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

2.7.5　参考文献

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7.5　参考文献.....3

2.7.5　参考文献

1) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: In vitro drug interaction studies - cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions (2020).［資料番号：5.4－45］
2) Di L. The role of drug metabolizing enzymes in clearance. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10(3):379-93.［資料番号：5.4－46］
3) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE): Drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (2012).［資料番号：5.4－47］
4) Rost KL, Brösicke H, Heinemeyer G, Roots I. Specific and dose-dependent enzyme induction by omeprazole in human beings. Hepatology. 1994;20(5):1204-12.［資料番号：5.4－48］
5) Rost KL, Roots I. Accelerated caffeine metabolism after omeprazole treatment is indicated by urinary metabolite ratios: coincidence with plasma clearance and breath test. Clin Pharmacol Ther. 1994;55(4):402-11.［資料番号：5.4－49］
6) Sanderink GJ, Bournique B, Stevens J, Petry M, Martinet M. Involvement of human CYP1A isoenzymes in the metabolism and drug interactions of riluzole *in vitro*. J Pharmacol Exp Ther. 1997;282(3):1465-72.［資料番号：5.4－50］
7) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE): In vitro metabolism and transporter mediated drug-drug interaction studies (2017).［資料番号：5.4－51］
8) Brooks BR, Bettica P, Cazzaniga S. Riluzole oral suspension: bioavailability following percutaneous gastrostomy tube-modeled administration versus direct oral administration. Clin Ther. 2019;41(12):2490-9.［資料番号：5.4－52］
9) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.［資料番号：5.4－35］
10) Nakamaru Y, Kinoshita S, Kawaguchi A, Takei K, Palumbo J, Suzuki M. Pharmacokinetic profile of edaravone: a comparison between Japanese and Caucasian populations. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):80-7.［資料番号：5.4－53］
11) Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. J Neurol Sci. 1999;169(1-2):13-21.［資料番号：5.4－37］
12) Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):178-80.［資料番号：5.4－40］
13) Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. The ALSFRSr predicts survival time in an ALS clinic population. Neurology. 2005;64(1):38-43.［資料番号：5.4－38］
14) Leigh PN, Swash M, Iwasaki Y, Ludolph A, Meininger V, Miller RG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a consensus viewpoint on designing and implementing a clinical trial. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004;5(2):84-98.［資料番号：5.4－39］
15) FDA Guidance for Industry. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drug for Treatment 2019.［資料番号：5.4－41］
16) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会. ALS 治療ガイドライン 2002. 臨床神経学. 2002;42(1):669-719.［資料番号：5.4－24］
17) 日本神経学会, 監修. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. 東京: 南江堂; 2013.［資料番号：5.4－54］

18) Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1999;52(7):1311-23.［資料番号：5.4－25］
19) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2009;73(15):1227-33.［資料番号：5.4－55］
20) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2009;73(15):1218-26.［資料番号：5.4－56］
21) EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2012;19(3):360-75.［資料番号：5.4－23］
22) Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Hirai M, Palumbo J. An assessment of treatment guidelines, clinical practices, demographics, and progression of disease among patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan, the United States, and Europe. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):88-97.［資料番号：5.4－57］
23) 田辺三菱製薬株式会社 ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書. 2020.［資料番号：5.4－58］
24) World Health Organization (2020a) [Internet]. Listings of WHO's response to COVID-19. 29-Jun-2020 [cited 20-Jul-2020]. Last updated 28-Dec-2020.
Available at: https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline.
25) AJMC Staff. A Timeline of COVID-19 Developments in 2020. American Journal of Managed Care (AJMC) [Internet]. 02-Jan-2021 [cited 08-Jul-2021].
Available at: https://www.ajmc.com/view/a-timeline-of-covid19-developments-in-2020.
26) Kantis C, Kiernan S, Bardi JS, Posner L. Updated: Timeline of the Coronavirus. Think Global Health [Internet]. 01-Jul-2021 [cited 20-Jul-2021].
Available at: https://www.thinkglobalhealth.org/article/updated-timeline-coronavirus.
27) 厚生労働省ホームページ [Internet]. Japan. 新型コロナウイルスに関連した肺炎の患者の発生について（1 例目）. 令和 2 年 1 月 16 日[cited 2021 年 10 月 22 日].
Available at: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08906.html.
28) 首相官邸ホームページ [Internet]. Japan. 新型コロナウイルス感染症対策本部（第 27 回）. 令和 2 年 4 月 7 日[cited 2021 年 10 月 22 日].
Available at: https://www.kantei.go.jp/jp/98_abe/actions/202004/07corona.html.
29) World Health Organization (2020b) [Internet]. Key planning recommendations for mass gatherings in the context of the current COVID-19 outbreak: interim guidance. 14-Feb-2020 [cited 20-Jul-2021].
Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331004.
30) World Health Organization (2020c) [Internet]. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance. 27-Feb-2020 [cited 20-Jul-2021].
Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331215.

31) World Health Organization (2020d) [Internet]. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance. 29-Feb-2020 [cited 20-Jul-2021].
Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331299.
32) United States Food and Drug Administration. FDA reviewer guidance: conducting a clinical safety review of a new product application and preparing a report on the review. February 2005. ［資料番号：5.4－59］
33) United States Food and Drug Administration. Supplementary suggestions for preparing an integrated summary of safety information in an original NDA submission and for organizing information in periodic safety updates. February 1987.
34) Thakore NJ, Pioro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. Neurology. 2016;86(11):1031-8.［資料番号：5.4－42］
35) Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13(1):7-23.［資料番号：5.4－43］
36) European Medicines Agency [Internet]. Rilutek 50 mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics. [cited 04-Jul-2021]. Last updated on 12-Oct-2020.
Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rilutek.
37) D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic ALS. Free Radic Biol Med. 2013;65:509-27.［資料番号：5.4－4］
38) Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. Cell. 2015;163(5):1064-78.　［資料番号：5.4－60］

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
2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ.....1
略語・略号一覧.....3
2.7.6　個々の試験のまとめ.....6
2.7.6.1　エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験（単回及び反復投与試験）（MT-1186-J01 試験）.....8
2.7.6.2　健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験（MT-1186-J03）.....39
2.7.6.3　筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験（MT-1186-J04）.....56
2.7.6.4　胃瘻を造設した筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験（MT-1186-J05）.....69
2.7.6.5　軽度又は中等度腎機能障害の被験者と正常腎機能の被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための非盲検，単回投与試験（MCI-186-J22）.....82
2.7.6.6　重度肝機能障害又は正常肝機能の成人被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための単回投与試験（MCI-186-E05）.....96
2.7.6.7　軽度又は中等度肝機能障害の被験者と正常肝機能の被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための多施設，非盲検，単回投与試験（MCI-186-J23）.....109
2.7.6.8　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）.....124
2.7.6.9　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）.....162
2.7.6.10　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（MT-1186-Z-101）.....191
2.7.6.11　健康成人を対象とした治療用量及び超過治療用量の MCI-186 の QT/QTc 間隔に対する作用を評価する無作為化割付単盲検プラセボ対照 3-way クロスオーバー試験（MCI-186-J25）.....199
2.7.6.12　筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第 III 相）（MT-1186-A01）.....216

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）
ADR	Adverse drug reaction	副作用
AE	Adverse event	有害事象
Ae	Cumulative urinary excretion amount of drug	累積尿中排泄量
Ae_{0-8}	Cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 8 hours	投与開始から 8 時間までの累積尿中排泄量
Ae_{0-24}	Cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 24 hours	投与開始から 24 時間までの累積尿中排泄量
Ae_{0-48}	Cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 48 hours	投与開始から 48 時間までの累積尿中排泄量
Ae%	Urinary excretion ratio of drug	尿中排泄率
$Ae\%_{0-8}$	Urinary excretion ratio of drug from zero to 8 hours	投与開始から 8 時間までの尿中排泄率
$Ae\%_{0-24}$	Urinary excretion ratio of drug from zero to 24 hours	投与開始から 24 時間までの尿中排泄率
$Ae\%_{0-48}$	Urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours	投与開始から 48 時間までの尿中排泄率
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
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-8h}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 8 hours	投与開始から 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-12h}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours	投与開始から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours	投与開始から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-all}	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last sampling time-point (for all time-points)	投与開始からすべての定量時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$AUC_{u0-\infty}$	Unbound area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	非結合型薬物の 0 時間から無限大時間までの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
CB	Confidence bounds	信頼区間
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total clearance	全身クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total plasma clearance after oral administration	経口投与時の見かけの全身クリアランス
CL_r	Renal clearance	腎クリアランス
CL_u	Unbound total clearance	非結合型全身クリアランス
C_{max}	Caximum 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
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
C_{trough}	Trough plasma concentration	トラフ時の血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IMP	Investigational medicinal product	治験薬
IV	Intravenous	静脈内
k_{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
LS	Least squares	最小二乗
LSMean	Least squares mean	最小二乗平均
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	ー
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NGT	Nasogastric tube	経鼻胃管
OAT	Organic anion transporter	ー
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO	Oral (by mouth)	経口
PT	Preferred Term	基本語

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）
PY	Person-year	人年
QT	Time from beginning of QRS complex to end of T wave in an ECG	ECG において QRS 群が始まってから T 波が終わるまでの時間
QTc	Corrected QT interval	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
SADR	Serious adverse drug reaction	重篤な副作用
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviations	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life in (plasma) concentration-time course	末端消失相の半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event	治験治療下で発現した重篤な有害事象
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	Mean volume at steady state	定常状態における平均分布容積
V_{ss}/F	Apparent volume of distribution at steady state after oral administration	経口投与時の定常状態における見かけの分布容積
V_z	Volume of distribution during terminal phase	末端消失相における分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration	経口投与時の末端消失相に基づく見かけの分布容積
λ_z	Terminal elimination rate constant	末端相消失速度定数
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

