表 2.7.6.1－20　TEAE の要約｛単回漸増投与（パート 1)｝

	S1 N=6 n (%)	S2 N=6 n (%)	S3-1 N=6 n (%)	S3-2 N=5 n (%)	S4 N=6 n (%)	S5 N=6 n (%)	S6 N=6 n (%)	S7 N=6 n (%)	Pooled placebo N=14 n (%)
Treatment emergent Adverse Events	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (14.3)
Treatment emergent Serious Adverse Events	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)
Leading to discontinuation due to treatment emergent Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment emergent Adverse Drug Reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Treatment emergent Serious Adverse Drug Reactions	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)
Leading to discontinuation due to treatment emergent Adverse Drug Reaction	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)

N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
Adverse event occurrence before dose of S3-2 is taken as S3-1, and adverse event occurrence after dose of S3-2 is taken as S3-2.
出典：5.3.3.1-1 Table 14.3.1

表 2.7.6.1－21　TEAE の要約｛反復投与（パート 2)｝

	M1 N=6 n (%)	M2 N=6 n (%)	Pooled placebo N=6 n (%)
Treatment emergent Adverse Events	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
Treatment emergent Serious Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation due to treatment emergent Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment emergent Adverse Drug Reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment emergent Serious Adverse Drug Reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation due to treatment emergent Adverse Drug Reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
出典：5.3.3.1-1 Table 14.3.1

TEAE の発現頻度を器官別大分類（以下 SOC とする）及び基本語（以下 PT とする）別に表 2.7.6.1－22 及び表 2.7.6.1－23 に示した．

TEAE で最も多く認められたものは頭痛（3 名）であった．次いで多く認められた TEAE は血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球数増加（各 2 名）であった．

中等度の TEAE は，コホート S3-1 のエダラボン群で結膜炎 1 名，コホート M1 群で腸炎 1 名，コホート M2 群で頭痛 1 名であった．これらの TEAE は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，回復した．その他の TEAE の重症度は軽度であった．

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．

表 2.7.6.1－22　TEAE の発現頻度　｛単回漸増投与（パート 1）｝安全性解析対象集団

MedDRA SOC PT	S1 N=6 n (%)	S2 N=6 n (%)	S3-1 N=6 n (%)	S3-2 N=5 n (%)	S4 N=6 n (%)	S5 N=6 n (%)	S6 N=6 n (%)	S7 N=6 n (%)	Pooled placebo N=14 n (%)
Any System Organ Class	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (14.3)
Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
Conjunctivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	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 (7.1)
Nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
Presyncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood glucose increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood uric acid increased	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 (7.1)
Blood urine present	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count increased	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviation: SOC=System Organ Class; PT= Preferred Term.
MedDRA Version 21.0
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
Adverse event occurrence before dose of S3-2 is taken as S3-1, and adverse event occurrence after dose of S3-2 is taken as S3-2.
出典：5.3.3.1-1 Table 14.3.2.1

表 2.7.6.1－23　TEAE の発現頻度　［反復投与（パート 2）］安全性解析対象集団

MedDRA SOC PT	M1 N=6 n (%)	M2 N=6 n (%)	Pooled placebo N=6 n (%)
Any System Organ Class	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
Nervous system disorders	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
Dizziness postural	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterocolitis	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Rash pruritic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Investigations	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Protein urine present	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviation: SOC=System Organ Class; PT= Preferred Term.
MedDRA Version 21.0
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
出典：5.3.3.1-1 Table 14.3.2.1

2.7.6.1.2.5.2　12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査及び感覚検査

臨床検査値について，治験薬との因果関係が否定できない臨床的に問題となる異常は認められなかった．バイタルサイン，12 誘導 ECG 及び感覚検査に特筆すべき傾向は認められなかった．

2.7.6.1.2.6　結論

エダラボンは，空腹条件下で投与後速やかに吸収され，t_{max} は 0.29～0.75 時間であった． 30 mg から 300 mg の用量範囲において，エダラボン未変化体の C_{max} 及び AUC は用量比を上回って増加した．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．

エダラボンの PK に対する有意な食事の影響が認められた．エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の PK プロファイルは日本人と白人の集団間に大きな差は認められなかった．

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．

1 日 1 回 5 日間の反復経口投与したとき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 C_{max} 及び AUC に蓄積は認められなかった．

300 mg までの用量でのエダラボン経口投与は，ECG に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった．

MT-1186-J01 試験において，300 mg までの単回投与及び 200 mg までの反復投与の忍容性は良好であり，安全性上の懸念は認められなかった．

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）

添付資料：5.3.3.1－2　評価資料

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2－1 に示した．

表 2.7.6.2－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	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
試験番号	MT-1186-J03
試験実施国，実施施設数	日本，1 施設
試験実施期間	2019 年 3 月 22 日（最初の被験者の同意）～2019 年 5 月 9 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	健康成人被験者を対象に，MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤を空腹時単回投与したときの両製剤間の生物学的同等性を検討する．
試験デザイン	単回投与，無作為化，非盲検，クロスオーバー試験
被験者数	［計画時］42 名 ［解析時］42 名 $AUC_{0-\infty}$については，MT-1186 内用懸濁液 105 mg のラジカット静注剤 60 mg に対する平均の比の両側 90%信頼区間が，生物学的同等性の基準 0.8～1.25 に入るように，C_{max}については両側 90%信頼区間の下限が 0.8 を超えるように，必要合計被験者数を算出した．MT-1186 内用懸濁液 105 mg のラジカット静注剤 60 mg に対する $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の母平均の比は，それぞれ 1.06 及び 1.40 と仮定し，2 つの片側検定（有意水準 5%，検出力 90%以上）に基づいて，必要合計被験者数を計算するとそれぞれ 36 名及び 24 名であった以上より，本試験では 36 名及び脱落見込みの 6 名を考慮し，合計 42 名を設定した．
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又は女性志願者
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：MT-1186 内用懸濁液（Lot No.: 18P083） ラジカット静注剤（ラジカット®点滴バッグ 30 mg）（Lot No.: 18P084） MT-1186 内用懸濁液：空腹時に，MT-1186 内用懸濁液 105 mg（105 mg/5 mL）を経口投与する． ラジカット静注剤：ラジカット静注剤 60 mg（30 mg/100 mL 製剤，2 バッグ）を 1 時間かけて持続点滴静注する．
試験期間	スクリーニング期間：Day -30～Day -2 投与期間：Day 1，Day 4 評価期間：Day 1～Day 11（11 日間）

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1)　PK 血漿及び尿中濃度：エダラボン未変化体，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体 PK パラメータ 検証パラメータ：エダラボン未変化体：$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} 参考パラメータ：エダラボン未変化体（ラジカット静注剤投与後）：$AUC_{0\text{-}24hr}$，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（$AUC_{0\text{-}all}$），t_{max}，$t_{1/2}$，消失速度定数（k_{el}），MRT，CL，末端消失相における分布容積（V_z），定常状態における平均分布容積（V_{ss}），未変化体累積尿中排泄量（Ae），未変化体尿中排泄率（Ae%）， 腎クリアランス（CLr） エダラボン未変化体（MT-1186 内用懸濁液投与後）：$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}all}$，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT，CL/F，V_z/F，V_{ss}/F，Ae，Ae%，CLr，バイオアベイラビリティ（F） 硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体：$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}all}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，Ae，Ae% (2)　安全性 AE 及び ADR，12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.2－2 に示した．
統計手法	すべての解析変数について，数値データは記述統計量（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．カテゴリカルデータ及び順序データは各カテゴリーの頻度及び割合を算出した． (1)　PK MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤の PK の比較については，検証パラメータである $AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} を対数変換し，順序，投与期及び投与群を因子とした分散分析から得られた対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log（0.80）~log（1.25）の範囲内であった場合，MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤の PK は同等であると判断した． 判定とは別に比較として，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の平均値，幾何平均値，幾何平均値の比及び 90%信頼区間を示した．また，t_{max} を除く他の参考パラメータは，原則として対数変換し，上記と同様の解析を実施し評価した． MT-1186 内用懸濁液又はラジカット静注剤投与後のエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度について，採血時点ごとの記述統計量を示した． MT-1186 内用懸濁液又はラジカット静注剤投与後のエダラボン未変化体，硫酸抱合体，及びグルクロン酸抱合体の血漿中および尿中 PK パラメータについて，それぞれの記述統計量を示した． (2)　安全性 1) AE 及び ADR AE は MedDRA（Version 22.0）を使ってコード化した．AE 及び ADR が発現した被験者数，発現割合を MT-1186 内用懸濁液投与及びラジカット静注剤投与ごとに算出した．

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	2) バイタルサイン及び臨床検査 バイタルサイン｛血圧（収縮期血圧・拡張期血圧），脈拍数，体温｝及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，尿検査）の値について，各時点の値及びベースラインからの変化量に関する記述統計量を MT-1186 内用懸濁液投与及びラジカット静注剤投与ごとに算出した．尿検査の値は MT-1186 内用懸濁液投与及びラジカット静注剤投与ごとにシフトテーブルを作成した． 3) 12 誘導 ECG 12 誘導 ECG について，MT-1186 内用懸濁液投与時及びラジカット静注剤投与時の各評価時点の値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した．

表 2.7.6.2－2　検査，観察スケジュール

(1)　MT-1186 内用懸濁液先行投与群

Day (time window)		Informed consent	Screening	Period I																		Period II																					End-of-study Assesment[a]
			Day -30 to -2	-1	1															2	3	4																			5	6	11 (±2)
Time after dosing			Visit	Admission	Pre-dose	0	5 m	15 m	30 m	45 m	1 h	1 h 30 m	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h	36 h	48 h	Pre-dose	0	15 m	30 m	1 h	1 h 5 m	1 h 15 m	1 h 30 m	1 h 45 m	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	36 h	48 h	Visit
Screening			X																																						
Written informed consent		X																																							
Subject characteristics			X																																						
Eligibility assessment			X	X	X																																				
Dosing of edaravone						X																	←			→															
Height, weight, BMI[a)]			X	X																																					X
Physical examination			X	X	X						X									X	X	X				X											X		X	X
Vital signs			X	X	X						X									X	X	X				X											X		X	X
12-lead ECG			X	X	X						X									X	X	X				X											X		X	X
Laboratory tests			X	X																	X																		X	X
Serological tests			X																																					
Drug/alcohol abuse screening			X																																					
Pregnancy test in female			X	X																																					X
Adverse events						←																																			→
Concomitant medications			←																																						→
PK	Blood sampling for edaravone				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Urine sampling for edaravone[b)]				←																	→	←			→															→	

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

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

b)　Urine volume was measured for each void. A portion of the urine was collected, dispensed into a tube containing stabilizer, and stored frozen. The urine was forced to void at 24-hour intervals.

c)　At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

表 2.7.6.2－2　検査，観察スケジュール（続き）

(2)　ラジカット静注剤先行投与群

Day (time window)	Informed consent	Screening	Period I																	Period II																End-of-study Assesment[a]
		Day -30 to -2	-1	1															2	3	4														5	6	11 (±2)
Time after dosing		Visit	Admission	Pre-dose	0	15 m	30 m	1 h	1 h 5 m	1 h 15 m	1 h 30 m	1 h 45 m	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	36 h	48 h	Pre-dose	0	5 m	15 m	30 m	45 m	1 h	1 h 30 m	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h	36 h	48 h	Visit
Screening		X																																			
Written informed consent	X																																				
Subject characteristics		X																																			
Eligibility assessment		X	X	X																																	
Dosing of edaravone					←			→															X														
Height, weight, BMI[a]		X	X																																		X
Physical examination		X	X	X				X											X		X	X						X							X		X
Vital signs		X	X	X				X											X		X	X						X							X		X
12-lead ECG		X	X	X				X											X		X	X						X							X		X
Laboratory tests		X	X																	X															X		X
Serological tests		X																																			
Drug/alcohol abuse screening		X																																			
Pregnancy test in female		X	X																																		X
Adverse events					←																																→
Concomitant medications		←																																			→
PK Blood sampling for edaravone				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK Urine sampling for edaravone[b]				←																	→	←															→	

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

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

b)　Urine volume was measured for each void. A portion of the urine was collected, dispensed into a tube containing stabilizer, and stored frozen. The urine was forced to void at 24-hour intervals.

c)　At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

出典：5.3.3.1-2 9.5.1.1 Test/Observation Schedule

2.7.6.2.2　結果の要約

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2－3 に示した．計 42 名の被験者が MT-1186 内用懸濁液及びラジカット静注剤投与を受け，治験を完了した．42 名すべての被験者が PK 解析集団及び安全性解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.2－3　被験者の内訳

Group	PO - IV	IV - PO
Subjects treated	21	21
Subjects completed	21	21
Subjects withdrawn	0	0

Abbreviation: IV=intravenous; PO=oral by mouth.
出典：5.3.3.1-2 Table 10-1

2.7.6.2.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2－4 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 2.7.6.2－4　人口統計学的特性

	Statistics	PO - IV (N=21)	IV - PO (N=21)	Total (N=42)
Sex				
Male	n (%)	14 (66.7)	14 (66.7)	28 (66.7)
Female	n (%)	7 (33.3)	7 (33.3)	14 (33.3)
Age (years)				
	n	21	21	42
	Mean	34.5	31.8	33.1
	SD	7.7	7.0	7.4
	Median	37.0	33.0	33.5
	(Min, Max)	(23, 45)	(20, 43)	(20, 45)
Height (cm)				
	n	21	21	42
	Mean	166.63	167.20	166.92
	SD	7.58	6.58	7.01
	Median	167.60	167.20	167.40
	(Min, Max)	(150.3, 181.0)	(156.3, 178.6)	(150.3, 181.0)
Weight (kg)				
	n	21	21	42
	Mean	63.95	62.76	63.35
	SD	8.63	7.20	7.87
	Median	61.50	61.60	61.55
	(Min, Max)	(53.4, 79.7)	(53.4, 82.6)	(53.4, 82.6)
BMI (kg/m^2)				
	n	21	21	42
	Mean	22.98	22.45	22.72
	SD	2.07	2.28	2.17
	Median	23.00	21.90	22.70
	(Min, Max)	(19.5, 26.9)	(19.1, 27.4)	(19.1, 27.4)
Race				
Japanese	n (%)	21 (100)	21 (100)	42 (100)
Medical History				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	21 (100)	21 (100)	42 (100)
Complication				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	21 (100)	21 (100)	42 (100)

Abbreviation: BMI=body mass index; IV=intravenous; PO=oral by mouth; SD=standard deviation.

