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

2.7.4　臨床的安全性の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.4　臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 25
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性 29
2.7.4.2　有害事象 37
2.7.4.2.1　有害事象の解析 37
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 134
2.7.4.3　臨床検査値の評価 134
2.7.4.3.1　血液生化学検査 135
2.7.4.3.2　血液学的検査 141
2.7.4.3.3　尿検査 144
2.7.4.3.4　臨床検査の頻度について 146
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 148
2.7.4.4.1　バイタルサイン 148
2.7.4.4.2　12 誘導心電図 149
2.7.4.4.3　%FVC 150
2.7.4.4.4　C-SSRS 150
2.7.4.4.5　感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚） 150
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 153
2.7.4.5.1　内因性要因 153
2.7.4.5.2　外因性要因 154
2.7.4.5.3　腎機能障害患者への投与 154
2.7.4.5.4　肝機能障害患者への投与 154
2.7.4.5.5　薬物相互作用 155
2.7.4.5.6　妊娠及び授乳時の使用 155
2.7.4.5.7　過量投与 156
2.7.4.5.8　薬物乱用 156
2.7.4.5.9　離脱症状及び反跳現象 156
2.7.4.5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 156
2.7.4.6　市販後データ 156
2.7.4.7　長期安全性データ 157
2.7.4.7.1　医薬品への曝露（長期安全性評価集団） 157

2.7.4.7.2　有害事象（長期安全性評価集団）.....162
2.7.4.7.3　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（長期安全性評価集団）.....255
2.7.4.7.4　特別な患者集団及び状況下における安全性（長期安全性評価集団）....258

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	% Forced vital capacity	予想努力性肺活量
ADR	Adverse drug reaction	副作用
AE	Adverse event	有害事象
AIS	Acute ischemic stroke	脳梗塞急性期
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised	筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改定版
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	－
BMI	Body mass index	ボディマス指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	Maximum plasma concentration after administration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ECG	Electrocardiogram	心電図
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	γ-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLT	High Level Term	高位語
IV	Intravenous	静脈内
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LFT	Liver function test	肝機能検査
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
LS	Least Square	最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬規制用語集（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	医薬規制用語集日本語版
NEC	Not elsewhere classified	いずれにも分類されない

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）
NGT	Nasogastric tube	経鼻胃管
OAT	Organic anion transporter	－
OATP	Organic anion transporting polypeptide	－
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCSV	Potentially clinically significant value	臨床的に意味のある異常と考える値
PEG	Percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮的内視鏡下胃瘻造設術
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて補正した QT 間隔
RIG	Radiologically inserted gastrostomy	放射線誘導下胃瘻造設術
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Oxygen saturation measured by pulse oximetry	パルスオキシメーターで測定した酸素飽和度
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
TESAE	Treatment-emergent serious advers event	治験治療下で発現した重篤な有害事象
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
WBC	White blood cell	白血球
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ΔQTcF	Change from baseline in QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	Placebo-adjusted change from baseline in QTcF	プラセボで調整した QTcF のベースラインからの変化量

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

MT-1186 内用懸濁液（以下，本剤）の安全性は，健康被験者及び筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）患者を対象とした MT-1186 の臨床試験の安全性データを用いて評価した．評価に用いた試験は，本剤の第 III 相試験 1 試験（MT-1186-A01，24 週時点までの中間データ）及び第 I 相試験 7 試験（MT-1186-J01，MT-1186-J02，MT-1186-J03，MT-1186-J04，MT-1186-J05，MT-1186-J06 及び MT-1186-Z-101）である．また，ラジカット静注剤（以下，既承認薬）を用いた腎機能障害／肝機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験（MCI-186-J22, MCI-186-E05 及び MCI-186-J23）から得られた薬物動態（以下，PK）データ及び第 I 相 QT 試験（MCI-186-J25）から得られた心拍数で補正した QT 間隔（以下，QTc）に対する影響も併せて本剤の安全性評価に用いた．安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1－1 に示した．また，本剤の長期安全性は MT-1186-A01 試験の投与開始から 48 週時点までのデータを用いて解析し，詳細は 2.7.4.7 に示した．長期安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.7－1 に示した．

表 2.7.4.1－1　安全性評価に用いた臨床試験（24 週時点まで）

試験番号	試験の説明		要約方法	実施国
MT-1186-A01	第 III 相，経口，ALS 患者（24 週時点の解析）		安全性評価集団	国内，海外
	MCI186-16 試験 a)，IV，ALS 患者	安全性統合解析集団 1		国内
	MCI186-18 試験 a)，IV，ALS 患者			国内
	MCI186-19 試験 a)，IV，ALS 患者			国内
MT-1186-J01	第 I 相，経口，健康被験者		2.7.4.2.1.1 に個別に要約	国内
MT-1186-J02	第 I 相，経口，健康被験者			国内
MT-1186-J03	第 I 相，経口，健康被験者			国内
MT-1186-J04	第 I 相，経口，ALS 患者			国内
MT-1186-J05	第 I 相，経口，ALS 患者			国内
MT-1186-J06	第 I 相，経口，健康被験者			国内
MT-1186-Z-101	第 I 相，経口，健康被験者			国内
MCI-186-J22	第 I 相，IV，腎機能障害		2.7.4.5.3 に要約	国内
MCI-186-E05	第 I 相，IV，肝機能障害		2.7.4.5.4 に要約	海外
MCI-186-J23	第 I 相，IV，肝機能障害			国内
MCI-186-J25	第 I 相 QT 試験，IV，健康被験者		2.7.4.4.2 に要約	国内

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；IV = 静脈内．
a)　ラジカット静注剤一部変更申請（ALS）時に提出した試験

また，安全性評価には，既承認薬の ALS を適応とした市販後安全性データにおけるエダラボンの重要なリスク及び重篤な副作用の累積データを含めた．市販後安全性データのデータカ

ットオフは，定期的ベネフィット・リスク評価報告書（以下，PBRER）のデータロックポイントである 2021 年 4 月 3 日とした（2.7.4.6）.

本剤の承認申請における安全性評価計画に用いた本剤の臨床試験及び既承認薬（MCI-186）の臨床試験をそれぞれ表 2.7.4.1－2，表 2.7.4.1－3 及び表 2.7.4.1－4 に示した.

表 2.7.4.1－2　MT-1186 臨床試験の一覧

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン	対象/地域	被験者数	投与量	用法	添付資料番号（評価/参考）
MT-1186-A01	第 III 相	ALS 患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第 III 相）	非盲検	18 ～ 75 歳の ALS 患者 / 日本, 欧州, 北米	185 名（日本人 65 名, 日本人以外 120 名）	105 mg	第 1 クール：14 日間連日経口投与した後，14 日間休薬する. 第 2 クール以降：14 日間のうち 10 日間経口投与した後, 14 日間休薬する. 投与クールは 4 週間ごととする (48 週間投与)	5.3.5.2－1（評価）
MT-1186-J01	第 I 相	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）	無作為化, 単盲検, プラセボ対照	健康成人男性/日本（日本人又は白人）	エダラボン：54 名（日本人 48 名, 日本人以外 6 名） プラセボ：20 名（日本人 18 名, 日本人以外 2 名）	液剤又は懸濁液 30～ 300 mg	パート 1 (8 コホート) : 30～300 mg の単回漸増経口投与（液剤又は懸濁液） パート 2： M1：120 mg/日を 1 日 1 回 5 日間経口投与 M2：200 mg/日を 1 日 1 回 5 日間経口投与	5.3.3.1－1（評価）

表 2.7.4.1－2　MT-1186 臨床試験の一覧（続き）

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン	対象/地域	被験者数	投与量	用法	添付資料番号（評価/参考）
MT-1186-J02	第 I 相	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）	コホート 1:非盲検，上乗せ試験（被相互作用薬は単回投与，相互作用薬は反復投与） コホート 2：無作為化，単回投与，非盲検，クロスオーバー	健康成人男性/日本（日本人又は白人）	エダラボン：84 名（日本人 75 名，日本人以外 9 名）	コホート 1：120 mg コホート 2：100 mg	コホート 1（薬物相互作用試験）：120 mg を 8 日間反復経口投与（グループ 1），120 mg を 5 日間反復経口投与（グループ 2） コホート 2（予備的な用法設定試験）：100 mg を 1，4 及び 7 日目に単回経口投与（グループ 3，4 及び 5）	5.3.3.4－1（評価）
MT-1186-J03	第 I 相	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	無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー	健康成人男女/日本（日本人）	エダラボン：42 名	経口投与 105 mg 静脈内投与 60 mg	MT-1186 105 mg（105 mg/5 mL）を単回経口投与及びエダラボン 60 mg を 60 分間，静脈内投与	5.3.3.1－2（評価）
MT-1186-J04	第 I 相	ALS 患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	非盲検	自立して生活している ALS 患者/日本（日本人）	エダラボン：9 名	105 mg	MT-1186 105 mg（105 mg/5 mL）を単回経口投与	5.3.3.2－1（評価）
MT-1186-J05	第 I 相	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	非盲検	20 歳以上 80 歳以下の胃瘻を造設した ALS 患者/日本（日本人）	エダラボン：6 名	105 mg	MT-1186 105 mg（105 mg/5 mL）を胃瘻チューブより単回投与	5.3.3.2－2（評価）

表 2.7.4.1－2　MT-1186 臨床試験の一覧（続き）

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン	対象/地域	被験者数	投与量	用法	添付資料番号（評価/参考）
MT-1186-J06	第 I 相	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）	無作為化，非盲検, 5 期クロスオーバー	健康成人男女/日本（日本人）	エダラボン：16 名	105 mg	各 5 期間で MT-1186 105 mg（105 mg/5 mL）を空腹時又は食後に単回経口投与 第 I～IV 期：1，3，5 及び 7 日目に空腹時，高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 4 時間又は軽食摂取後 2 時間に単回投与 第 V 期：低脂肪食摂取後 2 時間に単回投与	5.3.3.4－2（評価）
MT-1186-Z-101	第 I 相	健康成人被験者を対象として経口投与及び経鼻胃管（NGT）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	無作為化，非盲検, 2 期クロスオーバー	健康成人男女/日本（日本人）	エダラボン：36 名	105 mg	MT-1186 105 mg（105 mg/5 mL）を単回経口投与及び MT-1186 105 mg（105 mg/5 mL）を単回 NGT 投与	5.3.3.4－3（評価）

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；NGT＝ 経鼻胃管.

表 2.7.4.1－3　ラジカット静注剤臨床試験の一覧

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン	対象/地域	被験者数	投与量	用法	添付資料番号（評価/参考）
MCI-186-J22	第 I 相	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 PK を比較評価するための非盲検，単回投与試験	非盲検	正常腎機能，軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者/日本（日本人）	エダラボン：30 名	30 mg	MCI-186 30 mg を 60 分間で単回静脈内投与	5.3.3.3－1（参考）
MCI-186-E05	第 I 相	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 PK を比較評価するための単回投与試験	非盲検	正常肝機能，重度肝機能障害患者/チェコ共和国，ハンガリー，スロバキア共和国（白人）	エダラボン：12 名	30 mg	MCI-186 30 mg を 60 分間で単回静脈内投与	5.3.3.3－2（参考）
MCI-186-J23	第 I 相	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 PK を比較評価するための多施設，非盲検，単回投与試験	非盲検	正常肝機能，軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者/日本（日本人）	エダラボン：24 名	30 mg	MCI-186 30 mg を 60 分間で単回静脈内投与	5.3.3.3－3（参考）
MCI-186-J25	第 I 相	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	単盲検，3 期クロスオーバー，プラセボ対照	健康成人/日本（日本人）	エダラボン：27 名	60 mg 及び 300 mg	MCI-186 60 及び 300 mg を 60 分間で単回静脈内投与	5.3.4.1－1（評価）

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PK=薬物動態；QTc=心拍数で補正した QT 間隔.

表 2.7.4.1－4　ラジカット静注剤のプラセボ対照臨床試験（安全性統合解析集団 1）の一覧

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン	対象/地域	被験者数	投与量	用法	添付資料番号
MCI186-16	第 III 相	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験（第 III 相）	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	ALS 重症度分類が 1 度又は 2 度の ALS 患者 / 日本（日本人）	206 名（P 群 : 104 名，E 群 : 102 名）	エダラボン 60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 60 分間で静脈内投与	第 1 クール : 14 日間連続投与した後，2 週間休薬する 第 2～6 クール : 2 週間のうち計 10 日間投与した後，2 週間休薬する	5.3.5.1－2[a)]
MCI186-18	第 III 相	筋萎縮性側索硬化症（重症度分類 : 3 度）を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による探索的試験	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，探索的	ALS 重症度分類が 3 度の ALS 患者/日本（日本人）	25 名（P 群 : 12 名，E 群 : 13 名）	エダラボン 60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 60 分間で静脈内投与	第 1 クール : 14 日間連続投与した後，2 週間休薬する 第 2～6 クール : 2 週間のうち計 10 日間投与した後，2 週間休薬する	5.3.5.1－4[a)]
MCI186-19	第 III 相	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験 2（第 III 相）	6 ケ月間の実薬投与期間を伴う無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	ALS 重症度分類が 1 度又は 2 度の ALS 患者 / 日本（日本人）	137 名（二重盲検期）: P 群 : 68 名，E 群 : 69 名 123 名（実薬投与期）: P-E 群 : 58 名，E-E 群 : 65 名	エダラボン 60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 60 分間で静脈内投与	第 1 クール : 14 日間連続投与した後，2 週間休薬する 第 2～12 クール : 2 週間のうち計 10 日間投与した後，2 週間休薬する	5.3.5.1－1[a)]

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症.
E 群 = エダラボン群；E-E 群 = 二重盲検期にエダラボン群，その後実薬投与期にエダラボン群；P 群 = プラセボ群；P-E 群 = 二重盲検期にプラセボ群，その後実薬投与期にエダラボン群.
a) ラジカット静注剤一部変更申請（ALS）時提出資料

2.7.4.1.1.2　総括的安全性評価計画

2.7.4.1.1.2.1　統合解析

ALS 患者における本剤の安全性プロファイルは，MT-1186-A01 試験（24 週時点の中間データ）と，既承認薬のプラセボを対照とした 3 つの第 III 相臨床試験｛MCI186-16，MCI186-18 及び MCI186-19（24 週目：第 6 クールまで)｝から構成される統合データセットを比較することで検討した．ALS に対するラジカット静注剤一部変更承認時に厚生労働省へ提出した上記 3 試験の安全性の統合データを安全性統合解析集団 1 とし，これに MT-1186-A01 試験のデータを統合し，安全性評価集団とした．

また，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施された[redacted]との[redacted]相談（[redacted]）にて安全性の評価に関し以下の助言を受けた．

[redacted]

これを踏まえ本剤の安全性は，MT-1186-A01 試験で MT-1186 内用懸濁液が投与された安全性評価対象の全被験者（以下，経口エダラボン群全体）と安全性統合解析集団 1 で既承認薬が投与された安全性評価対象の全被験者（以下，静注エダラボン群）及びプラセボが投与された安全性評価対象の全被験者（以下，静注プラセボ群）との比較を主として評価し，以下の評価項目については，MT-1186-A01 試験全体と有効性評価の比較対象として用いている MCI186-19 試験の安全性データを比較することで評価した．更に MT-1186-A01 試験の日本人集団の安全性については，MT-1186-A01 試験全体と比較し，違いがある場合等，必要に応じて安全性統合解析集団 1 の静注エダラボン群及び静注プラセボ群と比較することで評価した．また，肝関連の治験治療下で発現した有害事象（以下，TEAE）及び腎関連の TEAE については，ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書[23]（以下，RMP）

の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）として MT-1186-A01 試験の日本人集団の安全性について評価した．

「経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較」及び「経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較」に用いる項目

- 頻度の高い TEAE（「2.7.4.2.1.2.1 有害事象の概要」及び「2.7.4.2.1.2.2 比較的よく見られる有害事象」に記載）
- 副作用（「2.7.4.2.1.2.3 治験薬との因果関係別の有害事象の発現割合」に記載）
- 死亡（「2.7.4.2.1.2.8 死亡」に記載）
- 死亡以外の重篤な有害事象（「2.7.4.2.1.2.9 その他の重篤な有害事象」に記載）
- 投与中止に至った TEAE（「2.7.4.2.1.2.10 その他の重要な有害事象」に記載）
- 臨床検査値（「2.7.4.3 臨床検査値の評価」に記載）

なお，本剤の安全性は MT-1186-A01 試験の 24 週時点までの結果より評価した結果を申請資料として提出し，審査中に 48 週までの結果を 2.7.4.7 長期安全性データとして追加提出した．

2.7.4.1.1.2.1.1　ALS 患者を対象とした臨床試験の選択基準の比較（MT-1186-A01 試験及び MCI-186 試験）

安全性統合解析集団 1 の MCI186-16 試験，MCI186-18 試験及び MCI186-19 試験は，無作為化プラセボ対照期間が 6 クールの試験デザインであり，治験薬の用法及び安全性評価項目が MT-1186-A01 試験と類似するため，MT-1186-A01 試験と安全性の比較が可能と考えた．ALS に関連する臨床試験の選択基準は，MT-1186-A01 試験と，安全性統合解析集団 1 の既承認薬の 3 試験で異なっていたが，これらは二重盲検試験において群間での被験者の症状を揃え，バラツキを少なくするために設定された基準であり，本剤の ALS 患者を対象とする安全性を評価する上で問題となる違いではないと考えた．選択基準及び除外基準の比較を表 2.7.4.1－5 に示した．

表 2.7.4.1－5　選択基準及び除外基準の比較（MT-1186-A01 試験 vs MCI-186 試験）

選択基準	MT-1186 試験	安全性統合解析集団 1		
	MT-1186-A01	MCI186-16	MCI186-18	MCI186-19
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	- ALS 確実 - ALS 可能性高し - ALS 可能性高し検査陽性 - ALS 可能性あり	- ALS 確実 - ALS 可能性高し - ALS 可能性高し検査陽性	- ALS 確実 - ALS 可能性高し - ALS 可能性高し検査陽性	- ALS 確実 - ALS 可能性高し
ALS 重症度分類	「生活及び機能が自立している者」	1 度及び 2 度	3 度	1 度及び 2 度
ベースラインの ALSFRS-R 各項目	規定されていない	規定されていない	規定されていない	各項目 2 点以上
前観察期 12 週間の ALSFRS-R スコアの変化量	前観察期間なし	−1 から−4 点の変化	−1 から−4 点の変化	−1 から−4 点の変化
呼吸機能（%FVC）	%FVC ≥70%	%FVC ≥70%	%FVC ≥60%	%FVC ≥80%
呼吸機能（その他の基準）	規定されていない	ALSFRS-R の呼吸困難，起坐呼吸及び呼吸不全の項目のスコアが 4 点（正常）		
ALS の発症	3 年以内	3 年以内	3 年以内	2 年以内
薬剤の経口投与が可能	薬剤が経口投与できない被験者は除外	規定されていない	規定されていない	規定されていない

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定版；%FVC = 予想努力性肺活量.

2.7.4.1.1.2.1.2　安全性統合解析集団 1

安全性統合解析集団 1 は，ALS に対するラジカット静注剤一部変更承認時データである，ALS 患者を対象とした既承認薬の安全性を検討した 3 つの無作為化割付，二重盲検，プラセボ対照試験｛MCI186-16，MCI186-18 及び MCI186-19（二重盲検期）｝から得られた 6 クール（6 ケ月）の安全性データで構成された．安全性統合解析集団 1 の被験者は，6 クールにわたりエダラボン又はプラセボを静脈内投与された．

2.7.4.1.1.2.1.3　安全性評価集団

安全性評価集団は，安全性統合解析集団 1 と MT-1186-A01 試験の安全性の解析対象集団で構成された．

投与群は，経口エダラボン群全体（MT-1186 105 mg，N＝185），静注エダラボン群（エダラボン 60 mg，N＝184）及び静注プラセボ群（プラセボ，N＝184）の 3 群とした．

2.7.4.1.1.2.2　新型コロナウイルス感染症に関する考察（MT-1186-A01 試験）

新型コロナウイルス感染症（以下，COVID-19）の世界的流行が MT-1186-A01 試験へ及ぼす影響に関して考察する．

2020 年 1 月 9 日に世界保健機関（WHO）は中国の武漢で新たなコロナウイルスに関連する肺炎が発生したと発表し，中国国外では，2020 年 1 月にタイ [24]，米国 [25]，欧州（フランス）[26]，日本において最初の COVID-19 患者が確認された [27]．2020 年 1 月 31 日までに，アジア，欧州及び北米の多数の国で感染者が確認され，渡航禁止が拡大し [26]，WHO は国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態を宣言した．その後，2020 年 4 月 7 日に本邦において緊急事態宣言が発出された [28]．WHO は，集団会合に関するガイダンス [29] を 2020 年 2 月 14 日に，個人用保護具及びその他の予防措置に関するガイダンス [30]を 2020 年 2 月 27 日に，隔離に関するガイダンス [31]を 2020 年 2 月 29 日に発行し，2020 年 3 月 11 日に COVID-19 の世界的流行をパンデミックと認定した [26]．2020 年 3 月 15 日までに，多数の国が国境の閉鎖，不要不急の渡航の制限及び／又は緊急事態の宣言を行い，欧州が新たな疾患の中心地と特定され [26]，日常の移動を伴わない活動を対象とした一般的な予防措置（会合規模の制限を含む）を実施し，続いてフィジカルディスタンスの確保やマスクの使用といった追加の予防措置が実施された．

MT-1186-A01 試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に最初の被験者の初回来院が行われた．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日前後の曝露別に MT-1186-A01 試験で投与された被験者 185 名を評価した結果，[redacted] が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前に初回投与されていたが（5.3.5.3－4 Table 3），すべての被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降にも継続して本剤の投与を受けていた．MT-1186-A01 試験で行われた計 1,062 クール（1 クールは 28 日間）のうち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前に投与されていたのは[redacted] であった（5.3.5.3－4 Table 3）．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の本剤の曝露は[redacted]

[redacted]また，本邦における緊急事態宣言の発出は 2020 年 4 月 7 日であるが，[redacted]月[redacted]日との差は[redacted]

2.7.4.1.1.2.3　安全性評価項目

MT-1186 の安全性は，安全性評価集団の TEAE，ADR，死亡，重篤な TEAE（以下，TESAE），投与中止に至った TEAE，臨床検査，身体所見，体重，感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）を用いて評価した．バイタルサイン（心拍数，収縮期及び拡張期血圧並びに体温），12 誘導心電図（以下，12 誘導 ECG），コロンビア自殺評価スケール（以下，C-SSRS）を用いた自殺傾向の評価及び予想努力性肺活量（以下，%FVC）は，MCI-186 試験の安全性評価項目として設定されていないため，MT-1186-A01 試験の結果のみを用いて評価した．

2.7.4.1.1.2.3.1　有害事象

安全性統合解析集団 1 である既承認薬の 3 試験（MCI186-16 試験，MCI186-18 試験及び MCI186-19 試験）では，治験実施計画書に「原疾患に起因して日常的に生じうる症状の変動は，被験者の体調等を考慮し有害事象か否かを判断する」と記載し，ALS で通常に予測される症状の変動又は進行は有害事象（以下，AE）として収集しなかった．一方で，MT-1186-A01 試験では，ALS の通常の変動又は進行によると判断されるか否かにかかわらず AE を収集した．本剤の安全性評価では，ALS の通常の変動又は進行に対する MT-1186-A01 試験と MCI-186 試験の試験間の TEAE の取り扱いの違いを解消するため，MT-1186-A01 試験においては「ALS の通常の進行」ではないと医師が判断した事象又は ALS の通常の進行か否かが不明の TEAE を，安全性統合解析集団 1 の TEAE と比較した．なお，必要に応じて MT-1186-A01 試験の ALS の通常の進行による TEAE を含めた解析を感度分析として副次的に評価した．MT-1186-A01 試験で報告された ALS の通常の進行による TEAE を含めたすべての TEAE は MT-1186-A01 試験の治験総括報告書（以下，CSR）に示した．

TEAE は，安全性統合解析集団 1 の既承認薬の 3 試験及び MT-1186-A01 試験の完了例については治験薬の投与開始から第 6 クールの休薬期間の終了時まで，中止例については安全性統合解析集団 1 の 3 試験では治験薬の投与開始から最終の投与終了 2 週間後まで，MT-1186-A01 試験では治験薬の投与開始から中止日までに新たに発現又は悪化したものを評価に用いた．

TEAE の発現割合を投与群別（経口エダラボン群全体，静注エダラボン群及び静注プラセボ群）に集計した．また，治験薬との因果関係別，重症度別，投与クール別，年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）及び性別にも TEAE の発現割合を集計した．ある被験者に同じ TEAE が複数回発現した場合，発現割合の集計ではその事象を 1 回のみカウントした．

TEAE 発現割合の集計では，治験期間中に TEAE が 1 件以上報告された被験者数を，治験期間中に実薬又はプラセボを投与された被験者数で除して TEAE 発現割合を算出した．

TEAE の重症度別の集計では，治験責任医師による TEAE の重症度のグレード判定に基づいて解析した．事前に規定した重症度の定義（「軽度」，「中等度」及び「重度」）を治験実施計画書にて治験責任医師に提供した．重症度の分類は MT-1186-A01 試験と MCI-186 試験で同じ（「軽度」，「中等度」及び「重度」）であったが，MT-1186-A01 試験は国際多施設共同治験であったため 3 つのカテゴリーの定義は以下のように異なるものを使用した．安全性の解析には問題はないと考えた（表 2.7.4.1－6）．

表 2.7.4.1－6　TEAE の重症度の定義の比較（MT-1186-A01 試験 vs MCI-186 試験）

	MT-1186 試験	安全性統合解析集団 1		
カテゴリー	MT-1186-A01	MCI186-16	MCI186-18	MCI186-19
軽度	一過性で被験者にとって容易に耐えられるもの	日常生活に影響がない程度	日常生活に影響がない程度	被験者の日常生活に影響がない程度
中等度	不快で，被験者の全身状態を妨げるもの	その事象が原因で日常生活に多少の支障がある程度	その事象が原因で日常生活に多少の支障がある程度	被験者の日常生活にその事象が原因で多少の支障がある程度
重度	被験者の全身状態に重大な支障をきたし，機能不能になる場合があるもの	その事象が原因で日常生活ができない程度	その事象が原因で日常生活ができない程度	被験者の日常生活がその事象が原因でできない程度

TEAE の重篤度は，非重篤又は重篤の 2 つのカテゴリーに分類した．

投与中止に至った TEAE は，投与群別に集計した．一部の被験者は複数の TEAE により治験薬の投与を中止した．投与中止に至った TEAE を一覧表に示した．

安全性統合解析集団 1 で報告されたラジカット静注剤申請資料における TEAE 及び MT-1186-A01 試験で報告された TEAE は，医薬規制用語集（ICH 国際医薬用語集）日本語版（以下，MedDRA/J） version 23.0 を用いてコード化した．なお，安全性統合解析集団 1 における MCI-186 試験の TEAE は今回の申請に際して MedDRA/J version 17.0 から MedDRA/J version 23.0 に再分類した．

すべての TEAE は器官別大分類（以下，SOC）別及び基本語（以下，PT）別に集計した．同一被験者において同一の PT（又は SOC）に分類される TEAE が複数回発現した場合，1 つの PT（又は SOC）として集計した．同一被験者で重症度の異なる TEAE が発現した場合は，最も重い重症度で集計した．同一被験者で同一重症度の TEAE が複数回発現した場合は，その重症度で 1 回として集計した．

治験薬との因果関係は，MCI186-16 及び MCI186-18 試験では「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定されたものを ADR，「関連なし」又は「多分関連なし」を ADR ではないとし，MCI186-19 試験及び MT-1186-A01 試験では「合理的な可能性あり」を ADR，「合理的な可能性なし」を ADR ではないとしていたことから，ADR に該当する TEAE を治験薬との因果関係が「関連あり」，ADR に該当しない TEAE を「関連なし」として集計した．同一被験者で治験薬との因果関係の異なる TEAE が発現した場合は，治験薬との因果関係の関連の高いものを集計した．

上述の安全性評価に加え，肝臓に対する影響及び腎臓に対する影響（肝臓 TEAE 及び腎臓 TEAE）及びエダラボンの静注投与によるイヌとサルの毒性試験において神経毒性が報告されていたことから末梢性ニューロパチー（末梢性ニューロパチーTEAE）の可能性も検討した．ALS に対するラジカット静注剤の市販後臨床データで比較的多く認められた TEAE であるア

ナフィラキシー様／過敏症反応及び呼吸器への影響（アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE 及び呼吸器 TEAE）の可能性についても検討した．末梢性ニューロパチーTEAE，肝臓 TEAE，腎臓 TEAE，アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE，呼吸器 TEAE の検索では，表 2.7.4.1－7 に示した MedDRA 標準検索式（以下，SMQ），SOC 又は PT を用いた．

更に，ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，「重要な潜在的リスク」である神経線維変性に関連する事象について，安全性評価集団を用いて検討した．検索に用いた SMQ，高位語（以下，HLT）又は PT を，表 2.7.4.1－8 に示した．

表 2.7.4.1－7　TEAE の追加レビューに関する MedDRA 検索方法（末梢性ニューロパチーTEAE，肝臓 TEAE，腎臓 TEAE，アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE 及び呼吸器 TEAE）

TEAE の追加レビュー	検索方法／SMQ 階層
末梢性ニューロパチーTEAE	末梢性ニューロパチーSMQ（狭域及び広域）
肝臓 TEAE	薬剤に関連する肝障害－包括的検索 SMQ（狭域）： - 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ（狭域） - 薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ SMQ 　- 肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ（狭域） 　- 非感染性肝炎 SMQ（狭域） 　- 良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）SMQ（狭域） 　- 悪性および詳細不明の肝新生物 SMQ 　　- 悪性肝臓腫瘍 SMQ（狭域） 　　- 悪性度不明の肝臓腫瘍 SMQ（狭域） - 肝臓関連臨床検査，徴候および症状 SMQ（狭域） - 肝臓に関連する可能性のある凝固および出血障害 SMQ（狭域）
腎臓 TEAE	急性腎不全 SMQ（狭域） 慢性腎臓病 SMQ（狭域）
アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE	アナフィラキシー反応 SMQ（狭域） 過敏症 PT 薬物過敏症 PT
呼吸器 TEAE	呼吸器，胸郭および縦隔障害 SOC

略語：TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；MedDRA＝ 医薬規制用語集（ICH 国際医薬用語集）；SMQ＝MedDRA 標準検索式； PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類.

MedDRA/J version 23.0.

表 2.7.4.1－8　ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書の「重要な特定されたリスク」,「重要な潜在的リスク」に関する MedDRA 検索方法

重要な特定されたリスク	検索方法／SMQ 階層
腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）	急性腎不全 SMQ（狭域及び広域） 腎障害 PT ネフローゼ症候群 PT
肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ（狭域） 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ（狭域） 非感染性肝炎 SMQ（狭域） 肝臓関連臨床検査、徴候および症状 SMQ（狭域）
血小板減少・顆粒球減少	造血障害による血小板減少症 SMQ（狭域及び広域） 出血 SMQ（狭域及び広域） 造血障害による白血球減少症 SMQ（狭域及び広域）
播種性血管内凝固症候群（DIC）	播種性血管内凝固 PT
急性肺障害	間質性肺疾患 SMQ（狭域及び広域）
横紋筋融解症	横紋筋融解症／ミオパチーSMQ（狭域）
ショック・アナフィラキシー	アナフィラキシー反応 SMQ（狭域） 過敏症 PT 薬物過敏症 PT
重要な潜在的リスク	検索方法／SMQ 階層
神経線維変性	感覚異常 NEC HLT 振動検査 PT 振動検査異常 PT 神経毒性 PT 神経変性 PT 神経変性障害 PT

略語：MedDRA＝ 医薬規制用語集（ICH 国際医薬用語集）；SMQ＝MedDRA 標準検索式；PT＝ 基本語；NEC＝いずれにも分類されない；HLT＝ 高位語.
MedDRA/J version 23.0.

2.7.4.1.1.2.3.2　臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG

安全性評価集団において，以下の臨床検査が評価された.

- 血液学的検査：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数.
- 血液生化学検査：総蛋白，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT），アルカリフォスファターゼ（以下，ALP），乳酸脱水素酵素（以下，LDH），総ビリルビン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下，GGT），クレアチンキナーゼ（以下，CK），総コレステロール，トリ

グリセリド，血中尿素窒素（以下，BUN），血清クレアチニン，尿酸，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム．
- 尿検査：蛋白及びグルコース．

臨床的に意味のある異常と考えられる臨床検査値異常の発現割合を投与群別に集計した．臨床的に意味のある異常と考えられる異常値を特定する基準は，血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査については米国食品医薬品局（以下，FDA）の定義を参照した[32), 33)]．発現割合は，1 件以上の異常が認められた被験者数を，治験薬を投与され投与期間中に評価された被験者数で除して算出した．発現割合の算出は，ベースライン値が正常な被験者のみを対象とした．本統合解析に適用した臨床的に意味のある異常と考える臨床検査値の基準を表 2.7.4.1－9 に示した．

すべての臨床検査のベースライン評価は，治験薬の初回投与日又はそれ以前に得られた直近の結果とした．各評価項目の投与後の値は，各試験の最終投与後 2 週間以内の評価とした．治験薬の最終投与から 2 週間を超えて発現した異常は評価から除外した．中止例については安全性統合解析集団 1 の既承認薬の 3 試験では治験薬の投与開始から最終の投与終了 2 週間後まで，MT-1186-A01 試験では治験薬の投与開始から中止日までの値を評価に用いた．

表 2.7.4.1－9　臨床的に意味のある異常と考える臨床検査値の基準

臨床検査	基準
血液生化学検査 a)	
AST	≥ 3 × ULN
ALT	≥ 3 × ULN
ALP	> 400 U/L
GGT	> 3 × ULN
LDH	≥ 3 ×ULN
総ビリルビン	> 2.0 mg/dL
BUN	≥ 30 mg/dL
クレアチニン	≥ 2.0 mg/dL
総コレステロール	> 300 mg/dL
トリグリセリド	> 300 mg/dL
尿酸	
男性	> 10.0 mg/dL
女性	> 8.0 mg/dL
CK	≥ 3 × ULN
クロール	≤ 90 mEq/L（低値）及び≥ 118 mEq/L（高値）
カリウム	< 3.0 mmol/L（低値）及び> 5.5 mmol/L（高値）
ナトリウム	< 130 mmol/L（低値）及び> 150 mmol/L（高値）
カルシウム	< 7.0 mg/dL（低値）及び> 12 mg/dL（高値）
血液学的検査 b)	
ヘマトクリット	
男性	≤ 37%かつベースラインから≥ 3 パーセントポイントの減少
女性	≤ 32%かつベースラインから≥ 3 パーセントポイントの減少
ヘモグロビン	
男性	≤ 11.5 g/dL
女性	≤ 9.5 g/dL
白血球数	≤ 2,800/mm^3（低値）及び≥ 16,000/mm^3（高値）
血小板数	≤ 100,000/mm^3（低値）及び≥ 700,000/mm^3（高値）
尿検査 a)	
蛋白	≥ 2 単位の増加
グルコース	≥ 2 単位の増加

略語：AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP = アルカリフォスファターゼ；GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ；LDH = 乳酸脱水素酵素；BUN = 血中尿素窒素；CK = クレアチンキナーゼ；ULN = 基準値上限；FDA = 米国食品医薬品局；LFT = 肝機能検査.

a)　FDA の「レビューアーガイダンス：新薬承認申請の臨床的安全性審査の実施及び審査報告書の作成」（2005 年 2 月）[32] に規定された臨床生化学検査，尿検査の基準.

b)　FDA の「最初の新薬承認申請提出における安全情報の統合要約の作成，定期安全更新における情報整理に関する補足提案」（1987 年 2 月）[33] に規定された臨床血液学的検査.

LFT の基準値：ALT 5～45 U/L 未満，AST 10～40 U/L，ALP 100～325 U/L，総ビリルビン 0.2～1.2 mg/dL

出典：5.3.5.3－3 6.4.5.4

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP の「重要な特定されたリスク」のうち腎機能障害，肝機能障害，血小板減少については臨床検査値による評価も可能と考え，以下のとおり更に評価した．

薬剤誘発性の肝細胞損傷の予測因子として，AST 又は ALT 及び総ビリルビン値の増加が提唱されていることから，総ビリルビン値の増加（2.0 mg/dL 超）を伴うトランスアミナーゼ増加｛AST 又は ALT が基準値上限（以下，ULN）の 3 倍以上，又は ALP は 400 U/L を超える増加｝の発現割合を検討し，エダラボンによる肝障害の可能性を評価した．

血小板数について，ベースラインから投与後 24 週目までのシフトテーブルをカテゴリー別｛基準値下限（以下，LLN）以上，100,000/mm^3 超～LLN 未満及び 100,000/mm^3 以下｝に示した．ベースライン後のいずれかの時点で血小板数が 100,000/mm^3 以下であった被験者についてはスパゲッティプロットを用いて図に示し，一覧表にした．

なお，臨床検査の全解析及び要約は，シフトテーブル，ベースラインからの変化量及び臨床的に意味のある異常と考える測定値を MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）に記載した．安全性統合解析集団 1 である既承認薬の 3 試験ではバイタルサインを収集しなかったため，統合解析には含めなかったが，MT-1186-A01 試験では，バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数，呼吸数及び体温）を収集したため，これらのデータを評価した．本試験で得られたバイタルサインの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）を参照のこと．

安全性統合解析集団 1 である既承認薬の 3 試験では 12 誘導 ECG データを収集しなかったため，安全性統合解析集団 1 には含めなかったが，MT-1186-A01 試験では 12 誘導 ECG データを収集した．ECG に関しては MT-1186-A01 試験のデータ及び既承認薬を用いた QT 試験（MCI-186-J25 試験）の関連データを評価した．MT-1186-A01 試験で得られた 12 誘導 ECG データの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）を参照のこと．

2.7.4.1.1.2.3.3　感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）

感覚検査の評価は，問診及び振動覚により行った．各来院時に，治験責任医師はしびれ感及びふらつきの有無を確認し，振動覚については被験者の左右足首の外側（踝）に音叉をあてた時の振動の感知時間（秒）を測定した．症状がある場合は，その重症度を「軽度」（日常生活動作に支障がない程度），「中等度」（日常生活動作にある程度支障がある程度）又は「重度」（日常生活動作に重大な支障がある程度）のいずれかに分類した．重症度の分類は MT-1186-A01 試験と MCI-186 試験で同じ（「軽度」，「中等度」及び「重度」）であった．MT-1186-A01 試験は国際多施設共同治験であったため 3 つのカテゴリーの定義は表 2.7.4.1－6 のように異なるものを使用したが，安全性の解析には問題はないと考えた．

しびれ感，ふらつき及び振動覚の評価を，ベースライン，第 4 週，第 12 週及び第 24 週時点で解析した．振動覚のベースラインから第 24 週目までの変化は，末梢性ニューロパチーSMQ に基づいて以下の集団に分類して評価した．

- 「特定の事象」：歩行障害を除く末梢性ニューロパチーSMQ（狭域及び広域）が発現した被験者の集団.
- 「歩行障害」：歩行障害が発現した被験者の集団.
- 「それ以外の事象」：末梢性ニューロパチーSMQ（狭域及び広域）が認められなかった被験者の集団.

2.7.4.1.1.2.3.4　%FVC

安全性統合解析集団 1 である既承認薬の 3 試験では%FVC は安全性評価項目として収集しなかったため, 統合解析に含めなかった. MT-1186-A01 試験の%FVC の測定値を, ベースライン, 第 4 週，第 12 週及び第 24 週時点で解析し，これらのデータを評価した．本試験で得られた%FVC データの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）を参照のこと.

2.7.4.1.1.2.3.5　C-SSRS

安全性統合解析集団 1 である既承認薬の 3 試験では C-SSRS の評価は実施されなかったため，統合解析に含めなかった．自殺傾向については，MT-1186-A01 試験で C-SSRS を用いて評価した．C-SSRS は，評価期間中の自殺念慮及び自殺行為の発現，重症度及び頻度を収集する評価尺度である．自殺念慮は以下の 5 項目の尺度で分類する：1（死んでしまいたいという願望），2（積極的な自殺念慮－具体性なし），3（積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし），実行する意思なし），4（積極的な自殺念慮－実行する意志が多少あるが，具体的な計画はない），5（積極的な自殺念慮－具体的な計画及び実行する意志あり）．C-SSRS では，自殺念慮の強度，特に頻度，持続期間，制御性，抑止力及び最も重度の自殺念慮の理由に関する情報も収集する．自殺行動を以下の 5 項目の尺度に分類する：0（自殺行動なし），1（予備行動），2（中断した自殺企図），3（中断された自殺企図）及び 4（自殺企図）．複数のエピソードが独立している場合，複数の分類を選択することができる．実際の自殺企図のみ，実際の致死性又は肉体的損傷を，初回の自殺企図，最も致死的な自殺企図及び直近の自殺企図に分類し，これらのデータを評価した．本試験で得られた C-SSRS 評価の詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）を参照のこと.

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　ALS 以外の被験者を対象とした臨床試験（MT-1186）

ALS 以外の被験者を対象とした MT-1186 試験の試験別の曝露量｛エダラボン及びプラセボを投与された被験者数及びエダラボンが投与された被験者数と投与日数の総和（人-日）｝を表 2.7.4.1－10 に示した.

ALS 以外の被験者を対象とした MT-1186 試験では 5 試験（第 I 相試験 MT-1186-J01，MT-1186-J02，MT-1186-J03，MT-1186-J06 及び MT-1186-Z-101）がデータロックポイントの 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに投与を完了している．5 試験はいずれも健康被験者を対象とした．ALS 以外の被験者を対象とした実施中の臨床試験はない．

計 251 名が ALS 以外の被験者を対象とした MT-1186 の臨床試験に組み入れられ，231 名がエダラボンを，20 名がプラセボを投与された．

表 2.7.4.1－10　ALS 以外の被験者を対象としたエダラボンの臨床試験（MT-1186）におけるデータロックポイント（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの総曝露量

試験番号	エダラボン (n)	プラセボ (n)	エダラボン 人-日
実施中の試験			
－	－	－	－
実施中の試験の合計	－	－	－
投与を完了した試験			
MT-1186-J01	54	20	107
MT-1186-J02	83	－	454
MT-1186-J03	42	－	84
MT-1186-J06	16	－	80
MT-1186-Z-101	36	－	72
完了した試験の合計	231	20	797
合計	231	20	797

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症．
出典：5.3.6－3 Table 5

2.7.4.1.2.2　ALS 患者を対象とした臨床試験（MT-1186）

ALS 患者を対象とした MT-1186 試験における試験別の曝露量｛エダラボン及びプラセボを投与された被験者数及びエダラボンが投与された被験者数と投与日数の総和（人-日）｝を表 2.7.4.1－11 に示した．

本申請の評価資料とした ALS 患者を対象とした MT-1186 試験は，2 試験（第 I 相試験 MT-1186-J04 及び MT-1186-J05）が完了し，MT-1186-A01 試験は試験期間 48 週のうち中止例を除いた被験者では全例が 24 週までのデータを申請時に提出し，48 週までのデータを 2.7.4.7 長期安全性データとして審査中に追加提出した．

上記 3 試験において計 200 名が ALS 患者を対象とした MT-1186 の臨床試験に組み入れられ，治験薬を投与された．全被験者がエダラボンを投与された．

表 2.7.4.1－11　ALS 患者を対象としたエダラボンの臨床試験（MT-1186）におけるデータロックポイント（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）までの総曝露量

試験番号	エダラボン (n)	プラセボ (n)	エダラボン 人-日
実施中の試験			
MT-1186-A01	185	－	13,964 a)
実施中の試験の合計	185	－	13,964
完了した試験			
MT-1186-J04	9	－	9
MT-1186-J05	6	－	6
完了した試験の合計	15	－	15
合計	200		13,979

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症.
a)　MT-1186-A01 試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日までの 24 週以降の投与を含む総曝露量.
出典：5.3.6－3 Table 3

2.7.4.1.2.3　安全性評価集団

安全性評価集団における投与群別及び投与クール別の累積曝露を表 2.7.4.1－12 に示した.

MT-1186-A01 試験では，185 名に経口エダラボンが投与された．これらの被験者のうち，168 名（90.8%）に経口エダラボンが 6 クール（6 ケ月）以上投与された．安全性統合解析集団 1 では，184 名に静注エダラボン，184 名に静注プラセボが投与された．静注エダラボン投与群のうち，174 名（94.6%）は静注エダラボンが 6 クール（6 ケ月）以上投与された.

表 2.7.4.1－12　投与クールによる累積曝露－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
投与クール数 a)	経口エダラボン N=185 n (%)	静注エダラボン N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)
1 クール	185 (100)	184 (100.0)	184 (100.0)
2 クール	183 (98.9)	183 (99.5)	182 (98.9)
3 クール	181 (97.8)	182 (98.9)	179 (97.3)
4 クール	175 (94.6)	182 (98.9)	174 (94.6)
5 クール	170 (91.9)	178 (96.7)	168 (91.3)
6 クール	168 (90.8)	174 (94.6)	167 (90.8)

a)　被験者が 1 回以上投与されたクール数．各クールは 28 日間とした．第 1 クール：14 日間連続投与後 2 週間休薬，第 2 クール以降，2 週間に 10 日間投与し，その後 2 週間休薬する.
出典：5.3.5.3－4 Table 3

2.7.4.1.2.4　被験者の内訳

安全性評価集団について 24 週間を完了した被験者又は 24 週時点までに試験を中止した被

験者の割合及び中止理由の内訳を表 2.7.4.1－13 に示した．更に，経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

24 週間の投与期間中に試験を中止した被験者は，経口エダラボン群全体で 13.0%（24/185 名），静注エダラボン群で 8.2%（15/184 名），静注プラセボ群で 12.0%（22/184 名）であり，大きな差はなかった．死亡の被験者数が経口エダラボン群全体で他の群に比べ高値（3.2%）であることに関しては 2.7.4.2.1.2.8「死亡」の項で記述した．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボン群日本人集団で 24 週間の投与期間中に試験を中止した被験者は 7.7%（5/65 名）であり，経口エダラボン群全体（13.0%）より低かった．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

MCI186-19 試験で試験を中止した割合は静注エダラボン群で 2.9%（2/69 名），静注プラセボ群で 11.8%（8/68 名）であった．MT-1186-A01 試験の経口エダラボン群全体の中止割合 13.0%（24/185 名）は MCI186-19 試験の静注エダラボン群より高値であったが，MCI186-19 試験の静注プラセボ群とほぼ同程度であった．

表 2.7.4.1－13　被験者の内訳（試験を完了又は中止した被験者の割合及び中止理由）－安全性評価集団

試験の状況 主な中止理由	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65	静注エダラボン 60 mg N=184	静注プラセボ N=184	静注エダラボン 60 mg N=69	静注プラセボ N=68
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
24 週間の投与期間を完了	160 (86.5)	60（92.3）	169 (91.8)	162 (88.0)	67 (97.1)	60 (88.2)
24 週間中に中止	24 (13.0)	5（7.7）	15 (8.2)	22 (12.0)	2 (2.9)	8 (11.8)
TEAE	7 (3.8)	1（1.5）	4 (2.2)	8 (4.3)	0 (0)	2 (2.9)
死亡	6 (3.2)	2（3.1）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
被験者による同意撤回	8 (4.3)	1（1.5）	7 (3.8)	7 (3.8)	0 (0)	2 (2.9)
医師の判断	1 (0.5)	1（1.5）	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
追跡不能	0 (0)	0（0）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験実施計画書違反	0 (0)	0（0）	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
妊娠	0 (0)	0（0）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
有効性の欠如	0 (0)	0（0）	3 (1.6)	5 (2.7)	2 (2.9)	3 (4.4)
治験依頼者による試験中止	0 (0)	0（0）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19 による状況	0 (0)	0（0）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	2 (1.1)	0（0）	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

略語：TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；COVID-19 = 新型コロナウィルス感染症.
出典：5.3.5.3－6 Table 1，一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1
MT-1186-A01 試験では 24 週時の評価を未実施の被験者が 1 名いたが，この被験者は完了もしくは中止した被験者に含まれていない.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性

安全性評価集団について人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性を表 2.7.4.1－14 に示した．経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した.

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性

経口エダラボン群全体では，人口統計学的特性のベースラインは，人種，平均体重及び平均ボディマス指数（以下，BMI）を除き，投与群間で類似していた（表 2.7.4.1－14）.

平均体重及び平均 BMI は，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して，経口エダラボン群全体で高かった. 経口エダラボン群全体の平均体重（最小値, 最大値）及び平均 BMI

（最小値，最大値）は，それぞれ 71.56 kg（33.9～120.0 kg）及び 24.95 kg/m^2（13.5～43.4 kg/m^2）であったのに対し，静注エダラボン群では 57.84 kg（35.0～105.0 kg）及び 21.76 kg/m^2（14.6～38.1 kg/m^2），静注プラセボ群では 58.32 kg（37.0～109.0 kg）及び 21.87 kg/m^2（15.6～35.2 kg/m^2）であった．この群間差は，MT-1186-A01 試験は北米，欧州及び日本で実施したため，様々な人種の被験者が組み入れられたが，MCI-186 試験は日本で実施し，日本人被験者のみが組み入れられたことによる人種差によるものと考えられた．なお，経口エダラボン群の日本人集団の体重は，平均 60.48 kg（33.9～93.0 kg），BMI は平均 22.54 kg/m^2（15.4～34.6 kg/m^2）であり，経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 1 又は MCI186-19 試験では，大きな差はなかった．

2.7.4.1.3.2　ALS のベースライン特性

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

経口エダラボン群全体では，罹病期間の平均値は 1.556 年であったのに対し，静注エダラボン群及び静注プラセボ群ではそれぞれ 1.344 年及び 1.261 年であった．El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準では「ALS 確実」又は「ALS 可能性高し」であった被験者の割合は，経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群よりも低かった（「ALS 確実」：経口エダラボン群全体 24.3%，静注エダラボン群 34.8%，静注プラセボ群 27.2%，「ALS 可能性高し」：経口エダラボン群全体 41.6%，静注エダラボン群 52.7%，静注プラセボ群 56.0%）．%FVC が 80%未満であった被験者の割合は，経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群よりも高かった（経口エダラボン群全体 24.9%，静注エダラボン群及び静注プラセボ群で 16.3%）．リルゾールを併用していた被験者の割合は，経口エダラボン群全体が 87.0%，静注エダラボン群が 91.3%，静注プラセボ群が 90.2%であった（表 2.7.4.1－14）．

静注エダラボン群及び静注プラセボ群と比較した経口エダラボン群全体における ALS 関連のベースライン特性の差，特に%FVC が 80%以下であった被験者の割合が高かったことは，MT-1186-A01 試験と MCI-186 試験で選択基準が異なっていたことが原因であると考えられた（2.7.4.1.1.2.1.1）．

MT-1186 の安全性を評価する上で，経口エダラボン群全体，静注エダラボン群及び静注プラセボ群の投与群間に大きな問題となる違いはないと考えた．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較では，前述した人種差による違い以外は大きな差はなかった．リルゾールを併用していた被験者の割合は，経口エダラボン群全体が 87.0%，経口エダラボン群日本人集団が 92.3%であった（表 2.7.4.1－14）．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

経口エダラボン群全体の罹病期間の平均値は 1.556 年であったのに対し，MCI186-19 試験の静注エダラボン群は 1.13 年，静注プラセボ群は 1.06 年であった．また，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は「ALS 確実」又は「ALS 可能性高し」は経口エダラボン群全体ではそれぞれ

24.3%，41.6%に対し，MCI186-19 試験の静注エダラボン群ではそれぞれ 40.6%，59.4%，静注プラセボ群では 39.7%，60.3%であったが，これらの違いは経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較と同様，MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験の選択基準の違いによるものと考えられた. リルゾールを併用していた被験者の割合は, 経口エダラボン群全体が 87.0%, MCI186-19 試験の静注エダラボン群が 91.3%，MCI186-19 試験の静注プラセボ群が 91.2%であった（表 2.7.4.1－14）.