2.7.6　個々の試験のまとめ

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン 対照の種類	対象／地域	被験者数* （エダラボン）	用法・用量	投与期間	試験の目的	添付資料番号
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）	単盲検 プラセボ対照	健康成人男性（日本人及び白人）／日本	56 (42)	30, 60, 120, 200, 300 mg を単回経口投与 （空腹時又は朝食後 30 分）	1 日	液剤又は懸濁剤の単回又は反復投与での PK，安全性 （人種，食事及び薬剤の溶出特性の違いによる PK への影響）	5.3.3.1－1 評価資料
				健康成人男性（日本人）／日本	18 (12)	120 及び 200 mg を反復経口投与 （朝食前 30 分）	5 日		
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	非盲検 2 期クロスオーバー	健康成人（日本人）／日本	42 (42)	60 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与 105 mg を単回経口投与	1 日	BE，PK，安全性	5.3.3.1－2 評価資料
MT-1186-J04	第 I 相	筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	非盲検	ALS 患者（日本人）／日本	9 (9)	105 mg を単回経口投与	1 日	PK，安全性	5.3.3.2－1 評価資料
MT-1186-J05	第 I 相	胃瘻を造設した筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	非盲検	胃瘻を造設した ALS 患者（日本人）／日本	6 (6)	105 mg を胃瘻から単回投与	1 日	PK，安全性	5.3.3.2－2 評価資料
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 の薬物動態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（日本人）／日本	30 (30)	30 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	1 日	PK，安全性	5.3.3.3－1 参考資料
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 の薬物動態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（白人）／チェコ共和国，ハンガリー，スロバキア共和国	12 (12)	30 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	1 日	PK，安全性	5.3.3.3－2 参考資料
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 の薬物動態を比較評価するための多施設，非盲検，単回投与試験	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（日本人）／日本	24 (24)	30 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	1 日	PK，安全性	5.3.3.3－3 参考資料

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン 対照の種類	対象／地域	被験者数* （エダラボン）	用法・用量	投与期間	試験の目的	添付資料番号
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）	非盲検 上乗せ｛被相互作用薬単回投与，相互作用薬（エダラボン）反復投与｝ コホート 1	健康成人男性（日本人）／日本	66 (66)	120 mg を反復経口投与	5 又は 8 日	ロスバスタチン，シルデナフィル及びフロセミドを併用したときの PK，安全性	5.3.3.4－1 評価資料
			非盲検 クロスオーバー コホート 2	健康成人男性（日本人及び白人）／日本	18 (18)	100 mg を単回経口投与 （空腹時投与後朝食摂取なし，投与 1 時間後に高脂肪食摂取又は高脂肪食摂取 4 時間後投与）	1 日 日本人計 3 日 白人 1 日	食事による PK への影響，安全性	
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）	非盲検 5 期クロスオーバー	健康成人（日本人）／日本	16 (16)	105 mg を単回経口投与 （空腹時投与，高脂肪食摂取 8 時間後投与，低脂肪食摂取 4 時間後投与又は軽食摂取 2 時間後投与）	1 日 計 5 日	食事による PK への影響，安全性	5.3.3.4－2 評価資料
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	非盲検 2 期クロスオーバー	健康成人（日本人）／日本	36 (36)	105 mg を単回経口投与 105 mg を経鼻胃管チューブを介して単回投与	1 日 計 2 日	BA，PK，安全性	5.3.3.4－3 評価資料
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（日本人）／日本	27 (27)	60 及び 300 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与	1 日 計 3 日	QTcF への作用，PK，安全性	5.3.4.1－1 評価資料
MT-1186-A01	第 III 相	筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第 III 相）	非盲検	ALS 患者／北米，欧州，日本	185 (185)	105 mg を 14 日間反復経口投与し，14 日間の休薬期間の後，14 日間の投与期間の中で 10 日間反復経口投与し 14 日間の休薬期間のサイクルを繰り返す （空腹時投与）	48 週間	安全性，有効性	5.3.5.2－1 5.3.5.2－2 評価資料

略語： BA=バイオアベイラビリティ，BE＝生物学的同等性．MCI-186=エダラボン，PK=薬物動態，QTcF=Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔
*エダラボン，プラセボ又は対照薬を投与された被験者数．

2.7.6.1　エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験（単回及び反復投与試験）（MT-1186-J01 試験）

添付資料：5.3.3.1－1　評価資料

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1－1 に示した.

表 2.7.6.1－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	MT-1186-J01
試験実施国，実施施設数	日本，1 施設
試験実施期間	2018 年 3 月 20 日（最初の被験者の同意）～2018 年 8 月 3 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主目的 健康成人男性被験者を対象にエダラボンの液剤又は懸濁剤を単回又は反復投与したときの薬物動態（以下 PK とする），安全性及び忍容性を検討する. 副次目的 エダラボン懸濁剤単回投与時における人種，食事及び薬剤の溶出特性の違いによる PK への影響を確認する. エダラボンの Fridericia の式を用いて心拍で補正した QT 間隔（以下 QTcF とする）の延長と催不整脈作用の潜在的可能性を評価するために心電図（以下 ECG とする）データを取得する.
試験デザイン	プラセボ対照，無作為化割付，単盲検試験
被験者数	［計画時］74 名 ［解析時］74 名 パート 1（単回投与試験）：56 名（1 コホート 8 名：エダラボン群 6 名，プラセボ群 2 名） パート 2（反復投与試験）：18 名（1 コホート 9 名：エダラボン群 6 名，プラセボ群 3 名）
対象（主な選択基準）	年齢が 20 歳以上 45 歳以下の健康成人男性
被験製剤及び対照製剤（ロット番号） 用量及び投与方法	被験製剤：エダラボン原薬粉末（Serial No.: 18P020） 対照製剤：結晶セルロース粉末（Serial No.: 18P021）

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験製剤及び対照製剤（ロット番号）用量及び投与方法（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>Part</th><th>Mode of administration</th><th>Cohort</th><th>Dose level (mg)</th><th>Formulation</th><th>Race</th><th>Food (at dosing)</th></tr>
<tr><td rowspan="8">1</td><td rowspan="8">Oral Single-dose</td><td>S6</td><td>30</td><td>Solution</td><td>Japanese</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>S1</td><td>60</td><td>Solution</td><td>Japanese</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>S2</td><td>120</td><td>Suspension</td><td>Japanese</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>S3-1</td><td>200</td><td>Suspension</td><td>Japanese</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>S3-2</td><td>200</td><td>Suspension</td><td>Japanese</td><td>Fed</td></tr>
<tr><td>S7</td><td>200</td><td>Suspension</td><td>Caucasian</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>S4</td><td>300</td><td>Suspension (with xanthan gum)</td><td>Japanese</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>S5</td><td>300</td><td>Suspension</td><td>Japanese</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2</td><td rowspan="2">Oral Multiple-dose (once daily for 5 days)</td><td>M1</td><td>120</td><td>Suspension</td><td>Japanese</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>M2</td><td>200</td><td>Suspension</td><td>Japanese</td><td>Fasted</td></tr>
</table>
出典：5.3.3.1-1 Table 11-1

［パート 1］：朝空腹時に単回経口投与した．食事の影響を検討するコホート S3-2 のみ朝食後 30 分に単回経口投与した．食事の影響を検討するコホート S3-2 は S3-1 と同一被験者とし，4 日間以上の休薬期間をおいて，同じ薬剤を単回経口投与した．コホート S1 及び S6 は溶液を，その他のコホートは懸濁液を投与した．なお，コホート S4 のみキサンタンガムを含有する懸濁液とした．
コホート 7 のみ白人，その他のコホートは日本人に投与した．
［パート 2］：朝食前 30 分に懸濁液を 5 日間反復経口投与した．</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>スクリーニング期間：Day -30～Day -2
投与期間：［パート 1］Day 1
［パート 2］Day 1～Day 5（5 日間）
評価期間：［パート 1］Day 1～Day 8（8 日間）
［パート 2］Day 1～Day 12（12 日間）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1)　安全性
有害事象（以下 TEAE とする）及び副作用（以下 ADR とする），12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査，感覚検査
(2)　PK
血漿中薬物濃度：エダラボン未変化体，エダラボン硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体
PK パラメータ：投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$），投与開始から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12hr}$），投与開始から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$），末端消失相を無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$），最高血漿中濃度（C_{max}），トラフ時の血漿中濃度（C_{trough}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），末端消失相の半減期（$t_{1/2}$），末端相消失速度定数（λ_z），平均滞留時間（MRT）*，経口投与時の見かけの全身クリアランス（CL/F）*，経口投与時の末端消失相に基づく見かけの分布容積（V_z/F）*，経口投与時の定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）*，(*：エダラボン未変化体のみ算出)
(3)　薬力学（以下 PD とする）
ホルター心電計による心拍数，QTcF，PR 間隔，QT 間隔，RR 間隔，</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	QRS 間隔
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.1－2 に示した.
統計手法	(1)　安全性 分析変数は，数値，カテゴリー及び順序データに分類した．数値データについては記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）を算出した．カテゴリーデータ及び順序データについては，各カテゴリーの頻度（%）を算出した。単回投与試験及び反復投与試験では，各コホートの各用量で収集したデータを対応するプラセボ群の併合データと比較した. (2)　PK エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度について，投与後の評価時点及び評価時刻ごとに投与量別の記述統計量を算出した．また，投与量別のエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体のノンコンパートメント解析により，PK パラメータの記述統計量を算出した.

表 2.7.6.1－2　検査，観察スケジュール

(1)　パート 1：単回投与試験

S3-1 投与から S3-2 投与までの休薬期間は 4 日（96 時間以上）とし，S3-1 投与後の事後検査は S3-2 入院時検査で代替した.