表 2.7.6.2－4　人口統計学的特性（続き）

	Statistics	PO - IV (N=21)	IV - PO (N=21)	Total (N=42)
Concomitant Medication				
Yes	n (%)	0	1 (4.8)	1 (2.4)
No	n (%)	21 (100)	20 (95.2)	41 (97.6)
Allergic History (including drug allergies)				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	21 (100)	21 (100)	42 (100)
Drinking Status				
Yes	n (%)	13 (61.9)	8 (38.1)	21 (50.0)
No	n (%)	8 (38.1)	13 (61.9)	21 (50.0)
Smoking Status				
Yes	n (%)	4 (19.0)	6 (28.6)	10 (23.8)
No	n (%)	17 (81.0)	15 (71.4)	32 (76.2)

Abbreviation: IV=intravenous; PO=oral by mouth.
出典：5.3.3.1-2 Table 14.1.2.1

2.7.6.2.2.3　PK

2.7.6.2.2.3.1　エダラボン未変化体

日本人健康成人に空腹時に MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及びラジカット静注剤 60 mg/60 min を投与したときのエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2－1 及び図 2.7.6.2－2 に示した．

いずれの投与群も C_{max} 到達後に 3 相性の消失を示した．また，エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移には投与経路による大きな違いは認められなかった．

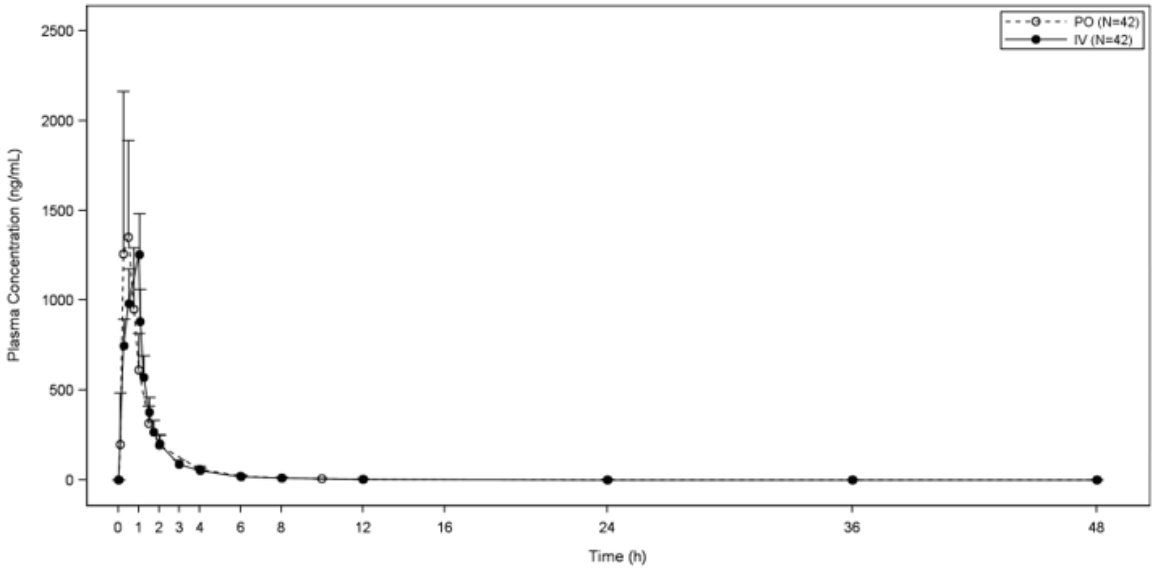


図 2.7.6.2－1　MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及びラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

出典：5.3.3.1-2 Figure 11-1

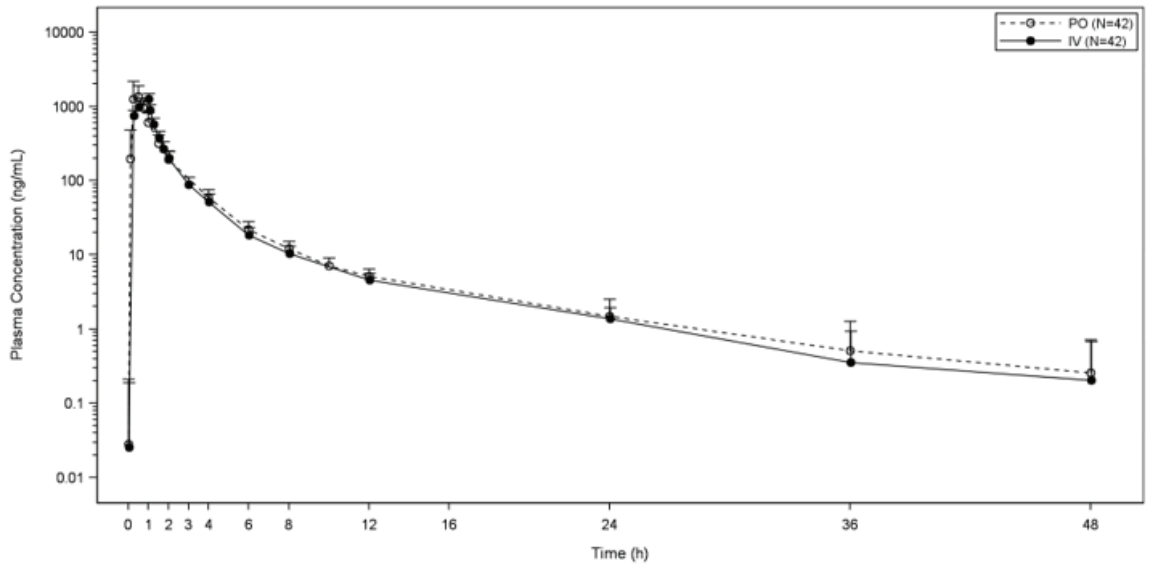


図 2.7.6.2－2　MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及びラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

出典：5.3.3.1-2 Figure 11-2

エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.2－5 に示した．

MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及びラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与時のエダラボン未変化体の血漿中の t_{max}（中央値）は，それぞれ 0.50 及び 1.00 時間であった．エダラボン未変化体の $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last} 及び $t_{1/2}$ の平均値は両製剤で同程度であり，MT-1186 内用懸濁液の絶対的 F の平均値は 57.3%であった．

表 2.7.6.2－5　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ

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

Abbreviation: AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 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; IV=intravenous; k_{el}=elimination rate constant; MRT=mean residence time; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth; S.D.=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
出典：5.3.3.1-2 Table 14.4.2 改変

エダラボン未変化体の尿中 PK パラメータを表 2.7.6.2－6 に示した．

投与 48 時間後までのエダラボン未変化体の Ae%（平均値）は，MT-1186 内用懸濁液で 0.629%，ラジカット静注剤で 0.869%であった．

経口及び静脈内投与 24 時間後から 48 時間後までのエダラボン未変化体の尿中濃度はいずれも定量下限未満であった．

表 2.7.6.2－6　エダラボン未変化体の尿中 PK パラメータ

Treatment	Urine PK parameter	Ae_{0-48} (mg)	$Ae\%_{0-48}$ (% of dose)	CL_r (L/h)
PO (N=42)	Mean	0.660	0.629	0.424
	CV%	31.7	31.7	53.4
IV (N=42)	Mean	0.521	0.869	0.311
	CV%	29.0	29.0	36.6

Abbreviation: Ae_{0-48}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 48 hours; $Ae\%_{0-48}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours; CLr=renal clearance; CV=coefficient of variation; IV=intravenous; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth;
出典：5.3.3.1-2 Table 11-3

MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及びラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与時のエダラボン未変化

体の血漿中 C_{max}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last}，MRT，k_{el} 及び t_{max} について，投与群間の生物学的同等性の検討結果を表 2.7.6.2－7 に示した．

エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} の LS 幾何平均値の比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.217（90% CI：1.090~1.359），0.977（90% CI：0.917~1.041）及び 0.974（90% CI：0.914~1.038）であった．

表 2.7.6.2－7　MT-1186 内用懸濁液 vs ラジカット静注剤のエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータに関する生物学的同等性の検討結果

Parameter	Route	LS Mean	Ratio (%) (Oral 105 mg/ IV 60 mg for 60 min)	90% CI for Ratio (%)		p-value
				Lower	Upper	
C_{max} (ng/mL)	PO	1500	121.7	109.0	135.9	0.0046
	IV	1232				
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	PO	1665	97.7	91.7	104.1	0.5358
	IV	1704				
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	PO	1645	97.4	91.4	103.8	0.4963
	IV	1689				
MRT (h)	PO	2.37	106.4	97.0	116.7	0.2693
	IV	2.23				
k_{el} (1/h)	PO	0.09	93.5	75.8	115.3	0.5898
	IV	0.10				
t_{max} (h)	PO	0.44	-0.56	-0.60	-0.51	<0.0001
	IV	1.00				

Abbreviation: 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; CI=confidence interval; IV=intravenous; k_{el}=elimination rate constant; LS Mean=least squares mean; MRT=mean residence time; PO=oral by mouth; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.

Notes: MRT is presented as $MRT_{0-\infty}$ after oral administration and $MRT_{0-\infty}$ after intravenous infusion, respectively. Parameters other than t_{max} were log-transformed and then back transformed and t_{max} was untransformed in the calculation of the least-squares mean.

t_{max} represents the estimate of the mean difference (Oral 105 mg – IV 60 mg for 60 min) and its 90% confidence interval in Ratio (%).

出典：5.3.3.1-2 Table 14.4.5，14.4.6 及び申請用データセット改変

2.7.6.2.2.3.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人健康成人に空腹時に MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及びラジカット静注剤 60 mg/60 min を投与したときの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2－3 及び図 2.7.6.2－4 に示した．

MT-1186 内用懸濁液投与後の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度は，ラジカット静注剤投与後より高く推移する傾向が認められた．

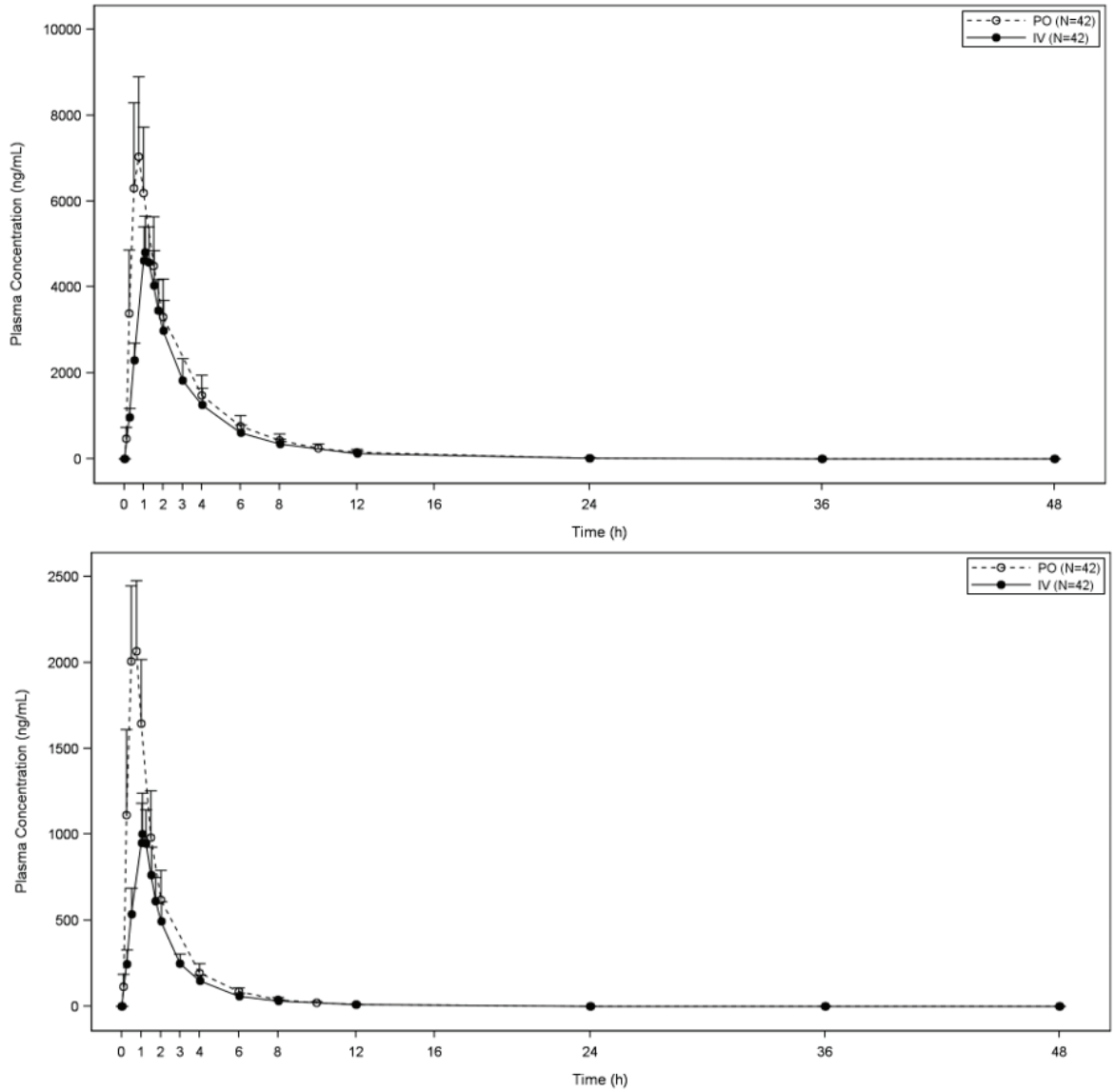


図 2.7.6.2－3　MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及びラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与の硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

出典：5.3.3.1-2 Figure 11-3

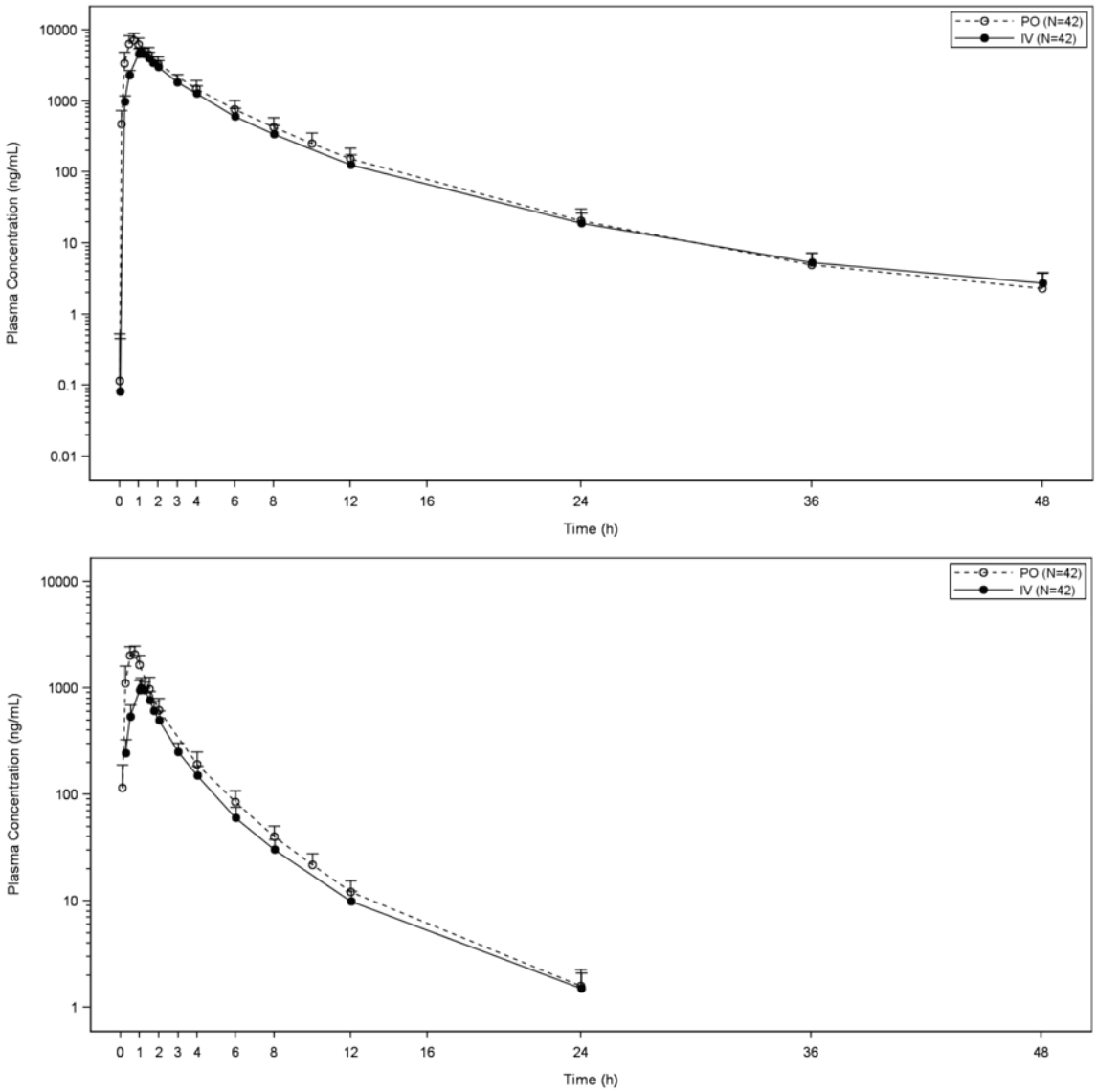


図 2.7.6.2－4　MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及びラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与の硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

出典：5.3.3.1-2 Figure 11-4

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 2.7.6.2－8 及び表 2.7.6.2－9 に示した.