表 2.7.4.1－14　人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性－安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
パラメータ	統計量	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65	静注エダラボン 60 mg N=184	静注プラセボ N=184	静注エダラボン 60 mg N=69	静注プラセボ N=68
性別							
男性	n (%)	119 (64.3)	43 (66.2)	109 (59.2)	116 (63.0)	38 (55.1)	41 (60.3)
女性	n (%)	66 (35.7)	22 (35.7)	75 (40.8)	68 (37.0)	31 (44.9)	27 (39.7)
人種							
白色	n (%)	108 (58.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アジア人－日本人	n (%)	65 (35.1)	65 (100)	184 (100)	184 (100)	69 (100)	68 (100)
アジア人－日本人以外	n (%)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
報告なし	n (%)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
年齢（歳）	n	185	65	184	184	69	68
	平均値	59.9	59.3	58.8	58.7	60.5	60.1
	SD	9.9	9.3	9.8	9.9	10.1	9.6
	中央値	61.0	59.0	60.0	60.0	62.0	61.5
	最小値，最大値	(22, 75)	(35, 75)	(29, 75)	(28, 75)	(30, 75)	(38, 75)
19 歳以下	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
20～29 歳	n (%)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
30～39 歳	n (%)	6 (3.2)	1 (1.5)	10 (5.4)	8 (4.3)	5 (7.2)	2 (2.9)
40～49 歳	n (%)	19 (10.3)	8 (12.3)	17 (9.2)	25 (13.6)	5 (7.2)	7 (10.3)
50～59 歳	n (%)	60 (32.4)	25 (38.5)	62 (33.7)	54 (29.3)	16 (23.2)	18 (26.5)
60～69 歳	n (%)	63 (34.1)	17 (26.2)	71 (38.6)	66 (35.9)	31 (44.9)	29 (42.6)
70 歳以上	n (%)	36 (19.5)	14 (21.5)	23 (12.5)	30 (16.3)	12 (17.4)	12 (17.6)

表 2.7.4.1－14　人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性－安全性評価集団（続き）

パラメータ	統計量	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65	静注エダラボン 60 mg N=184	静注プラセボ N=184	静注エダラボン 60 mg N=69	静注プラセボ N=68
65 歳未満	n (%)	120 (64.9)	46 (70.8)	131 (71.2)	127 (69.0)	46 (66.7)	46 (67.6)
65 歳以上	n (%)	65 (35.1)	19 (29.2)	53 (28.8)	57 (31.0)	23 (33.3)	22 (32.4)
身長（cm）	n	185	65	184	184	69	68
	平均値	168.86	163.94	162.63	162.91	161.8	162.5
	SD	10.24	9.00	8.74	8.41	9.5	8.4
	中央値	169.50	164.20	163.00	163.50	162.0	164.5
	最小値，最大値	(140.2, 193.0)	(140.2, 184.7)	(141.0, 186.0)	(146.0, 182.0)	(141, 186)	(146, 176)
体重（kg）	n	185	65	184	184	69	68
	平均値	71.56	60.48	57.84	58.32	57.9	57.8
	SD	16.87	11.80	10.68	10.93	12.9	9.3
	中央値	69.50	59.70	56.00	57.00	55.0	56.5
	最小値，最大値	(33.9, 120.0)	(33.9, 93.0)	(35.0, 105.0)	(37.0, 109.0)	(38, 105)	(41, 84)
BMI（kg/m^2）	n	185	65	184	184	69	68
	平均値	24.95	22.54	21.76	21.87	21.94	21.84
	SD	4.61	3.51	2.94	3.02	3.57	2.71
	中央値	24.21	21.81	21.80	21.80	21.50	21.70
	最小値，最大値	(13.5, 43.4)	(15.4, 34.6)	(14.6, 38.1)	(15.6, 35.2)	(16.0, 38.1)	(15.6, 29.8)

表 2.7.4.1－14　人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性－安全性評価集団（続き）

パラメータ	統計量	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65	静注エダラボン 60 mg N=184	静注プラセボ N=184	静注エダラボン 60 mg N=69	静注プラセボ N=68
国							
米国	n (%)	71 (38.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
カナダ	n (%)	23 (12.4)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ドイツ	n (%)	6 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
フランス	n (%)	11 (5.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
イタリア	n (%)	9 (4.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
日本	n (%)	65 (35.1)	64 (98.5)	184 (100)	184 (100)	69 (100)	68 (100)
地域							
北米（米国，カナダ）	n (%)	94 (50.8)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欧州（ドイツ，フランス，イタリア）	n (%)	26 (14.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
日本	n (%)	65 (35.1)	64 (98.5)	184 (100)	184 (100)	69 (100)	68 (100)
ベースライン時の%FVC	n	185	65	184	184	68	68
	平均値	92.924	98.338	96.353	95.763	100.50	97.37
	SD	15.319	16.244	16.155	15.940	14.97	13.59
	中央値	93.000	100.00	96.050	94.200	101.20	95.45
	最小値，最大値	(69.00, 129.00)	(70.00, 129.00)	(60.00, 151.00)	(64.50, 143.40)	(80.5, 151.0)	(80.2, 136,7)
＜70	n (%)	1 (0.5)	0 (0)	4 (2.2)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
≥70	n (%)	184 (99.5)	65 (100)	180 (97.8)	183 (99.5)	68 (100)	68 (100)
＜80	n (%)	46 (24.9)	12 (18.5)	30 (16.3)	30 (16.3)	0 (0)	0 (0)
≥80	n (%)	139 (75.1)	53 (81.5)	154 (83.7)	154 (83.7)	68 (100)	68 (100)

表 2.7.4.1－14　人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性－安全性評価集団（続き）

パラメータ	統計量	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65	静注エダラボン 60 mg N=184	静注プラセボ N=184	静注エダラボン 60 mg N=69	静注プラセボ N=68
罹病期間（年）	n	185	65	184	184	69	68
	平均値	1.556	1.504	1.344	1.261	1.13	1.06
	SD	0.672	0.630	0.595	0.616	0.46	0.47
	中央値	1.517	1.413	1.300	1.200	1.00	1.00
	最小値，最大値	(0.20, 3.03)	(0.37, 2.87)	(0.30, 2.90)	(0.20, 3.00)	(0.3, 2.0)	(0.2, 1.9)
1 年未満	n (%)	48 (25.9)	17 (26.2)	57 (31.0)	71 (38.6)	27 (39.1)	33 (48.5)
1 年以上	n (%)	137 (74.1)	48 (73.8)	127 (69.0)	113 (61.4)	42 (60.9)	35 (51.5)
ベースライン時の ALSFRS-R スコア	n	185	65	184	184	69	68
	平均値	40.0	41.5	40.5	41.0	41.9	41.8
	SD	4.5	3.6	4.0	3.2	2.4	2.2
	中央値	41.0	43.0	41.0	42.0	42.0	42.0
	最小値，最大値	(22, 48)	(28, 48)	(23, 47)	(28, 47)	(36, 47)	(37, 47)
初期症状							
球筋	n (%)	37 (20.0)	11 (16.9)	37 (20.1)	34 (18.5)	16 (23.2)	14 (20.6)
四肢	n (%)	148 (80.0)	54 (83.1)	147 (79.9)	150 (81.5)	53 (76.8)	54 (79.4)
ALS の診断							
孤発性	n (%)	177 (95.7)	64 (98.5)	182 (98.9)	177 (96.2)	68 (98.6)	66 (97.1)
家族性	n (%)	8 (4.3)	1 (1.5)	2 (1.1)	7 (3.8)	1 (1.4)	2 (2.9)

表 2.7.4.1－14　人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性－安全性評価集団（続き）

パラメータ	統計量	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65	静注エダラボン 60 mg N=184	静注プラセボ N=184	静注エダラボン 60 mg N=69	静注プラセボ N=68
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準							
ALS 確実（definite）	n (%)	45 (24.3)	20 (30.8)	64 (34.8)	50 (27.2)	28 (40.6)	27 (39.7)
ALS 可能性高し（probable）	n (%)	77 (41.6)	26 (40.0)	97 (52.7)	103 (56.0)	41 (59.4)	41 (60.3)
ALS 可能性高し検査陽性（probable laboratory-supported）	n (%)	51 (27.6)	15 (23.1)	22 (12.0)	30 (16.3)	0 (0)	0 (0)
ALS 可能性あり（Possible）	n (%)	12 (6.5)	4 (6.2)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
ALS 疑い（Suspected）	n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
リルゾールの併用							
あり	n (%)	161 (87.0)	60 (92.3)	168 (91.3)	166 (90.2)	63 (91.3)	62 (91.2)
なし	n (%)	24 (13.0)	5 (7.7)	16 (8.7)	18 (9.8)	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定版；%FVC＝ 予想努力性肺活量；SD＝ 標準偏差；BMI＝ ボディマス指数.

出典：5.3.5.3－4 Table 2.1，Table 2.2，5.3.5.3－6 Table 2.1，Table 2.2，5.3.5.3－2 Table 2.2，一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　第 I 相試験

2.7.4.2.1.1.1　MT-1186-J01 試験

エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験（単回及び反復投与試験）：

MT-1186-J01 試験は，健康成人男性を対象にエダラボンの液剤又は懸濁液を単回又は反復投与したときの PK，安全性及び忍容性を評価した第 I 相，プラセボ対照，無作為化割付，単盲検試験である．本試験の安全性評価は，TEAE，ADR，死亡，TESAE，投与中止に至った TEAE，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG 及び感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）であった．

治験薬は，健康成人男性被験者 74 名に対し，単回投与試験では 7 コホートの各 8 名（エダラボン群：6 名，プラセボ群：2 名）に 30 mg から 300 mg を，反復投与試験では 2 コホートの各 9 名（エダラボン群：6 名，プラセボ群：3 名）に 120 mg 又は 200 mg を経口投与した．

試験の結果，単回投与では，エダラボン群の 9 名（19.1%）に計 11 件の TEAE が報告され，プラセボ群の 2 名（14.3%）に計 2 件の TEAE が報告された．反復投与では，エダラボン群の 3 名（25.0%）に計 6 件の TEAE が報告され，プラセボ群の 1 名（16.7%）に 1 件の TEAE が報告された．

最も多く認められた TEAE は単回投与の 300 mg 投与群で頭痛 2/6 名（33.3%）であった．その他の TEAE は各 1 名ずつ報告された．

中等度の TEAE は，エダラボン群で単回投与の結膜炎 1 名，反復投与の腸炎 1 名及び頭痛 1 名であった．治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，いずれも回復が確認された．その他の TEAE の重症度は軽度であった．結膜炎は投与中止に至った TEAE であった（エダラボン 200 mg，空腹時投与）．

TESAE は報告されなかった．

単回投与（エダラボン 200 mg，空腹時投与）で ADR として頭痛が 1 件報告されたが，重症度は軽度であり，発現日のうちに回復した．反復投与では，ADR は認められなかった．臨床検査に臨床的に重要な変化は認められなかった．バイタルサイン，12 誘導 ECG，身体所見及び感覚検査に特筆すべき傾向は認められなかった．

エダラボン 300 mg までの単回投与及びエダラボン 200 mg までの反復経口投与における忍容性は良好であり，本試験の結果に安全性の懸念は認められなかった．

2.7.4.2.1.1.2　MT-1186-J02 試験

エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験，用法の予備検討試験）：

MT-1186-J02 試験は，非盲検，上乗せ薬物相互作用試験｛被相互作用薬（シルデナフィル，ロスバスタチン又はフロセミド）は単回投与，エダラボンは反復投与｝，食事の影響及び人種差の影響を検討する無作為化割付，単回投与，非盲検，クロスオーバー試験の 2 つのコホートからなる試験である．コホート 1 の主要目的は，健康成人男性を対象に，エダラボン懸濁液 120 mg とシルデナフィル，ロスバスタチン又はフロセミドを併用投与したときの薬物相互作用，安全性及び忍容性の評価であった．コホート 2 の主要目的は，健康成人男性を対象に，エダラボン懸濁液 100 mg の PK に及ぼす食事の影響の評価であった．

本試験の安全性評価は，TEAE，ADR，死亡，TESAE，投与中止に至った TEAE，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG 及び感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）であった．

治験薬は，健康成人男性被験者 84 名に経口投与した（コホート 1：66 名，120 mg を 5 日間又は 8 日間反復，コホート 2：18 名，100 mg を単回）．コホート 1 の 1 名がシルデナフィル投与前に同意を撤回した．

試験の結果, TEAE は, コホート 1 でロスバスタチン及びエダラボン併用投与時に 4 名（12.9%）に下痢が認められた．シルデナフィル単剤投与後に頭痛が、シルデナフィルとエダラボンの併用投与後に ALT 増加がそれぞれ 2 名（6.5%）ずつ報告された．その他の TEAE は 1 名ずつであり，ロスバスタチン単独投与時及びエダラボン単独投与時に TEAE は報告されなかった．また，フロセミドとエダラボン併用後に貧血が 5 名（14.7%）に報告された．頭痛がフロセミドとエダラボン併用投与後に 3 名（8.8%），フロセミド単独投与後に 1 名認められた．エダラボン単独投与時に TEAE は報告されなかった．また，これらの事象は，被相互作用薬との関連性が知られている（ロスバスタチンによる ALT，AST 増加，下痢及び頭痛，フロセミドによる貧血及び頭痛）事象であった．

コホート 2 では，日本人被験者 2 名（22.2%）において，エダラボン食前投与後に ALT 増加が認められた. その他の TEAE は 1 名ずつが日本人被験者で報告された. 白人被験者では TEAE は報告されなかった．TESAE や投与中止に至った TEAE は報告されなかった．

コホート 1 では，ロスバスタチンとエダラボンを併用投与したとき，5 名（16.1%）に ADR が発現した．4 名（12.9%）が下痢，1 名（3.2%）が ALT 増加及び AST 増加であり，いずれもロスバスタチンとの関連が知られている事象であった．ロスバスタチン単独投与，シルデナフィル単独投与，エダラボンとシルデナフィルとエダラボンの併用投与後，及びフロセミド単独投与，エダラボン単独投与及びフロセミドとエダラボン併用投与後に，ADR は報告されなかった．

コホート 2 では，食前にエダラボンを投与したとき，日本人被験者 1 名（11.1%）に ADR（ALT 増加）が認められた．試験期間中，いずれの投与群でも臨床検査に明らかな経時的傾向は認められず，基準値から異常値へ変動した被験者数に明らかな傾向は認められなかった．ADR として ALT 又は AST 増加が認められた 2 名を除き，臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった．すべてのバイタルサインは安定しており，いずれの投与群でも特筆すべき傾向は認められなかった．いずれの投与群でも 12 誘導 ECG，身体所見及び感覚検査に特筆すべき傾向は認められなかった．

エダラボン，ロスバスタチン，シルデナフィル及びフロセミドの単独投与並びにロスバスタチン，シルデナフィル又はフロセミドとエダラボンの併用投与の忍容性は良好であり，本試験においてエダラボンの経口投与に安全性の懸念は認められなかった．

2.7.4.2.1.1.3　MT-1186-J03 試験

健康成人被験者を対象としたMT-1186内用懸濁剤とラジカット静注剤の生物学的同等性試験：

MT-1186-J03 試験は，健康成人を対象に MT-1186 内用懸濁剤と静注エダラボンを空腹時単回投与したときの生物学的同等性を検討した第 I 相試験である．2 群 2 期クロスオーバーデザインにより，被験者に MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を単回投与又は静注エダラボン 60 mg を 60 分かけて単回静脈内投与のいずれかに無作為に割付けた．本試験の安全性評価は，TEAE，ADR，死亡，TESAE，投与中止に至った TEAE，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG であった．

治験薬は，健康成人被験者 42 名（男性 28 名，女性 14 名）に MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を単回経口投与又はラジカット静注剤 60 mg を単回静注した．

試験の結果，TEAE は，2 名に計 2 件，各製剤につき 1 名（2.4%）ずつ各 1 件の TEAE が報告された．1 名（2.4%）はエダラボン静脈内投与後の追跡調査期間中に AST 増加を発現し，治療を受けることなく正常範囲に回復した．その他の 1 名（2.4%）は，経口エダラボンの経口投与後 4 日目に便秘を発現し，併用薬（酸化マグネシウム）の服用により回復した．いずれの TEAE も軽度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった．

TESAE，ADR 及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった．その他の臨床検査は，いずれの投与群でも明らかな経時的傾向は認められず，基準値から異常値へ変動した被験者数に明らかな傾向はなく，臨床的に重要な異常は認められなかった．バイタルサインはすべて安定しており，いずれの製剤についても特筆すべき傾向は認められなかった．12 誘導 ECG 及び身体所見にもいずれの製剤においても特筆すべき傾向は認められなかった．

エダラボンの 2 製剤（MT-1186 内用懸濁剤 105 mg 及び静注エダラボン 60 mg/60 分）の忍容性は良好で，本試験の結果に安全性の懸念は認められなかった．

2.7.4.2.1.1.4　MT-1186-J04 試験

ALS 患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験：

MT-1186-J04 試験は，ALS 患者を対象に MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を単回経口投与したときの PK を評価する第 I 相，非盲検，臨床薬理試験である．本試験の安全性評価は，TEAE，ADR，死亡，TESAE，投与中止に至った TEAE，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG であった．

治験薬は，ALS 患者 9 名に MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を単回経口投与した．

試験の結果，TEAE は 1 名（11.1%）に尿中血陽性が認められた．本 TEAE は追跡調査来院

時に発現し，その後の規定外来院時に「軽快」が確認された．本 TEAE は軽度であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された．その他の臨床検査のパラメータに TEAE として報告された臨床的に重要な異常は認められなかった．

TESAE，ADR 及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった．臨床検査に明らかな経時的傾向は認められず，基準値から異常値へ変動した被験者数に明らかな傾向はなかった．バイタルサインはすべて安定しており特筆すべき傾向は認められなかった．12 誘導 ECG にも特筆すべき傾向は認められず，身体所見にも異常所見は認められなかった．

ALS 患者における MT-1186 内用懸濁剤 105 mg の単回経口投与は忍容性が良好で，本試験の結果に安全性の懸念は認められなかった．

2.7.4.2.1.1.5　MT-1186-J05 試験

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：

MT-1186-J05 試験は，経皮的内視鏡下胃瘻造設術（以下，PEG）により胃瘻を造設した ALS 患者を対象に，MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を単回投与したときの PK を評価する第 I 相，非盲検，臨床薬理試験である．本試験の安全性評価は，TEAE，ADR，死亡，TESAE，投与中止に至った TEAE，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG であった．

治験薬は，胃瘻を造設した ALS 患者 6 名に対し胃瘻チューブを介して MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を単回投与した．

試験の結果，3 名（50.0%）に 5 件の TEAE が報告された．軽度の毛包炎が 1 名に発現し，2 日後に併用薬により回復した．軽度のストーマ部過剰肉芽が 1 名（16.7%）に発現し，併用薬にて軽快した．1 名（16.7%）に中等度の尿路感染が治験薬の投与開始 1 日目に発現し，9 日目に併用薬により回復したが，呼吸障害の TESAE が 3 日目に発現し，同日に本試験を中止した．本被験者は 11 日目に死亡した．本被験者は 1 日目に軽度の肛門湿疹が発現し，併用薬が投与されたが，肛門湿疹の転帰は未回復であった．この事象は TESAE と判断されたが，治験責任医師により原疾患（ALS）の悪化によるものであり，治験薬との因果関係はなしと判定された．本試験では，ADR は報告されなかった．TESAE が発現した被験者を除き，バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導 ECG 及び身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった．

胃瘻を造設した ALS 患者における MT-1186 内用懸濁剤 105 mg の胃瘻チューブを介した単回投与において臨床的に重要な安全性の懸念は認められなかった．

2.7.4.2.1.1.6　MT-1186-J06 試験

エダラボンの経口投与における健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（食事の影響検討試験）：

MT-1186-J06 試験は，健康成人被験者を対象に，MT-1186 内用懸濁剤の PK に及ぼす食事の影響を評価する第 I 相，単回経口投与，無作為化割付，非盲検，クロスオーバー試験である．

被験者を 4 群に無作為に割付け，各被験者に MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を 5 種類の食事条件（食事メニュー及び食後投与時間）で計 5 回単回投与した．1，3，5 及び 7 日目に 4 種類の食事条件（空腹時投与，高脂肪食摂取後 8 時間の投与，低脂肪食摂取後 4 時間の投与及び軽食摂取後 2 時間の投与）をクロスオーバーで単回投与し，24 日目に低脂肪食摂取後 2 時間に全員へ単回投与した. 本試験の安全性評価は, TEAE, ADR, 死亡, TESAE, 投与中止に至った TEAE, 臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG であった.

治験薬は，健康成人被験者 16 名に対し，MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を 5 種類の食事条件下で単回経口投与した.

試験の結果，1 名（6.3%）に蕁麻疹の TEAE が 1 件報告された．重症度は中等度であり，試験期間中に回復した．治験責任医師は治験薬との関連はないと判断した.

TESAE，ADR 及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった．臨床検査に明らかな経時的傾向は認められず，基準値から異常値へ変動した被験者数に明らかな傾向はなかった．臨床検査に治験薬と関連のある臨床的に重要な異常は認められなかった. バイタルサインはすべて安定しており，試験期間中に特筆すべき傾向は認められなかった．12 誘導 ECG 及び身体所見に特筆すべき傾向は認められなかった.

本試験では，本剤に安全性又は忍容性の懸念は認められなかった.

2.7.4.2.1.1.7　MT-1186-Z-101 試験

健康成人被験者を対象として経口投与及び経鼻胃管投与したエダラボン経口剤の安全性, 忍容性及び相対的バイオアベイラビリティを検討する第 I 相, 無作為化, 非盲検, クロスオーバー, 単回投与試験：

MT-1186-Z-101 試験は，健康成人被験者を対象とした第 I 相，無作為化割付，非盲検，クロスオーバー試験であり，MT-1186 内用懸濁剤を経口投与及び経鼻胃管（以下，NGT）投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討した．被験者を 2 群に無作為に割付け，各被験者に 1 日目及び 4 日目に MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を 2 回単回投与し，そのうち 1 回は経口投与，1 回は NGT 投与した．本試験の安全性評価は，TEAE，ADR，死亡，TESAE，投与中止に至った TEAE，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG であった.

治験薬は，健康成人被験者 36 名（各群 18 名）に対し，MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を単回経口投与及び単回 NGT 投与した.

試験の結果，経口エダラボンの経口投与後にクレアチニン増加の TEAE が 1 名（2.8%）1 件報告された．重症度は軽度であり，無処置で回復した．NGT 投与後に ALT 増加 2 件，AST 増加，CK 増加及び C-反応性蛋白増加が各 1 件ずつ，計 3 名（8.3%）5 件報告された．重症度はすべて軽度であり，無処置で回復した．そのうち，1 名（2.8%）2 件（ALT 増加及び AST 増加）が ADR と判断された.

その他の臨床検査に臨床的に重要な異常は認められなかった．TESAE 及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった．いずれの投与群でもほとんどの臨床検査に明らかな経時的傾

向は認められず，基準値から異常値へ変動した被験者数に明らかな傾向はなかった．バイタルサインはいずれの投与群でもすべて安定しており，特筆すべき傾向は認められなかった．12 誘導 ECG にも特筆すべき傾向は認められず，身体所見にも異常は認められなかった．

MT-1186 内用懸濁剤 105 mg の 2 つの投与経路（経口及び NGT）からの投与の忍容性は良好であり，本試験の結果において本剤に安全性の懸念は認められなかった．

2.7.4.2.1.2　第 III 相試験（MT-1186-A01）

ALS 患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第 III 相）：

MT-1186-A01 試験は，ALS 患者を対象に 24 週間及び 48 週間にわたる MT-1186 内用懸濁剤 105 mg の長期安全性及び忍容性を評価することを主目的とし，本剤の有効性を評価することを探索的目的とした第 III 相，非盲検，国際多施設共同試験である．治験薬は，MT-1186 内用懸濁剤 105 mg を 1 日 1 回，第 1 クールでは，14 日間連日経口投与した後，14 日間休薬し，第 2 クール以降は，14 日間のうち 10 日間経口投与した後，14 日間休薬を繰り返した．被験者数は 185 名（日本人 65 名，日本人以外 120 名）であり，実施地域は日本，欧州及び北米であった．本試験の安全性評価は，TEAE，ADR，死亡，TESAE，投与中止に至った TEAE，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG，%FVC，C-SSRS，感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚），理学的検査及び体重であった．本試験の TEAE については，安全性統合解析集団 1 のデータを含めた安全性評価集団で評価した．以降に詳細を記載する．また，本試験の 24 週以降の評価結果は 2.7.4.7 に長期安全性データとして記載した．

2.7.4.2.1.2.1　有害事象の概要

安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の概要を表 2.7.4.2－1 に示した．経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．

ALS の通常の進行による TEAE を含むすべての TEAE の一覧は 5.3.5.3－4 Table 4.1.2（概要），5.3.5.3－4 Table 4.3.2（SOC 及び PT 別のすべての TEAE），5.3.5.3－4 Table 4.7.2（SOC 及び PT 別のすべての TESAE）及び 5.3.5.3－4 Table 4.9.2（SOC 及び PT 別の投与中止に至ったすべての TEAE）に示した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

経口エダラボン群全体では，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して，TEAE，重度の TEAE，TESAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合が低く，経口エダラボンで安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった（表 2.7.4.2－1）．

これらの経口エダラボン群全体の TEAE の発現割合の低さは，主に感染症および寄生虫症 SOC 及び胃腸障害 SOC で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群より 10%以上の差をもって TEAE の発現割合が低いことに起因していた（5.3.5.3－4 Table 4.3.1）．

- 感染症および寄生虫症 SOC：TEAE の発現割合は，静注エダラボン群で 36.4%，静注プラセボ群で 32.1%であったのに対し，経口エダラボン群全体では 14.1%であった（5.3.5.3－4 Table 4.3.1）．重度の TEAE の発現割合は，静注エダラボン群及び静注プラセボ群では 0%であったのに対し，経口エダラボン群全体では 2.2%であった（5.3.5.3－4 Table 4.4）．TESAE の発現割合は，静注エダラボン群で 1.6%，静注プラセボ群で 1.1%であったのに対し，経口エダラボン群全体では 1.6%であった（5.3.5.3－4 Table 4.7.1）．
- 胃腸障害 SOC：TEAE の発現割合は，静注エダラボン群で 31.0%，静注プラセボ群で 37.0%であったのに対し，経口エダラボン群全体では 19.5%であった（5.3.5.3－4 Table 4.3.1）．重度の TEAE の発現割合は，静注エダラボン群で 3.3%，静注プラセボ群で 6.0%であったのに対し，経口エダラボン群全体では 0%であった（5.3.5.3－4 Table 4.4）．TESAE の発現割合は，静注エダラボン群で 10.3%，静注プラセボ群で 11.4%であったのに対し，経口エダラボン群全体では 0%であった（5.3.5.3－4 Table 4.7.1）．

経口エダラボン群全体で感染症および寄生虫症 SOC 及び胃腸障害 SOC の TEAE の発現割合が他の投与群より低かった理由は，COVID-19 に関連する感染への予防措置（2.7.4.1.1.2.2）に加え，MT-1186-A01 試験では経口で薬剤を服用できない被験者を除外基準により除外したことによるものと考えられた（2.7.4.1.1.2.1.1）．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボン群日本人集団の TEAE の発現割合は，経口エダラボン群全体と同程度であったが，ADR，重度の TEAE，投与中止に至った TEAE，死亡に至った TEAE の発現割合は低く，これらのデータから経口エダラボン群日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

経口エダラボン群全体で ADR の発現割合が高く（経口エダラボン群 16.2%，静注エダラボン群 2.9%，静注プラセボ群 7.4%），TESAE の発現割合は経口エダラボン群全体で低かった（経口エダラボン群 4.9%，静注エダラボン群 15.9%，静注プラセボ群 23.5%）．ADR の発現割合が経口エダラボン群全体で高値であったが，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群との比較では同程度であり，経口エダラボン群日本人集団は MCI186-19 試験の静注プラセボ群より低く，静注エダラボン群と同程度であった．

表 2.7.4.2－1　TEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験				安全性統合解析集団 1				MCI186-19 試験			
	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184		静注エダラボン 60 mg N=69		静注プラセボ N=68	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	126 (68.1)	369	38（58.5）	75	161 (87.5)	487	160 (87.0)	501	58 (84.1)	166	57 (83.8)	166
ADR	30 (16.2)	47	2（3.1）	2	19 (10.3)	23	26 (14.1)	30	2 (2.9)	3	5 (7.4)	7
重度の TEAE	10 (5.4)	21	1（1.5）	1	22 (12.0)	31	28 (15.2)	36	3 (4.3)	3	5 (7.4)	6
TESAE	9 (4.9)	11	2（3.1）	2	32 (17.4)	46	41 (22.3)	60	11 (15.9)	12	16 (23.5)	21
投与中止に至った TEAE	2 (1.1)	6	0（0）	0	4 (2.2)	4	10 (5.4)	10	0 (0)	0	2 (2.9)	2
死亡に至った TEAE	3 (1.6)	3	0（0）	0	4 (2.2)	4	2 (1.1)	2	0 (0)	0	0 (0)	0

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；ADR=副作用；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.1.1，5.3.5.3－6 Table 4.1.1，4.1.3，4.1.4.1，4.1.5，4.1.4.2，5.3.5.2－1 Listing 16.2.4.3，16.2.8.1，一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

2.7.4.2.1.2.2　比較的よく見られる有害事象

安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT を 5.3.5.3－4 Table 4.3.1 に示した．

安全性評価集団の経口エダラボン群全体，静注エダラボン群又は静注プラセボ群のいずれかの投与群で発現割合が PT で 5%以上であった TEAE を投与群別に表 2.7.4.2－2 に，同じく発現割合が PT で 2%以上であった TEAE を投与群別に表 2.7.4.2－3 に示した．また，これら 5%以上又は 2%以上に該当する TEAE については経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の SOC 及び PT 別の一覧を同じ表に記載した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であった TEAE のうち，安全性統合解析集団 1 の 2 つのいずれかの投与群より経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告されたものは，疲労（経口エダラボン群全体 4.9%，静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0%），悪心（経口エダラボン群全体 3.2%，静注エダラボン群 2.2%，静注プラセボ群 0.5%），浮動性めまい（経口エダラボン群全体 3.8%，静注エダラボン群 1.6%，静注プラセボ群 2.2%），COVID-19（経口エダラボン群全体 2.7%，静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0%），うつ病（経口エダラボン群全体 2.7%，静注エダラボン群 0.5%，静注プラセボ群 1.1%），食欲減退（経口エダラボン群全体 2.2%，静注エダラボン群 0.5%，静注プラセボ群 0%）及び皮膚乾燥（経口エダラボン群全体 2.2%，静注エダラボン群 0.5%，静注プラセボ群 0%）であった．これら 7 つの TEAE については，治験薬との因果関係別，重症度別，投与クール別，年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）及び性別に以降の項で更に考察する．

MT-1186-A01 試験で認められた疲労はすべて米国又はカナダで報告されたものであり，日本では報告されなかった（5.3.5.3－4 Listing 2，5.3.5.3－4 Listing 4）．更に，日本で実施した MCI-186 試験では，疲労は認められなかった．疲労の群間差は，疲労の状態をあらかじめ定義していなかったこと，一般的な全身状態の表現に対する米国又はカナダと日本の報告における地域差の結果であると思われ，重症度が重度のものはなく，経口エダラボン群の安全性に大きな懸念はないと考えた．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボン群全体又は安全性統合解析集団 1 のいずれかの投与群で 2%以上の頻度で認められた TEAE のうち，経口エダラボン群の日本人集団で認められた TEAE で経口エダラボン群全体と比較して 2%以上の差をもって高い発現割合で報告されたものは，湿疹（経口エダラボン群全体：1.1%，経口エダラボン群日本人集団：3.1%，静注エダラボン群：6.5%，静注プラセボ群：2.2%），口内炎（経口エダラボン群全体：1.1%，経口エダラボン群日本人集団：3.1%，静注エダラボン群：1.1%，静注プラセボ群：4.3%），上咽頭炎（経口エダラボン群全体：2.2%，経口エダラボン群日本人集団：4.6%，静注エダラボン群：14.7%，静注プラセボ群：15.8%）であった．いずれも発現例数は少なく，重度なものはなく，治験薬との因果関係はいずれも否定

されており，経口エダラボン群全体の結果と比較して経口エダラボン群日本人集団に大きな懸念はないと考えられた．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

経口エダラボン群全体又は安全性統合解析集団 1 のいずれかの投与群で 2%以上の頻度で認められた TEAE のうち，経口エダラボン群全体で認められた TEAE で MCI186-19 試験の静注エダラボン群と比較して 2%以上の差をもって高い発現割合で報告されたものは，COVID-19（経口エダラボン群全体：2.7%，MCI186-19 試験静注エダラボン群：0%，MCI186-19 試験静注プラセボ群：0%），食欲減退（経口エダラボン群全体：2.2%，MCI186-19 試験静注エダラボン群：0%，MCI186-19 試験静注プラセボ群：0%），うつ病（経口エダラボン群全体：2.7%，MCI186-19 試験静注エダラボン群：0%，MCI186-19 試験静注プラセボ群：1.5%），筋骨格痛（経口エダラボン群全体：2.7%，MCI186-19 試験静注エダラボン群：0%，MCI186-19 試験静注プラセボ群：1.5%），疲労（経口エダラボン群全体：4.9%，MCI186-19 試験静注エダラボン群：0%，MCI186-19 試験静注プラセボ群：0%），末梢腫脹（経口エダラボン群全体：2.2%，MCI186-19 試験静注エダラボン群：0%，MCI186-19 試験静注プラセボ群：0%）であった．いずれも発現割合は低く，治験薬との関連はいずれも否定されており，経口エダラボン群全体に大きな問題となる懸念は無いと考えられた．

表 2.7.4.2－2　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群の発現割合が PT で 5%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
TEAE	126 (68.1)	38 (58.5)	161 (87.5)	160 (87.0)	58 (84.1)	56 (82.4)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	5 (2.7)	3 (4.6)	11 (6.0)	6 (3.3)	7 (10.1)	3 (4.4)
上咽頭炎	4 (2.2)	3 (4.6)	27 (14.7)	29 (15.8)	3 (4.3)	5 (7.4)
精神障害						
不眠症	7 (3.8)	2 (3.1)	14 (7.6)	15 (8.2)	4 (5.8)	4 (5.9)
神経系障害						
頭痛	11 (5.9)	1 (1.5)	14 (7.6)	9 (4.9)	4 (5.8)	4 (5.9)
胃腸障害						
便秘	9 (4.9)	4 (6.2)	23 (12.5)	24 (13.0)	8 (11.6)	7 (10.3)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	18 (9.8)	21 (11.4)	8 (11.6)	9 (13.2)
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	2 (1.1)	2 (3.1)	12 (6.5)	4 (2.2)	5 (7.2)	2 (2.9)
接触皮膚炎	2 (1.1)	1 (1.5)	11 (6.0)	6 (3.3)	8 (11.6)	3 (4.4)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	10 (5.4)	3 (4.6)	7 (3.8)	8 (4.3)	4 (5.8)	1 (1.5)
筋力低下	2 (1.1)	0 (0)	8 (4.3)	10 (5.4)	0 (0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
歩行障害	0 (0)	0 (0)	23 (12.5)	17 (9.2)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症						
挫傷	6 (3.2)	3 (4.6)	27 (14.7)	16 (8.7)	13 (18.8)	8 (11.8)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－6 Table 4.1.2.1，5.3.5.3－4 Table 4.5.2

表 2.7.4.2－3　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）

－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
TEAE	126 (68.1)	38（58.5）	161 (87.5)	160 (87.0)	58 (84.1)	56 (82.4)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	5 (2.7)	3（4.6）	11 (6.0)	6 (3.3)	7 (10.1)	3 (4.4)
COVID-19	5 (2.7)	0（0）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	4 (2.2)	3（4.6）	27 (14.7)	29 (15.8)	3 (4.3)	5 (7.4)
咽頭炎	0 (0)	0（0）	5 (2.7)	5 (2.7)	2 (2.9)	2 (2.9)
足部白癬	0 (0)	0（0）	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0 (0)	0（0）	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	1 (1.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	4 (2.2)	2（3.1）	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害						
不眠症	7 (3.8)	2（3.1）	14 (7.6)	15 (8.2)	4 (5.8)	4 (5.9)
うつ病	5 (2.7)	1（1.5）	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)
神経系障害						
頭痛	11 (5.9)	1（1.5）	14 (7.6)	9 (4.9)	4 (5.8)	4 (5.9)
浮動性めまい	7 (3.8)	0（0）	3 (1.6)	4 (2.2)	2 (2.9)	2 (2.9)
血管障害						
高血圧	4 (2.2)	2（3.1）	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (1.4)	0 (0)

表 2.7.4.2−3　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）

−安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
咳嗽	5 (2.7)	1（1.5）	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.4)	0 (0)
呼吸不全	1 (0.5)	0（0）	2 (1.1)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0（0）	8 (4.3)	2 (1.1)	3 (4.3)	2 (2.9)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0（0）	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	2 (2.9)
胃腸障害						
便秘	9 (4.9)	4（6.2）	23 (12.5)	24 (13.0)	8 (11.6)	7 (10.3)
悪心	6 (3.2)	1（1.5）	4 (2.2)	1 (0.5)	2 (2.9)	0 (0)
下痢	4 (2.2)	1（1.5）	8 (4.3)	9 (4.9)	2 (2.9)	4 (5.9)
腹部不快感	4 (2.2)	2（3.1）	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (2.9)	0 (0)
口内炎	2 (1.1)	2（3.1）	2 (1.1)	8 (4.3)	1 (1.4)	0 (0)
嚥下障害	0 (0)	0（0）	18 (9.8)	21 (11.4)	8 (11.6)	9 (13.2)
肝胆道系障害						
肝機能異常	1 (0.5)	1（1.5）	2 (1.1)	5 (2.7)	1 (1.4)	0 (0)

表 2.7.4.2－3　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）

－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	5 (2.7)	1（1.5）	7 (3.8)	4 (2.2)	1 (1.4)	2 (2.9)
皮膚乾燥	4 (2.2)	0（0）	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)
湿疹	2 (1.1)	2（3.1）	12 (6.5)	4 (2.2)	5 (7.2)	2 (2.9)
接触皮膚炎	2 (1.1)	1（1.5）	11 (6.0)	6 (3.3)	8 (11.6)	3 (4.4)
そう痒症	2 (1.1)	1（1.5）	3 (1.6)	7 (3.8)	0 (0)	3 (4.4)
紅斑	0 (0)	0（0）	5 (2.7)	3 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	10 (5.4)	3（4.6）	7 (3.8)	8 (4.3)	4 (5.8)	1 (1.5)
関節痛	5 (2.7)	1（1.5）	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.5)
筋骨格痛	5 (2.7)	1（1.5）	2 (1.1)	5 (2.7)	0 (0)	1 (1.5)
四肢痛	5 (2.7)	0（0）	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.9)	1 (1.5)
筋力低下	2 (1.1)	0（0）	8 (4.3)	10 (5.4)	0 (0)	1 (1.5)
筋肉痛	1 (0.5)	0（0）	4 (2.2)	2 (1.1)	4 (5.8)	1 (1.5)
筋骨格系障害	0 (0)	0（0）	4 (2.2)	6 (3.3)	0 (0)	1 (1.5)

表 2.7.4.2－3　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）

－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	9 (4.9)	0（0）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	4 (2.2)	1（1.5）	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
発熱	3 (1.6)	0（0）	1 (0.5)	4 (2.2)	0 (0)	3 (4.4)
歩行障害	0 (0)	0（0）	23 (12.5)	17 (9.2)	0 (0)	0 (0)
臨床検査						
尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	0	7 (3.8)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症						
挫傷	6 (3.2)	3（4.6）	27 (14.7)	16 (8.7)	13 (18.8)	8 (11.8)
皮膚擦過傷	5 (2.7)	0（0）	5 (2.7)	3 (1.6)	2 (2.9)	2 (2.9)
皮膚裂傷	4 (2.2)	1（1.5）	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.4)	2 (2.9)
靭帯捻挫	3 (1.6)	2（3.1）	5 (2.7)	4 (2.2)	2 (2.9)	2 (2.9)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－6 Table 4.1.2.2，5.3.5.3－4 Table 4.5.1

心臓障害 SOC について：

経口エダラボン群全体で TEAE（ALS の通常の進行を除く）の SOC 別の発現割合を検討したところ，心臓障害 SOC については経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群より 2%以上の差をもって高かった．心臓障害 SOC に分類される TEAE の発現割合は，経口エダラボン群全体 4.9%，静注エダラボン群 1.1%，静注プラセボ群 0%であった（5.3.5.3－4 Table 4.3.1）．心臓障害 SOC に含まれる PT 及び臨床検査 SOC に含まれる関連する PT を含む心臓 TEAE を，PT 別に表 2.7.4.2－4 に示した．

表 2.7.4.2－4　心臓 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
	経口エダラボン全体 105 mg	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)
TEAE	126 (68.1)	161 (87.5)	160 (87.0)
心臓 TEAE	9 (4.9)	2 (1.1)	0 (0)
心臓障害	8 (4.3)	2 (1.1)	0 (0)
心房細動	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
心不全	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
洞性不整脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
洞性頻脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
上室性頻脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
頻脈性不整脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
頻脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
心室性期外収縮	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
動悸	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
上室性期外収縮	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
臨床検査			
心筋梗塞の ECG 所見	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
心室肥大の ECG 所見	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；ECG＝ 心電図.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.3.1，Listing 4

経口エダラボン群全体の 9 名（4.9%）に心臓 TEAE が発現した．経口エダラボン群全体で報告された心臓 TEAE は，心房細動が 2 名（1.1%），心不全，洞性不整脈，洞性頻脈，上室性頻脈，頻脈性不整脈，頻脈，心室性期外収縮，心筋梗塞の ECG 所見及び心室肥大の ECG 所見が各 1 名（0.5%）であった．心不全 1 件を除き，これらの心臓に関する事象は ECG 所見から確認されており，心臓 TEAE に認められた群間差は，安全性統合解析集団 1 の既承認薬の 3 試験で ECG 評価が行われていなかったことが原因と考えられる．

4 件（3 名）の心臓 TEAE が治験薬と関連ありと判定され，いずれも経口エダラボン群であった．治験薬と関連ありと判定された TEAE の事象名は洞性不整脈，洞性頻脈，心室肥大の ECG 所見，及び心筋梗塞の ECG 所見であったがすべて非重篤であった（5.3.5.3－4 Listing 4）．

ECG 所見以外で認められた TEAE である心不全は，慢性肝障害，慢性閉塞性肺疾患（COPD），子宮癌及び特発性浮腫の既往歴を有する 7[redacted]歳の女性（被験者番号[redacted]）に発現し，治験薬投与の 22 日目に心不全及び特発性心房細動（いずれも軽度かつ非重篤な事象）が発現し，また胸水（重篤，重度），肺炎（非重篤，軽度）及び上気道感染（非重篤，軽度）が併発した．治験薬に対する措置は取られず，心不全は約 2 週間後に回復した．心エコー像では左室収縮の悪化は認められなかった．心不全は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された．

重篤な心臓 TEAE（心房細動）が 1 名に発現した（5.3.5.3－4 Table 4.7.1）．本被験者（被験者番号[redacted]）は発作性心房細動の既往歴を有する 5[redacted]歳男性で，26 日目（重篤，軽度，1 日後に回復）及び 104 日目（非重篤，軽度，継続中）に発作性心房細動の悪化が認められた．治験薬に関する措置はとられず，心房細動は治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された．

重度の心臓 TEAE である無症候性頻脈性不整脈（非重篤，重度）が 1 名に発現した（5.3.5.3－4 Table 4.4）．本事象は，被験者（被験者番号[redacted]）に 106 日目に発現し，急性低酸素血症性の呼吸不全｛重篤（死亡），重度｝，鎖骨骨折（非重篤，重度），肺炎（非重篤，重度）及び血行動態不安定（非重篤，重度）を併発した．これらの事象は，無症候性頻脈性不整脈を含め，すべて治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された．本被験者は呼吸不全により死亡した．2.7.4.2.1.2.8.2（死亡の要約）及び 2.7.4.2.1.2.11.5（呼吸器 TEAE）で詳細に考察する．

心臓 TEAE に関して投与中止に至った事象はなく（5.3.5.3－4 Table 4.9.1），致死的なものもなかった（5.3.5.3－4 Table 4.10）．

なお，心臓障害 SOC の ALS の通常の進行を含むすべての TEAE の感度分析では，新たな TEAE は追加で特定されなかった（5.3.5.3－4 Table 4.3.2）．

以上のとおり，経口エダラボン群全体の心臓 TEAE の大部分は無症候性の ECG 所見あるいは既往歴又は併存する AE との関連が認められた．ADR と判断された 4 件の事象はいずれも無症候性の ECG 所見であった．心臓 TEAE の群間差は MCI-186 試験では ECG データは収集されなかったことによる MT-1186-A01 試験と MCI-186 試験の評価項目の設定の違いによって生じた可能性があると考えられ，経口エダラボンで安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった．心臓関連の TEAE については，治験薬との因果関係別，重症度別，投与クール別，年齢別及び性別に以降の項で更に考察する．

MT-1186-A01 試験で ALS の通常の進行を含むすべての TEAE の感度分析では，経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 1 のいずれかの投与群よりも発現割合が 5%以上の差をもって高い SOC が 5 つ特定された（5.3.5.3－4 Table 4.3.2）．内訳は，筋骨格系および結合組織障害（経口エダラボン群全体 35.7%，静注エダラボン群 19.6%，静注プラセボ群 21.2%），神経系障害（経口エダラボン群全体 21.6%，静注エダラボン群 14.1%，静注プラセボ群 12.5%），傷害，

中毒および処置合併症（経口エダラボン群全体 26.5%，静注エダラボン群 21.2%，静注プラセボ群 20.1%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（経口エダラボン群全体 17.3%，静注エダラボン群 10.9%，静注プラセボ群 11.4%），精神障害（経口エダラボン群全体 13.5%，静注エダラボン群 7.6%，静注プラセボ群 10.9%）であった．精神障害 SOC を除き，これらの SOC の群間差は，主に ALS の通常の進行又は ALS 合併症と関連する TEAE を MT-1186-A01 試験で収集したことによるものと考えられた．

精神障害 SOC について：

ALS の通常の進行を含む MT-1186-A01 試験の精神 TEAE（精神障害 SOC に含まれる PT）の PT 別の一覧を表 2.7.4.2－5 に示した．

表 2.7.4.2－5　精神 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を含む）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)
TEAE	146 (78.9)	161 (87.5)	160 (87.0)
精神 TEAE	25 (13.5)	14 (7.6)	20 (10.9)
精神障害			
不眠症	9 (4.9)	14 (7.6)	15 (8.2)
うつ病	7 (3.8)	1 (0.5)	2 (1.1)
不安	5 (2.7)	0 (0)	2 (1.1)
自殺既遂	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
抑うつ気分	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
抑うつ症状	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
初期不眠症	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
易刺激性	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
パニック発作	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
睡眠障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
不安障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
重篤な精神 TEAE	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.6)
投与中止に至った精神 TEAE	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
死亡に至った TEAE	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象．
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.3.2，Table 4.7.2，Table 4.9.2，Table 4.10，5.3.5.2－1 Table 14.3.1.14.

複数の被験者で報告された精神 TEAE は不眠症，うつ病及び不安であった．経口エダラボン群全体では，静注プラセボ群と比較して，TESAE 又は投与中止に至った TEAE が報告された被験者が少なかった．死亡に至った精神 TEAE は自殺既遂であった（被験者番号 [redacted]，

2.7.4.2.1.2.8.2)．精神 TEAE の経口エダラボン群全体（13.5%）と静注エダラボン群（7.6%）の群間差は，MT-1186-A01 試験期間中には COVID-19 パンデミックがあったことなどの環境が原因である可能性が考えられた．

2.7.4.2.1.2.3　治験薬との因果関係別の有害事象の発現割合

安全性評価集団における ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.2－6 に示した. また, 該当する ADR については経口エダラボン群の日本人集団, MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の SOC 及び PT についても同一の表に記載した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

経口エダラボン群全体では，被験者の 16.2%に ADR が発現したのに対し，静注エダラボン群では 10.3%，静注プラセボ群では 14.1%であった．

経口エダラボン群全体で 2%以上の頻度で報告された ADR は，浮動性めまい（経口エダラボン群全体 2.7%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 0.5%），疲労（経口エダラボン群全体 2.2%, 静注エダラボン群 0%, 静注プラセボ群 0%）及び頭痛（経口エダラボン群全体 2.2%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 0%）であった．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボン群日本人集団の ADR の発現割合は 3.1%であった．TEAE は，下痢 1.5%，肝機能異常 1.5%であった. 重症度はいずれも軽度であった. 経口エダラボン群日本人集団の ADR の発現割合は，経口エダラボン群全体（16.2%）と比べ低く，経口エダラボン群日本人集団に安全性の懸念は認められなかった．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

経口エダラボン群全体では ADR は 16.2%に報告されたが，MCI186-19 試験の静注エダラボン群で認められた ADR は 2.9%であり，内訳は肝機能検査（以下，LFT）異常，湿疹，腹部不快感がいずれも 1.4%であった．MCI186-19 試験の静注プラセボ群で認められた ADR は 7.4%であり，内訳は浮動性めまい，便秘，発疹，ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症，LFT 異常，総ビリルビン増加，CK 増加がいずれも 1.5%であった．

経口エダラボン群全体で発現割合が PT で 2%以上であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高かった 7 つの TEAE（悪心, 疲労, 浮動性めまい, COVID-19, うつ病, 食欲減退及び皮膚乾燥, 2.7.4.2.1.2.2）について，4 つの TEAE（COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥）は，いずれの投与群においても ADR として報告されなかった．悪心の ADR は，経口エダラボン群全体では 1.6%（3/185 名）に報告されたが，静注エダラボン群，静注プラセボ群ではいずれも報告がなかった．浮動性めまいの ADR は，経口エダラボン群全体では 2.7%（5/185 名）に報告されたが，

静注エダラボン群では報告されず，静注プラセボ群では 0.5%（1/184 名）に報告された．疲労の ADR は，経口エダラボン群全体では 2.2%（4/185 名）に報告されたが，静注エダラボン，静注プラセボ群ではいずれも報告されなかった．なお，4 名の疲労はすべて米国又はカナダから報告されており他の投与群では報告されなかったことから，2.7.4.2.1.2.2 で述べたように疲労の群間差は，疲労の状態をあらかじめ定義していなかったこと，一般的な全身状態の表現に対する米国又はカナダと日本の報告における地域差があったことが原因であると考えられた．

前項で述べたように，4 件の心臓 TEAE（経口エダラボン群全体の 3 名に発現）は，ADR と判定されたが，これらの事象は非重篤で，PT 別で洞性不整脈，洞性頻脈，心室肥大の ECG 所見，及び心筋梗塞の ECG 所見であった（5.3.5.3－4 Table 4.6，5.3.5.3－4 Listing 4）．

表 2.7.4.2－6　ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
ADR	30 (16.2)	2 (3.1)	19 (10.3)	26 (14.1)	2 (2.9)	5 (7.4)
感染症および寄生虫症	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
中耳炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
帯状疱疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
高カリウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
精神障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
易刺激性	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	11 (5.9)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)
浮動性めまい	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
頭痛	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体位性めまい	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
振戦	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
振動覚低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
眼障害	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一過性失明	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ドライアイ	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.2－6　ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
心臓障害	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
洞性不整脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
洞性頻脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ほてり	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
本態性高血圧症	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血圧	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低酸素症	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	8 (4.3)	1 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.4)	1 (1.5)
便秘	3 (1.6)	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0)	1 (1.5)
悪心	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
消化不良	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼓腸	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)

表 2.7.4.2－6　ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
肝胆道系障害	1 (0.5)	1 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)
肝機能異常	1 (0.5)	1 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1)	0 (0)	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.5)
発疹	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
光線過敏性反応	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)
中毒性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
薬疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
皮下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
筋骨格硬直	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨炎	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢不快感	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)

表 2.7.4.2－6　ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血尿	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻尿	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
女性化乳房	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.2)	0 (0)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
疲労	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
冷感	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮腫	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位静脈炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	3 (1.6)	0 (0)	5 (2.7)	9 (4.9)	1 (1.4)	3 (4.4)
AST 増加	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
LDH 増加	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心筋梗塞の ECG 所見	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心室肥大の ECG 所見	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
LFT 異常	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.4)	1 (1.5)

表 2.7.4.2－6　ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
GGT 増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
LFT 上昇	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
総ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
CK 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
ALP 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
尿中蛋白陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
偶発的過量投与	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；ADR=副作用；AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；LDH＝ 乳酸脱水素酵素；ECG＝ 心電図；LFT＝ 肝機能検査；GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ；CK＝ クレアチンホスホキナーゼ；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP＝ アルカリフォスファターゼ.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－6 Table 4.1.3

2.7.4.2.1.2.4　重症度別の有害事象の発現割合

安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の SOC，PT 及び重症度別の一覧を 5.3.5.3－4 Table 4.4 に示した．いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上にみられた TEAE の SOC，PT 及び重症度別の一覧を表 2.7.4.2－7 に示した．

経口エダラボン群全体で重度の TEAE を 1 件以上報告した被験者の割合は 5.4%で，他の 2 群（静注エダラボン群：12.0%，静注プラセボ群：15.2%）より低く，中等度の TEAE を 1 件以上報告した被験者の割合は 3 群間で同程度であった（経口エダラボン群全体 19.5%，静注エダラボン群 22.3%，静注プラセボ群 20.7%）．経口エダラボン群全体で最も多く報告された重度の TEAE は，肺炎及び転倒であり，それぞれ 2 名ずつ 1.1%に発現した．一方，他の 2 群では，重度の肺炎及び転倒は報告されなかった．経口エダラボン群全体で各 1 名に報告された重度の TEAE は，気管支分泌物貯留，鎖骨骨折，自殺既遂，COVID-19，うつ病，血行動態不安定，頭部損傷，筋力低下，疼痛，胸水，リウマチ性多発筋痛，処置による疼痛，呼吸不全，失神，頻脈性不整脈，上肢骨折及び上気道感染であった（5.3.5.3－4 Table 4.4）．

経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高かった 7 つの TEAE（悪心，疲労，浮動性めまい，COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥，2.7.4.2.1.2.2）について，5 つの TEAE（悪心，疲労，浮動性めまい，食欲減退及び皮膚乾燥）は，いずれの投与群においても重度の TEAE として報告されなかった（5.3.5.3－4 Table 4.4）．重度の TEAE として報告されたのは COVID-19 とうつ病で各 1 件であった．重度の COVID-19 は，経口エダラボン群全体の 0.5%（1/185 名）で報告されたが，他の 2 つの投与群では報告されなかった．重度のうつ病は，経口エダラボン群全体の 0.5%（1/185 名）に報告されたのに対し，静注エダラボン群では報告なし，静注プラセボ群では 0.5%（1/184 名）に報告された．

経口エダラボン群全体の心臓 TEAE の 11 件中 10 件は，軽度又は中等度と評価された．2.7.4.2.1.2.2 で述べたように，1 名に重度の心臓 TEAE が発現した（5.3.5.3－4 Table 4.4）．本被験者（被験者番号 [redacted]）は，106 日目に無症候性頻脈性不整脈（非重篤，重度）を発現し，また急性低酸素血症性の呼吸不全｛重篤（死亡），重度｝，鎖骨骨折（非重篤，重度），肺炎（非重篤，重度）及び血行動態不安定（非重篤，重度）を併発した．これらの事象は，心臓 TEAE を含め，すべて治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された（5.3.5.3－4 Listing 4）．本被験者は呼吸不全により死亡した．2.7.4.2.1.2.8.2（死亡の要約）及び 2.7.4.2.1.2.11.5（呼吸器 TEAE の要約）で詳細に考察する．

表 2.7.4.2−7　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び重症度別の一覧（ALS の通常の進行を除く）−安全性評価集団

SOC PT	MT-1186-A01 試験 経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)			安全性統合解析集団 1 静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)			 静注プラセボ N=184 n (%)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
TEAE	80 (43.2)	36 (19.5)	10 (5.4)	98 (53.3)	41 (22.3)	22 (12.0)	94 (51.1)	38 (20.7)	28 (15.2)
感染症および寄生虫症									
上気道感染	4 (2.2)	0 (0)	1 (0.5)	10 (5.4)	1 (0.5)	0 (0)	6 (3.3)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	27 (14.7)	0 (0)	0 (0)	29 (15.8)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)
足部白癬	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
血液およびリンパ系障害									
貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)
代謝および栄養障害									
食欲減退	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害									
不眠症	7 (3.8)	0 (0)	0 (0)	14 (7.6)	0 (0)	0 (0)	14 (7.6)	1 (0.5)	0 (0)
うつ病	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害									
頭痛	9 (4.9)	2 (1.1)	0 (0)	14 (7.6)	0 (0)	0 (0)	9 (4.9)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	6 (3.2)	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)
血管障害									
高血圧	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害									
咳嗽	4 (2.2)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
呼吸不全	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.5)	4 (2.2)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	3 (1.6)	3 (1.6)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.5)

表 2.7.4.2−7　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び重症度別の一覧（ALS の通常の進行を除く）ー安全性評価集団（続き）

SOC PT	MT-1186-A01 試験 経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)			安全性統合解析集団 1 静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)			静注プラセボ N=184 n (%)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
胃腸障害									
便秘	9 (4.9)	0 (0)	0 (0)	22 (12.0)	1 (0.5)	0 (0)	23 (12.5)	0 (0)	1 (0.5)
悪心	6 (3.2)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
下痢	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0)	8 (4.3)	0 (0)	0 (0)	9 (4.9)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
口内炎	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	8 (4.3)	0 (0)	0 (0)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (6.5)	6 (3.3)	1 (0.5)	11 (6.0)	9 (4.9)
肝胆道系障害									
肝機能異常	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害									
発疹	4 (2.2)	1 (0.5)	0 (0)	7 (3.8)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)
皮膚乾燥	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	12 (6.5)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)
接触皮膚炎	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	11 (6.0)	0 (0)	0 (0)	6 (3.3)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	7 (3.8)	0 (0)	0 (0)
紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	7 (3.8)	3 (1.6)	0 (0)	6 (3.3)	1 (0.5)	0 (0)	8 (4.3)	0 (0)	0 (0)
関節痛	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格痛	3 (1.6)	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	1 (0.5)	0 (0)
四肢痛	4 (2.2)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
筋力低下	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (3.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (3.3)	3 (1.6)
筋肉痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	1 (0.5)	5 (2.7)

表 2.7.4.2－7　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び重症度別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

SOC PT	MT-1186-A01 試験 経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)			安全性統合解析集団 1 静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)			静注プラセボ N=184 n (%)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	6 (3.2)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
発熱	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	10 (5.4)	10 (5.4)	2 (1.1)	10 (5.4)	5 (2.7)
臨床検査									
尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (3.8)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症									
挫傷	6 (3.2)	0 (0)	0 (0)	25 (13.6)	2 (1.1)	0 (0)	16 (8.7)	0 (0)	0 (0)
皮膚擦過傷	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
皮膚裂傷	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0)
靭帯捻挫	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症.
MedDRA/J version 23.0.
同一の被験者において同一の事象が複数回発現した場合，最も高い重症度（重度>中等度>軽度）で 1 名とカウントした.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.4.