Study period	Screening	Hospitalization															End-of-study assessment
Day	–30 to –2	–1[1]	1												2	3	8 (±2)
Time point		At hospitalization	Pre-dose	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	36	48	
Hospitalization	Visiting	←															→	Visiting
Meals	B[2] ×	B[2] ×L, S ○ Fasting from 11:00 p.m.	B[3] ×/○	L, S ○											○		B only	B[2] ×
Informed consent	X																	
Medical history, complications, demographic characteristics	X																	
Inclusion/exclusion criteria	X	X	X															
Investigational product administration				X[3]														
Serological test	X																	
Drug and alcohol abuse screening	X	X																
Height, body weight, BMI[4]	X	X																X
Physical examination[5]	X	X	X				X			X		X		X	X		X	X
Vital signs[5]	X	X	X				X			X		X		X	X		X	X
12-lead ECG[5]	X	X	X				X			X		X		X	X		X	X
Holter ECG[6]			X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
Laboratory tests[7]	X	X													X			X
AEs				←														→
Concomitant medications	From Day –7	→																→
Blood sampling for plasma drug concentration measurement[8]			X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	

Abbreviation: AE=adverse event; BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; B=breakfast; L=lunch; S=supper.

1) Hospitalization at around 9:00 a.m.

2) Subjects skipped breakfast and visited the study site. They were to have breakfast after the completion of tests.

3) Subjects in Cohorts S1, S2, S3-1, S4, S5, S6, and S7 skipped breakfast (administration under fasting conditions). Subjects in Cohort S3-2 received tests first. After having breakfast, they were given the investigational product (administration 30 minutes after a meal).

4) Height was measured at screening only. Body weight was measured at screening, hospitalization, and end-of-study assessments. BMI was calculated at screening and hospitalization assessment.

5) A physical examination, vital signs (systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and body temperature), and a 12-lead ECG were assessed at the following time points: screening, at hospitalization, pre-dose, 1, 3, 6, and 12 hours post-dose, before breakfast on Days 2 and 3, and end-of-study assessment.
6) Holter ECG data were recorded in Cohorts S4, S5, and S6 at the following time points: 45, 30, and 15 minutes pre-dose, 15 and 30 minutes post-dose and 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, and 48 hours post-dose.
7) Laboratory tests (hematology, biochemistry, coagulation test, and urinalysis): The hospitalization assessment was performed based on results that were confirmed within the same day. The laboratory tests were performed at screening, hospitalization assessment, before breakfast on Day 2, and end-of-study assessment.
8) Blood was drawn at pre-dose, 15 and 30 minutes post-dose and 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, and 48 hours post-dose for drug concentration measurement.

表 2.7.6.1－2　検査，観察スケジュール（続き）

(2)　パート 2：反復投与試験

Study period	Screening	Hospitalization									End-of-study assessment
Day	–30 to –2	–1[1)]	1		2	3	4	5	6	7	12 (±2)
Time point		At hospitalization	Pre-dose	Post-dose				Day of last dose			
Hospitalization	Visiting	←	←	←	←	←	←	←	←	→	Visiting
Meals	B[2)] x	B[2)] x L, S ○ Fasting from 11:00 p.m.		B, L, S ○[10)]	○[10)]	○[10)]	○[10)]	○[10)]	○	B only	B[2)] x
Informed consent	X										
Medical history, complications, demographic characteristics	X										
Inclusion/exclusion criteria	X	X	X								
Investigational product administration				X[3)]	X[4)]	X[4)]	X[4)]	X[3)]			
Serological test	X										
Drug and alcohol abuse screening	X	X									
Height, body weight, BMI[5)]	X	X									X
Physical examination[6)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs[6)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG[6)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sensory tests[7)]		X							X		
Laboratory tests[8)]	X	X				X			X		X
AEs				←	←	←	←	←	←	←	→
Concomitant medications	From Day –7	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Blood sampling for plasma drug concentration measurement[9)]			←	←	←	←	←	←	←	→	

Abbreviation: AE=adverse event; BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; B=breakfast; L=lunch; S=supper.

1) Hospitalization at around 9:00 a.m.
2) Subjects skipped breakfast and visited the study site. They were to have breakfast after the completion of tests.
3) Administration in the morning only (Even in the twice-daily administration regimen, the investigational product was administered in the morning only.)
4) Once- or twice-daily administration. For once-daily administration, the investigational product was given in the morning. For twice-daily administration, the investigational product was given in the morning and before bedtime (12 hours after the morning dose). For morning administration under fasting conditions, breakfast was 30 minutes, 1 hour or 90 minutes after administration, or not eaten.
5) Height was measured at screening only. Body weight was measured at screening, hospitalization, and end-of-study assessments. BMI was calculated at screening and hospitalization assessment.
6) A physical examination, vital signs (systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and body temperature), and a 12-lead ECG were assessed at the following time points: screening, at hospitalization, pre-morning dose, 1, 3, 6, and 12 hours post-dose on Days 1 to 5, before breakfast on Days 6 and 7, and end-of-study assessment.
7) Sensory tests were performed at hospitalization assessment and before breakfast on Day 6.
8) Laboratory tests (hematology, biochemistry, coagulation test, and urinalysis): The hospitalization assessment was performed based on results that were confirmed within the same day. The laboratory tests were performed at screening, hospitalization assessment, on Days 3 and 6, and end-of-study assessment.
9) Blood sampling for drug concentration measurement:
   Day 1: Prior to administration in the morning (first dose), 15 and 30 minutes post-dose, and 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, and 12 hours post-dose
   Day 2: Prior to administration in the morning (about 24 hours after the first dose)
   Days 3 and 4: Prior to administration in the morning
   Day 5: Prior to the last dose (administration in the morning), 15 and 30 minutes post-dose, and 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, and 12 hours post-dose
   Day 6: 24 hours after the last dose
   Day 7: 48 hours after the last dose
10) Breakfast was 30 minutes, 1 hour or 90 minutes after administration, or not eaten.

出典：5.3.3.1-1 9.5.1.1 Test/Observation Schedule

2.7.6.1.2　結果の要約

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1－3 に示した．計 74 名の被験者が単回投与試験の 7 コホートに各 8 名（エダラボン群：6 名，プラセボ群：2 名），反復投与試験の 2 コホートに各 9 名（エダラボン群：6 名，プラセボ群：3 名）がランダム化され，74 名すべての被験者が治験薬の投与を受けた．

74 名すべての被験者が安全性解析対象集団及び PK 解析集団に含まれた．なお，食事の影響を検討するコホート S3 において，コホート S3-1 の終了後にエダラボン群 1 名の被験者が中止したため，コホート S3 については，S3-1 の 6 名及びコホート S3-2 の 5 名のデータを PK 解析に用いた．ホルター心電計による測定を行ったコホート 4，コホート 5 及びコホート 6 の被験者 24 名が PD 解析集団に含まれた．

表 2.7.6.1－3　被験者の内訳

Cohort	S1 N=8	S2 N=8	S3 N=8	S4 N=8	S5 N=8	S6 N=8	S7 N=8	M1 N=9	M2 N=9
Subjects randomized	8	8	8	8	8	8	8	9	9
Subjects completed	8	8	7	8	8	8	8	9	9
Subjects discontinuation	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Reasons for withdrawal:									
AE: Conjunctivitis	-	-	1	-	-	-	-	-	-

Abbreviation: AE=adverse event;
出典：5.3.3.1-1 Table 10-1

2.7.6.1.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1－4 に示した．各投与群間で人口統計学的特性に明らかな差は認められなかった．

表 2.7.6.1－4　人口統計学的特性

(1)　パート 1：単回投与試験

	Category	Statistics	Total N=56	S1 N=6	S2 N=6	S3 N=6	S4 N=6	S5 N=6	S6 N=6	S7 N=6	Pooled placebo N=14
Sex	Male	n (%)	56 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	14 (100.0)
Age (years)		n	56	6	6	6	6	6	6	6	14
		Mean	25.8	23.5	25.5	27.0	24.2	26.0	25.0	30.8	25.1
		SD	5.0	2.5	5.6	4.1	4.5	2.8	4.0	10.1	3.4
		Median	24.0	24.0	24.5	26.5	21.5	26.0	24.5	26.5	24.0
		(Min, Max)	(20, 44)	(20, 26)	(20, 32)	(22, 33)	(21, 30)	(23, 29)	(21, 32)	(22, 44)	(21, 30)
Height (cm)		n	56	6	6	6	6	6	6	6	14
		Mean	172.92	177.38	168.75	169.57	171.83	173.00	176.70	176.60	171.47
		SD	6.41	2.86	5.53	3.30	4.76	5.73	7.56	8.90	6.54
		Median	172.15	177.10	168.45	169.80	172.25	171.80	175.40	173.65	170.85
		(Min, Max)	(160.1, 188.1)	(174.3, 182.7)	(160.9, 177.3)	(165.6, 173.8)	(164.9, 176.6)	(166.4, 180.6)	(168.5, 186.9)	(167.5, 188.1)	(160.1, 183.0)
Weight (kg)*1		n	56	6	6	6	6	6	6	6	14
		Mean	65.72	63.50	61.97	62.95	62.90	62.75	72.78	68.93	67.54
		SD	9.72	4.35	9.11	9.17	5.81	8.90	15.88	14.44	7.50
		Median	66.00	64.60	57.95	61.65	63.10	61.55	77.75	67.60	69.00
		(Min, Max)	(52.4, 93.6)	(57.4, 67.6)	(54.6, 78.9)	(54.5, 78.9)	(56.0, 71.0)	(52.6, 75.2)	(52.4, 93.6)	(53.9, 93.2)	(52.4, 76.7)
BMI*1		n	56	6	6	6	6	6	6	6	14
		Mean	21.95	20.19	21.79	21.91	21.31	20.87	23.16	21.97	22.98
		SD	2.76	1.44	3.25	3.37	1.94	1.72	4.03	3.32	2.46
		Median	21.40	19.94	20.71	20.91	20.86	20.74	23.56	21.19	23.12
		(Min, Max)	(18.3, 28.5)	(18.3, 22.2)	(18.5, 27.3)	(19.3, 28.5)	(19.4, 24.9)	(19.0, 23.1)	(18.5, 27.7)	(18.7, 26.3)	(19.2, 27.5)
Race	Japanese	n (%)	48 (85.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	12 (85.7)
	Caucasian	n (%)	8 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	2 (14.3)
Medical History	Yes	n (%)	9 (16.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)
	No	n (%)	47 (83.9)	6 (100.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	11 (78.6)
Complications	Yes	n (%)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
	No	n (%)	55 (98.2)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	14 (100.0)
Allergic History (including drug allergies)	Yes	n (%)	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (7.1)
	No	n (%)	52 (92.9)	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	13 (92.9)

Abbreviation: BMI=body mass index; SD=standard deviation.