MT-1186 内用懸濁液 105 mg 投与時の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は，ラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与時の約 1.3~2.2 倍高かった.

表 2.7.6.2－8　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Treatment	Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
PO	Mean	0.75	7291	20031	20055	5.77
(N=42)	CV%	0.50, 1.00	26.0	26.2	26.2	32.1
IV	Mean	1.08	4843	15024	15055	7.58
(N=42)	CV%	0.98, 1.25	16.9	23.8	23.8	31.5

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; CV=coefficient of variation; IV=intravenous; k_{el}=elimination rate constant; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
[a]: Median and range
出典：5.3.3.1-2 Table 11-5

表 2.7.6.2－9　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Treatment	Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
PO	Mean	0.75	2237	3914	3924	3.75
(N=42)	CV%	0.25, 1.00	17.3	18.6	18.6	14.7
IV	Mean	1.08	1012	2285	2295	3.69
(N=42)	CV%	1.00, 1.27	23.3	21.1	21.0	12.9

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; CV=coefficient of variation; IV=intravenous; k_{el}=elimination rate constant; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
[a]: Median and range
出典：5.3.3.1-2 Table 11-6

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の累積尿中 PK パラメータを表 2.7.6.2－10 及び表 2.7.6.2－11 に示した.

投与 48 時間までの硫酸抱合体の Ae%（平均値）は，MT-1186 内用懸濁液で 6.58%，ラジカット静注剤で 8.09%であった. 投与 48 時間後までのグルクロン酸抱合体の Ae%（平均値）は，MT-1186 内用懸濁液で 59.8%，ラジカット静注剤で 78.4%であった.

投与 48 時間後までのエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の累積尿中 PK パラメータの合計を表 2.7.6.2－12 に示した.

Ae%の合計（平均値）は，MT-1186 内用懸濁液及びラジカット静注剤でそれぞれ 67.0%及び 87.3%であった.

表 2.7.6.2－10　硫酸抱合体の累積尿中 PK パラメータ

Treatment	Urine PK parameter	Ae_{0-48} (mg)	$Ae\%_{0-48}$ (% of dose)
PO	Mean	10.04	6.58
(N=42)	CV%	86.4	86.4
IV	Mean	7.06	8.09
(N=42)	CV%	91.1	91.1

Abbreviation: Ae_{0-48}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 48 hours; $Ae\%_{0-48}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours; CV=coefficient of variation; IV=intravenous; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth;
出典：5.3.3.1-2 Table 11-7

表 2.7.6.2－11　グルクロン酸抱合体の累積尿中 PK パラメータ

Treatment	Urine PK parameter	Ae_{0-48} (mg)	$Ae\%_{0-48}$ (% of dose)
PO	Mean	125.9	59.8
(N=42)	CV%	15.1	15.1
IV	Mean	94.3	78.4
(N=42)	CV%	14.6	14.6

Abbreviation: Ae_{0-48}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 48 hours; $Ae\%_{0-48}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours; CV=coefficient of variation; IV=intravenous; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth.
出典：5.3.3.1-2 Table 11-8

表 2.7.6.2－12　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累積尿中 PK パラメータの合計

Treatment	Urine PK parameter	$Ae\%_{0-48}$ (% of dose)
PO	Mean	67.0
(N=42)	CV%	12.5
IV	Mean	87.3
(N=42)	CV%	10.8

Abbreviation: $Ae\%_{0-48}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours; CV=coefficient of variation; IV=intravenous; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth.
出典：5.3.3.1-2 Table 11-9

2.7.6.2.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.2.4.1　AE

安全性解析集団における投与群ごとの AE の要約を表 2.7.6.2－13 に，AE の発現頻度を表 2.7.6.2－14 に示した．

各製剤で被験者 1 名（2.4%）に AE が発現したが，治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された AE はなかった．重篤な有害事象（以下 SAE とする），中止及び/又は死亡に至った AE は認められなかった．

表 2.7.6.2－13　AE の要約

	PO (N=42) n (%)	IV (N=42) n (%)
Subjects with at least one AE	1 (2.4)	1 (2.4)
Subjects with at least one adverse drug reaction	0	0
Subjects with at least one SAE	0	0
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0	0
Subjects with at least one AE leading to discontinuation of study drug	0	0
Subjects with AE leading to death	0	0

Abbreviation: AE=adverse event; IV=intravenous; PO=oral by mouth; SAE=serious adverse event.
出典：5.3.3.1-2 Table 14.3.1.1

表 2.7.6.2－14　AE の発現頻度

System Organ Class Preferred Term	PO (N=42) n (%)	IV (N=42) n (%)
Subjects with at least one AE	1 (2.4)	1 (2.4)
Gastrointestinal disorders	1 (2.4)	0
Constipation	1 (2.4)	0
Investigations	0	1 (2.4)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (2.4)

Abbreviation: AE=adverse event
MedDRA Version 22.0
A subject who reported 2 or more AEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
A subject who reported 2 or more AEs with the same preferred term is counted only once for that term.
出典：5.3.3.1-2 Table 14.3.1.2

2.7.6.2.2.4.2　12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査値

12 誘導 ECG 及びバイタルサインにおいて特筆すべき傾向は認められなかった. 臨床検査は，明らかな経時的傾向は認められず，臨床的に重要な異常は認められなかった.

2.7.6.2.2.5　結論

日本人健康被験者 42 名（男性 28 名，女性 14 名）を対象とした本試験において，MT-1186 内用懸濁液 105 mg 投与時のエダラボン未変化体の $AUC_{0-\infty}$は，ラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与時と同程度であることが示された｛LS 幾何平均値の比（90%信頼区間）:0.977（0.917~1.041）｝.

エダラボン未変化体の血漿中 C_{max} について，MT-1186 内用懸濁液 105 mg のラジカット静注剤 60 mg/60 min 投与に対する LS 幾何平均値の比及びその 90%信頼区間の下限は 0.80~1.25 の範囲内であったが，90%信頼区間の上限は計画時の想定通り 1.25 を上回った｛LS 幾何平均値の比（90% CI）:1.217（1.090~1.359）｝.

MT-1186 内用懸濁液 105 mg とラジカット静注剤 60 mg/60 min の忍容性は良好であり，安全性の懸念は認められなかった.

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）

添付資料：5.3.3.2－1　評価資料

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3－1 に示した.

表 2.7.6.3－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	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
試験番号	MT-1186-J04
試験実施国，実施施設数	日本，1 施設
試験実施期間	2019 年 4 月 17 日（最初の被験者の同意）～2019 年 9 月 4 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	筋萎縮性側索硬化症（以下 ALS とする）患者を対象に，MT-1186 内用懸濁液を単回経口投与した際の PK について検討する.
試験デザイン	単回投与，非盲検
被験者数	［計画時］9 名 ［解析時］9 名
対象（主な選択基準)	ALS 診断に関する選択基準 (1)　ALS 患者のうち，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準において，「Clinically definite ALS（臨床的に確実な ALS）」,「Clinically probable ALS（臨床的に可能性大な ALS）」又は「Clinically probable-laboratory-supported ALS（臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS）」の何れかに適合する患者 (2)　自立して日常生活を過ごすことができる患者（例：食事，排せつ及び歩行に介助を必要としない） (3)　嚥下障害のない患者 その他の選択基準 (4)　日本人患者 (5)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者
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：MT-1186 内用懸濁液（Lot No.: 18P083） MT-1186 内用懸濁液：空腹時に，MT-1186 内用懸濁液 105 mg（105 mg/5 mL）を経口投与する.
試験期間	スクリーニング期間：Day -30～Day -2 投与期間：Day 1 評価期間：同意取得～治験終了時（Day 8）
評価項目	(1)　PK 血漿及び尿中濃度：エダラボン未変化体，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体 PK パラメータ エダラボン未変化体：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-24hr}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT，CL/F，V_z/F，V_{ss}/F，Ae，Ae%，CLr

表 2.7.6.3－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体：$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，Ae，Ae% (2)　安全性 TEAE 及び ADR，12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.3－2 に示した．
統計手法	すべての解析変数について，数値データは記述統計量（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．カテゴリカルデータ及び順序データについては各カテゴリーの頻度及び割合を算出した． (1)　PK 血漿中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濃度について，投与前及び投与後の各時点の記述統計量を示した．また，エダラボン未変化体，硫酸抱合体，及びグルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中 PK パラメータについて，それぞれの記述統計量を示した． (2)　安全性 1) TEAE 及び ADR TEAE は MedDRA（Version 22.0）に従ってコード化した．TEAE 及び ADR が発現した被験者数及び発現割合を算出した．発現した TEAE は，MT-1186 内用懸濁液の投与の有無にかかわらず一覧にした． 2) バイタルサイン及び臨床検査 バイタルサイン｛血圧（収縮期血圧・拡張期血圧），脈拍数，体温｝及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，尿検査）の値について，各時点の値及びベースラインからの変化量に関する記述統計量を算出した．尿検査の値はシフトテーブルを作成した． 3) 12 誘導 ECG 12 誘導 ECG について，各評価時点の値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した．

表 2.7.6.3－2　検査，観察スケジュール

Day (time window)	Informed consent	Screening Day -30 to -2	-1	1													2	End-of-study[c] Assesment Day 8 (±2)
Time after dosing		Visit	Admission	Pre-dose	0	5 m	15 m	30 m	45 m	1 h	1 h 30 m	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h Discharge	Visit
Written informed consent	X																		
Subject characteristics		X																	
Eligibility assessment		X	X	X															
Dosing of edaravone					X														
Height, weight, BMI[a]		X	X																X
Physical examination		X	X	X														X	X
Vital signs		X	X	X														X	X
12-lead ECG		X	X	X														X	X
Laboratory tests		X	X																X
Serological tests		X																	
Drug/alcohol abuse screening		X																	
Pregnancy test (only female)		X	X																X
Adverse events	←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Concomitant medications		←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Blood sampling for edaravone				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine sampling for edaravone[b]			←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram.

a)　Height: Only at screening; Body weight: At screening, hospitalization and end-of-study assessment (discontinuation assessment). BMI: At screening and hospitalization assessment.

b)　Urine volume was measured for each void. A portion of the urine was collected, dispensed into a tube containing stabilizer, and stored frozen. Urine was forced to void at 24 hours after administration. Urine was not collected from subjects if collection was difficult.

c)　At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

出典：5.3.3.2-1 9.5.1.1 Test/Observation Schedule

2.7.6.3.2　結果の要約

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3－3 に示した.

計 9 名の被験者が MT-1186 内用懸濁液の投与を受け，治験を完了した．9 名すべての被験者が PK 解析集団及び安全性解析対象集団に含まれた.

表 2.7.6.3－3　被験者の内訳

	N=9
Subjects treated	9
Subjects completed	9
Subjects withdrawn	0

出典：5.3.3.2-1 Table 10-1

2.7.6.3.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3－4 に示した.

年齢の範囲は 49~70 歳であり，　BMI（平均±SD）は 22.34±1.97kg/m^2 であった.

El Escorial 改訂 Airlie House 基準では，「Clinically definite ALS」の被験者は 0 名（0.0%），「Clinically probable ALS」5 名（55.6%），「Clinically probable-laboratory-supported ALS」4 名（44.4%）であった.

ALS 患者 9 名中 7 名がラジカット静注剤を投与していた．なお，MT-1186 内用懸濁液はラジカット静注剤の投与終了から 48 時間以上経過後に投与した.

表 2.7.6.3－4　人口統計学的特性

	Statistics	Edaravone (N=9)
Sex		
Male	n (%)	7 (77.8)
Female	n (%)	2 (22.2)
Age at informed consent (years)		
	n	9
	Mean	59.8
	SD	7.3
	Median	61.0
	(Min, Max)	(49, 70)
Height (cm)		
	n	9
	Mean	166.08
	SD	6.94
	Median	167.20
	(Min, Max)	(155.0, 172.9)
Weight (kg)		
	n	9
	Mean	61.92
	SD	9.09
	Median	62.50
	(Min, Max)	(50.2, 74.1)
BMI (kg/m^2)		
	n	9
	Mean	22.34
	SD	1.97
	Median	22.40
	(Min, Max)	(19.0, 25.0)
Race		
Japanese	n (%)	9 (100)
El Escorial Revised Airlie House Criteria		
Clinically definite ALS	n (%)	0
Clinically probable ALS	n (%)	5 (55.6)
Clinically probable-laboratory-supported ALS	n (%)	4 (44.4)

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

表 2.7.6.3－4　人口統計学的特性（続き）

	Statistics	Edaravone (N=9)
Total ALSFRS-R Score		
	n	9
	Mean	43.0
	SD	2.7
	Median	42.0
	(Min, Max)	(39, 48)
Medical History		
No	n (%)	7 (77.8)
Yes	n (%)	2 (22.2)
Complication		
No	n (%)	3 (33.3)
Yes	n (%)	6 (66.7)
Concomitant Medication		
No	n (%)	0
Yes	n (%)	9 (100)
Allergic History (including drug allergies)		
No	n (%)	9 (100)
Yes	n (%)	0
Drinking Status		
No	n (%)	0
Yes	n (%)	9 (100)
Smoking Status		
No	n (%)	6 (66.7)
Yes	n (%)	3 (33.3)
Edaravone History		
No	n (%)	2 (22.2)
Yes	n (%)	7 (77.8)

Abbreviation: SD=standard deviations.
出典：5.3.3.2-1 Table 14.1.2.1

2.7.6.3.2.3　PK

2.7.6.3.2.3.1　エダラボン未変化体

ALS 患者に空腹時に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を投与したときのエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.3－1 及び図 2.7.6.3－2 に示した.

エダラボン未変化体はいずれも C_{max} 到達後に 3 相性の消失を示した.