2.7.4.2.1.2.5　投与クール別の有害事象の発現割合

安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の投与クール別の発現割合を表 2.7.4.2－8 に示した．第 1～6 クールまでの各投与クールの TEAE の発現割合は，いずれの群でも経時的に増加しなかった．経口エダラボン群全体では，他の群と比較して各クールの TEAE の発現割合が低かった．

表 2.7.4.2－8　TEAE（ALS の通常の進行を除く）の投与クール別の発現割合－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)		静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)		静注プラセボ N=184 n (%)	
投与クール	被験者数 a) n	TEAE 発現被験者数 n (%)b)	被験者数 a) n	TEAE 発現被験者数 n (%)b)	被験者数 a) n	TEAE 発現被験者数 n (%)b)
第 1 クール	185	59 (31.9)	184	66 (35.9)	184	71 (38.6)
第 2 クール	183	32 (17.5)	183	59 (32.2)	182	65 (35.7)
第 3 クール	181	31 (17.1)	182	56 (30.8)	179	53 (29.6)
第 4 クール	175	44 (25.1)	182	60 (33.0)	174	57 (32.8)
第 5 クール	170	37 (21.8)	178	49 (27.5)	168	54 (32.1)
第 6 クール	168	33 (19.6)	174	60 (34.5)	167	63 (37.7)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象．
a)　当該クールで 1 回以上投与された被験者数．
b)　TEAE が 1 件以上発現した被験者数の割合．
出典：5.3.5.3－4 Table 4.11.

第 1 クールでの発現割合がいずれかの群で 2%以上であった TEAE の一覧を表 2.7.4.2－9 に示した．経口エダラボン群全体の第 1 クールで発現割合が 2%以上であった TEAE は，頭痛（3.2%），背部痛（2.7%），浮動性めまい（2.2%），疲労（2.2%）であった．これらの TEAE はすべて静注プラセボ群と比較して，経口エダラボン群全体で発現割合が高かった．また，これらのうち頭痛を除いた TEAE は，静注エダラボン群と比較して，経口エダラボン群全体で発現割合が高かった．静注エダラボン群の第 1 クールでは 2%以上の発現割合で，便秘，不眠症，上咽頭炎，接触性皮膚炎が発現した．これらの TEAE は，経口エダラボン群全体の第 1 クールでは低頻度（便秘，不眠症及び上咽頭炎）又は報告されなかった（接触性皮膚炎）．肝機能異常に該当する TEAE は，静注プラセボ群で第 1 クールに 2%以上の発現が認められたが，経口エダラボン群全体及び静注エダラボン群では第 1 クールに 2%以上の発現は認められなかった．

表 2.7.4.2－9　いずれかの投与群で第 1 クールでの発現割合が PT で 2%以上であった TEAE（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

PT	第 1 クール		
	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 [a)] n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 [a)] n (%)	静注プラセボ N=184 [a)] n (%)
第 1 クールの TEAE	59 (31.9)	66 (35.9)	71 (38.6)
頭痛	6 (3.2)	6 (3.3)	2 (1.1)
背部痛	5 (2.7)	0 (0)	1 (0.5)
浮動性めまい	4 (2.2)	0 (0)	1 (0.5)
疲労	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)
便秘	3 (1.6)	10 (5.4)	10 (5.4)
不眠症	1 (0.5)	7 (3.8)	8 (4.3)
上咽頭炎	1 (0.5)	5 (2.7)	6 (3.3)
接触皮膚炎	0 (0)	5 (2.7)	4 (2.2)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；PT＝ 基本語.
MedDRA/J version 23.0.
a) 第 1 クールで 1 回以上投与された被験者数.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.11.

経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高かった 7 つの TEAE（悪心，疲労，浮動性めまい，COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥，2.7.4.2.1.2.2）について，発現した投与クールを検討した．疲労は，経口エダラボン群全体では第 1 及び第 2 クールの期間に多く発現したが，その他の 2 つの投与群では報告されなかった．2.7.4.2.1.2.2 で述べたように，疲労の群間差は，疲労がすべて米国又はカナダから報告されたことから，疲労の状態をあらかじめ定義していなかったこと，一般的な全身状態の表現に対する米国又はカナダと日本の報告における地域差があったことが原因であると考えられた．浮動性めまいは経口エダラボン群全体では第 1 クールで最も頻度が高く（2.2%），静注エダラボン群では第 2 クールで最も頻度が高く（1.1%），静注プラセボ群では 6 クール全体に均等に分布していた．残りの 5 つの TEAE（悪心，COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥）については，投与クールに関係する傾向は認められなかった．経口エダラボン群全体では，3 件の TEAE（COVID-19，うつ病及び食欲減退）が 6 クール全体に発現した．悪心は，経口エダラボン群全体では第 1～4 クール，静注エダラボン群では第 3～5 クール，静注プラセボ群では第 1 クール（1 名）に発現した．皮膚乾燥は，経口エダラボン群全体では第 2 クールに最も多く発現し，静注エダラボン群では第 6 クールに発現し，静注プラセボ群では報告されなかった（5.3.5.3－4 Table 4.11）．

経口エダラボン群全体の心臓 TEAE は投与クール全体に分布しており，第 1 クールでは 4 名，第 4 クールでは 2 名，第 6 クールでは 2 名に発現した（5.3.5.3－4 Table 4.11，5.3.5.3－4

Listing 4）.

いずれかの投与群で発現割合 5%以上の高頻度にみられた TEAE（表 2.7.4.2－2）の投与クール別の一覧を表 2.7.4.2－10 に示した．これらのデータのすべての SOC 及び PT 別の一覧を 5.3.5.3－4 Table 4.11 に示した.

経口エダラボン群全体で報告された TEAE の発現割合をクール別に検討した結果，TEAE が経時的に増加する傾向はなく，経口エダラボンで安全性に大きな懸念は認められなかった.

表 2.7.4.2－10　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 5%以上）の SOC，PT 及び投与クール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験						安全性統合解析集団 1											
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)						静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)						静注プラセボ N=184 n (%)					
投与クール	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
PT／N	185	183	175	170	168	184	184	183	182	182	178	174	184	182	179	174	168	167
TEAE	59 (31.9)	32 (17.5)	31 (17.1)	44 (25.1)	37 (21.8)	33 (19.6)	66 (35.9)	59 (32.2)	56 (30.8)	60 (33.0)	49 (27.5)	60 (34.5)	71 (38.6)	65 (35.7)	53 (29.6)	57 (32.8)	54 (32.1)	63 (37.7)
感染症および寄生虫症 SOC																		
上気道感染	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	5 (2.7)	5 (2.7)	6 (3.3)	5 (2.7)	3 (1.7)	6 (3.4)	6 (3.3)	9 (4.9)	5 (2.8)	8 (4.6)	10 (6.0)	3 (1.8)
精神障害 SOC																		
不眠症	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	7 (3.8)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	8 (4.3)	1 (0.5)	3 (1.7)	0 (0)	0 (0)	3 (1.8)
神経系障害 SOC																		
頭痛	6 (3.2)	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (3.3)	3 (1.6)	0 (0)	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
胃腸障害 SOC																		
便秘	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.8)	10 (5.4)	2 (1.1)	0 (0)	8 (4.4)	2 (1.1)	1 (0.6)	10 (5.4)	5 (2.7)	1 (0.6)	4 (2.3)	2 (1.2)	3 (1.8)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)	6 (3.3)	1 (0.5)	2 (1.1)	6 (3.4)	0 (0)	2 (1.1)	5 (2.8)	2 (1.1)	7 (4.2)	5 (3.0)
皮膚および皮下組織障害 SOC																		
湿疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.6)	0 (0)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)
接触皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	5 (2.7)	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.2)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害 SOC																		
背部痛	5 (2.7)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.2)	3 (1.8)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	4 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	4 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態 SOC																		
歩行障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.6)	7 (3.8)	5 (2.8)	3 (1.7)	0 (0)	8 (4.4)	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.8)
傷害，中毒および処置合併症 SOC																		
挫傷	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.6)	3 (1.6)	7 (3.8)	8 (4.4)	7 (3.9)	9 (5.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (2.9)	3 (1.8)	3 (1.8)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－4 Table 4.11.

2.7.4.2.1.2.6　年齢別の有害事象の発現割合

安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）を，SOC，PT 及び年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）に 5.3.5.3－4 Table 4.12 に示した．いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上にみられた TEAE の SOC，PT 及び年齢群別（65 歳未満及び 65 歳以上）の一覧を表 2.7.4.2－11 に示した．

経口エダラボン群全体では，TEAE の発現割合は 65 歳以上の高齢被験者で 70.8%，65 歳未満の非高齢被験者で 66.7%であった．1 件以上の TEAE を認めた高齢被験者の割合は，経口エダラボン群全体で 70.8%であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群の高齢被験者の割合（静注エダラボン群：83.0%，静注プラセボ群：84.2%）よりも低かった．1 件以上の TEAE を認めた非高齢被験者の割合は経口エダラボン群全体では 66.7%であり，これも他の 2 つの投与群の非高齢被験者の割合（静注エダラボン群：89.3%，静注プラセボ群：88.2%）よりも低かった．

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上にみられた TEAE のうち，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより経口エダラボン群全体の高齢被験者で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，疲労（経口エダラボン群全体 7.7%，静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0%），背部痛（経口エダラボン群全体 6.2%，静注エダラボン群 7.5%，静注プラセボ群 1.8%），浮動性めまい（経口エダラボン群全体 6.2%，静注エダラボン群 3.8%，静注プラセボ群 3.5%），頭痛（経口エダラボン群全体 6.2%，静注エダラボン群 5.7%，静注プラセボ群 1.8%），四肢痛（経口エダラボン群全体 4.6%，静注エダラボン群 1.9%，静注プラセボ群 3.5%），発疹（経口エダラボン群全体 4.6%，静注エダラボン群 3.8%，静注プラセボ群 0%），食欲減退（経口エダラボン群全体 3.1%，静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0%），高血圧（経口エダラボン群全体 3.1%，静注エダラボン群 1.9%，静注プラセボ群 0%），悪心（経口エダラボン群全体 3.1%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 1.8%）及びそう痒症（経口エダラボン群全体 3.1%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 3.5%）であった（表 2.7.4.2－11）．高齢被験者の集団の中で，経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより 2%以上の差をもって高い発現割合で報告されたその他の TEAE は，頚部痛（経口エダラボン群全体 3.1%，静注エダラボン群 1.9%，静注プラセボ群 0%）並びに口内乾燥，転倒及び疼痛（それぞれ経口エダラボン群全体 3.1%，静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0%）であった（5.3.5.3－4 Table 4.12）．

経口エダラボン群全体で，非高齢者より高齢者で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，疲労（高齢者 7.7% vs 非高齢者 3.3%），浮動性めまい（高齢者 6.2% vs 非高齢者 2.5%），四肢痛及び発疹（それぞれ高齢者 4.6% vs 非高齢者 1.7%），転倒（高齢者 3.1% vs 非高齢者 0.8%）並びに口内乾燥，頚部痛，疼痛及びそう痒症（それぞれ高齢者 3.1% vs 非高齢者 0%）であった（5.3.5.3－4 Table 4.12）．

経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高かった 7 つの

TEAE（悪心，疲労，浮動性めまい，COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥，2.7.4.2.1.2.2）について，COVID-19 は非高齢者のみに発現した（表 2.7.4.2－11）．2 つの TEAE（疲労及び浮動性めまい）は，非高齢被験者よりも高齢被験者で発現割合が 2%以上の差をもって高かった．2.7.4.2.1.2.2 で述べたように，疲労の群間差は，疲労の状態をあらかじめ定義していなかったこと，一般的な全身状態の表現に対する米国又はカナダと日本の報告における地域差があったことが原因であると考えられた．他の 4 つの TEAE（悪心，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥）の発現割合の差は 2%以内であり高齢者と非高齢者で同程度と考えられた．

経口エダラボン群全体の心臓 TEAE を発現した 9 名（2.7.4.2.1.2.2）のうち，5 名は非高齢者，4 名は高齢者であり（5.3.5.3－4 Table 4.12，5.3.5.3－4 Listing 4，5.3.5.2－1 Listing16.2.4.3），心臓 TEAE は，高齢者と非高齢者の両群で発現した．

経口エダラボン群全体で報告された TEAE の発現割合を静注エダラボン群又は静注プラセボ群と年齢別に比較した結果，経口エダラボンで安全性に大きな懸念は認められなかった．

表 2.7.4.2－11　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び年齢群別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	65 歳未満			65 歳以上		
	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1		MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=131 n (%)	静注プラセボ N=127 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=53 n (%)	静注プラセボ N=57 n (%)
TEAE	80 (66.7)	117 (89.3)	112 (88.2)	46 (70.8)	44 (83.0)	48 (84.2)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	4 (3.3)	9 (6.9)	4 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.8)	2 (3.5)
COVID-19	5 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	3 (2.5)	17 (13.0)	23 (18.1)	1 (1.5)	10 (18.9)	6 (10.5)
咽頭炎	0 (0)	3 (2.3)	3 (2.4)	0 (0)	2 (3.8)	2 (3.5)
足部白癬	0 (0)	4 (3.1)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
精神障害						
不眠症	4 (3.3)	12 (9.2)	11 (8.7)	3 (4.6)	2 (3.8)	4 (7.0)
うつ病	4 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	1 (1.9)	2 (3.5)
神経系障害						
頭痛	7 (5.8)	11 (8.4)	8 (6.3)	4 (6.2)	3 (5.7)	1 (1.8)
浮動性めまい	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (6.2)	2 (3.8)	2 (3.5)
血管障害						
高血圧	2 (1.7)	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (3.1)	1 (1.9)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
咳嗽	4 (3.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.5)	0 (0)	2 (3.5)
呼吸不全	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
呼吸障害	0 (0)	6 (4.6)	2 (1.6)	0 (0)	2 (3.8)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	4 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害						
便秘	6 (5.0)	20 (15.3)	12 (9.4)	3 (4.6)	3 (5.7)	12 (21.1)
悪心	4 (3.3)	4 (3.1)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)	1 (1.8)
下痢	2 (1.7)	5(3.8)	5 (3.9)	2 (3.1)	3 (5.7)	4 (7.0)
腹部不快感	3 (2.5)	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (1.5)	1 (1.9)	0 (0)
口内炎	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	1 (1.5)	1 (1.9)	4 (7.0)
嚥下障害	0 (0)	7 (5.3)	10 (7.9)	0 (0)	11 (20.8)	11 (19.3)

表 2.7.4.2－11　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び年齢群別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	65 歳未満			65 歳以上		
	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1		MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=131 n (%)	静注プラセボ N=127 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=53 n (%)	静注プラセボ N=57 n (%)
肝胆道系障害						
肝機能異常	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (3.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	2 (1.7)	5 (3.8)	4 (3.1)	3 (4.6)	2 (3.8)	0 (0)
皮膚乾燥	3 (2.5)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	1 (1.9)	0 (0)
湿疹	2 (1.7)	8 (6.1)	2 (1.6)	0 (0)	4 (7.5)	2 (3.5)
接触皮膚炎	2 (1.7)	10 (7.6)	5 (3.9)	0 (0)	1 (1.9)	1 (1.8)
そう痒症	0 (0)	3 (2.3)	5 (3.9)	2 (3.1)	0 (0)	2 (3.5)
紅斑	0 (0)	5 (3.8)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	6 (5.0)	3 (2,3)	7 (5.5)	4 (6.2)	4 (7.5)	1 (1.8)
関節痛	4 (3.3)	2 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)	1 (1.9)	2 (3.5)
筋骨格痛	4 (3.3)	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.5)	0 (0)	3 (5.3)
四肢痛	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0)	3 (4.6)	1 (1.9)	2 (3.5)
筋力低下	1 (0.8)	6 (4.6)	9 (7.1)	1 (1.5)	2 (3.8)	1 (1.8)
筋肉痛	0 (0)	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.8)	0 (0)
筋骨格系障害	0 (0)	4 (3.1)	4 (3.1)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	4 (3.3)	0 (0)	0 (0)	5 (7.7)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
発熱	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.5)	0 (0)	2 (3.5)
歩行障害	0 (0)	18 (13.7)	9 (7.1)	0 (0)	5 (9.4)	8 (14.0)
臨床検査						
尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	7 (5.3)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
傷害，中毒および処置合併症						
挫傷	4 (3.3)	19 (14.5)	11 (8.7)	2 (3.1)	8 (15.1)	5 (8.8)
皮膚擦過傷	5 (4.2)	5 (3.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
皮膚裂傷	3 (2.5)	2 (1.5)	4 (3.1)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
靭帯捻挫	2 (1.7)	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.9)	2 (3.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；COVID19＝ 新型コロナウイルス感染症.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.12.

2.7.4.2.1.2.7　性別の有害事象の発現割合

安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）を，SOC，PT 及び性別に 5.3.5.3－4 Table 4.13 に示した．いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上にみられた TEAE の SOC，PT 及び性別による一覧を表 2.7.4.2－12 に示した．

経口エダラボン群では，TEAE の発現割合は男性と女性で同程度であった（男性 68.1%，女性 68.2%）．1 件以上の TEAE が報告された経口エダラボン群全体の男性被験者の割合は 68.1%で，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群の発現割合（静注エダラボン群 85.3%，静注プラセボ群 87.1%）より低かった．1 件以上の TEAE が報告された経口エダラボン群全体の女性被験者の割合は 68.2%で，他の 2 群（静注エダラボン群：90.7%，静注プラセボ群 86.8%）より低かった．

静注エダラボン群の女性と比較して，経口エダラボン群全体の女性で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，腹痛，脱毛症，背部痛，皮膚乾燥，転倒，疲労，ほてり，筋骨格痛，悪心，疼痛，発熱，皮膚裂傷及び尿路感染であった．静注プラセボ群の女性と比較して，経口エダラボン群の女性で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，腹痛，脱毛症，関節痛，背部痛，皮膚乾燥，転倒，疲労，ほてり，悪心，疼痛，末梢腫脹，発疹，上気道感染及び尿路感染であった．経口エダラボン群全体の男性と比較して，経口エダラボン群全体の女性で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，腹痛，脱毛症，便秘，挫傷，転倒，疲労，ほてり，悪心，そう痒症，疼痛，発熱，発疹及び尿路感染であった（5.3.5.3－4 Table 4.13）．

経口エダラボン群全体の女性に多く報告された TEAE は以下のとおりである：

- 便秘｛7.6%，経口エダラボン群全体の男性における発現割合（3.4%）より高かったが，その他の投与群の女性における発現割合（静注エダラボン群：10.7%，静注プラセボ群：11.8%）より低かった｝
- 疲労｛7.6%，他の投与群の女性における発現割合（静注エダラボン群及び静注プラセボ群の両方で 0%）より高く，経口エダラボン群全体の男性における発現割合（3.4%）より高かった｝
- 背部痛｛6.1%，他の投与群の女性における発現割合（静注エダラボン群：2.7%，静注プラセボ群：1.5%）より高く，経口エダラボン群全体の男性における発現割合（5.0%）よりわずかに高かった｝
- 悪心｛6.1%，他の投与群の女性における発現割合（静注エダラボン群：4.0%，静注プラセボ群：0%）より高く，経口エダラボン群全体の男性における発現割合（1.7%）より高かった｝（5.3.5.3－4 Table 4.13）

静注エダラボン群の男性と比較して，経口エダラボン群全体の男性で 2%以上の差をもって高い発現割合の TEAE は，腹部不快感，不安，咳嗽，COVID-19，食欲減退，うつ病，浮動性めまい，疲労及び皮膚擦過傷であった．静注プラセボ群の男性と比較して，経口エダラボン群全体の男性で 2%以上の差をもって高い発現割合の TEAE は，腹部不快感，COVID-19，食欲減

退，うつ病，疲労，頭痛及び皮膚擦過傷であった．経口エダラボン群全体の女性と比較して，経口エダラボン群全体の男性で 2%以上の差をもって高い発現割合の TEAE は，腹部不快感，不安，COVID-19，うつ病，頭痛，不眠症及び皮膚擦過傷であった（5.3.5.3－4 Table 4.13）．

経口エダラボン群全体の男性に多く報告された TEAE は以下のとおりである：

- 頭痛｛6.7%，他の投与群の男性における発現割合（静注エダラボン群：5.5%，静注プラセボ群：4.3%）より高く，経口エダラボン群全体の女性における発現割合（4.5%）より高かった｝
- 背部痛｛5.0%，静注エダラボン群の男性における発現割合（4.6%）と同程度であったが，静注プラセボ群の男性の発現割合（6.0%）及び経口エダラボン群全体の女性の発現割合（6.1%）よりわずかに低かった｝
- 不眠症｛5.0%，経口エダラボン群全体の女性における発現割合（1.5%）より高かったが，他の投与群の男性における発現割合（静注エダラボン群：9.2%，静注プラセボ群：10.3%）より低かった｝（5.3.5.3－4 Table 4.13）

経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高かった 7 つの TEAE（悪心，疲労，浮動性めまい，COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥，2.7.4.2.1.2.2）について，3 つの TEAE（浮動性めまい，食欲減退及び皮膚乾燥）は，男性と女性で発現割合が同程度であり（浮動性めまい：男性 3.4%，女性 4.5%，食欲減退：男性 2.5%，女性 1.5%，皮膚乾燥：男性 1.7%，女性 3.0%），2 つの TEAE（COVID-19 及びうつ病）は男性のみに発現し（COVID-19：男性 4.2%，女性 0%，うつ病：男性 4.2%，女性 0%），2 つの TEAE（悪心及び疲労）は，女性で発現割合が高かった（悪心：男性 1.7%，女性 6.1%，疲労：男性 3.4%，女性：7.6%）．

経口エダラボン群全体において，心臓 TEAE が発現した 9 名（2.7.4.2.1.2.2）のうち，6 名は男性，3 名は女性であり（5.3.5.3－4 Table 4.13，5.3.5.3－4 Listing 4，5.3.5.2－1 Listing16.2.4.3），心臓 TEAE は男女ともに発現した．

経口エダラボン群全体で報告された TEAE の発現割合を性別に静注エダラボン群又は静注プラセボ群と比較したところ，経口エダラボン群の男女差で安全性に大きな懸念は認められなかった．

表 2.7.4.2－12　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上に発現）の SOC，PT，及び性別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	男性			女性		
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=119 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=109 n (%)	静注プラセボ N=116 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=66 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=75 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
TEAE	81 (68.1)	93 (85.3)	101 (87.1)	45 (68.2)	68 (90.7)	59 (86.8)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	3 (2.5)	8 (7.3)	6 (5.2)	2 (3.0)	3 (4.0)	0 (0)
COVID-19	5 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	2 (1.7)	19 (17.4)	17 (14.7)	2 (3.0)	8 (10.7)	12 (17.6)
咽頭炎	0 (0)	2 (1.8)	3 (2.6)	0 (0)	3 (4.0)	2 (2.9)
足部白癬	0 (0)	3 (2.8)	2 (1.7)	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0 (0)	0 (0)	3 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	3 (2.5)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	1 (1.3)	0 (0)
精神障害						
不眠症	6 (5.0)	10 (9.2)	12 (10.3)	1 (1.5)	4 (5.3)	3 (4.4)
うつ病	5 (4.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)
神経系障害						
頭痛	8 (6.7)	6 (5.5)	5 (4.3)	3 (4.5)	8 (10.7)	4 (5.9)
浮動性めまい	4 (3.4)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (4.5)	2 (2.7)	2 (2.9)
血管障害						
高血圧	3 (2.5)	3 (2.8)	2 (1.7)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
咳嗽	4 (3.4)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.5)
呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (2.6)	0 (0)	1 (1.3)	2 (2.9)
呼吸障害	0 (0)	4 (3.7)	1 (0.9)	0 (0)	4 (5.3)	1 (1.5)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	3 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)
胃腸障害						
便秘	4 (3.4)	15 (13.8)	16 (13.8)	5 (7.6)	8 (10.7)	8 (11.8)
悪心	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (6.1)	3 (4.0)	0 (0)
下痢	2 (1.7)	4 (3.7)	5 (4.3)	2 (3.0)	4 (5.3)	4 (5.9)
腹部不快感	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	2 (2.7)	2 (2.9)
口内炎	1 (0.8)	0 (0)	5 (4.3)	1 (1.5)	2 (2.7)	3 (4.4)
嚥下障害	0 (0)	8 (7.3)	10 (8.6)	0 (0)	10 (13.3)	11 (6.2)
肝胆道系障害						
肝機能異常	1 (0.8)	0 (0)	4 (3.4)	0 (0)	2 (2.7)	1 (1.5)

表 2.7.4.2－12　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上に発現）の SOC，PT，及び性別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	男性			女性		
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=119 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=109 n (%)	静注プラセボ N=116 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=66 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=75 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	2 (1.7)	4 (3.7)	3 (2.6)	3 (4.5)	3 (4.0)	1 (1.5)
皮膚乾燥	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	2 (1.7)	8 (7.3)	2 (1.7)	0 (0)	4 (5.3)	2 (2.9)
接触皮膚炎	2 (1.7)	7 (6.4)	3 (2.6)	0 (0)	4 (5.3)	3 (4.4)
そう痒症	0 (0)	1 (0.9)	6 (5.2)	2 (3.0)	2 (2.7)	1 (1.5)
紅斑	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.7)	0 (0)	3 (4.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	6 (5.0)	5 (4.6)	7 (6.0)	4 (6.1)	2 (2.7)	1 (1.5)
関節痛	3 (2.5)	2 (1.8)	2 (1.7)	2 (3.0)	1 (1.3)	0 (0)
筋骨格痛	3 (2.5)	2 (1.8)	3 (2.6)	2 (3.0)	0 (0)	2 (2.9)
四肢痛	3 (2.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (3.0)	1 (1.3)	1 (1.5)
筋力低下	1 (0.8)	6 (5.5)	5 (4.3)	1 (1.5)	2 (2.7)	5 (7.4)
筋肉痛	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.5)	3 (4.0)	1 (1.5)
筋骨格系障害	0 (0)	4 (3.7)	5 (4.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	4 (3.4)	0 (0)	0 (0)	5 (7.6)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	2 (1.7)	0 (0)	3 (2.6)	2 (3.0)	1 (1.3)	0 (0)
発熱	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (3.0)	0 (0)	3 (4.4)
歩行障害	0 (0)	16 (14.7)	13 (11.2)	0 (0)	7 (9.3)	4 (5.9)
臨床検査						
尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	5 (4.6)	1 (0.9)	0 (0)	2 (2.7)	2 (2.9)
傷害，中毒および処置合併症						
挫傷	3 (2.5)	11 (10.1)	8 (6.9)	3 (4.5)	16 (21.3)	8 (11.8)
皮膚擦過傷	5 (4.2)	2 (1.8)	2 (1.7)	0 (0)	3 (4.0)	1 (1.5)
皮膚裂傷	2 (1.7)	2 (1.8)	3 (2.6)	2 (3.0)	0 (0)	1 (1.5)
靭帯捻挫	2 (1.7)	3 (2.8)	2 (1.7)	1 (1.5)	2 (2.7)	2 (2.9)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－4 Table 4.13.

2.7.4.2.1.2.8　死亡

安全性評価集団における ALS の通常の進行を除く死亡を主として評価し，ALS の通常の進行を含むすべての死亡について感度分析を行った．

安全性評価集団における ALS の通常の進行を除く死亡の一覧を，5.3.5.3－4 Table 4.10 に示した．MT-1186-A01 試験で認められた ALS の通常の進行を含むすべての死亡を MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）に要約し，5.3.5.2－1 Table 14.3.1.14 に示した．

2.7.4.2.1.2.8.1　死亡の一覧

安全性評価集団における死亡（ALS の通常の進行を除く）について簡潔に記述した．

表 2.7.4.2－13 に，安全性評価集団における死亡を，投与群別に，全体並びに SOC 及び PT 別に示した．経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

経口エダラボン群全体における死亡の発現割合は 1.6%（3/185 名）であり，静注エダラボン群では 2.2%（4/184 名），静注プラセボ群では 1.1%（2/184 名）であった．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボン群日本人集団では死亡は認められなかった．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

MCI186-19 試験でも静注エダラボン群，静注プラセボ群共に死亡は認められなかった．

表 2.7.4.2－13　死亡に至った TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
死亡に至った TEAE	3 (1.6)	0 （0）	4 (2.2)	2 (1.1)	0 （0）	0 （0）
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	0 （0）	0 (0)	0 (0)	0 （0）	0 （0）
肺炎	1 (0.5)	0 （0）	0 (0)	0 (0)	0 （0）	0 （0）
精神障害	1 (0.5)	0 （0）	0 (0)	0 (0)	0 （0）	0 （0）
自殺既遂	1 (0.5)	0 （0）	0 (0)	0 (0)	0 （0）	0 （0）
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 （0）	4 (2.2)	2 (1.1)	0 （0）	0 （0）
呼吸不全	1 (0.5)	0 （0）	2 (1.1)	2 (1.1)	0 （0）	0 （0）
呼吸障害	0 (0)	0 （0）	2 (1.1)	0 (0)	0 （0）	0 （0）

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.10，5.3.5.3－6 Table 4.1.4.2.

安全性評価集団における死亡（ALS の通常の進行を除く）の一覧を以下に示した（表 2.7.4.2－14）.

表 2.7.4.2－14　死亡の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別／ 年齢	PT	初回投与日／ 最終投与日	死亡日 （クール番号）	重症度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験						
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	肺炎	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （第 5 クール）	重度	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	呼吸不全	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （第 4 クール）	重度	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	女/4[redacted]	自殺既遂	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 不明	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （第 6 クール）	重度	関連なし
安全性統合解析集団 1						
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]	呼吸障害	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （第 4 クール）	重度	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]	呼吸不全	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （第 6 クール）	重度	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]	呼吸障害	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （第 5 クール）	重度	関連なし
MCI186-18 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]	呼吸不全	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （第 4 クール [a)]）	重度	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	呼吸不全	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （第 5 クール）	重度	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	呼吸不全	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted] 日 （第 3 クール）	重度	関連なし

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語.
MedDRA/J version 23.0.
a)　事象は第 4 クールに発現したが，第 6 クールに死亡した.
出典：5.3.5.3－4 Listing 2，5，5.3.5.2－1 Listing 16.2.8.4

安全性評価集団では死亡は 9 名に認められ，内訳は経口エダラボン群全体が 3 名，静注エダ

ラボン群が 4 名，静注プラセボ群が 2 名であった．自殺既遂（経口エダラボン群）を除き，死亡の原因はすべて呼吸器系の事象であり，いずれも第 3～6 クールに発現した．治験薬と関連ありと判断されたものはなく，自殺既遂以外は ALS の悪化が原因と考えられた．経口エダラボン群全体の 3 名中 2 名には，死亡前に呼吸機能（%FVC）悪化及び筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改定版（以下，ALSFRS-R）スコア悪化が認められた．静注エダラボン群の 4 名中 3 名は，いずれも死亡前に ALS 重症度分類が悪化していた（1 名は 3 度へ進行，2 名は 5 度へ進行）．

ALS の通常の進行による死亡を含むすべての死亡に関する感度分析の結果，経口エダラボン群全体｛3.2%（6/185 名）｝では安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して発現割合が高かった（5.3.5.2－1 Table 14.3.1.14）．ALS の通常の進行によるものと判断された 3 名の死亡の内訳は，致死性の ALS が 1 名及び致死性の呼吸不全が 2 名であった（5.3.5.2－1 Listing 16.2.8.4）．ALS の通常の進行による死亡を含めた場合，経口エダラボン群全体の死亡率が高かった理由は，MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験では選択基準が異なったことからベースラインの %FVC が 80%未満であった被験者の割合が，静注エダラボン群と静注プラセボ群（いずれも 16.3%）と比較して，経口エダラボン群全体（24.9%）で高かったことが考えられた．更に ALS の罹病期間の中央値が静注エダラボン群（1.3 年）と静注プラセボ群（1.2 年）と比較して，経口エダラボン群（1.5 年）と ALS を発症してからの期間が長かったことも要因と考えられた．ベースラインの ALS の特性については表 2.7.4.1－14 を，ALS 選択基準の個々の試験別の比較については表 2.7.4.1－5 を参照のこと．

以上より，経口エダラボン群全体では，ALS の通常の進行による死亡を含めた場合には，静注エダラボン群及び静注プラセボ群より発現割合は高かったが，いずれも治験薬と関連なしと判断され，経口エダラボン群日本人集団では死亡に至った TEAE の発現はなかった．経口エダラボン群全体及び日本人集団に安全性の懸念は認められなかった．

2.7.4.2.1.2.8.2　死亡の要約

死亡（ALS の通常の進行を除く）を以下に要約した．経口エダラボン群全体のすべての死亡被験者の詳細は，5.3.5.2－1 Listing 16.2.8.4 に示した．

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，経口エダラボン，肺炎 PT）：ベースライン時の ALSFRS-R スコアが 38，%FVC が 74%の 6[redacted] 歳男性．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，経口エダラボン 105 mg の投与を開始した．被験者は第 4 クールの投与を完了し，この期間中の 29 日目に右手脱力，85 日目に会話機能の悪化，腕の脱力悪化及び肺機能低下（%FVC 51%），92 日目に食欲減退を発現した．85 日目（第 4 クール開始時）に，被験者の ALSFRS-R スコアは 31 であった．121 日目（第 5 クールの期間中）に，肺炎が発現し，低酸素血症性の呼吸不全のため入院し，治験薬の投与は同日中止された．脱水に対する治療として生理食塩液が投与され，低血圧に対してミドドリン及びドパミ

ン，終末期／緩和ケアに対してモルヒネ，肺炎に対してグアイフェネシン，アジスロマイシン，セフトリアキソン，サルブタモール，分泌に対してヒヨスチン臭化水素酸塩が処方された．入院から 11 日後の 132 日目に，ALS に関連する肺機能不全を伴う肺炎の進行により被験者は死亡した．ALS の進行をきたし，被験者には呼吸機能低下及び肺硬化症の進行を伴う延髄症状が認められた．直接の死因は ALS であった．嚥下障害及び高ナトリウム血症は，死亡の一因となったその他の重要な病態であった．治験薬に対してとられた措置は，投与中止と報告された．治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと判断した．

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，経口エダラボン，呼吸不全 PT）：ベースライン時の ALSFRS-R スコアが 22，%FVC が 73%の 6[redacted] 歳男性．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，経口エダラボン 105 mg の投与を開始した．被験者は第 3 クールの投与を完了し，この期間中の 29 日目に%FVC が 61%に低下し，73 日目に不安の悪化，体重減少，唾液増加及び嚥下障害が発現した．85 日目（第 4 クール開始時）に，被験者の%FVC は更に 41%に低下し，ALSFRS-R スコアは 17 であった．106 日目（第 4 クール，休薬期間中）に，ALS の進行による嚥下障害に起因する体重減少のため，胃瘻チューブが留置された．被験者の手技に対する忍容性は良好であったが，麻酔後ケア病棟において，心室性頻脈と思われる頻脈性不整脈（心拍数 160 bpm）が発現した．被験者は，リドカイン，メトプロロール及び蘇生バッグを介した陽圧による治療を受け，広い QRS 幅を伴い心拍数は低下した．被験者の心拍数が 160 bpm のとき被験者は無反応であったが，心拍数が回復したときには，ベースライン時の状態に回復した．胸部 X 線では，左肺肺炎の疑いが認められた．ECG 及び経胸壁ドプラ心エコー検査で，軽度の大動脈弁及び三尖弁逆流が認められ，駆出率は 15%～20%であった．処置中に，心停止が発現した．心拍数（bpm）は 30 台であり，飽和度の急激な低下が認められた．胸部圧迫による心肺蘇生が行われた．挿管が行われ，その後，抜管されて二相式気道陽圧（BIPAP）を行った．106 日目の PEG 処置から 10 時間後，被験者は心静止を呈し，急性低酸素血症性呼吸不全により死亡した．治験薬に対して，措置はとられなかった．被験者は 99 日目に治験薬の最終投与を受けた．治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと判断した．
- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，経口エダラボン，自殺既遂 PT）：ベースライン時の ALSFRS R スコアが 39，%FVC が 98%の 4[redacted] 歳女性．20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日，経口エダラボン 105 mg の投与を開始した．被験者にうつ病の既往歴はなく，抗うつ薬は投与されていなかった．被験者は第 5 クールの治療を完了し，この期間中，被験者の ALSFRS-R スコア及び%FVC は安定していた．86 日目に実施された C-SSRS の自殺念慮／行動は陰性であった．149 日目（第 6 クール期間中）に被験者は自殺既遂（頭部への銃弾）を行った．経口エダラボンの最終投与日は不明であった．被験者は家族に遺書を作成しており，自殺を計画的であった．被験者は他者に依存した状態で生活したくないという希望を示していた．治験薬に対して，措置はとられなかった．

治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと判断した．ALS では，うつ病の併発が一般的であり[34]，年齢／性を適合させた対照者と比較して，大うつ病の有病率が 2～3 倍高いことが明らかになっている慢性疾患の患者と一致している[35]．

- MCI186-16 試験（被験者番号[redacted]，日本人，静注エダラボン，呼吸障害 PT）：登録時の ALS 重症度分類が 2 度，%FVC が 78.5%の 5[redacted] 歳男性．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，静注エダラボン 60 mg の投与を開始した．被験者は合計 4 クールの治療を受けた．29 日目に，ALS の悪化（歩行障害）が認められた．85 日目（第 4 クールの 1 日目）に ALS の悪化（呼吸機能低下）が発現し，%FVC は 44.1%であった．被験者は気管切開を希望しなかったため，二相式気道陽圧による長時間の治療が推奨された．第 4 クール完了後の 98 日目に，被験者の要請により治験薬の投与を中止した．翌日退院し，%FVC は 39.5%，ALS 重症度分類が 3 度であった．114 日目（治験薬の最終投与から 16 日後）に，被験者は呼吸困難による緩和ケアのため入院した．モルヒネ持続静注が行われた．5 日後の 119 日目に，被験者は呼吸器系事象により死亡した．治験責任医師は，死亡を治験薬と関連なしと判断した（この判断の理由は被験者の原疾患と記載された）．
- MCI186-16 試験（被験者番号[redacted]，日本人，静注エダラボン，呼吸不全 PT）：登録時の ALS 重症度分類が 1 度，%FVC が 74.2%の 5[redacted] 歳女性．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，静注エダラボン 60 mg の投与を開始した．被験者は 5 クールの投与を完了し，この期間中に呼吸機能の悪化（%FVC は 84，112，140 日目がそれぞれ 48.7%，31.6%及び 32.9%）及び喀痰喀出の障害が発現した．140 日目に第 6 クールが開始された．149 日目に急性気管支炎が発現し，抗生物質及び解熱薬が処方された．150 日目（第 6 クールの 11 日目）に，ALS 重症度分類が 5 度の ALS 悪化（呼吸不全）が発現し，炭酸ガスナルコーシスの疑いで入院した．複数回の吸引，非侵襲的陽圧換気（NPPV），気管内チューブによる挿管，昇圧薬及び強心薬並びに蘇生法などによる治療にもかかわらず，被験者は 150 日目に呼吸不全により死亡した．治験薬に対してとられた措置は，投与中止と報告された（被験者の最終投与，Cycle 6 の 8 回目投与は，149 日目に行われた）．治験責任医師は，死亡を治験薬と関連なしと判断した（この判断の理由は被験者の原疾患と記載された）．
- MCI186-16 試験（被験者番号[redacted]，日本人，静注エダラボン，呼吸障害 PT）：登録時の ALS 重症度分類が 2 度，%FVC が 70.0%の 7[redacted] 歳男性患者．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に静注エダラボン 60 mg の投与を開始した．被験者は 5 クールの投与を完了し，この間に ALS の悪化嚥下障害（124 日目）及び呼吸機能の悪化｛(56，83 日目の%FVC はそれぞれ 51.2%，49.1%)｝が発現した．111 日目の%FVC は 26.8%であった．呼吸中の胸郭運動より疲労が生じ，るい痩が進行した．第 5 クールの投与は 122 日目に完了した．125 日目に胃瘻造設術を実施した．130 日目（被験者の最終投与から 8 日後）に，被験者は呼吸停止を発現し心肺蘇生法が実施されたが，呼吸器系事象により死亡した．ベ

ースライン後の ALS 重症度は，不明であった．治験責任医師は，死亡を治験薬と関連なしと判断した（この判断の理由は被験者の原疾患と記載された）．

- MCI186-18 試験（被験者番号[redacted]，日本人，静注エダラボン，呼吸不全 PT）：登録時の ALS 重症度分類が 3 度，%FVC が 60.0%の 5[redacted] 歳男性．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に静注エダラボン 60 mg の投与を開始した．被験者は 6 クールの投与を完了し，この間に ALS の悪化｛胃瘻造設術を要する嚥下障害（76 日目），呼吸機能の悪化（31，56 及び 84 日目の%FVC はそれぞれ 39.9%，33.5%及び 19.3%），上肢機能の喪失（112 日目），自立歩行障害（112 日目）｝が発現した．112 日目（第 4 クールの 26 日目）に，呼吸不全（%FVC 11.8%）が発現した．143 日目（第 5 クール終了時）に，被験者の %FVC は更に 4.3%に低下した．第 6 クールの投与は 158 日目に完了した．160 日目（最終投与から 7 日後）に，痰の増加，呼吸困難及びチアノーゼが発現した．ALS が悪化し（呼吸不全），酸素飽和度（以下，SpO_2）が 40 台に低下し，呼吸が停止した．治療として心マッサージ，換気，吸引を行い，呼吸状態が改善したが，被験者の意識障害は持続した．161 日目に，被験者の ALS の重症度分類は 5 度に分類された．164 日目（最終投与から 11 日後）に，被験者は再び呼吸停止し，死亡した．治験責任医師は，死亡を治験薬と関連なしと判断した（この判断の理由は被験者の原疾患と記載された）．
- MCI186-16 試験（被験者番号[redacted]，日本人，静注プラセボ，呼吸不全 PT）：登録時の ALS 重症度分類が 1 度，%FVC が 72.8%の 6[redacted] 歳男性．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に静注プラセボの投与を開始した．105 日目に，誤嚥性肺炎が発現した．113 日目に，被験者は第 5 クールの治療を開始した．投与前の%FVC は 44.3%であった．翌日（114 日目），被験者は大量発汗及び脱力を発現したが，意識清明であり，咳嗽及び痰は認められなかった．被験者が救急車を要請した．救急車到着から 5～6 分後に，心肺が停止した．挿管，胸骨圧迫を行い，一時的に心拍が戻ったが，自発呼吸は戻らなかった．114 日目に，被験者は呼吸不全により死亡した．誤嚥性肺炎は，呼吸不全時に回復しなかった．治験責任医師は，死亡を治験薬と関連なしと判断した（この判断の理由は被験者の原疾患と記載された）．
- MCI186-16 試験（被験者番号[redacted]，日本人，静注プラセボ，呼吸不全 PT）：登録時の ALS 重症度分類が 1 度，%FVC が 86.9%の 6[redacted] 歳男性．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日にプラセボ静注剤の投与を開始した．被験者は 3 クールの投与を完了し，この間に ALS の悪化｛嚥下障害（28 日目），構語障害（66 日目），呼吸機能低下（28，56 日目の%FVC は，それぞれ 65.1%，57.7%）｝が発現した．71 日目（第 3 クールの休薬期間中，被験者の最終投与から 5 日後）に，胃瘻造設術を実施し，術後に酸素吸入及び吸引を開始した．胃瘻造設術後，被験者は誤嚥性肺炎及び痰による気管閉塞が発現して窒息に至り，76 日目に ALS の悪化（呼吸不全）し，心肺が停止した．治療として胸部圧迫，蘇生バッグ，気管内挿管，人工呼吸器，昇圧剤投与を実施した．心拍は再開したが，被験者の意識は回復しなかった．被験者の状態は昏睡に進行し（77 日目の ALS 重症度分類が 5

度），被験者は 78 日目に呼吸不全により死亡した．治験責任医師は，死亡を治験薬となしと判断した（この判断の理由は被験者の原疾患と記載された）．

2.7.4.2.1.2.9　その他の重篤な有害事象

安全性評価集団における ALS の通常の進行を除く TESAE を主として評価し，ALS の通常の進行を含むすべての TESAE について感度分析を行った．安全性評価集団における TESAE（ALS の通常の進行を除く）を投与群別，SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2－15 に示し，経口エダラボン群の日本人集団, MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．ALS の通常の進行によるものを含むすべての TESAE の一覧は，5.3.5.3－4 Table 4.7.2 に示した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

経口エダラボン群全体における TESAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 4.9%（9/185 名）であり，静注エダラボン群では 17.4%（32/184 名），静注プラセボ群では 22.3%（41/184 名）であった．

ALS の通常の進行による TESAE を含むすべての TESAE に関する感度分析の結果においても，経口エダラボン群全体の発現割合 11.4%は，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群（静注エダラボン群では 17.4%，静注プラセボ群では 22.3%）と比較して低かった（5.3.5.3－4 Table 4.7.2）．

経口エダラボン群全体での TESAE の発現割合が安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比べて低かった理由は，主に胃腸障害 SOC の TESAE（嚥下障害）の発現割合が低かったためであり，これは MT-1186-A01 試験では経口で薬剤を服用できない被験者が除外されたためと考えられた．

感染症および寄生虫症 SOC の TESAE の発現割合は，経口エダラボン群全体（1.6%）が静注プラセボ群（1.1%）よりわずかに高かったが，静注エダラボン群（1.6%）と同程度であった．経口エダラボン群全体では，PT 別で複数の被験者に認められた TESAE は認められなかった．1 名の被験者に複数報告された TESAE は，感染症および寄生虫症 SOC として肺炎，COVID-19，上気道感染，呼吸器、胸郭および縦郭障害 SOC として呼吸不全，胸水，拘束性肺疾患，代謝および栄養障害 SOC として低ナトリウム血症，精神障害 SOC として自殺既遂，心臓障害 SOC として心房細動，一般・全身障害および投与部位の状態 SOC として疼痛及び傷害，中毒および処置合併症 SOC として転倒であった．呼吸器系 TEAE については，2.7.4.2.1.2.11.5 で更に解析する．

経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群との間で，TESAE の発現割合又は種類に，上述した胃腸障害の SOC 以外は大きな差は認められなかった．

経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高かった 7 つの

TEAE（悪心，疲労，浮動性めまい，COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥，2.7.4.2.1.2.2）のうち 5 つの TEAE（悪心，疲労，浮動性めまい，食欲減退及び皮膚乾燥）では TESAE はなかったが，経口エダラボン群全体の COVID-19 で 1 名及び静注プラセボ群のうつ病で 2 名が TESAE として報告された．

その他，経口エダラボン群全体で心臓 TESAE（心房細動）が 1 名に発現した（5.3.5.3－4 Table 4.7.1）．本被験者（被験者番号 [redacted]）は発作性心房細動の既往歴を有する 5[redacted] 歳男性で，発作性心房細動の悪化が 26 日目（重篤，軽度，1 日後に回復），更に 104 日目（非重篤，軽度，継続中）に認められた．治験薬に関する措置はとられず，心臓 TESAE は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボン群日本人集団の TESAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 3.1%（2/65 名）であり，経口エダラボン群全体の TESAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合 4.9%（9/185 名）より低く，事象名は心房細動（重症度：軽度）と胸水（重症度：重度），これら 2 件の TESAE は治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2－1 Listing 16.2.8.2）．経口エダラボン群日本人集団の ALS の通常の進行を含む TESAE の発現割合は 15.4%（10/65 名）であり（5.3.5.2－1 Listing 16.2.8.2），経口エダラボン群全体の ALS の通常の進行を含む TESAE の発現割合は 11.4%であったが，経口エダラボン群日本人集団の ALS の通常の進行を含む TESAE はいずれも治験薬との因果関係は否定されていた（5.3.5.2－1 Table 14.3.1.1）．経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 1 との比較においては，経口エダラボン群日本人集団の ALS の通常の進行を含む TESAE の発現割合 15.4%（10/65 名）は，静注エダラボン群 17.4%（32/184 名）と同程度，静注プラセボ群 22.3%（41/184 名）より低値であった（5.3.5.3—4 Table4.7.2）．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

TESAE の発現割合は MCI186-19 試験の静注エダラボン群で 15.9%（11/69 名），静注プラセボ群で 22.1%（15/68 名）に比し，経口エダラボン群全体では ALS の通常の進行を除く TESAE の発現割合は 4.9%（9/185 名），ALS の通常の進行を含む TESAE では 11.4%であり，いずれも MCI186-19 試験の静注エダラボン群 15.9%（11/69 名）又は静注プラセボ群 22.1%（15/68 名）より低値と考えられた．

以上より，経口エダラボン群全体では，ALS の通常の進行を含む TESAE の場合には，静注エダラボン群及び静注プラセボ群より発現割合は低く，いずれも治験薬と関連なしと判断され，経口エダラボン群日本人集団の TESAE の発現割合も ALS の通常の進行を含めた TESAE の場合でも発現割合は同程度若しくは低値であった．経口エダラボン群全体及び日本人集団に安全性の懸念は認められなかった．

表 2.7.4.2－15　TESAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
TESAE	9 (4.9)	2 (3.1)	32 (17.4)	41 (22.3)	11 (15.9)	15 (22.1)
感染症および寄生虫症	3 (1.6)	0 (0)	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.5)
肺炎	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
細菌感染	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.4)	1 (1.5)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
胃癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低蛋白血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
精神障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	1 (1.5)
自殺既遂	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うつ病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)
不安	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.2－15　TESAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
神経系障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0)	1 (1.5)
構音障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
会話障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
頭位性回転性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
心臓障害	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心房細動	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
骨盤静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.6)	1 (1.5)	11 (6.0)	12 (6.5)	2 (2.9)	5 (7.4)
胸水	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸不全	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	6 (3.3)	2 (1.1)	2 (2.9)	2 (2.9)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
痰貯留	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	2 (2.9)
誤嚥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
喀血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.2－15　TESAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	静注プラセボ N=68 n (%)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	19 (10.3)	21 (11.4)	8 (11.6)	9 (13.2)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	18 (9.8)	19 (10.3)	8 (11.6)	8 (11.8)
腹痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
虚血性大腸炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下部消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
腹水	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
薬物性肝障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	7 (3.8)	0 (0)	1 (1.5)
筋骨格障害	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	5 (2.7)	0 (0)	1 (1.5)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
咀嚼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0 (0)	5 (2.7)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
疼痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
歩行不能	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)
転倒	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)
硬膜下血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TESAE＝ 治験治療下で発現した重篤な有害事象；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－6 Table 4.1.4.1

2.7.4.2.1.2.9.1　TESAE の治験薬との因果関係別の発現割合

安全性評価集団では，ALS の通常の進行を含めた場合でも治験薬と関連ありと判断された TESAE は認められなかった（5.3.5.3－4 Table 4.8，5.3.5.2－1 Listing 16.2.8.2）.

2.7.4.2.1.2.9.2　TESAE のクール別の発現割合

ALS の通常の進行を除いた TESAE について，安全性評価集団の TESAE をクール別に表 2.7.4.2－16 に示した．MT-1186-A01 試験の TESAE を，SOC，PT 及びクール別に表 2.7.4.2－17 に示し，全 3 投与群の TESAE を，SOC，PT 及びクール別に表 2.7.4.2－18 に示した.

第 1 クール中に，経口エダラボン群全体の 1.1%（2 名）に TESAE（心房細動及び胸水）が認められたのに対し，静注エダラボン群では 2.2%（4 名）（肺炎，腹痛，嚥下障害及び歩行障害），静注プラセボ群では 0.5%（1 名）（蜂巣炎）に TESAE が発現した.