*1: Day -1

N: Number of subjects administered.

n: Number of subjects within each category.

表 2.7.6.1－4 人口統計学的特性（続き）

(2)　パート 1：単回投与試験

	Category	Statistics	Total N=18	M1 N=6	M2 N=6	Pooled placebo N=6
Sex	Male	n (%)	18 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Age (years)		n	18	6	6	6
		Mean	26.5	26.0	25.8	27.7
		SD	5.9	4.4	6.8	6.9
		Median	24.0	25.5	22.0	26.5
		(Min, Max)	(21, 38)	(21, 32)	(21, 36)	(21, 38)
Height (cm)		n	18	6	6	6
		Mean	173.31	170.97	174.22	174.75
		SD	5.98	6.24	7.98	2.95
		Median	173.75	171.00	174.20	174.50
		(Min, Max)	(163.2, 184.1)	(163.2, 178.1)	(164.5, 184.1)	(171.0, 179.2)
Weight (kg)[*1]		n	18	6	6	6
		Mean	66.94	68.53	65.82	66.48
		SD	8.69	9.41	9.13	8.93
		Median	65.60	66.45	66.10	65.60
		(Min, Max)	(53.1, 83.7)	(60.0, 83.7)	(53.1, 77.1)	(57.9, 82.3)
BMI[*1]		n	18	6	6	6
		Mean	22.28	23.48	21.61	21.75
		SD	2.59	3.20	1.82	2.56
		Median	22.04	24.02	21.28	21.86
		(Min, Max)	(18.7, 26.5)	(19.0, 26.5)	(19.2, 24.1)	(18.7, 25.6)
Race	Japanese	n (%)	18 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
	Caucasian	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medical History	Yes	n (%)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
	No	n (%)	16 (88.9)	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)
Complications	Yes	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	n (%)	18 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Allergic History (including drug allergies)	Yes	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	n (%)	18 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)

Abbreviation: BMI=body mass index; SD=standard deviation.

*1: Day -1

N: Number of subjects administered.

n: Number of subjects within each category.

出典：5.3.3.1-1 Table 14.1.2

2.7.6.1.2.3　PK

2.7.6.1.2.3.1　単回漸増投与（パート 1）

2.7.6.1.2.3.1.1　エダラボン未変化体

日本人健康成人男性に空腹時に単回投与したときのエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ及び平均濃度推移を表 2.7.6.1－5 及び図 2.7.6.1－1 に示した．

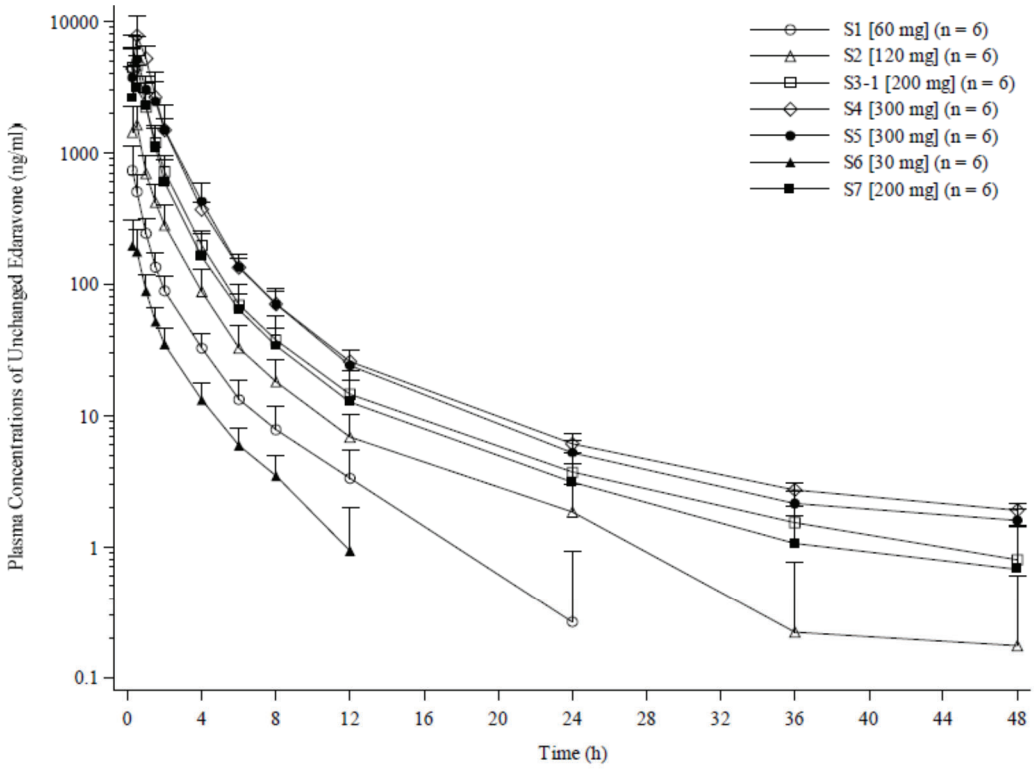
エダラボンは投与後速やかに吸収され，t_{max} は 0.29～0.75 時間であった．エダラボン未変化体の C_{max} 及び AUC は 30～300 mg の用量範囲で増加した．コホート S4（300 mg, [redacted]キサンタンガム含有）の平均 C_{max} と AUC はコホート S5（300 mg，キサンタンガム非含有）よりも標準偏差が小さかった．

表 2.7.6.1－5　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S6 (N=6)	30	Solution	Japanese Fasted	Mean	0.38	208.2	284.69	2.41
				SD	0.14	112.1	112.88	0.74
				CV(%)	36.5	53.8	39.6	30.6
S1 (N=6)	60	Solution	Japanese Fasted	Mean	0.29	755.3	816.26	3.17
				SD	0.10	355.7	231.01	0.91
				CV(%)	35.0	47.1	28.3	28.7
S2 (N=6)	120	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.38	1735	2241.77	5.13
				SD	0.14	738.0	910.63	1.46
				CV(%)	36.5	42.5	40.6	28.4
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.42	4933	6254.24	9.05
				SD	0.13	1268	1236.47	2.37
				CV(%)	31.0	25.7	19.8	26.2
S5 (N=6)	300	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.75	5426	9034.06	9.05
				SD	0.42	2496	2737.73	3.31
				CV(%)	55.8	46.0	30.3	36.5
S4 (N=6)	300	Suspension (with xanthan)	Japanese Fasted	Mean	0.55	8805	11318.84	11.76
				SD	0.25	933.2	1053.43	4.09
				CV(%)	45.0	10.6	9.3	34.8

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}= maximum plasma concentration after administration; CV= coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=Standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.

出典：5.3.3.1-1 Table 11-3



Except for Cohort S3-2
Mean+SD
n: Number of subjects within each time point.

図 2.7.6.1－1　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移［単回漸増投与（パート 1）］
出典：5.3.3.1-1 Figure 11-1

2.7.6.1.2.3.1.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人健康成人男性に空腹時に単回投与したときの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1－6 及び表 2.7.6.1－7 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－2 に示した．

静脈内投与後と同様，経口投与後の主代謝物は硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった．硫酸抱合体の C_{max} 及び AUC はエダラボン未変化体より高値を示した．グルクロン酸抱合体の AUC はエダラボン未変化体より高値であったが，C_{max} は 200 mg 以上の用量（コホート S3-1，S4 及び S5）でエダラボン未変化体より低値となった．