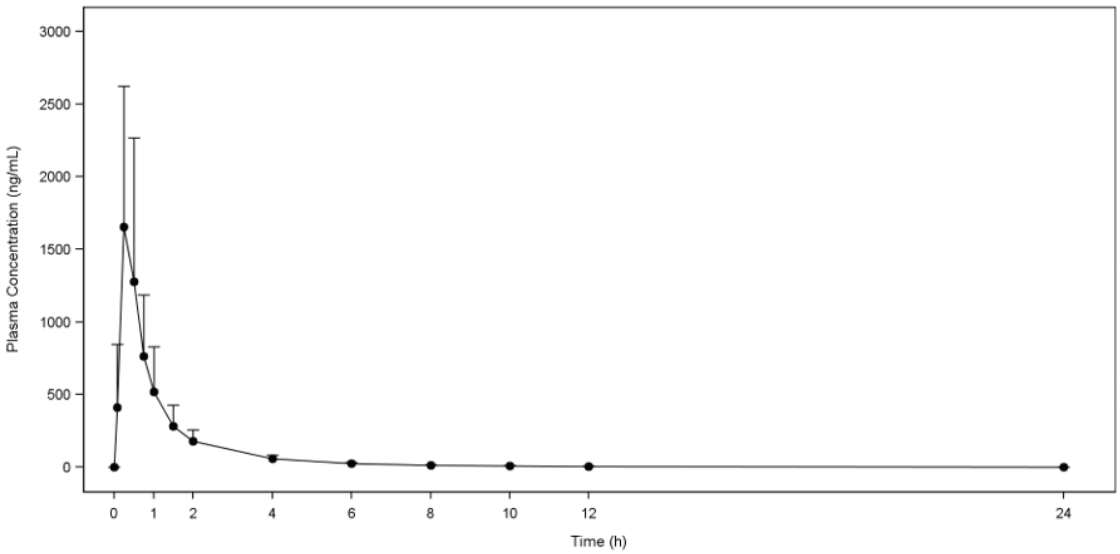


図 2.7.6.3－1　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

Mean + SD

出典：5.3.3.2-1 Figure 11-1

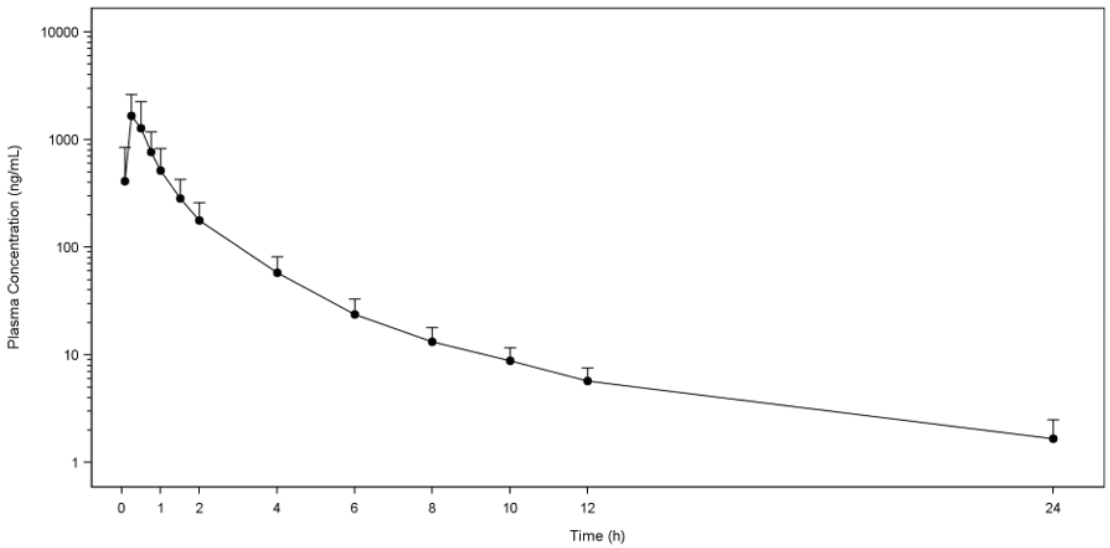


図 2.7.6.3－2　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean + SD

出典：5.3.3.2-1 Figure 11-2

エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.3－5 に示した.

MT-1186 内用懸濁液 105 mg 投与時の血漿中エダラボン未変化体の t_{max} の範囲は，0.08～0.50 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は 1903 ng/mL 及び 1736 ng·h/mL であり $t_{1/2}$ の平均値は 6.11 時間であった.

表 2.7.6.3－5　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ

Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Mean	0.25	1903	1719	1736	6.11	72.5	603
SD	0.08, 0.50	978.5	808	811	1.17	33.4	196
CV%	-	51.4	47.0	46.7	19.1	46.1	32.6

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; CL/F=apparent total plasma clearance after oral administration; 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; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
[a]: Median and range
出典：5.3.3.2-1 Table 11-2

尿中エダラボン未変化体の PK パラメータを表 2.7.6.3－6 に示した.
経口投与 24 時間後までのエダラボン未変化体の Ae%及び CL_r の平均値は 0.508%及び 0.374L/h であった.

表 2.7.6.3－6　エダラボン未変化体の尿中 PK パラメータ

Urine PK parameter	Ae_{0-24} (mg)	$Ae\%_{0-24}$ (% of dose)	CLr (L/h)
Mean	0.534	0.508	0.374
SD	0.110	0.105	0.232
CV%	20.6	20.6	62.0

Abbreviation: Ae_{0-24}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 24 hours; $Ae\%_{0-24}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 24 hours; CLr=renal clearance; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
出典：5.3.3.2-1 Table 11-5

2.7.6.3.2.3.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

ALS 患者に空腹時に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を投与したときの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.3－3 及び図 2.7.6.3－4 に示した.
硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度は, エダラボン未変化体より高く推移する傾向が認められた.

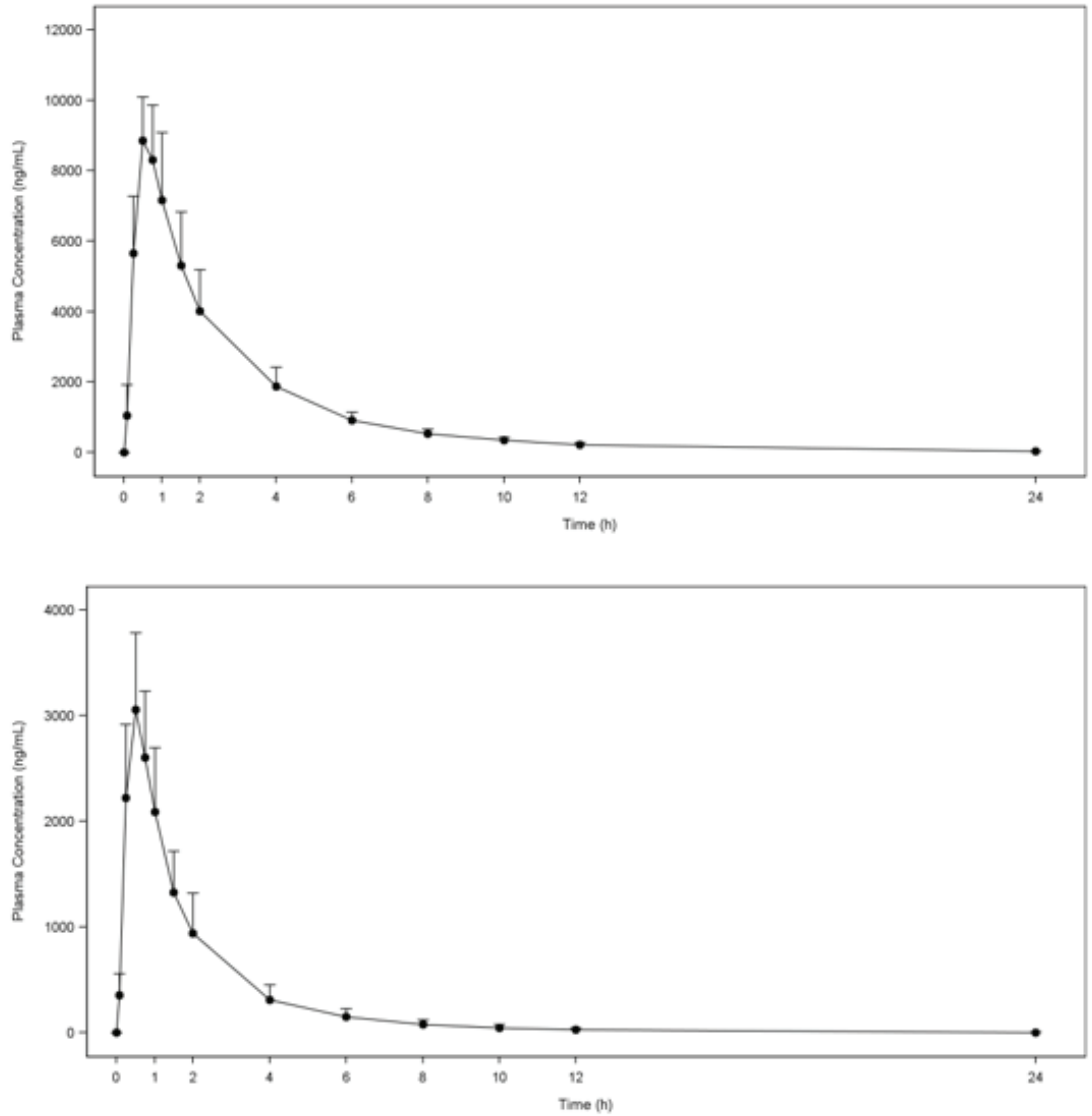


図 2.7.6.3－3　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

Mean + SD

出典：5.3.3.2-1 Figure 11-3

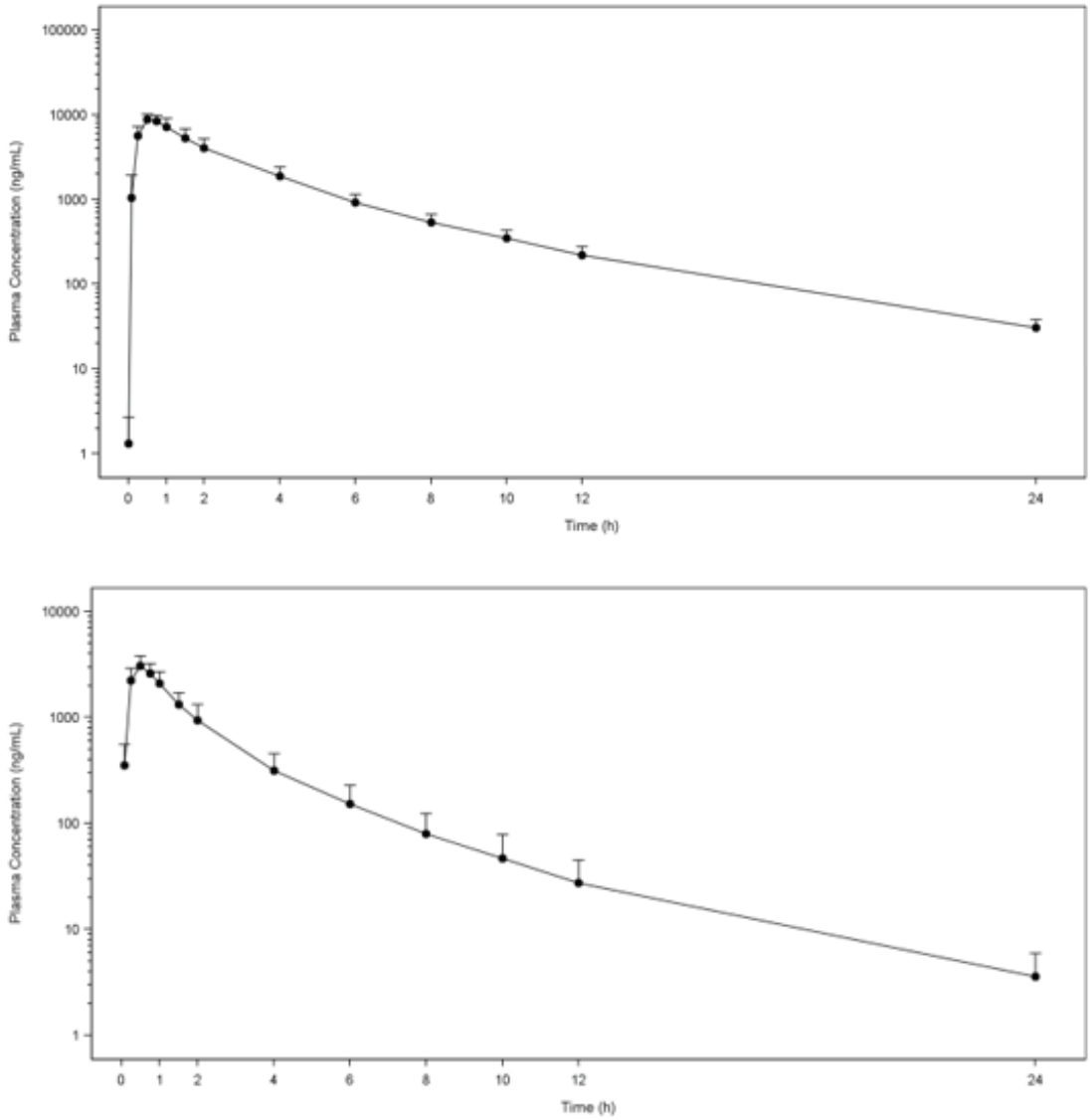


図 2.7.6.3－4　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean + SD
出典：5.3.3.2-1 Figure 11-4

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 2.7.6.3－7 及び表 2.7.6.3－8 に示した.

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の C_{max}（平均値）は 9433 及び 3249 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$（平均値）は 25200 及び 5956 ng·h/mL，$t_{1/2}$（平均値）は 4.08 及び 3.88 時間であった.

表 2.7.6.3－7　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Mean	0.50	9433	25019	25200	4.08
SD	0.25, 0.75	786.4	5143	5164	0.22
CV%	-	8.3	20.6	20.5	5.5

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; 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.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
[a]: Median and range
出典：5.3.3.2-1 Table 11-3

表 2.7.6.3－8　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Mean	0.50	3249	5936	5956	3.88
SD	0.25, 0.75	573.3	1707	1718	0.17
CV%	-	17.6	28.8	28.8	4.4

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; 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.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
[a]: Median and range
出典：5.3.3.2-1 Table 11-4

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の尿中 PK パラメータを表 2.7.6.3－9 に示した．

経口投与 24 時間後までの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の Ae%（平均値）は，5.61%及び 71.5%であった．経口投与 24 時間後までのエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の Ae%（平均値）の合計は 77.6%であった（表 2.7.6.3－10）．

表 2.7.6.3－9　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の尿中 PK パラメータ

Urine PK parameter	Sulfate conjugate		Glucuronide conjugate	
	Ae_{0-24} (mg)	$Ae\%_{0-24}$ (% of dose)	Ae_{0-24} (mg)	$Ae\%_{0-24}$ (% of dose)
Mean	8.56	5.61	151	71.5
SD	5.33	3.49	26	12.4
CV%	62.3	62.3	17.4	17.4

Abbreviation: Ae_{0-24}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 24 hours; $Ae\%_{0-24}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 24 hours; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
出典：5.3.3.2-1 Table 11-6

表 2.7.6.3－10　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累積尿中 PK パラメータの合計

Urine PK parameter	$Ae\%_{0\text{-}24}$ (% of dose)
Mean	77.6
SD	14.4
CV%	18.5

Abbreviation: $Ae\%_{0\text{-}24}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 24 hours; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
出典：5.3.3.2-1 Table 11-7

2.7.6.3.2.4　安全性の結果

2.7.6.3.2.4.1　TEAE

安全性解析集団における TEAE の要約を表 2.7.6.3－11 に，TEAE 一覧を表 2.7.6.3－12 に示した．

被験者 1 名（11.1%）に TEAE が発現したが．治験責任医師により治験薬との合理的な因果関係なしと判断された．重篤な有害事象（以下 TESAE とする），中止及び/又は死亡に至った TEAE は認められなかった．

表 2.7.6.3－11　TEAE の要約

	N=9 n (%)
TEAEs	1 (11.1)
ADRs	0
TESAEs	0
SADRs	0
TEAEs leading to death	0

Abbreviations: ADR=adverse drug reaction; SADR=serious adverse drug reaction; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
出典：5.3.3.2-1 Table 12-1

表 2.7.6.3－12　TEAE 一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	N=9 n (%)
Any SOC	1 (11.1)
Investigations	1 (11.1)
Blood urine present	1 (11.1)

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
MedDRA Version 22.0
出典：5.3.3.2-1 Table 12-2

2.7.6.3.2.4.2　12 誘導 ECG，バイタルサイン及び臨床検査

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の変動が認められ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なかった．

2.7.6.3.2.5　結論

ALS 患者 9 名を対象とした本試験において，MT-1186 内用懸濁液 105 mg の吸収は良好で，血漿中エダラボン未変化体の t_{max} の範囲は，0.08～0.50 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は 1903 ng/mL 及び 1736 ng·h/mL であり $t_{1/2}$ の平均値は 6.11 時間であった．

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の C_{max}（平均値）は 9433 及び 3249 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$（平均値）は 25200 及び 5956 ng·h/mL，$t_{1/2}$（平均値）は 4.08 及び 3.88 時間であった．硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度は，エダラボン未変化体より高く推移する傾向が認められた．

経口投与 24 時間後までのエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の Ae%（平均値）の合計は，77.6%であった．

MT-1186 内用懸濁液 105 mg を単回投与したときの忍容性は良好であり，安全性の懸念は認められなかった．

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）

添付資料：5.3.3.2－2　評価資料

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4－1 に示した.

