (28, 46)	41.9 (4.0) 43.0 (28, 46)	43.0 (2.1) 43.0 (39, 46)	43.5 (2.4) 44.5 (40, 46)	41.9 (2.4) 42.0 (36, 47)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)
4 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-0.9 (1.5) 0.0 (-6, 2)	-0.7 (1.3) 0.0 (-5, 2)	-0.7 (1.4) 0.0 (-5, 2)	-0.6 (1.1) 0.0 (-4, 1)	-0.7 (1.5) 0.0 (-5, 2)	-1.0 (1.6) -1.0 (-5, 2)	-0.8 (1.2) 0.0 (-4, 1)	-1.2 (1.5) -0.5 (-4, 0)	-0.7 (0.9) 0.0 (-3, 1)	-0.9 (1.6) 0.0 (-6, 1)
12 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-3.2 (4.5) -2.0 (-29, 1)	-3.0 (4.9) -2.0 (-29, 1)	-3.2 (5.4) -2.0 (-29, 1)	-3.1 (5.7) -2.0 (-29, 1)	-2.2 (3.0) -2.0 (-13, 1)	-4.2 (6.1) -2.5 (-29, 1)	-3.4 (6.0) -2.0 (-29, 1)	-2.8 (2.5) -2.0 (-7, 0)	-2.0 (2.3) -1.0 (-11, 1)	-2.9 (2.7) -3.0 (-10, 1)
24 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-5.4 (4.5) -4.5 (-20, 1)	-5.2 (4.1) -4.5 (-16, 1)	-5.0 (4.3) -4.5 (-16, 1)	-4.7 (4.1) -4.0 (-16, 1)	-4.5 (4.1) -3.5 (-16, 1)	-6.1 (4.5) -5.0 (-16, 1)	-5.3 (4.2) -4.5 (-16, 1)	-5.6 (4.2) -4.5 (-16, -2)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；DP＝ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP＝ 有効性を期待できる部分集団；%FVC =予想努力性肺活量；SD＝ 標準偏差.

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の予想努力性肺活量（%FVC）が 80%以上」の被験者からなる集団.

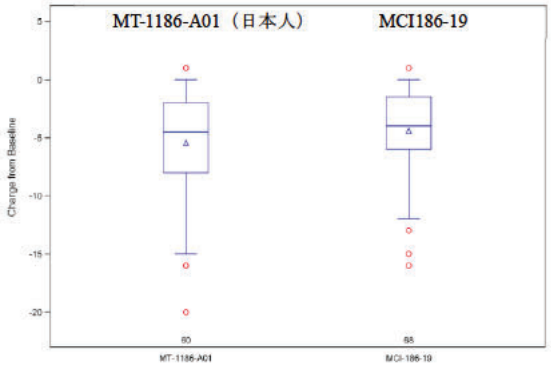
【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite)」又は「ALS 可能性高し（Probable)」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.

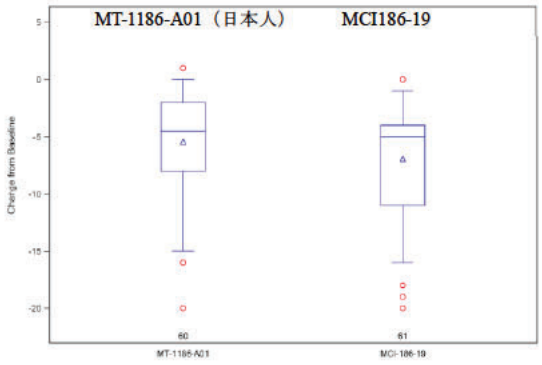
【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.

出典：5.3.5.3－2 Table 4.2

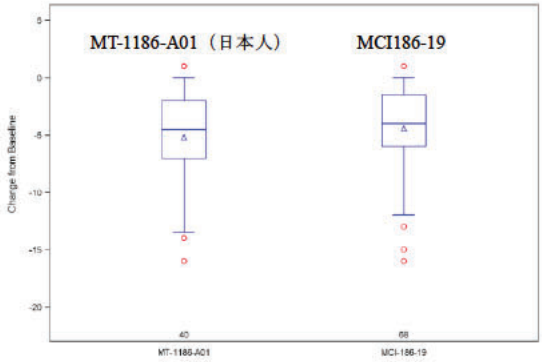
a) 【集団 1（日本人）】vs 静注エダラボン群



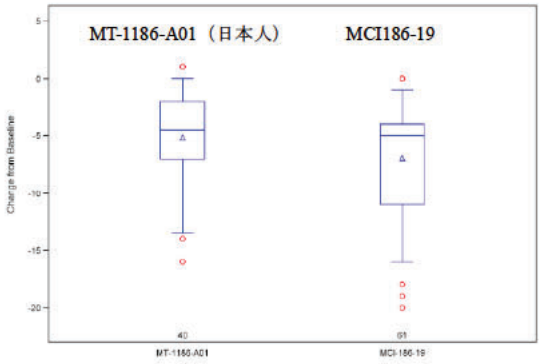
b) 【集団 1（日本人）】 vs 静注プラセボ



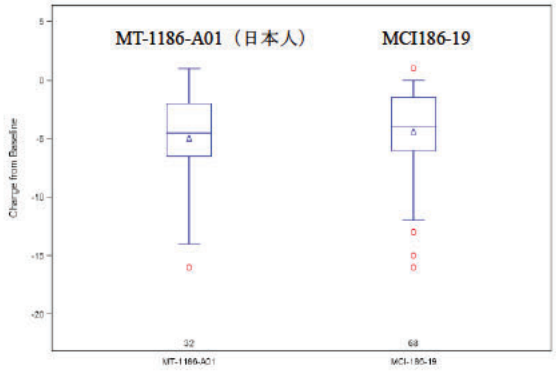
c) 【集団 2（日本人）】vs 静注エダラボン群



d) 【集団 2（日本人）】vs 静注プラセボ群



e) 【集団 3（日本人）】vs 静注エダラボン群



f) 【集団 3（日本人）】vs 静注プラセボ群

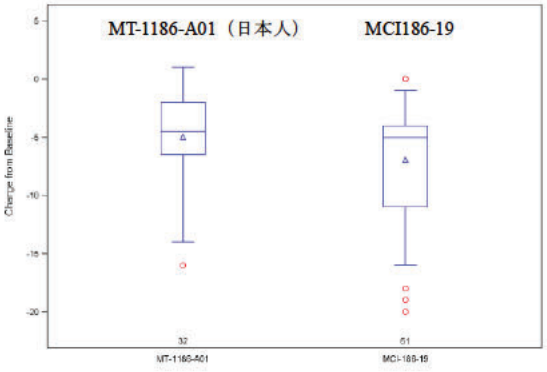
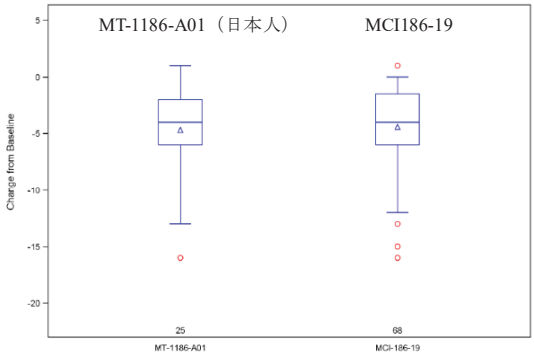
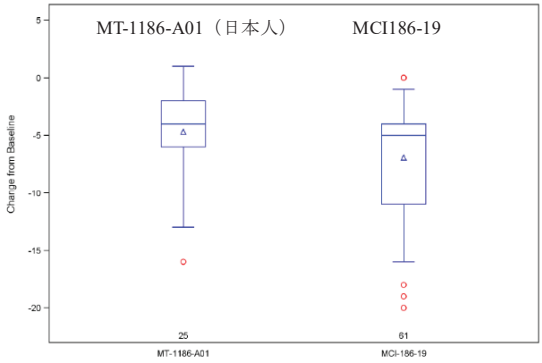


図 2.7.3.3－1　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコア変化量の箱ひげ図（24 週時点）：
5%, 25%, 50%, 75%, 95% percentile was output.