表 2.7.6.1－6　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

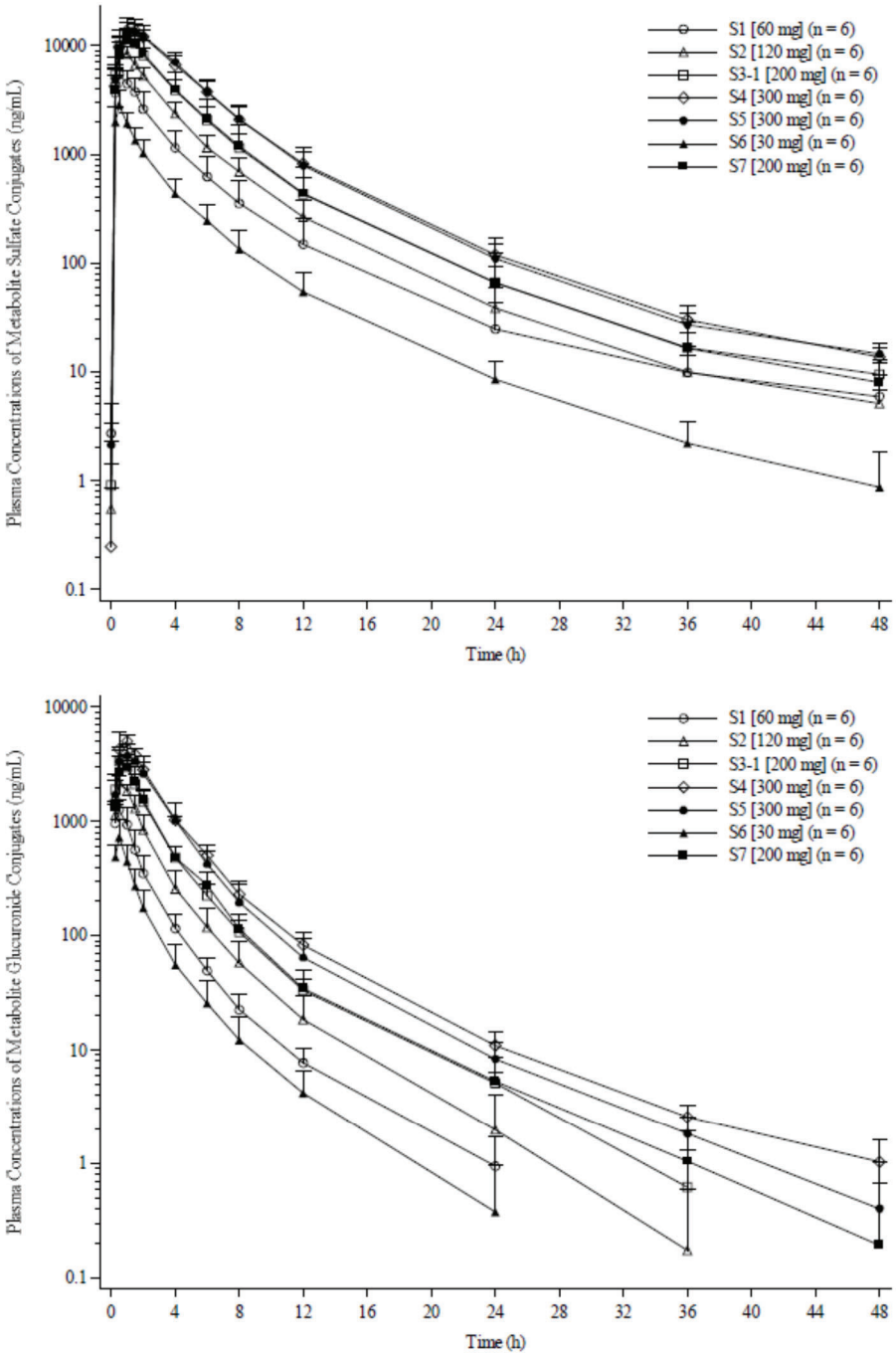
Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S6 (N=6)	30	Solution	Japanese Fasted	Mean	0.54	2913	6709.28	5.16
				SD	0.25	869.9	2170.84	0.59
				CV(%)	45.4	29.9	32.4	11.5
S1 (N=6)	60	Solution	Japanese Fasted	Mean	0.58	5481	16250.59	7.87
				SD	0.20	2337	7142.88	2.58
				CV(%)	35.0	42.6	44.0	32.8
S2 (N=6)	120	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.75	9108	30004.30	7.29
				SD	0.27	2104	6103.43	2.57
				CV(%)	36.5	23.1	20.3	35.3
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	1.00	12190	45666.31	5.93
				SD	0.00	2087	10446.90	1.67
				CV(%)	0.0	17.1	22.9	28.2
S5 (N=6)	300	Suspension	Japanese Fasted	Mean	1.42	14080	68125.55	4.93
				SD	0.38	4787	15067.16	0.32
				CV(%)	26.6	34.0	22.1	6.6
S4 (N=6)	300	Suspension (with xanthan)	Japanese Fasted	Mean	1.25	14590	67692.94	6.00
				SD	0.27	2102	14169.92	1.60
				CV(%)	21.6	14.4	20.9	26.6

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=Standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
出典：5.3.3.1-1 Table 11-4

表 2.7.6.1－7　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S6 (N=6)	30	Solution	Japanese Fasted	Mean	0.54	750.4	1200.58	2.77
				SD	0.25	262.9	454.11	0.85
				CV(%)	45.4	35.0	37.8	30.6
S1 (N=6)	60	Solution	Japanese Fasted	Mean	0.54	1313	2359.99	3.35
				SD	0.25	378.4	648.28	1.09
				CV(%)	45.4	28.8	27.5	32.5
S2 (N=6)	120	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.58	2272	4814.72	3.21
				SD	0.20	278.9	910.39	0.93
				CV(%)	35.0	12.3	18.9	28.9
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.58	3507	8146.35	4.25
				SD	0.20	157.5	1274.69	0.69
				CV(%)	35.0	4.5	15.6	16.3
S5 (N=6)	300	Suspension	Japanese Fasted	Mean	1.08	3968	12499.36	4.80
				SD	0.38	911.9	3456.87	0.47
				CV(%)	34.7	23.0	27.7	9.7
S4 (N=6)	300	Suspension (with xanthan)	Japanese Fasted	Mean	1.00	5322	14403.31	5.85
				SD	0.32	957.7	1556.65	1.42
				CV(%)	31.5	18.0	10.8	24.2

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
出典：5.3.3.1-1 Table 11-5



Except for Cohort S3-2
Mean+SD
n: Number of subjects within each time point.

図 2.7.6.1－2　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移｛単回漸増投与（パート 1）｝

出典：5.3.3.1-1 Figure 11-2

2.7.6.1.2.3.2　用量比例性

2.7.6.1.2.3.2.1　エダラボン未変化体

パワーモデルを用いたエダラボン未変化体の用量比例性の評価を表 2.7.6.1－8 に示した．

30 mg から 300 mg 投与量範囲の空腹時投与では，エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}8h}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は投与量比以上に増加した．

表 2.7.6.1－8　パワーモデルを用いたエダラボン未変化体の用量比例性評価
（コホート S6，S1，S2，S3-1，S4 及び S5）

PK Parameter	Regression coefficients	Estimate	Two-sided 95% confidence interval		Lack-of-Fit test
			Lower limit	Upper limit	p-value
C_{max} (ng/mL)	Intercept (α)	0.05921	–0.8505	0.9689	0.4283
	Slope (β)	1.546	1.360	1.731	
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)	Intercept (α)	0.09585	–0.5041	0.6958	0.4951
	Slope (β)	1.593	1.471	1.716	
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	Intercept (α)	0.08552	–0.5184	0.6894	0.5359
	Slope (β)	1.604	1.481	1.727	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	Intercept (α)	0.1427	–0.4585	0.7439	0.5251
	Slope (β)	1.594	1.471	1.716	

Abbreviation:$AUC_{0\text{-}8h}$=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 8 hours; $AUC_{0\text{-}last}$= area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point; $AUC_{0\text{-}\infty}$= area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; PK=pharmacokinetic(s).
Except for Cohort S3-2 and S7
Regression equation: $\ln(Y)=\alpha+\beta\times\ln(X)$
Y: PK parameter
X: Dose
出典：5.3.3.1-1 Table 11-6

2.7.6.1.2.3.2.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

パワーモデルを用いた硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の用量比例性の評価を表 2.7.6.1－9 及び表 2.7.6.1－10 に示した．

30 mg から 300 mg 投与量範囲の空腹時投与では，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}8h}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は用量に比例して増加し，C_{max} は用量比を下回って増加した．

表 2.7.6.1－9　パワーモデルを用いた硫酸抱合体の用量比例性評価
（コホート S6，S1，S2，S3-1，S4 及び S5）

PK Parameter	Regression coefficients	Estimate	Two-sided 95% confidence interval		Lack-of-Fit test
			Lower limit	Upper limit	p-value
C_{max} (ng/mL)	Intercept (α)	5.661	5.074	6.247	0.4732
	Slope (β)	0.6922	0.5726	0.8118	
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)	Intercept (α)	5.462	4.951	5.973	0.5571
	Slope (β)	0.9644	0.8603	1.068	
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	Intercept (α)	5.481	4.938	6.024	0.6687
	Slope (β)	0.9932	0.8825	1.104	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	Intercept (α)	5.488	4.946	6.029	0.6615
	Slope (β)	0.9924	0.8819	1.103	

Abbreviation:$AUC_{0\text{-}8h}$=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 8 hours; $AUC_{0\text{-}last}$=area under

the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point; $AUC_{0-\infty}$= area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; PK=pharmacokinetic(s).
Except for Cohort S3-2 and S7
Regression equation: ln(Y)=α+β×ln(X)
Y: PK parameter
X: Dose
出典：5.3.3.1-1 Table 11-7

表 2.7.6.1－10　パワーモデルを用いたグルクロン酸抱合体の用量比例性評価
（コホート S6，S1，S2，S3-1，S4 及び S5）

PK Parameter	Regression coefficients	Estimate	Two-sided 95% confidence interval		Lack-of-Fit test
			Lower limit	Upper limit	p-value
C_{max} (ng/mL)	Intercept (α)	3.841	3.367	4.316	0.9318
	Slope (β)	0.8063	0.7096	0.9030	
AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	Intercept (α)	3.346	2.821	3.872	0.9913
	Slope (β)	1.059	0.9521	1.166	
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	Intercept (α)	3.307	2.771	3.843	0.9795
	Slope (β)	1.080	0.9712	1.190	
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Intercept (α)	3.324	2.789	3.858	0.9797
	Slope (β)	1.078	0.9688	1.187	

Abbreviation:AUC_{0-8h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 8 hours; AUC_{0-last}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point; $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; PK=pharmacokinetic(s).
Except for Cohort S3-2 and S7
Regression equation: ln(Y)=α+β×ln(X)
Y: PK parameter
X: Dose
出典：5.3.3.1-1 Table 11-8