表 2.7.4.2－16　TESAE のクール別の発現割合（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184	
クール番号	被験者数 [a] n	TESAE 発現被験者数 n (%)[b]	被験者数 [a] n	TESAE 発現被験者数 n (%)[b]	被験者数 [a] n	TESAE 発現被験者数 n (%)[b]
第 1 クール	185	2 (1.1)	184	4 (2.2)	184	1 (0.5)
第 2 クール	183	0 (0)	183	6 (3.3)	182	6 (3.3)
第 3 クール	181	0 (0)	182	8 (4.4)	179	12 (6.7)
第 4 クール	175	3 (1.7)	182	6 (3.3)	174	9 (5.2)
第 5 クール	170	1 (0.6)	178	2 (1.1)	168	10 (6.0)
第 6 クール	168	3 (1.8)	174	12 (6.9)	167	12 (7.2)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
a)　当該クールで 1 回以上を投与された被験者数.
b)　TESAE が 1 件以上発現した被験者数の割合.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.14.

経口エダラボン群全体で報告された TESAE は，クール間で発現割合に大きな傾向は認められず，第 1 クールに 2 名（心房細動及び胸水），第 4 クールに 3 名（呼吸不全，拘束性肺疾患及び上気道感染），第 5 クールに 1 名（肺炎），第 6 クールに 3 名（自殺既遂，COVID-19，転倒，低ナトリウム血症及び疼痛）発現した（表 2.7.4.2－17）．TESAE のクールごとの発現時期については，3 つの投与群の間で大きな差は認められなかった（表 2.7.4.2－18）.

表 2.7.4.2－17　TESAE の SOC，PT 及びクール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－経口エダラボン群全体

SOC PT	MT-1186-A01 試験 経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%) クール					
	1	2	3	4	5	6
	N=185	N=183	N=181	N=175	N=170	N=168
TESAE	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.8)
感染症および寄生虫症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
COVID-19	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
精神障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
自殺既遂	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
心臓障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心房細動	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
呼吸不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
胸水	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
転倒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象；COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.14.

表 2.7.4.2－18　TESAE の SOC，PT，クール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験						安全性統合解析集団 1											
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)						静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)						静注プラセボ N=184 n (%)					
	クール						クール						クール					
SOC	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
PT	N=185	N=183	N=181	N=175	N=170	N=168	N=184	N=183	N=182	N=182	N=178	N=174	N=184	N=182	N=179	N=174	N=168	N=167
TESAE	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (2.2)	6 (3.3)	8 (4.4)	6 (3.3)	2 (1.1)	12 (6.9)	1 (0.5)	6 (3.3)	12 (6.7)	9 (5.2)	10 (6.0)	12 (7.2)
感染症および寄生虫症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
細菌感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低ナトリウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低蛋白血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.6)
自殺既遂	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うつ病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
不安	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.2－18　TESAE の SOC，PT，クール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験						安全性統合解析集団 1											
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)						静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)						静注プラセボ N=184 n (%)					
	クール						クール						クール					
SOC	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
PT	N=185	N=183	N=181	N=175	N=170	N=168	N=184	N=183	N=182	N=182	N=178	N=174	N=184	N=182	N=179	N=174	N=168	N=167
神経系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
構音障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
会話障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭位性回転性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心臓障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心房細動	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
骨盤静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.6)	4 (2.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	5 (2.9)	2 (1.2)	4 (2.4)
呼吸不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0)
胸水	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
痰貯留	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
誤嚥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
喀血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)

表 2.7.4.2－18　TESAE の SOC，PT，クール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験						安全性統合解析集団 1											
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)						静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)						静注プラセボ N=184 n (%)					
	クール						クール						クール					
SOC	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
PT	N=185	N=183	N=181	N=175	N=170	N=168	N=184	N=183	N=182	N=182	N=178	N=174	N=184	N=182	N=179	N=174	N=168	N=167
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (3.8)	1 (0.5)	2 (1.1)	6 (3.4)	0 (0)	3 (1.6)	6 (3.4)	2 (1.1)	6 (3.6)	4 (2.4)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)	6 (3.3)	1 (0.5)	2 (1.1)	6 (3.4)	0 (0)	2 (1.1)	5 (2.8)	2 (1.1)	6 (3.6)	4 (2.4)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
虚血性大腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹水	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下部消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
薬物性肝障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.4)
筋骨格障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	4 (2.4)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咀嚼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歩行不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
転倒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硬膜下血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象；COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症.

MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.14.

2.7.4.2.1.2.9.3　TESAE の年齢別の発現割合

安全性評価集団における TESAE（ALS の通常の進行を除く）を，SOC，PT，年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）に表 2.7.4.2－19 に示した．

高齢被験者（65 歳以上）において，TESAE が発現した被験者は，経口エダラボン群全体では 3.1%（転倒，低ナトリウム血症，疼痛及び胸水）であり，静注エダラボン群の 24.5%，静注プラセボ群の 29.8%に比べ低値であった．非高齢被験者（65 歳未満）では，経口エダラボン群全体では 5.8%（肺炎，COVID-19，上気道感染，自殺既遂，心房細動，呼吸不全，拘束性肺疾患）であり，静注エダラボン群は 14.5%，静注プラセボ群は 18.9%であった．経口エダラボン群全体では，TESAE の年齢別の発現割合に大きな群間差は認められなかった．

表 2.7.4.2－19　TESAE の SOC，PT，年齢別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	65 歳未満			65 歳以上		
	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1		MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=131 n (%)	静注プラセボ N=127 n (%)	経口エダラボン全体 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=53 n (%)	静注プラセボ N=57 n (%)
TESAE	7 (5.8)	19 (14.5)	24 (18.9)	2 (3.1)	13 (24.5)	17 (29.8)
感染症および寄生虫症	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	2 (3.8)	1 (1.8)
肺炎	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
COVID-19	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
細菌感染	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
胃癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.8)
低ナトリウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
低蛋白血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
精神障害	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5.3)
自殺既遂	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うつ病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
不安	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
神経系障害	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
構音障害	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
会話障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.2－19　TESAE の SOC，PT，年齢別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	65 歳未満			65 歳以上		
	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1		MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=131 n (%)	静注プラセボ N=127 n (%)	経口エダラボン全体 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=53 n (%)	静注プラセボ N=57 n (%)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
頭位性回転性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
心臓障害	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心房細動	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨盤静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.7)	9 (6.9)	9 (7.1)	1 (1.5)	2 (3.8)	3 (5.3)
呼吸不全	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
胸水	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	5 (3.8)	2 (1.6)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
痰貯留	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
誤嚥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
喀血	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	0 (0)	8 (6.1)	9 (7.1)	0 (0)	11 (20.8)	12 (21.1)
嚥下障害	0 (0)	7 (5.3)	9 (7.1)	0 (0)	11 (20.8)	10 (17.5)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
虚血性大腸炎	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹水	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
下部消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
薬物性肝障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	4 (3.1)	5 (3.9)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
筋骨格障害	0 (0)	4 (3.1)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
筋力低下	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咀嚼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (1.5)	0 (0)	2 (3.5)
疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	0 (0)	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
歩行不能	0 (0)	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)

表 2.7.4.2－19　TESAE の SOC，PT，年齢別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	65 歳未満			65 歳以上		
	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1		MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=131 n (%)	静注プラセボ N=127 n (%)	経口エダラボン全体 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=53 n (%)	静注プラセボ N=57 n (%)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.8)
転倒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硬膜下血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象；COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.15

2.7.4.2.1.2.10　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE をその他の重要な TEAE と定義した．安全性評価集団における投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）を表 2.7.4.2－20 に示した．経口エダラボン群の日本人集団, MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．また，ALS の通常の進行を含むすべての投与中止に至った TEAE の一覧を 5.3.5.3－4 Table 4.9.2 に示した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は経口エダラボン群全体では 1.1%（2/185 名），静注エダラボン群では 2.2%（4/184 名），静注プラセボ群では 5.4%（10/184 名）であった．

ALS の通常の進行を含む投与中止に至ったすべての TEAE に関する感度分析の結果，経口エダラボン群全体｛5.9%（11/185 名）｝では安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して発現割合が高かった（5.3.5.3－4 Table 4.9.2）．経口エダラボン群全体で ALS の通常の進行による TEAE は，呼吸不全 2 名，筋力低下 2 名並びに筋萎縮性側索硬化症，嚥下障害，無力症，疲労，歩行障害，転倒及び皮膚裂傷がそれぞれ 1 名であった．これらの事象は ALS の通常の症状と考えられ，事象の種類を検討した結果，安全性上懸念される新たなシグナルや傾向はなかった．

表 2.7.4.2－20 に示したとおり，投与中止に至った TEAE の発現割合（ALS の通常の進行を除く）は，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して，経口エダラボン群全体で最も低かった．投与中止に至った TEAE の発現割合や種類に経口エダラボン群全体で問題となる安全性の懸念は認められなかった．

投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，発現割合が最も高かった SOC は安全性統合解析集団 1 の呼吸器，胸郭および縦隔障害 SOC であり，当該 SOC の発現割合は，静注プラセボ群と比較して両エダラボン群とも低かった．経口エダラボン群全体で投与中止に至った呼吸器 TEAE は気管支分泌物貯留の 1 名のみであった．呼吸器，胸郭および縦隔障害 SOC の投与中止に至ったすべての TEAE は，いずれの投与群においても治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.3－4 Listing 4）．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボン群日本人集団では投与中止に至った TEAE はなかった．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

MCI186-19 試験の静注エダラボン群では投与中止に至った TEAE はなかったが，静注プラセボ群では、投与中止に至った TEAE が 2 名に認められ、事象は発疹と呼吸障害であった．経口エダラボン群全体では投与中止に至った TEAE が 2 名（肺炎，低血圧，気管支分泌物貯留，脱水，下痢で 1 名，振戦で 1 名）に認められたが，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群と比較して，投与中止に至った TEAE の発現割合に，経口エダラボン群全体で大きな懸念は認められなかった．

表 2.7.4.2－20　投与中止に至った TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
投与中止に至った TEAE	2 (1.1)	0 (0)	4 (2.2)	10 (5.4)	0 (0)	2 (2.9)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
胃癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脱水	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
うつ病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
振戦	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血圧	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.6)	5 (2.7)	0 (0)	1 (1.5)
気管支分泌物貯留	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸不全	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)

表 2.7.4.2－20　投与中止に至った TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
胃腸障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)
中毒性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
薬疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.5)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－6 Table 4.1.5

安全性評価集団において投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）の一覧を表 2.7.4.2－21 に示した.

表 2.7.4.2－21　投与中止に至った TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）
－安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別/ 年齢	初回投与日/ 最終投与日	PT	発現日 a)	転帰	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験							
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	肺炎	121 日目	死亡	重度／ 重篤	関連なし
			低血圧	127 日目	未回復	中等度／ 非重篤	
			気管支分泌物貯留	127 日目	回復	重度／ 非重篤	
			脱水	128 日目	未回復	中等度／ 非重篤	
			下痢	128 日目	軽快	中等度／ 非重篤	
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	振戦	57 日目	回復	軽度／ 非重篤	関連あり
安全性統合解析集団 1							
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸不全	150 日目	死亡	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中毒性皮疹	12 日目	回復	中等度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸障害	130 日目	死亡	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-18 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸不全	112 日目	死亡	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	発疹	5 日目	未回復	中等度／ 非重篤	関連あり

表 2.7.4.2－21　投与中止に至った TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）
－安全性評価集団（続き）

試験番号 被験者番号 投与群	性別/ 年齢	初回投与日/ 最終投与日	PT	発現日 a)	転帰	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸障害	166 日目	未回復	中等度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	薬疹	121 日目	回復	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸不全	114 日目	死亡	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	女/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸不全	106 日目	未回復	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/5[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	肝機能異常	3 日目	回復	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸不全	76 日目	死亡	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	うつ病	27 日目	軽快	中等度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/7[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	胃癌	66 日目	未回復	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/7[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸不全	87 日目	未回復	重度／ 重篤	関連なし

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；PT＝基本語.
a) 治験薬投与開始日からの日数
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Linsting 1，2，4.

実薬の群では経口エダラボン群全体の 1 名（振戦）及び静注エダラボン群の 1 名（中毒性皮疹）の計 2 名が ADR のため治験薬の投与を中止した. これらはいずれも非重篤であった. ADR の詳細を以下に記述した.

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，経口エダラボン，振戦）：6[redacted] 歳男性．経口エダラボン 105 mg の投与開始後，2 日目（第 1 クールの 2 日目）に身震いが発現し，軽度及び非重篤と判断された．治験薬に対する措置はなく，本事象は発現日から 8 日後の投与開始 10 日目に回復した．投与開始 29 日目（第 2 クールの 1 日目）に，2 回目の身震い（軽度，非重篤）が発現し，転倒及び膝の皮膚擦過傷（軽度，非重篤，治験薬と関連なし）を伴った．治験薬に対する措置はなく，本事象は発現日か

ら 10 日後の投与開始 39 日目に回復した．投与開始 57 日目（第 3 クールの 1 日目）に，3 回目の身震い（軽度，非重篤）が発現し，発現日から 11 日後の投与開始 68 日目に回復した．被験者は各治療クール期間中に身震いを感じ，休薬期間に改善したため，本事象により試験を中止した．治験責任医師は，本事象の治験薬との因果関係を合理的な可能性ありと判断した．

- MCI186-16 試験（被験者番号[redacted]，日本人，静注エダラボン，中毒性皮疹）：5[redacted]歳女性．静注エダラボン 60 mg の投与開始後，12 日目（第 1 クールの 12 日目）に中毒性皮疹が発現し，重症度は中等度，非重篤と判断された．本事象によりエダラボンは中止された．投与開始 27 日目に，本事象により試験の継続は困難と判断されたため，被験者は試験を中止した．リンデロン（ベタメタゾン）クリームによる治療を行い，本事象は最終投与から 20 日後の投与開始 32 日目に回復した．治験責任医師は，治験薬との因果関係を関連あるかもしれないと判断した．

2.7.4.2.1.2.11 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.2.11.1 末梢性ニューロパチーTEAE

安全性評価集団において，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した末梢性ニューロパチーSMQ に基づく ALS の通常の進行を除く末梢性ニューロパチーTEAE の解析に焦点を当て，ALS の通常の進行を含むすべての末梢性ニューロパチーTEAE について感度分析を行った．

経口エダラボン群全体における末梢性ニューロパチーTEAE の発現割合は 2.7%（5/185 名）であり，静注エダラボン群では 16.3%（30/184 名），静注プラセボ群では 15.2%（28/184 名）であった．安全性評価集団における末梢性ニューロパチーTEAE の概要を表 2.7.4.2－22 に，SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.2－23 に示した．

表 2.7.4.2－22 に示したように，経口エダラボン群全体で報告された末梢性ニューロパチーTEAE のうち，治験薬と関連ありと評価されたものはなく，TESAE，投与中止に至った TEAE も認められなかった．経口エダラボン群における重度のニューロパチーTEAE の発現割合は 0.5%（1/185 名）だった．

表 2.7.4.2－22　末梢性ニューロパチーTEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	5 (2.7)	6	30 (16.3)	32	28 (15.2)	30
ADR	0 (0)	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
重度の TEAE	1 (0.5)	1	11 (6.0)	11	7 (3.8)	8
TESAE	0 (0)	0	3 (1.6)	4	3 (1.6)	3
投与中止に至った TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
死亡に至った TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；ADR = 副作用；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象
出典：5.3.5.3－4 Table 4.2，Listing 6.

経口エダラボン群全体において，PT 別で最も頻度の高かった末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）は，筋力低下であった（経口エダラボン群全体の発現割合は 1.1%，静注エダラボン群は 4.3%及び静注プラセボ群は 5.4%）．この他には，経口エダラボン群全体で 1%を超えて発現した末梢性ニューロパチーTEAE は認められなかった．経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより末梢性ニューロパチーPT の発現割合が 2%以上の差をもって高かった TEAE は認められなかった．静注エダラボン群で最も頻度の高かった末梢性ニューロパチーTEAE は歩行障害（12.5%）であり，経口エダラボン群全体では報告されなかった（表 2.7.4.2－23）．

表 2.7.4.2－23　末梢性ニューロパチーTEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
	経口エダラボン全体 105 mg	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)
TEAE	5 (2.7)	30 (16.3)	28 (15.2)
神経系障害	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.6)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)
神経痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
錯感覚	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
振動覚低下	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
感覚障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1)	8 (4.3)	10 (5.4)
筋力低下	2 (1.1)	8 (4.3)	10 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	23 (12.5)	17 (9.2)
歩行障害	0 (0)	23 (12.5)	17 (9.2)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.17

末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）が発現した被験者を，振動覚の悪化（5.3.5.3－4 Listing 13）並びにしびれ感及び／又はふらつきの有無（5.3.5.3－4 Listing 14）別に解析した．末梢性ニューロパチーTEAE を発現した経口エダラボン群全体の 5 名中 2 名では，第 6 クールの終了時に，ふらつきの悪化（5.3.5.3－4 Listing 14）を発現し，振動覚の低下（ベースラインから 2 秒を超える変化）も認められた（5.3.5.3－4 Listing 13）．被験者番号[redacted]では，168 日目に感覚鈍麻 PT が発現し，第 6 クール終了時にふらつきが悪化していた（ベースライン時に中等度のふらつきが認められていたが，第 6 クール終了時には重度に悪化していた）．本被験者では，振動覚のベースラインからの変化量も 2 秒を超えており，一方の踝における振動覚のベースラインからの変化は–3.36 秒であった（他方の踝における振動覚のベースラインからの変化は+1.27 秒であった）．被験者番号[redacted]では，37 日目に神経痛が発現し，ふらつきが悪化していた（ベースライン時に正常であったが，第 6 クール終了時には重度に悪化していた）．本被験者では，振動覚のベースラインからの変化量も 2 秒を超えており，一方の踝におけるベースラインからの変化は–7 秒であった（他方の踝におけるベースラインからの変化は+6 秒であった）．経口エダラボン群全体で末梢性ニューロパチーTEAE が発現した他の 3 名では，しびれ感又はふらつきの悪化は認められず，振動覚の顕著な悪化も認められなかった．これらのデータを検討した結果，経口エダラボンで懸念すべき徴候は認められなかった．

ALS の通常の進行を含むすべての末梢性ニューロパチーTEAE の感度分析では，経口エダラボン群全体の TEAE｛18.4%（34/185 名）｝及び投与中止に至った TEAE｛1.6%（3/185 名）｝の発現割合は，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群よりも高かったが（5.3.5.2－1 Table 14.3.1.15.1），重度の末梢性ニューロパチーTEAE｛1.1%（2/185 名）｝及び重篤な末梢性ニューロパチーTEAE｛0.5%（1/185 名）｝の発現割合は安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群より低値であった（5.3.5.2－1 Table 14.3.1.15.1）．ALS の通常の進行を含めた場合，経口エダラボン群全体の末梢性ニューロパチーTEAE の頻度が高かった理由は，試験の実施地域の違いによって説明できる可能性があると思われた．筋力低下は，日本，米国，欧州で実施された経口エダラボン群で高い発現割合（16.2%）で報告されたが，経口エダラボン群の日本人集団では報告はなく（5.3.5.2－1 Table 14.3.1.16.1），日本で実施された静注エダラボン群で 4.3%，静注プラセボ群で 5.4%であった．また，歩行障害は静注エダラボン群で 12.5%，静注プラセボ群で 9.2%に認められたが，日本，米国，欧州で実施された経口エダラボン群全体では 1.1%に認められた（5.3.5.2－1 Table 14.3.1.15.2，5.3.5.3－4 Table 4.17）．

全体として，経口エダラボン群全体における末梢性ニューロパチーTEAE の種類及び頻度は，静注エダラボン群又は静注プラセボ群と大きな差はなかった．

2.7.4.2.1.2.11.2　肝臓 TEAE

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した肝障害（包括的検索 SMQ）に基づく肝臓 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の解析について簡潔に記述した．

安全性評価集団における肝臓 TEAE の概要を表 2.7.4.2－24 に，SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.2－25 に示した．経口エダラボン群全体における肝臓 TEAE の発現割合は 3.8%（7/185 名）であり，静注エダラボン群では 4.3%（8/184 名），静注プラセボ群では 5.4%（10/184 名）であった．

表 2.7.4.2－24 に示したとおり，肝臓 TEAE の発現割合は，全体的に低値であり，静注エダラボン群及び経口エダラボン群全体は静注プラセボ群より低く，経口エダラボン群全体が最も低かった．静注プラセボ群の 2 名が肝臓 TESAE を発現し（いずれも治験薬と関連なしと判断），静注プラセボ群の 1 名が肝臓 TEAE により治験薬の投与を中止した．経口エダラボン群全体で認められた肝臓 TEAE（7 名で 8 件）はすべて非重篤であり，治験薬の投与中止に至ったものはなかった．経口エダラボン群全体で認められた肝臓 TEAE の重症度は，1 件が中等度であったが他の事象はすべて軽度であった．肝臓 TEAE は，7 名中 3 名で回復が確認された．肝臓 TEAE を発現した被験者を含め，Hy's law の基準に該当する被験者は認められなかった．LFT 異常については 2.7.4.3.1.1 で考察する．

表 2.7.4.2－24　肝臓 TEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	7 (3.8)	8	8 (4.3)	9	10 (5.4)	11
ADR	2 (1.1)	2	5 (2.7)	6	7 (3.8)	8
重度の TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
TESAE	0 (0)	0	0 (0)	0	2 (1.1)	2
投与中止に至った TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (0.5)	1
死亡に至った TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；ADR = 副作用；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.22，Listing 7.

表 2.7.4.2－25　肝臓 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)
TEAE	7 (3.8)	8 (4.3)	10 (5.4)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
腹水	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	2 (1.1)	5 (2.7)	6 (3.3)
肝機能異常	1 (0.5)	2 (1.1)	5 (2.7)
薬物性肝障害	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)
脂肪肝	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
肝障害	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
臨床検査	5 (2.7)	3 (1.6)	3 (1.6)
AST 増加	3 (1.6)	0 (0)	1 (0.5)
LFT 上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)
ALT 増加	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)
肝酵素上昇	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
LFT 異常	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
GGT 増加	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
総ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；LFT＝ 肝機能検査；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－4 Table 4.22.

肝臓 TEAE をリルゾール併用の有無別の集計を表 2.7.4.2－26 に示した．肝臓 TEAE を発現した被験者のうちリルゾールを併用していない被験者は静注エダラボン群 1 名及び静注プラセボ群 1 名の計 2 名のみであり，経口エダラボン群全体で認められた肝臓 TEAE はすべてリルゾールを併用していた被験者に発現した．リルゾール製品概要（SmPC）にあるとおり，肝機能検査値の異常はリルゾールでは 10 名中 1 名以上の患者に高頻度にみられる ADR である[36)]．

表 2.7.4.2－26　肝臓 TEAE のリルゾール併用有無別の集計（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

肝臓 TEAE 分類 リルゾール併用	MT-1186-A01 試験 経口エダラボン全体 105 mg N=185		安全性統合解析集団 1 静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
肝臓 TEAE						
全被験者	185	7 (3.8)	184	8 (4.3)	184	10 (5.4)
リルゾール併用	161	7 (4.3)	168	7 (4.2)	166	9 (5.4)
リルゾールの併用なし	24	0 (0)	16	1 (6.3)	18	1 (5.6)
治験薬と関連がある肝臓 TEAE						
全被験者	185	2 (1.1)	184	5 (2.7)	184	7 (3.8)
リルゾール併用	161	2 (1.2)	168	4 (2.4)	166	6 (3.6)
リルゾールの併用なし	24	0 (0)	16	1 (6.3)	18	1 (5.6)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象．
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.22，4.23，4.24.

肝臓 TEAE の一覧を表 2.7.4.2－27 に示した．事象の詳細（TEAE の開始日／終了日及び持続期間を含む）を 5.3.5.3－4 Listing 7 に示した．

表 2.7.4.2－27　肝臓 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別／ 年齢／ リルゾール 併用	PT	発現日 [a)]	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験						
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/5[redacted]/ 併用	薬物性肝障害	8 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/5[redacted]/ 併用	肝機能異常	29 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	女/5[redacted]/ 併用	LFT 上昇	8 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	女/5[redacted]/ 併用	ALT 増加	165 日目	未回復／ 該当せず	軽度／ 非重篤	関連なし
		AST 増加	165 日目	未回復／ 該当せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]/ 併用	AST 増加	30 日目	回復／ 用量変更せず	中等度／ 非重篤	関連あり
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/4[redacted]/ 併用	AST 増加	1 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	女/7[redacted]/ 併用	肝酵素上昇	63 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
安全性統合解析集団 1						
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]/ 併用	肝機能異常	62 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
		脂肪肝	150 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]/ 併用	GGT 増加	145 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]/ 併用	肝障害	3 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり

表 2.7.4.2－27　肝臓 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

試験番号 被験者番号 投与群	性別／ 年齢／ リルゾール 併用	PT	発現日 [a)]	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]/ 併用	脂肪肝	170 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/6[redacted]/ 併用	LFT 上昇	8 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]/ 併用	肝障害	148 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MCI186-19 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/6[redacted]/ 併用	肝機能異常	156 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MCI186-19 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/6[redacted]/ 非併用	LFT 異常	8 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]/ 併用	肝機能異常	7 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/5[redacted]/ 非併用	肝機能異常	3 日目	回復／ 投与中止	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/3[redacted]/ 併用	肝機能異常	3 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]/ 併用	肝機能異常	31 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]/ 併用	AST 増加	66 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
		ALT 増加	66 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/7[redacted]/ 併用	腹水	55 日目	未回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	女/6[redacted]/ 併用	肝機能異常	14 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり

表 2.7.4.2－27　肝臓 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

試験番号 被験者番号 投与群	性別／ 年齢／ リルゾール 併用	PT	発現日 a)	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]/ 併用	総ビリルビン増加	2 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	男/4[redacted]/ 併用	LFT 異常	2 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	女/6[redacted]/ 併用	薬物性肝障害	114 日目	回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；LFT＝ 肝機能検査；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ．
a) 治験薬投与開始日からの日数
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Listing 2，3，7.

治験薬と関連ありと判断された肝臓 TEAE は経口エダラボン群全体に 2 名，静注エダラボン群に 5 名，静注プラセボ群に 7 名，計 14 名に発現した（すべて非重篤）．経口エダラボン群全体で治験薬と関連があると判断された肝臓 TEAE 2 件の内訳は，軽度の肝機能異常が 1 名，中等度の AST 増加が 1 名であった．いずれの被験者でも治験薬の投与は継続され，AST 増加の 1 名は回復し，肝機能異常の 1 名は未回復であった．

治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された肝臓 TEAE として経口エダラボン群全体の 1 名に薬物性肝障害が発現した．本事象は軽度，非重篤であり，リルゾールの併用と関連がありと判断された．本被験者を以下に要約した．

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，日本人，経口エダラボン，薬物性肝障害）：5[redacted]歳男性．2 型糖尿病及び高血圧の既往歴があり，リルゾールの併用は治験薬投与開始の約 1 ケ月前から開始した．経口エダラボンの投与を開始し，1 日目のベースラインの LFT 値は，AST[redacted] U/L（基準値：5～34），ALT[redacted] U/L（基準値：0～55），ALP[redacted] U/L（基準値：40～150）及び総ビリルビン[redacted] mg/dL（基準値：0～1.2）であった．いずれもスクリーニング時の LFT 値と比較して増加していた．8 日目（第 1 クール）に，薬物性肝機能障害（軽度，非重篤）が発現した．8 日目の LFT 値は，AST[redacted] U/L，ALT[redacted] U/L，ALP[redacted] U/L，及び総ビリルビン[redacted] mg/dL であった．被験者の 4 週目の来院時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，29 日目）には，LFT 値が AST[redacted] U/L，ALT[redacted] U/L，ALP[redacted] U/L，総ビリルビン[redacted] mg/dL に悪化し，29 日目にリルゾールが中止された．治験薬に対する措置はとられず，本事象は 57 日目（第 3 クール開始時，リルゾール中止から 4 週間後）に回復した．12 週目の来院時（85 日目）の LFT 値は，基準値内に戻った（AST[redacted] U/L，ALT[redacted] U/L，ALP[redacted] U/L，総ビリルビン

[redacted] mg/dL）．治験責任医師は本事象を治験薬と関連なし，リルゾールと関連ありと判断した．本被験者は試験を継続し，6 クールの治験薬を投与された．

経口エダラボン群全体における肝臓 TEAE の種類及び頻度は，静注エダラボン群とおおむね同等であり，経口エダラボンに安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．LFT 異常については，2.7.4.3.1.1 で考察する．

2.7.4.2.1.2.11.3　腎臓 TEAE

安全性評価集団において，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した急性腎不全 SMQ 及び慢性腎臓病 SMQ に基づき，腎臓 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

いずれの投与群でも腎臓 TEAE は報告されなかった（5.3.5.3－4 Table 4.26，5.3.5.3－4 Listing 8）．腎機能検査異常については，2.7.4.3.1.2 で考察する．

2.7.4.2.1.2.11.4　アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述したアナフィラキシー反応 SMQ，過敏症 PT，薬物過敏症 PT に基づき，アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

いずれの投与群でもアナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE は報告されなかった（5.3.5.3－4 Table 4.28，5.3.5.3－4 Listing 10）．

2.7.4.2.1.2.11.5　呼吸器 TEAE

安全性評価集団において，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した呼吸器，胸郭および縦隔障害 SOC に基づき，ALS の通常の進行を除く呼吸器 TEAE を主に評価し，ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE について感度分析を行った．

安全性評価集団における呼吸器 TEAE の概要を表 2.7.4.2－28 に，SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.2－29 に示した．経口エダラボン群全体における呼吸器 TEAE の発現割合は 9.7%（18/185 名）であり，静注エダラボン群では 10.9%（20/184 名），静注プラセボ群では 11.4%（21/184 名）であった．

表 2.7.4.2－28　呼吸器 TEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	18 (9.7)	22	20 (10.9)	23	21 (11.4)	25
ADR	0 (0)	0	1 (0.5)	1	0 (0)	0
重度の TEAE	3 (1.6)	3	7 (3.8)	7	6 (3.3)	6
TESAE	3 (1.6)	3	11 (6.0)	12	12 (6.5)	13
投与中止に至った TEAE	1 (0.5)	1	3 (1.6)	3	5 (2.7)	5
死亡に至った TEAE	1 (0.5)	1	4 (2.2)	4	2 (1.1)	2

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；ADR＝ 副作用；TESAE＝ 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.4，4.6，4.7.1，4.9.1，4.10，4.29，Listing 11.

表 2.7.4.2－28 に示したとおり，呼吸器 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 3 つの投与群間で同程度であり，重度の TEAE，TESAE，死亡に至った TEAE，及び投与中止に至った TEAE の発現割合は，いずれも経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して低かった.

経口エダラボン群全体において，PT 別で最も頻度の高い呼吸器 TEAE（ALS の通常の進行を除く）は，咳嗽であった（経口エダラボン群全体 2.7%，静注エダラボン群 1.1%，静注プラセボ群 1.6%）. この他には経口エダラボン群全体で 2%を超えた頻度で発現した呼吸器 TEAE は認められなかった. また，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより経口エダラボン群全体で呼吸器 PT の発現割合が 2%以上の差をもって高かった TEAE は認められなかった. 静注エダラボン群で最も発現割合の高かった呼吸器 TEAE は呼吸障害（4.3%）であり，経口エダラボン群全体では報告されなかった（表 2.7.4.2－29）.

表 2.7.4.2－29　呼吸器 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
	経口エダラボン全体 105 mg	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)
TEAE	18 (9.7)	20 (10.9)	21 (11.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	18 (9.7)	20 (10.9)	21 (11.4)
咳嗽	5 (2.7)	2 (1.1)	3 (1.6)
鼻閉	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0)
気管支分泌物貯留	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (1.1)
呼吸不全	1 (0.5)	2 (1.1)	5 (2.7)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)
鼻中隔弯曲	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
鼻甲介肥大	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
胸水	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
胸膜炎	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
湿性咳嗽	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
咽喉刺激感	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
上気道咳症候群	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	8 (4.3)	2 (1.1)
痰貯留	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.5)
誤嚥	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
低酸素症	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)
喘息	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
喀血	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
口腔咽頭不快感	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
喀痰増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.29.

静注エダラボン群 1 名の呼吸器 TEAE が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（軽度の低酸素症で，166 日目に発現，418 日目に回復し，治験薬に対する措置はなし）（5.3.5.3－4 Listing 11）.

経口エダラボン群全体では，呼吸器 TEAE のほとんどが軽度／中等度であり，3 名が重度の呼吸器 TEAE（胸水，気管支分泌物貯留，呼吸不全）を発現したが，いずれも治験薬との関連はないと判断された．呼吸器 TEAE は，18 名中 10 名において回復又は軽快した．経口エダラボン群全体で呼吸器 TEAE が発現した被験者 18 名のうち，1 名で治験薬投与後の%FVC が 50%未満となった．本被験者（被験者番号[redacted]）の%FVC はベースライン時に 73%であったが第 3 クールの投与後の 85 日目には 41%に低下し，ALSFRS-R スコアの低下，体重減少，唾液増加，嚥下障害を伴った．本被験者は 106 日目（第 4 クール）に急性低酸素血症性呼吸不全により死亡した．本被験者については，他の重篤な呼吸器 TEAE とともに，本項で更に考察する．

投与中止に至った呼吸器 TEAE は 9 名に発現し，内訳は経口エダラボン群全体が 1 名（気管支分泌物貯留が 1 件），静注エダラボン群が 3 名（呼吸不全が 2 件，呼吸障害が 1 件），静注プラセボ群が 5 名（呼吸不全が 4 件，呼吸障害が 1 件）であった．投与中止に至った呼吸器 TEAE はいずれも，治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.3－4 Listing 11）．経口エダラボン群全体の 1 名（被験者番号[redacted]）は，肺炎及び急性低酸素血症性の呼吸不全による入院後に，治験薬の投与を中止し，132 日目に ALS に関連する肺機能の低下を伴う肺炎の進行により最終的に死亡した．本被験者の簡潔な要約を 2.7.4.2.1.2.8.2 に記載し，経口エダラボン群全体及び静注エダラボン群で投与中止に至った呼吸器 TEAE の一覧を表 2.7.4.2－30 に示した．

表 2.7.4.2－30　エダラボン群における投与中止に至った呼吸器 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

臨床試験 被験者番号 投与群 性別/年齢	PT	初回投与日／ 最終投与日	発現日 a)	重症度／ 重篤度／ 転帰	治験薬との 因果関係（報告されている場合，理由）	ベースラインの%FVC，ALS 重症度分類又は ALSFRS-R スコア
MT-1186-A01 試験						
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg 男/6[redacted]	気管支分泌物貯留	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	127 日目	重度／ 非重篤／ 回復	関連なし	%FVC 74%， ALSFRS-R スコア 38
安全性統合解析集団 1						
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg 女/5[redacted]	呼吸不全	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	150 日目	重度／ 重篤／ 死亡	関連なし （原疾患）	%FVC 74.2%， 1 度
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg 男/7[redacted]	呼吸障害	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	130 日目	重度／ 重篤／ 死亡	関連なし （原疾患）	%FVC 70.0%， 2 度
MCI186-18 [redacted] 静注エダラボン 60 mg 男/5[redacted]	呼吸不全	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	112 日目	重度／ 重篤／ 死亡	関連なし （原疾患）	%FVC 60.0%， 3 度

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；%FVC＝ 予想努力性肺活量；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改定版.
a) 治験薬投与開始日からの日数
MedDRA/J version 17.0.
出典：5.3.5.3－4 Listing 2，3，11，5.3.5.3－2 Listing 2.

安全性評価集団における重篤な呼吸器 TEAE の発現割合の一覧を表 2.7.4.2－31 に示した．経口エダラボン群全体における重篤な呼吸器 TEAE の簡潔な一覧を本項の最後に記述した．重篤な呼吸器 TEAE を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2－32 に示した．事象の詳細（TEAE の開始日／終了日及び持続期間を含む）を 5.3.5.3－4 Listing 11 に示した．

経口エダラボン群全体における重篤な呼吸器 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 1.6%（3/185 名）であり，静注エダラボン群では 6.0%（11/184 名），静注プラセボ群では 6.5%（12/184 名）であった（表 2.7.4.2－31）．経口エダラボン群全体の重篤な呼吸器 TEAE の内訳は，胸水，拘束性肺疾患及び呼吸不全であった．7 名に致死的な呼吸器 TEAE が発現し，内訳は経口エダラボン群全体の 1 名（呼吸不全が 1 件），静注エダラボン群の 4 名（呼吸障害及び呼吸不全が各 2 件），静注プラセボ群の 2 名（呼吸不全が 2 件）であった．治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な呼吸器 TEAE は認められなかった（5.3.5.3－4 Listing 11）．

表 2.7.4.2－31　重篤な呼吸器 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験	安全性統合解析集団 1	
	経口エダラボン全体 105 mg	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)
TESAE	9 (4.9)	32 (17.4)	41 (22.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.6)	11 (6.0)	12 (6.5)
呼吸不全	1 (0.5)	2 (1.1)	5 (2.7)
胸水	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	6 (3.3)	2 (1.1)
呼吸困難	0 (0)	3 (1.6)	1 (0.5)
痰貯留	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)
誤嚥	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
喀血	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；TESAE＝治験治療下で発現した重篤な有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.7.1.

ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE の感度分析の結果，経口エダラボン群全体｛17.3%（32/185 名）｝の発現割合が安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群よりも高かった（5.3.5.2－1 Table 14.3.1.2）．しかし，重篤な呼吸器 TEAE｛4.9%（9/185 名）｝（5.3.5.3－4 Table 4.7.2），投与中止に至った呼吸器 TEAE｛1.6%（3/185 名）｝（5.3.5.3－4 Table 4.9.2）及び致死的な呼吸器 TEAE｛1.6%（3/185 名）｝（5.3.5.2－1 Table 14.3.1.14）は，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と同程度であった．ALS の通常の進行を含めた場合，経口エダラボン群全体の呼吸器 TEAE が高かった理由は，ベースラインの%FVC が 80%未満であった被験者の割合が，静注エダラボン群と静注プラセボ群（いずれも 16.3%）と比較して，経口エダラボン群全体（24.9%）で高かったことが考えられる（表 2.7.4.1－14）．これは経口エダラボンの MT-1186-A01 試験では呼吸機能に関する選択基準が静注製剤を用いた MCI-186 試験と異なるためと考えられた（2.7.4.1.1.2.1.1）．

重篤と判断された呼吸器 TEAE の要約（ALS の通常の進行を除く）（経口エダラボン群全体）

経口エダラボン群全体の 3 名に，重篤な呼吸器 TEAE が発現した．このうち 1 名（被験者番号[redacted]）には 106 日目に急性低酸素血症性の呼吸不全｛重篤（死亡），重度｝が発現し，無症候性頻脈性不整脈（非重篤，重度），鎖骨骨折（非重篤，重度），肺炎（非重篤，重度）及び血行動態不安定（非重篤，重度）が併発した．これらのうち，治験薬と関連ありと判断され

た事象はなかった．本被験者の死亡について簡潔な要約を 2.7.4.2.1.2.8.2 に記載した．経口エダラボン群全体で重篤な呼吸器 TEAE を発現した他の 2 名について以下に要約した．

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，日本人，経口エダラボン，胸水）：ベースライン時の ALSFRS-R スコアが 44，%FVC が 110%の 7[redacted] 歳女性．経口エダラボン 105 mg の投与を開始し，24 週目まで，被験者の%FVC の最小値は 102%であった．22 日目（第 1 クールの休薬期間中）に，SpO2 低下（91%～92%）と胸部 X 線像上の胸水貯留により入院した．胸部コンピュータ断層撮影（CT）及び心エコーで，右肺胸水を伴う軽度の肺炎が認められた．心房細動を発現したが，重篤な心不全のシグナルは認められなかった．酸素，抗生物質（アンピシリン，スルバクタム），利尿薬静注，ヘパリン及びエドキサバンによる治療を行った．発現から 15 日後の 37 日目に胸水は回復し，被験者は退院した．治験薬に対する措置はとられなかった．治験責任医師は，本事象は治験薬とは関連がなく，上気道感染に伴う心不全及び心房細動に起因すると判断した．
- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，経口エダラボン，拘束性肺疾患）：ベースライン時の ALSFRS-R スコアが 41，%FVC が 124%の 6[redacted] 歳女性．経口エダラボン 105 mg の投与を開始し，24 週目まで，被験者の%FVC の最小値は 70%であった．89 日目（第 4 クール）に，軽度の拘束性肺疾患が発現した．2 週間後，被験者は胸痛のため医療機関を受診し，救急治療室にて詳細検査のため 2 日間入院した．検査結果は正常であり，心臓疾患に関係する痛みではないと判断された．ALS に続発する拘束性肺疾患と診断され，非侵襲性機械的換気（NIMV）による治療を要した．本事象は，発現から 2 ケ月後の 155 日目に回復した．エダラボンに対する措置はとられなかった．治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと判断した．

表 2.7.4.2－32　重篤な呼吸器 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

臨床試験 被験者番号 投与群	性別／ 年齢	報告者の用語／ PT	ベースラインの%FVC／ALS 重症度分類又は ALSFRS-R スコア	発現日 [a)]	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との因果関係 （報告されている場合，理由）
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	女/7[redacted]	胸水／ 胸水	110／ ALSFRS-R スコア 44	22 日目	回復／ 用量変更せず	重度／ 重篤	関連なし（上気道感染に伴う心不全，心房細動）
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	女/6[redacted]	拘束性肺疾患／ 拘束性肺疾患	124／ ALSFRS-R スコア 41	89 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	急性低酸素血症性の呼吸不全／ 呼吸不全	73／ ALSFRS-R スコア 22	106 日目	死亡／ 該当せず	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]	ALS の悪化（呼吸機能低下）／ 呼吸障害	78.5／ 2 度	85 日目	死亡／ 用量変更せず	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]	ALS の悪化（呼吸不全）／ 呼吸不全	74.2／ 1 度	150 日目	死亡／ 投与中止	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]	ALS の悪化（呼吸障害）／ 呼吸障害	70.0／ 2 度	130 日目	死亡／ 投与中止	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）

表 2.7.4.2－32　重篤な呼吸器 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

臨床試験 被験者番号 投与群	性別／ 年齢	報告者の用語／ PT	ベースラインの%FVC／ALS 重症度分類又は ALSFRS-R スコア	発現日 a)	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との因果関係 （報告されている場合，理由）
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]	ALS の悪化（呼吸機能低下）／ 呼吸障害	73.5／ 2 度	161 日目	未回復／ 用量変更せず	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]	ALS の悪化（呼吸機能低下）／ 呼吸障害	73.7／ 2 度	78 日目	未回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]	ALS の悪化（喀痰喀出困難）／ 痰貯留	76.9／ 2 度	66 日目	未回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患）
		ALS の悪化（呼吸困難）／ 呼吸困難		107 日目	未回復／ 用量変更せず	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]	ALS の悪化（呼吸困難）／ 呼吸困難	77.1／ 2 度	161 日目	回復／ 用量変更せず	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-18 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/6[redacted]	呼吸困難感／ 呼吸困難	76.3／ 3 度	31 日目	未回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患，その他）

表 2.7.4.2－32　重篤な呼吸器 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

臨床試験 被験者番号 投与群	性別／ 年齢	報告者の用語／ PT	ベースラインの%FVC ／ALS 重症度分類又は ALSFRS-R スコア	発現日 a)	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との因果関係 （報告されている場合，理由）
MCI186-18 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]	ALS の悪化（呼吸不全）／ 呼吸不全	60.0／ 3 度	112 日目	死亡／ 投与中止	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-19 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/4[redacted]	呼吸機能低下／ 呼吸障害	81.5／ 1 度	144 日目	未回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-19 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/5[redacted]	呼吸機能低下／ 呼吸障害	86.8／ 2 度	85 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	女/6[redacted]	ALS の悪化（呼吸不全）／ 呼吸不全	88.1／ 2 度	86 日目	未回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	ALS の悪化（呼吸不全）／ 呼吸不全	72.8／ 2 度	114 日目	死亡／ 投与中止	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	女/6[redacted]	ALS の悪化（呼吸不全）／ 呼吸不全	71.4／ 2 度	106 日目	未回復／ 投与中止	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	誤嚥性肺炎／ 誤嚥性肺炎	86.9／ 1 度	74 日目	未回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患）
		ALS の悪化（呼吸不全）／ 呼吸不全		76 日目	死亡／ 投与中止	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）

表 2.7.4.2－32　重篤な呼吸器 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団（続き）

臨床試験 被験者番号 投与群	性別／ 年齢	報告者の用語／ PT	ベースラインの%FVC ／ALS 重症度分類又は ALSFRS-R スコア	発現日 a)	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との因果関係 （報告されている場合，理由）
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	血痰／ 喀血	143.4／ 2 度	154 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 重篤	関連なし（その他）
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/7[redacted]	ALS の悪化（呼吸不全） ／ 呼吸不全	93.8／ 2 度	87 日目	未回復／ 投与中止	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-16 [redacted] 静注プラセボ	男/7[redacted]	誤嚥／ 誤嚥	81.9／ 2 度	137 日目	回復／ 用量変更せず	重度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	女/6[redacted]	呼吸機能低下／ 呼吸障害	82.0／ 2 度	169 日目	未回復／ 該当せず	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	男/6[redacted]	呼吸機能低下／ 呼吸障害	81.1／ 2 度	166 日目	未回復／ 投与中止	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	女/5[redacted]	呼吸困難／ 呼吸困難	102.5／ 2 度	154 日目	未回復／ 該当せず	中等度／ 重篤	関連なし（原疾患）
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	男/5[redacted]	誤嚥性肺炎／ 誤嚥性肺炎	102.2／ 1 度	100 日目	回復／ 該当せず	重度／ 重篤	関連なし（嚥下障害，原疾患）
MCI186-19 [redacted] 静注プラセボ	女/6[redacted]	誤嚥性肺炎／ 誤嚥性肺炎	84.1／ 2 度	110 日目	回復／ 用量変更せず	中等度／ 重篤	関連なし（嚥下障害，原疾患）

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；%FVC＝ 予想努力性肺活量；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改定版.
a) 治験薬投与開始日からの日数
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－4 Listing 11，5.3.5.3－2 Listing 2.

2.7.4.2.1.2.12　ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書の「重要な特定されたリスク」,「重要な潜在的リスク」

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー,「重要な潜在的リスク」である神経線維変性に関連する事象について，経口エダラボン群の日本人集団を中心に検討した．検索には，表 2.7.4.1－7 に示した SMQ，HLT 又は PT を用いた．

2.7.4.2.1.2.12.1　腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した急性腎不全 SMQ（狭域及び広域），腎障害 PT，ネフローゼ症候群 PT に基づき，腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

経口エダラボン群全体における腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE の発現はなく，静注エダラボン群では 0.5%（1/184 名），静注プラセボ群では 1.1%（2/184 名）であった（表 2.7.4.2－33）．

以上より，腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）において，経口エダラボン群全体及び日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.2－33　腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)
腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)
腎および尿路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
蛋白尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
臨床検査	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
BUN 増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
尿中蛋白陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；BUN＝ 血中尿素窒素．
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－6 Table 4.2.1

2.7.4.2.1.2.12.2　肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ（狭域），肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ（狭域），非感染性肝炎 SMQ（狭域），肝臓関連臨床検査，徴候および症状 SMQ（狭域）に基づき，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

経口エダラボン群全体における肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合は 3.8%（7/185 名）であり，経口エダラボン群の日本人集団では 4.6%（3/65 名），静注エダラボン群では 4.3%（8/184 名），静注プラセボ群では 5.4%（10/184 名）であった．安全性評価集団における肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.2－34 に示した．

表 2.7.4.2－34 に示したとおり，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合は低く，投与群間で差は認められなかった．経口エダラボン群の日本人集団と経口エダラボン群全体の比較においても，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合に差は認められなかった．

経口エダラボン群の日本人集団における肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の一覧を表 2.7.4.2－35 に示した．経口エダラボン群の日本人集団で報告された肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE 3 名のうち，治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された TEAE は肝機能異常の 1 名のみであった．また，いずれの TEAE も非重篤であった．

以上より，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）において，経口エダラボン群全体及び日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.2－34　肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)
肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE	7 (3.8)	3 (4.6)	8 (4.3)	10 (5.4)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
腹水	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	2 (1.1)	2 (3.1)	5 (2.7)	6 (3.3)
肝機能異常	1 (0.5)	1 (1.5)	2 (1.1)	5 (2.7)
薬物性肝障害	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	1 (0.5)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
肝障害	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
臨床検査	5 (2.7)	1 (1.5)	3 (1.6)	3 (1.6)
AST 増加	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
LFT 上昇	1 (0.5)	1 (1.5)	1 (0.5)	0 (0)
AST 増加	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
肝酵素上昇	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
LFT 異常	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
GGT 増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
総ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；LFT＝ 肝機能検査；AST＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－6 Table 4.3.1.

表 2.7.4.2－35　経口エダラボン群の日本人集団における肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別／ 年齢／ リルゾール 併用	PT	発現日 a)	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験						
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/5[redacted]/ 併用	薬物性肝障害	8 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/5[redacted] 併用	肝機能異常	29 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	女/5[redacted]/ 併用	LFT 上昇	8 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；LFT＝ 肝機能検査.
MedDRA/J version 23.0.
a) 治験薬投与開始日からの日数
出典：5.3.5.3－4 Listing 2，3，7.

2.7.4.2.1.2.12.3　血小板減少・顆粒球減少

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した造血障害による血小板減少症 SMQ（狭域及び広域），出血 SMQ（狭域及び広域），造血障害による白血球減少症 SMQ（狭域及び広域）に基づき，血小板減少・顆粒球減少 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

経口エダラボン群全体における血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合は 5.4%（10/185 名）であり，経口エダラボン群の日本人集団では 4.6%（3/65 名），静注エダラボン群では 16.8%（31/184 名），静注プラセボ群では 14.1%（26/184 名）であった．安全性評価集団における血小板減少・顆粒球減少 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.2－36 に示した.

表 2.7.4.2－36 に示したとおり，血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合は，静注エダラボン群，静注プラセボ群間で差はなく，経口エダラボン群全体では低かった．経口エダラボン群の日本人集団と経口エダラボン群全体の比較においては，血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合に差は認められなかった．血小板減少・顆粒球減少 TEAE のうち，いずれの群でも，最も多く報告された SOC は「傷害，中毒および処置合併症」であった.

経口エダラボン群の日本人集団における血小板減少・顆粒球減少 TEAE の一覧を表 2.7.4.2－37 に示した．経口エダラボン群の日本人集団で報告された血小板減少・顆粒球減少 TEAE は，いずれも治験責任医師により非重篤，治験薬と関連なしと評価された.

以上より，血小板減少・顆粒球減少において，経口エダラボン群全体及び日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった.

表 2.7.4.2－36　血小板減少・顆粒球減少 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)
血小板減少・顆粒球減少 TEAE	10 (5.4)	3 (4.6)	31 (16.8)	26 (14.1)
先天性血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球減少症	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)
血腫	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
喀血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
腹腔内血腫	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
痔出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
下部消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	3 (1.6)
紫斑	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
皮下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血尿	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	4 (2.2)
白血球数減少	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)
尿中血陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
傷害，中毒および処置合併症	7 (3.8)	3 (4.6)	27 (14.7)	18 (9.8)
挫傷	6 (3.2)	3 (4.6)	27 (14.7)	16 (8.7)
骨挫傷	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
硬膜下血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
眼挫傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－6 Table 4.4.1.

表 2.7.4.2－37　経口エダラボン群の日本人集団における血小板減少・顆粒球減少 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別／年齢	PT	発現日 a)	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験						
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	挫傷	27 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	女/5[redacted]	挫傷	12 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	挫傷	148 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
a) 治験薬投与開始日からの日数
出典：5.3.5.3－4 Listing 2，4.

2.7.4.2.1.2.12.4　播種性血管内凝固症候群（DIC）

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した播種性血管内凝固 PT に基づき，播種性血管内凝固症候群 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

いずれの投与群でも播種性血管内凝固症候群 TEAE は報告されなかった（5.3.5.3—6 Table 4.5.1，4.5.2，4.5.3，4.5.4）.

2.7.4.2.1.2.12.5　急性肺障害

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した間質性肺疾患 SMQ（狭域及び広域）に基づき，急性肺障害 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

経口エダラボン群全体における急性肺障害 TEAE の発現割合は 0.5%（1/185 名）であり，静注エダラボン群，静注プラセボ群では報告されなかった．安全性評価集団における急性肺障害 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.2－38 に示した.

表 2.7.4.2－38 に示したとおり，経口エダラボン群の日本人集団では，急性肺障害 TEAE は報告されなかった．経口エダラボン群全体で報告された急性肺障害 TEAE は，拘束性肺疾患 1 件であり，2.7.4.2.1.2.11.5 呼吸器 TEAE の「重篤と判断された呼吸器 TEAE の要約（ALS の通常の進行を除く）（経口エダラボン群全体）」に詳述されているとおり（MT-1186-A01 試験 被験者番号 [redacted]），ALS に伴って発症する拘束性肺疾患と診断され，治験責任医師は，本

事象を治験薬と関連なしと判断した.

以上より，急性肺障害において，経口エダラボン群全体及び日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった.

表 2.7.4.2－38　急性肺障害 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

SOC PT	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1	
	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)
急性肺障害 TEAE	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－6 Table 4.6.1.

2.7.4.2.1.2.12.6　横紋筋融解症

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した横紋筋融解症／ミオパチーSMQ（狭域）に基づき，横紋筋融解症 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

いずれの投与群でも横紋筋融解症 TEAE は報告されなかった（5.3.5.3—6 Table 4.7.1，4.7.2，4.7.3，4.7.4）.

2.7.4.2.1.2.12.7　ショック・アナフィラキシー

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述したアナフィラキシー反応 SMQ（狭域）及び過敏症 PT，薬物過敏症 PT に基づき，ショック・アナフィラキシーTEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

いずれの投与群でもショック・アナフィラキシーTEAE は報告されなかった（5.3.5.3—6 Table 4.8.1，4.8.2，4.8.3，4.8.4）.