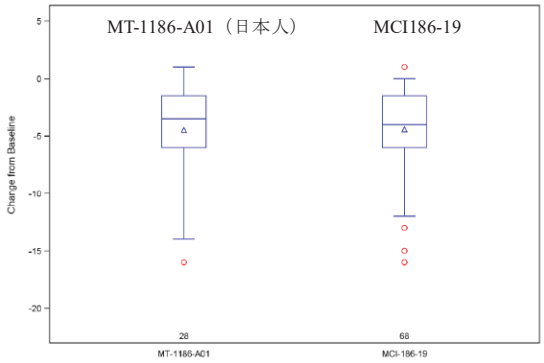
g)【集団 3-①（日本人）】vs 静注エダラボン群



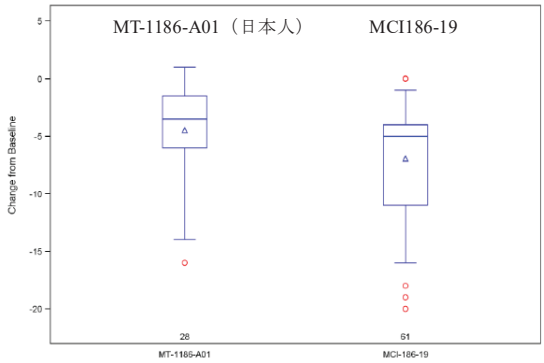
h)【集団 3-①（日本人）】 vs 静注プラセボ群



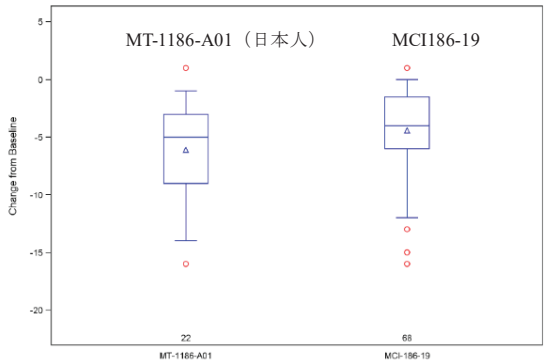
i)【集団 3-②（日本人）】vs 静注エダラボン群



j)【集団 3-②（日本人）】 vs 静注プラセボ群



k)【集団 3-③（日本人）】vs 静注エダラボン群



l)【集団 3-③（日本人）】 vs 静注プラセボ群

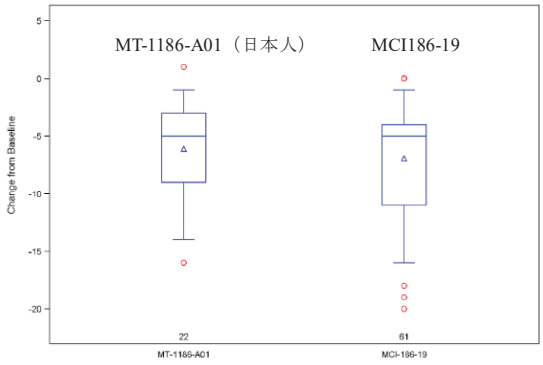
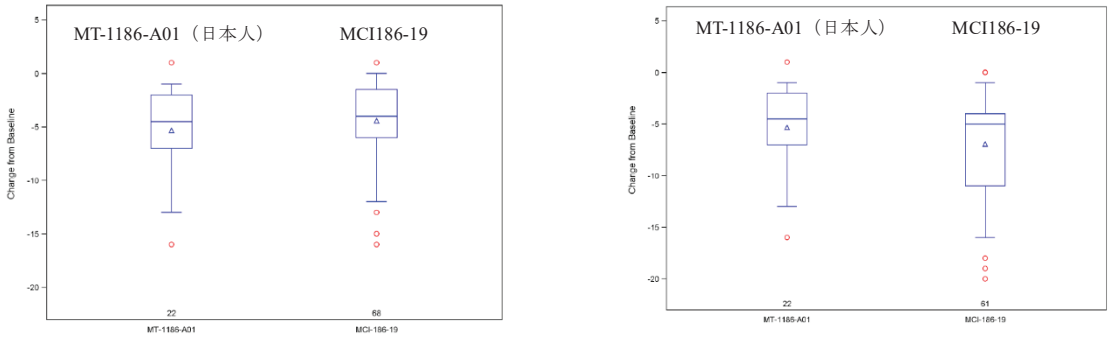


図 2.7.3.3－1　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコア変化量の箱ひげ図（24 週時点）：

5%, 25%, 50%, 75%, 95% percentile was output.（続き）

m)【集団 3-④（日本人）】vs 静注エダラボン群　n)【集団 3-④（日本人）】 vs 静注プラセボ群



o)　【集団 4（日本人）】vs　静注エダラボン群　　p)　【集団 4（日本人）】vs 静注プラセボ群

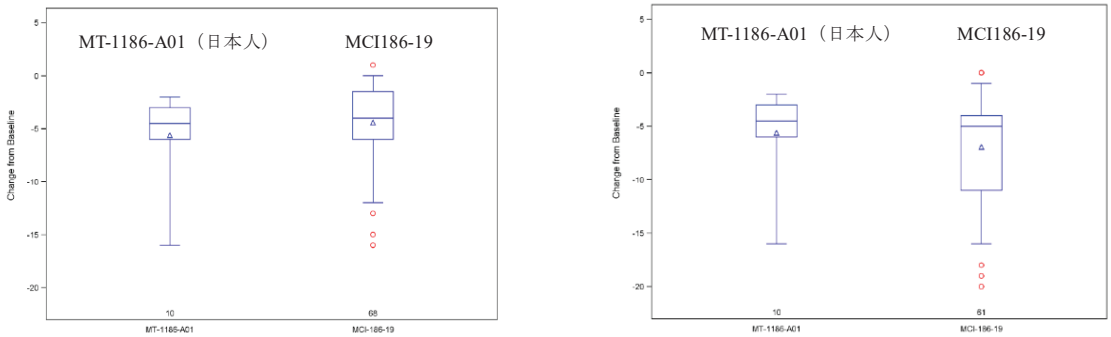


図 2.7.3.3－1　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコア変化量の箱ひげ図（24 週時点）：

5%, 25%, 50%, 75%, 95% percentile was output.（続き）

出典：5.3.5.3－2　Figure 2.2.2

2.7.3.3.5.3　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注エダラボン群の比較

傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる 24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量の MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験の静注エダラボン群の比較結果（LS Mean Change from baseline，LSMD）を表 2.7.3.3－9 に示す．ALSFRS-R スコアの 24 週時点のベースラインからの変化量について，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注エダラボン群の LSMD 及びその 95%CI は，【集団 1】（SAF），【集団 2】（Naïve Edaravone），【集団 3】（Naïve Edaravone/RS12），【集団 3-①】（Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points），【集団 3-②】（Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80），【集団 3-③】（Naïve Edaravone/RS12 + Definite/Probable ALS），【集団 3-④】（Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years）及び【集団 4】（DP/EESP/2y）でそれぞれ-2.01（-3.88, -0.14），-1.52（-3.52, 0.48），-1.48（-3.65, 0.69），-1.55（-4.01，0.90），-0.09（-1.85，1.67），-2.92（-5.40，-0.44），-2.39（-5.02，0.24）及び-1.18（-3.83, 1.47）であり，【集団 1】，【集団 3-③】及び【集団 3-④】で静注エダラボン群との差が大きかった．これらの結果と各群の変化量の記述統計量の分布（平均値及び中央値など）を踏まえ，日本人集団では静注エダラボンと比較して ALSFRS-R スコアの変化量が大きかった．【集団 1】

の理由として，【集団 1】の日本人集団には ALSFRS-R スコアの変化量が大きい被験者（被験者番号：[redacted]，ALSFRS-R 変化量：-20）が含まれておりその影響を受けたと考えた．

日本人集団の ALSFRS-R スコアの変化量が大きい被験者（[redacted]）の被験者背景は7[redacted]歳女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg，BMI[redacted] kg/m^2，初発症状は四肢型，罹病期間 1.1 年，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は Clinically Definite ALS，エダラボン投与歴あり，ベースラインの%FVC は 89.0%であった．ALSFRS-R スコアの 24 週時点の変化量は-20 点（ベースライン 38 点，4 週目 36 点，12 週目 32 点，24 週目 18 点）であった．ベースラインの ALSFRS-R スコアは，呼吸機能は全項目 4 点だったが，呼吸機能以外の各スコアはそれぞれ 3 点（階段のみ 2 点）であることから，発症 1.1 年で全身に症状が認められており，急速に進行した被験者であったと考えた．この被験者はエダラボン投与歴があるため【集団 2】では除外されており，【集団 2】の日本人集団と静注エダラボン群との比較では，図 2.7.3.3－1 に示すとおり両群の分布は類似していた．【集団 1】では ALSFRS-R スコアの変化量の大きい被験者の影響を受けており，この被験者が除外された【集団 2】以降の集団では【集団 3-③】及び【集団 3-④】を除き静注エダラボン群と類似した分布を示すことから，全体集団と同様に，日本人集団においても静注エダラボン群との顕著な差はないと考えた．【集団 3-③】及び【集団 3-④】については後述する（2.7.3.3.5.5）．

表 2.7.3.3－9　24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験（日本人集団）と MCI186-19 試験静注エダラボン群の比較
（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）

集団	投与群	ベースライン: Mean (SD) Median (Min-Max)	変化量: Mean (SD) Median (Min-Max) LS Mean CFB (SE)	LSMD (95% CI) vs 静注エダラボン
【集団 1】 SAF	経口エダラボン (N=65)	41.5 (3.6) 43.0 (28, 48)	-5.4 (4.5) -4.5 (-20, 1) -6.44 (0.67)	-2.01 (-3.88, -0.14)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.43 (0.65)	
【集団 2】 Naïve Edaravone	経口エダラボン (N=42)	41.7 (3.7) 43.0 (28, 46)	-5.2 (4.1) -4.5 (-16, 1) -5.97 (0.79)	-1.52 (-3.52, 0.48)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.45 (0.62)	
【集団 3】 Naïve Edaravone/RS12	経口エダラボン (N=34)	42.1 (3.6) 43.0 (28, 46)	-5.0 (4.3) -4.5 (-16, 1) -5.93 (0.89)	-1.48 (-3.65, 0.69)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.45 (0.62)	

表 2.7.3.3－9　24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験（日本人集団）と MCI186-19 試験静注エダラボン群の比較