表 2.7.6.4－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	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
試験番号	MT-1186-J05
試験実施国，実施施設数	日本，1 施設
試験実施期間	2020 年 1 月 24 日（最初の被験者の同意）～2020 年 4 月 22 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	胃瘻を造設した ALS 患者を対象に，MT-1186 内用懸濁液を胃瘻から単回投与した際の PK について検討する.
試験デザイン	単回投与，非盲検
被験者数	［計画時］9 名 ［解析時］6 名
対象（主な選択基準）	ALS 診断に関する選択基準 (1)　ALS 患者のうち，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準において，「Clinically definite ALS（臨床的に確実な ALS）」,「Clinically probable ALS（臨床的に可能性大な ALS）」又は「Clinically probable-laboratory-supported ALS（臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS）」の何れかに適合する患者 (2)　胃瘻を造設している患者 その他の選択基準 (3)　日本人患者 (4)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の患者
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：MT-1186 内用懸濁液（Lot No.: 18P083） 空腹時に，MT-1186 内用懸濁液 105 mg（105 mg/5 mL）を胃瘻から投与する.
試験期間	スクリーニング期間：Day -30～Day -2 投与期間：Day 1 評価期間：同意取得～治験終了時（Day 8）
評価項目	(1)　PK 血漿及び尿中濃度：エダラボン未変化体，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体 PK パラメータ エダラボン未変化体：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-24hr}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT，CL/F，V_z/F，V_{ss}/F，Ae，Ae%，CLr

表 2.7.6.4－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体：$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，Ae，Ae% (2)　安全性 TEAE 及び ADR，12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.4－2 に示した．
統計手法	すべての解析変数について，数値データは記述統計量（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．カテゴリカルデータ及び順序データについては各カテゴリーの頻度及び割合を算出した． (1)　PK 血漿中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濃度について，投与前及び投与後の各時点の記述統計量を示した．また，エダラボン未変化体，硫酸抱合体，及びグルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中 PK パラメータについて，それぞれの記述統計量を示した． (2)　安全性 1) TEAE 及び ADR TEAE は MedDRA（Version 22.1）に従ってコード化した．TEAEs 及び ADRs が発現した被験者数及び発現割合を算出した．発現した TEAE は，MT-1186 内用懸濁液の投与の有無にかかわらず一覧にした． 2) バイタルサイン及び臨床検査 バイタルサイン｛血圧（収縮期血圧・拡張期血圧），脈拍数，体温｝及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）の値について，各時点の値及びベースラインからの変化量に関する記述統計量を算出した．尿検査の値はシフトテーブルを作成した． 3) 12 誘導 ECG 12 誘導 ECG について，各評価時点の値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した．

表 2.7.6.4－2　検査，観察スケジュール

Day	Informed consent	Screening Day -30 to -2	Day -1	Day 1							Day 2	End-of-study[b] Assesment Day 8 (±2)
Time after dosing				Pre-dose	0	15 m	30 m	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	
Time (For administration at 9: 00 a.m.)					9:00	9:15	9:30	10:00	11:00	13:00	17:00	9:00	
Hospitalization			←	—	—	—	—	—	—	—	→		
Written informed consent	X												
Subject characteristics		X											
Eligibility assessment		X	X	X									
Dosing of edaravone[c]					X								
Height, body weight, BMI[d]		X[a]	X[a]										
Physical examination		X	X	X								X	X
Vital signs		X	X	X								X	X
12-lead ECG		X[a]	X[a]	X								X	X
Laboratory tests		X[a]	X[a]									X	X
Serological tests		X											
Pregnancy test (only female)		X	X										X
Adverse events	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Concomitant medications		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Blood sampling for PK				X		X	X	X	X	X	X	X	
Urine sampling for PK[e]				←	—	—	—	—	—	—	→		

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG＝electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

a) Subjects who were hospitalized throughout the study did not need to undergo testing on Day -1 if they underwent a preliminary test between Day -2 and Day -3.

b) At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

c) After fasting for at least 10 hours, subjects received the edaravone oral suspension via gastric fistula. Ingestion of water other than the water provided at the time of administration was prohibited from 1 hour before to 1 hour after administration of the investigational product. They fasted until the completion of blood sampling for PK performed 4 hours after the administration.

d) Height: screening
Body weight, BMI: screening and Day -1

e) Urine volume was measured for each void. A portion of the urine was collected, dispensed into a tube containing stabilizer, and stored frozen. Urinate was forced to void at pre-dose and 8 hours after administration. Urine was not collected from subjects if collection was difficult.

出典：5.3.3.2-2 9.5.1.1 Test/Observation Schedule

2.7.6.4.2　結果の要約

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4－3 に示した．計 6 名の被験者が MT-1186 内用懸濁液の投与を受け，5 名が治験を完了し，1 名が投与後に中止となった．6 名すべての被験者が PK 解析集団及び安全性解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.4－3　被験者の内訳

	N=6
Subjects treated	6
Subjects completed	5
Subjects withdrawn	1
Reasons for withdrawal: AE	1

Abbreviation: AE=adverse event
出典：5.3.3.2-2 Table 10-1

2.7.6.4.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4－4 に示した．年齢の範囲は 47~79 歳であり，BMI（平均±SD）は 20.63±3.09 kg/m^2 であった．

El Escorial 改訂 Airlie House 基準では，「Clinically definite ALS（臨床的に確実な ALS）」の被験者は 0 名（0.0%），「Clinically probable ALS（臨床的に可能性大な ALS）」4 名（66.7%），「Clinically probable-laboratory-supported ALS（臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS）」2 名（33.3%）であった．Total ALSFRS-R スコア（平均値±SD）は 28.5±6.2 点，四肢型は 6 名（100%），発症からの経過期間（平均値±SD）は 5.3±3.7 年であった．

胃瘻を造設した ALS 患者 6 名のうち，4 名にエダラボン投与歴があり，スクリーニング時点で 3 名がラジカット静注剤を使用していた．なお，MT-1186 内用懸濁液はラジカット静注剤投与終了から 48 時間以上経過後に胃瘻を介して投与した．

表 2.7.6.4－4　人口統計学的特性

	Statistics	Edaravone (N=6)
Sex		
Male	n(%)	3 (50.0)
Female	n(%)	3 (50.0)
Age at informed consent (years)	n	6
	Mean	64.7
	SD	13.9
	Median	69.0
	(Min, Max)	(47, 79)
Height (cm)	n	6
	Mean	158.88
	SD	12.26
	Median	158.00
	(Min, Max)	(145.0, 175.0)
Weight (kg)	n	6
	Mean	52.55
	SD	12.61
	Median	50.65
	(Min, Max)	(40.0, 72.0)
BMI (kg/m^2)	n	6
	Mean	20.63
	SD	3.09
	Median	20.85
	(Min, Max)	(15.8, 24.7)
Race		
Japanese	n(%)	6 (100)

	Statistics	Edaravone (N=6)
ALS Type		
Limb type	n(%)	6 (100)
Bulbar type	n(%)	0
Day of onset (years)	n	6
	Mean	5.3
	SD	3.7
	Median	5.0
	(Min, Max)	(2, 10)
El Escorial Revised Airlie House criteria		
Clinically definite ALS	n(%)	0
Clinically probable ALS	n(%)	4 (66.7)
Clinically probable-laboratory -supported ALS	n(%)	2 (33.3)
Total ALSFRS-R score	n	6
	Mean	28.5
	SD	6.2
	Median	28.0
	(Min, Max)	(20, 38)
Medical history		
No	n(%)	0
Yes	n(%)	6 (100)
Complication including constipation		
No	n(%)	0
Yes	n(%)	6 (100)

表 2.7.6.4－4　人口統計学的特性（続き）

	Statistics	Edaravone (N=6)
Constipation		
No	n(%)	5 (83.3)
Yes	n(%)	1 (16.7)
Concomitant medication		
No	n(%)	0
Yes	n(%)	6 (100)
Concomitant therapies		
No	n(%)	0
Yes	n(%)	6 (100)
Allergic history (including drug allergies)		
No	n(%)	3 (50.0)
Yes	n(%)	3 (50.0)
Drinking status		
No	n(%)	3 (50.0)
Yes	n(%)	3 (50.0)
Smoking status		
No	n(%)	4 (66.7)
Yes	n(%)	2 (33.3)
Edaravone histrory		
No	n(%)	2 (33.3)
Yes	n(%)	4 (66.7)

Abbreviation: ALS=amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R=Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; BMI=body mass index.
出典：5.3.3.2-2 Table 14.1.2

2.7.6.4.2.3　PK

2.7.6.4.2.3.1　エダラボン未変化体

ALS 患者に空腹時に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を投与したときのエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4－1 及び図 2.7.6.4－2 に示した．エダラボン未変化体は C_{max} 到達後に 3 相性の消失を示した．

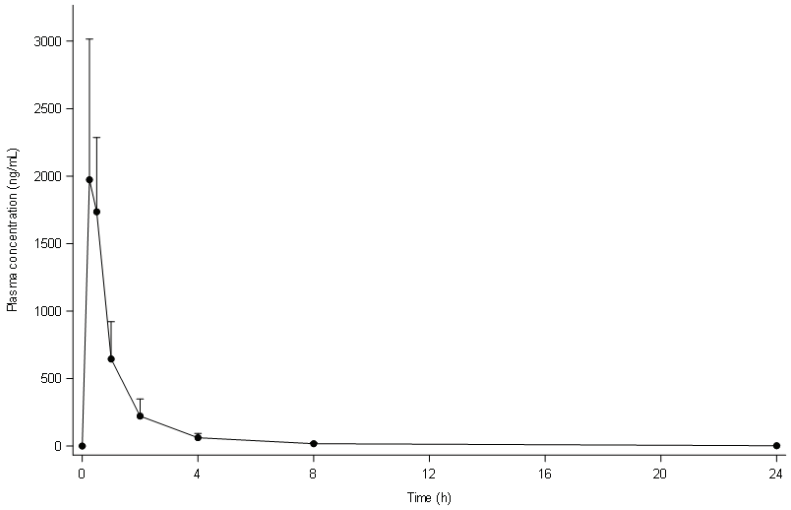


図 2.7.6.4－1　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

N=6
Mean + SD
Pre-dose plasma concentration was plotted as Time=0.
出典：5.3.3.2-2 Figure 11-1

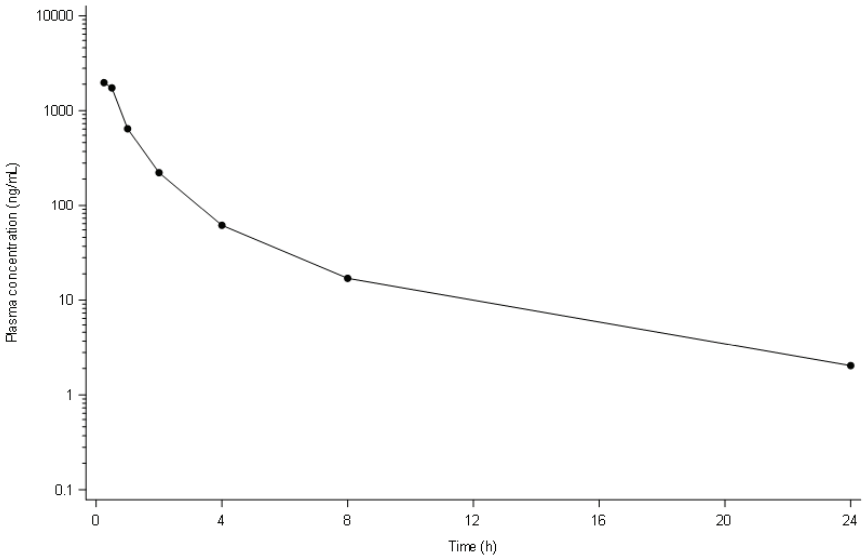


図 2.7.6.4－2　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

N=6
Mean
Pre-dose plasma concentration was plotted as Time=0.
Mean concentrations calculated to be 0 are not plotted.
出典：5.3.3.2-2 Figure 11-2

エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.4－5 に示した．MT-1186 内用懸濁液 105 mg を胃瘻を介して投与したときのエダラボン未変化体の血漿中 t_{max} の範囲は，0.25～0.50 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は 2163 ng/mL 及び 2310 ng·h/mL であり $t_{1/2}$ の平均値は 4.47 時間であった．

表 2.7.6.4－5　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ

Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
N	6	6	6	6	6	6	6
Mean	0.29	2163	2300	2310	4.47	54.4	365
SD	0.25, 0.50	902.2	950	954	0.45	28.1	236
CV%	-	41.7	41.3	41.3	10.1	51.6	64.6

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; CL/F=apparent total plasma clearance after oral administration; 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; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
[a]: Median and range
出典：5.3.3.2-2 Table 11-2

エダラボン未変化体の尿中 PK パラメータを表 2.7.6.4－6 に示した．
胃瘻投与 8 時間後までのエダラボン未変化体の Ae%及び CL_R は 0.534%及び 0.303 L/h であった（n=1）．

表 2.7.6.4－6　エダラボン未変化体の尿中 PK パラメータ

Urine PK parameter	Ae_{0-8} (mg)	$Ae\%_{0-8}$ (% of dose)	CL_R (L/h)
N	1	1	1
Value	0.561	0.534	0.303

Abbreviation: Ae_{0-8}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 8 hours; $Ae\%_{0-8}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 8 hours; CLr=renal clearance; PK=pharmacokinetic(s)
出典：5.3.3.2-2 Table 11-5

2.7.6.4.2.3.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

ALS 患者に空腹時に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を胃瘻を介して投与したときの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4－3 及び図 2.7.6.4－4 に示した．
硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度は，エダラボン未変化体より高く推移する傾向が認められた．