2.7.4.2.1.2.12.8　神経線維変性

安全性評価集団における，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した感覚異常 NEC HLT 及び振動検査 PT，振動検査異常 PT，神経毒性 PT，神経変性 PT，神経変性障害 PT に基づき，神経線維変性 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

経口エダラボン群全体における神経線維変性 TEAE の発現割合は 0.5%（1/185 名）であり，静注エダラボン群では 1.1%（2/184 名），静注プラセボ群では 2.7%（5/184 名）であった．安全

性評価集団における神経線維変性 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.2－39 に示した．

表 2.7.4.2－39 に示したとおり，経口エダラボン群の日本人集団では，神経線維変性 TEAE は報告されなかった．経口エダラボン群全体で報告された神経線維変性 TEAE は，神経痛 1 件であり，治験責任医師により，非重篤，治験薬と関連なしと評価された．

以上より，神経線維変性において，経口エダラボン群全体及び日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.2－39　神経線維変性 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1	
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=184 n (%)	静注プラセボ N=184 n (%)
神経線維変性 TEAE	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	5 (2.7)
神経系障害	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)	5 (2.7)
神経痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ヘルペス後神経痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
肋間神経痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
振動覚低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
感覚障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
味覚障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象．
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－6 Table 4.9.1.

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の TESAE の詳細，投与中止に至った TEAE の一覧は，個々の治験総括報告書に記載した．

2.7.4.3　臨床検査値の評価

安全性評価集団について，2.7.4.1.1.2.3.2 で記述した臨床検査値の解析結果を簡潔に記述した．臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）の記述統計量｛平均値，中央値，標準偏差（以下，SD），最小値及び最大値｝の集計を，投与群別に 5.3.5.3－4 Table 6.1 に示した．臨床的に意味のある異常と考える血液生化学検査及び尿検査異常の特定には FDA の定義（2005）[32] を参照し，臨床的に意味のある異常と考える血液学的検査異常の特定には FDA の定義（1987）[33] を参照した．安全性評価集団について，臨床的に意味のある異常と考える測定値の一覧を 5.3.5.3－4 Table 6.2（血液生化学検査），5.3.5.3－4 Table 6.3（血液学的検査）及び 5.3.5.3－4 Table

6.4（尿検査）に示した.

2.7.4.3.1　血液生化学検査

安全性評価集団における臨床的に意味のある異常と考える血液生化学検査値の発現割合の一覧を表 2.7.4.3－1 に示した. 経口エダラボン群の日本人集団, MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した.

経口エダラボン群全体の血液生化学検査値の全解析及び要約は, シフトテーブル, ベースラインからの変化量及び臨床的に意味のある異常と考える測定値を MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）に記載した.

表 2.7.4.3－1　臨床的に意味のある異常と考える血液生化学検査値の発現割合－安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験				安全性統合解析集団 1				MCI186-19 試験			
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184		静注エダラボン 60 mg N=69		静注プラセボ N=68	
臨床検査	基準 [a]	N' [b]	n (%) [c]	N' [b]	n (%) [c]	N' [b]	n (%) [c]	N' [b]	n (%) [c]	N' [b]	n (%) [c]	N' [b]	n (%) [c]
AST	≥ 3 × ULN	184	0 (0)	65	0 (0)	183	1 (0.5)	184	1 (0.5)	69	1 (1.4)	68	1 (1.5)
ALT	≥ 3 × ULN	184	0 (0)	65	0 (0)	181	1 (0.6)	183	4 (2.2)	68	1 (1.5)	68	3 (4.4)
ALP	> 400 U/L	184	0 (0)	65	0 (0)	181	5 (2.8)	181	9 (5.0)	68	2 (2.9)	67	4 (6.0)
GGT	> 3 × ULN	65	2 (3.1)	64	2 (3.1)	177	4 (2.3)	179	6 (3.4)	66	0 (0)	65	2 (3.1)
LDH	≥ 3 × ULN	184	0 (0)	65	0 (0)	184	1 (0.5)	184	0 (0)	69	0 (0)	68	0 (0)
総ビリルビン	> 2.0 mg/dL	182	1 (0.5)	64	1 (1.6)	182	4 (2.2)	183	3 (1.6)	69	1 (1.4)	67	1 (1.5)
BUN	≥ 30 mg/dL	183	1 (0.5)	65	0 (0)	184	3 (1.6)	184	0 (0)	69	1 (1.4)	68	0 (0)
クレアチニン	≥ 2.0 mg/dL	184	0 (0)	65	0 (0)	184	0 (0)	184	0 (0)	69	0 (0)	68	0 (0)
総コレステロール	> 300 mg/dL	180	1 (0.6)	64	1 (1.6)	183	0 (0)	183	4 (2.2)	68	0 (0)	67	2 (3.0)
トリグリセリド	> 300 mg/dL	179	17 (9.5)	62	14 (22.6)	171	28 (16.4)	171	24 (14.0)	64	14 (21.9)	65	9 (13.8)
尿酸	> 10.0 mg/dL (男) > 8.0 mg/dL (女)	184	0 (0)	65	0 (0)	184	0 (0)	184	1 (0.5)	69	0 (0)	68	1 (1.5)
CK	≥ 3 × ULN	164	16 (9.8)	62	8 (12.9)	176	3 (1.7)	176	10 (5.7)	66	1 (1.5)	66	5 (7.6)
クロール（低値）	≤ 90 mEq/L	184	1 (0.5)	65	0 (0)	184	0 (0)	183	2 (1.1)	69	0 (0)	68	2 (2.9)
クロール（高値）	≥ 118 mEq/L	184	0 (0)	65	0 (0)	184	0 (0)	184	0 (0)	69	0 (0)	68	0 (0)
カリウム（低値）	< 3.0 mmol/L	184	0 (0)	65	0 (0)	184	0 (0)	184	1 (0.5)	69	0 (0)	68	0 (0)
カリウム（高値）	> 5.5 mmol/L	184	2 (1.1)	65	0 (0)	184	3 (1.6)	183	9 (4.9)	69	2 (2.9)	68	2 (2.9)
ナトリウム（低値）	< 130 mmol/L	183	5 (2.7)	64	4 (6.3)	184	0 (0)	184	4 (2.2)	69	0 (0)	68	2 (2.9)
ナトリウム（高値）	≥ 150 mmol/L	184	0 (0)	65	0 (0)	184	0 (0)	184	0 (0)	69	0 (0)	68	0 (0)
カルシウム（低値）	< 7.0 mg/dL	184	0 (0)	65	0 (0)	184	0 (0)	184	0 (0)	69	0 (0)	68	0 (0)
カルシウム（高値）	≥ 12 mg/dL	184	0 (0)	65	0 (0)	184	0 (0)	184	0 (0)	69	0 (0)	68	0 (0)

略語：AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP＝ アルカリフォスファターゼ；GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ；LDH＝ 乳酸脱水素酵素；BUN＝ 血中尿素窒素；CK＝ クレアチンキナーゼ；ULN＝ 基準値上限；FDA＝ 米国食品医薬品局；PCSV＝ 臨床的に意味の

ある異常と考える値；LFT＝ 肝機能検査.
a)　FDA が定義する血液生化学検査基準（2005 年 2 月）[32].
b)　N'＝ ベースライン時及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.
c)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.
LFT の基準値：ALT 5～45 U/L，AST 10～40 U/L，ALP 100～325 U/L，総ビリルビン 0.2～1.2 mg/dL
出典：5.3.5.3－6 Table 5.2.

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

血液生化学検査値について，経口エダラボンで臨床的に意味のある安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．経口エダラボン群全体では，臨床的に意味のある異常と考える AST 又は ALT 異常はなかった．総ビリルビンについて，臨床的に意味のある異常の発現割合は，経口エダラボン群全体が最も低かった．臨床的に意味のある異常と考える総ビリルビン異常の発現割合は，静注エダラボン群が静注プラセボ群よりわずかに高かったものの（2.2% vs 1.6%），AST 及び ALT 異常の発現割合は静注エダラボン群が静注プラセボ群より同等又は低かった（AST：0.5% vs 0.5%，ALT：0.6% vs 2.2%）．クレアチニンでは，いずれの投与群でも臨床的に意味のある異常はなかった．BUN では，臨床的に意味のある異常の発現割合は，経口エダラボン群全体での発現割合は 0.5%であり，静注プラセボ群と静注エダラボン群は 1.6%と 0%であった．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

臨床的に意味のある異常に関し，経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団で大きな違いはなかった．経口エダラボン群日本人集団を安全性統合解析集団 1 の静注エダラボン群及び静注プラセボ群と比較しても特に大きな違いはなかった．経口エダラボン群日本人集団でトリグリセリドの臨床的に意味のある異常が多かったが，MCI186-19 試験の静注エダラボン群とは同程度であった．CK の臨床的に意味のある異常値の発現割合が経口エダラボン群全体で 9.8%，経口エダラボン群日本人集団で 12.9%であったが，MCI186-19 試験の静注プラセボ群でも 7.6%認められており，CK は筋肉が障害を受けると増加することが知られており，ALS の通常の進行によるものと考えられた．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

臨床的に意味のある異常に関し，経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群との比較において，大きな違いはないと考えた．

以上より，血液生化学検査において，経口エダラボン群全体及び日本人集団に安全性上の懸念はないと考えた．

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP の「重要な特定されたリスク」である LFT 異常及び腎機能検査異常について，以下で更に考察する．

2.7.4.3.1.1　LFT 異常

安全性評価集団の各投与群における，臨床的に意味のある LFT 異常の発現割合の一覧を表 2.7.4.3－2 に示した．

表 2.7.4.3－2　臨床的に意味のある LFT 異常の発現割合－安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1			
		経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184	
臨床検査	基準	N' [a)]	n (%)[b)]	N' [a)]	n (%)[b)]	N' [a)]	n (%)[b)]
AST	≥ 3×ULN	184	0 (0)	183	1 (0.5)	184	1 (0.5)
ALT	≥ 3×ULN	184	0 (0)	181	1 (0.6)	183	4 (2.2)
ALP	> 400 U/L	184	0 (0)	181	5 (2.8)	181	9 (5.0)
総ビリルビン	> 2.0 mg/dL	182	1 (0.5)	182	4 (2.2)	183	3 (1.6)

略語：LFT = 肝機能検査；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP = アルカリフォスファターゼ；ULN = 基準値上限；PCSV = 臨床的に意味のある異常と考える値.

a)　N' = ベースライン時及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.

b)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.

基準値：ALT 5～45 U/L，AST 10～40 U/L，ALP 100～325 U/L，総ビリルビン 0.2～1.2 mg/dL

出典：5.3.5.3－4 Table 6.2.

3 つの投与群における臨床的に意味のある LFT 異常の発現割合において，経口エダラボン群全体で安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．経口エダラボン群全体では，ALT，AST，ALP が顕著に増加した被験者は認められなかった．経口エダラボン群全体の 1 名に，臨床的に意味のある異常と考える総ビリルビン増加が認められたが，本被験者（被験者番号 [redacted]）は，スクリーニング時に総ビリルビン高値（[redacted] mg/dL）であり，ベースライン時の総ビリルビン値が 2 mg/dL を超えたが（[redacted] mg/dL），24 週までの残りの評価期間を通じてベースライン値を下回っていた．本被験者の ALT，AST 及び ALP はベースライン時に基準値内であり，6 クールを通じて基準値内にあった（5.3.5.3－4 Listing 15）.

臨床的に意味のある LFT 異常が認められた被験者では，Hy's law の基準に該当する被験者は認められなかった（5.3.5.2－1 Table 14.3.5.4.1.1）.

静注エダラボン群の 1 名では，AST，ALT，総ビリルビン及び ALP の臨床的に意味のある異常値が同時に認められたが，本被験者は，既存の合併症として肝硬変に罹患しており，ベースライン時に LFT 異常が認められ，6 クールを通じて高値であったが，第 2 クール及び第 3 クールの数回の ALP 高値を除き，ベースライン値を超える増加は認められなかった．その他の 1 名（静注プラセボ群）では，ALT 及び総ビリルビンの臨床的に意味のある異常値が同時に認められたが，ALP は正常であり，AST も増加したが ULN の 3 倍未満であった.

2.7.4.3.1.2　腎機能検査異常

安全性評価集団における，臨床的に意味のある腎機能異常の発現割合の一覧を表 2.7.4.3－3 に示した．

表 2.7.4.3－3　臨床的に意味のある腎機能検査異常の発現割合－安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1			
		経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184	
臨床検査	基準	N' [a]	n (%)[b]	N' [a]	n (%)[b]	N' [a]	n (%)[b]
BUN	≥ 30 mg/dL	183	1 (0.5)	184	3 (1.6)	184	0 (0)
クレアチニン	≥ 2 mg/dL	184	0 (0)	184	0 (0)	184	0 (0)

略語：BUN = 血中尿素窒素；PCSV=臨床的に意味のある異常と考える値.
a)　N' = ベースライン時及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.
b)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.
出典：5.3.5.3－4 Table 6.2

表 2.7.4.3－3 に示したとおり，経口エダラボン群全体の 1 名に，臨床的に意味のある異常値として BUN 増加が認められた．しかし，本被験者の BUN はスクリーニング時に顕著に増加し（35 mg/dL），ベースライン後の最高値（31 mg/dL）は最終投与から 20 日後の 24 週目に認められた．本被験者の BUN 値は，スクリーニング時の BUN 値を超えて増加することはなく，クレアチニン値は本試験への参加期間を通じて基準値内にとどまった．本被験者について以下に要約した．

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，経口エダラボン）：7[redacted] 歳女性．BUN 増加（スクリーニング時：[redacted] mg/dL 及びベースライン時：[redacted] mg/dL，基準値：10～20）を伴い，エダラボンを 6 クール投与した．第 6 クールの投与完了後，被験者は試験を中止した（被験者による投与中止）．被験者のクレアチニン値は基準値内であった（スクリーニング時：[redacted] mg/dL 及びベースライン時：[redacted] mg/dL，基準値 0.55～1.02）．本被験者の BUN は，初回クール後も基準値を上回ったままであり（4 週目時に[redacted] mg/dL），その後，治験薬の投与を継続しながら，第 4 クールの開始時には基準値内に低下した（12 週時に[redacted] mg/dL）．治験薬の最終投与日は，150 日目であった．本被験者の最終投与｛24 週時（投与終了時来院）｝の 20 日後，BUN が増加した｛[redacted] mg/dL（臨床的に意味あり）｝．クレアチニンは基準値内（[redacted] mg/dL）であった．本被験者は，第 2 クール（37 日目）の期間中に発現し，第 3 クール（58 日目）の期間中に消失した軽度の尿路感染を除き，試験中に TEAE を発現しなかった（5.3.5.3－4 Listing 1，5.3.5.3－4 Listing 2，5.3.5.3－4 Listing 4，5.3.5.2－1 Listing 16.2.12.1.3，16.2.12.2.4）．

2.7.4.3.2　血液学的検査

安全性評価集団における臨床的に意味のある異常と考える血液学的検査値の発現割合の一覧を表 2.7.4.3－4 に示した．経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．経口エダラボン群全体の血液学的検査値の全解析及び要約は，シフトテーブル，ベースラインからの変化量及び臨床的に意味のある異常と考える値を MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）に記載した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

経口エダラボンで臨床的に意味のある安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボンで臨床的に意味のある安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

経口エダラボンで臨床的に意味のある安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP の「重要な特定されたリスク」である血小板減少について，以下に更に記載する．

血小板減少の臨床的に意味のある異常値で，静注プラセボ群と比較して 2%以上の差をもって高い発現割合は，静注エダラボン群に認められ（2.7% vs 0%），経口エダラボン群全体では高い頻度では認められなかった（0.5%）（表 2.7.4.3－4）．血小板数（LLN 以上，100,000/mm^3 超～LLN 未満，100,000/mm^3 以下）のシフトテーブルを表 2.7.4.3－5 に示した．

表 2.7.4.3－4　臨床的に意味のある異常と考える血液学的検査値の発現割合－安全性評価集団

臨床検査	基準 a)	MT-1186-A01 試験				安全性統合解析集団 1				MCI186-19 試験			
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184		静注エダラボン 60 mg N=69		静注プラセボ N=68	
		N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)
ヘマトクリット	≤ 37%かつベースラインから≥ 3 パーセントポイントの減少（男） ≤ 32%かつベースラインから≥ 3 パーセントポイントの減少（女）	184	0 (0)	65	0 (0)	184	39 (21.2)	184	41 (22.3)	69	13 (18.8)	68	11 (16.2)
ヘモグロビン	≤ 11.5 g/dL（男） ≤ 9.5 g/dL（女）	184	1 (0.5)	65	1 (1.5)	183	11 (6.0)	182	10 (5.5)	68	4 (5.9)	68	2 (2.9)
WBC（低値）	≤ 2,800/mm^3	183	0 (0)	65	0 (0)	183	7 (3.8)	184	9 (4.9)	68	4 (5.9)	68	1 (1.5)
WBC（高値）	≥ 16,000/mm^3	184	0 (0)	65	0 (0)	184	1 (0.5)	184	0 (0)	69	0 (0)	68	0 (0)
血小板数（低値）	≤ 100,000/mm^3	184	1 (0.5)	65	1 (1.5)	182	5 (2.7)	184	0 (0)	69	1 (1.4)	68	0 (0)
血小板数（高値）	≥ 700,000/mm^3	184	0 (0)	65	0 (0)	183	0 (0)	184	0 (0)	69	0 (0)	68	0 (0)

略語：WBC＝ 白血球；FDA＝ 米国食品医薬品局；PCSV＝ 臨床的に意味のある異常と考える値.

a)　FDA が定義する臨床血液学的基準（1987 年 2 月）[33].

b)　N'＝ ベースライン時が基準値内及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.

c)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.

出典：5.3.5.3－6 Table 5.3.

表 2.7.4.3－5　血液学的検査における血小板数のシフトテーブル（LLN 以上，100,000/mm^3 超～LLN 未満，100,000/mm^3 以下）－安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験			安全性統合解析集団 1					
	経口エダラボン全体 105 mg ベースライン血小板数			静注エダラボン 60 mg ベースライン血小板数			静注プラセボ ベースライン血小板数		
ベースラインから 24 週目までの投与後の最低血小板数	LLN 以上 (N=178) n (%)	100,000/mm^3 超～LLN 未満 (N=7) n (%)	≤ 100,000/mm^3 (N=0) n (%)	LLN 以上 (N=177) n (%)	100,000/mm^3 超～LLN 未満 (N=5) n (%)	≤ 100,000/mm^3 (N=1) n (%)	LLN 以上 (N=184) n (%)	100,000/mm^3 超～LLN 未満 (N=0) n (%)	≤ 100,000/mm^3 (N=0) n (%)
LLN 以上	176 (98.9)	1 (14.3)	－	165 (93.2)	1 (20.0)	0 (0)	172 (93.5)	－	－
100,000/mm^3 超～LLN 未満	1 (0.6)	5 (71.4)	－	10 (5.6)	1 (20.0)	0 (0)	12 (6.5)	－	－
100,000/mm^3 以下	0 (0)	1 (14.3)	－	2 (1.1)	3 (60.0)	1 (100)	0 (0)	－	－

略語：LLN = 基準値下限.
出典：5.3.5.3－4 Table 6.5

経口エダラボン群全体の 1 名で，ベースライン後に血小板数が 100,000/mm^3 以下となったが，本被験者はベースライン時に LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）であった．5 名でベースライン後に血小板数が LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）となったが，ベースライン時の値は LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）であった．1 名のみがベースライン時の値が基準値内で投与後の最低血小板数が LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）であった．静注エダラボン群の 6 名でベースライン後の血小板数が 100,000/mm^3 以下であったが，このうち 2 名はベースライン時に基準値内であり，3 名はベースライン時に LLN を下回っており，1 名はベースライン時に 100,000/mm^3 以下であった．血小板数がベースライン後のいずれかの時点で 100,000/mm^3 以下であった被験者についてスパゲッティプロットを用いて 5.3.5.3－4 Figure 3 に示し，一覧を 5.3.5.3-4 Listing 16 に示した．

2.7.4.3.3　尿検査

安全性評価集団における臨床的に意味のある異常と考える尿検査値の発現割合の一覧を表 2.7.4.3－6 に示した．経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．

経口エダラボン群全体の尿検査値の全解析及び要約は，シフトテーブル，ベースラインからの変化量及び臨床的に意味のある異常と考える値を MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）に記載した．

＜経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 1 の比較＞

臨床的に意味のある異常と考える蛋白増加の発現割合では，経口エダラボン群，静注エダラボン群，静注プラセボ群でそれぞれ 3.3%，5.4%，10.3%と，静注プラセボ群が最も高かった．臨床的に意味のある異常と考えるグルコース増加の発現割合は，経口エダラボン群，静注エダラボン群，静注プラセボ群でそれぞれ 3.8%，23.9%，17.4%で，静注エダラボン群が高かった．経口エダラボン群では高い発現割合は認められなかった．

臨床的に意味のある異常と考える尿検査値について，経口エダラボンで安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

＜経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較＞

臨床的に意味のある異常と考える尿検査値（蛋白，グルコース）の発現割合は，経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団でほぼ同程度であり，経口エダラボン群日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

＜経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

臨床的に意味のある異常と考える尿検査値（蛋白，グルコース）の発現割合は，経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較でほぼ同程度又は低値であり，経口エダラボン群全体に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.3－6　臨床的に意味のある異常と考える尿検査値の発現割合－安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験				安全性統合解析集団 1				MCI186-19 試験			
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184		静注エダラボン 60 mg N=69		静注プラセボ N=68	
臨床検査	基準 a)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)
蛋白	≥ 2 単位の増加	182	6 (3.3)	65	3 (4.6)	184	10 (5.4)	184	19 (10.3)	69	3 (4.3)	68	5 (7.4)
グルコース	≥ 2 単位の増加	182	7 (3.8)	65	5 (7.7)	184	44 (23.9)	184	32 (17.4)	69	14 (20.3)	68	13 (19.1)

略語：FDA＝ 米国食品医薬品局；PCSV＝ 臨床的に意味のある異常と考える値.

a)　FDA が定義する血液生化学検査基準（2005 年 2 月）[32)]

b)　N'＝ ベースライン時が基準値内及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.

c)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.

出典：5.3.5.3－6 Table 5.4

2.7.4.3.4　臨床検査の頻度について

[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談[redacted]及びその[redacted]相談を踏まえ，MT-1186-A01 試験の臨床検査は今回提出した 24 週までのデータの範囲では 4 週目，12 週目，24 週目に加えて，投与開始早期に腎機能障害，肝機能障害，血液障害等の発現の有無を確認する必要性について検討するため，日本固有の設定として投与開始 8 日目にも実施した．その結果，以下のとおり投与開始 8 日目の異常値において，肝臓機能検査値，腎機能検査値，血液検査値，CK について基準範囲からの逸脱（異常値）を認めた被験者があり，TEAE と判断された事象の報告はあったが，TESAE の発現はなく，FDA の定義（2.7.4.3）に該当する臨床的に意味のある異常値の発現もなかった．また，投与 8 日目に発現した TEAE は投与が継続されたままでほとんどの事象が回復していることから（表 2.7.4.3－7），4 週目の臨床検査を実施することで患者の安全性は確認できると考えられ，本剤の上市後の投与開始早期の臨床検査の実施は必須とする必要はないと考えた．

2.7.4.3.4.1　肝臓機能検査

肝臓 TEAE は，MT-1186-A01 試験で 7 名 8 件に認められたが（表 2.7.4.2－24），投与 8 日目に TEAE を発現した被験者は 2 名（薬物性肝障害，LFT 上昇）であった．8 日目に認められた肝臓 TEAE は治験薬の投与を中止することなく回復が確認され，重症度はいずれも軽度であり，治験薬と関連なしと判断された．

また，FDA の定義による臨床的に意味のある異常と考える基準に該当する LFT（ALT，AST，ALP，総ビリルビン）の異常値の発現は，総ビリルビンの高値異常が 1 名であったが，本被験者（被験者番号[redacted]）は，スクリーニング時に総ビリルビン高値（[redacted] mg/dL）であり，ベースライン時の総ビリルビン値が 2 mg/dL を超えたが（[redacted] mg/dL），24 週までの残りの評価期間を通じてベースライン値を下回っていた．本被験者の ALT，AST 及び ALP はベースライン時に基準値内であり，6 クールを通じて基準値内にあった．海外の被験者であったため 8 日目の検査は実施されなかった．

LFT（ALT，AST，ALP，LDH，総ビリルビン，GGT）の異常値の有無を確認した結果，投与前に値が基準範囲内であった被験者で 8 日目に初めて異常値が発現した被験者は 8 名であった．個別被験者の数値の推移を以下の表 2.7.4.3－7 に示した．いずれも投与を継続したまま 8 日目の異常値が悪化し続ける傾向はなかった．

2.7.4.3.4.2　腎機能検査

腎臓 TEAE は，MT-1186-A01 試験では認められなかった．

FDA の定義による臨床的に意味のある異常と考える基準に該当する腎機能検査（BUN，クレアチニン）の異常値の発現は，BUN の高値異常が 1 名であったが，本被験者（被験者番号[redacted]）の BUN はスクリーニング時に顕著に高値（[redacted] mg/dL）を示し，ベースライン後の

最高値（[redacted] mg/dL）は最終投与から 20 日後の 24 週目に認められた．本被験者の BUN 値は，スクリーニング時の BUN 値を超えて増加することはなかった（2.7.4.3.1.2）．海外の被験者であるため，8 日目の検査はなかった．

腎機能検査（BUN，クレアチニン）の異常値の有無を確認した結果，投与前に値が基準範囲内であった被験者で 8 日目に初めて異常値が発現した被験者は 2 名であった．TEAE と判断された異常はなかった．個別被験者の数値の推移を以下の表 2.7.4.3－7 に示した．いずれも投与を継続したまま 8 日目の異常値が悪化し続ける傾向はなかった．

2.7.4.3.4.3　血液検査（赤血球，血小板数）及び CK

血液に関連する TEAE は MT-1186-A01 試験では認められなかった．

臨床的に意味のある異常と考える基準に該当する血小板数の異常値の発現は，血小板数の低値異常が 1 名であったが，本被験者（被験者番号 [redacted]）はベースライン時に LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）であり，その後も LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）であったが 24 週目に 100,000/mm^3 以下となった．

血液検査（赤血球，血小板），CK において，投与前に値が基準範囲内であった被験者で 8 日目に初めて異常値が発現した被験者は，血液検査 2 名，CK 1 名であった．TEAE と判断された事象はなかった．個別被験者の数値の推移を以下の表 2.7.4.3－7 に示した．血液検査異常の 2 名はいずれも投与を継続したまま基準範囲に回復した．CK 異常の 1 名は試験期間中，高値が継続したが，これは原疾患に関係する骨格筋の障害によるものと考えられた．

表 2.7.4.3－7　投与 8 日目に臨床検査で異常値を示した被験者一覧

被験者番号	検査項目（基準範囲，単位）	8 日目の検査値	検査値の推移（異常値は下線） ベースライン ― 8 日目 ― 4 週目 ― 12 週目 ― 24 週目
LFT 異常値			
[redacted]	AST（5-34 U/L） ALT（0-55 U/L）	39 61	26 ― 39 ― 70 ― 26 ― 24 42 ― 61 ― 117 ― 43 ― 31
[redacted]	AST（5-34 U/L）	37	20 ― 37 ― 27 ― 35 ― 29
[redacted]	ALT（0-55 U/L） 総ビリルビン（0-1.2 mg/dL）	57 1.24	48 ― 57 ― 52 ― 96 ― 138 0.97 ― 1.24 ― 1.11 ― 0.99 ― 0.75
[redacted]	AST（5-34 U/L） ALT（0-55 U/L）	49 56	未実施 ― 49 ― 31 ― 24 ― 30 未実施 ― 56 ― 30 ― 26 ― 36
[redacted]	ALT（0-55 U/L）	67	49 ― 67 ― 86 ― 49 ― 56
[redacted]	LDH（125-220 U/L）	233	197 ― 233 ― 221 ― 198 ― 249
[redacted]	総ビリルビン（0-1.2 mg/dL）	1.22	0.95 ― 1.22 ― 1.65 ― 1.13 ― 1.14
[redacted]	総ビリルビン（0-1.2 mg/dL）	1.60	0.94 ― 1.60 ― 0.94 ― 1.43 ― 1.50
腎機能検査異常値			
[redacted]	BUN（10-20 mg/dL）	22	14 ― 22 ― 15 ― 22 ― 17
[redacted]	クレアチニン（0.72-1.18 mg/dL）	0.69	0.77 ― 0.69 ― 0.73 ― 0.77 ― 0.83
血液検査異常値			
[redacted]	血小板（15 万-40 万/mm^3）	135,000	183,000 ― 135,000 ― 163,000 ― 174,000 ― 183,000
[redacted]	赤血球（3.8-5.4×10^{12}/L）	3.59	4.07 ― 3.59 ― 3.79 ― 4.03 ― 4.16
CK 異常値			
[redacted]	CK（30-200 U/L）	227	181 ― 227 ― 275 ― 204 ― 454

略語：LFT＝ 肝機能検査；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；LDH＝ 乳酸脱水素酵素；BUN＝ 血中尿素窒素；CK＝ クレアチンキナーゼ．
出典：5.3.5.2－1 Listing 16.2.12.1.1，16.2.12.1.2，16.2.12.1.3，16.2.12.1.4，16.2.12.1.7，16.2.12.2.1，16.2.12.2.2.

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

MT-1186-A01 試験ではバイタルサインを収集したが，安全性統合解析集団 1 である既承認薬の 3 試験ではバイタルサインを収集しなかったため，この評価は統合解析には含めなかった．MT-1186-A01 試験で得られたバイタルサインの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR

（24 週時点の中間報告）を参照のこと．来院別のバイタルサイン及び来院別のベースラインからの変化量の一覧を，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）の 5.3.5.2－1 Table 14.3.6.1.1 に，来院別の起立時のバイタルサイン変化量の一覧を 5.3.5.2－1 Table 14.3.6.2.1 に，臨床的に意味のあるバイタルサインパラメータのシフトテーブルを，5.3.5.2－1 Table 14.3.6.3.1 に示した．

MT-1186-A01 試験では，バイタルサインは安定しており，特筆すべき傾向は認められなかった．

2.7.4.4.2　12 誘導心電図

MT-1186-A01 試験では ECG データを収集したが， MCI-186 試験では ECG データを収集しなかったため，統合解析には含めなかった．12 誘導 ECG 並びに来院別，来院及び地域別のベースラインからの変化量の一覧を，それぞれ MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）の 5.3.5.2－1 Table 14.3.7.1.1 及び 5.3.5.2－1 Table 14.3.7.1.2 に示した．12 誘導 ECG の基準値外の分布を来院別，来院及び地域別に，それぞれ CSR の 5.3.5.2－1 Table 14.3.7.2.1 及び 5.3.5.2－1 Table 14.3.7.2.2 に示した．臨床的に意味のある 12 誘導 ECG データについて，全体並びに来院及び地域別のシフトテーブルを，それぞれ CSR の 5.3.5.2－1 Table 14.3.7.3.1 及び 5.3.5.2－1 Table 14.3.7.3.2 に示した．本試験で得られた ECG データの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）を参照のこと．

MT-1186-A01 試験では，12 誘導 ECG に特筆すべき傾向は認められなかった．心臓障害 SOC の PT 及び臨床検査 SOC の関連する PT を含む心臓 TEAE を，PT 別に MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）の 5.3.5.2－1 Table 14.3.1.2 に示した．本試験の心臓 TEAE を検討した結果，経口エダラボンで安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．本試験の心臓 TEAE で 12 誘導 ECG に関連する TEAE として 0.5%に心室肥大の ECG 所見，0.5%に心筋梗塞の ECG 所見が報告されたが，無症候性の ECG 所見であり，既往歴又は併存する TEAE による影響が考えられた．本試験で得られた心臓 TEAE の詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）を参照のこと．

エダラボンが QTc に及ぼす影響を評価するため，ラジカット静注剤の治療用量及び治療用量を超える用量（それぞれ 60 mg 及び 300 mg）を用いた QT 試験を健康男性被験者 27 名対象に実施した（MCI-186-J25 試験）．本試験では，静注エダラボン投与による ECG への臨床的に意味のある影響はなく，特に再分極延長は認められなかった．Fridericia 式を用いて補正した QT 間隔（以下，QTcF）のベースラインからの変化量（以下，ΔQTcF），及びエダラボン濃度の関連性について，統計的に有意な正の傾きは認められなかった．各用量の最高血漿中濃度（以下，C_{max}）の幾何平均において，プラセボで調整した QTcF のベースラインからの変化量（以下，ΔΔQTcF）の両側 90%信頼区間（以下， CI）の上限は，いずれも 10 msec 未満であり，エダラボンは QT 延長に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された．ΔΔQTcF の最小二乗平均値は 0.9 msec 以下であり，臨床的に意味のある QTcF の外れ値はなく，再分極異常を示唆する変化も認められなかった．心拍数，PR 間隔及び QRS 時間の解析も同様に，異常は認

められなかった.

2.7.4.4.3　%FVC

MT-1186-A01 試験では%FVC データを収集したが，安全性統合解析集団 1 である既承認薬の 3 試験では安全性項目として%FVC データを収集しなかったため，この評価は統合解析には含めなかった．来院別の%FVC の結果及びベースラインからの変化量を MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）の 5.3.5.2－1 Table 14.3.4.1.1.1 に要約し，5.3.5.2－1 Figure 14.2.3.1 及び 5.3.5.2－1 Figure 14.2.3.2 に示した．これらのデータの来院及び地域別並びに来院及び治験薬の治験前投与歴別の一覧を，それぞれ MT-1186-A01 試験の CSR の 5.3.5.2－1 Table 14.3.4.1.1.2 及び 5.3.5.2－1 Table 14.3.4.1.1.3 に示した．本試験で得られた%FVC データの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）を参照のこと.

%FVC は，試験期間を通して LS 幾何平均値 11.9%低下した．ベースライン時の%FVC の平均値は 92.9%（SD 15.3%）であり，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，4 週目に−2.5%（95% CI：−4.2～−0.8），12 週目に−6.3%（95% CI：−8.4～−4.2），24 週目に−11.9%（95% CI：−14.5～−9.3）であった.

2.7.4.4.4　C-SSRS

自殺傾向については，MT-1186-A01 試験で C-SSRS を用いて評価したが，安全性統合解析集団 1 である既承認薬の 3 試験では自殺傾向に関するデータを収集しなかったため，この評価は統合解析に含めなかった．各期間の C-SSRS の一覧を，CSR の 5.3.5.2－1 Table 14.3.3.1.1 に示した．最も重度の自殺念慮又は自殺行為の一覧を，CSR の 5.3.5.2－1 Table 14.3.3.1.2 に示した．本試験で得られた C-SSRS 評価の詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（24 週時点の中間報告）を参照のこと.

MT-1186-A01 試験では，自殺念慮又は自殺行為の特筆すべき傾向は認められなかった．本治験の 1 名（被験者番号[redacted]）に自殺傾向に関連した TEAE が認められた（致死的な TESAE，自殺既遂）．本被験者の C-SSRS 評価は，自殺念慮／自殺行為について陰性であった．本被験者の簡潔な概要を 2.7.4.2.1.2.8.2（死亡の要約）に示した.

2.7.4.4.5　感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）

安全性評価集団における感覚検査としてしびれ感，ふらつき及び振動覚の解析について簡潔に記述した．しびれ感及びふらつきの来院別の重症度の一覧を 5.3.5.3－4 Table 5.1 に示した．振動覚のベースラインからの変化量の来院別の一覧を 5.3.5.3－4 Table 5.2 に示した．しびれ感，ふらつき及び振動覚で異常を認めた被験者の一覧を 5.3.5.3－4 Listing 12 に示した．振動覚の変化（ベースラインから 24 週目までの変化量）を末梢性ニューロパチーTEAE の特定の事象，歩行障害，及びその他の事象のカテゴリー（2.7.4.2.1.2.11.1）ごとにプロットし，5.3.5.3－4 Figure

1 及び 5.3.5.3－4 Figure 2 に示した．

2.7.4.4.5.1　しびれ感及びふらつき

安全性評価集団におけるベースライン及び第 6 クール終了時（24 週目）の重症度別のしびれ感及びふらつきの評価（被験者数及び割合）を表 2.7.4.4－1 に示した．すべての来院時の全データを，5.3.5.3－4 Listing 12 に示した．

しびれ感，ふらつきに関して，特筆すべき傾向は認められなかった．

表 2.7.4.4－1　しびれ感及びふらつきの重症度別の集計（ベースライン及び 24 週時）－安全性評価集団

投与群	評価／重症度	しびれ感		ふらつき	
		ベースライン	第 6 クール終了時（24 週）	ベースライン	第 6 クール終了時（24 週）
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MT-1186-A01 試験					
経口エダラボン全体 (N=185)	合計 a)	185 (100.0)	165 (100.0)	185 (100.0)	165 (100.0)
	なし	167 (90.3)	144 (87.3)	142 (76.8)	127 (77.0)
	軽度	18 (9.7)	20 (12.1)	21 (11.4)	19 (11.5)
	中等度	0 (0)	1 (0.6)	19 (10.3)	14 (8.5)
	重度	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	5 (3.0)
安全性統合解析集団 1					
静注エダラボン (N=184)	合計 a)	184 (100.0)	176 (100.0)	181 (100.0)	172 (100.0)
	なし	173 (94.0)	156 (88.6)	164 (90.6)	159 (92.4)
	軽度	10 (5.4)	19 (10.8)	16 (8.8)	11 (6.4)
	中等度	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
	重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
静注プラセボ (N=184)	合計 a)	184 (100.0)	172 (100.0)	181 (100.0)	168 (100.0)
	なし	162 (88.0)	156 (90.7)	162 (89.5)	155 (92.3)
	軽度	20 (10.9)	14 (8.1)	16 (8.8)	8 (4.8)
	中等度	2 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.1)	4 (2.4)
	重度	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)

a)　評価を実施した被験者数.
割合は，評価した被験者の総数を用いて算出した.
出典：5.3.5.3－4 Table 5.1.

2.7.4.4.5.2　振動覚

安全性評価集団における第 6 クール終了時（24 週時）の振動覚の評価（ベースラインからの平均変化量及び標準偏差）を表 2.7.4.4－2 に示した．すべての来院時の絶対値及びベースラインからの変化量を含む全データを 5.3.5.3－4 Table 5.2 に示した.

振動覚に関し，特筆すべき傾向は認められなかった.

表 2.7.4.4－2　振動覚の 24 週時のベースラインからの変化量の集計－安全性評価集団

投与群	右足首（秒）			左足首（秒）		
	N' [a)]	平均値	SD	N' [a)]	平均値	SD
MT-1186-A01 試験						
経口エダラボン全体(N=185)	166	−0.11	4.06	165	−0.30	4.24
安全性統合解析集団 1						
静注エダラボン (N=184)	176	0.09	4.27	176	−0.05	4.10
静注プラセボ (N=184)	171	0.12	3.83	171	0.46	3.88

略語：SD = 標準偏差.
a)　24 週時の評価を実施した被験者数.
出典：5.3.5.3－4 Table 5.2.

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

安全性評価集団において，年齢（非高齢者 : 65 歳未満，高齢者 : 65 歳以上）及び性別で TEAE を層別し，評価した．TEAE の年齢及び性別での層別結果をそれぞれ 2.7.4.2.1.2.6 及び 2.7.4.2.1.2.7 に示した．

表 2.7.4.5－1　TEAE の内因性要因別の集計（ALS の通常の進行を除く）－安全性評価集団

パラメータ		MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1			
		経口エダラボン全体 105 mg (N=185)		静注エダラボン 60 mg (N=184)		静注プラセボ (N=184)	
		N [a)]	n (%) [b)]	N1 [a)]	n (%) [b)]	N1 [a)]	n (%) [b)]
性別	男性	119	81 (68.1)	109	93 (85.3)	116	101 (87.1)
	女性	66	45 (68.2)	75	68 (90.7)	68	59 (86.8)
年齢（歳）	65 歳未満	120	80 (66.7)	131	117 (89.3)	127	112 (88.2)
	65 歳以上	65	46 (70.8)	53	44 (83.0)	57	48 (84.2)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
a)　被験者数
b)　TEAE が発現した被験者の数及び割合.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.12，Table 4.13.

経口エダラボン群全体の高齢被験者と非高齢被験者の TEAE の発現割合にも大きな差はなく，静注エダラボン群及び静注プラセボ群においても高齢被験者と非高齢被験者の TEAE の発現割合に大きな差は認められなかった．

経口エダラボン群全体の男性と女性の TEAE の発現割合に大きな差はなく，静注エダラボン群及び静注プラセボ群においても男性と女性の TEAE の発現割合に大きな差は認められなかった．

経口エダラボン群全体では，年齢及び性別のいずれにおいても，静注エダラボン群及び静注プラセボ群と比較して TEAE の発現割合は低かった．

2.7.4.5.2　外因性要因

安全性評価集団では，外因性要因の解析は実施しなかった．

2.7.4.5.3　腎機能障害患者への投与

軽度及び中等度の腎機能障害は，静注エダラボンの PK プロファイルに臨床的な意味のある影響を及ぼさない（MCI-186-J22 試験）ことから，これらの患者における用量調整は不要であると考えた．重度の腎機能障害患者を対象としてエダラボンの PK 及び安全性を検討する臨床試験は実施していない．

MCI-186-J22 試験では，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（以下，$AUC_{0-\infty}$）の最小二乗幾何平均値（以下，LS 幾何平均値）は，正常腎機能者に比べて，軽度腎機能障害者｛推定糸球体濾過率（eGFR）60～89 mL/min/1.73 m^2｝ではそれぞれ 1.15 倍及び 1.20 倍であり，中等度腎機能障害者（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）ではそれぞれ 1.25 倍及び 1.29 倍であった．活性のない硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の LS 幾何平均値は正常腎機能者に比べて，軽度腎機能障害者でそれぞれ 1.41 倍及び 1.50 倍であり，中等度腎機能障害者でそれぞれ 1.41 倍及び 1.97 倍であった．このため，軽度～中等度の腎機能障害はエダラボンの PK に臨床的な意味のある影響を及ぼさないと考えた（5.3.3.3－1）．

2.7.4.5.4　肝機能障害患者への投与

軽度，中等度，重度の肝機能障害は，静注エダラボンの PK プロファイルに臨床的な意味のある影響を及ぼさない（MCI-186-E05 試験，MCI-186-J23 試験）ことから，これらの患者における用量調整は不要であると考えた．

MCI-186-E05 試験及び MCI-186-J23 試験では，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，肝機能正常者に比べて，軽度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 5 又は 6）ではそれぞれ 1.20 倍及び 1.07 倍であり，中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 7～9）ではそれぞれ 1.24 倍及び 1.14 倍，重度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 10～14）ではそれぞれ 1.20 倍及び 1.19 倍であった．活性のない硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の LS 幾何平均値は肝機能正常者に比べて，軽度肝機能障害者でそれぞれ 1.16 倍及び 1.26 倍であり，中等度肝機能障害者でそれぞれ 0.96 倍及び 1.31 倍，重度肝機能障害者でそれぞれ 0.99 倍及び 1.58 倍であった．このため，軽度から重度の肝機能障害はエダラボンの PK に臨床的な意味のある影響を及ぼさないと考えられた（5.3.3.3－2，5.3.3.3－3）．

2.7.4.5.5　薬物相互作用

エダラボンの PK は，シトクロム P450（以下，CYP）分子種，UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種又は主要なトランスポーターの阻害剤により顕著な影響を受けないと考えられた．

In vitro 試験から，臨床用量のエダラボン及びその代謝物は，ヒトのシトクロム P450 酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A），UGT1A1，UGT2B7 及びトランスポーター｛P-glycoprotein（P-gp），organic anion transporting polypeptide（以下，OATP）1B1，OATP1B3，organic anion transporter（以下，OAT）1 及び organic cation transporter 2｝を阻害しないと考えられた（5.3.2.2－4，5.3.2.2－8，5.3.2.2－14 及び 5.3.2.2－15）．エダラボン及びその代謝物は，臨床用量では CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導しないと考えられた（5.3.2.2－5）．一方で，エダラボンによる Breast cancer resistance protein（以下，BCRP）阻害及び硫酸抱合体による OAT3 阻害の可能性が示唆された．加えて，エダラボンによる CYP3A4 誘導に関しては *in vitro* 試験において弱い誘導作用が認められたものの，十分な濃度での評価が実施できなかった．これら相互作用が臨床的に意味のある影響を与えるか評価するために，臨床での薬物相互作用試験（MT-1186-J02）を実施した．

MT-1186-J02 試験では，被相互作用薬であるロスバスタチン，シルデナフィル及びフロセミドの C_{max} 及び血漿中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）は，被相互作用薬単剤投与時とエダラボン併用投与時で臨床的に意味のある差は認められなかったことから，エダラボンの経口投与により CYP3A4 の誘導はなく，BCRP 及び OAT3 を阻害しないことが示唆された（5.3.3.4－1）．

エダラボンは主に腎臓から尿中排泄されるため（5.3.3.1－2），腎排泄型の抗生物質とエダラボンの併用は腎機能を低下させる可能性があり，セファゾリンナトリウム，セフォチアム塩酸塩及びピペラシリンナトリウムなどの抗生物質とエダラボンを併用することにより，腎機能障害が増悪するおそれがある．抗生物質と併用する場合には，患者の観察を十分に行い，腎機能検査を定期的に行う必要がある．

2.7.4.5.6　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び授乳中におけるエダラボンの使用は検討しなかった．エダラボンの ALS 臨床開発プログラムは，妊婦を対象としていなかった．妊婦へのエダラボン投与に関連したリスクについては，十分なデータが得られていない．動物試験では，妊娠したラット及びウサギへ臨床で用いられる用量のエダラボン投与により，胚・胎児及び出生児の発育に対する悪影響（胚死亡率の上昇，発育低下，性的発育遅延，行動変化）が認められた｛初回申請（AIS）資料ニ―7，ニ―8 及びニ―9｝．これらの作用を引き起こした大部分の用量は，母体毒性が認められた用量であった．

エダラボンのヒト乳汁中への移行に関する情報は報告されていない．エダラボンの ALS に対する臨床開発では，授乳中の女性を除外していた．エダラボンのヒトでの母乳への移行，授乳された乳児に対する影響，及び乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない．ラ

ットでは，エダラボン及び代謝物が乳汁中に排泄される｛初回申請（AIS）資料へ―6｝．授乳期の患者においては，患者へのエダラボン投与の臨床的必要性及び授乳乳児へのエダラボンの潜在的な有害な作用又は母体のコンディションを考慮する必要がある．

2.7.4.5.7　過量投与

ALS 患者に対する臨床試験及び ALS に対する市販後の使用経験において，過量投与の症例は報告されていない．

2.7.4.5.8　薬物乱用

エダラボンを静脈内投与された ALS 患者において，薬物乱用に関する懸念事項は特定されなかった．エダラボンが薬物乱用を引き起こす可能性を示唆する臨床試験又は市販後経験からの情報はない．非臨床試験において，エダラボンの投与によって強化効果又は報酬効果は誘発されなかった．

2.7.4.5.9　離脱症状及び反跳現象

エダラボンを静脈内投与された ALS 患者においては，離脱症状及び反跳現象に関する懸念事項は特定されなかった．エダラボンが離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性を示唆する臨床試験又は市販後の経験からの情報はない．

2.7.4.5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

エダラボンが自動車運転及び機械操作に対する精神機能に及ぼす影響を示唆する情報は，臨床試験及び市販後の経験から得られていない．

2.7.4.6　市販後データ

ラジカット静注剤は国内において，2001 年 4 月に脳梗塞急性期（以下，AIS）に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善の効能・効果で製造販売承認を取得し，既に再審査が終了している（再審査結果通知：2011 年 3 月 25 日付厚生労働省発薬食 0325 第 2 号）．AIS の製造販売後調査及び ADR のまとめは，再審査申請資料概要に記載のとおりである．

続いて，国内において，ALS に対するラジカット静注剤一部変更承認により ALS における機能障害の進行抑制の効能・効果が 2015 年 6 月に承認され，再審査期間 10 年が指定された．海外においては，2022 年 1 月時点，韓国，米国，カナダ，スイス，中国，インドネシア，タイ及びマレーシアで ALS の承認を取得している．

2021 年 4 月 3 日までに，国内外の市販後の使用経験において合計約 11,400 名の ALS 患者が

ラジカット静注剤を投与され，許容可能な安全性プロファイルが示されている．

ラジカット静注剤の国内市販後において実施中の製造販売後調査及び国内市販後におけるADR のまとめは，第 8 回新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（調査単位期間：2020 年 4 月 4 日～2021 年 4 月 3 日）に記載のとおりである（5.3.6－2）．また，海外も含めた最新の市販後の使用実績の要約は，各国規制当局に提出される PBRER（調査単位期間：2020 年 4 月 4 日～2021 年 4 月 3 日）に記載しており，承認適応症において，ベネフィット・リスクプロファイルに変更を要する新たな安全性検討事項は認められなかった（5.3.6－3）．

2.7.4.7　長期安全性データ

本項では, MT-1186-A01 試験の試験開始時から 48 週時点まで(安全性経過観察期間も含む)の安全性データを用いて，本剤の長期投与時の安全性を検討した．

2.7.4.7.1　医薬品への曝露（長期安全性評価集団）

2.7.4.7.1.1　長期安全性評価に用いた臨床試験

本剤の長期安全性は，MT-1186-A01 試験の試験開始から 48 週時点までの安全性データを用いて評価した．既承認薬の 3 つの第Ⅲ相臨床試験（MCI186-16，MCI186-17 及び MCI186-19 試験の 3 試験において第 12 クールまでの間で実薬が継続して投与された被験者）の統合データセットを安全性統合解析集団 2 とし，これに MT-1186-A01 試験のデータを統合し，長期安全性評価集団とした．長期安全性評価に用いた臨床試験の集団の構成を表 2.7.4.7－1 に示し，本剤の臨床試験及び既承認薬（MCI-186）の臨床試験の一覧を表 2.7.4.7－2 に示した．なお，MCI186-17 試験の安全性評価は，MCI186-16 試験と同様に実施された（2.7.4.1.1.2.3 安全性評価項目を参照）．ALS 患者を対象とした MT-1186 試験の試験別の曝露量｛エダラボン又はプラセボを投与された被験者数及びエダラボンが投与された被験者数と投与日数の総和（人-日)｝を表 2.7.4.7－3 に示した．

表 2.7.4.7－1　長期安全性評価に用いた臨床試験（48 週時点まで）

試験番号	試験の説明		要約方法	実施国
MT-1186-A01	第 III 相，経口，ALS 患者（48 週時点の解析）		長期安全性評価集団	国内，海外
MCI186-16 a)	E-E 群，IV，ALS 患者	安全性統合解析集団 2		国内
MCI186-17 a)				国内
MCI186-19 a)	E-E 群，IV，ALS 患者			国内

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；E-E 群= 静注エダラボン群 - 静注エダラボン群；IV＝ 静脈内．
a)　ラジカット静注剤一部変更申請（ALS）時に提出した試験

表 2.7.4.7－2　長期安全性評価に用いた臨床試験の一覧

治験薬	試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン	対象/地域	被験者数	投与量	用法	添付資料番号
MT-1186	MT-1186-A01（48 週時点の解析）	第 III 相	ALS 患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第 III 相）	非盲検	18～75 歳の ALS 患者 / 日本, 欧州, 北米	185 名（日本人 65 名，日本人以外 120 名）	105 mg	第 1 クール : 14 日間連日経口投与した後, 14 日間休薬する. 第 2 クール以降 : 14 日間のうち 10 日間経口投与した後，14 日間休薬する．投与クールは 4 週間ごととする（48 週間投与）	5.3.5.2－2（評価資料）
MCI-186（ラジカット静注剤）	MCI186-16 MCI186-17	第 III 相	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験（第 III 相）	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	ALS 重症度分類が 1 度又は 2 度の ALS 患者/日本（日本人）	57 名（E-E 群）	エダラボン 60 mg を 1 日 1 回 60 分間で静脈内投与	第 1 クール : 14 日間連続投与した後，2 週間休薬する 第 2～6 クール : 2 週間のうち計 10 日間投与した後，2 週間休薬する	5.3.5.1－2[a)] 5.3.5.1－3[a)]
MCI-186（ラジカット静注剤）	MCI186-19	第 III 相	筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験 2（第 III 相）	6 ケ月間の実薬投与期間を伴う無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	ALS 重症度分類が 1 度又は 2 度の ALS 患者/日本（日本人）	69 名（E-E 群）	エダラボン 60 mg を 1 日 1 回 60 分間で静脈内投与	第 1 クール : 14 日間連続投与した後，2 週間休薬する 第 2～12 クール : 2 週間のうち計 10 日間投与した後，2 週間休薬する	5.3.5.1－1[a)]

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症 ; E-E 群 =二重盲検期にエダラボン群，その後実薬投与期にエダラボン群.

a) ラジカット静注剤一部変更申請（ALS）時提出資料

表 2.7.4.7－3　ALS 患者を対象としたエダラボンの臨床試験（MT-1186）における総曝露量

試験番号	エダラボン (n)	プラセボ (n)	エダラボン 人-日
実施中の試験			
実施中の試験の合計	－	－	－
完了した試験			
MT-1186-J04	9	－	9
MT-1186-J05	6	－	6
MT-1186-A01（48 週）	185	－	20,308
完了した試験の合計	200	－	20,323
合計	200		20,323

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症.
出典：5.3.6－3 Table 3, 5.3.5.2－2 Table 14.3.1.17.