2.7.6.1.2.3.3　食事の影響

2.7.6.1.2.3.3.1　エダラボン未変化体

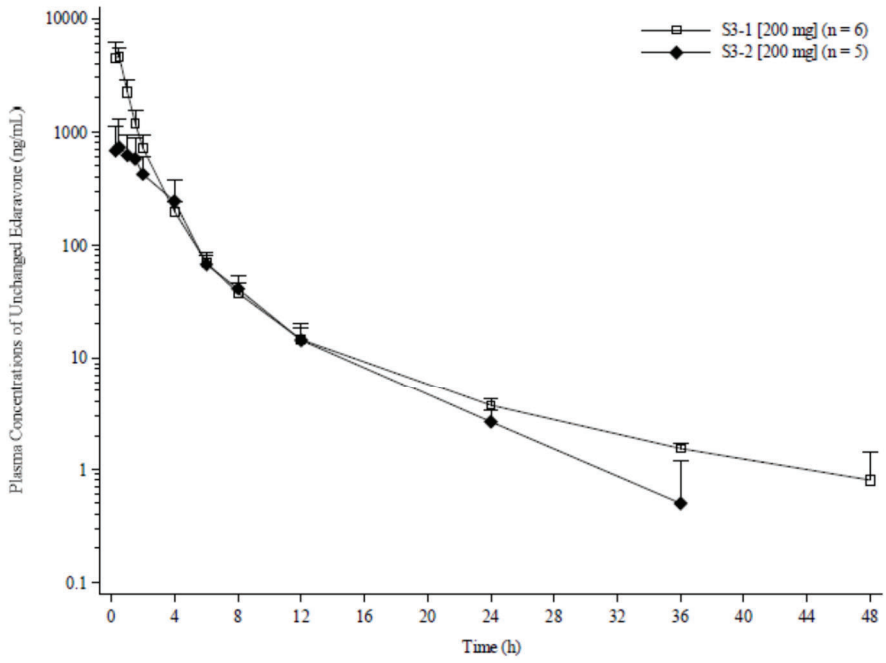
日本人健康成人男性に空腹時及び食後（高脂肪食摂取後 30 分）に経口投与したときの，エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1－11 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－3 に示した．食後投与では，空腹時投与と比較して C_{max} が約 80%低下し，AUC が約 60%低下した．

表 2.7.6.1－11　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ（空腹時投与 vs 食後投与）

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.42	4933	6254.24	9.05
				SD	0.13	1268	1236.47	2.37
				CV(%)	31.0	25.7	19.8	26.2
S3-2 (N=5)	200	Suspension	Japanese Fed	Mean	1.35	899.0	2442.84	5.23
				SD	1.56	463.9	813.13	1.71
				CV(%)	115.4	51.6	33.3	32.6

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum

plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK= pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
出典：5.3.3.1-1 Table 11-9



S3-1:Fasted, S3-2: Fed
Mean+SD
n: Number of subjects within each time point.

図 2.7.6.1－3　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（空腹時投与 vs 食後投与）
出典：5.3.3.1-1 Figure 11-3

2.7.6.1.2.3.3.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人健康成人男性に空腹時及び食後（高脂肪食摂取後 30 分）に経口投与したときの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1－12 及び表 2.7.6.1－13 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－4 に示した．C_{max} 及び AUC は食後投与で低下したが，低下の程度はエダラボン未変化体より低かった．

表 2.7.6.1－12　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（空腹時投与 vs 食後投与）

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	1.00	12190	45666.31	5.93
				SD	0.00	2087	10446.90	1.67
				CV(%)	0.0	17.1	22.9	28.2
S3-2 (N=5)	200	Suspension	Japanese Fed	Mean	1.30	7324	38243.50	5.08
				SD	0.45	743.2	4601.71	1.32
				CV(%)	34.4	10.1	12.0	25.9

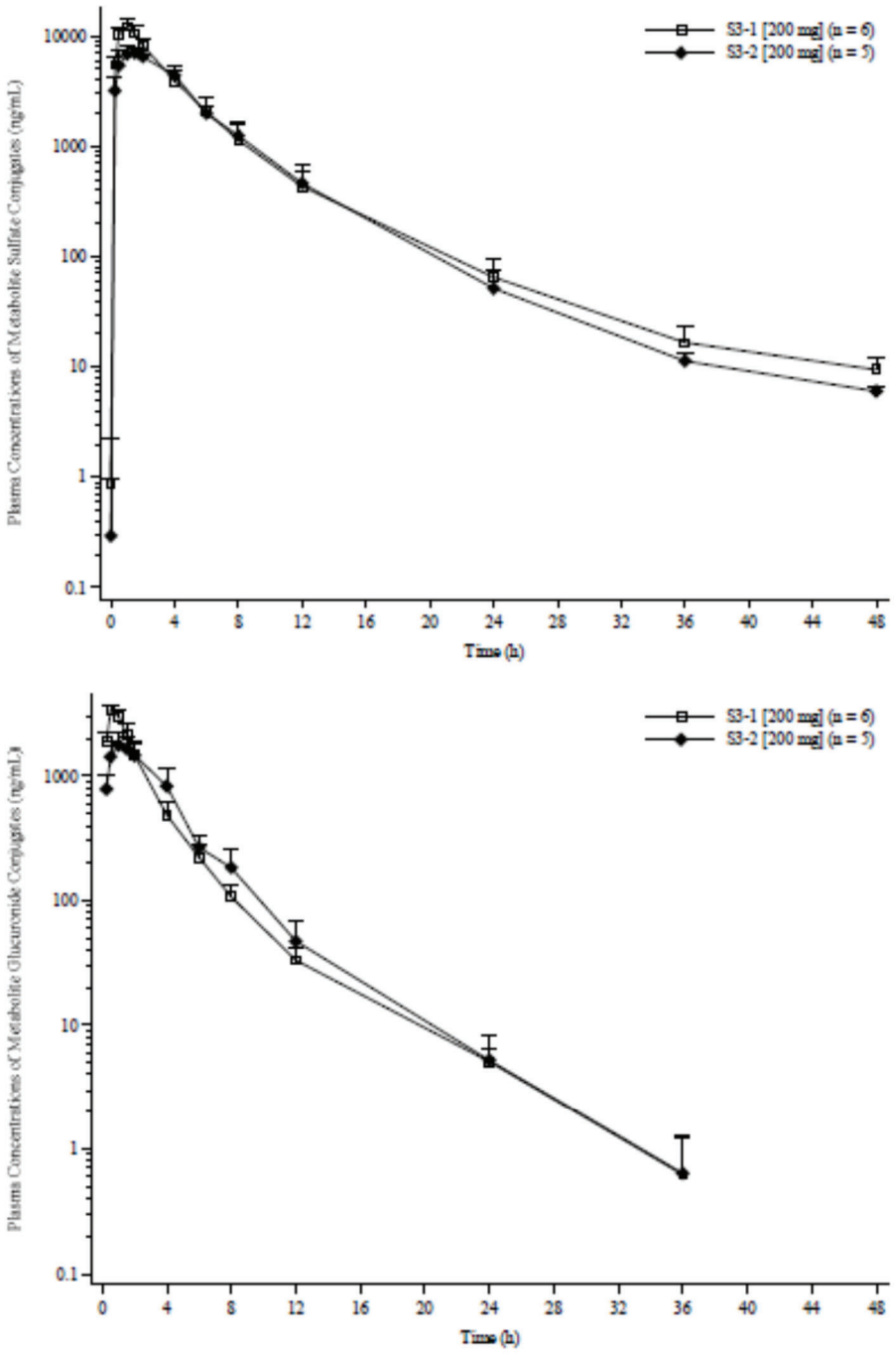
Abbreviation:$AUC_{0\text{-}24h}$=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
出典：5.3.3.1-1 Table 11-10

表 2.7.6.1－13　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（空腹時投与 vs 食後投与）

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.58	3507	8146.35	4.25
				SD	0.20	157.5	1274.69	0.69
				CV(%)	35.0	4.5	15.6	16.3
S3-2 (N=5)	200	Suspension	Japanese Fed	Mean	1.20	1893	7406.30	3.76
				SD	0.57	357.5	1367.85	0.91
				CV(%)	47.5	18.9	18.5	24.2

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.

出典：5.3.3.1-1 Table 11-11



S3-1:Fasted, S3-2: Fed
Mean+SD
n: Number of subjects within each time point.