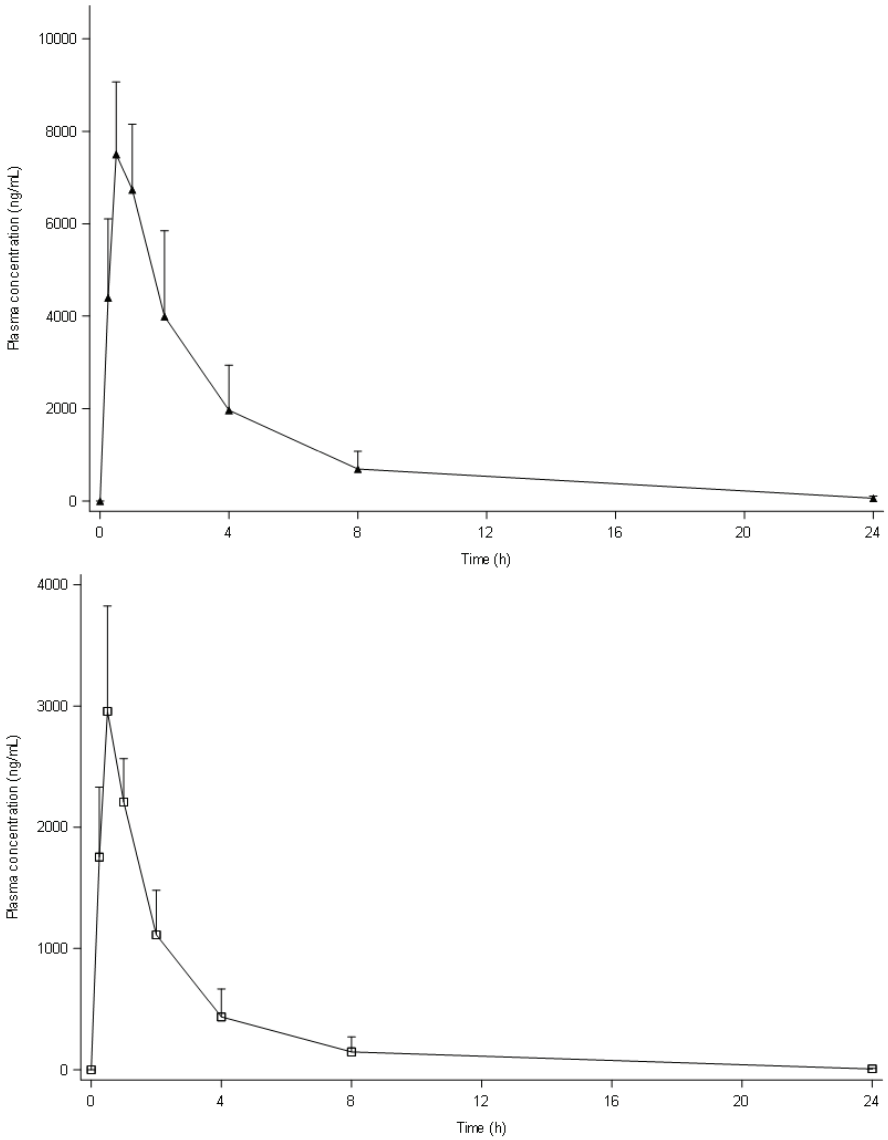


図 2.7.6.4－3　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

N=6
Mean + SD
Pre-dose plasma concentration was plotted as Time=0.
出典：5.3.3.2-2 Figure 11-3

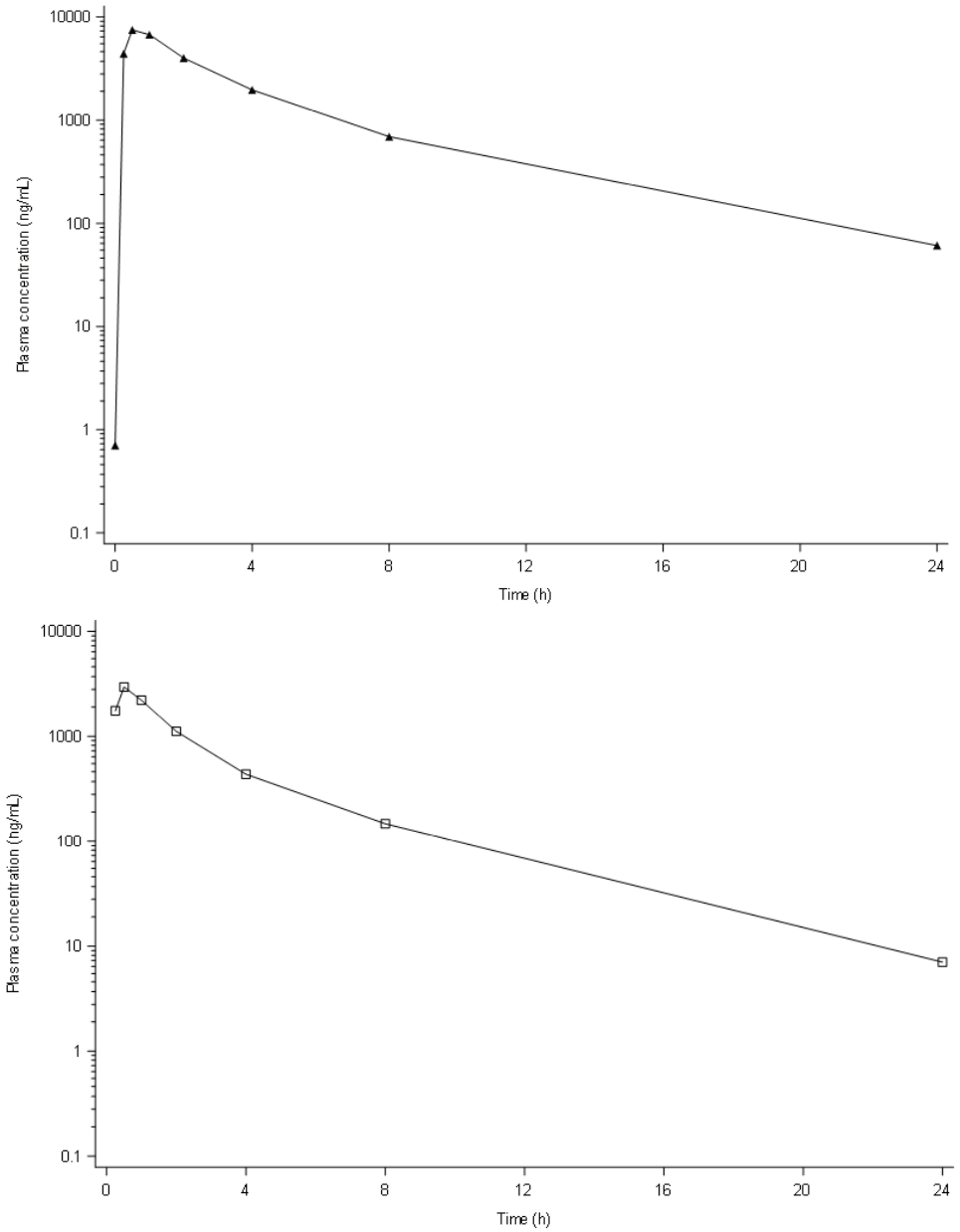


図 2.7.6.4－4　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

N=6
Mean + SD
Pre-dose plasma concentration was plotted as Time=0.
Mean concentrations calculated to be 0 are not plotted.
出典：5.3.3.2-2 Figure 11-4

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 2.7.6.4－7 及び表 2.7.6.4－8 に示した.

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の C_{max}（平均値）は 7710 及び 2974 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$（平均値）は 28500 及び 7700 ng·h/mL，$t_{1/2}$（平均値）は 3.96 及び 3.38 時間であった.

表 2.7.6.4－7　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
N	6	6	6	6	6
Mean	0.50	7710	28100	28500	3.96
SD	0.47, 1.00	1164	11300	11600	0.44
CV%	-	15.1	40.3	40.8	11.0

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; 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.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
[a]: Median and range
出典：5.3.3.2-2 Table 11-3

表 2.7.6.4－8　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
N	6	6	6	6	6
Mean	0.50	2974	7660	7700	3.38
SD	0.47, 1.00	849.5	2620	2640	0.27
CV%	-	28.6	34.2	34.3	8.0

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; 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.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
[a]: Median and range
出典：5.3.3.2-2 Table 11-4

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の尿中 PK パラメータを表 2.7.6.4－9 に示した.

経口投与 8 時間後までの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の Ae%は，3.24%及び 63.7%であった（n=1）. 経口投与 8 時間後までのエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の Ae%の合計は 67.5%であった（n=1）（表 2.7.6.4－10）.

表 2.7.6.4－9　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の尿中 PK パラメータ

Urine PK parameter	Sulfate conjugate		Glucuronide conjugate	
	Ae_{0-8} (mg)	$Ae\%_{0-8}$ (% of dose)	Ae_{0-8} (mg)	$Ae\%_{0-8}$ (% of dose)
N	1	1	1	1
Value	4.94	3.24	134	63.7

Abbreviation: Ae_{0-8}=cumulative urinary excretion amount of drug from 0 to 8 hours; $Ae\%_{0-8}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 8 hours; PK=pharmacokinetic(s)
出典：5.3.3.2-2 Table 11-6

表 2.7.6.4－10　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累積尿中 PK パラメータの合計

Urine PK parameter	$Ae\%_{0\text{-}8}$ (% of dose)
N	1
Value	67.5

Abbreviation: $Ae\%_{0\text{-}8}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 8 hours; PK=pharmacokinetic(s).
出典：5.3.3.2-2 Table 11-7

2.7.6.4.2.4　安全性の結果

2.7.6.4.2.4.1　TEAE

安全性解析集団における TEAE の要約を表 2.7.6.4－11 に，TEAE 一覧を表 2.7.6.4－12 に示した．被験者 3 名（50.0%）に TEAE が発現したが．治験責任医師により治験薬との合理的な因果関係なしと判断された．TESAE（respiratory disorder）が 1 件発現し，治験中止に至り，転帰は死亡と報告された．治験責任医師により原疾患（ALS）の悪化によるものと判断された．

表 2.7.6.4－11　TEAE の要約

	N=6 n (%)
TEAEs	3 (50.0)
ADRs	0
TESAEs	1 (16.7)
SADRs	0
TEAEs leading to discontinuation	1 (16.7)
TEAEs leading to death	1 (16.7)

Abbreviations: ADR=adverse drug reaction; SADR=serious adverse drug reaction; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
出典：5.3.3.2-2 Table 12-1

表 2.7.6.4－12　TEAE 一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	N=6 n (%)
Any SOC	3 (50.0)
Infections and infestations	2 (33.3)
Folliculitis	1 (16.7)
Urinary tract infection	1 (16.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (16.7)
Respiratory disorder	1 (16.7)
Gastrointestinal disorders	1 (16.7)
Anal eczema	1 (16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (16.7)
Stoma site hypergranulation	1 (16.7)

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
MedDRA Version 22.1
出典：5.3.3.2-2 Table 12-2

2.7.6.4.2.4.2　12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査

TESAE を発現した被験者を除き，12 誘導 ECG 及び臨床検査で臨床的に意義のある変化は認められなかった．バイタルサインでは臨床的に意義のある変化は認められなかった．

2.7.6.4.2.5　結論

胃瘻を造設した ALS 患者 6 名を対象とした本試験において，MT-1186 内用懸濁液 105 mg の吸収は良好で，血漿中エダラボン未変化体の t_{max} の範囲は，0.25～0.50 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は 2163 ng/mL 及び 2310 ng·h/mL であり $t_{1/2}$ の平均値は 4.47 時間であった．

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の C_{max}（平均値）は 7710 及び 2974 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$（平均値）は 28500 及び 7700 ng·h/mL，$t_{1/2}$（平均値）は 3.96 及び 3.38 時間であった．硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度は，エダラボン未変化体より高く推移する傾向が認められた．

経口投与 8 時間後までのエダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の Ae% は，0.534%，3.24%及び 63.7%であった．

MT-1186 内用懸濁液 105 mg を胃瘻を介して単回投与したときの安全性の懸念は認められなかった．

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）

添付資料：5.3.3.3－1　参考資料

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5－1 に示した．

表 2.7.6.5－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	MCI-186-J22
試験実施国，実施施設数	日本，1 施設
試験実施期間	2016 年 10 月 27 日（最初の被験者の同意）～2018 年 4 月 20 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： 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において 30 mg の MCI-186 を 60 分かけて単回点滴静注した後の PK を比較評価する． 副次目的： 軽度又は中等度腎機能障害の被験者及び正常腎機能の被験者における MCI-186 の安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単回投与，非盲検
被験者数	［計画時］30 名 ［解析時］30 名
対象（主な選択基準）	全被験者： 年齢が 20 歳以上 75 歳以下の成人 腎機能障害の被験者（全被験者に加えて）： • スクリーニング期間中（投与前 21 日以内）及び Day -1 に得られた日本人用 3 変数推算式による推算糸球体濾過量（eGFR）が 60～89 mL/分/1.73m^2 の軽度腎機能障害の者，又は eGFR が 30～59 mL/分/1.73m^2 の中等度腎機能障害の者． • 慢性及びスクリーニングの少なくとも 30 日前の時点で疾患状態に臨床的に意義のある変化のない安定した腎機能障害であることが文書で記録されている者． • スクリーニング時，Day-1 及び投与前の身体検査，既往歴，ECG，バイタルサイン，及び臨床検査（生化学的検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査）に基づく治験責任医師の意見として，治験参加可能な臨床状態とみなされた者．

表 2.7.6.5－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（主な選択基準）（続き）	健康被験者（全被験者に加えて）： • スクリーニング時及び Day -1 に日本人用 3 変数推算式で得られた eGFR が 90 mL/分/1.73m^2 以上の正常腎機能であり，かつ血液又は尿検査値の異常など腎障害の徴候がない者． • スクリーニング時，Day -1 及び投与前の身体検査，既往歴，ECG，バイタルサイン，及び臨床検査（生化学的検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査）に基づく治験責任医師の意見として，健康状態良好であり，臨床的に意義のある不調や疾病がない者．
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：ラジカット静注剤アンプル（Batch No.: 160035） 1 管（30 mg のラジカット静注剤）を 100 mL の生理食塩水で希釈し，60 分かけて点滴静注する．
試験期間	スクリーニング期間：Day -21～Day -2 投与期間：Day 1 評価期間：Day 1～Day 7（7 日間）
評価項目	(1)　PK 主要評価項目： PK パラメータ 血漿中エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$ 副次評価項目： PK パラメータ 血漿中エダラボン未変化体の $t_{1/2}$，t_{max}，λ_z，CL，V_{ss}，V_z，MRT，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（$AUCu_{0\text{-}\infty}$），非結合型全身クリアランス（CL_u） 血漿中硫酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}$，t_{max} (2)　安全性 TEAE 及び TESAE の発生率，身体検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG，臨床検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.5－2 に示した．
統計手法	PK データの解析： エダラボン未変化体の血漿中濃度は，時点及び群のそれぞれの記述統計により集計した．PK パラメータは，エダラボン未変化体及び硫酸抱合体について計算した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は，統計解析の前に対数変換した．分散分析（ANOVA）による推定最少二乗平均と被験者間変動を用いて，腎機能障害群及び正常腎機能群の間のエダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値の比率について 90%信頼区間を求めた． 安全性データの解析： 該当する場合は，連続変数を，観測回数，平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値，及び最大値を使って記述的に集計した．カテゴリー変数は頻度数と百分率を使って集計した．治験薬投与後に発現又は増悪した TEAE は MedDRA Version 20.0 を使ってコード化し，発生率表に SOC 及び基本語により集計した．

表 2.7.6.5－2　検査，観察スケジュール

Study Period	**Screening**	**Treatment Hospitalization**																**Follow -up**
Study Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**													**2**		**3**	**7 (+2)**
Time point			Pre-dose	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48	
Informed consent	X																		
Confinement		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→	
Outpatient	X																		X
Inclusion/exclusion criteria	X	X	X																
Demography & medical history	X																		
Physical examination	X	X	X													X		X	X
Weight	X	X														X		X	X
Height	X																		
BMI	X	X																	
Vital signs	X	X	X													X		X	X
12-lead ECG	X	X	X													X		X	X
Urine drugs of abuse & breath alcohol test	X	X																	
Hematology, biochemistry, coagulation & urinalysis	X	X														X		X	X
eGFR/eCLcr	X	X														X		X	X
Hepatitis B &C and HIV	X																		
Pregnancy test in female	X	X																	X
Protein binding blood sampling		X																	
IMP administration				←	―	―	→												
PK sampling (blood)			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
AE and concomitant medications	←																		→

Abbreviation: AE=adverse event; BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; HIV=human immunodeficiency virus; IMP=investigational medicinal product; PK=pharmacokinetic(s).