MT-1186-A01 試験の 48 週までの安全性評価対象の全被験者（以下，長期経口エダラボン群全体）と安全性統合解析集団 2 の安全性評価対象の全被験者（以下，長期静注エダラボン群）との比較を主として評価した．2.7.4.1.1.2.1 の評価項目については，MT-1186-A01 試験全体と MCI186-19 試験の安全性データを比較すること，MT-1186-A01 試験全体と MT-1186-A01 試験の日本人集団を比較することで評価した．また，24 週時点の中間データと同様に，肝関連の治験治療下で発現した TEAE 及び腎関連の TEAE については，ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP[23]の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）として MT-1186-A01 試験の日本人集団の安全性について評価した．血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，「重要な潜在的リスク」である神経線維変性に関連する事象についても，24 週時点の中間データと同様に，MT-1186-A01 試験の日本人集団の安全性について評価した．

各解析は，特別な記載がない限り，24 週時点までと同様な解析方法を用いた．

2.7.4.7.1.2　全般的な曝露状況（長期安全性評価集団）

2.7.4.7.1.2.1　長期安全性評価集団

長期安全性評価集団における投与群別及び投与クール別の累積曝露を表 2.7.4.7－4 に示した．MT-1186-A01 試験では，185 名に経口エダラボンが投与された．これらの被験者のうち，141 名（76.2%）に経口エダラボンが 12 クール（12 ケ月）投与された．安全性統合解析集団 2 では，126 名に静注エダラボンが投与され，そのうち，98 名（77.8%）に静注エダラボンが 12 クール（12 ケ月）投与された．

表 2.7.4.7－4　投与クールによる累積曝露ー長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
	長期経口エダラボン群全体 N=185	長期静注エダラボン群 N=126
投与クール数 a)	n (%)	n (%)
1 クール	185 (100)	126 (100.0)
2 クール	183 (98.9)	125 (99.2)
3 クール	181 (97.8)	124 (98.4)
4 クール	175 (94.6)	124 (98.4)
5 クール	170 (91.9)	120 (95.2)
6 クール	168 (90.8)	118 (93.7)
7 クール	160 (86.5)	113 (89.7)
8 クール	155 (83.8)	110 (87.3)
9 クール	153 (82.7)	108 (85.7)
10 クール	147 (79.5)	105 (83.3)
11 クール	143 (77.3)	102 (81.0)
12 クール	141 (76.2)	98 (77.8)

a)　被験者が 1 回以上投与されたクール数．各クールは 28 日間とした．第 1 クール：14 日間連続投与後 2 週間休薬，第 2 クール以降，2 週間に 10 日間投与し，その後 2 週間休薬する．

出典：5.3.5.3－9 Table 3

2.7.4.7.1.2.2　被験者の内訳（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団について 48 週を完了した被験者及び 48 週時点までに中止した被験者の割合及び中止理由の内訳を表 2.7.4.7－5 に示した．更に，長期経口エダラボン群の日本人集団も同じ表に記載した．24 週時点の中間データにおいて，MT-1186-A01 試験で死亡に至った TEAE により試験を中止した被験者は 6 名であった（2.7.4.1.2.4）が，試験の主な中止理由の再確認に伴い，中止理由は「死亡」から「TEAE」に変更された（5.3.5.2－2 16.1.9）．

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

48 週間の投与期間中に中止した被験者は，長期経口エダラボン群全体で 24.9%（46/185 名），安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 23.0%（29/126 名）であった．

48 週間の投与期間中に中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は TEAE であり，被験者の割合は，長期経口エダラボン群全体で 12.4%（23/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 4.0%（5/126 名）であった．投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）は 2.7.4.7.2.1.10 に考察した．その次に多かった中止理由は被験者による同意撤回であり，被験者の割合は，長期経口エダラボン群全体で 9.2%（17/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群｛9.5%（12/126 名）｝と同程度であった．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

長期経口エダラボン群日本人集団で 48 週間の投与期間中に中止した被験者は 18.5%（12/65 名）であり，長期経口エダラボン群全体（24.9%）より低かった．長期経口エダラボン群全体

と比較して，中止理由が TEAE 又は被験者による同意撤回であった被験者の割合は，長期経口エダラボン群日本人集団がより低かった（中止理由が TEAE：長期経口エダラボン群全体 12.4%，長期経口エダラボン群日本人集団 10.8%；中止理由が被験者による同意撤回：長期経口エダラボン群全体 9.2%，長期経口エダラボン群日本人集団 6.2%）．

表 2.7.4.7－5　被験者の内訳（試験を完了又は中止した被験者の割合及び中止理由）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2
試験の状況 主な中止理由	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
48 週間の投与期間を完了	139 (75.1)	53 (81.5)	97 (77.0)
48 週間中に中止	46 (24.9)	12 (18.5)	29 (23.0)
TEAE	23 (12.4)	7 (10.8)	5 (4.0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
被験者による同意撤回	17 (9.2)	4 (6.2)	12 (9.5)
医師の判断	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)
追跡不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験実施計画書違反	0 (0)	0 (0)	0 (0)
妊娠	0 (0)	0 (0)	0 (0)
有効性の欠如	0 (0)	0 (0)	10 (7.9)
治験依頼者による試験中止	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19 による状況	0 (0)	0 (0)	0 (0)
継続試験又は継続期間の不参加	-	-	2 (1.6)
その他	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)

略語：　COVID-19 = 新型コロナウィルス感染症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象．
出典：5.3.5.3－9 Table 1.

2.7.4.7.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団の人口統計学的特性は 5.3.5.3－9 Table 2.1 に示し，ALS のベースライン特性は 5.3.5.3－9 Table 2.2 に示した．長期経口エダラボン群全体，長期経口エダラボン群日本人集団及び長期静注エダラボン群の人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性は安全性評価集団とほぼ同じであった（表 2.7.4.1－14）．

2.7.4.7.2　有害事象（長期安全性評価集団）

2.7.4.7.2.1　有害事象の解析（長期安全性評価集団）

MT-1186-A01 試験の 48 週時点までに発生した TEAE は，安全性統合解析集団 2 のデータを含めた長期安全性評価集団で評価した.

2.7.4.7.2.1.1　有害事象の概要（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の概要を表 2.7.4.7－6 に示した. 長期経口エダラボン群の日本人集団及び MCI186-19 試験についても同じ表に記載した.

ALS の通常の進行による TEAE を含むすべての TEAE の一覧は 5.3.5.3－9 Table 4.1.2（概要），5.3.5.3－9 Table 4.3.2（SOC 及び PT 別のすべての TEAE），5.3.5.3－9 Table 4.7.2（SOC 及び PT 別のすべての TESAE）及び 5.3.5.3－9 Table 4.9.2（SOC 及び PT 別の投与中止に至ったすべての TEAE）に示した.

表 2.7.4.7－6　TEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=126		静注エダラボン 60 mg N=69	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	157 (84.9)	596	55 (84.6)	163	122 (96.8)	608	67 (97.1)	313
ADR	37 (20.0)	62	3 (4.6)	3	17 (13.5)	23	5 (7.2)	9
重度の TEAE	13 (7.0)	24	1 (1.5)	1	33 (26.2)	47	11 (15.9)	13
TESAE	16 (8.6)	21	2 (3.1)	2	55 (43.7)	83	26 (37.7)	38
投与中止に至った TEAE	3 (1.6)	7	0 (0)	0	8 (6.3)	8	0 (0)	0
死亡に至った TEAE	5 (2.7)	5	0 (0)	0	7 (5.6)	7	2 (2.9)	2

略語：ADR = 副作用；ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象； TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象.

出典：5.3.5.3－9 Table 4.1.1.

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

長期経口エダラボン群全体では，安全性統合解析集団 2 と比較して，TEAE，重度の TEAE，TESAE，投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合が低かったが，ADR の発現割合が高かった．ADR の内訳は 2.7.4.7.2.1.3 に記載した．

経口エダラボン群全体の 24 週時点の TEAE の発現割合｛68.1%（126/185 名），発現件数：369 件｝と比較しても，発現状況に臨床上問題となる増加は認められず，経口エダラボンで長期安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった（表 2.7.4.2－1，表 2.7.4.7－6）．

長期経口エダラボン群全体の TEAE の発現割合の低さを考察した．安全性統合解析集団 2 より 10%を超えた差をもって長期経口エダラボン群全体で発現割合が低かった SOC（ALS の通常の進行を除く）は，感染症および寄生虫症 SOC，胃腸障害 SOC，皮膚および皮下組織障害 SOC 及び一般・全身障害および投与部位の状態 SOC であり，これら 4 つの SOC の TEAE（ALS の通常の進行を除く）の概要を表 2.7.4.7－7 に示した（5.3.5.3－9 Table 4.3.1）．

感染症および寄生虫症 SOC 及び胃腸障害 SOC の TEAE の発現割合は 24 週時点までの安全性データと比較しても同様の傾向を示した．長期経口エダラボン群全体での発現割合がほかの投与群より低かった理由は，COVID-19 に関連する感染への予防措置（2.7.4.1.1.2.2）に加え，MT-1186-A01 試験では経口で薬剤を服用できない被験者を除外基準により除外したことによるものと考えられた（2.7.4.1.1.2.1.1）．

皮膚および皮下組織障害 SOC における，長期経口エダラボン群全体での TEAE の発現割合の低さは，主に接触皮膚炎及び湿疹の発現割合が安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かったことが原因と考えられた（長期経口エダラボン群全体 vs 長期静注エダラボン群：接触皮膚炎が 1.1% vs 10.3%，湿疹が 1.1% vs 10.3%）．

一般・全身障害および投与部位の状態 SOC における，長期経口エダラボン群全体での TEAE の発現割合の低さは，主に歩行障害の発現割合が安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かったことが原因と考えられた．長期経口エダラボン群全体における歩行障害の発現割合は 0.5%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（17.5%）より低かった．MCI186-19 試験を除く安全性統合解析集団 2 の 2 試験では，ALSFRS-R の項目 8（歩行）が 2 点以下になった状態をイベントの目安と定義し，イベントの場合は TEAE として報告することとしたが，MT-1186-A01 試験及び MCI186-19 試験では，同様な規定がなかった｛ラジカット静注剤一部変更申請（ALS）時提出資料 5.3.5.1－2，5.3.5.1－3｝．MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群における歩行障害の発現割合 2.9%であった．よって，歩行障害の群間差は，主に試験間のイベントの定義の違いによるものと考えられた．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

長期経口エダラボン群日本人集団の TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体と同程度であったが，ADR，重度の TEAE，TESAE，投与中止に至った TEAE，死亡に至った TEAE の発現割合は低かった．

経口エダラボン群日本人集団の 24 週時点の TEAE の発現割合は 58.5%（38/65 名），発現件数は 75 件であった．24 週時点の安全性データと比較しても，発現状況に臨床上問題となる増

加は認められず，長期の安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった（表 2.7.4.2－1）．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

長期経口エダラボン群全体の TEAE，重度の TEAE，TESAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は MCI186-19 試験より低かった．ADR の発現割合は長期経口エダラボン群全体で 20.0%であり，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群で 7.2%であったが，24 週時点までの安全性データと同様な傾向を示した．ADR の詳細は 2.7.4.7.2.1.3 に考察した．

MCI186-19 試験の静注エダラボン群の 24 週時点の TEAE の発現割合は 84.1%（58/69 名），発現件数は 166 件であった．24 週時点の安全性データと比較しても，発現状況に臨床上問題となる増加は認められず，長期の安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった（表 2.7.4.2－1）．

表 2.7.4.7－7　10%を超える差をもって長期経口エダラボン群全体の発現割合が低い SOC（ALS の通常の進行を除く）の概要－長期安全性評価集団

	TEAE		重度の TEAE		TESAE	
SOC	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
感染症および寄生虫症	44 (23.8)	64 (50.8)	6 (3.2)	1 (0.8)	6 (3.2)	5 (4.0)
胃腸障害	61 (33.0)	69 (54.8)	0 (0)	8 (6.3)	0 (0)	25 (19.8)
皮膚および皮下組織障害	40 (21.6)	52 (41.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (17.3)	41 (32.5)	1 (0.5)	8 (6.3)	1 (0.5)	5 (4.0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象； SOC = 器官別大分類.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.3.1, Table 4.4, Table 4.7.1.

2.7.4.7.2.1.2　比較的よく見られる有害事象（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧を 5.3.5.3－9 Table 4.3.1 に示した.

長期安全性評価集団のいずれかの投与群で発現割合が PT で 5%以上であった TEAE を投与群別に表 2.7.4.7－8 に，同じく発現割合が PT で 2%以上であった TEAE を投与群別に表 2.7.4.7－9 に示した．また，これら 5%以上又は 2%以上に該当する TEAE については，長期経口エダラボン群の日本人集団及び，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群の SOC 及び PT 別の一覧を同じ表に記載した.

表 2.7.4.7－8　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群の発現割合が PT で 5%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)
TEAE	157 (84.9)	55 (84.6)	122 (96.8)	67 (97.1)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	6 (3.2)	4 (6.2)	14 (11.1)	12 (17.4)
上気道感染	8 (4.3)	5 (7.7)	25 (19.8)	9 (13.0)
精神障害				
不眠症	14 (7.6)	8 (12.3)	15 (11.9)	7 (10.1)
神経系障害				
頭痛	13 (7.0)	1 (1.5)	7 (5.6)	4 (5.8)
血管障害				
高血圧	7 (3.8)	4 (6.2)	2 (1.6)	2 (2.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	13 (10.3)	7 (10.1)
胃腸障害				
便秘	25 (13.5)	10 (15.4)	28 (22.2)	14 (20.3)
下痢	6 (3.2)	1 (1.5)	7 (5.6)	4 (5.8)
胃炎	2 (1.1)	1 (1.5)	6 (4.8)	4 (5.8)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	24 (19.0)	13 (18.8)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	10 (5.4)	2 (3.1)	3 (2.4)	1 (1.4)
湿疹	2 (1.1)	2 (3.1)	13 (10.3)	9 (13.0)
接触皮膚炎	2 (1.1)	1 (1.5)	13 (10.3)	11 (15.9)
そう痒症	2 (1.1)	1 (1.5)	6 (4.8)	5 (7.2)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	16 (8.6)	7 (10.8)	8 (6.3)	6 (8.7)
関節痛	7 (3.8)	1 (1.5)	5 (4.0)	5 (7.2)
筋肉痛	2 (1.1)	1 (1.5)	4 (3.2)	4 (5.8)
筋骨格障害	0 (0)	0 (0)	13 (10.3)	3 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
歩行障害	1 (0.5)	0 (0)	22 (17.5)	2 (2.9)
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	10 (5.4)	5 (7.7)	29 (23.0)	19 (27.5)
皮膚擦過傷	5 (2.7)	0 (0)	10 (7.9)	5 (7.2)
創傷	1 (0.5)	0 (0)	5 (4.0)	4 (5.8)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.2.

表 2.7.4.7－9　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)
TEAE	157 (84.9)	55 (84.6)	122 (96.8)	67 (97.1)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	8 (4.3)	5 (7.7)	25 (19.8)	9 (13.0)
上気道感染	6 (3.2)	4 (6.2)	14 (11.1)	12 (17.4)
COVID-19	6 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎	5 (2.7)	1 (1.5)	3 (2.4)	0 (0)
尿路感染	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
膀胱炎	2 (1.1)	1 (1.5)	3 (2.4)	0 (0)
蜂巣炎	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.6)	2 (2.9)
カテーテル留置部位感染	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	2 (2.9)
気管支炎	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	1 (1.4)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	4 (3.2)	3 (4.3)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	4 (3.2)	3 (4.3)
帯状疱疹	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	2 (2.9)
代謝および栄養障害				
食欲減退	7 (3.8)	2（3.1）	1 (0.8)	0 (0)
精神障害				
不眠症	14 (7.6)	8 (12.3)	15 (11.9)	7 (10.1)
うつ病	7 (3.8)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
不安	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害				
頭痛	13 (7.0)	1 (1.5)	7 (5.6)	4 (5.8)
浮動性めまい	7 (3.8)	0 (0)	4 (3.2)	2 (2.9)
会話障害	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	3 (4.3)
感覚鈍麻	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.6)	2 (2.9)
眼障害				
ドライアイ	4 (2.2)	3 (4.6)	2 (1.6)	1 (1.4)
眼脂	2 (1.1)	2 (3.1)	3 (2.4)	3 (4.3)
アレルギー性結膜炎	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (1.6)	1 (1.4)
心臓障害				
心房細動	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
血管障害				
高血圧	7 (3.8)	4 (6.2)	2 (1.6)	2 (2.9)

表 2.7.4.7－9　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=126 n (%)	N=69 n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	7 (3.8)	1 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)
呼吸困難	3 (1.6)	0 (0)	4 (3.2)	1 (1.4)
誤嚥性肺炎	1 (0.5)	1 (1.5)	3 (2.4)	2 (2.9)
呼吸不全	1 (0.5)	0 (0)	4 (3.2)	1 (1.4)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.6)	2 (2.9)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	13 (10.3)	7 (10.1)
胃腸障害				
便秘	25 (13.5)	10 (15.4)	28 (22.2)	14 (20.3)
悪心	8 (4.3)	1 (1.5)	5 (4.0)	2 (2.9)
胃食道逆流性疾患	7 (3.8)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
下痢	6 (3.2)	1 (1.5)	7 (5.6)	4 (5.8)
腹痛	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内炎	3 (1.6)	3 (4.6)	3 (2.4)	1 (1.4)
腹部不快感	3 (1.6)	1 (1.5)	3 (2.4)	2 (2.9)
歯痛	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
胃炎	2 (1.1)	1 (1.5)	6 (4.8)	4 (5.8)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	24 (19.0)	13 (18.8)
肝胆道系障害				
肝機能異常	1 (0.5)	1 (1.5)	3 (2.4)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	10 (5.4)	2 (3.1)	3 (2.4)	1 (1.4)
皮膚乾燥	6 (3.2)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
皮膚炎	3 (1.6)	3 (4.6)	2 (1.6)	1 (1.4)
湿疹	2 (1.1)	2 (3.1)	13 (10.3)	9 (13.0)
皮脂欠乏症	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
接触皮膚炎	2 (1.1)	1 (1.5)	13 (10.3)	11 (15.9)
そう痒症	2 (1.1)	1 (1.5)	6 (4.8)	5 (7.2)
蕁麻疹	2 (1.1)	1 (1.5)	2 (1.6)	2 (2.9)
褥瘡性潰瘍	1 (0.5)	1 (1.5)	3 (2.4)	2 (2.9)
紅斑	1 (0.5)	1 (1.5)	3 (2.4)	1 (1.4)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5)	1 (1.5)	2 (1.6)	2 (2.9)

表 2.7.4.7－9　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=126 n (%)	N=69 n (%)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	16 (8.6)	7 (10.8)	8 (6.3)	6 (8.7)
筋骨格痛	8 (4.3)	2 (3.1)	1 (0.8)	0 (0)
関節痛	7 (3.8)	1 (1.5)	5 (4.0)	5 (7.2)
四肢痛	6 (3.2)	1 (1.5)	3 (2.4)	3 (4.3)
筋肉痛	2 (1.1)	1 (1.5)	4 (3.2)	4 (5.8)
筋力低下	2 (1.1)	0 (0)	4 (3.2)	0 (0)
筋骨格障害	0 (0)	0 (0)	13 (10.3)	3 (4.3)
腎および尿路障害				
尿閉	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻尿	1 (0.5)	1 (1.5)	3 (2.4)	2 (2.9)
夜間頻尿	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	9 (4.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	7 (3.8)	3 (4.6)	3 (2.4)	1 (1.4)
末梢性浮腫	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	1 (0.5)	0 (0)	22 (17.5)	2 (2.9)
注入部位紅斑	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	3 (4.3)
注入部位疼痛	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	3 (4.3)
歩行不能	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)
臨床検査				
AST 増加	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	10 (5.4)	5 (7.7)	29 (23.0)	19 (27.5)
偶発的過量投与	6 (3.2)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
転倒	6 (3.2)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
皮膚擦過傷	5 (2.7)	0 (0)	10 (7.9)	5 (7.2)
皮膚裂傷	4 (2.2)	1 (1.5)	2 (1.6)	2 (2.9)
靭帯捻挫	3 (1.6)	2 (3.1)	5 (4.0)	3 (4.3)
過量投与	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
ワクチン接種合併症	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
創傷	1 (0.5)	0 (0)	5 (4.0)	4 (5.8)
処置による疼痛	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.6)	2 (2.9)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.1.

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

長期経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であった TEAE のうち，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－10 に示した.

表 2.7.4.7－10 に示した TEAE のうち，24 週時点の安全性評価集団において，経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 1 より 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された事象は，COVID-19，食欲減退，うつ病，皮膚乾燥及び疲労（2.7.4.2.1.2.2）であったが，いずれの事象も 48 週の長期安全性データにおいて，発現割合に経時的な増加傾向は認められなかった．MT-1186-A01 試験で認められた疲労は 2.7.4.2.1.2.2 に考察した．24 週時点以降では疲労は新たに認められておらず，経口エダラボンで長期の安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった.

また，表 2.7.4.7－10 に示した TEAE のうち，24 週時点以降に新たに認められた事象は，尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，偶発的過量投与及び転倒であった.

MT-1186-A01 試験では，被験者が治験実施計画書に規定された用量よりも高頻度又は過量に服用した場合，過量投与の量や随伴症状の有無に関係なく，TEAE として報告することとした．よって，偶発的過量投与の群間差は，TEAE として報告の仕方及び投与経路の違いが原因と考えられた．偶発的過量投与の TEAE を発現した 6 名のうち，服薬率が 120%を超えた被験者はなく，重症度はいずれも軽度であった．偶発的過量投与による新たな TEAE や症状は認められなかった．本試験で得られた偶発的過量投与の詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）を参照のこと.

更に，偶発的過量投与を除いて，長期経口エダラボン群全体で新たに認められた 9 つの TEAE（尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加及び転倒）のうち，重度の TEAE 及び TESAE は転倒のみ（それぞれは 2 名，1.1%）であり，死亡に至った TEAE はなかった．これらの 9 つの TEAE を治験薬との因果関係別，重症度別，投与クール別，年齢群別（65 歳未満及び 65 歳以上）及び性別に以降の項で更に考察する.

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

長期経口エダラボン群全体又は安全性統合解析集団 2 のいずれかの投与群で 2%以上の頻度で認められた TEAE のうち，長期経口エダラボン群の日本人集団で認められた TEAE で長期経口エダラボン群全体と比較して 2%以上の差をもって高い発現割合で報告されたものを表 2.7.4.7－11 に示した.

表 2.7.4.7－11 に示した TEAE のうち，重度でかつ重篤な TEAE は上気道感染の 1 名（被験者番号：[redacted]）であった（5.3.5.3－9 Listing 4）．上気道感染以外の TESAE として，1 名の日本人被験者に心房細動が認められたが，重症度は軽度であり，24 週時点まで回復した．いずれの事象も治験薬の因果関係はないと評価された．以上により，長期経口エダラボン群全体の結果と比較して長期経口エダラボン群日本人集団に長期の安全性上に懸念はないと考えられた．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

長期経口エダラボン群全体又は安全性統合解析集団 2 のいずれかの投与群で 2%以上の頻度で認められた TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体で認められた TEAE で MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群と比較して 2%以上の差をもって高い発現割合で報告されたものは，表 2.7.4.7－12 に示した．

表 2.7.4.7－12 に示した TEAE のうち，重度の TEAE として肺炎（3 名，1.6%），転倒（2 名，1.1%），COVID-19（1 名，0.5%）及びうつ病（1 名，0.5%）が発現し，TESAE として肺炎（3 名，1.6%），転倒（2 名，1.1%）及び COVID-19（1 名，0.5%）が発現した．いずれの事象も治験薬との関連は否定されており，長期経口エダラボン群全体に大きな問題となる懸念は無いと考えられた．

表 2.7.4.7－10　長期経口エダラボン群全体で多く発現した TEAE（安全性統合解析集団 2 より PT で 2%以上の差）SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n(%)	N=65 n(%)	N=126 n(%)	N=69 n(%)
TEAE	157 (84.9)	55 (84.6)	122 (96.8)	67 (97.1)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	6 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	7 (3.8)	2 (3.1)	1 (0.8)	0 (0)
精神障害				
うつ病	7 (3.8)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
不安	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害				
高血圧	7 (3.8)	4 (6.2)	2 (1.6)	2 (2.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	7 (3.8)	1 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)
胃腸障害				
胃食道逆流性疾患	7 (3.8)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
腹痛	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	10 (5.4)	2 (3.1)	3 (2.4)	1 (1.4)
皮膚乾燥	6 (3.2)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	16 (8.6)	7 (10.8)	8 (6.3)	6 (8.7)
筋骨格痛	8 (4.3)	2 (3.1)	1 (0.8)	0 (0)
腎および尿路障害				
尿閉	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	9 (4.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
臨床検査				
AST 増加	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.7－10　長期経口エダラボン群全体で多く発現した TEAE（安全性統合解析集団 2 より PT で 2%以上の差）SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n(%)	N=65 n(%)	N=126 n(%)	N=69 n(%)
傷害，中毒および処置合併症				
偶発的過量投与	6 (3.2)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
転倒	6 (3.2)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.1.

表 2.7.4.7－11　長期経口エダラボン群日本人集団で多く発現した TEAE（長期経口エダラボン群全体より PT で 2%以上の差）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n(%)	N=65 n(%)	N=126 n(%)	N=69 n(%)
TEAE	157 (84.9)	55 (84.6)	122 (96.8)	67 (97.1)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	8 (4.3)	5 (7.7)	25 (19.8)	9 (13.0)
上気道感染	6 (3.2)	4 (6.2)	14 (11.1)	12 (17.4)
精神障害				
不眠症	14 (7.6)	8 (12.3)	15 (11.9)	7 (10.1)
眼障害				
ドライアイ	4 (2.2)	3 (4.6)	2 (1.6)	1 (1.4)
眼脂	2 (1.1)	2 (3.1)	3 (2.4)	3 (4.3)
アレルギー性結膜炎	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (1.6)	1 (1.4)
心臓障害				
心房細動	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
血管障害				
高血圧	7 (3.8)	4 (6.2)	2 (1.6)	2 (2.9)
胃腸障害				
口内炎	3 (1.6)	3 (4.6)	3 (2.4)	1 (1.4)
歯痛	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚炎	3 (1.6)	3 (4.6)	2 (1.6)	1 (1.4)
湿疹	2 (1.1)	2 (3.1)	13 (10.3)	9 (13.0)
皮脂欠乏症	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	16 (8.6)	7 (10.8)	8 (6.3)	6 (8.7)
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	10 (5.4)	5 (7.7)	29 (23.0)	19 (27.5)
過量投与	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
ワクチン接種合併症	2 (1.1)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症； PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.1.

表 2.7.4.7－12　長期経口エダラボン群全体で多く発現した TEAE（MCI186-19 試験より PT で 2%以上の差）の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n(%)	N=65 n(%)	N=126 n(%)	N=69 n(%)
TEAE	157 (84.9)	55 (84.6)	122 (96.8)	67 (97.1)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	6 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎	5 (2.7)	1 (1.5)	3 (2.4)	0 (0)
尿路感染	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	7 (3.8)	2 (3.1)	1 (0.8)	0 (0)
精神障害				
うつ病	7 (3.8)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
不安	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	7 (3.8)	1 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)
胃腸障害				
胃食道逆流性疾患	7 (3.8)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
腹痛	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	10 (5.4)	2 (3.1)	3 (2.4)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	8 (4.3)	2 (3.1)	1 (0.8)	0 (0)
腎および尿路障害				
尿閉	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	9 (4.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	7 (3.8)	3 (4.6)	3 (2.4)	1 (1.4)
末梢性浮腫	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	4 (2.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
臨床検査				
AST 増加	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症				
偶発的過量投与	6 (3.2)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
転倒	6 (3.2)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.

MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.1.

SOC 別の発現割合（ALS の通常の進行を除く）を検討したところ，安全性統合解析集団 2 と比較して，長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって高かった SOC は心臓障害，血管障害，代謝および栄養障害及び精神障害であり，詳細を以下のとおり考察した．

心臓障害 SOC について：

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，心臓 TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体 6.5%，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群 1.6%であった（5.3.5.3－9 Table 4.3.1）．心臓障害 SOC に含まれる PT 及び臨床検査 SOC に含まれる関連する PT を含む心臓 TEAE を，PT 別に表 2.7.4.7－13 に示した．

表 2.7.4.7－13　心臓 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC 　PT	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
TEAE	157 (84.9)	122 (96.8)
心臓 TEAE	12 (6.5)	2 (1.6)
心臓障害	11 (5.9)	2 (1.6)
心房細動	2 (1.1)	0 (0)
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0)
心不全	1 (0.5)	0 (0)
洞性徐脈	1 (0.5)	0 (0)
頻脈	1 (0.5)	1 (0.8)
徐脈	1 (0.5)	0 (0)
洞性不整脈	1 (0.5)	0 (0)
洞性頻脈	1 (0.5)	0 (0)
頻脈性不整脈	1 (0.5)	0 (0)
心室性期外収縮	1 (0.5)	0 (0)
上室性期外収縮	0 (0)	1 (0.8)
臨床検査	3 (1.6)	0 (0)
心筋梗塞の ECG 所見	2 (1.1)	0 (0)
心室肥大の ECG 所見	1 (0.5)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ECG＝ 心電図；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象．
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.3.1，Listing 4

長期経口エダラボン群全体の 12 名（6.5%）に心臓 TEAE が発現した．長期経口エダラボン

群全体で報告された心臓 TEAE は，心房細動，上室性頻脈及び心筋梗塞の ECG 所見が各 2 名（1.1%），心不全，洞性徐脈，頻脈，徐脈，洞性不整脈，洞性頻脈，頻脈性不整脈，心室性期外収縮及び心室肥大の ECG 所見が各 1 名（0.5%）であった．24 週時点までに発現した心臓 TEAE は 2.7.4.2.1.2.2 に示したとおりであり，24 週時点以降に新たに発現した上室性頻脈，徐脈，洞性徐脈及び心筋梗塞の ECG 所見の 4 つの心臓 TEAE を以下に考察する．

4 つの心臓 TEAE のうち，治験薬と関連ありと判定された事象は 1 件（心筋梗塞の ECG 所見）であり，非重篤で軽度であった．本事象は，被験者（被験者番号[redacted]）に 338 日目に発現し，48 週間の試験期間完了まで未回復であった（5.3.5.3－9 Listing 1, 4）．

4 つの心臓 TEAE のうち，心臓 TESAE（上室性頻脈，中等度）が 1 名に発現した（5.3.5.3－9 Table 4.7.1）．本事象は，被験者（被験者番号[redacted]）に 281 日目に発現し，283 日目に回復した．本事象より治験薬の投与は一時中断されたが，事象回復後に投与再開し，48 週間の治験薬投与を完了した．また，本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係がないと評価された．上室性頻脈を除く 3 つの心臓 TEAE はいずれも軽度であり，治験薬の投与は変更されなかった（5.3.5.2－2 Listing 16.2.4.1，5.3.5.3－9 Listing 1, 4）．

なお，心臓障害 SOC の ALS の通常の進行を含むすべての TEAE の感度分析では，新たな TEAE は追加で特定されなかった（5.3.5.3－9 Table 4.3.2）．

以上のとおり，24 週時点までに発現した TEAE も含め，ADR と判断された 5 件の事象はいずれも無症候性の ECG 所見であった．心臓 TEAE の群間差は MCI-186 試験では ECG データは収集されなかったことによる MT-1186-A01 試験と MCI-186 試験の評価項目の設定の違いによって生じた可能性があると考えられ，経口エダラボンで長期安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった．

血管障害 SOC について：

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，血管障害 SOC に分類される TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体 7.0%，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群 4.0%であった（5.3.5.3－9 Table 4.3.1）．血管障害 SOC に含まれる TEAE を PT 別に表 2.7.4.7－14 に示した．

長期経口エダラボン群全体で，複数の被験者で報告された血管障害 TEAE は高血圧（7 名，3.8%）及びほてり（2 名，1.1%）であった．高血圧を発現した 7 名のうち，6 名は軽度，1 名は中等度であり，すべての事象は治験薬との因果関係がないと評価された．ほてりを発現した 2 名はいずれも軽度であり，うち 1 名は治験薬との因果関係ありと評価された．高血圧及びほてりについて，24 週時点までにそれぞれ 4 名と 2 名が発現しており，24 週時点以降に発現したのはそれぞれ 3 名と 0 名であった．この 2 つの TEAE に経時的に増加する傾向は認められず，経口エダラボンの長期安全性に新たな懸念はないと考えられた．

ALS の通常の進行を含むすべての血管障害 TEAE の感度分析では，長期経口エダラボン群全体の発現割合は 9.2%（17/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群の発現割合は 4.0%（5/126 名）であった．高血圧とほてり以外で，長期経口エダラボン群全体

で複数の被験者で報告された血管障害 TEAE は起立性低血圧とリンパ浮腫であり，いずれの事象も 2 名（1.1%）に報告された（5.3.5.3－9 Table 4.3.2）.

表 2.7.4.7－14　血管障害 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
TEAE	157 (84.9)	122 (96.8)
血管障害	13 (7.0)	5 (4.0)
高血圧	7 (3.8)	2 (1.6)
ほてり	2 (1.1)	0 (0)
起立性低血圧	1 (0.5)	0 (0)
血行動態不安定	1 (0.5)	0 (0)
低血圧	1 (0.5)	0 (0)
リンパ浮腫	1 (0.5)	0 (0)
ショック	0 (0)	1 (0.8)
血管炎	0 (0)	1 (0.8)
本態性高血圧症	0 (0)	1 (0.8)
血腫	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.3.1

代謝および栄養障害 SOC について：

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，代謝および栄養障害 SOC に分類される TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体 7.0%，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群 4.0%であった（5.3.5.3－9 Table 4.3.1）．代謝および栄養障害 SOC に含まれる TEAE を PT 別に表 2.7.4.7－15 に示した．

長期経口エダラボン群全体で，複数の被験者で報告された代謝および栄養障害 TEAE は食欲減退及び低ナトリウム血症であった．長期経口エダラボン群全体の 7 名（3.8%）に食欲減退が発現し，そのうち 2 名は中等度，5 名は軽度であり，いずれの事象も治験薬との関連はないと評価された．食欲減退について，24 週時点までに発現したのは 4 名（中等度 1 名，軽度 3 名），24 週時点以降に発現したのは 3 名（中等度 1 名，軽度 2 名）であり，経時的に増加する傾向が認められなかった．また，長期経口エダラボン群全体で低ナトリウム血症を発現した 2 名の重症度はいずれも中等度であり，治験薬との因果関係はないと評価された．低ナトリウム血症の 2 名は，いずれも 24 週時点までに発現しており，24 週以降に新たに発現した事象はなかった．以上より，経口エダラボンの長期安全性に新たな懸念はないと考えられた．

ALS の通常の進行を含むすべての代謝および栄養障害 TEAE の感度分析では，長期経口エダラボン群全体の発現割合は 9.2%（17/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群の発現割合は 4.0%（5/126 名）であった．食欲減退と低ナトリウム血症以外で，長期経口エダラボン群全体で複数の被験者で報告された代謝および栄養障害 TEAE は栄養障害

と脱水であり，いずれの事象も 2 名（1.1%）に報告された（5.3.5.3－9 Table 4.3.2）.

表 2.7.4.7－15　代謝および栄養障害 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
TEAE	157 (84.9)	122 (96.8)
代謝および栄養障害	13 (7.0)	5 (4.0)
食欲減退	7 (3.8)	1 (0.8)
低ナトリウム血症	2 (1.1)	0 (0)
高カリウム血症	1 (0.5)	0 (0)
高脂血症	1 (0.5)	1 (0.8)
脱水	1 (0.5)	1 (0.8)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.5)	0 (0)
痛風	1 (0.5)	0 (0)
耐糖能障害	0 (0)	1 (0.8)
2 型糖尿病	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.3.1

精神障害 SOC について：

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，精神障害 SOC に分類される TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体 15.7%，静注エダラボン群 13.5%であった（5.3.5.3－9 Table 4.3.1）．精神障害 SOC に含まれる TEAE を PT 別に表 2.7.4.7－16 に示した.

長期経口エダラボン群全体で，複数の被験者で報告された精神障害 TEAE は不眠症，うつ病及び不安であった．不眠症では，長期経口エダラボン群全体の発現割合は 7.6%であり，安全性統合解析集団 2 の発現割合（11.9%）より低かった．24 週時点までに発現したうつ病及び不安は，それぞれ 5 名（軽度 3 名，中等度 1 名，重度 1 名）と 3 名（軽度 3 名）で，24 週時点以降に発現したのはそれぞれ 2 名（軽度 2 名）と 2 名（軽度 2 名）であり，発現割合が経時的に増加する傾向は認められなかった（5.3.5.3－9 Listing 4）．精神障害 SOC の群間差は，MT-1186-A01 試験期間中には COVID-19 パンデミックがあったことなどの環境が原因である可能性が考えられた.

ALS の通常の進行を含むすべての精神障害 TEAE の感度分析では，長期経口エダラボン群全体の発現割合は 20.5%（38/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群の発現割合は 13.5%（17/126 名）であった．不眠症，うつ病及び不安以外で，長期経口エダラボン群全体で複数の被験者で報告された精神障害 TEAE はなかった（5.3.5.3－9 Table 4.3.2）.

表 2.7.4.7－16　精神障害 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

SOC PT	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	安全性統合解析集団 2 静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
TEAE	157(84.9)	122 (96.8)
精神障害	29 (15.7)	17 (13.5)
不眠症	14 (7.6)	15 (11.9)
うつ病	7 (3.8)	0 (0)
不安	5 (2.7)	0 (0)
譫妄	1 (0.5)	0 (0)
睡眠障害	1 (0.5)	0 (0)
自殺念慮	1 (0.5)	0 (0)
怒り	1 (0.5)	0 (0)
自殺既遂	1 (0.5)	0 (0)
抑うつ気分	1 (0.5)	0 (0)
初期不眠症	1 (0.5)	0 (0)
易刺激性	1 (0.5)	0 (0)
パニック発作	1 (0.5)	0 (0)
適応障害	0 (0)	1 (0.8)
神経症	0 (0)	1 (0.8)
不安障害	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.3.1

MT-1186-A01 試験で ALS の通常の進行を含むすべての TEAE の感度分析では，長期経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 2 よりも発現割合が 5%以上の差をもって高い SOC が 6 つ特定された（5.3.5.3－9 Table 4.3.2）．内訳（長期経口エダラボン群全体，長期静注エダラボン群）は，筋骨格系および結合組織障害（48.6%，28.6%），神経系障害（32.4%，15.9%），精神障害（20.5%，13.5%），代謝および栄養障害（9.2%，4.0%），血管障害（9.2%，4.0%）及び臨床検査（15.1%，8.7%）であった．筋骨格系および結合組織障害 SOC 及び神経系障害 SOC の群間差は，主に ALS の通常の進行又は ALS 合併症と関連する TEAE を MT-1186-A01 試験で収集したことによるものと考えられた．精神障害，血管障害及び代謝および栄養障害 SOC の群間差は，上記に考察したとおりで，また臨床検査 SOC の群間差については，2.7.4.7.2.3 に考察した．

2.7.4.7.2.1.3　治験薬との因果関係別の有害事象の発現割合（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－17 に示した．また，長期経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群の SOC 及び PT についても同一の表に記載した．

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

長期経口エダラボン群全体では，被験者の 20.0%に ADR が発現したのに対し，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 13.5%であった．

長期経口エダラボン群全体で 2%以上の頻度で報告された ADR は，浮動性めまい（長期経口エダラボン群全体 2.7%, 長期静注エダラボン群 0%）, 頭痛（長期経口エダラボン群全体 2.2%, 長期静注エダラボン群 0%），疲労（長期経口エダラボン群全体 2.2%，長期静注エダラボン群 0%）であり，いずれも 24 週時点までに発現した事象であった．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

長期経口エダラボン群日本人集団の ADR の発現割合は 4.6%であった. ADR は, 下痢 1.5%, 肝機能異常 1.5%，倦怠感 1.5%であり，そのうち，24 週以降に新たに発現した事象は倦怠感のみであった. いずれの事象も重症度は軽度であった. 長期経口エダラボン群日本人集団の ADR の発現割合は，長期経口エダラボン群全体（20.0%）と比べ低く，長期経口エダラボン群日本人集団に長期安全性の懸念は認められなかった．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

長期経口エダラボン群全体では ADR は 20.0%に報告された．MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群で認められた ADR は 7.2%であり，内訳は回転性めまい，腹部不快感，湿疹，皮脂欠乏性湿疹，背部痛，頻尿，肝機能検査異常，白血球数増加がいずれも 1.4%であった．

長期経口エダラボン群全体で発現割合が PT で 2%以上であり，安全性統合解析集団 2 より長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高く，24 週時以降に新たに認められた偶発的過量投与以外の 9 つの TEAE｛尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，転倒（2.7.4.7.2.1.2)｝のうち，7 つの TEAE（尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，尿閉，末梢性浮腫，転倒）は，いずれの投与群においても ADR として報告されなかった．ADR として報告されたのは，AST 増加 1.1%（2/185 名）及び口内乾燥 0.5%（1/185 名）であり，長期経口エダラボン群日本人集団では報告がなかった．

表 2.7.4.7－17　ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)
ADR	37 (20.0)	3 (4.6)	17 (13.5)	5 (7.2)
感染症および寄生虫症				
中耳炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
精神障害				
易刺激性	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害				
浮動性めまい	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体位性めまい	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
振戦	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害				
一過性失明	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ドライアイ	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
耳および迷路障害				
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
心臓障害				
洞性不整脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
洞性頻脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害				
ほてり	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
本態性高血圧症	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
低酸素症	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
胃腸障害				
便秘	3 (1.6)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
悪心	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
腹部膨満	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
消化不良	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼓腸	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃炎	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)

表 2.7.4.7－17　ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧－長期安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)
肝胆道系障害				
肝機能異常	1 (0.5)	1 (1.5)	1 (0.8)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
肝障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
皮膚乾燥	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
光線過敏性反応	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
そう痒性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
中毒性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格硬直	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨炎	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
腎および尿路障害				
血尿	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
緊張性膀胱	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻尿	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
生殖系および乳房障害				
女性化乳房	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
浮腫	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)

表 2.7.4.7－17　ADR（ALS の通常の進行を除く）の SOC 及び PT 別の一覧－長期安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)
臨床検査				
AST 増加	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心筋梗塞の ECG 所見	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALT 増加	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中 LDH 増加	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心室肥大の ECG 所見	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
LFT 異常	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
白血球数増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
GGT 増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
LFT 上昇	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症				
偶発的過量投与	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

略語：ADR＝ 副作用；ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ECG＝ 心電図；GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ；LDH＝乳酸脱水素酵素；LFT＝ 肝機能検査；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.6.1.

2.7.4.7.2.1.4　重症度別の有害事象の割合（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の SOC，PT 及び重症度別の一覧を 5.3.5.3－9 Table 4.4 に示した．いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上にみられた TEAE の SOC，PT 及び重症度別の一覧を表 2.7.4.7－18 に示した．

長期経口エダラボン群全体で重度の TEAE を 1 件以上報告した被験者の割合は 7.0%で，安全性統合解析集団 2（長期静注エダラボン群 : 26.2%）より低かった．また，中等度の TEAE を 1 件以上報告した被験者の割合は長期経口エダラボン群全体で 27.0%であり，安全性統合解析集団 2（長期静注エダラボン群：34.1%）より低かった．

長期経口エダラボン群全体で多く報告された重度の TEAE は，肺炎｛1.6%（3/185 名）｝及び転倒｛1.1%（2/185 名）｝であった．安全性統合解析集団 2 では，重度の肺炎の発現割合は 0.8%（1/126 名）であり，重度の転倒は報告されなかった．長期経口エダラボン群全体で各 1 名に報告された重度の TEAE は，上気道感染，COVID-19，蜂巣炎，糖尿病性ケトアシドーシス，うつ病，自殺既遂，失神，頻脈性不整脈，血行動態不安定，気管支分泌物貯留，胸水，呼吸不全，筋力低下，リウマチ性多発筋痛，疼痛，頭部損傷，処置による疼痛，鎖骨骨折，上肢骨折であった（5.3.5.3－9 Table 4.4）．

長期経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 2 より長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高く，24 週時以降に新たに認められた偶発的過量投与以外の 9 つの TEAE｛尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，転倒（2.7.4.7.2.1.2）｝のうち，重度の TEAE を発現したのは転倒｛1.1%（2/185 名）｝のみであった（5.3.5.3－9 Table 4.4）．この 2 名の転倒は，いずれも治験薬との因果関係はないと評価され，24 週時点より前に発現し，回復した（被験者番号 [redacted] は投与 104 日目に発現し，106 日目に回復；被験者番号 [redacted] は 160 日目に発現し，161 日目に回復）（5.3.5.3－9 Listing 4）．

表 2.7.4.7－18　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び重症度別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）			安全性統合解析集団 2		
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)			静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)		
SOC PT	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
TEAE	94 (50.8)	50 (27.0)	13 (7.0)	46 (36.5)	43 (34.1)	33 (26.2)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	8 (4.3)	0 (0)	0 (0)	25 (19.8)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	5 (2.7)	0 (0)	1 (0.5)	13 (10.3)	1 (0.8)	0 (0)
COVID-19	4 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0)	2 (1.6)	1 (0.8)
尿路感染	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膀胱炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
カテーテル留置部位感染	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	1 (0.8)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3.2)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	5 (2.7)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
精神障害						
不眠症	13 (7.0)	1 (0.5)	0 (0)	15 (11.9)	0 (0)	0 (0)
うつ病	5 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不安	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害						
頭痛	11 (5.9)	2 (1.1)	0 (0)	7 (5.6)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	6 (3.2)	1 (0.5)	0 (0)	4 (3.2)	0 (0)	0 (0)
会話障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.6)
眼障害						
ドライアイ	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)
眼脂	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
血管障害						
高血圧	6 (3.2)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
咳嗽	6 (3.2)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	2 (1.6)
誤嚥性肺炎	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	1 (0.8)
呼吸不全	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	4 (3.2)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	6 (4.8)	4 (3.2)
胃腸障害						
便秘	23 (12.4)	2 (1.1)	0 (0)	28 (22.2)	0 (0)	0 (0)
悪心	7 (3.8)	1 (0.5)	0 (0)	4 (3.2)	1 (0.8)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	5 (2.7)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	3 (1.6)	3 (1.6)	0 (0)	7 (5.6)	0 (0)	0 (0)
腹痛	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内炎	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
胃炎	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	6 (4.8)	0 (0)	0 (0)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (12.7)	8 (6.3)

表 2.7.4.7－18　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び重症度別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

SOC PT	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)			安全性統合解析集団 2 静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
肝胆道系障害						
肝機能異常	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	7 (3.8)	3 (1.6)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	5 (2.7)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
湿疹	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	12 (9.5)	1 (0.8)	0 (0)
接触皮膚炎	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	13 (10.3)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	6 (4.8)	0 (0)	0 (0)
褥瘡性潰瘍	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
紅斑	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	13 (7.0)	3 (1.6)	0 (0)	6 (4.8)	2 (1.6)	0 (0)
筋骨格痛	6 (3.2)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
関節痛	7 (3.8)	0 (0)	0 (0)	5 (4.0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	5 (2.7)	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
筋肉痛	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	1 (0.8)	0 (0)
筋力低下	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	1 (0.8)
筋骨格障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	12 (9.5)
腎および尿路障害						
尿閉	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻尿	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
夜間頻尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	6 (3.2)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	6 (3.2)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0)
末梢性浮腫	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	14 (11.1)	5 (4.0)
注入部位紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
注入部位疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
歩行不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)
臨床検査						
AST 増加	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症						
挫傷	10 (5.4)	0 (0)	0 (0)	27 (21.4)	2 (1.6)	0 (0)
偶発的過量投与	6 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒	3 (1.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚擦過傷	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)	10 (7.9)	0 (0)	0 (0)
皮膚裂傷	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)
靱帯捻挫	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	4 (3.2)	1 (0.8)	0 (0)
創傷	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	4 (3.2)	1 (0.8)	0 (0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；COVID-19 = 新型コ

ロナウイルス感染症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.4, Table 4.5.1.

2.7.4.7.2.1.5　投与クール別の有害事象の発現割合（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の投与クール別の発現割合を表 2.7.4.7－19 に示した．第 1～12 クールまでの 3 クールごとの各投与クールの TEAE の発現割合は，いずれの投与群でも経時的に増加しなかった．長期経口エダラボン群全体では，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較して各投与クールの TEAE の発現割合は低かった．

表 2.7.4.7－19　TEAE（ALS の通常の進行を除く）の投与クール別の発現割合－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)		静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	
投与クール	被験者数 a) n	TEAE 発現被験者数 n (%)b)	被験者数 a) n	TEAE 発現被験者数 n (%)b)
第 1～3 クール	185	93 (50.3)	126	82 (65.1)
第 4～6 クール	175	84 (48.0)	124	81 (65.3)
第 7～9 クール	160	70 (43.8)	113	83 (73.5)
第 10～12 クール	147	59 (40.1)	105	65 (61.9)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
a)　当該クールで 1 回以上投与された被験者数.
b)　TEAE が 1 件以上発現した被験者数の割合.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.11

長期経口エダラボン群全体で，第 7～9 クールと第 10～12 クールの TEAE の発現割合の合計と第 1～3 クールと第 4～6 クールの TEAE の発現割合の合計を比較したところ，第 7～12 クールで 2%以上の差をもって高い発現割合が認められた事象は，便秘と皮膚炎であった．この 2 事象の 3 クールごとの投与クール別の発現割合を表 2.7.4.7－20 に示した．いずれの事象も，経時的な発現割合に大きな差は認められなかった．

表 2.7.4.7－20　TEAE（ALS の通常の進行を除く）の投与クール別の発現割合－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)[b]				静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)[b]			
投与クール	1～3	4～6	7～9	10～12	1～3	4～6	7～9	10～12
PT／N[a]	185	175	160	147	126	124	113	105
TEAE	93 (50.3)	84 (48.0)	70 (43.8)	59 (40.1)	82 (65.1)	81 (65.3)	83 (73.5)	65 (61.9)
便秘	6 (3.2)	5 (2.9)	8 (5.0)	6 (4.1)	10 (7.9)	7 (5.6)	4 (3.5)	9 (8.6)
皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.8)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
a)　当該クールで 1 回以上投与された被験者数.
b)　TEAE が 1 件以上発現した被験者数の割合.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.11

長期経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 2 より長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高く，24 週時以降に新たに認められた偶発的過量投与以外の 9 つの TEAE｛尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，転倒（2.7.4.7.2.1.2）｝について，投与クール別の発現割合を表 2.7.4.7－21 に示した．いずれの事象も発現割合が経時的に大きな増加傾向がなかった（5.3.5.3－9 Table 4.11）.

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の高頻度にみられた TEAE（表 2.7.4.7－8）の投与クール別の一覧を表 2.7.4.7－22 に示した．また，ALS の通常の進行を除くすべての SOC，PT 及び投与クール別の一覧を 5.3.5.3－9 Table 4.11 に示した.

長期経口エダラボン群全体で報告された TEAE の発現割合を 3 クールごとに検討した結果，TEAE が経時的に増加する傾向はなく，経口エダラボンで長期安全性に大きな懸念は認められなかった.

表 2.7.4.7－21　新たに認められた TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体で多く発現した TEAE（安全性統合解析集団 2 より 2%以上の差をもって高い）の SOC，PT 及び投与クール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)[b)]				静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)[b)]			
投与クール SOC	1～3	4～6	7～9	10～12	1～3	4～6	7～9	10～12
PT／N[a)]	185	175	160	147	126	124	113	105
TEAE	93 (50.3)	84 (48.0)	70 (43.8)	59 (40.1)	82 (65.1)	81 (65.3)	83 (73.5)	65 (61.9)
感染症および寄生虫症								
尿路感染	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害								
不安	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害								
胃食道逆流性疾患	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹痛	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎および尿路障害								
尿閉	0 (0)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
末梢性浮腫	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査								
AST 増加	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症								
転倒	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；PT＝ 基本語；SOC＝器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.

a)　当該クールで 1 回以上投与された被験者数.

b)　TEAE が 1 件以上発現した被験者数の割合.

MedDRA/J version 23.0

出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.1, Table 4.11.

表 2.7.4.7－22　比較的よく見られる TEAE（長期安全性評価集団のいずれかの投与群で発現割合が PT で 5%以上）の SOC，PT 及び投与クール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)[b]				静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)[b]			
投与クール SOC	1～3	4～6	7～9	10～12	1～3	4～6	7～9	10～12
PT／N[a]	185	175	160	147	126	124	113	105
TEAE	93 (50.3)	84 (48.0)	70 (43.8)	59 (40.1)	82 (65.1)	81 (65.3)	83 (73.5)	65 (61.9)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.4)	7 (5.6)	9 (7.3)	9 (8.0)	7 (6.7)
上気道感染	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.3)	0 (0)	3 (2.4)	4 (3.2)	5 (4.4)	4 (3.8)
精神障害								
不眠症	1 (0.5)	5 (2.9)	4 (2.5)	4 (2.7)	8 (6.3)	2 (1.6)	3 (2.7)	3 (2.9)
神経系障害								
頭痛	9 (4.9)	4 (2.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.2)	3 (2.4)	1 (0.9)	1 (1.0)
血管障害								
高血圧	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	5 (4.0)	3 (2.7)	4 (3.8)
胃腸障害								
便秘	6 (3.2)	5 (2.9)	8 (5.0)	6 (4.1)	10 (7.9)	7 (5.6)	4 (3.5)	9 (8.6)
下痢	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.5)	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.5)	0 (0)
胃炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.5)	0 (0)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (4.8)	9 (7.3)	5 (4.4)	5 (4.8)
皮膚および皮下組織障害								
発疹	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (3.1)	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (1.0)
接触皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	7 (5.6)	3 (2.4)	2 (1.8)	1 (1.0)
湿疹	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	3 (2.4)	4 (3.2)	4 (3.5)	5 (4.8)
そう痒症	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	3 (2.7)	2 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	7 (3.8)	4 (2.3)	4 (2.5)	1 (0.7)	1 (0.8)	5 (4.0)	1 (0.9)	1 (1.0)
関節痛	3 (1.6)	3 (1.7)	2 (1.3)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.9)	3 (2.9)
筋肉痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)
筋骨格障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.5)	7 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態								
歩行障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.6)	9 (7.3)	6 (5.3)	5 (4.8)
傷害，中毒および処置合併症								
挫傷	3 (1.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.4)	9 (7.1)	16 (12.9)	6 (5.3)	4 (3.8)
皮膚擦過傷	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0)	1 (0.7)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.8)	4 (3.8)
創傷	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.9)	3 (2.9)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
a)　当該クールで 1 回以上投与された被験者数.
b)　TEAE が 1 件以上発現した被験者数の割合.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.2, Table 4.11.