図 2.7.6.1－4　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（空腹時投与 vs 食後投与）

出典：5.3.3.1-1 Figure 11-4

2.7.6.1.2.3.4　人種の影響（空腹時投与，日本人 vs 白人）

2.7.6.1.2.3.4.1　エダラボン未変化体

日本人及び白人の健康成人男性に空腹時に経口投与したときの，エダラボン未変化体の血漿

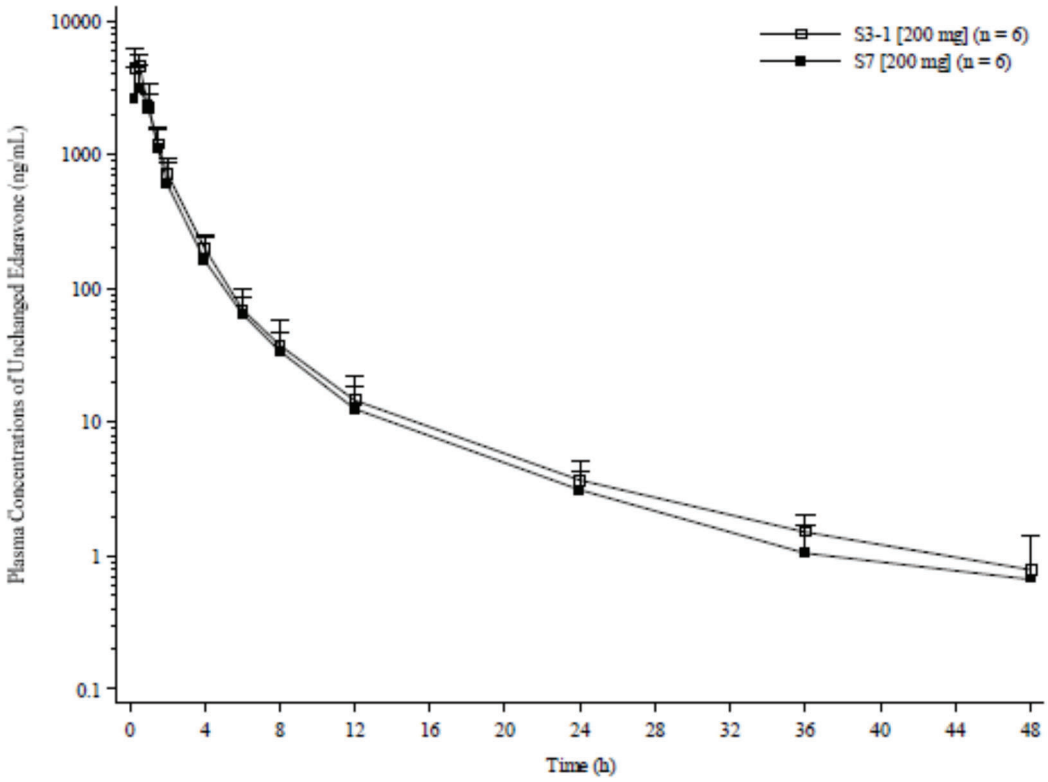
中 PK パラメータを表 2.7.6.1－14 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－5 に示した．被験者数は限られていたものの，集団間に大きな差は認められなかった．日本人と比べて白人では，血漿中濃度推移及び PK パラメータの変動が大きかった．

表 2.7.6.1－14　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ（日本人 vs 白人）

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.42	4933	6254.24	9.05
				SD	0.13	1268	1236.47	2.37
				CV(%)	31.0	25.7	19.8	26.2
S7 (N=6)	200	Suspension	Caucasian Fasted	Mean	0.63	3692	4934.63	6.48
				SD	0.31	1529	1980.44	1.73
				CV(%)	49.0	41.4	40.1	26.7

Abbreviation:$AUC_{0\text{-}24h}$=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.

出典：5.3.3.1-1 Table 11-12



S3-1:Japanese, S7:Caucasian
Mean+SD
n: Number of subjects within each time point.

図 2.7.6.1－5　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（日本人 vs 白人）

出典：5.3.3.1-1 Figure 11-5

2.7.6.1.2.3.4.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人及び白人の健康成人男性に空腹時に経口投与したときの，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1－15 及び表 2.7.6.1－16 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－6 に示した．集団間に大きな差は認められなかった．

表 2.7.6.1－15　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（日本人 vs 白人）

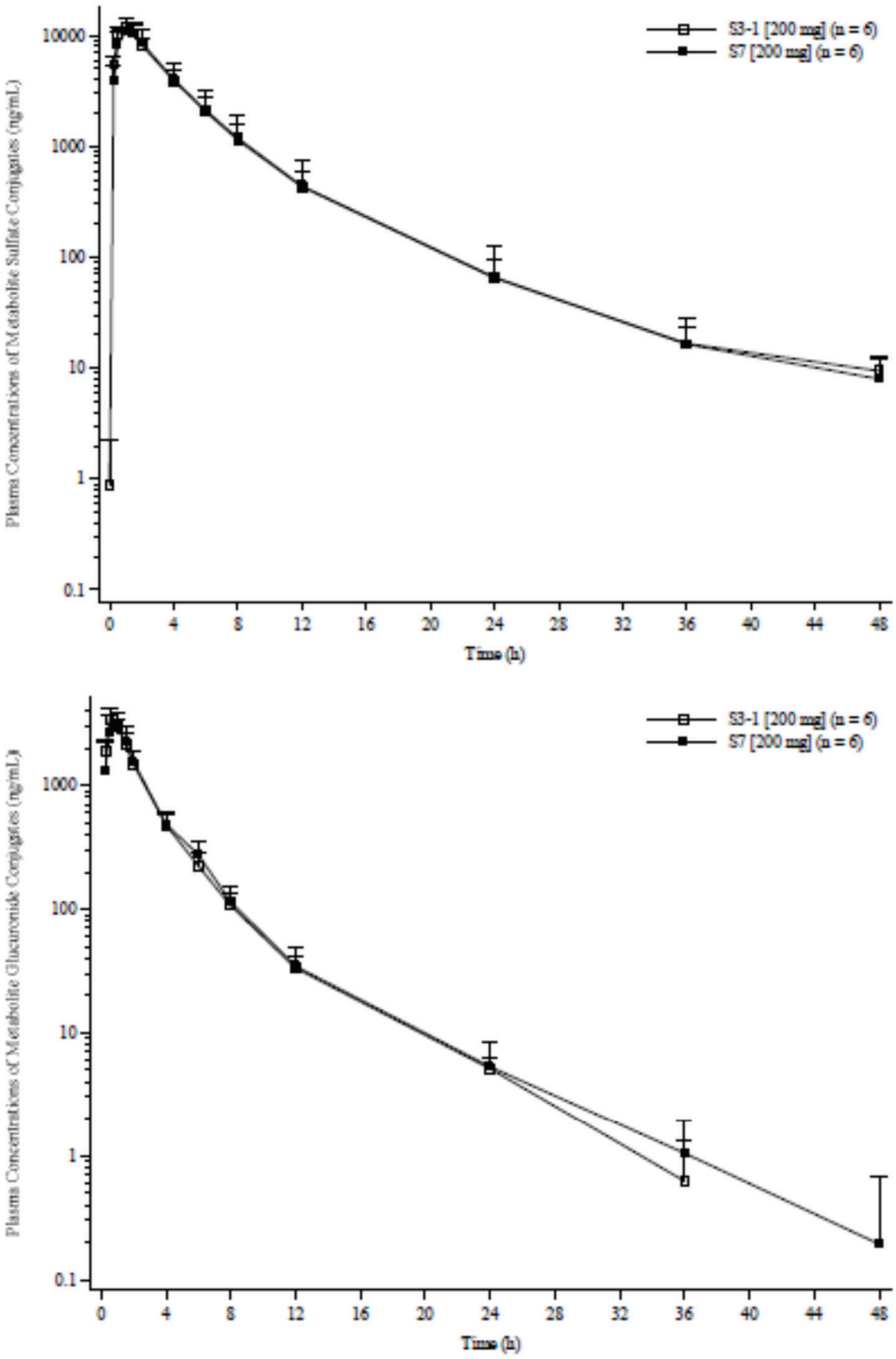
Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	1.00	12190	45666.31	5.93
				SD	0.00	2087	10446.90	1.67
				CV(%)	0.0	17.1	22.9	28.2
S7 (N=6)	200	Suspension	Caucasian Fasted	Mean	0.92	11510	44796.74	6.44
				SD	0.38	2502	16373.95	2.59
				CV(%)	41.1	21.7	36.6	40.2

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
出典：5.3.3.1-1 Table 11-13

表 2.7.6.1－16　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（日本人 vs 白人）

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race Food	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
S3-1 (N=6)	200	Suspension	Japanese Fasted	Mean	0.58	3507	8146.35	4.25
				SD	0.20	157.5	1274.69	0.69
				CV(%)	35.0	4.5	15.6	16.3
S7 (N=6)	200	Suspension	Caucasian Fasted	Mean	0.92	3361	8037.86	4.70
				SD	0.38	1183	1897.81	1.16
				CV(%)	41.1	35.2	23.6	24.7

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK= pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
出典：5.3.3.1-1 Table 11-14



S3-1:Japanese, S7:Caucasian
Mean + SD
n: Number of subjects within each time point.

図 2.7.6.1－6　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（日本人 vs 白人）

出典：5.3.3.1-1 Figure 11-6

2.7.6.1.2.3.5　反復投与（パート 2）

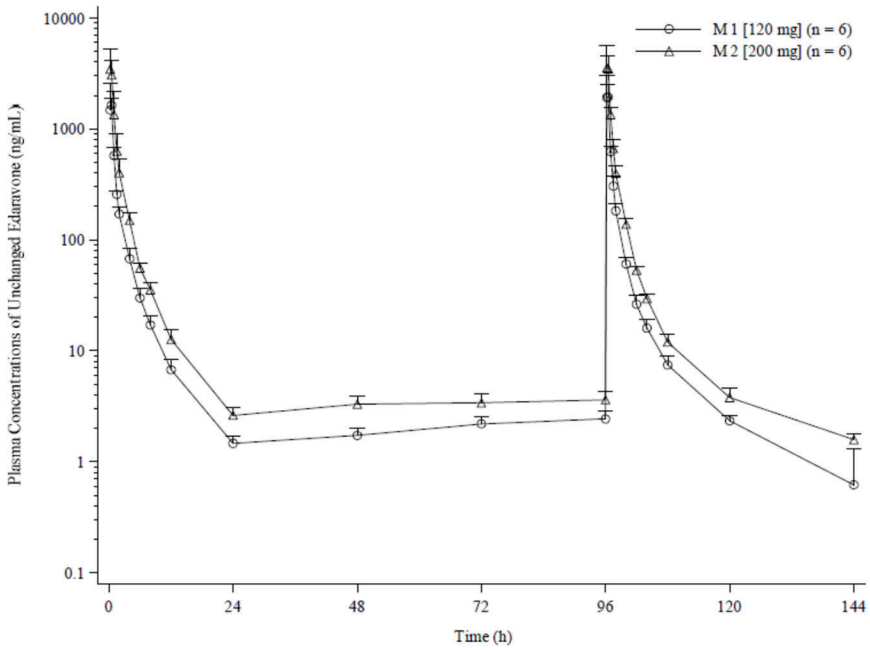
2.7.6.1.2.3.5.1　エダラボン未変化体

日本人健康成人男性に朝食前 30 分に 5 日間反復経口投与したときのエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1－17 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－7 に示した．経口投与開始 5 日目にはほぼ定常状態に到達し，C_{max} 及び AUC の蓄積は認められなかった．

表 2.7.6.1－17　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ［反復投与（パート 2）］

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race (Condition)	Day	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
M1 (N=6)	120	Suspension	Japanese (30 min before breakfast)	Day 1	Mean	0.42	1953	1916.91	4.60
					SD	0.13	838.3	383.34	0.41
					CV(%)	31.0	42.9	20.0	8.9
				Day 5	Mean	0.42	2308	2189.17	8.66
					SD	0.13	941.2	516.34	3.24
					CV(%)	31.0	40.8	23.6	37.4
M2 (N=6)	200	Suspension	Japanese (30 min before breakfast)	Day 1	Mean	0.38	3855	4133.44	4.20
					SD	0.14	1676	1259.77	0.23
					CV(%)	36.5	43.5	30.5	5.4
				Day 5	Mean	0.42	4092	4278.95	12.35
					SD	0.13	1716	1165.96	1.89
					CV(%)	31.0	41.9	27.2	15.3

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
出典：5.3.3.1-1 Table 11-18



Mean + SD
n: Number of subjects within each time point.