出典：5.3.3.3-1 Table 9-1

2.7.6.5.2　結果の要約

2.7.6.5.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5－3 に示した．計 30 名｛軽度腎機能障害者（Group 1）11 名，中等度腎機能障害者（Group 2）8 名及び腎機能正常者（Group 3）11 名｝の被験者がラジカット静注剤の投与を受けた．30 名すべての被験者が安全性解析対象集団に含まれた．PK 解析対象集団には 22 名（Group 1：6 名，Group 2：8 名，Group 3：8 名）が含まれた．

表 2.7.6.5－3　被験者の内訳

	Group 1 N=11	Group 2 N=8	Group 3 N=11
Subjects treated	11	8	11
Subjects completed	10	8	11
Subjects withdrawn	1	0	0
Reasons for withdrawal:			
AE: Headache, Vomiting	1	-	-

Abbreviation: AE=treatment emergent adverse event.
Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.
出典：5.3.3.3-1 Table 10-1

2.7.6.5.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5－4 及び表 2.7.6.5－5 に示した．

安全性解析対象集団において，Group 1，Group 2 及び Group 3 の年齢（平均値±SD）は，それぞれ 35.5±5.1 歳，57.9±8.4 歳及び 47.3±4.3 歳であり，その他の人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった．Day -1 の eGFR はそれぞれ 77.7±5.4，47.8±9.1 及び 99.4±6.8 mL/min/1.73 m^2，Day -1 の eCLcr はそれぞれ 102.10±14.86，64.43±14.86 及び 129.32±12.02 mL/min であった．

PK 解析対象集団において，Group 1，Group 2 及び Group 3 の年齢（平均値±SD）は，それぞれ 34.2±5.4 歳，57.9±8.4 歳及び 47.8±4.9 歳であり，その他の人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった．Day -1 の eGFR はそれぞれ 76.2±5.6，47.8±9.1 及び 97.6±4.0 mL/min/1.73 m^2，Day -1 の eCLcr はそれぞれ 103.98±16.84，64.43±14.86 及び 128.58±13.09 mL/min であった．

表 2.7.6.5－4　人口統計学的特性：安全性解析対象集団

Variable	Category	Statistics	Total N=30	Group 1 N=11	Group 2 N=8	Group 3 N=11
Sex	Male	n (%)	21 (70.0)	6 (54.5)	6 (75.0)	9 (81.8)
	Female	n (%)	9 (30.0)	5 (45.5)	2 (25.0)	2 (18.2)
Age (years)		n	30	11	8	11
		Mean	45.8	35.5	57.9	47.3
		SD	10.6	5.1	8.4	4.3
		Median	45.5	36.0	55.0	47.0
		(Min, Max)	(24, 70)	(24, 42)	(47, 70)	(41, 53)
Height (cm)		n	30	11	8	11
		Mean	167.85	166.45	166.41	170.28
		SD	8.29	10.89	6.78	6.16
		Median	169.10	171.40	166.20	171.10
		(Min, Max)	(149.8, 182.0)	(149.8, 182.0)	(157.4, 174.2)	(159.0, 179.6)
Weight (kg)	Day -1	n	30	11	8	11
		Mean	64.85	61.00	68.66	65.94
		SD	8.30	10.70	8.07	3.25
		Median	65.65	58.70	70.15	64.00
		(Min, Max)	(47.9, 79.3)	(47.9, 77.8)	(51.9, 79.3)	(62.0, 70.6)
BMI	Day -1*	n	30	11	8	11
		Mean	23.01	21.86	24.79	22.86
		SD	2.50	1.68	2.68	2.50
		Median	22.96	22.13	24.01	22.95
		(Min, Max)	(18.4, 28.9)	(18.4, 23.9)	(20.9, 28.9)	(19.7, 27.8)

Abbreviation: BMI=body mass index.
Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.
*: Calculated by Height at Screening.
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.

表 2.7.6.5－4　人口統計学的特性：安全性解析対象集団（続き）

Variable	Category	Statistics	Total N=30	Group 1 N=11	Group 2 N=8	Group 3 N=11
eGFR (mL/min/1.73m^2) Day -1		n	30	11	8	11
		Mean	77.7	77.7	47.8	99.4
		SD	21.7	5.4	9.1	6.8
		Median	81.0	80.0	49.0	98.0
		(Min, Max)	(32, 117)	(71, 85)	(32, 59)	(93, 117)
eCLcr (mL/min) Day -1		n	30	11	8	11
		Mean	102.03	102.10	64.43	129.32
		SD	29.19	14.86	14.86	12.02
		Median	105.75	101.70	62.60	127.70
		(Min, Max)	(46.5, 145.1)	(86.5, 130.8)	(46.5, 84.7)	(112.7, 145.1)
Smoking Habits	Yes	n (%)	10 (33.3)	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (45.5)
	No	n (%)	20 (66.7)	7 (63.6)	7 (87.5)	6 (54.5)
Alcohol Consumption Habits	Yes	n (%)	9 (30.0)	3 (27.3)	3 (37.5)	3 (27.3)
	No	n (%)	21 (70.0)	8 (72.7)	5 (62.5)	8 (72.7)
Medical History	Yes	n (%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
	No	n (%)	29 (96.7)	11 (100.0)	7 (87.5)	11 (100.0)
Complications	Yes	n (%)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)
	No	n (%)	27 (90.0)	11 (100.0)	5 (62.5)	11 (100.0)

Abbreviation: CLcr=creatinine clearance; eGFR=estimated glomerular filtration rate.
Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
出典：5.3.3.3-1 Table 14.1.2

表 2.7.6.5－5　人口統計学的特性：PK 解析対象集団

Variable	Category	Statistics	Total N=22	Group 1 N=6	Group 2 N=8	Group 3 N=8
Sex	Male	n (%)	16 (72.7)	4 (66.7)	6 (75.0)	6 (75.0)
	Female	n (%)	6 (27.3)	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (25.0)
Age (years)		n	22	6	8	8
		Mean	47.7	34.2	57.9	47.8
		SD	11.4	5.4	8.4	4.9
		Median	48.5	36.0	55.0	49.0
		(Min, Max)	(24, 70)	(24, 39)	(47, 70)	(41, 53)
Height (cm)		n	22	6	8	8
		Mean	168.22	169.18	166.41	169.31
		SD	8.02	11.86	6.78	6.39
		Median	169.10	173.05	166.20	169.10
		(Min, Max)	(150.1, 182.0)	(150.1, 182.0)	(157.4, 174.2)	(159.0, 179.6)
Weight (kg)	Day -1	n	22	6	8	8
		Mean	66.45	63.90	68.66	66.14
		SD	7.64	11.07	8.07	3.38
		Median	67.20	62.80	70.15	65.10
		(Min, Max)	(50.5, 79.3)	(50.5, 77.8)	(51.9, 79.3)	(62.0, 70.6)
BMI	Day -1*	n	22	6	8	8
		Mean	23.50	22.18	24.79	23.21
		SD	2.56	1.50	2.68	2.71
		Median	23.14	22.29	24.01	22.84
		(Min, Max)	(19.7, 28.9)	(19.7, 23.9)	(20.9, 28.9)	(19.8, 27.8)

Abbreviation: BMI=body mass index.
Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.
*: Calculated by Height at Screening.
N: Number of subjects in PK analysis set.
n: Number of subjects within each category.

表 2.7.6.5－5　人口統計学的特性：PK 解析対象集団（続き）

Variable	Category	Statistics	Total N=22	Group 1 N=6	Group 2 N=8	Group 3 N=8
eGFR (mL/min/1.73m^2) Day -1		n	22	6	8	8
		Mean	73.6	76.2	47.8	97.6
		SD	22.7	5.6	9.1	4.0
		Median	74.0	74.0	49.0	97.0
		(Min, Max)	(32, 106)	(71, 85)	(32, 59)	(93, 106)
eCLcr (mL/min) Day -1		n	22	6	8	8
		Mean	98.54	103.98	64.43	128.58
		SD	31.52	16.84	14.86	13.09
		Median	102.00	102.00	62.60	123.55
		(Min, Max)	(46.5, 145.1)	(86.5, 130.8)	(46.5, 84.7)	(112.7, 145.1)
Smoking Habits	Yes	n (%)	7 (31.8)	2 (33.3)	1 (12.5)	4 (50.0)
	No	n (%)	15 (68.2)	4 (66.7)	7 (87.5)	4 (50.0)
Alcohol Consumption Habits	Yes	n (%)	7 (31.8)	1 (16.7)	3 (37.5)	3 (37.5)
	No	n (%)	15 (68.2)	5 (83.3)	5 (62.5)	5 (62.5)
Medical History	Yes	n (%)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
	No	n (%)	21 (95.5)	6 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)
Complications	Yes	n (%)	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)
	No	n (%)	19 (86.4)	6 (100.0)	5 (62.5)	8 (100.0)

Abbreviation: CLcr=creatinine clearance; eGFR=estimated glomerular filtration rate.
Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.
N: Number of subjects in PK analysis set.
n: Number of subjects within each category.
出典：5.3.3.3-1 Table 14.1.2

2.7.6.5.2.3　PK

2.7.6.5.2.3.1　エダラボン未変化体

ラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注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 2.7.6.5－6 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5－1 に示した．

各群の平均 t_{max} は 1.00 時間であった．平均 C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は Group 2，Group 1 及び Group 3 の順にわずかに高かった．腎機能障害の程度に伴い，$t_{1/2}$ の平均値は延長する傾向が認められた．

表 2.7.6.5－6　血漿中エダラボン未変化体の PK パラメータ

Group	Renal function	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 (N=6)	Mild impairment	Mean	1.00	545.4	758.00	770.97	5.38
		SD	0.00	92.59	148.09	153.63	6.04
		CV%	0.0	17.0	19.5	19.9	112.3
2 (N=8)	Moderate impairment	Mean	1.00	593.2	808.70	826.44	7.31
		SD	0.00	115.4	152.01	149.44	5.83
		CV%	0.0	19.5	18.8	18.1	79.8
3 (N=8)	Normal	Mean	1.00	475.9	638.09	644.85	2.87
		SD	0.01	95.32	151.98	153.14	0.38
		CV%	0.7	20.0	23.8	23.7	13.1

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; 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：5.3.3.3-1 Table 11-2

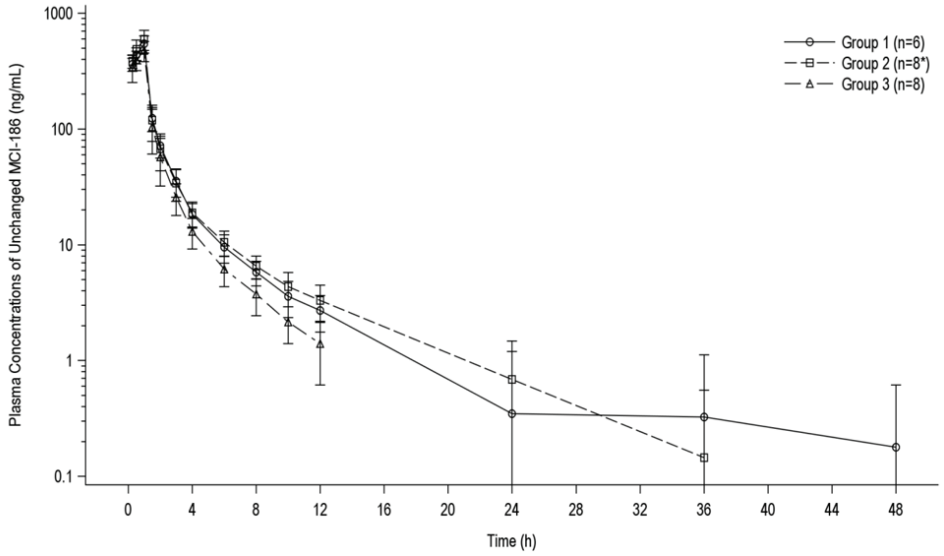


図 2.7.6.5－1　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean ± SD

Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.

Predose plasma concentration was plotted as Time=0.

n: Number of subjects within each time point.

*: n=7 at 0.25h

出典：5.3.3.3-1 Figure 11-1

2.7.6.5.2.3.2　硫酸抱合体

ラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときの硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.5－7 に，血漿中濃度推移を図 2.7.6.5－2 に示した．

各群の平均 t_{max} は 1.00 時間であった．Group 1 及び Group 2 の平均 C_{max} は Group 3 よりわずかに高かった．$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，Group 2，Group 1 及び Group 3 の順に高かった．腎機能障害の程度に伴い，$t_{1/2}$ の平均値は短くなる傾向が認められた．

表 2.7.6.5－7　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Group	Renal function	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 (N=6)	Mild impairment	Mean	1.00	2463	8173.56	8222.34	8.56
		SD	0.00	321.8	1072.97	1087.21	4.38
		CV%	0.0	13.1	13.1	13.2	51.2
2 (N=8)	Moderate impairment	Mean	1.00	2460	11040.94	11095.77	6.78
		SD	0.00	289.7	3301.34	3335.27	1.46
		CV%	0.0	11.8	29.9	30.1	21.6
3 (N=8)	Normal	Mean	1.00	1742	5468.59	5503.43	10.61
		SD	0.01	209.1	909.56	912.74	5.22
		CV%	0.7	12.0	16.6	16.6	49.2

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; 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：5.3.3.3-1 Table 11-3

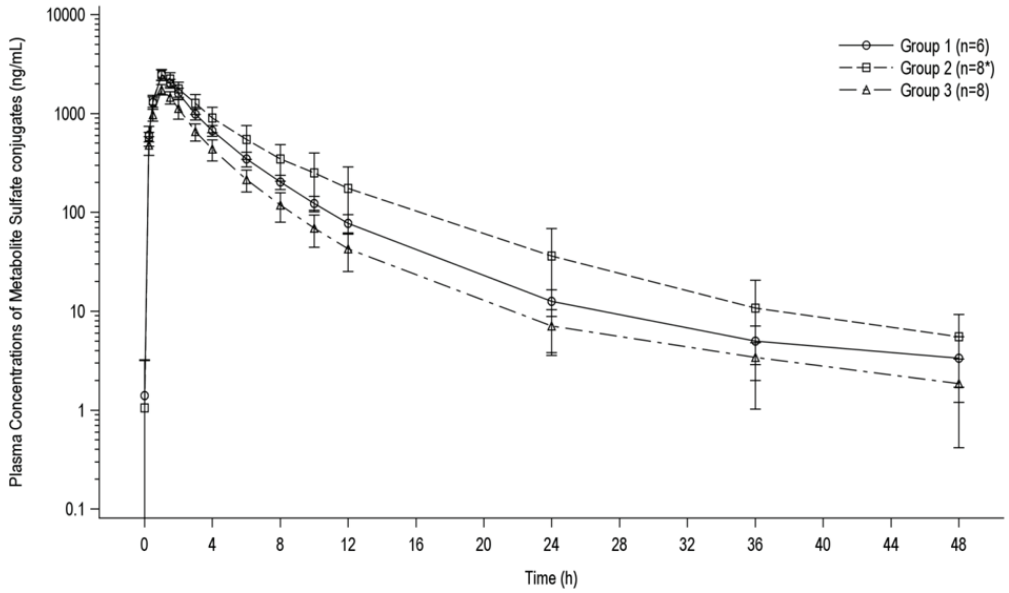


図 2.7.6.5－2　血漿中硫酸抱合体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean ± SD

Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.