2.7.4.7.2.1.6　年齢群別の有害事象の発現割合（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）を，SOC，PT 及び年齢群別（65 歳未満及び 65 歳以上）に 5.3.5.3－9 Table 4.12 に示した．いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上にみられた TEAE の SOC，PT 及び年齢群別（65 歳未満及び 65 歳以上）の一覧を表 2.7.4.7－23 に示した．

長期経口エダラボン群全体では，TEAE の発現割合は 65 歳以上の高齢被験者で 87.7%，65 歳未満の非高齢被験者で 83.3%であった．1 件以上の TEAE を認めた高齢被験者の割合は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（93.2%）より，長期経口エダラボン群全体で低かった．1 件以上の TEAE を認めた非高齢被験者の割合は長期経口エダラボン群全体では 83.3%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（98.8%）よりも低かった．

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上にみられた TEAE のうち，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より長期経口エダラボン群全体の高齢被験者で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE（長期経口エダラボン群全体の発現割合，長期静注エダラボン群の発現割合）は，食欲減退（6.2%，0%），不眠症（7.7%，4.5%），うつ病（4.6%，0%），不安（3.1%，0%），悪心（6.2%，0%），胃食道逆流性疾患（3.1%，0%），口内乾燥（3.1%，0%），発疹（9.2%，2.3%），筋骨格痛（3.1%，0%），尿閉（3.1%，0%），疲労（7.7%，0%），発熱（4.6%，0%），末梢性浮腫（4.6%，0%），偶発的過量投与（3.1%，0%），転倒（3.1%，0%），過量投与（3.1%，0%）であり，いずれも臨床上問題となる差は認められなかった（表 2.7.4.7－23，5.3.5.3－9 Table 4.12）．

長期経口エダラボン群全体で，非高齢者より高齢者で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE（高齢者の発現割合，非高齢者の発現割合）は，食欲減退（6.2%，2.5%），浮動性めまい（6.2%，2.5%），上室性頻脈（3.1%，0%），呼吸困難（3.1%，0.8%），悪心（6.2%，3.3%），下痢（6.2%，1.7%），発疹（9.2%，3.3%），そう痒症（3.1%，0%），四肢痛（4.6%，2.5%），頚部痛（3.1%，0%），疲労（7.7%，3.3%），末梢性浮腫（4.6%，0.8%），疼痛（3.1%，0%），心筋梗塞の ECG 所見（3.1%，0%），過量投与（3.1%，0%）であり，いずれも臨床上問題となる差は認められなかった（5.3.5.3－9 Table 4.12）．

長期経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高く，24 週時以降に新たに認められた偶発的過量投与以外の 9 つの TEAE｛尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，転倒（2.7.4.7.2.1.2）｝のうち，腹痛は非高齢者のみに発現した（表 2.7.4.7－23）．非高齢被験者よりも高齢被験者で発現割合が 2%以上の差をもって高かった TEAE は末梢性浮腫（非高齢者で 0.8%，高齢者で 4.6%）のみであり，いずれの事象も治験薬との因果関係はないと評価された．

長期経口エダラボン群全体で報告された TEAE の発現割合を安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と年齢群別に比較した結果，経口エダラボンで長期の安全性に大きな懸念は認められなかった．

表 2.7.4.7－23　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び年齢群別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	65 歳未満		65 歳以上	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=82 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=44 n (%)
TEAE	100 (83.3)	81 (98.8)	57 (87.7)	41 (93.2)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	6 (5.0)	15 (18.3)	2 (3.1)	10 (22.7)
上気道感染	5 (4.2)	13 (15.9)	1 (1.5)	1 (2.3)
COVID-19	6 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎	3 (2.5)	0 (0)	2 (3.1)	3 (6.8)
尿路感染	3 (2.5)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
膀胱炎	1 (0.8)	2 (2.4)	1 (1.5)	1 (2.3)
蜂巣炎	2 (1.7)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	1 (0.8)	2 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)
カテーテル留置部位感染	1 (0.8)	2 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)
胃腸炎	0 (0)	3 (3.7)	0 (0)	1 (2.3)
咽頭炎	0 (0)	3 (3.7)	0 (0)	1 (2.3)
帯状疱疹	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	3 (2.5)	1 (1.2)	4 (6.2)	0 (0)
精神障害				
不眠症	9 (7.5)	13 (15.9)	5 (7.7)	2 (4.5)
うつ病	4 (3.3)	0 (0)	3 (4.6)	0 (0)
不安	3 (2.5)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)
神経系障害				
頭痛	8 (6.7)	4 (4.9)	5 (7.7)	3 (6.8)
浮動性めまい	3 (2.5)	2 (2.4)	4 (6.2)	2 (4.5)
会話障害	1 (0.8)	1 (1.2)	0 (0)	2 (4.5)
感覚鈍麻	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (4.5)
眼障害				
ドライアイ	3 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.5)	1 (2.3)
眼脂	1 (0.8)	2 (2.4)	1 (1.5)	1 (2.3)
アレルギー性結膜炎	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	2 (4.5)
心臓障害				
心房細動	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
血管障害				
高血圧	5 (4.2)	0 (0)	2 (3.1)	2 (4.5)

表 2.7.4.7－23　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び年齢群別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	65 歳未満		65 歳以上	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=82 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=44 n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	21 (17.5)	23 (28.0)	6 (9.2)	8 (18.2)
咳嗽	6 (5.0)	2 (2.4)	1 (1.5)	0 (0)
呼吸困難	1 (0.8)	2 (2.4)	2 (3.1)	2 (4.5)
呼吸不全	1 (0.8)	3 (3.7)	0 (0)	1 (2.3)
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	3 (3.7)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	9 (11.0)	0 (0)	4 (9.1)
胃腸障害	41 (34.2)	43 (52.4)	20 (30.8)	26 (59.1)
便秘	16 (13.3)	22 (26.8)	9 (13.8)	6 (13.6)
悪心	4 (3.3)	5 (6.1)	4 (6.2)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	5 (4.2)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)
下痢	2 (1.7)	3 (3.7)	4 (6.2)	4 (9.1)
腹痛	4 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)
腹部不快感	2 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.5)	1 (2.3)
口内炎	2 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.5)	1 (2.3)
胃炎	1 (0.8)	5 (6.1)	1 (1.5)	1 (2.3)
歯痛	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嚥下障害	0 (0)	11 (13.4)	0 (0)	13 (29.5)
肝胆道系障害	2 (1.7)	4 (4.9)	0 (0)	2 (4.5)
肝機能異常	1 (0.8)	2 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	28 (23.3)	35 (42.7)	12 (18.5)	17 (38.6)
発疹	4 (3.3)	2 (2.4)	6 (9.2)	1 (2.3)
皮膚乾燥	5 (4.2)	0 (0)	1 (1.5)	1 (2.3)
皮膚炎	3 (2.5)	0 (0)	0 (0)	2 (4.5)
接触皮膚炎	2 (1.7)	11 (13.4)	0 (0)	2 (4.5)
湿疹	2 (1.7)	8 (9.8)	0 (0)	5 (11.4)
そう痒症	0 (0)	4 (4.9)	2 (3.1)	2 (4.5)
蕁麻疹	2 (1.7)	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.3)
皮脂欠乏症	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
褥瘡性潰瘍	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.5)	2 (4.5)
紅斑	1 (0.8)	3 (3.7)	0 (0)	0 (0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (4.5)

表 2.7.4.7－23　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び年齢群別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	65 歳未満		65 歳以上	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=82 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=44 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	31 (25.8)	23 (28.0)	15 (23.1)	13 (29.5)
背部痛	10 (8.3)	4 (4.9)	6 (9.2)	4 (9.1)
筋骨格痛	6 (5.0)	1 (1.2)	2 (3.1)	0 (0)
関節痛	5 (4.2)	4 (4.9)	2 (3.1)	1 (2.3)
四肢痛	3 (2.5)	1 (1.2)	3 (4.6)	2 (4.5)
筋力低下	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (1.5)	3 (6.8)
筋肉痛	1 (0.8)	2 (2.4)	1 (1.5)	2 (4.5)
筋骨格障害	0 (0)	10 (12.2)	0 (0)	3 (6.8)
腎および尿路障害	6 (5.0)	5 (6.1)	5 (7.7)	4 (9.1)
尿閉	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)
頻尿	1 (0.8)	1 (1.2)	0 (0)	2 (4.5)
夜間頻尿	0 (0)	3 (3.7)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (15.8)	29 (35.4)	13 (20.0)	12 (27.3)
疲労	4 (3.3)	0 (0)	5 (7.7)	0 (0)
発熱	4 (3.3)	3 (3.7)	3 (4.6)	0 (0)
末梢性浮腫	1 (0.8)	0 (0)	3 (4.6)	0 (0)
末梢腫脹	4 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	1 (0.8)	16 (19.5)	0 (0)	6 (13.6)
歩行不能	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)
注入部位紅斑	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)
注入部位疼痛	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)
臨床検査	10 (8.3)	6 (7.3)	9 (13.8)	5 (11.4)
AST 増加	3 (2.5)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	2 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)

表 2.7.4.7－23　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上）の SOC，PT 及び年齢群別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	65 歳未満		65 歳以上	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=82 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=44 n (%)
傷害，中毒および処置合併症	31 (25.8)	33 (40.2)	15 (23.1)	11 (25.0)
挫傷	7 (5.8)	21 (25.6)	3 (4.6)	8 (18.2)
偶発的過量投与	4 (3.3)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)
転倒	4 (3.3)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)
皮膚擦過傷	5 (4.2)	8 (9.8)	0 (0)	2 (4.5)
皮膚裂傷	3 (2.5)	2 (2.4)	1 (1.5)	0 (0)
靭帯捻挫	2 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.5)	3 (6.8)
過量投与	0 (0)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)
ワクチン接種合併症	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
創傷	1 (0.8)	4 (4.9)	0 (0)	1 (2.3)
処置による疼痛	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.5)	1 (2.3)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.1, Table 4.12.

2.7.4.7.2.1.7　性別の有害事象の発現割合（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における TEAE（ALS の通常の進行を除く）の SOC，PT 及び性別の一覧を 5.3.5.3－9 Table 4.13 に示した．いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上にみられた TEAE の SOC，PT 及び性別による一覧を表 2.7.4.7－24 に示した．

長期経口エダラボン群全体では，TEAE の発現割合は男性と女性で同程度であった（男性 85.7%，女性 83.3%）．1 件以上の TEAE が報告された長期経口エダラボン群全体の男性被験者の割合は 85.7%で，安全性統合解析集団 2（長期静注エダラボン群：97.1%）より低かった．1 件以上の TEAE が報告された長期経口エダラボン群全体の女性被験者の割合は 83.3%で，安全性統合解析集団 2（長期静注エダラボン群：96.5%）より低かった．

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上に発現した TEAE のうち，長期静注エダラボン群の女性と比較して，長期経口エダラボン群全体の女性で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，尿路感染，食欲減退，呼吸困難，悪心，腹痛，口内乾燥，発疹，皮膚乾燥，背部痛，筋骨格痛，四肢痛，疲労，発熱，末梢性浮腫，末梢腫脹，偶発的過量投与，転倒であった．いずれかの投与群で発現割合が 2%以上に発現した TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体の男性と比較して，長期経口エダラボン群全体の女性で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，膀胱炎，呼吸困難，便秘，悪心，下痢，口内乾燥，口内炎，そう痒症，筋骨格痛，関節痛，四肢痛，疲労，発熱，転倒であった（5.3.5.3－9 Table 4.13）．

長期経口エダラボン群全体の女性に多く報告された TEAE のうち，上位 5 番目までの TEAE は以下のとおりである：

- 便秘｛19.7%，長期経口エダラボン群全体の男性における発現割合（10.1%）より高かったが，長期静注エダラボン群の女性における発現割合（19.3%）と同程度であった｝
- 悪心｛9.1%，長期静注エダラボン群の女性における発現割合（7.0%）より高く，長期経口エダラボン群全体の男性における発現割合（1.7%）より高かった｝
- 背部痛｛9.1%，長期静注エダラボン群の女性における発現割合（5.3%）より高く，長期経口エダラボン群全体の男性における発現割合（8.4%）と同程度であった｝
- 疲労｛7.6%，長期静注エダラボン群の女性における発現割合（0%）より高く，長期経口エダラボン群全体の男性における発現割合（3.4%）より高かった｝
- 転倒｛7.6%，長期静注エダラボン群の女性における発現割合（0%）より高く，長期経口エダラボン群全体の男性における発現割合（0.8%）より高かった｝（5.3.5.3－9 Table 4.13）

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上に発現した TEAE のうち，長期静注エダラボン群の男性と比較して，長期経口エダラボン群全体の男性で 2%以上の差をもって高い発現割合の TEAE は，COVID-19，食欲減退，うつ病，不安，頭痛，高血圧，咳嗽，胃食道逆流性疾患，発疹，皮膚乾燥，筋骨格痛，尿閉，疲労，AST 増加，偶発的過量投与であった．いずれかの投与群で発現割合が 2%以上に発現した TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体の女性と比較し

て，長期経口エダラボン群全体の男性で 2%以上の差をもって高い発現割合の TEAE は，COVID-19，不眠症，うつ病，頭痛，ドライアイ，高血圧，胃食道逆流性疾患，腹部不快感，皮膚炎，皮膚擦過傷であった（5.3.5.3－9 Table 4.13）.

長期経口エダラボン群全体の男性に多く報告された TEAE のうち，上位 5 番目までの TEAE は以下のとおりである：

- 便秘｛10.1%，長期静注エダラボン群の男性における発現割合（24.6%）より低く，長期経口エダラボン群全体の女性における発現割合（19.7%）より低かった｝
- 不眠症｛9.2%，長期経口エダラボン群全体の女性における発現割合（4.5%）より高かったが，長期静注エダラボン群の男性における発現割合（13.0%）より低かった｝
- 背部痛｛8.4%，長期静注エダラボン群の男性における発現割合（7.2%）より高く，長期経口エダラボン群の女性の発現割合（9.1%）と同程度であった｝
- 頭痛｛8.4%，長期静注エダラボン群の男性における発現割合（2.9%）より高く，長期経口エダラボン群の女性の発現割合（4.5%）よりも高かった｝
- うつ病｛5.9%，長期静注エダラボン群の男性における発現割合（0%）より高く，長期経口エダラボン群の女性の発現割合（0%）よりも高かった｝（5.3.5.3－9 Table 4.13）

長期経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であり，安全性統合解析集団 2 より長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高く，24 週時以降に新たに認められた偶発的過量投与以外の 9 つの TEAE｛尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，転倒（2.7.4.7.2.1.2）｝のうち，男性と女性の発現割合の差が 2%以下の TEAE は尿路感染，不安，腹痛，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加であった．女性での発現割合が男性より 2%以上の差をもって高かった TEAE は転倒（女性 7.6%，男性 0.8%）及び口内乾燥（女性 4.5%，男性 0.8%）であった．また，男性での発現割合が女性より 2%以上の差をもって高かった TEAE は胃食道逆流性疾患（男性 5.0%，女性 1.5%）であった．男性又は女性にのみ発現した TEAE はなかった.

長期経口エダラボン群全体で報告された TEAE の発現割合を安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較したところ，長期経口エダラボン群全体の男女差で長期の安全性に大きな懸念は認められなかった.

表 2.7.4.7－24　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上に発現）の SOC，PT 及び性別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	男性		女性	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg N=119 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=66 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=57 n (%)
TEAE	102 (85.7)	67 (97.1)	55 (83.3)	55 (96.5)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	5 (4.2)	15 (21.7)	3 (4.5)	10 (17.5)
上気道感染	4 (3.4)	11 (15.9)	2 (3.0)	3 (5.3)
COVID-19	6 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎	4 (3.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.8)
尿路感染	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	2 (3.0)	3 (5.3)
蜂巣炎	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.8)
気管支炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	2 (3.5)
カテーテル留置部位感染	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	2 (3.5)
胃腸炎	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	3 (5.3)
咽頭炎	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	3 (5.3)
帯状疱疹	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	4 (3.4)	0 (0)	3 (4.5)	1 (1.8)
精神障害				
不眠症	11 (9.2)	9 (13.0)	3 (4.5)	6 (10.5)
うつ病	7 (5.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不安	4 (3.4)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
神経系障害				
頭痛	10 (8.4)	2 (2.9)	3 (4.5)	5 (8.8)
浮動性めまい	4 (3.4)	2 (2.9)	3 (4.5)	2 (3.5)
会話障害	0 (0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.8)
感覚鈍麻	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
眼障害				
ドライアイ	4 (3.4)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)
眼脂	1 (0.8)	3 (4.3)	1 (1.5)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	2 (1.7)	1 (1.4)	0 (0)	1 (1.8)
心臓障害				
心房細動	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
血管障害				
高血圧	6 (5.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.8)

表 2.7.4.7－24　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上に発現）の SOC，PT 及び性別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	男性		女性	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg N=119 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=66 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=57 n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	5 (4.2)	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.8)
呼吸困難	0 (0)	3 (4.3)	3 (4.5)	1 (1.8)
呼吸不全	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	3 (5.3)
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	2 (3.5)
口腔咽頭痛	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.8)
呼吸障害	0 (0)	4 (5.8)	0 (0)	9 (15.8)
胃腸障害				
便秘	12 (10.1)	17 (24.6)	13 (19.7)	11 (19.3)
悪心	2 (1.7)	1 (1.4)	6 (9.1)	4 (7.0)
胃食道逆流性疾患	6 (5.0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
下痢	3 (2.5)	3 (4.3)	3 (4.5)	4 (7.0)
腹痛	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)
口内乾燥	1 (0.8)	0 (0)	3 (4.5)	0 (0)
腹部不快感	3 (2.5)	1 (1.4)	0 (0)	2 (3.5)
口内炎	1 (0.8)	0 (0)	2 (3.0)	3 (5.3)
胃炎	1 (0.8)	5 (7.2)	1 (1.5)	1 (1.8)
歯痛	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
嚥下障害	0 (0)	11 (15.9)	0 (0)	13 (22.8)
肝胆道系障害				
肝機能異常	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	2 (3.5)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	6 (5.0)	1 (1.4)	4 (6.1)	2 (3.5)
皮膚乾燥	4 (3.4)	1 (1.4)	2 (3.0)	0 (0)
皮膚炎	3 (2.5)	1 (1.4)	0 (0)	1 (1.8)
接触皮膚炎	2 (1.7)	7 (10.1)	0 (0)	6 (10.5)
湿疹	2 (1.7)	8 (11.6)	0 (0)	5 (8.8)
そう痒症	0 (0)	4 (5.8)	2 (3.0)	2 (3.5)
蕁麻疹	2 (1.7)	1 (1.4)	0 (0)	1 (1.8)
皮脂欠乏症	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
褥瘡性潰瘍	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	2 (3.5)
紅斑	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (3.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.7－24　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上に発現）の SOC，PT 及び性別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	男性		女性	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg N=119 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=66 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=57 n (%)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	10 (8.4)	5 (7.2)	6 (9.1)	3 (5.3)
筋骨格痛	4 (3.4)	1 (1.4)	4 (6.1)	0 (0)
関節痛	3 (2.5)	2 (2.9)	4 (6.1)	3 (5.3)
四肢痛	3 (2.5)	2 (2.9)	3 (4.5)	1 (1.8)
筋力低下	1 (0.8)	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (3.5)
筋肉痛	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.5)	3 (5.3)
筋骨格障害	0 (0)	10 (14.5)	0 (0)	3 (5.3)
腎および尿路障害				
尿閉	3 (2.5)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
頻尿	0 (0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.8)
夜間頻尿	0 (0)	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	4 (3.4)	0 (0)	5 (7.6)	0 (0)
発熱	3 (2.5)	1 (1.4)	4 (6.1)	2 (3.5)
末梢性浮腫	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)
末梢腫脹	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)
歩行障害	0 (0)	10 (14.5)	1 (1.5)	12 (21.1)
歩行不能	0 (0)	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)
注入部位紅斑	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	2 (3.5)
注入部位疼痛	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	2 (3.5)
臨床検査				
AST 増加	3 (2.5)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.7－24　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が PT で 2%以上に発現）の SOC，PT 及び性別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	男性		女性	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg N=119 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)	経口エダラボン 105 mg N=66 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=57 n (%)
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	6 (5.0)	11 (15.9)	4 (6.1)	18 (31.6)
偶発的過量投与	4 (3.4)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)
転倒	1 (0.8)	0 (0)	5 (7.6)	0 (0)
皮膚擦過傷	5 (4.2)	5 (7.2)	0 (0)	5 (8.8)
皮膚裂傷	2 (1.7)	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.8)
靭帯捻挫	2 (1.7)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (5.3)
過量投与	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
ワクチン接種合併症	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
創傷	0 (0)	4 (5.8)	1 (1.5)	1 (1.8)
処置による疼痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	2 (3.5)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.5.1, Table 4.13.

2.7.4.7.2.1.8　死亡（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における ALS の通常の進行を除く死亡に至った TEAE を主として評価し，ALS の通常の進行を含むすべての死亡に至った TEAE について感度分析を行った．

長期安全性評価集団における ALS の通常の進行を除く死亡に至った TEAE の一覧を，5.3.5.3－9 Table 4.10 に示した．MT-1186-A01 試験で認められた ALS の通常の進行を含むすべての死亡に至った TEAE を MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）に要約し，5.3.5.2－2 Table 14.3.1.14 に示した．

2.7.4.7.2.1.8.1　死亡の一覧（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における死亡に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）について簡潔に記述した．

表 2.7.4.7－25 に，長期安全性評価集団における死亡に至った TEAE を，投与群別に，全体並びに SOC 及び PT 別に示した．長期経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群についても同じ表に記載した．

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

長期経口エダラボン群全体における死亡に至った TEAE の発現割合は 2.7%（5/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 5.6%（7/126 名）であった．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

長期経口エダラボン群日本人集団では死亡に至った TEAE は認められなかった．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

長期経口エダラボン群全体における死亡に至った TEAE の発現割合は 2.7%（5/185 名）であり，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群では 2.9%（2/69 名）であった．

表 2.7.4.7－25　死亡に至った TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）
－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=126 n (%)	N=69 n (%)
死亡に至った TEAE	5 (2.7)	0 (0)	7 (5.6)	2 (2.9)
感染症および寄生虫症				
肺炎	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
代謝および栄養障害				
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害				
自殺既遂	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	1 (1.4)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	1 (1.4)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－9 Table 4.10

長期安全性評価集団において，24 週時点までに認められた死亡に至った TEAE は 2.7.4.2.1.2.8 に考察し，24 週時点以降に発現した死亡に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）の一覧を以下に示した（表 2.7.4.7－26）.

表 2.7.4.7－26　24 週時点以降の死亡に至った TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別／ 年齢	PT	初回投与日／ 最終投与日	死亡日 （クール番号）	重症度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験						
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第 11 クール）	重度	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/5[redacted]	糖尿病性ケトアシドーシス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第 7 クール）	重度	関連なし
安全性統合解析集団 2						
MCI186-17 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/6[redacted]	呼吸不全	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第 8 クール）	重度	関連なし
MCI186-17 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第 12 クール）	重度	関連なし
MCI186-19 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]	呼吸障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第 12 クール）	中等度	関連なし
MCI186-19 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/5[redacted]	呼吸不全	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第 11 クール）	重度	関連なし

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.2－2 Listing 16.2.8.4，16.2.4.3，16.2.6.1，16.2.7.2，16.2.8.1；5.3.5.3－9 Listing 1, 2, 4, 6.

長期安全性評価集団で死亡に至った TEAE（の ALS の通常の進行を除く）を発現した被験者は 12 名であり，内訳は長期経口エダラボン群全体が 5 名，長期静注エダラボン群が 7 名であった．自殺既遂と糖尿病性ケトアシドーシス（ともに長期経口エダラボン群）を除き，死亡に至った TEAE の内訳はすべて呼吸器系の事象であった．投与クール別に死亡に至った TEAE を発現した被験者は，長期経口エダラボン群全体が第 1～6 クールに 3 名，第 7～12 クールに 2 名であり，長期静注エダラボン群が第 1～6 クールに 3 名，第 7～12 クールに 4 名であった．治験薬と関連ありと判断された死亡に至った TEAE はなく，自殺既遂と糖尿病性ケトアシド

ーシス以外は ALS の悪化が原因と考えられた．

24 週時点以降に糖尿病性ケトアシドーシスを発現した被験者（被験者番号[redacted]）は糖尿病性ケトアシドーシスと同じ日（183 日目）に急性呼吸不全を発現し，急性呼吸不全は，ALS の進行による死亡に至る TEAE と判断された（5.3.5.2－2 Listing 16.2.8.4）．

長期経口エダラボン群全体で 24 週以降に新たに発現した 2 名は，ともに死亡前に呼吸機能（%FVC）の悪化が認められた（5.3.5.2－2 Listing 16.2.7.2，16.2.11.1）．

ALS の通常の進行を含むすべての死亡に至った TEAE に関する感度分析の結果，死亡に至った TEAE の発現頻度は，長期経口エダラボン群全体で 6.5%（12/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 で 5.6%（7/126 名）であった（5.3.5.3－9 Table 4.1.2）．長期経口エダラボン群全体で，ALS の通常の進行によるものと判断された死亡に至った TEAE は 8 名で，そのうち 24 週時点以降に新たに発現した死亡に至った TEAE は 5 名であり，その内訳は，呼吸不全，致死性の ALS, 急性呼吸不全, 栄養補給障害及び肺障害が各 1 名であった（5.3.5.2－2 Listing 16.2.8.4）．MT-1186-A01 試験では，死亡に至った TEAE（ALS の通常の進行を含む）を発現した 12 名のほか，2 名の被験者から治験薬の投与中止後に，死亡のイベントが報告された．1 名（被験者番号[redacted]）は 239 日目に最後の服薬後，251 日目に死亡し，255 日目に試験中止の手続きが完了され，中止理由は被験者による同意撤回であった．別の 1 名（被験者番号[redacted]）は 237 日目に投与中止に至った TEAE（事象名：疾患進行，ALS の通常の進行による）を発現し，その後 246 日目に死亡した（5.3.5.2－2 Listing 16.2.7.2，16.2.8.3，5.3.5.3－9 Listing 1）．

主として評価した ALS の通常の進行を除く死亡に至った TEAE について，安全性統合解析集団 2 よりも長期経口エダラボン群の発現割合は低かった．感度分析においても，長期経口エダラボン群全体の死亡に至った TEAE の発現割合は安全性統合解析集団 2 と同程度であり，いずれも治験薬と関連なしと評価された．以上より，経口エダラボンの長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

2.7.4.7.2.1.8.2　死亡の要約（長期安全性評価集団）

24 週以降に認められた長期経口エダラボン群全体の死亡に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）を以下に要約した．長期経口エダラボン群全体のすべての死亡に至った TEAE の詳細は，5.3.5.2－2 Listing 16.2.8.4 に示した．

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，6[redacted] 歳男性，肺炎 PT）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を開始し，ベースライン時の ALSFRS-R スコアは 37，%FVC は 79%であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 36 週目の評価が実施され，36 週目の ALSFRS-R スコアは 31 で，%FVC は 33%であった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の投与開始 284 日目（第 11 クール期間中）に肺炎（重度，重篤）が発現し，290 日目に死亡した．治験薬に対してとられた措置は，投与中止と報告された．治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと

判断した（5.3.5.2－2 Listing16.2.4.3，16.2.7.1，16.2.8.1，16.2.11.1）．

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，5[redacted]歳男性，糖尿病性ケトアシドーシス PT）：2 型糖尿病の既往歴があり，2 型糖尿病の治療としてグリピジドとメトホルミンを使用した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の投与を開始し，ベースラインの ALSFRS-R スコアは 40 で，%FVC は 99%であった，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 24 週目の評価が実施され，24 週目の ALSFRS-R スコアは 36，%FVC は 50%であった．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の投与開始 183 日目（第 7 クール期間中）に急性呼吸不全と糖尿病性ケトアシドーシス（いずれの事象も重度，重篤）が発現し，183 日目に死亡した．治験責任医師は，急性呼吸不全を ALS の通常の進行に伴う事象，糖尿病性ケトアシドーシスは ALS の通常の進行に伴わない事象と評価し，いずれの事象も治験薬と関連なしと判断した（5.3.5.2－2 Listing16.2.4.3，16.2.4.5，16.2.5.4，16.2.7.1，16.2.8.1，16.2.11.1）．

2.7.4.7.2.1.9　その他の重篤な有害事象（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における ALS の通常の進行を除く TESAE を主として評価し，ALS の通常の進行を含むすべての TESAE について感度分析を行った．長期安全性評価集団における TESAE（ALS の通常の進行を除く）を投与群別，SOC 及び PT 別に表 2.7.4.7－27 に示し，長期経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群についても同じ表に記載した．ALS の通常の進行によるものを含むすべての TESAE の一覧は，5.3.5.3－9 Table 4.7.2 に示した．

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

長期経口エダラボン群全体における TESAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 8.6%（16/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 43.7%（55/126 名）であった．

長期経口エダラボン群全体における TESAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，安全性統合解析集団 2 より 1%以上の差をもって高い発現割合を示した SOC は，代謝および栄養障害 SOC，心臓障害 SOC 及び傷害，中毒および処置合併症 SOC であった．傷害，中毒および処置合併症 SOC の TESAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 1.6%（3/185 名）で，長期静注エダラボン群で 0%であった．長期経口エダラボン群全体で PT 別の TESAE 発現割合の内訳は，転倒 1.1%（2/185 名），下肢骨折 0.5%（1/185 名）及び膝蓋骨骨折 0.5%（1/185 名）であった．また代謝および栄養障害 SOC 及び心臓障害の SOC について，長期経口エダラボン群全体では，PT 別で複数の被験者に認められた TESAE は認められなかった．1 名の被験者に報告された TESAE は，代謝および栄養障害 SOC として糖尿病性ケトアシドーシス，低ナトリウム血症および心臓障害の SOC として心房細動，上室性頻脈であった．

長期経口エダラボン群全体で発現割合が PT で 2%以上であり，安全性統合解析集団 2 より長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって発現割合が高く，24 週時以降に新たに認め

られた偶発的過量投与以外の 9 つの TEAE｛尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，転倒（2.7.4.7.2.1.2)｝のうち，長期経口エダラボン群全体の転倒で 2 名（2 件）が TESAE として報告されたが，それ以外の 8 つの TEAE では TESAE はなかった．2 件の転倒の TESAE はいずれも治験薬との因果関係はないと評価された．

また，ALS の通常の進行による TESAE を含むすべての TESAE に関する感度分析の結果においても，長期経口エダラボン群全体の発現割合 25.9%は，安全性統合解析集団 2（長期静注エダラボン群では 43.7%）と比較して低かった（5.3.5.3－9 Table 4.7.2）．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

長期経口エダラボン群日本人集団の TESAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 3.1%（2/65 名）であり，長期経口エダラボン群全体の TESAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合 8.6%（16/185 名）より低く，事象名は心房細動（重症度：軽度）と胸水（重症度：重度）であった．これら 2 件の TESAE はすべて 24 週時点までに発現したものであり，治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2－2 Listing 16.2.8.2）．

長期経口エダラボン群日本人集団の ALS の通常の進行を含む TESAE の発現割合は 32.3%（21/65 名）であり（5.3.5.3－9 Table 4.7.2），長期経口エダラボン群全体の ALS の通常の進行を含む TESAE の発現割合は 25.9%（48/185 名）であったが，長期経口エダラボン群日本人集団の ALS の通常の進行を含む TESAE はいずれも治験薬との因果関係は否定されていた（5.3.5.3－9 Table 4.8）．長期経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 2 との比較においては，長期経口エダラボン群日本人集団の ALS の通常の進行を含む TESAE の発現割合 32.3%（21/65 名）は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群 43.7%（55/126 名）より低かった（5.3.5.3－9 Table 4.7.2）．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

TESAE の発現割合は MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群で 37.7%（26/69 名）に比し，長期経口エダラボン群全体では ALS の通常の進行を除く TESAE の発現割合は 8.6%（16/185 名），ALS の通常の進行を含む TESAE では 25.9%（48/185 名）であり，いずれも MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群より低値であった（5.3.5.3－9 Table 4.7.1，4.7.2）．

以上より，長期経口エダラボン群全体では，ALS の通常の進行を含む TESAE でも，長期静注エダラボン群より発現割合は低く，いずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.2－2 Table 14.3.1.10，5.3.5.3－9 Table 4.7.2）．また，長期経口エダラボン群日本人集団の TESAE の発現割合も ALS の通常の進行を含めた TESAE の場合でも長期静注エダラボン群より発現割合は低かった（5.3.5.3－9 Table 4.7.2）．長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期の安全性の懸念は認められなかった．

表 2.7.4.7－27　TESAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)
TESAE	16 (8.6)	2 (3.1)	55 (43.7)	26 (37.7)
感染症および寄生虫症	6 (3.2)	0 (0)	5 (4.0)	2 (2.9)
肺炎	3 (1.6)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)
COVID-19	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蜂巣炎	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
細菌感染	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
膀胱癌	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
代謝および栄養障害	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
自殺既遂	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
適応障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
神経系障害	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	3 (4.3)
筋痙直	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
会話障害	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	3 (4.3)
心臓障害	2 (1.1)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
心房細動	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
上室性頻脈	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
ショック	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.6)	1 (1.5)	21 (16.7)	9 (13.0)
胸水	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
呼吸不全	1 (0.5)	0 (0)	4 (3.2)	1 (1.4)
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	11 (8.7)	6 (8.7)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	4 (3.2)	1 (1.4)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	2 (2.9)
痰貯留	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)

表 2.7.4.7－27　TESAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=69 n (%)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	25 (19.8)	13 (18.8)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	24 (19.0)	13 (18.8)
虚血性大腸炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
胆嚢炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	13 (10.3)	3 (4.3)
筋骨格障害	0 (0)	0 (0)	13 (10.3)	3 (4.3)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨盤痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0 (0)	5 (4.0)	2 (2.9)
疼痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	2 (2.9)
歩行不能	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下肢骨折	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膝蓋骨骨折	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；TESAE＝ 治験治療下で発現した重篤な有害事象；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.7.1.

2.7.4.7.2.1.9.1　TESAE の治験薬との因果関係別の発現割合（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団では，ALS の通常の進行を除いた場合も，ALS の通常の進行を含めた場合も治験薬と関連ありと判断された TESAE は認められなかった（5.3.5.3－9 Table 4.8, 5.3.5.2－2 Listing 16.2.8.2）.

2.7.4.7.2.1.9.2　TESAE のクール別の発現割合（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における ALS の通常の進行を除いた TESAE について，3 クールごとのクール別の TEAE の発現割合を表 2.7.4.7－28 に，SOC，PT 及びクール別の一覧を表 2.7.4.7－29 に示した.

表 2.7.4.7－28　TESAE のクール別の発現割合（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	
	経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=126	
投与クール	被験者数 a) n	TESAE 発現被験者数 n (%)b)	被験者数 a) n	TESAE 発現被験者数 n (%)b)
第 1～3 クール	185	2 (1.1)	126	12 (9.5)
第 4～6 クール	175	7 (4.0)	124	15 (12.1)
第 7～9 クール	160	5 (3.1)	113	18 (15.9)
第 10～12 クール	147	3 (2.0)	105	21 (20.0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
a)　当該クールで 1 回以上を投与された被験者数.
b)　TESAE が 1 件以上発現した被験者数の割合.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.14.

長期経口エダラボン群全体で報告された TESAE は，3 クールごとの各投与クール間で発現割合に大きな傾向は認められず，第 1～3 クールに 2 名，第 4～6 クールに 7 名，第 7～9 クールに 5 名，第 10～12 クールに 3 名であった（表 2.7.4.7－28）．また第 1～6 クールでの発現がなく，第 7 クール以降に新たに発現した TESAE として，第 7～9 クールに発現したのは，糖尿病性ケトアシドーシス，筋痙直，骨盤痛，下肢骨折及び膝蓋骨骨折が各 1 名であり，第 10～12 クールに発現したのは蜂巣炎及び上室性頻脈が各 1 名であった．第 7 クール以降に新たに発現した TESAE のうち，PT 別で複数の被験者に認められたものはなかった（表 2.7.4.7－29）．

表 2.7.4.7－29　TESAE の SOC，PT 及び投与クール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）
－長期安全性評価集団

SOC PT	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)				安全性統合解析集団 2 静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)			
	クール				クール			
	1～3	4～6	7～9	10～12	1～3	4～6	7～9	10～12
	N=185	N=175	N=160	N=147	N=126	N=124	N=113	N=105
TESAE	2 (1.1)	7 (4.0)	5 (3.1)	3 (2.0)	12 (9.5)	15 (12.1)	18 (15.9)	21 (20.0)
感染症および寄生虫症	0 (0)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.0)
肺炎	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
COVID-19	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
細菌感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
膀胱癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低ナトリウム血症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
自殺既遂	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
適応障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
神経系障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	2 (1.9)
筋痙直	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
会話障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	2 (1.9)
心臓障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心房細動	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上室性頻脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
ショック	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)

表 2.7.4.7－29　TESAE の SOC，PT 及び投与クール別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2			
	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)				静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)			
	クール				クール			
SOC	1～3	4～6	7～9	10～12	1～3	4～6	7～9	10～12
PT	N=185	N=175	N=160	N=147	N=126	N=124	N=113	N=105
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	8 (6.5)	7 (6.2)	7 (6.7)
呼吸不全	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.9)
胸水	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	5 (4.0)	3 (2.7)	3 (2.9)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	3 (2.7)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	2 (1.9)
痰貯留	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (5.6)	9 (7.3)	5 (4.4)	5 (4.8)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (4.8)	9 (7.3)	5 (4.4)	5 (4.8)
虚血性大腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
胆嚢炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.5)	7 (6.7)
筋骨格障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.5)	7 (6.7)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨盤痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.9)
疼痛	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歩行障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	2 (1.9)
歩行不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下肢骨折	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膝蓋骨骨折	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TESAE＝ 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.14.

2.7.4.7.2.1.9.3　TESAE の年齢群別の発現割合（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における TESAE（ALS の通常の進行を除く）を，SOC，PT，年齢群別（65 歳未満及び 65 歳以上）に表 2.7.4.7－30 に示した．

高齢被験者（65 歳以上）において，TESAE が発現した被験者は，長期経口エダラボン群全体では 7.7%（5/65 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群の 47.7%（21/53 名）に比べ低値であった．非高齢被験者（65 歳未満）では，長期経口エダラボン群全体では 9.2%（11/120 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群は 41.5%（34/131 名）であった．長期経口エダラボン群全体では，年齢群別に大きな群間差をもつ TESAE は認められなかった．

表 2.7.4.7－30　TESAE の SOC，PT 及び年齢群別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	65 歳未満		65 歳以上	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=131 n (%)	経口エダラボン全体 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=53 n (%)
TESAE	11 (9.2)	34 (41.5)	5 (7.7)	21 (47.7)
感染症および寄生虫症	5 (4.2)	2 (2.4)	1 (1.5)	3 (6.8)
肺炎	2 (1.7)	0 (0)	1 (1.5)	2 (4.5)
COVID-19	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蜂巣炎	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
細菌感染	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)
膀胱癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低ナトリウム血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
精神障害	1 (0.8)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
自殺既遂	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
適応障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	1 (0.8)	1 (1.2)	0 (0)	2 (4.5)
筋痙直	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
会話障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	2 (4.5)
心臓障害	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
心房細動	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上室性頻脈	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)
ショック	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.7)	15 (18.3)	1 (1.5)	6 (13.6)
呼吸不全	1 (0.8)	3 (3.7)	0 (0)	1 (2.3)
胸水	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	8 (9.8)	0 (0)	3 (6.8)
呼吸困難	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (4.5)
誤嚥性肺炎	0 (0)	3 (3.7)	0 (0)	0 (0)
痰貯留	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.4.7－30　TESAE の SOC，PT 及び年齢群別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団（続き）

SOC PT	65 歳未満		65 歳以上	
	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
	経口エダラボン全体 105 mg N=120 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=131 n (%)	経口エダラボン全体 105 mg N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=53 n (%)
胃腸障害	0 (0)	12 (14.6)	0 (0)	13 (29.5)
嚥下障害	0 (0)	11 (13.4)	0 (0)	13 (29.5)
虚血性大腸炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)
胆嚢炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	10 (12.2)	0 (0)	3 (6.8)
筋骨格障害	0 (0)	10 (12.2)	0 (0)	3 (6.8)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨盤痛	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	5 (6.1)	1 (1.5)	0 (0)
疼痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
歩行障害	0 (0)	3 (3.7)	0 (0)	0 (0)
歩行不能	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.8)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)
転倒	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
下肢骨折	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
膝蓋骨骨折	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TESAE＝ 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.15.

2.7.4.7.2.1.10　その他の重要な有害事象（長期安全性評価集団）

2.7.4.2.1.2.10 に示したとおり，その他の重要な TEAE として，治験薬の投与中止に至った TEAE を長期安全性評価集団において考察した．長期安全性評価集団における投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）を表 2.7.4.7－31 に示した．長期経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群についても同じ表に記載した．また，ALS の通常の進行を含むすべての投与中止に至った TEAE の一覧を 5.3.5.3－9 Table 4.9.2 に示した．

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

表 2.7.4.7－31 に示したとおり，投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は長期経口エダラボン群全体では 1.6%（3/185 名），安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 6.3%（8/126 名）であり（5.3.5.3－9 Table 4.9.1），長期経口エダラボン群全体では安全性統合解析集団 2 よりも低かった．投与中止に至った TEAE の発現割合や種類に長期経口エダラボン群全体で問題となる長期の安全性の懸念は認められなかった．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

長期経口エダラボン群日本人集団では投与中止に至った TEAE はなかった．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群では投与中止に至った TEAE はなかった．

表 2.7.4.7－31　投与中止に至った TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	MCI186-19 試験
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=126 n (%)	N=69 n (%)
投与中止に至った TEAE	3 (1.6)	0 (0)	8 (6.3)	0 (0)
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
肺炎	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脱水	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
振戦	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血圧	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0)	6 (4.8)	0 (0)
気管支分泌物貯留	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸不全	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
胃腸障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
中毒性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.9.1.

ALS の通常の進行を含む投与中止に至ったすべての TEAE に関する感度分析の結果，長期経口エダラボン群全体｛8.6%（16/185 名）｝では安全性統合解析集団 2 と比較して発現割合が高かった（5.3.5.3－9 Table 4.9.2）．このうち，ALS の通常の進行による TEAE は，長期経口エダラボン群全体では，呼吸不全 3 名，筋力低下 2 名並びに筋萎縮性側索硬化症，呼吸困難，肺障害，嚥下障害，無力症，疾患進行，疲労，歩行障害，転倒及び皮膚裂傷がそれぞれ 1 名であり，24 週時点以降に新たに発現した事象は呼吸不全，呼吸困難，肺障害及び疾患進行が各 1 名であった（5.3.5.2－2 Listing 16.2.8.1）．これらの事象は ALS の通常の症状と考えられ，事象の種類を検討した結果，経口エダラボンで長期の安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった．

長期安全性評価集団において，24 週以降に新たに発現した投与中止に至った TEAE（ALS の

通常の進行を除く）の一覧を表 2.7.4.7－32 に示した．24 週以降に新たに発現した投与中止に至った TEAE はすべて治験薬と因果関係がないと判断された．

表 2.7.4.7－32　24 週時点以降に発現した投与中止に至った TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別/ 年齢	初回投与日/ 最終投与日	PT	発現日 a)	転帰	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験							
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 / 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	肺炎	284 日目	死亡	重度／	関連なし
安全性統合解析集団 2							
MCI186-17 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/6[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	呼吸不全	207 日目	死亡	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-17 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/6[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 / 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	呼吸障害	318 日目	未回復	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-17 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	女/6[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	呼吸不全	312 日目	未回復	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-17 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	肺炎	334 日目	死亡	重度／ 重篤	関連なし
MCI186-17 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	呼吸困難	185 日目	未回復	重度／ 重篤	関連なし

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；PT＝基本語.
a)　治験薬投与開始日からの日数
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.2－2 Listing 16.2.7.2，5.3.5.3－9 Linsting 1，2，4，6.

2.7.4.7.2.1.11　器官別又は症候群別有害事象の解析（長期安全性評価集団）

2.7.4.7.2.1.11.1　末梢性ニューロパチーTEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団においても，2.7.4.2.1.2.11.1 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した末梢性ニューロパチーSMQ（狭域及び広域）に基づく ALS の通常の進行を除く末梢性ニューロパチーTEAE の解析に焦点を当て，ALS の通常の進行を含むすべての末梢性ニューロパチーTEAE について感度分析を行った．

長期経口エダラボン群全体における末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 3.8%（7/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 22.2%（28/126 名）であった．長期安全性評価集団における末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）の概要を表 2.7.4.7－33 に，SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－34 に示した．

表 2.7.4.7－33 に示したように，長期経口エダラボン群全体で報告された末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，治験薬と関連ありと評価された TEAE はなく，TESAE，投与中止及び死亡に至った TEAE も認められなかった．長期経口エダラボン群における重度のニューロパチーTEAE の発現割合は 0.5%（1/185 名）であった．

表 2.7.4.7－33　末梢性ニューロパチーTEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	
	経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=126	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	7 (3.8)	10	28 (22.2)	28
ADR	0 (0)	0	0 (0)	0
重度の TEAE	1 (0.5)	1	6 (4.8)	6
TESAE	0 (0)	0	4 (3.2)	4
投与中止に至った TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0
死亡に至った TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；ADR = 副作用；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象
出典：5.3.5.3－9 Table 4.2.

長期経口エダラボン群全体において，PT 別で最も頻度の高かった末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）は，筋力低下であった（長期経口エダラボン群全体 1.1%，長期静注エダラボン群 3.2%）．このほかには，長期経口エダラボン群全体で 1%を超えて発現した末梢性ニューロパチーTEAE は認められなかった．長期経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 2 より末梢性ニューロパチーTEAE の発現割合が 2%以上の差をもって高かった TEAE は認められなかった．安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群において，PT 別

で最も頻度の高かった末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）は歩行障害であった（長期経口エダラボン群全体 0.5%，長期静注エダラボン群 17.5%）（表 2.7.4.7－34）.

長期経口エダラボン群全体において，24 週時点以降に新たに発現した末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）は，末梢性ニューロパチー及び歩行障害が各 1 名であり，いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された.

表 2.7.4.7－34　末梢性ニューロパチーTEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC 　PT	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
TEAE	7 (3.8)	28 (22.2)
神経系障害	4 (2.2)	2 (1.6)
感覚鈍麻	1 (0.5)	2 (1.6)
神経痛	1 (0.5)	0 (0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	0 (0)
錯感覚	1 (0.5)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1)	4 (3.2)
筋力低下	2 (1.1)	4 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	22 (17.5)
歩行障害	1 (0.5)	22 (17.5)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.17

末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）が発現した被験者を，振動覚の悪化（5.3.5.3－9 Listing 14）並びにしびれ感又はふらつきの有無（5.3.5.3－9 Listing 15）別に解析した．長期経口エダラボン群全体で末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）が発現した被験者では，振動覚の悪化並びにしびれ感又はふらつきの有無に関わらず，24 週以降に新たに発現した振動覚の悪化並びにしびれ感又はふらつきの異常はなかった.

ALS の通常の進行を含むすべての末梢性ニューロパチーTEAE の感度分析では，長期経口エダラボン群全体の TEAE｛25.9%（48/185 名）｝及び投与中止に至った TEAE｛1.6%（3/185 名）｝の発現割合は，安全性統合解析集団 2 よりも高かったが，重度の末梢性ニューロパチーTEAE｛2.7%（5/185 名）｝及び末梢性ニューロパチーTESAE｛0.5%（1/185 名）｝の発現割合は安全性統合解析集団 2 より低値であった（5.3.5.2－2 Table 14.3.1.15.1）．ALS の通常の進行を含めた場合，長期経口エダラボン群全体の末梢性ニューロパチーTEAE の頻度が高かった理由は，主に筋力低下の発現割合が高いことに起因した．筋力低下の発現割合の群間差は，24 週時点までと同様に試験の実施地域の違いによるものと思われた．筋力低下は，日本，米国，欧州で実

施された長期経口エダラボン群全体で高い発現割合（21.1%）で報告されたが，長期経口エダラボン群の日本人集団では報告はなく（5.3.5.2－2 Table 14.3.1.16.1），日本で実施された長期静注エダラボン群で 3.2%であった（5.3.5.3－9 Table 4.3.2）．また，歩行障害は長期静注エダラボン群で 17.5%に認められたが，日本，米国，欧州で実施された長期経口エダラボン群全体では 2.7%に認められた（5.3.5.2－2 Table 14.3.1.15.2，5.3.5.3－9 Table 4.17）．

全体として，長期経口エダラボン群全体における末梢性ニューロパチーTEAE の種類及び頻度は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と大きな差はなく，経口エダラボンに長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

2.7.4.7.2.1.11.2　肝臓 TEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.11.2 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した肝障害｛包括的検索 SMQ（狭域）｝に基づく肝臓 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の解析について簡潔に記述した．

長期安全性評価集団における肝臓 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の概要を表 2.7.4.7－35 に，SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－36 に示した．長期経口エダラボン群全体における肝臓 TEAE の発現割合は 4.3%（8/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 6.3%（8/126 名）であった．

表 2.7.4.7－35 に示したとおり，肝臓 TEAE の発現割合は，全体的に低値であり，長期経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった．長期経口エダラボン群全体及び安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で認められた肝臓 TEAE はすべて非重篤であり，治験薬の投与中止に至ったものはなかった．長期経口エダラボン群全体で認められた肝臓 TEAE の重症度は，1 件が中等度であったがほかの事象はすべて軽度であり，8 名中 6 名で回復が確認された（5.3.5.3－9 Listing 8）．肝臓 TEAE を発現した被験者を含め，Hy's law の基準に該当する被験者は認められなかった．LFT 異常については 2.7.4.7.2.3.2 で考察する．

表 2.7.4.7－35　肝臓 TEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	
	経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン　60 mg N=126	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	8 (4.3)	12	8 (6.3)	10
ADR	3 (1.6)	4	5 (2.7)	6
重度の TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0
TESAE	0 (0)	0	0 (0)	0
投与中止に至った TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0
死亡に至った TEAE	0 (0)	0	0 (0)	0

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；ADR＝ 副作用；TESAE＝ 治験治療下で発現した重篤な有害事象.

出典：5.3.5.3－9 Table 4.22，Listing 8.

表 2.7.4.7－36　肝臓 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
TEAE	8 (4.3)	8 (6.3)
肝胆道系障害	2 (1.1)	5 (4.0)
肝機能異常	1 (0.5)	3 (2.4)
薬物性肝障害	1 (0.5)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	2 (1.6)
肝障害	0 (0)	2 (1.6)
臨床検査	6 (3.2)	3 (2.4)
AST 増加	4 (2.2)	0 (0)
ALT 増加	2 (1.1)	0 (0)
LFT 上昇	1 (0.5)	1 (0.8)
肝酵素上昇	1 (0.5)	0 (0)
GGT 増加	0 (0)	1 (0.8)
LFT 異常	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；LFT＝ 肝機能検査；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－9 Table 4.22.

肝臓 TEAE をリルゾール併用の有無別の集計を表 2.7.4.7－37 に示した．肝臓 TEAE を発現した被験者のうちリルゾールを併用していない被験者は長期静注エダラボン群 1 名のみであり，長期経口エダラボン群全体で認められた肝臓 TEAE はすべてリルゾールを併用していた被験者に発現した．リルゾール製品概要（SmPC）にあるとおり，肝機能検査値の異常はリルゾールでは 10 名中 1 名以上の患者に高頻度に見られる ADR である [36]．

24 週時点以降に発現した肝臓 TEAE の一覧を表 2.7.4.7－38 に示した．24 週時点までに発現した肝臓 TEAE は 2.7.4.2.1.2.11.2 に考察した．また，肝臓 TEAE の詳細（TEAE の開始日／終了日及び持続期間を含む）を 5.3.5.3－9 Listing 8 に示した．

表 2.7.4.7－37　肝臓 TEAE のリルゾール併用有無別の集計（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

肝臓 TEAE 分類 リルゾール併用	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン全体 105 mg N=185		安全性統合解析集団 2 静注エダラボン 60 mg N=126	
	N	n (%)	N	n (%)
肝臓 TEAE				
全被験者	185	8 (4.3)	126	8 (6.3)
リルゾール併用	161	8 (5.0)	116	7 (6.0)
リルゾールの併用なし	24	0 (0)	10	1 (10.0)
治験薬と関連がある肝臓 TEAE				
全被験者	185	3 (1.6)	126	5 (4.0)
リルゾール併用	161	3 (1.9)	116	4 (3.4)
リルゾールの併用なし	24	0 (0)	10	1 (10.0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.22，4.23，4.24.

表 2.7.4.7－38　24 週時点以降に発現した肝臓 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別／ 年齢／ リルゾール 併用	PT	発現日 a)	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験						
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted] 併用	ALT 増加	254 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
		AST 増加	254 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連あり
安全性統合解析集団 2						
MCI186-16, 17 [redacted] 静注エダラボン 60 mg	男/7[redacted]/ 併用	肝機能障害	190 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；PT＝ 基本語；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
a) 治験薬投与開始日からの日数
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Listing 2，3，8.

治験薬と関連ありと判断された肝臓 TEAE は長期経口エダラボン群全体に 3 名，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群に 5 名，計 8 名に発現した（すべて非重篤）.

長期経口エダラボン群全体で治験薬と関連があると判断された肝臓 TEAE 3 名計 4 件は軽度の肝機能異常，中等度の AST 増加，軽度の ALT 増加及び軽度の AST 増加であり，いずれの

被験者でも治験薬の投与は継続された．中等度の AST 増加と軽度の肝機能異常の 1 名は回復した．軽度の ALT 増加及び軽度の AST 増加は未回復と評価されたが，48 週時点の ALT の臨床検査値は正常範囲内であった．

長期経口エダラボン群全体における肝臓 TEAE の種類及び頻度は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群とおおむね同等であり，経口エダラボンに長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．LFT 異常については，2.7.4.7.2.3.2 に考察した．

2.7.4.7.2.1.11.3　腎臓 TEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.11.3 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した急性腎不全 SMQ（狭域）及び慢性腎臓病 SMQ（狭域）に基づき，腎臓 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

いずれの投与群でも腎臓 TEAE は報告されなかった（5.3.5.3－9 Table 4.26）．腎機能検査異常については，2.7.4.7.2.3.3 に考察した．

2.7.4.7.2.1.11.4　アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.11.4 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述したアナフィラキシー反応 SMQ（狭域），過敏症 PT 及び薬物過敏症 PT に基づき，アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

長期安全性評価集団におけるアナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－39 に示した．アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE は長期経口エダラボン群全体では認められず，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 1 名（0.8%）認められた（5.3.5.3－9 Table 4.28，5.3.5.3－9 Listing 11）．長期経口エダラボン群全体において，アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE が発現しなかったことから，経口エダラボンに長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.7－39　アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC 　PT	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
TEAE	0 (0)	1 (0.8)
血管障害 　ショック	0 (0) 0 (0)	1 (0.8) 1 (0.8)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有

害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.28.