図 2.7.6.1－7　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移［反復投与（パート 2）］

出典：5.3.3.1-1 Figure 11-9

2.7.6.1.2.3.5.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人健康成人男性に朝食前 30 分に 5 日間反復経口投与したときの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1－18 及び表 2.7.6.1－19 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－8 に示した．いずれも投与開始 5 日目にはほぼ定常状態に到達し，C_{max} 及び AUC の蓄積は認められなかった．

表 2.7.6.1－18　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race (Condition)	Day	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
M1 (N=6)	120	Suspension	Japanese (30 min before breakfast)	Day 1	Mean	0.83	7318	26132.36	3.71
					SD	0.26	611.6	4083.03	0.16
					CV(%)	31.0	8.4	15.6	4.3
				Day 5	Mean	0.75	7402	24578.12	6.20
					SD	0.27	953.7	4186.21	0.44
					CV(%)	36.5	12.9	17.0	7.1
M2 (N=6)	200	Suspension	Japanese (30 min before breakfast)	Day 1	Mean	0.92	10830	39515.67	3.41
					SD	0.20	2346	3330.51	0.32
					CV(%)	22.3	21.7	8.4	9.4
				Day 5	Mean	0.83	11200	39101.79	6.80
					SD	0.26	1744	4207.89	0.98
					CV(%)	31.0	15.6	10.8	14.4

Abbreviation:$AUC_{0\text{-}24h}$=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK= pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.

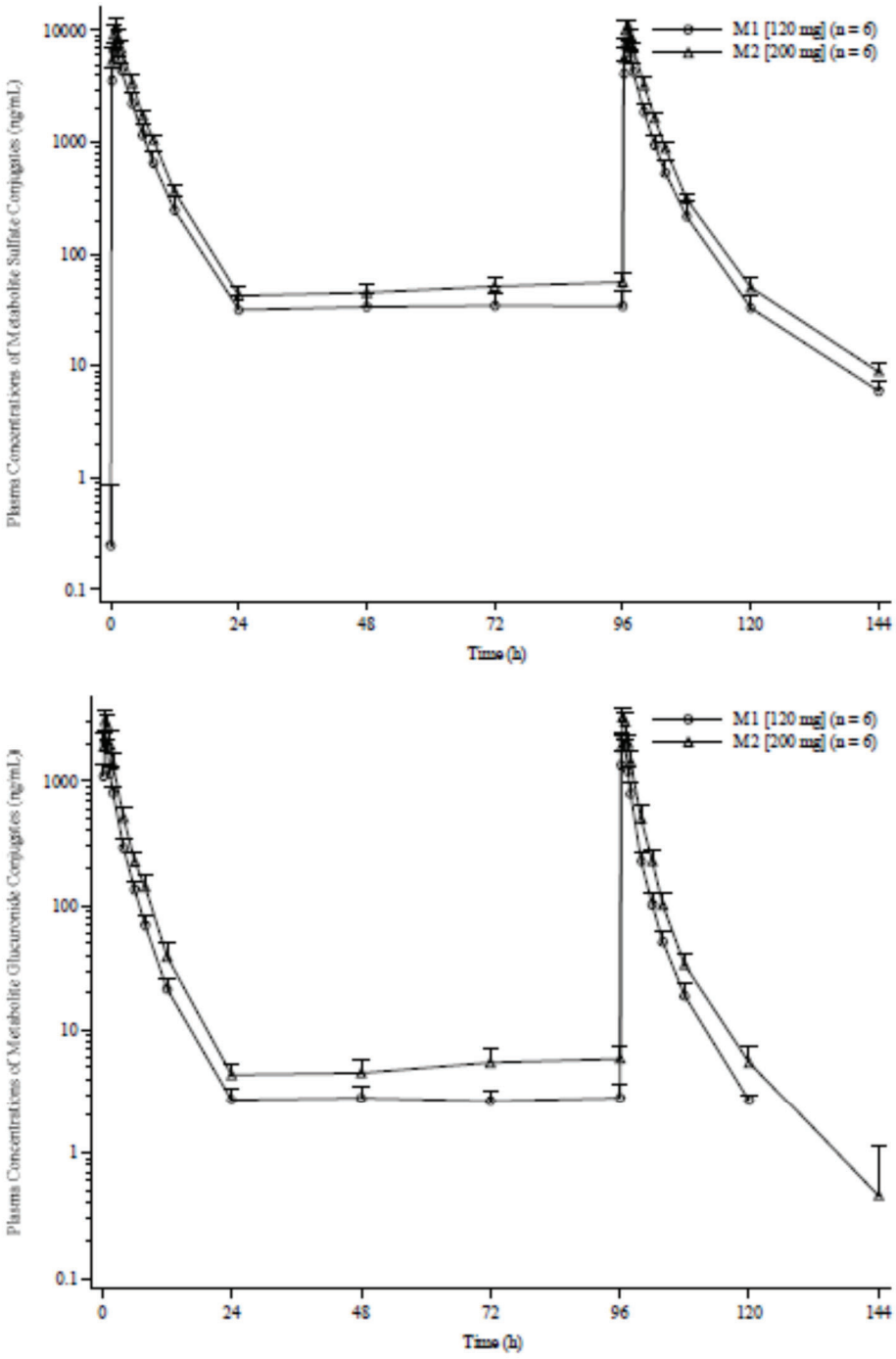
出典：5.3.3.1-1 Table 11-19

表 2.7.6.1－19　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Cohort	Dose (mg)	Formulation	Race (Condition)	Day	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
M1 (N=6)	120	Suspension	Japanese (30 min before breakfast)	Day 1	Mean	0.67	2145	4805.53	3.48
					SD	0.26	355.5	508.57	0.18
					CV(%)	38.7	16.6	10.6	5.1
				Day 5	Mean	0.58	2209	4698.38	3.92
					SD	0.20	156.1	498.63	0.33
					CV(%)	35.0	7.1	10.6	8.5
M2 (N=6)	200	Suspension	Japanese (30 min before breakfast)	Day 1	Mean	0.59	3219	7931.56	3.17
					SD	0.20	666.4	1190.47	0.41
					CV(%)	34.5	20.7	15.0	13.0
				Day 5	Mean	0.67	3439	8059.30	5.17
					SD	0.26	428.3	1278.26	2.02
					CV(%)	38.7	12.5	15.9	39.0

Abbreviation:AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.

出典：5.3.3.1-1 Table 11-20



Mean + SD
n: Number of subjects within each time point.

図 2.7.6.1－8　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移
{反復投与（パート 2）}

出典：5.3.3.1-1 Figure 11-10

2.7.6.1.2.4　PD

QTcF に対するエダラボンの影響を検討するために，連続 12 誘導 ECG 記録（ホルター心電計）による測定をコホート 4，コホート 5 及びコホート 6 で実施した．投与後の対応する各時

点における血漿中エダラボン濃度を関数として，QTcF のベースラインからの変化量（以下 ΔQTcF とする）の回帰関係の解析（プラセボ群での調整を含む）に基づき評価した．線形モデルの妥当性が確認された．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 とする）とエダラボン濃度（0.000515 msec/ng/mL）及び p 値（0.0156）との間に統計学的に有意な正の傾きが認められたが，両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間上限に相当）の上限は，各投与量の C_{max} 幾何平均値の 10 msec 未満であった．日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイダンスの定義に従い，エダラボンが QT 延長に有意な影響を及ぼさないことが示された．二次解析の結果，ΔΔQTcF の最小二乗（以下 LS とする）平均値は 6.0 msec 以下であり，外れ値は認められず，再分極異常を示唆する形態学的変化は認められなかった．これらの結果から，エダラボンは単回経口投与 300 mg までの投与で臨床的に意味のある QT 延長を引き起こさなかったと結論された．

エダラボンの経口投与による ECG への臨床的に重要な影響は認められず，心臓再分極の延長も認められなかった．

2.7.6.1.2.5　安全性の結果

2.7.6.1.2.5.1　TEAE

安全性解析集団における投与群ごとの TEAE の要約を表 2.7.6.1－20 及び表 2.7.6.1－21 に示した．

単回投与ではエダラボン群の 9 名に 11 件，反復投与ではエダラボン群の 3 名に 6 件の TEAE が認められた．中止に至った TEAE は，コホート S3-1 の本剤群の 1 名に 1 件認められた．程度は中等度であり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．死亡を含む重篤な TEAE（以下 TESAE とする）は報告されなかった．