（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）（続き）

集団	投与群	ベースライン: Mean (SD) Median (Min-Max)	変化量: Mean (SD) Median (Min-Max) LS Mean CFB (SE)	LSMD (95% CI) vs 静注エダラボン
【集団 3-①】	経口エダラボン (N=27)	43.3 (1.9) 43.0 (39, 46)	-4.7 (4.1) -4.0 (-16, 1) -6.01 (1.04)	-1.55 (-4.01, 0.90)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.45 (0.65)	
【集団 3-②】	経口エダラボン (N=29)	41.9 (3.8) 43.0 (28, 46)	-4.5 (4.1) -3.5 (-16, 1) -4.52 (0.74)	-0.09 (-1.85, 1.67)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.44 (0.48)	
【集団 3-③】	経口エダラボン (N=24)	41.9 (4.0) 43.0 (28, 46)	-6.1 (4.5) -5.0 (-16, 1) -7.37 (1.07)	-2.92 (-5.40, -0.44)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.44 (0.63)	
【集団 3-④】	経口エダラボン (N=23)	43.0 (2.1) 43.0 (39, 46)	-5.3 (4.2) -4.5 (-16, 1) -6.85 (1.13)	-2.39 (-5.02, 0.24)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.46 (0.66)	
【集団 4】 DP/EESP/2y	経口エダラボン (N=10)	43.5 (2.4) 44.5 (40, 46)	-5.6 (4.2) -4.5 (-16, -2) -5.63 (1.24)	-1.18 (-3.83, 1.47)
	静注エダラボン (N=68)	42.0 (2.4) 42.0 (37, 47)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1) -4.45 (0.48)	

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版； CFB = Change from baseline；DP = ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP = 有効性を期待できる部分集団；LSMD = 最小二乗平均値の差；RS12 = ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点；SAF = 安全性解析対象集団；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差；静注エダラボン = MCI186-19 試験静注エダラボン群

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.
【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.
出典：5.3.5.3－2 Table 5.1.2，Table 6.1.2，Table 7.1.2，Table 7.3.1.2，Table 7.4.1.2，Table 7.5.1.2，Table 7.6.1.2，Table 8.1.2

2.7.3.3.5.4　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注プラセボ群の比較

傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる 24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量の MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験の静注プラセボ群の比較結果（LS Mean Change from baseline，LSMD）を表 2.7.3.3－10 に示す．ALSFRS-R スコアの 24 週時点のベースラインからの変化量について，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注プラセボ群の LSMD 及びその 95%CI は，【集団 1】（SAF），【集団 2】（Naïve Edaravone），【集団 3】（Naïve Edaravone/RS12），【集団 3-①】（Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points），【集団 3-②】（Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80），【集団 3-③】（Naïve Edaravone/RS12 + Definite/Probable ALS），【集団 3-④】（Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years）及び【集団 4】（DP/EESP/2y）でそれぞれ 0.65（-1.56, 2.86），1.11（-1.35, 3.58），1.08（-1.64, 3.79），0.94（-2.21, 4.09），2.76（0.58，4.94），-0.60（-3.76，2.55），-0.09（-3.47，3.28）及び 1.54（-1.91, 5.00）であった．これらの点推定値の結果から，日本人集団においても，【集団 3-③】及び【集団 3-④】を除いて，本剤が静注プラセボ群よりも優れる傾向が見られた.

表 2.7.3.3－10　24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験（日本人集団）と MCI186-19 試験静注プラセボ群の比較
（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）

集団	投与群	ベースライン: Mean (SD) Median (Min-Max)	変化量: Mean (SD) Median (Min-Max) LS Mean CFB (SE)	LSMD (95% CI) vs 静注プラセボ
【集団 1】 SAF	経口エダラボン (N=65)	41.5 (3.6) 43.0 (28, 48)	-5.4 (4.5) -4.5 (-20, 1) -6.58 (0.79)	0.65 (-1.56, 2.86)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.23 (0.78)	
【集団 2】 Naïve Edaravone	経口エダラボン (N=42)	41.7 (3.7) 43.0 (28, 46)	-5.2 (4.1) -4.5 (-16, 1) -6.14 (0.96)	1.11 (-1.35, 3.58)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.25 (0.77)	

表 2.7.3.3－10　24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験（日本人集団）と MCI186-19 試験静注プラセボ群の比較

（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）（続き）

集団	投与群	ベースライン: Mean (SD) Median (Min-Max)	変化量: Mean (SD) Median (Min-Max) LS Mean CFB (SE)	LSMD (95% CI) vs 静注プラセボ
【集団 3】 Naïve Edaravone/RS12	経口エダラボン (N=34)	42.1 (3.6) 43.0 (28, 46)	-5.0 (4.3) -4.5 (-16, 1) -6.17 (1.10)	1.08 (-1.64, 3.79)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.24 (0.79)	
【集団 3-①】	経口エダラボン (N=27)	43.3 (1.9) 43.0 (39, 46)	-4.7 (4.1) -4.0 (-16, 1) -6.34 (1.32)	0.94 (-2.21, 4.09)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.28 (0.84)	
【集団 3-②】	経口エダラボン (N=29)	41.9 (3.8) 43.0 (28, 46)	-4.5 (4.1) -3.5 (-16, 1) -4.47 (0.91)	2.76 (0.58, 4.94)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.23 (0.60)	
【集団 3-③】	経口エダラボン (N=24)	41.9 (4.0) 43.0 (28, 46)	-6.1 (4.5) -5.0 (-16, 1) -7.81 (1.35)	-0.60 (-3.76, 2.55)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.20 (0.81)	
【集団 3-④】	経口エダラボン (N=23)	43.0 (2.1) 43.0 (39, 46)	-5.3 (4.2) -4.5 (-16, 1) -7.35 (1.45)	-0.09 (-3.47, 3.28)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.25 (0.86)	
【集団 4】 DP/EESP/2y	経口エダラボン (N=10)	43.5 (2.4) 44.5 (40, 46)	-5.6 (4.2) -4.5 (-16, -2) -5.70 (1.61)	1.54 (-1.91, 5.00)
	静注プラセボ (N=68)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0) -7.25 (0.63)	

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版； CFB = Change from baseline；DP = ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP = 有効性を期待できる部分集団；LSMD = 最小二乗平均値の差；RS12 = ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点；SAF = 安全性解析対象集団；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差；静注プラセボ = MCI186-19 試験静注プラセボ群

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.
【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.
【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.
【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite)」又は「ALS 可能性高し（Probable)」の被験者からなる集団.
【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.
【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.
出典：5.3.5.3－2 Table 5.2.2，Table 6.2.2，Table 7.2.2，Table 7.3.2.2，Table 7.4.2.2，Table 7.5.2.2，Table 7.6.2.2，Table 8.2.2

2.7.3.3.5.5　MT-1186-A01 試験の日本人の【集団 3-③】及び【集団 3-④】に関する考察

各被験者の 24 週時点までの ALSFRS-R スコアの変化量の値を個別に確認したところ，外れ値と考えられる値があったため，ALSFRS-R スコアの変化量の向きを考慮し，外れ値の下限閾値として，25%点-四分位範囲 IQR（75%点-25%点）× 3 を設定した．【集団 3-③】及び【集団 3-④】における 4 週, 12 週及び 24 週時点の ALSFRS-R の変化量の箱ひげ図をそれぞれ図 2.7.3.3－2 及び図 2.7.3.3－3 に示す．これらの図ではそれぞれの時点の外れ値の下限閾値を点線（Lower Fence）で示した．この結果，【集団 3-③】及び【集団 3-④】における外れ値は，本剤の被験者 [redacted] の 12 週時点の値のみであった.

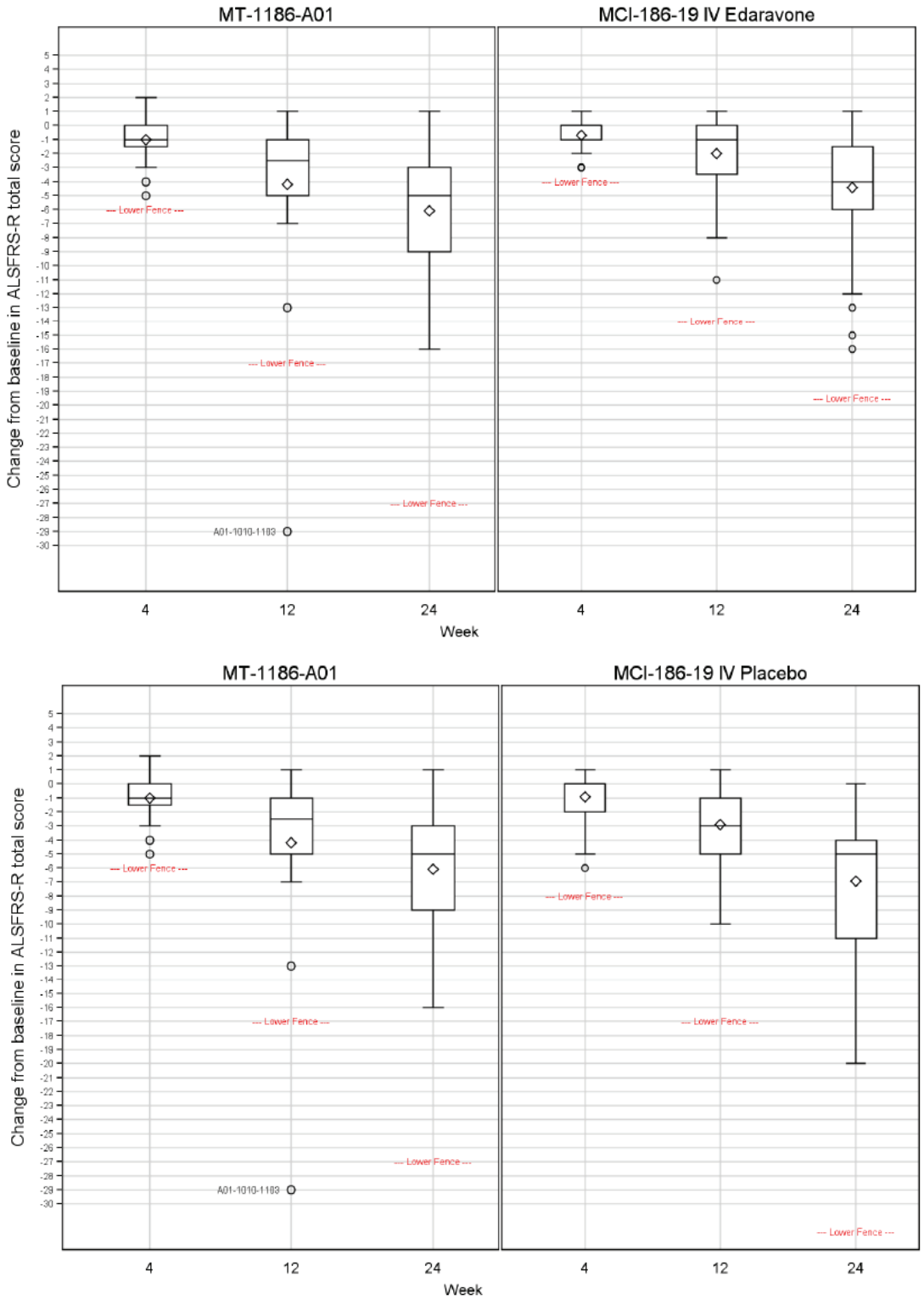


図 2.7.3.3－2　MT-1186-A01 試験の日本人及び MCI186-19 試験の各評価時点における ALSFRS-R スコアの変化量の箱ひげ図【集団 3-③】