2.7.4.7.2.1.11.5　呼吸器 TEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.11.5 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した呼吸器，胸郭および縦隔障害 SOC に基づき，ALS の通常の進行を除く呼吸器 TEAE を主に評価し，ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE について感度分析を行った.

長期安全性評価集団における呼吸器 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の概要を表 2.7.4.7－40 に，SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－41 に示した．長期経口エダラボン群全体における呼吸器 TEAE の発現割合は 14.6%（27/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 24.6%（31/126 名）であった.

表 2.7.4.7－40　呼吸器 TEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	
	経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=126	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	27 (14.6)	35	31 (24.6)	40
ADR	0 (0)	0	1 (0.8)	1
重度の TEAE	3 (1.6)	3	11 (8.7)	13
TESAE	3 (1.6)	3	21 (16.7)	26
投与中止に至った TEAE	1 (0.5)	1	6 (4.8)	6
死亡に至った TEAE	1 (0.5)	1	6 (4.8)	6

略語：ADR = 副作用；ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象； TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.4，4.6.1，4.7.1，4.9.1，4.10，4.29，Listing 12.

表 2.7.4.7－40 に示したとおり，長期経口エダラボン群全体における呼吸器 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は長期静注エダラボン群より低く（長期経口エダラボン群全体 14.6%，長期静注エダラボン群 24.6%），重度の TEAE，TESAE，投与中止に至った TEAE，及び死亡に至った TEAE の発現割合は，いずれも長期経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較して低かった.

安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群における呼吸器 TEAE の発現割合の高さは，主に呼吸障害の発現割合が長期経口エダラボン群全体より 10%以上の差をもって高かったことに起因していた（長期経口エダラボン群全体 0%，長期静注エダラボン群 10.3%）．長期静注エダラボン群に発現した呼吸障害 13 名のうち，4 名は重度，6 名は中等度で，3 名は軽度であり，いずれの事象も治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断された（5.3.5.3-9 table4.4，Table4.6.1）.

長期経口エダラボン群全体において，PT 別で最も頻度の高い呼吸器 TEAE（ALS の通常の

進行を除く）は，24 週時点まで同様に咳嗽であった（長期経口エダラボン群全体 3.8%，長期静注エダラボン群 1.6%）．このほかには長期経口エダラボン群全体で 2%を超えた頻度で発現した呼吸器 TEAE は認められなく，安全性統合解析集団 2 より発現割合が 2%以上の差をもって高かった TEAE も認められなかった．

表 2.7.4.7－41　呼吸器 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
	経口エダラボン全体 105 mg	静注エダラボン 60 mg
SOC PT	N=185 n (%)	N=126 n (%)
TEAE	27 (14.6)	31 (24.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	27 (14.6)	31 (24.6)
咳嗽	7 (3.8)	2 (1.6)
呼吸困難	3 (1.6)	4 (3.2)
鼻閉	3 (1.6)	1 (0.8)
睡眠時無呼吸症候群	3 (1.6)	0 (0)
気管支分泌物貯留	2 (1.1)	0 (0)
呼吸不全	1 (0.5)	4 (3.2)
誤嚥性肺炎	1 (0.5)	3 (2.4)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	2 (1.6)
鼻中隔弯曲	1 (0.5)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	1 (0.8)
咳喘息	1 (0.5)	0 (0)
鼻乾燥	1 (0.5)	0 (0)
鼻甲介肥大	1 (0.5)	0 (0)
胸水	1 (0.5)	0 (0)
胸膜炎	1 (0.5)	0 (0)
湿性咳嗽	1 (0.5)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0 (0)
鼻漏	1 (0.5)	0 (0)
咽喉刺激感	1 (0.5)	0 (0)
上気道咳症候群	1 (0.5)	0 (0)
喘鳴	1 (0.5)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	13 (10.3)
鼻出血	0 (0)	2 (1.6)
誤嚥	0 (0)	1 (0.8)
喘息	0 (0)	1 (0.8)
低酸素症	0 (0)	1 (0.8)
痰貯留	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－9 Table 4.29.

長期安全性評価集団において，治験薬と関連ありの呼吸器 TEAE を発現したのは長期静注エダラボン群の 1 名のみ（軽度の低酸素症で，166 日目に発現，418 日目に回復し，治験薬に対する措置はなし）であり，長期経口エダラボン群全体で治験薬と関連ありの呼吸器 TEAE は認められなかった．（5.3.5.3－9 Listing 12）．

長期経口エダラボン群全体では，呼吸器 TEAE のほとんどが軽度／中等度であり，3 名が重度の呼吸器 TEAE（胸水，気管支分泌物貯留，呼吸不全）を発現したが，いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された．また，長期経口エダラボン群全体で 24 週時点以降に新たに発現した重度の呼吸器 TEAE はなかった．呼吸器 TEAE は，35 件（27 名）中 18 件（16 名）において回復又は軽快した（5.3.5.3－9 Listing 12）．

投与中止に至った呼吸器 TEAE は 7 名に発現し，内訳は長期経口エダラボン群全体が 1 名（気管支分泌物貯留が 1 件），長期静注エダラボン群が 6 名（呼吸不全が 3 件，呼吸障害が 2 件及び呼吸困難が 1 件）であった．投与中止に至った呼吸器 TEAE はいずれも，治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.3－9 Listing 12）．長期経口エダラボン群全体の投与中止に至った呼吸器 TEAE を発現した 1 名は 2.7.4.2.1.2.11.5 に考察した．また，長期経口エダラボン群全体において，24 週時点以降に新たに発現した投与中止に至った呼吸器 TEAE がなかった．

長期安全性評価集団における呼吸器 TESAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合の一覧を表 2.7.4.7－42 に示した．

長期経口エダラボン群全体における呼吸器 TESAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 1.6%（3/185 名）であり，長期静注エダラボン群では 16.7%（21/126 名）であった（表 2.7.4.7－42）．長期経口エダラボン群全体の呼吸器 TESAE の内訳は，胸水，拘束性肺疾患及び呼吸不全であった．7 名に死亡に至った呼吸器 TEAE が発現し，内訳は長期経口エダラボン群全体の 1 名（呼吸不全が 1 件），長期静注エダラボン群の 6 名（呼吸障害及び呼吸不全が各 3 件）であった．治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された呼吸器 TESAE は認められなかった（5.3.5.3－9 Listing 12）．

長期経口エダラボン群全体において，24 週時点以降に新たに発現した呼吸器 TESAE（ALS の通常の進行を除く）はなかった．24 週時点までに発現した呼吸器 TESAE（ALS の通常の進行を除く）3 名は 2.7.4.2.1.2.11.5 考察し，そのうち 2 名は 24 週時点までに回復し（被験者番号[redacted]，胸水は 37 日目に回復；被験者番号[redacted]，拘束性肺疾患は 155 日目に回復），1 名は死亡した（被験者番号[redacted]，呼吸不全は 106 日目に死亡）（5.3.5.3－9 Listing 12）．

表 2.7.4.7－42　呼吸器 TESAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）	安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン全体 105 mg N=185 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
TESAE	16 (8.6)	55 (43.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.6)	21 (16.7)
呼吸不全	1 (0.5)	4 (3.2)
胸水	1 (0.5)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	11 (8.7)
呼吸困難	0 (0)	4 (3.2)
痰貯留	0 (0)	1 (0.8)
誤嚥性肺炎	0 (0)	3 (2.4)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；TESAE＝治験治療下で発現した重篤な有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.7.1.

ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE の感度分析の結果，長期経口エダラボン群全体｛29.2%（54/185 名）｝の発現割合が安全性統合解析集団 2｛24.6%（31/126 名）｝よりも高かった（5.3.5.3－9 Table 4.3.2）．しかし，呼吸器 TESAE｛8.1%（15/185 名）｝（5.3.5.2－2 Table 14.3.1.9），投与中止に至った呼吸器 TEAE｛3.2%（6/185 名）｝（5.3.5.2－2 Table 14.3.1.11）及び死亡に至った呼吸器 TEAE｛3.2%（6/185 名）｝（5.3.5.2－2 Table 14.3.1.14）は安全性統合解析集団 2（呼吸器 TESAE 16.7%，投与中止に至った呼吸器 TEAE 4.8%，死亡に至った呼吸器 TEAE 4.8%）より低かった．ALS の通常の進行を含めた場合，長期経口エダラボン群全体の呼吸器 TEAE が高かった理由は，ベースライン時の%FVC が 80%未満であった被験者の割合が，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（9.5%）と比較して，長期経口エダラボン群全体（24.9%）で高かったことが考えられる（5.3.5.3－9 Table 2.1）．これは長期経口エダラボンの MT-1186-A01 試験では呼吸機能に関する選択基準が静注製剤を用いた MCI-186 試験と異なるためと考えられた（2.7.4.1.1.2.1.1）．また，24 週時点までに発現した呼吸器 TEAE と比較して，長期経口エダラボン群全体での発現割合が長期静注エダラボン群より高値で推移したが，長期静注エダラボン群の発現割合との差は小さくなった（長期経口エダラボン群全体及び長期静注エダラボン群の発現割合：24 週安全性データ 17.3%と 10.9%；48 週安全性データ：29.2%と 24.6%）（5.3.5.2－2 Table14.3.1.2，5.3.5.3－9 Table 4.29）．

長期経口エダラボン群全体における呼吸器 TEAE において，経口エダラボンに長期の安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

2.7.4.7.2.1.12　ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書の「重要な特定されたリスク」,「重要な潜在的リスク」（長期安全性評価集団）

2.7.4.2.1.2.12 と同様に，ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP[23)] の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，「重要な潜在的リスク」である神経線維変性に関連する事象について，長期経口エダラボン群の日本人集団を中心に検討した．検索には，表 2.7.4.1－8 に示した SMQ，HLT 又は PT を用いた．

2.7.4.7.2.1.12.1　腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.12.1 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した急性腎不全 SMQ（狭域及び広域），腎障害 PT，ネフローゼ症候群 PT に基づき，腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

長期経口エダラボン群全体における腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE の発現はなく，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 0.8%（1/126 名）であった．（表 2.7.4.7－43）

以上より，腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.7－43　腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
臨床検査	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
血中尿素増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象．
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.31.1

2.7.4.7.2.1.12.2　肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.12.2 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した肝臓に起

因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ（狭域），肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ（狭域），非感染性肝炎 SMQ（狭域）及び肝臓関連臨床検査，徴候および症状 SMQ（狭域）に基づき，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

長期経口エダラボン群全体における肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合は 4.3%（8/185 名）であり，長期経口エダラボン群の日本人集団では 4.6%（3/65 名），安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 6.3%（8/126 名）であった．長期安全性評価集団における肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－44 に示した．

表 2.7.4.7－44 に示したとおり，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合は低く，長期経口エダラボン群全体や日本人集団の発現割合が安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった．長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較においても，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合に差は認められなかった．

長期経口エダラボン群全体において，24 週時点以降に新たに発現した肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE は 1 名のみであり，本被験者（被験者番号[redacted]）には，投与 254 日目に軽度の AST 増加と軽度の ALT 増加を発現し，いずれの事象も治験薬と因果関係ありと評価された（ALT:[redacted] U/L，基準値は 0 - 55 U/L; AST:[redacted] U/L，基準値は 5 - 34 U/L)．また，いずれの事象も 48 週投与完了の時点まで未回復であったが，48 週時点の肝機能検査において ALT は基準範囲内であった（ALT:[redacted] U/L，基準値は 0 - 55 U/L; AST:[redacted] U/L，基準値は 5 - 34 U/L)（5.3.5.3－9 Listing 4, 16，5.3.5.2－2 Listing 16.2.12.1.1）．

長期経口エダラボン群の日本人集団において，24 週時点までに発現した肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE は 2.7.4.2.1.2.12.2 に考察し，24 週時点以降に新たに発現した肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE はなかった．

以上より，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.7－44　肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE	8 (4.3)	3 (4.6)	8 (6.3)
肝胆道系障害	2 (1.1)	2 (3.1)	5 (4.0)
肝機能異常	1 (0.5)	1 (1.5)	3 (2.4)
薬物性肝障害	1 (0.5)	1 (1.5)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)
肝障害	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)
臨床検査	6 (3.2)	1 (1.5)	3 (2.4)
AST 増加	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)
ALT 増加	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)
LFT 上昇	1 (0.5)	1 (1.5)	1 (0.8)
肝酵素上昇	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
LFT 異常	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
GGT 増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ；LFT = 肝機能検査；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.

MedDRA/J version 23.0.

出典：5.3.5.3－9 Table 4.32.1.

2.7.4.7.2.1.12.3　血小板減少・顆粒球減少（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.12.3 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した造血障害による血小板減少症 SMQ（狭域及び広域），出血 SMQ（狭域及び広域），造血障害による白血球減少症 SMQ（狭域及び広域）に基づき，血小板減少・顆粒球減少 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

長期経口エダラボン群全体における血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合は 8.6%（16/185 名）であり，長期経口エダラボン群の日本人集団では 7.7%（5/65 名），安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 27.8%（35/126 名）であった．長期安全性評価集団における血小板減少・顆粒球減少 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－45 に示した．

表 2.7.4.7－45 に示したとおり，血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合は，長期静注エダラボン群と比較して，長期経口エダラボン群全体では低かった．長期経口エダラボン群の日本人集団と長期経口エダラボン群全体の比較においては，血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合に差は認められなかった．血小板減少・顆粒球減少 TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体において複数の被験者に発現した事象は挫傷のみであった．

長期経口エダラボン群全体において，24 週時点以降に新たに発現した血小板減少・顆粒球減少 TEAE は挫傷が 3 名，カテーテル留置部位出血，血小板数減少及び外傷性血腫が各 1 名であった．いずれの事象も中等度又は軽度であり，治験薬との因果関係はないと評価された．

表 2.7.4.7－45　血小板減少・顆粒球減少 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

SOC PT	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	安全性統合解析集団 2 静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
血小板減少・顆粒球減少 TEAE	16 (8.6)	5 (7.7)	35 (27.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
白血球減少症	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
血腫	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)
紫斑	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)
血尿	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)
カテーテル留置部位出血	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)
臨床検査	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)
血小板数減少	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
傷害，中毒および処置合併症	12 (6.5)	5 (7.7)	29 (23.0)
挫傷	10 (5.4)	5 (7.7)	29 (23.0)
骨挫傷	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
外傷性血腫	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.33.1.

長期経口エダラボン群の日本人集団において，24 週時点までに発現した血小板減少・顆粒球減少 TEAE は 2.7.4.2.1.2.12.3 に考察した．24 週時点以降に新たに発現した血小板減少・顆粒球減少 TEAE 一覧を表 2.7.4.7－46 に示した．24 週時点以降に長期経口エダラボン群の日本人集団で報告された血小板減少・顆粒球減少 TEAE は，挫傷の 2 名であり，いずれの事象も治験責任医師により非重篤，治験薬と関連なしと評価された.

以上より，血小板減少・顆粒球減少において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった.

表 2.7.4.7－46　24 週時点以降に発現した長期経口エダラボン群の日本人集団における血小板減少・顆粒球減少 TEAE の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

試験番号 被験者番号 投与群	性別／年齢	PT	発現日 a)	転帰／ 治験薬の措置	重症度／ 重篤度	治験薬との 因果関係
MT-1186-A01 試験						
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/5[redacted]	挫傷	310 日目	回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし
MT-1186-A01 [redacted] 経口エダラボン 105 mg	男/6[redacted]	挫傷	247 日目	未回復／ 用量変更せず	軽度／ 非重篤	関連なし

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
a) 治験薬投与開始日からの日数
出典：5.3.5.3－9 Listing 2，4.

2.7.4.7.2.1.12.4　播種性血管内凝固症候群（DIC）（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.12.4 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した播種性血管内凝固 PT に基づき，播種性血管内凝固症候群 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

いずれの投与群でも播種性血管内凝固症候群 TEAE は報告されなかった．播種性血管内凝固症候群において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（5.3.5.3－9 Table 4.34.1，4.34.2，4.34.3，4.34.4）.

2.7.4.7.2.1.12.5　急性肺障害（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.12.5 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した間質性肺疾患 SMQ（狭域及び広域）に基づき，急性肺障害 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

長期経口エダラボン群全体における急性肺障害 TEAE の発現割合は 0.5%（1/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では報告されなかった．長期安全性評価集団における急性肺障害 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－47 に示した.

表 2.7.4.7－47 に示したとおり，長期経口エダラボン群の日本人集団では，急性肺障害 TEAE は報告されなかった．長期経口エダラボン群全体で報告された急性肺障害 TEAE は，拘束性肺疾患 1 名であり，2.7.4.2.1.2.11.5 呼吸器 TEAE の「重篤と判断された呼吸器 TEAE の要約（ALS の通常の進行を除く）（経口エダラボン群全体）」に詳述されているとおり（MT-1186-A01 試験被験者番号 [redacted]），ALS に伴って発現する拘束性肺疾患と診断され，治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと判断した.

24 週時点以降に新たに発現した急性肺障害 TEAE はなかった．以上より，急性肺障害において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.7－47　急性肺障害 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2
SOC PT	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
急性肺障害 TEAE	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象．
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.35.1.

2.7.4.7.2.1.12.6　横紋筋融解症（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.12.6 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した横紋筋融解症／ミオパチーSMQ（狭域）に基づき，横紋筋融解症 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

いずれの投与群でも横紋筋融解症 TEAE は報告されなかった（5.3.5.3－9 Table 4.36.1, 4.36.2, 4.36.3，4.36.4）．

以上より，横紋筋融解症において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上で懸念される新たなシグナルは認められなかった．

2.7.4.7.2.1.12.7　ショック・アナフィラキシー（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.12.7 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述したアナフィラキシー反応 SMQ（狭域），過敏症 PT 及び薬物過敏症 PT に基づき，ショック・アナフィラキシーTEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

長期経口エダラボン群全体におけるショック・アナフィラキシーTEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現はなく，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 0.8%（1/126 名）であった（表 2.7.4.7－48）．

以上より，ショック・アナフィラキシーにおいて，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.7－48　ショック・アナフィラキシーTEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

SOC PT	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	安全性統合解析集団 2 静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
ショック・アナフィラキシーTEAE	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
血管障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
ショック	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.37.1

2.7.4.7.2.1.12.8　神経線維変性（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，2.7.4.2.1.2.12.8 と同様に，2.7.4.1.1.2.3.1 で記述した感覚異常 NEC HLT，振動検査 PT，振動検査異常 PT，神経毒性 PT，神経変性 PT 及び神経変性障害 PT に基づき，神経線維変性 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した.

長期経口エダラボン群全体における神経線維変性 TEAE の発現割合は 1.1%（2/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 0.8%（1/126 名）であった．長期安全性評価集団における神経線維変性 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.4.7－49 に示した.

表 2.7.4.7－49 に示したとおり，長期経口エダラボン群の日本人集団では，神経線維変性 TEAE は報告されなかった．長期経口エダラボン群全体で報告された神経線維変性 TEAE は，神経痛 1 名及び下肢静止不能症候群 1 名であり，24 週時点以降に報告された事象は下肢静止不能症候群の 1 名であった．いずれの事象も治験責任医師により，非重篤，治験薬と関連なしと評価された.

以上より，神経線維変性において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった.

表 2.7.4.7－49　神経線維変性 TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

SOC PT	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン 105 mg 全体 N=185 n (%)	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65 n (%)	安全性統合解析集団 2 静注エダラボン 60 mg N=126 n (%)
神経線維変性 TEAE	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)
神経系障害	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)
神経痛	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
肋間神経痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.38.1.

2.7.4.7.2.2　個別有害事象の文章による説明（長期安全性評価集団）

死亡に至った TEAE 及びその他の TESAE の詳細，並びに投与中止に至った TEAE の一覧は，個々の CSR（48 週時点）に記載した.

2.7.4.7.2.3　臨床検査値の評価（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団について，2.7.4.1.1.2.3.2 で記述した臨床検査値の解析結果を簡潔に記述した．臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）の記述統計量｛平均値，中央値，標準偏差（以下，SD），最小値及び最大値｝の集計を，投与群別に 5.3.5.3－9 Table 6.1 に示した．臨床的に意味のある異常と考える血液生化学検査及び尿検査の異常の特定には FDA の定義（2005）[32] を参照し，臨床的に意味のある異常と考える血液学的検査の異常の特定には FDA の定義（1987）[33] を参照した．長期安全性評価集団について，臨床的に意味のある異常と考える測定値の一覧を 5.3.5.3－9 Table 6.2（血液生化学検査），5.3.5.3－9 Table 6.3（血液学的検査）及び 5.3.5.3－9 Table 6.4（尿検査）に示した.

2.7.4.7.2.3.1　血液生化学検査（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における臨床的に意味のある異常と考える血液生化学検査値の発現割合の一覧を表 2.7.4.7－50 に示した．長期経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群についても同じ表に記載した.

長期経口エダラボン群全体の血液生化学検査値の全解析及び要約は，シフトテーブル，ベースラインからの変化量及び臨床的に意味のある異常と考える測定値を MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点 5.3.5.2－2）に記載した.

表 2.7.4.7－50　臨床的に意味のある異常と考える血液生化学検査値の発現割合－長期安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2		MCI186-19 試験	
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=126		静注エダラボン 60 mg N=69	
臨床検査	基準 [a]	N' [b]	n (%) [c]	N' [b]	n (%) [c]	N' [b]	n (%) [c]	N' [b]	n (%) [c]
AST	≥ 3 × ULN	184	0 (0)	65	0 (0)	125	2 (1.6)	69	1 (1.4)
ALT	≥ 3 × ULN	184	0 (0)	65	0 (0)	124	1 (0.8)	68	1 (1.5)
ALP	> 400 U/L	184	0 (0)	65	0 (0)	124	6 (4.8)	68	3 (4.4)
GGT	> 3 × ULN	65	2 (3.1)	64	2 (3.1)	121	5 (4.1)	66	1 (1.5)
LDH	≥ 3 × ULN	184	0 (0)	65	0 (0)	126	0 (0)	69	0 (0)
総ビリルビン	> 2.0 mg/dL	182	1 (0.5)	64	1 (1.6)	124	3 (2.4)	69	1 (1.4)
BUN	≥ 30 mg/dL	183	2 (1.1)	65	1 (1.5)	126	2 (1.6)	69	1 (1.4)
クレアチニン	≥ 2.0 mg/dL	184	0 (0)	65	0 (0)	126	0 (0)	69	0 (0)
総コレステロール	> 300 mg/dL	180	2 (1.1)	64	2 (3.1)	125	2 (1.6)	68	1 (1.5)
トリグリセリド	> 300 mg/dL	179	21 (11.7)	62	17 (27.4)	117	29 (24.8)	64	18 (28.1)
尿酸	> 10.0 mg/dL (男) > 8.0 mg/dL (女)	184	1 (0.5)	65	1 (1.5)	126	1 (0.8)	69	0 (0)
CK	≥ 3 × ULN	164	23 (14.0)	62	11 (17.7)	120	1 (0.8)	66	1 (1.5)
クロール（低値）	≤ 90 mEq/L	184	1 (0.5)	65	0 (0)	126	2 (1.6)	69	1 (1.4)
クロール（高値）	≥ 118 mEq/L	184	0 (0)	65	0 (0)	126	0 (0)	69	0 (0)
カリウム（低値）	< 3.0 mmol/L	184	0 (0)	65	0 (0)	126	1 (0.8)	69	0 (0)
カリウム（高値）	> 5.5 mmol/L	184	3 (1.6)	65	1 (1.5)	126	4 (3.2)	69	2 (2.9)
ナトリウム（低値）	< 130 mmol/L	183	5 (2.7)	64	4 (6.3)	126	1 (0.8)	69	0 (0)
ナトリウム（高値）	> 150 mmol/L	184	0 (0)	65	0 (0)	126	0 (0)	69	0 (0)
カルシウム（低値）	< 7.0 mg/dL	184	0 (0)	65	0 (0)	126	0 (0)	69	0 (0)
カルシウム（高値）	> 12 mg/dL	184	1 (0.5)	65	1 (1.5)	126	0 (0)	69	0 (0)

略語：AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP＝ アルカリフォスファターゼ；GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ；LDH＝ 乳酸脱水素酵素；BUN＝ 血中尿素窒素；CK＝ クレアチンキナーゼ；ULN＝ 基準値上限；FDA＝ 米国食品医薬品局；PCSV＝ 臨床的に意味のある異常と考える値；LFT＝ 肝機能検査.

a)　FDA が定義する血液生化学検査基準（2005 年 2 月）[32].

b)　N'＝ ベースライン時及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.

c)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.

LFT の基準値：ALT 5～45 U/L，AST 10～40 U/L，ALP 100～325 U/L，総ビリルビン 0.2～1.2 mg/dL

出典：5.3.5.3－9 Table 6.2.

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

血液生化学検査値について，長期経口エダラボン全体で臨床的に意味のある安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．長期経口エダラボン群全体では，臨床的に意味のある異常と考える AST 又は ALT 異常はなかった．総ビリルビンについて，臨床的に意味のある異常の発現割合は，長期経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった（0.5% vs 2.4%）．クレアチニンでは，いずれの投与群でも臨床的に意味のある異常はなかった．BUN では，臨床的に意味のある異常の発現割合は，長期経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった（1.1% vs 1.6%）．CK では，臨床的に意味のある異常の発現割合は，長期経口エダラボン群全体が長期静注エダラボン群より高かった（14.0% vs 0.8%）．CK において，臨床的に意味のある異常が認められた 23 名のうち，ULN の 10 倍以上の異常値が認められた被験者は 1 名であった．本被験者（被験者番号[redacted]）はベースライン時より ULN の 10 倍以上の異常値を示し，試験期間を通して高値で推移したが，いずれの評価時もベースライン時と同程度であった（ベースライン：[redacted] U/L; Week 4: [redacted] U/L; Week 12: [redacted] U/L; Week 24: [redacted] U/L; Week 36: [redacted] U/L; Week 48: [redacted] U/L;）．また，この 23 名のうち，ULN の 5 倍以上の異常値が認められた被験者は 11 名であり，いずれもベースラインより臨床上問題となる増加は認められなかった（5.3.5.2－2 Listing 16.2.12.1.3）．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

臨床的に意味のある異常に関し，長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団で大きな違いはなかった．長期経口エダラボン群日本人集団を安全性統合解析集団 2 と比較しても特に大きな違いはなかった．長期経口エダラボン群日本人集団でトリグリセリドの臨床的に意味のある異常が多かったが，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群とは同程度であった．CK の臨床的に意味のある異常値の発現割合が長期経口エダラボン群全体で 14.0%，長期経口エダラボン群日本人集団で 17.7%であり，安全性統合解析集団 2（0.8%）及び MCI186-19 試験（1.5%）より高かった．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群との比較において，CK の臨床的に意味のある異常値の発現割合は長期経口エダラボン群全体で 14.0%であり，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群（1.5%）より高かった．CK 以外の血液生化学検査において，臨床的に意味のある異常の発現割合は長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群で大きな違いはないと考えられた．

以上より，血液生化学検査において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上の懸念はないと考えられた．

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP[23]の「重要な特定されたリスク」である LFT 異常及び腎機能検査異常について，以下で更に考察する．

2.7.4.7.2.3.2　LFT 異常（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団の各投与群において，臨床的に意味のある LFT 異常の発現割合の一覧を表 2.7.4.7－51 に示した．

表 2.7.4.7－51　臨床的に意味のある LFT 異常の発現割合－長期安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	
		経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=126	
臨床検査	基準 a)	N' a)	n (%)b)	N' a)	n (%)b)
AST	≥ 3×ULN	184	0 (0)	125	2 (1.6)
ALT	≥ 3×ULN	184	0 (0)	124	1 (0.8)
ALP	> 400 U/L	184	0 (0)	124	6 (4.8)
総ビリルビン	> 2.0 mg/dL	182	1 (0.5)	124	3 (2.4)

略語：ALP＝ アルカリフォスファターゼ；ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；LFT＝ 肝機能検査；PCSV＝ 臨床的に意味のある異常と考える値；ULN＝ 基準値上限.

a)　N'＝ ベースライン時及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.

b)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.

基準値：ALT 5～45 U/L，AST 10～40 U/L，ALP 100～325 U/L，総ビリルビン 0.2～1.2 mg/dL

出典：5.3.5.3－9 Table 6.2.

臨床的に意味のある LFT 異常の発現割合において，長期経口エダラボン群全体で長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．長期経口エダラボン群全体では，ALT，AST，ALP が顕著に増加した被験者は認められなかった．長期経口エダラボン群全体の 1 名に，臨床的に意味のある異常と考える総ビリルビン増加が認められたが，本被験者（被験者番号[redacted]）は，スクリーニング時に総ビリルビン高値（[redacted] mg/dL）であり，ベースライン時の総ビリルビン値が 2 mg/dL を超えたが（[redacted] mg/dL），48 週までベースライン値を下回った．本被験者の ALT，AST 及び ALP はベースライン時に基準値内であり，12 クールを通じて基準値内にあった（5.3.5.3－9 Listing 16，5.3.5.2－2 Listing 16.2.12.1.1，16.2.12.1.2）．

臨床的に意味のある LFT 異常が認められた被験者では，Hy's law の基準に該当する被験者は認められなかった．また，24 週時点以降に臨床的に意味のある LFT 異常が新たに認められた被験者はいなかった（5.3.5.2－2 Table 14.3.5.4.1.1）．

2.7.4.7.2.3.3　腎機能検査異常（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における，臨床的に意味のある腎機能異常の発現割合の一覧を表 2.7.4.7－52 に示した．

表 2.7.4.7－52　臨床的に意味のある腎機能検査異常の発現割合－長期安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験（48 週）		安全性統合解析集団 2	
		経口エダラボン全体 105 mg N=185		静注エダラボン 60 mg N=126	
臨床検査	基準値 a)	N' a)	n (%)b)	N' a)	n (%)b)
BUN	≥ 30 mg/dL	183	2 (1.1)	126	2 (1.6)
クレアチニン	≥ 2 mg/dL	184	0 (0)	126	0 (0)

略語：BUN = 血中尿素窒素；PCSV=臨床的に意味のある異常と考える値.
a)　N' = ベースライン時及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.
b)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.
出典：5.3.5.3－9 Table 6.2

表 2.7.4.7－52 に示したとおり，長期経口エダラボン群全体の 2 名に，臨床的に意味のある異常値として BUN 増加が認められた．24 週時点までに発現し，第 6 クール投与完了後に試験中止した被験者（被験者番号[redacted]）の詳細は 2.7.4.3.1.2 に考察した．24 週時点以降に臨床的に意味のある BUN 増加が認められ被験者について，以下に要約した.

- MT-1186-A01 試験（被験者番号[redacted]，白人，経口エダラボン）：6[redacted] 歳男性．BUN 増加を伴い，エダラボンを 12 クール投与し，試験を完了した．スクリーニング時に高値，ベースライン時に，臨床的に意味のある異常値（スクリーニング時：[redacted]mg/dL 及びベースライン時：[redacted] mg/dL，基準値：8～26）を示し，初回クール後にベースライン値を下回ったが基準値を上回ったままであり，36 週目に臨床的に意味のある異常値を示した（4 週目に[redacted] mg/dL，12 週目に[redacted] mg/dL，24 週目に[redacted] mg/dL，36 週目に[redacted] mg/dL）．また 48 週目の評価は未実施であった．本被験者のクレアチニン値は，試験期間を通して基準値内であった（スクリーニング時：[redacted]mg/dL，ベースライン時：[redacted] mg/dL，4 週目に[redacted] mg/dL，12 週目に[redacted] mg/dL，24 週目に[redacted] mg/dL，36 週目に[redacted] mg/dL，基準値 0.72～1.18 mg/dL）．本被験者は，試験中にインフルエンザ，気管支炎，鼻甲介肥大，耳感染の TEAE を各 1 件発現し，いずれの事象も軽度であり，治験薬との因果関係はないと評価された（5.3.5.3－9 Listing 1，2，4，5.3.5.2－2 Listing 16.2.12.1.4，16.2.12.1.5）.

2.7.4.7.2.3.4　血液学的検査（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における臨床的に意味のある異常と考える血液学的検査値の発現割合の一覧を表 2.7.4.7－53 に示した．長期経口エダラボン群の日本人集団及び MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群についても同じ表に記載した．長期経口エダラボン群全体の血液学的検査値の全解析及び要約は，シフトテーブル，ベースラインからの変化量及び臨床的に意味のあ

る異常と考える値を MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）に記載した．

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

経口エダラボンで臨床的に意味のある長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

経口エダラボンで臨床的に意味のある長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

経口エダラボンで臨床的に意味のある長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP[23] の「重要な特定されたリスク」である血小板減少について，以下に更に記載する．

血小板数（LLN 以上，100,000/mm^3 超～LLN 未満，100,000/mm^3 以下）のシフトテーブルを表 2.7.4.7－54 に示した．長期経口エダラボン群全体の 2 名で，ベースライン後に血小板数が 100,000/mm^3 以下となったが，2 名ともベースライン時に LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）であった．5 名でベースライン後に血小板数が LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）となったが，そのうち 4 名はベースライン時の値は LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）であり，1 名のみがベースライン時の値が基準値内で投与後の最低血小板数が LLN 未満（ただし 100,000/mm^3 超）であった．長期静注エダラボン群の 4 名でベースライン後の血小板数が 100,000/mm^3 以下であったが，このうち 1 名はベースライン時に基準値内であり，2 名はベースライン時に LLN を下回っており（ただし 100,000/mm^3 超），1 名はベースライン時に 100,000/mm^3 以下であった．血小板数がベースライン後のいずれかの時点で 100,000/mm^3 以下であった被験者についてスパゲッティプロットを用いて 5.3.5.3－9 Figure 3 に示し，一覧を 5.3.5.3－9 Listing 17 に示した．

表 2.7.4.7－53　臨床的に意味のある異常と考える血液学的検査値の発現割合－長期安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2		MCI186-19 試験	
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=126		静注エダラボン 60 mg N=69	
臨床検査	基準値 [a]	N' [b]	n (%)[c]	N' [b]	n (%)[c]	N' [b]	n (%)[c]	N' [b]	n (%)[c]
ヘマトクリット	≤ 37%かつベースラインから≥ 3 パーセントポイントの減少（男） ≤ 32%かつベースラインから≥ 3 パーセントポイントの減少（女）	184	0 (0)	65	0 (0)	126	34 (27.0)	69	15 (21.7)
ヘモグロビン	≤ 11.5 g/dL（男） ≤ 9.5 g/dL（女）	184	1 (0.5)	65	1 (1.5)	125	12 (9.6)	68	7 (10.3)
WBC（低値）	≤ 2,800/mm^3	183	0 (0)	65	0 (0)	125	6 (4.8)	68	5 (7.4)
WBC（高値）	≥ 16,000/mm^3	184	0 (0)	65	0 (0)	126	0 (0)	69	0 (0)
血小板数（低値）	≤ 100,000/mm^3	184	2 (1.1)	65	2 (3.1)	125	3 (2.4)	69	1 (1.4)
血小板数（高値）	≥ 700,000/mm^3	184	0 (0)	65	0 (0)	126	0 (0)	69	0 (0)

略語：WBC = 白血球；FDA = 米国食品医薬品局；PCSV = 臨床的に意味のある異常と考える値.

a)　FDA が定義する臨床血液学的基準（1987 年 2 月）[33].

b)　N' = ベースライン時が基準値内及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.

c)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.

出典：5.3.5.3－9 Table 6.3.

表 2.7.4.7－54　血液学的検査における血小板数のシフトテーブル（LLN 以上，100,000/mm^3 超～LLN 未満，100,000/mm^3 以下）－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）			安全性統合解析集団 2		
	経口エダラボン全体 105 mg ベースライン血小板数			静注エダラボン 60 mg ベースライン血小板数		
ベースラインから 48 週目までの投与後の最低血小板数	LLN 以上 (N=178) n (%)	100,000/mm^3 超～LLN 未満 (N=7) n (%)	≤ 100,000/mm^3 (N=0) n (%)	LLN 以上 (N=122) n (%)	100,000/mm^3 超～LLN 未満 (N=3) n (%)	≤ 100,000/mm^3 (N=1) n (%)
LLN 以上	176 (98.9)	1 (14.3)	－	110 (90.2)	0 (0)	0 (0)
100,000/mm^3 超～LLN 未満	1 (0.6)	4 (57.1)	－	11 (9.0)	1 (33.3)	0 (0)
100,000/mm^3 以下	0 (0)	2 (28.6)	－	1 (0.8)	2 (66.7)	1 (100)

略語：LLN = 基準値下限.
出典：5.3.5.3－9 Table 6.5

2.7.4.7.2.3.5　尿検査（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における臨床的に意味のある異常と考える尿検査値の発現割合の一覧を表 2.7.4.7－55 に示した．長期経口エダラボン群の日本人集団及び MCI186-19 試験の静注エダラボン群についても同じ表に記載した．

長期経口エダラボン群全体の尿検査値の全解析及び要約は，シフトテーブル，ベースラインからの変化量及び臨床的に意味のある異常と考える値を MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）に記載した．

＜長期経口エダラボン群全体と安全性統合解析集団 2 の比較＞

臨床的に意味のある異常と考える蛋白増加の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 7.7%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群の 11.1%より低かった．臨床的に意味のある異常と考えるグルコース増加の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 4.4%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群の 29.4%よりも低かった．

臨床的に意味のある異常と考える尿検査値について，経口エダラボンで長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

＜長期経口エダラボン群全体と長期経口エダラボン群日本人集団の比較＞

臨床的に意味のある異常と考える蛋白増加の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 7.7%であり，長期経口エダラボン群日本人集団で 12.3%であった．臨床的に意味のある異常と考えるグルコース増加の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 4.4%であり，長期経口エダラボン群日本人集団で 7.7%であった．

臨床的に意味のある異常と考える尿検査値について，長期経口エダラボン群日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

＜長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較＞

臨床的に意味のある異常と考える蛋白増加の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 7.7%であり，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群の 11.6%より低かった．臨床的に意味のある異常と考えるグルコース増加の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 4.4%であり，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群の 26.1%よりも低かった．

臨床的に意味のある異常と考える尿検査値について，経口エダラボンで長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

表 2.7.4.7－55　臨床的に意味のある異常と考える尿検査値の発現割合－長期安全性評価集団

		MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2		MCI186-19 試験	
		経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=126		静注エダラボン 60 mg N=69	
臨床検査	基準 a)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)	N' b)	n (%)c)
蛋白	≥ 2 単位の増加	183	14 (7.7)	65	8 (12.3)	126	14 (11.1)	69	8 (11.6)
グルコース	≥ 2 単位の増加	183	8 (4.4)	65	5 (7.7)	126	37 (29.4)	69	18 (26.1)

略語：FDA＝ 米国食品医薬品局；PCSV＝ 臨床的に意味のある異常と考える値.

a)　FDA が定義する血液生化学検査基準（2005 年 2 月）[32)]

b)　N'＝ ベースライン時が基準値内及びベースライン後 1 回以上，PCSV を示さなかった被験者の数.

c)　割合は，ベースライン後のいずれかの時点で PCSV の基準に該当した被験者（n）を分子とし，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 PCSV ではないとパラメータの評価を受けた被験者（N'）を分母として算出した.

出典：5.3.5.3－9 Table 6.4

2.7.4.7.3　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（長期安全性評価集団）

2.7.4.7.3.1　バイタルサイン（長期安全性評価集団）

MT-1186-A01 試験ではバイタルサインを収集したが，安全性統合解析集団 2 である既承認薬の 3 試験ではバイタルサインを収集しなかったため，この評価は統合解析には含めなかった．MT-1186-A01 試験で得られたバイタルサインの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）を参照のこと．来院別のバイタルサイン及び来院別のベースラインからの変化量の一覧を，MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）の 5.3.5.2－2 Table 14.3.6.1.1 に，来院別，来院及び地域別の起立時のバイタルサイン変化量の一覧を，それぞれ CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.6.2.1 及び 5.3.5.2－2 Table 14.3.6.2.2 に，臨床的に意味のあるバイタルサインについて，全体及び地域別のパラメータのシフトテーブルを，それぞれ 5.3.5.2－2 Table 14.3.6.3.1 及び 5.3.5.2－2 Table 14.3.6.3.2 に示した．

MT-1186-A01 試験では，バイタルサインは安定しており，特筆すべき傾向は認められなかった．

2.7.4.7.3.2　12 誘導心電図（長期安全性評価集団）

MT-1186-A01 試験では ECG データを収集したが，安全性統合解析集団 2 である既承認薬の 3 試験では ECG データを収集しなかったため，統合解析には含めなかった．12 誘導 ECG 並びに来院別，来院及び地域別のベースラインからの変化量の一覧を，それぞれ MT-1186-A01 試験の CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.7.1.1 及び 5.3.5.2－2 Table 14.3.7.1.2 に示した．12 誘導 ECG の基準値外の分布を来院別，来院及び地域別に，それぞれ CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.7.2.1 及び 5.3.5.2－2 Table 14.3.7.2.2 に示した．臨床的に意味のある 12 誘導 ECG データについて，全体並びに来院及び地域別のシフトテーブルを，それぞれ CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.7.3.1 及び 5.3.5.2－2 Table 14.3.7.3.2 に示した．本試験で得られた ECG データの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR を参照のこと．

MT-1186-A01 試験では，12 誘導 ECG に特筆すべき傾向は認められなかった．心臓障害 SOC の PT 及び臨床検査 SOC の関連する PT を含む心臓 TEAE を，PT 別に MT-1186-A01 試験の CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.1.2 及び表 2.7.4.7－13 に示した．本試験の心臓 TEAE を検討した結果，経口エダラボンで安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．本試験の心臓 TEAE で報告された 12 誘導 ECG に関連する TEAE は心筋梗塞の ECG 所見（1.1%）及び心室肥大の ECG 所見（0.5%）であり，24 週以降に新たに発現した TEAE は心筋梗塞の ECG 所見（1 名，0.5%）であった．すべての 12 誘導 ECG に関連する TEAE は無症候性の ECG 所見であり，既往歴又は併存する TEAE による影響が考えられた．本試験で得られた心臓 TEAE の詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）を参照のこと．

2.7.4.7.3.3　%FVC（長期安全性評価集団）

MT-1186-A01 試験では%FVC データを収集したが，安全性統合解析集団 2 である既承認薬の 3 試験では安全性項目として%FVC データを収集しなかったため，この評価は統合解析には含めなかった．来院別の%FVC の結果及びベースラインからの変化量を MT-1186-A01 試験の CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.4.1.1.1 に要約し，5.3.5.2－2 Figure 14.2.3.1 及び 5.3.5.2－2 Figure 14.2.3.2 に示した．これらのデータの来院及び地域別並びに来院及び治験薬の治験前のエダラボン投与歴別の一覧を，それぞれ MT-1186-A01 試験の CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.4.1.1.2 及び 5.3.5.2－2 Table 14.3.4.1.1.3 に示した．本試験で得られた%FVC データの詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）を参照のこと．

%FVC は，試験期間を通して平均 25.1%低下した．ベースライン時の%FVC の平均値は 93.0%（SD 15.4%）であり，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，4 週目に−2.4%（95% CI：−4.1～−0.7），12 週目に−6.2%（95% CI：−8.3～−4.1），24 週目に−11.9%（95% CI：−14.5～−9.2），36 週目に−19.1%（95% CI：−22.4～−15.8），そして 48 週目に−25.1%（95% CI：−28.9～−21.2）であった．

2.7.4.7.3.4　C-SSRS（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における自殺傾向については，MT-1186-A01 試験で C-SSRS を用いて評価したが，安全性統合解析集団 2 である既承認薬の 3 試験では自殺傾向に関するデータを収集しなかったため，この評価は統合解析に含めなかった．各期間の C-SSRS の一覧を，CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.3.1.1 に示した．最も重度の自殺念慮又は自殺行為の一覧を，CSR の 5.3.5.2－2 Table 14.3.3.1.2 に示した．本試験で得られた C-SSRS 評価の詳細については，MT-1186-A01 試験の CSR（48 週時点）を参照のこと．

MT-1186-A01 試験では，自殺念慮又は自殺行為の特筆すべき傾向は認められなかった．本治験の 1 名（被験者番号 [redacted]）に自殺傾向に関連した TEAE が認められた（死亡に至った TEAE，自殺既遂）．本被験者の C-SSRS 評価は，自殺念慮／自殺行為について陰性であった．本被験者の簡潔な概要を 2.7.4.2.1.2.8.2（死亡の要約）に示した．本事象は 24 週までに発現した事象であり，24 週以降に自殺傾向に関連した新たな TEAE は認められなかった．

2.7.4.7.3.5　感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における感覚検査としてしびれ感，ふらつき及び振動覚の解析について簡潔に記述した．しびれ感及びふらつきの来院別の重症度の一覧を 5.3.5.3－9 Table 5.1 に示した．振動覚のベースラインからの変化量の来院別の一覧を 5.3.5.3－9 Table 5.2 に示した．しびれ感，ふらつき及び振動覚の評価一覧を 5.3.5.3－9 Listing 13 に示した．振動覚の変化を末梢性ニューロパチーTEAE の特定の事象，歩行障害，及びその他の事象のカテゴリー（2.7.4.7.2.1.11.1）ごとにプロットし，5.3.5.3－9 Figure 1 及び 5.3.5.3－9 Figure 2 に示した．

2.7.4.7.3.5.1　しびれ感及びふらつき（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団におけるベースライン，第 6 クール終了時（24 週目）及び第 12 クール終了時（48 週目）の重症度別のしびれ感及びふらつきの評価（被験者数及び割合）を表 2.7.4.7－56 に示した．すべての来院時の全データを，5.3.5.3－9 Listing 13 に示した．

しびれ感，ふらつきに関して，特筆すべき傾向は認められなかった．

表 2.7.4.7－56　しびれ感及びふらつきの重症度別の集計（ベースライン，24 週時及び 48 週時）－長期安全性評価集団

投与群	評価／重症度	しびれ感			ふらつき		
		ベースライン	第 6 クール終了時（24 週）	第 12 クール終了時（48 週）	ベースライン	第 6 クール終了時（24 週）	第 12 クール終了時（48 週）
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MT-1186-A01 試験（48 週）							
経口エダラボン全体 (N=185)	合計 a)	185 (100.0)	165 (100.0)	134 (100.0)	185 (100.0)	165 (100.0)	134 (100.0)
	正常	167 (90.3)	144 (87.3)	117 (87.3)	142 (76.8)	126 (76.4)	100 (74.6)
	軽度	18 (9.7)	20 (12.1)	13 (9.7)	21 (11.4)	19 (11.5)	15 (11.2)
	中等度	0 (0)	1 (0.6)	3 (2.2)	19 (10.3)	15 (9.1)	13 (9.7)
	重度	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	3 (1.6)	5 (3.0)	6 (4.5)
安全性統合解析集団 2							
静注エダラボン (N=126)	合計 a)	126 (100.0)	120 (100.0)	95 (100.0)	126 (100.0)	119 (100.0)	94 (100.0)
	正常	120 (95.2)	109 (90.8)	87 (91.6)	118 (93.7)	112 (94.1)	91 (96.8)
	軽度	5 (4.0)	11 (9.2)	8 (8.4)	7 (5.6)	7 (5.9)	3 (3.2)
	中等度	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
	重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a)　評価を実施した被験者数．
割合は，各評価時点に感覚検査を評価した被験者の総数を用いて算出した．
出典：5.3.5.3－9 Table 5.1.

2.7.4.7.3.5.2　振動覚（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団における第 6 クール終了時（24 週目）及び第 12 クール終了時（48 週目）の振動覚の評価（ベースラインからの平均変化量及び標準偏差）を表 2.7.4.7－57 に示した．すべての来院時の絶対値及びベースラインからの変化量を含む全データを 5.3.5.3－9 Table 5.2 に示した．

振動覚に関し，特筆すべき傾向は認められなかった．

表 2.7.4.7－57　振動覚の 24 週時及び 48 週時のベースラインからの変化量の集計－長期安全性評価集団

投与群	右足首（秒）			左足首（秒）		
	N [a)]	平均値	SD	N [a)]	平均値	SD
MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン全体(N=185)						
24 週時の変化量	166	-0.11	4.06	165	-0.30	4.24
48 週時の変化量	134	-0.46	4.51	134	-0.76	4.61
安全性統合解析集団 2 静注エダラボン (N=126)						
24 週時の変化量	120	0.36	4.03	120	0.10	4.22
48 週時の変化量	95	0.46	3.47	95	0.40	4.21

略語：SD = 標準偏差.
a)　各評価時点に振動覚検査を実施した被験者数.
出典：5.3.5.3－9 Table 5.2.

2.7.4.7.4　特別な患者集団及び状況下における安全性（長期安全性評価集団）

2.7.4.7.4.1　内因性要因（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，年齢（非高齢者：65 歳未満，高齢者：65 歳以上）及び性別で TEAE を層別し，評価した．TEAE（ALS の通常の進行を除く）の内因性要因別の集計を表 2.7.4.7－58 に示した．TEAE の年齢群別及び性別での層別結果をそれぞれ 2.7.4.7.2.1.6 及び 2.7.4.7.2.1.7 に示した．

表 2.7.4.7－58　TEAE の内因性要因別の集計（ALS の通常の進行を除く）－長期安全性評価集団

パラメータ		MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン全体 105 mg (N=185)		安全性統合解析集団 2 静注エダラボン 60 mg (N=126)	
		N [a)]	n (%) [b)]	N [a)]	n (%) [b)]
性別	男性	119	102 (85.7)	69	67 (97.1)
	女性	66	55 (83.3)	57	55 (96.5)
年齢（歳）	65 歳未満	120	100 (83.3)	82	81 (98.8)
	65 歳以上	65	57 (87.7)	44	41 (93.2)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象.
a)　被験者数
b)　TEAE が発現した被験者の数及び割合.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.12，Table 4.13.

長期経口エダラボン群全体の非高齢被験者と高齢被験者の TEAE の発現割合に大きな差はなく，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群においても非高齢被験者と高齢被験者の TEAE の発現割合に大きな差は認められなかった.

長期経口エダラボン群全体の男性と女性の TEAE の発現割合に大きな差はなく，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群においても男性と女性の TEAE の発現割合に大きな差は認められなかった．

長期経口エダラボン群全体では，年齢群別及び性別のいずれにおいても，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較して TEAE の発現割合は低かった．

2.7.4.7.4.2　外因性要因（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団では，外因性要因の解析は実施しなかった．

2.7.4.7.4.3　胃瘻患者への投与

MT-1186-A01 試験では，治験薬投与の 2 日目以降に，病勢進行に伴う場合に限って，経口投与から PEG/RIG 投与への切り替えを可能とした．1 日以上 PEG/RIG 投与を受けた被験者を PEG/RIG 投与サブグループとし，それ以外で経口投与のみを受けた被験者を経口投与サブグループとした．各投与サブグループの被験者数，及び経口投与下又は PEG/RIG 投与下の治験薬の曝露量を表 2.7.4.7－59 に示した．また，各投与サブグループの TEAE（ALS の通常の進行を含む）の SOC 及び PT 別の一覧を 5.3.5.2－2 Table 14.3.1.17 に示した．

表 2.7.4.7－59　投与ルート別の被験者数と曝露量－長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週） 経口エダラボン 105 mg (N=185)		
	経口投与サブグループ	PEG/RIG 投与サブグループ	
	経口投与下	経口投与下	PEG/RIG 投与下
被験者数	179	6	6
治験薬の曝露量 a)（人-日）	19,577.4	620.9	109.6

略語：PEG = 経皮的内視鏡下胃瘻造設術； RIG = 放射線誘導下胃瘻造設術．
a)　治験薬の曝露量（人－日）；(1 人―年）を 365.25 人－日として計算した．
出典：5.3.5.2－2 Table 14.3.1.17.

PEG/RIG 投与サブグループにおいて，PEG/RIG 投与下で発現した TEAE は，筋萎縮性側索硬化症，誤嚥，呼吸困難及び嚥下障害が各 1 名であり，すべての事象は ALS の通常の進行に伴う事象と評価され，治験薬との因果関係はないと評価された（5.3.5.2－2 Table 14.3.1.17, 5.3.5.2－2 Listing 16.2.8.1）．

以上により，PEG/RIG 投与サブグループの全被験者は，24 週以降に経口投与から PEG/RIG 投与へ切り替えたが，PEG/RIG 投与による長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

2.7.4.7.4.4　腎機能障害患者への投与（長期安全性評価集団）

2.7.4.5.3 に考察した．長期安全性評価集団において，24 週時点以降に新たなデータはなかった．

2.7.4.7.4.5　肝機能障害患者への投与（長期安全性評価集団）

2.7.4.5.4 に考察した．長期安全性評価集団において，24 週時点以降に新たなデータはなかった．

2.7.4.7.4.6　薬物相互作用（長期安全性評価集団）

2.7.4.5.5 に考察した．長期安全性評価集団において，24 週時点以降に新たなデータはなかった．

2.7.4.7.4.7　妊娠及び授乳時の使用（長期安全性評価集団）

2.7.4.5.6 に考察した．長期安全性評価集団において，24 週時点以降に新たなデータはなかった．

2.7.4.7.4.8　過量投与（長期安全性評価集団）

ALS 患者に対する臨床試験及び ALS に対する市販後の使用経験において，過量投与の症例は報告されていない．

また，MT-1186-A01 試験では，服薬率が 120%を超えた場合を本項目に該当する過量投与と評価した．長期経口エダラボン群全体で偶発的過量投与及び過量投与の TEAE が報告されたが，いずれの事象も服薬率は 120%を超えていなかったため，本項目に該当する過量投与はなかった．

2.7.4.7.4.9　薬物乱用（長期安全性評価集団）

2.7.4.5.8 に考察した．長期安全性評価集団において，24 週時点以降に新たなデータはなかった．

2.7.4.7.4.10　離脱症状及び反跳現象（長期安全性評価集団）

2.7.4.5.9 に考察した．長期安全性評価集団において，24 週時点以降に新たなデータはなかった．

2.7.4.7.4.11　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害（長期安全性評価集団）

2.7.4.5.10 に考察した．長期安全性評価集団において，24 週時点以降に新たなデータはなかった．