上：経口エダラボン及び静注エダラボン，下：経口エダラボン及び静注プラセボ

外れ値の下限閾値：経口エダラボン群 −6点（4週時点），−17点（12週時点），−27点（24週時点），静注エダラボン群 −4点（4週時点），−14点（12週時点），−19.5点（24週時点），静注プラセボ群 −8点（4週時点），−17点（12週時点），−32点（24週時点）

出典：5.3.5.3－2 Figure 2.2.3

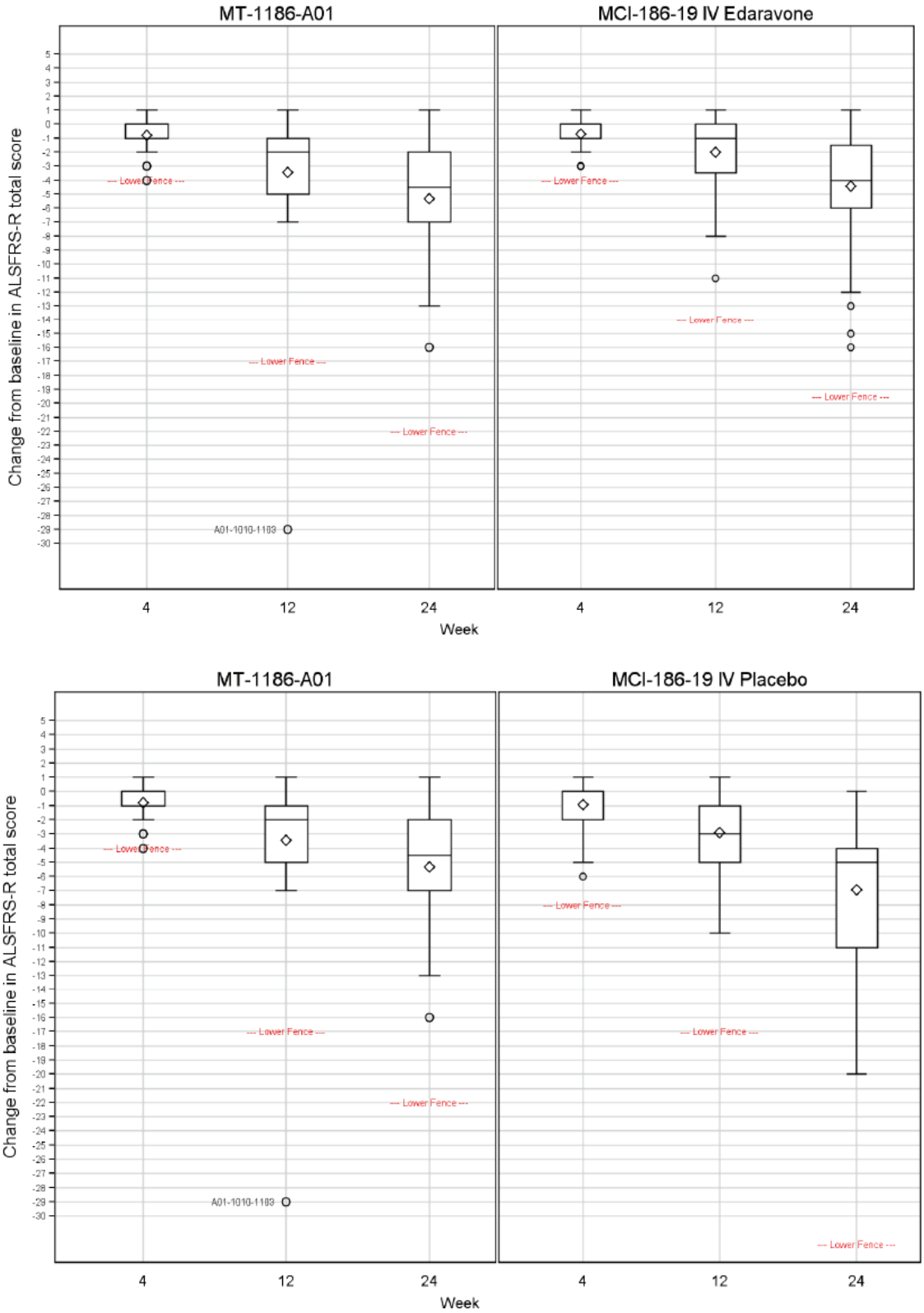


図 2.7.3.3－3　MT-1186-A01 試験の日本人及び MCI186-19 試験の各評価時点における ALSFRS-R スコアの変化量の箱ひげ図【集団 3-④】

上：経口エダラボン及び静注エダラボン，下：経口エダラボン及び静注プラセボ

外れ値の下限閾値：経口エダラボン群 −4 点（4 週時点），−17 点（12 週時点），−22 点（24 週時点），静注エダラボン群 −4 点（4 週時点），−14 点（12 週時点），−19.5 点（24 週時点），静注プラセボ群 −8 点（4 週時点），−17 点（12 週時点），−32 点（24 週時点）
出典：5.3.5.3－2 Figure 2.2.3

被験者[redacted]の概要を以下に示す．本被験者は，MCI186-19 試験の選択基準である“%FVC80%以上”を満たしていなかった．

【被験者[redacted]の概要】

被験者背景			
年齢	5[redacted]歳	身長	[redacted] cm
体重	[redacted] kg	初発症状	四肢発症
診断	Definite	孤発性/家族性	孤発性
罹病期間	0.3年	エダラボンの投与経験	無
リルゾールの併用	有	%FVC	74%
ALSFRS-R 各項目2点以上	該当		

ALSFRS-Rスコアの推移

時点	合計点	投与開始前からの変化量
スクリーニング時	41	0
投与開始前	41	0
4週後	40	-1
12週後	12	-29

中止の有無：有	
中止の理由	医師の判断
中止時期	12週後

【集団 3-③】でこの被験者を除外した場合，本剤と静注エダラボン群の群間差は-1.70 とわずかに小さくなり，また本剤と静注プラセボ群の群間差は 1.07 となり，静注プラセボ群よりも本剤の方が変化量は小さく，本剤の LS Mean（vs 静注エダラボン，vs 静注プラセボ）は-6.13，-6.14 であり，平均値（-6.1）に近づいた（表 2.7.3.3－11）．ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量において，24 週時点の平均値は[redacted]の投与 12 週時点の ALSFRS-R スコア（-29）が含まれていないのに対し，MMRM から推定された 24 週時点の LS Mean の計算には含まれており，これが平均値より LS Mean で変化量（絶対値）がより大きくなったことに影響を及ぼしてしていると考えた．

また，傾向スコアの平均値（標準偏差，最小値，最大値）は，本剤と静注エダラボンの比較

において，本剤で 0.518（0.284，0.10，0.98），静注エダラボンで，0.308（0.193，0.04，0.94），本剤と静注プラセボとの比較において，本剤で 0.534（0.302，0.09，0.97），静注プラセボ群で 0.296（0.196，0.04，0.88）となった．この結果から，本剤で静注エダラボン群及び静注プラセボ群より平均的に高く，傾向スコアの分布が統計学的に有意（P=0.0018 及び P=0.0010）に異なり，群間で背景因子にばらつきがあると考えた．

【集団 3-④】でこの被験者を除外した場合，本剤と静注エダラボン群の群間差は-0.87 と顕著な差はなくなり，本剤と静注プラセボ群の群間差は 1.93 となり，静注プラセボ群よりも本剤の方が変化量は小さく，本剤の LS Mean（vs 静注エダラボン，vs 静注プラセボ）は-5.33，-5.32 であり平均値（-5.3）と類似した（表 2.7.3.3－12）．ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量において，平均値より LS Mean で変化量（絶対値）がより大きくなった理由は，【集団 3-③】と同様に本被験者の投与 12 週時点のデータが LS Mean の算出に含まれたためと考えた．

また，傾向スコアの平均値（標準偏差，最小値，最大値）は，本剤と静注エダラボンとの比較において，本剤で 0.463（0.234，0.09，0.87），静注エダラボン群で 0.346（0.194，0.00，0.97），本剤と静注プラセボとの比較において，本剤で 0.470（0.232，0.11，0.90），静注プラセボ群で 0.342（0.208，0.00，0.93）となった．この結果から，本剤で静注エダラボン群及び静注プラセボ群より平均的に高く，傾向スコアの分布が統計学的に有意（P=0.0138 及び P=0.0353）に異なり，群間で背景因子にばらつきがあると考えた．

表 2.7.3.3－11　被験者[redacted]を解析から除外した場合と除外しない場合の 24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験静注エダラボン及び静注プラセボ群の比較

（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）【集団 3-③】

[redacted]	投与群	N	ベースライン Mean (SD)	変化量 Mean (SD)	変化量 LS Mean (SE) [a)]	LSMD (95% CI) vs 静注エダラボン，静注プラセボ
除外しない	経口エダラボン	24	41.9 (4.0)	-6.1 (4.5)	-7.37 (1.07) -7.81 (1.35)	—
	静注エダラボン	68	42.0 (2.4)	-4.4 (3.8)	-4.44 (0.63)	-2.92 (-5.40, -0.44)
	静注プラセボ	68	41.8 (2.2)	-6.9 (5.1)	-7.20 (0.81)	-0.60 (-3.76, 2.55)
除外	経口エダラボン	23	42.0 (4.1)	-6.1 (4.5)	-6.13 (0.85) -6.14 (1.05)	—
	静注エダラボン	68	42.0 (2.4)	-4.4 (3.8)	-4.43 (0.49)	-1.70 (-3.67, 0.26)
	静注プラセボ	68	41.8 (2.2)	-6.9 (5.1)	-7.20 (0.62)	1.07 (-1.36, 3.49)

略語：ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD＝ 標準偏差； LSMD＝ 最小二乗平均値の差；SE＝ 標準誤差；静注エダラボン ＝MCI186-19 試験静注エダラボン群；静注プラセボ ＝MCI186-19 試験静注プラセボ群

a)　経口エダラボンの変化量 LS Mean（SE）は上段 vs 静注エダラボン，下段 vs 静注プラセボを示した．

出典：5.3.5.3－2 Table 7.5.1.2，Table 7.5.1.3，Table 7.5.2.2，Table 7.5.2.3

表 2.7.3.3－12　被験者[redacted]を解析から場外した場合と除外しない場合の 24 週時点の ALSFRS-R スコア変化量：MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験静注エダラボン及び MCI186-19 試験静注プラセボ群の比較
（傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析結果）【集団 3-④】

[redacted]	投与群	N	ベースライン Mean (SD)	変化量 Mean (SD)	変化量 LS Mean (SE)[a)]	LSMD (95% CI) vs 静注プラセボ
除外しない	経口エダラボン	23	43.0 (2.1)	-5.3 (4.2)	-6.85 (1.13) -7.35 (1.45)	—
	静注エダラボン	68	42.0 (2.4)	-4.4 (3.8)	-4.46 (0.66)	-2.39 (-5.02, 0.24)
	静注プラセボ	68	41.8 (2.2)	-6.9 (5.1)	-7.25 (0.86)	-0.09 (-3.47, 3.28)
除外	経口エダラボン	22	43.1 (2.1)	-5.3 (4.2)	-5.33 (0.85) -5.32 (1.05)	—
	静注エダラボン	68	42.0 (2.4)	-4.4 (3.8)	-4.46 (0.48)	-0.87 (-2.81, 1.06)
	静注プラセボ	68	41.8 (2.2)	-6.9 (5.1)	-7.26 (0.61)	1.93 (-0.49, 4.36)

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；SD = 標準偏差； LSMD = 最小二乗平均値の差；SE = 標準誤差；静注エダラボン =MCI186-19 試験静注エダラボン群；静注プラセボ = MCI186-19 試験静注プラセボ群
a)　経口エダラボンの変化量 LS Mean（SE）は上段 vs 静注エダラボン，下段 vs 静注プラセボを示した.
出典：5.3.5.3－2 Table 7.6.1.2，Table 7.6.1.3，Table 7.6.2.2，Table 7.6.2.3

上記のとおり，背景因子のばらつきに加え，ALSFRS-R スコアが急激に 29 点減少した被験者が本剤群に登録されていたことにより，LS Mean 値でプラセボ群より本剤群の方がわずかに悪い結果を示したと考えた.

2.7.3.3.5.6　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験の比較における有効性のまとめ

MT-1186-A01 試験全体の ALSFRS-R スコアの 24 週までの変化量は平均値-5.4～-3.9，中央値は【集団 3-④】の-5.0 を除いて，-3.0～-4.0 であり，一方，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団では平均値-6.1～-4.5，中央値は【集団 3-③】の-5.0 を除いて-3.5～-4.5 と，全体と日本人集団で顕著な差は認められなかった.

MT-1186-A01 試験の日本人の各集団では，ALSFRS-R スコアの 24 週までの変化量は，静注

エダラボン群の中央値-4.0 と比べてわずかに大きく，静注プラセボ群の中央値-5.0 より小さかった．ALSFRS-R スコアの変化量の MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注エダラボン群の群間差の点推定値は，各集団において-2.92～-0.09 であった．【集団 1】の日本人集団は，24 週時点の ALSFRS-R スコアの変化量が大きい 1 名の影響を受けており，この被験者が含まれていない【集団 2】の日本人集団と静注エダラボン群は類似した分布を示したことから，日本人集団においても，ALSFRS-R スコアの変化量は静注エダラボン群と大きな違いがないと考えた．また，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注プラセボ群との比較においても，ALSFRS-R スコアの変化量の群間差の点推定値は，各集団において-0.60～2.76 であった．【集団 3-③】及び【集団 3-④】は，外れ値に該当する 1 名が含まれていたため，点推定値は静注エダラボン群に対して大きく，静注プラセボ群に対してわずかに小さかったが，それを除いた解析においては，本剤群の変化量は静注エダラボン群に近くなり，静注プラセボ群よりも小さかった．

以上より，MT-1186-A01 試験の日本人集団においても既承認薬と同様に ALS に対する有効性が期待できると考えた．

2.7.3.3.6　日本，米国及び欧州における ALS の臨床症状及び治療の比較

日本，米国及び欧州において使用されている，以下の治療ガイドラインの相違について検討した．

- 日本：日本神経学会による ALS 治療ガイドライン 2002[16] 及び筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013[17]
- 米国：米国神経学会による「Practice parameter: The care of the patient with ALS (1999)[18]」及び その改訂版(2009)[19],[20]
- 欧州：「EFNS guidelines on the clinical management of ALS (2012)[21]」

検討に先立ち，日本，米国及び欧州における治療の現状について ALS の専門家へインタビューし，調査した結果，治療ガイドラインの特徴は以下のとおりであった．

- 世界神経学会 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は日本，米国及び欧州にて普及しており，ALS の診断及び治療環境はおおむね同一である．
- ALS の臨床症状の進展及び治療の必要性の認識は日本，米国及び欧州で同等である．なお，欧州の治療ガイドラインにおいては，コミュニケーション及び自立性の維持が強調されている．
- いずれのガイドラインでも多職種連携治療の重要性が共通して強調されており，日本及び欧州の治療ガイドラインでは多職種連携治療を利用することによる QoL 向上が重視されている．米国では専門施設による多職種連携治療が利用できることで，生存期間の延長が見込まれることが強調されている．
- 各地域での治療ガイドラインには，栄養補助療法に関して重要な必要条件等が示されている．併せて胃瘻造設にあたっては，造設時期の明確なエビデンスはなく，各患者で異

なる事から，その利点とリスクを十分に説明することが強調されている．

- 気管切開による侵襲的換気導入や非侵襲的呼吸補助装置の導入，加えて機器による介入治療に関しては，日本，米国及び欧州のいずれもおおむね一致している．適切な機器による介入治療により，生存期間が延長する，あるいは QoL が向上するとの認識は同じである．
- 侵襲的換気導入後の換気導入中止選択に関しては，日本に比べて米国及び欧州は柔軟性があると考えられる．しかし，気管切開による侵襲的換気導入や非侵襲的呼吸補助装置の導入，加えて機器による介入治療が有効との考え方はおおむね一致している．
- 日本，米国及び欧州では明確性，透明性及び患者への尊厳を持って治療方針や診断を伝えることが重視されており，医療従事者，患者及び家族の間で治療方針を一致させることが強調されている．

このように，日本，米国及び欧州における治療ガイドランにおいて，ALS 患者の鑑別，診断，予後，治療文化及び病状進展の考え方はおおむね一致していた．一方，気管切開による侵襲的換気導入の中止に関する選択方針は各地域で多少違いが見られたが，本試験の対象となる患者層において，試験期間 48 週間では，侵襲的換気導入に至るケースは多くなく，安全性及び有効性等の臨床評価に影響はないと考えた．

2.7.3.3.7　日本，米国及び欧州における ALS 患者背景の比較

Takei らが報告[22)]している日本，米国及び欧州における ALS 患者の背景を表 2.7.3.3－13 に示した．

ALS の発症は平均して 55 歳から 66 歳であり，発症から診断までの期間（中央値）は 9～14 ケ月であった．なお，男性が過半数を占め（54～63%），大半の ALS 患者がリルゾールを使用していた（49～86%）．

胃瘻（PEG）の使用率は，日本（29～58%）の方が，米国（8～43%）及び欧州（6～45%）に比べ，わずかに高かった．

非侵襲的呼吸補助装置（NIV）の導入は，欧州（3～44%）及び日本（7～46%）に比べ米国（19～87%）の使用率はやや高く，気管切開よる侵襲的換気導入（TIV）に関しては日本（29～38%）が，米国（4%）及び欧州（1～31%）に比べて高い値であったが，本治験を実施する上では影響しないと考えた．

このように，日本，米国及び欧州の ALS 患者背景に大きな違いは認められなかった．

表 2.7.3.3－13 日本，米国及び欧州における ALS 患者背景

	日本	米国	欧州
性別（%）男性	57	56-63	54-58
女性	43	37-44	42-46
発症年齢，平均（歳）	61-65	55-62	62-66
人種（%）　白人	0	75-77	66
オリエンタル/アジア	100	4	3
その他（不明）	0	21	31
発症から診断までの期間（中央値，月）	11	11-14	9
孤発性 ALS（%）	93	93-96	91-98
球麻痺発症（%）	25-30	11-32	19-41
リルゾール使用（%）	59-85	49-72	58-86
PEG 使用（%）	29-58	8-43	6-45
NIV 使用（%）	7-46	19-87	3-44
TIV 使用（%）	29-38	4	1-31

Takei K et al.2017 [22] より引用
略語： ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PEG = 胃瘻；NIV = 非侵襲性呼吸補助装置；TIV = 侵襲的換気導入

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量に関する検討

2.7.3.4.1.1　用法及び用量

MT-1186-J03 試験において，本剤 105 mg の経口投与と既承認薬の 60 mg/60 分静脈内投与を比較した $AUC_{0-\infty}$は同等であることが検証された．一方，C_{max} の LS 幾何平均比及びその 90% CI の下限は 0.80～1.25 の範囲内であったが，用量設定時に予想されたように 90% CI の上限は 1.25 を超えていた．また，MT-1186-A01 試験では，既承認薬と同様な以下の用法で本剤 105 mg を投与し，安全性及び忍容性を確認した

- 第 1 クールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後，14 日間休薬する．
- 第 2 クール以降は投与期 14 日間のうち 10 日間 1 日 1 回投与後，14 日間休薬する．この 4 週間を 1 クールとして繰り返す．

以上より，ALS 患者に対する本剤の用法は上述の方法とし，用量は本剤 105 mg が妥当であると考えた．

2.7.3.4.1.2　食事の影響

MT-1186-J01 試験，MT-1186-J02 試験，及び MT-1186-J06 試験において，食事のタイミング及び食事の種類又は摂取カロリーを含め，本剤の PK に対する食事の影響を検討したところ，食事の種類又は摂取カロリーに応じた投与時を起点とした食事のタイミングが重要であることが示された．高脂肪食摂取 30 分後にエダラボンを[redacted]に懸濁させて 200 mg を投与，高脂肪食摂取 4 時間後に最終製剤と同じ組成の処方でエダラボン 100 mg を投与，低脂肪食摂取 2 時間後に最終製剤でエダラボン 105 mg を投与した場合，C_{max} 及び AUC が減少した．最終製剤で投与したエダラボン 105 mg の PK に関して，高脂肪食摂取 8 時間後，低脂肪食摂取 4 時間後，又は軽食（カロリー補給溶液）摂取 2 時間後の投与を空腹時投与と比較したところ，違いは認められなかった．高脂肪食摂取 1 時間前に最終製剤と同じ組成の処方でエダラボン 100 mg を投与した場合の C_{max} 及び AUC 値は，空腹下の C_{max} 及び AUC 値と比較してわずかに小さかったが，食事の影響ではなく，PK データのばらつきによる可能性が高いと考えられた．

以上より，高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 4 時間，軽食摂取後 2 時間を経過した空腹状態で，食事の 1 時間以上前に投与することが妥当であると考えた（2.7.2.3.3.6.2）．

2.7.3.4.2　特殊集団における用量

2.7.3.4.2.1　腎機能障害患者

MCI-186-J22 試験において，既承認薬 30 mg/60 分静脈内投与したとき，エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値は，正常な腎機能を有する被験者と比較して，軽度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.15 倍及び 1.20 倍，中等度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.25 倍及び 1.29 倍であった．硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値は，腎機能障害が軽度の被験者を腎機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ 1.41 倍及び 1.50 倍，腎機能障害が中等度の被験者を腎機能が正常な被験者と比較するとそれぞれ 1.41 倍及び 1.97 倍であった．エダラボン又は硫酸抱合体のいずれについても，異なる腎機能障害のグループ間のたん白結合率に明らかな差は認められなかった．軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者に本剤を投与したとき，腎機能障害は吸収過程に影響を及ぼさないと考えられ，エダラボンは吸収された後には静脈内投与後と同様に消失することから，同様に薬物濃度への影響はわずかであると予想される．これら結果に基づいて，軽度から中等度の腎機能障害患者に用量調節は不要であると考えられる（2.7.2.3.3.7.5）．なお，エダラボンの PK に対する重度の腎機能障害の影響については検討していない．

2.7.3.4.2.2　肝機能障害患者

MCI-186-J23 試験及び MCI-186-E05 試験において，既承認薬 30 mg/60 分静脈内投与したとき，エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値は，肝機能が正常な被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.20 倍及び 1.07 倍，中等度の肝機能障

害を有する被験者でそれぞれ 1.24 倍及び 1.14 倍，重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.20 倍及び 1.19 倍であり，臨床的に意義のある差ではないと判断した．本剤投与後は，肝機能障害により初回通過代謝が影響を受ける可能性があるが，本剤投与後の肝代謝回避率が 57.3%～74.4%であると算出されるため，肝機能障害による経口投与後の PK パラメータの変化は限定的であると予想される．

以上より，肝機能障害を有する患者に対して本剤の用量調節は必要ないと考えた（2.7.2.3.3.7.6）．

2.7.3.4.2.3　年齢

本剤の PK に及ぼす年齢の影響を検討することを目的とした臨床薬理試験は実施していない．MT-1186-J04 試験，MT-1186-J05 試験及び MT-1186-A01 試験において，79 歳までの ALS 患者が組み入れられたが，MT-1186-J03 試験で 20 歳から 45 歳までの健康被験者で観察されたエダラボン未変化体濃度と比較して明らかな差は認められなかった．既承認薬の開発過程で年齢の影響を評価しており，エダラボンの PK に年齢は明らかな影響は認められておらず，既承認薬及び本剤を統合した母集団薬物動態解析においても性別は統計学的に有意な共変量として見出されなかった（2.7.2.3.3.7.3）．

以上より，年齢により用量を調整する必要はないと考えた．

2.7.3.4.3　薬物相互作用に関する検討

エダラボンの PK は，シトクロム P450（以下，CYP）又は UGT 分子種の阻害剤又は誘導剤によって影響を受けず，他剤による薬物相互作用を受けないと考えられる．他剤に与える薬物相互作用として，*In vitro* データでは，エダラボンによる CYP3A4 誘導能及び BCRP 阻害能，並びに硫酸抱合体による organic anion transporter 3（以下，OAT3）のトランスポーター阻害能が示されたが，MT-1186-J02 試験において，本剤は CYP3A4 の誘導又は BCRP 及び OAT3 の阻害を生じさせず，各基質の PK に影響しないことが示された（2.7.2.3.3.6.1）．

以上より，本剤は相互作用薬又は被相互作用薬として，臨床的に意味のある薬物間相互作用を引き起こさないと考えた．

2.7.3.4.4　結論

(1)　MCI186-19 試験における既承認薬の主要解析により，以下を検証した：
- ベースラインから 24 週時点までの ALSFRS-R スコアの変化量において，統計学的に有意な差が認められたことによるエダラボンの有効性
- ALSFRS-R スコアにおけるベースラインからの変化量が臨床的意義を支持するもの
- %FVC，ALSAQ40 スコア，及び Modified Norris Scale スコアにおいて，一貫したプラセボよりも良好な結果

(2)　MT-1186-J03 試験により以下を検証した：

- 本剤のエダラボン未変化体の $AUC_{0-\infty}$が，既承認薬 60 mg/60 分静注剤投与と同等であること｛LS 幾何平均値の比（90% CI）：0.977（0.917, 1.041）｝
- エダラボン 60 mg/60 分静注剤と比較した内用懸濁液 105 mg による C_{max} の LS 幾何平均値の比及びその 90% CI の下限は 0.80～1.25 の範囲内であったが，90% CI の上限は予想通り 1.25 を上回ったこと｛LS 幾何平均値の比（90% CI）：1.217（1.090～1.359）｝（表 2.7.2.2－32 及び表 2.7.2.2－33）
- 本剤の投与後及び既承認薬の用法・用量として 60 mg/60 分の点滴静注後における未変化体の血漿中濃度時間プロファイルの類似性（図 2.7.2.2－12）

(3) MT-1186-J01 試験及び MT-1186-J02 試験により，日本人と白人間で薬物濃度に顕著な差は認められず，各 PK パラメータの分布範囲は類似していた（図 2.7.2.2－11）.

(4) MT-1186-A01 試験により，探索的に評価したベースラインから 24 週までの ALSFRS-R スコアにおいて，ALSFRS-R スコアで有効性が検証された MCI186-19 試験の静注エダラボン群と顕著な差はなく，静注プラセボ群より変化量は小さい結果を示した．また，日本人集団においては，MCI186-19 試験の静注エダラボン群と比較してわずかに変化量は大きかったが，静注プラセボ群より変化量は小さい結果を示した.

(5) ベースラインから 48 週までの ALSFRS-R スコアの変化量は，24 週までの変化量に類似しており，48 週までの結果に本剤の効果の減弱はなかった.

2.7.3.4.5　要約

2.7.3.4.4 の結論から，MT-1186-J03 試験におけるエダラボン未変化体の血中濃度の結果及び MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験の有効性の比較により，本剤の有効性は既承認薬と同程度であることが期待される.

2.7.3.5　付録

表 2.7.3.5－1　【集団 4】と MCI186-19 試験の設定基準の違い

	【集団 4】	MCI186-19 試験
選択基準	文書同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の患者	文書同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳以下の患者
	生活及び機能が自立している患者（例：他者の介助なしに食事，排泄，歩行が可能な者）．補助具及び自助具は使用してよい	－
	－	ALS 重症度分類における重症度が 1 度又は 2 度の患者
除外基準	－	前観察期 12 週間の ALSFRS-R スコアの変化量が-1～-4 点の患者
	－	ALS 発症後に頚椎症，椎間板ヘルニア等の脊椎に対する手術を施行した既往がある患者又は治験期間中に手術を予定している患者
	－	現症状が頚椎症，多巣性ニューロパチー等の鑑別診断を必要とする疾患の症状の可能性が否定できない患者
	－	重大な疾患を合併している患者（医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード 3 を参考にする）
	スクリーニング時に糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者	本登録日の 28 日前から本登録前日までのクレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下の腎機能障害の患者
	スクリーニング時に正常上限の 2 倍を超える ALT 上昇又は AST 上昇を認める患者	－
	スクリーニング評価から治験薬最終投与後 3 ヵ月まで適切な避妊を行う意思のない妊娠可能な患者．試験期間中の避妊に同意しない性的活動のある患者	－
	スクリーニング時に妊娠中又は授乳中の女性患者	－
	重大な自殺傾向のリスクがある患者.	－
中止基準	妊娠した場合	－
	－	頚椎症，椎間板ヘルニア等の脊椎に対する手術を施行した場合
	－	%FVC が 50%以下で，血液ガスの $PaCO_2$ が 45 mmHg 以上となった場合
	－	クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下となった場合

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；%FVC = %予想努力性肺活量

【集団 4】：【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.

出典：5.3.5.2－1，一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

表 2.7.3.5－2　MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験の基準一覧（選択基準，除外基準及び中止基準）

	MT-1186-A01	MCI186-19 試験
選択基準	EI Escorial 改訂 ALS 診断基準のうち，「Definite」，「Probable」，「Probable laboratory-supported」，「Possible」の何れかに適合する患者	EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準のうち，「Definite」，「Probable」の何れかに適合する患者
	生活及び機能が自立している患者（例：他者の介助なしに食事，排泄，歩行が可能な患者）．補助具及び自助具は使用してよい	－
	－	ALS 重症度分類における重症度が 1 度又は 2 度の患者
	－	ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上の患者（4.書字，5.摂食動作(1)食事用具の使い方（胃瘻設置なし）は両側 2 点以上であること）
	ベースライン時の%FVC が 70%以上の患者	呼吸機能が正常（%FVC が 80%以上）の患者
	文書同意取得時に ALS を発症して 3 年以内の患者	文書同意取得時に ALS を発症して 2 年以内の患者
	文書同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の患者	文書同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳以下の患者
	－	前観察期 12 週間の ALSFRS-R スコアの変化量が-1～-4 点の患者
除外基準	－	呼吸機能が低下し，登録時に呼吸困難を訴えている患者（ALSFRS-R の「10.呼吸(1)呼吸困難，(2)起座呼吸，(3)呼吸不全」の 3 項目の何れかが 3 点以下）
	本試験の目的（安全性及び有効性の評価）又は被験者の安全性を妨げる可能性があると治験責任医師が判断した臨床的に重要な（ALS 以外の）疾患が現在ある患者又はその既往がある患者.	パーキンソン病及び症候群，統合失調症，認知症等薬効評価に大きな影響を及ぼすと考えられる合併症を有する患者
	－	ALS 発症後に頚椎症，椎間板ヘルニア等の脊椎に対する手術を施行した既往がある患者又は治験期間中に手術を予定している患者
	－	現症状が頚椎症，多巣性ニューロパチー等の鑑別診断を必要とする疾患の症状の可能性が否定できない患者
	－	重大な疾患を合併している患者（医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード 3 を参考にする）
	悪性腫瘍の治療を受けている患者又は生検の結果がまだ出ていない患者	悪性腫瘍を合併し治療を行っている患者
	スクリーニング時に糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者	本登録日の 28 日前から本登録前日までのクレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下の腎機能障害の患者

表 2.7.3.5－2　MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験の基準一覧（選択基準，除外基準及び中止基準）（続き）

	MT-1186-A01	MCI186-19 試験
除外基準	スクリーニング時に正常上限の 2 倍を超える ALT 上昇又は AST 上昇を認める患者	－
	スクリーニング評価から治験薬最終投与後 3 ヵ月まで適切な避妊を行う意思のない妊娠可能な患者．試験期間中の避妊に同意しない性的活動のある患者	－
	スクリーニング時に妊娠中又は授乳中の女性患者	－
	重大な自殺傾向のリスクがある患者．コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づくタイプ 4（積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが，具体的な計画はない）又はタイプ 5（積極的な自殺念慮－具体的な計画及び実行する意思がある）の自殺行動又は自殺念慮がスクリーニング前 3 ヵ月以内に認められた患者	－
	－	エダラボンの投与経験がある患者
	エダラボン，エダラボンの添加物／非活性成分，又は亜硫酸塩に対し過敏症の既往のある患者	－
	遺伝性フルクトース不耐性の患者	－
	本試験の同意取得前 1 ヵ月又は治験薬半減期の 5 倍のいずれか長い期間のあいだに他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者	－
	経口で薬剤を服用できない患者	－
中止基準	被験者が中止を希望した場合	被験者より中止の申し入れがあった場合
	本試験への参加に不適格であることが判明した場合	本試験への参加に不適格であることが判明した場合
	有害事象のため治験継続が困難であると治験責任医師（又は治験分担医師）が判断した場合	有害事象のため治験継続が困難であると治験責任医師（又は治験分担医師）が判断した場合
	妊娠した場合	－
	気管切開が必要となった場合	気管切開が必要となった場合
	補助呼吸装置の常時装着（1 日 23 時間以上）が必要となった場合	1 日中呼吸補助装置が必要となった場合
	原疾患増悪のため治験継続が適切ではないと治験責任医師（又は治験分担医師）が判断した場合	原疾患の悪化のため，治験責任（分担）医師が治験の継続が妥当でないと判断した場合
	治験薬の服薬不遵守	－

表 2.7.3.5－2　MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験の基準一覧（選択基準，除外基準及び中止基準）（続き）

	MT-1186-A01	MCI186-19 試験
中止基準	－	頸椎症，椎間板ヘルニア等の脊椎に対する手術を施行した場合
	－	%FVC が 50%以下で，血液ガスの $PaCO_2$ が 45 mmHg 以上となった場合
	－	クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下となった場合

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；%FVC = %予想努力性肺活量；
出典：5.3.5.2－1，一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

表 2.7.3.5－3　被験者背景（MT-1186-A01 試験全体，日本人の各集団と MCI186-19 試験）

		MT-1186-A01						MCI186-19 (DP/EESP/2y)	
		SAF【集団 1】		Naïve Edaravone【集団 2】		Naïve Edaravone/RS12【集団 3】		静注ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ	静注ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
		全体	日本人	全体	日本人	全体	日本人		
被験者数		185	65	151	42	102	34	69	68
性別	男性 n(%)	119 (64.3%)	43 (66.2%)	100 (66.2%)	30 (71.4%)	69 (67.6%)	24 (70.6%)	38 (55.1%)	41 (60.3%)
	女性 n(%)	66 (35.7%)	22 (33.8%)	51 (33.8%)	12 (28.6%)	33 (32.4%)	10 (29.4%)	31 (44.9%)	27 (39.7%)
年齢 (years)*		59.9 ± 9.9	59.3 ± 9.3	59.5 ± 10.1	58.4 ± 9.3	58.0 ± 9.7	56.8 ± 9.2	60.5 ± 10.1	60.1 ± 9.6
身長 (cm)*		168.9 ± 10.2	163.9 ± 9.0	169.5 ± 10.3	164.3 ± 9.4	169.5 ± 10.1	164.2 ± 8.6	161.8 ± 9.5	162.5 ± 8.4
体重 (kg)*		71.6 ± 16.9	60.5 ± 11.8	73.1 ± 17.1	60.7 ± 12.0	72.0 ± 16.9	61.3 ± 12.8	57.9 ± 12.9	57.8 ± 9.3
BMI (kg/m^2)*		24.95 ± 4.61	22.54 ± 3.51	25.34 ± 4.78	22.60 ± 3.73	24.98 ± 4.44	22.83 ± 4.06	21.94 ± 3.57	21.84 ± 2.71
ALSFRS-R スコア*		40.0 ± 4.5	41.5 ± 3.6	39.8 ± 4.7	41.7 ± 3.7	41.1 ± 3.9	42.1 ± 3.6	41.9 ± 2.4	41.8 ± 2.2
ALSFRS-R スコア：各項目 2 点以上 n(%)		110 (59.5%)	53 (81.5%)	86 (57.0%)	35 (83.3%)	61 (59.8%)	27 (79.4%)	69 (100%)	68 (100%)
%FVC*		92.9 ± 15.3	98.3 ± 16.2	92.6 ± 14.6	97.9 ± 14.2	94.5 ± 14.0	98.7 ± 13.4	100.5 ± 15.0	97.4 ± 13.6
%FVC 80%以上 n(%)		139 (75.1%)	53 (81.5%)	114 (75.5%)	35 (83.3%)	84 (82.4%)	30 (88.2%)	68 (98.6%)	68 (100%)
血清クレアチニン値 (mg/dl)*		0.680 ± 0.169	0.635 ± 0.149	0.692 ± 0.168	0.642 ± 0.152	0.699 ± 0.179	0.643 ± 0.160	0.569 ± 0.147	0.561 ± 0.141
尿酸値(mg/dL)*		5.20 ± 1.32	5.26 ± 1.50	5.19 ± 1.26	5.20 ± 1.38	5.18 ± 1.26	5.16 ± 1.30	4.73 ± 1.30	4.87 ± 1.32
罹病期間 (年)*		1.56 ± 0.67	1.50 ± 0.63	1.56 ± 0.68	1.50 ± 0.66	1.59 ± 0.70	1.53 ± 0.67	1.13 ± 0.46	1.06 ± 0.47
罹病期間 2 年以内 n(%)		135 (73.0%)	47 (72.3%)	109 (72.2%)	29 (69.0%)	71 (69.6%)	23 (67.6%)	69 (100%)	68 (100%)
初発症状 n(%)	球	37 (20.0%)	11 (16.9%)	32 (21.2%)	7 (16.7%)	18 (17.6%)	4 (11.8%)	16 (23.2%)	14 (20.6%)
	四肢	148 (80.0%)	54 (83.1%)	119 (78.8%)	35 (83.3%)	84 (82.4%)	30 (88.2%)	53 (76.8%)	54 (79.4%)
El Escorial 診断基準 n(%)	Definite	45 (24.3%)	20 (30.8%)	36 (23.8%)	13 (31.0%)	24 (23.5%)	10 (29.4%)	28 (40.6%)	27 (39.7%)
	Probable	77 (41.6%)	26 (40.0%)	62 (41.1%)	18 (42.9%)	41 (40.2%)	14 (41.2%)	41 (59.4%)	41 (60.3%)
	Probable laboratory-supported	51 (27.6%)	15 (23.1)	42 (27.8%)	8 (19.0%)	28 (27.5%)	7 (20.6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Possible	12 (6.5%)	4 (6.2%)	11 (7.3%)	3 (7.1%)	9 (8.8%)	3 (8.8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Suspected	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

*Mean±SD

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

表 2.7.3.5－3　被験者背景（MT-1186-A01 試験全体，日本人の各集団と MCI186-19 試験）（続き）

		MT-1186-A01									
		Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points【集団 3-①】		Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80【集団 3-②】		Naïve Edaravone/RS12 + Definite/ Probable ALS【集団 3-③】		Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years【集団 3-④】		DP/EESP/2y【集団 4】	
		全体	日本人	全体	日本人	全体	日本人	全体	日本人	全体	日本人
被験者数		61	27	81	29	65	24	71	23	21	10
性別	男性 n(%)	41 (67.2%)	18 (66.7%)	53 (65.4%)	20 (69.0%)	41 (63.1%)	16 (66.7%)	44 (62.0%)	17 (73.9%)	10 (47.6%)	5 (50.0%)
	女性 n(%)	20 (32.8%)	9 (33.3%)	28 (34.6%)	9 (31.0%)	24 (36.9%)	8 (33.3%)	27 (38.0%)	6 (26.1%)	11 (52.4%)	5 (50.0%)
年齢 (years)*		57.8 ± 9.2	57.0 ± 9.4	57.5 ± 10.2	56.8 ± 9.8	56.5 ± 10.5	55.8 ± 9.3	59.1 ± 8.7	58.0 ± 8.4	56.9 ± 9.4	57.3 ± 10.2
身長 (cm)*		169.2 ± 11.3	163.5 ± 9.1	169.3 ± 10.2	163.9 ± 8.5	169.3 ± 10.7	163.6 ± 9.2	168.4 ± 10.3	163.3 ± 8.7	165.7 ± 13.7	157.9 ± 7.6
体重 (kg)*		72.0 ± 18.6	61.3 ± 14.1	71.8 ± 16.5	61.1 ± 11.7	70.3 ± 16.5	61.2 ± 14.0	69.9 ± 17.0	60.5 ± 13.7	65.9 ± 19.8	56.1 ± 15.3
BMI (kg/m^2)*		24.97 ± 4.90	22.96 ± 4.45	24.91 ± 4.03	22.77 ± 3.73	24.43 ± 4.09	22.86 ± 4.62	24.63 ± 4.58	22.78 ± 4.42	23.56 ± 4.58	22.33 ± 5.33
ALSFRS-R スコア*		43.2 ± 2.2	43.3 ± 1.9	41.4 ± 3.6	41.9 ± 3.8	40.5 ± 4.2	41.9 ± 4.0	41.2± 3.8	43.0 ± 2.1	43.4 ± 2.3	43.5 ± 2.4
ALSFRS-R スコア：各項目 2 点以上 n(%)		61 (100%)	27 (100%)	48 (59.3%)	22 (75.9%)	41 (63.1%)	20 (83.3%)	42 (59.2%)	20 (87.0%)	21 (100%)	10 (100%)
%FVC*		94.6 ± 14.1	99.0 ± 14.7	99.5 ± 11.2	102.8 ± 9.4	94.3 ± 15.0	98.4 ± 15.2	94.1 ± 14.4	96.7 ± 12.8	100.0 ± 12.1	104.3 ± 10.0
%FVC 80%以上 n(%)		50 (82.0%)	23 (85.2%)	81 (100%)	29 (100%)	52 (80.0%)	20 (83.3%)	58 (81.7%)	20 (87.0%)	21 (100%)	10 (100%)
血清クレアチニン値 (mg/dl)*		0.724 ± 0.176	0.633 ± 0.148	0.692 ± 0.174	0.639 ± 0.170	0.664 ± 0.157	0.610 ± 0.125	0.693 ± 0.173	0.661 ± 0.159	0.660 ± 0.157	0.592 ± 0.145
尿酸値 (mg/dL)*		5.25 ± 1.21	5.16 ± 1.31	5.21 ± 1.28	5.10 ± 1.34	5.15 ± 1.23	5.23 ± 1.30	5.07 ± 1.24	5.25 ± 1.21	4.96 ± 1.24	4.67 ± 1.33
罹病期間 (年)*		1.54 ± 0.70	1.45 ± 0.61	1.58 ± 0.73	1.60 ± 0.66	1.63 ± 0.71	1.54 ± 0.70	1.22 ± 0.45	1.14 ± 0.38	1.14 ± 0.44	1.29 ± 0.45
罹病期間 2 年以内 n(%)		42 (68.9%)	20 (74.1%)	55 (67.9%)	19 (65.5%)	43 (66.2%)	16 (66.7%)	71 (100%)	23 (100.0%)	21 (100%)	10 (100%)
初発症状 n(%)	球	14 (23.0%)	3 (11.1%)	12 (14.8%)	2 (6.9%)	10 (15.4%)	2 (8.3%)	16 (22.5%)	4 (17.4%)	5 (23.8%)	0 (0%)
	四肢	47(77.0%)	24 (88.9%)	69 (85.2%)	27 (93.1%)	55 (84.6%)	22 (91.7%)	55 (77.5%)	19 (82.6%)	16 (76.2%)	10 (100%)
El Escorial 診断基準 n(%)	Definite	17 (27.9%)	10 (37.0%)	18 (22.2%)	7 (24.1%)	24 (36.9%)	10 (41.7%)	17 (23.9%)	8 (34.8%)	10 (47.6%)	6 (60.0%)
	Probable	24 (39.3%)	10 (37.0%)	32 (39.5%)	12 (41.4%)	41 (63.1%)	14 (58.3%)	26 (36.6%)	8 (34.8%)	11 (52.4%)	4 (40.0%)
	Probable laboratory-supported	13 (21.3%)	4 (14.8%)	24 (29.6%)	7 (24.1%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (28.2%)	4 (17.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Possible	7 (11.5%)	3 (11.1%)	7 (8.6%)	3 (10.3%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (11.3%)	3 (13.0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Suspected	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BMI = ボディマス指数；DP = ALS 確実又は ALS 可能性高し；

EESP＝ 有効性を期待できる部分集団；%FVC＝ 予想努力性肺活量；RS12＝ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点；SD＝ 標準偏差；静注エダラボン ＝MCI186-19 試験静注エダラボン群；静注プラセボ ＝MCI186-19 試験静注プラセボ群
*Mean±SD
【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.
【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.
【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite)」又は「ALS 可能性高し（Probable)」の被験者からなる集団.
【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.
【集団 4】 :【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.
出典：5.3.5.3－2 Table 2.1，Table 2.2，Table 3.1，Table 3.2

表 2.7.3.5－4　臨床的有効性及び安全性試験の記述

試験番号	実施医療機関の施設数	登録状況，総登録数／登録目標	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬 用量及び投与経路	試験の目的	群別の被験者数 組入数／完了数	期間	男性／女性 年齢中央値（範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
MT-1186-A01	50	完了済み 185/185	多施設共同，非盲検， 安全性試験 非対照	105 mg 経口	安全性	185/160（24 週時点） 185/139（48 週時点）	48 週間	119/66 61.0 (22, 75)	El Escorial 基準に従い，ALS 確実，ALS 可能性高し，ALS 可能性高し検査陽性，又は ALS 可能性あり	安全性及び忍容性

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症
出典：5.3.5.2－1, 5.3.5.2－2

表 2.7.3.5－5　有効性試験の結果

試験	投与群	登録数／完了数	ALSFRS-R 合計スコア平均値		死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの時間に関するイベント数		
			ベースライン	24 週目/48 週目	死亡	気管切開	補助呼吸装置の常時装着
MT-1186-A01（24 週時点まで）	MT-1186 内用懸濁液 105 mg	185/160	40.0	35.0	6	0	0
MT-1186-A01（48 週時点まで）	MT-1186 内用懸濁液 105 mg	185/139	40.0	30.6	14	0	5

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版
出典：5.3.5.2－1, 5.3.5.2－2