Predose plasma concentration was plotted as Time=0.

n: Number of subjects within each time point.

*: n=7 at 0.25h

出典：5.3.3.3-1 Figure 11-2

2.7.6.5.2.3.3　軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者と腎機能正常者におけるエダラボン未変化体の PK の比較

Group 1 又は Group 2 と Group 3 にラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときの統計学的比較の結果を表 2.7.6.5－8 に，ANOVA の解析結果を表 2.7.6.5－9 に示した．

C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（Group 1／Group 3）及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.150（0.967，1.366），1.195（0.985，1.450）及び 1.202（0.991，1.457）であった．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（Group 2／Group 3）及びその 90% 信頼区間は，それぞれ 1.247（1.063，1.463），1.279（1.069，1.530）及び 1.294（1.083，1.547）であった．

ANOVA の結果から各パラメータに関して 3 群間に統計学的有意差はなかった（$p > 0.05$）．

表 2.7.6.5－8　Group 1 又は Group 2 と Group 3 における
エダラボン未変化体の PK の統計学的比較

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 1/Group 3	Group 2/Group 3
PK parameter	N	Geometric LSmeans [95%CI]	N	Geometric LSmeans [95%CI]	N	Geometric LSmeans [95%CI]	Ratio of Geometric LSmeans [90%CI]	Ratio of Geometric LSmeans [90%CI]
C_{max} (ng/mL)	6	538.4 [459.7, 630.4]	8	584.1 [509.4, 669.6]	8	468.3 [408.5, 536.9]	1.150 [0.967, 1.366]	1.247 [1.063, 1.463]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	6	744.76 [623.93, 889.01]	8	797.03 [683.74, 929.09]	8	623.31 [534.71, 726.59]	1.195 [0.985, 1.450]	1.279 [1.069, 1.530]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	6	757.07 [634.83, 902.84]	8	815.30 [699.99, 949.62]	8	629.97 [540.86, 733.75]	1.202 [0.991, 1.457]	1.294 [1.083, 1.547]

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; PK=pharmacokinetic(s).
出典：5.3.3.3-1 Table 11-4

表 2.7.6.5－9　エダラボン未変化体の ANOVA 解析結果

$AUC_{0\text{-last}}$

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.2550	0.1275	2.97	0.0754
Error	19	0.8156	0.0429	---	---
Corrected Total	21	1.0706	---	---	---

$AUC_{0\text{-}\infty}$

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.2792	0.1396	3.29	0.0595
Error	19	0.8069	0.0425	---	---
Corrected Total	21	1.0861	---	---	---

C_{max}

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.1987	0.0994	2.91	0.0789
Error	19	0.6485	0.0341	---	---
Corrected Total	21	0.8472	---	---	---

Abbreviation: ANOVA=analysis of variance; $AUC_{0\text{-last}}$=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.
出典：5.3.3.3-1 Table 11-5

2.7.6.5.2.4　安全性の結果

2.7.6.5.2.4.1　TEAE

安全性解析集団における TEAE の要約を表 2.7.6.5－10 に，TEAE を表 2.7.6.5－11 に示した．

軽度及び中等度腎機能障害者，並びに腎機能正常者を対象に，ラジカット静注剤（30 mg を 60 分かけて点滴静注投与）の安全性及び忍容性を検討した．

投与後に，6 名に 9 件の TEAE が報告された．中等度の TEAE が Group 1 の 1 名に 1 件認められたが，治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された．その他の TEAE はすべて軽度であった．

治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は Group 1 の 3 名に 5 件で報告された．このうち 1 名が headache 及び vomitting により投与中止に至った．

本試験で認められたすべての TEAE は回復又は軽快し，死亡を含む TESAE は報告されなかった．

表 2.7.6.5－10　TEAE の要約

	Total N=30 n (%)	Group 1 N=11 n (%)	Group 2 N=8 n (%)	Group 3 N=11 n (%)
Treatment emergent adverse events	6 (20.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
Related treatment emergent adverse events				
Reasonable possibility	3 (10.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
No reasonable possibility	3 (10.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (9.1)
Treatment emergent serious adverse events				
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non serious	6 (20.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
Leading to discontinuation due to AE	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviation: AE=treatment emergent adverse event.
Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
出典：5.3.3.3-1 Table 14.3.1

表 2.7.6.5－11　TEAE

MedDRA/J SOC PT	Total N=30 n (%)	Group 1 N=11 n (%)	Group 2 N=8 n (%)	Group 3 N=11 n (%)
Any System Organ Class	6 (20.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
Infections and infestations	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	2 (6.7)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	2 (6.7)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematuria	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	2 (6.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)
Aspartate aminotransferase increased	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Blood bilirubin increased	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
Group 1: Mild renal impairment, Group 2: Moderate renal impairment, Group 3: Normal renal function.
MedDRA/J Version 20.0
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
出典：5.3.3.3-1 Table14.3.2

2.7.6.5.2.4.2　身体検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG 及び臨床検査

臨床検査において，治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE が 1 件認められた．そのほかに臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった．

バイタルサイン及び 12 誘導 ECG に臨床的に問題となる異常が発現する傾向は認められなかった．

2.7.6.5.2.5　結論

ラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときの血漿中エダラボン未変化体

の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は，腎機能正常者と比較して，軽度腎機能障害者で 1.15 及び 1.20 倍，中等度腎機能障害者で 1.25 及び 1.29 倍であった．硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は，腎機能正常者と比較して，軽度腎機能障害者で 1.41 及び 1.50 倍，中等度腎機能障害者で 1.41 及び 1.97 倍であった．軽度から中等度の腎機能障害はエダラボンの PK に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた．

ラジカット静注剤の忍容性は良好であり，安全性に問題は認められなかった．

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）

添付資料：5.3.3.3－2　参考資料

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6－1 に示した．

表 2.7.6.6－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	MCI-186-E05
試験実施国，実施施設数	チェコ共和国，ハンガリー，スロバキア共和国，3 施設
試験実施期間	2018 年 11 月 6 日（最初の被験者の同意）～2019 年 3 月 25 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： 重度の肝機能障害を有する被験者にラジカット静注剤 30 mg/時を単回静脈内投与した後のラジカット静注剤の PK を，正常肝機能の被験者と比較して評価する． 副次目的： 重度の肝機能障害を有する被験者及び正常肝機能被験者を対象として，ラジカット静注剤の安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単回投与，非盲検
被験者数	［計画時］12 名 ［解析時］12 名
対象（主な選択基準）	全被験者：年齢が 18 歳以上 75 歳以下の成人 肝機能障害の被験者（全被験者に加えて）： • 肝実質性肝疾患による肝硬変と診断され，既往歴及び身体検査により確認され，肝超音波検査，コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI），及び/又は肝生検のうち少なくとも 1 つにより確認されている者．スクリーニング期間中に得られたチャイルド-ピュー（Child-Pugh）スコアが 10 以上 14 以下の者． • 慢性（>6 ヶ月）及びスクリーニングの少なくとも 14 日前の時点で疾患状態に臨床的に意義のある変化のない安定した肝機能障害であることが文書で記録されている者． • スクリーニング時，Day -1 及び投与前の身体検査，既往歴，12 誘導 ECG，バイタルサイン，及び臨床検査に基づく治験責任医師の意見として，治験参加可能な臨床状態とみなされた者．変形性関節疾患，コントロールされている糖尿病，高血圧又は脂質異常症など，安定した軽度の慢性合併症のある者は組み入れ可能とした．

表 2.7.6.6－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（主な選択基準）（続き）	健康被験者（全被験者に加えて）： • 肝機能が正常であることが基準範囲内の検査で確認された者，又は治験責任医師が臨床的に重要と判断しなかった軽微な逸脱が認められた者. • スクリーニング時，Day -1 及び投与前の身体検査，既往歴，12 誘導 ECG，バイタルサイン，及び臨床検査（生化学的検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査）に基づく治験責任医師により，健康状態良好であり臨床的に意義のある不調や疾病がないと判断された者.
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：ラジカット静注剤アンプル 30 mg/100 mL（Batch No.: C121） Day 1 に 100 mL（30 mg）を 60 分（±3 分）かけて点滴静注する.
試験期間	スクリーニング期間：Day -21～Day -2 投与期間：Day 1 評価期間：同意取得～治験終了時（Day 7）
評価項目	主要評価項目： (1)　PK PK パラメータ 血漿中エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$ 副次評価項目： PK パラメータ 血漿中エダラボン未変化体の $t_{1/2}$，t_{max}，λ_z，CL，V_{ss}，V_z，MRT，$AUCu_{0\text{-}\infty}$，CL_u 血漿中硫酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}$，t_{max} (2)　安全性 AE 及び SAE の発生率，身体検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG，臨床検査，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.6－2 に示した.
統計手法	PK データの解析： エダラボン未変化体の血漿中濃度は，時点及び群のそれぞれの記述統計により集計した．PK パラメータは，エダラボン未変化体及び硫酸抱合体について計算した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は，統計解析の前に対数変換した．ANOVA による推定最少二乗平均と被験者間変動を用いて，肝機能障害群及び正常肝機能群の間のエダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値の比率について 90%信頼区間を求めた. 安全性データの解析： 該当する場合は，連続変数を，観測回数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，及び最大値を使って記述的に集計した．カテゴリー変数は頻度数と百分率を使って集計した．治験薬投与後に発現又は増悪した TEAE は MedDRA Version 21.1 を使ってコード化し，SOC 及び PT により集計した.

表 2.7.6.6－2　検査，観察スケジュール

Study Period	Screening	Treatment Hospitalisation														Follow-up
Study Day	-21 to -2	-1	1											2	3	7 (+2)
Time point			Pre-dose	0[1]	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48	
Informed consent	X																		
Confinement		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
Outpatient	X																		X
Inclusion/exclusion criteria	X	X	X																
Demography & medical history	X																		
Physical examination	X	X	X[2]													X[2]		X	X[2]
Weight	X	X														X		X	X
Height	X																		
BMI	X	X																	
Vital signs	X	X	X													X		X	X
12-lead ECG	X	X	X													X		X	X
Urine drugs of abuse & breath alcohol test	X	X																	
Biochemistry, haematology, coagulation & urinalysis	X	X														X		X	X
C-SSRS		X														X			
Hepatic impairment assessment (Child-Pugh classification; Group 1 only)	X	X																	
eGFR	X	X														X		X	X
Hepatitis B & C and HIV	X																		
Pregnancy test in females	X	X																	X
Protein binding blood sampling		X																	
IMP administration				←	—	—	→												
PK sampling (blood)[3]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 2.7.6.6－2　検査，観察スケジュール（続き）

Study Period	Screening	Treatment Hospitalisation														Follow-up
Study Day	-21 to -2	-1	1											2	3	7 (+2)
Time point			Pre-dose	0[1]	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48	
AE and concomitant medications	←																		→

Abbreviations: AE=adverse event; BMI=body mass index; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; eGFR=estimated glomerular filtration rate; HIV=human immunodeficiency virus; IMP=Investigational Medicinal Product; PK=pharmacokinetic.

1. IMP administration starting time. IMP will be administered over 60 minutes. The permitted infusion time window is ±3 minutes
2. Abbreviated physical examination only
3. The time windows for PK sampling during the study are as follows. All times relate to the infusion start time:
   - pre-dose: -60 to -30 minutes
   - 0.25 and 0.5 hours post-dose: ±5 minutes
   - 1 hour post-dose (end of infusion): +3 minutes from end of infusion
   - 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 hours post-dose: ±5 minutes
   - 24, 36 and 48 hours post-dose: ±15 minutes

出典：5.3.3.3-2 Table 6

2.7.6.6.2　結果の要約

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳

計 12 名（正常肝機能被験者 6 名及び重度の肝機能障害を有する被験者 6 名）の被験者がラジカット静注剤の投与を受け, 試験を完了した. すべての被験者が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた.

2.7.6.6.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6－3 に示した．年齢，身長，体重及び BMI の平均値は両群間でほぼ同程度であった．Day -1 の平均 eGFR は，重度の肝機能障害を有する被験者と比較して，正常肝機能被験者で約 10 mL/min/1.73 m^2 低かった（正常肝機能被験者で 96.2 mL/min/1.73 m^2，重度の肝機能障害を有する被験者で 108 mL/min/1.73 m^2）．重度の被験者における Child-Pugh スコアの Day -1 の平均値は 9.7 であった．重度の肝機能障害を有する被験者では，飲酒歴のない被験者はいなかった.

表 2.7.6.6－3　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	MCI-186 30 mg / 100 mL Normal (N=6)	MCI-186 30 mg / 100 mL Severe (N=6)	MCI-186 Combined (N=12)
Sex				
Male	n (%)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
Female	n (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Age (years)	n	6	6	12
	Mean	53.0	62.2	57.6
	SD	8.0	7.9	9.0
	Median	53.0	62.5	56.0
	(Min, Max)	(45, 66)	(52, 72)	(45, 72)
18 - 65	n (%)	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
> 65	n (%)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
Height (cm)	n	6	6	12
	Mean	173.5	174.2	173.8
	SD	9.9	7.1	8.2
	Median	177.5	174.0	176.0
	(Min, Max)	(155, 182)	(165, 186)	(155, 186)
Weight (kg)	n	6	6	12
	Mean	88.05	84.10	86.08
	SD	13.23	18.45	15.45
	Median	91.25	78.70	83.25
	(Min, Max)	(71.3, 100.0)	(63.0, 107.0)	(63.0, 107.0)
BMI (kg/m^2)[1]	n	6	6	12
	Mean	29.33	27.69	28.51
	SD	4.34	5.66	4.88
	Median	30.44	27.02	28.78
	(Min, Max)	(22.5, 34.6)	(20.3, 36.7)	(20.3, 36.7)
Race				
White	n (%)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	n (%)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Unknown	n (%)	0	0	0
eGFR on Day -1	n	6	6	12
	Mean	96.212	107.828	102.020
	SD	19.200	58.798	42.140
	Median	96.225	83.065	95.780
	(Min, Max)	(66.37, 118.60)	(60.89, 199.46)	(60.89, 199.46)
Child-Pugh Score on Day -1[2]	n		6	
	Mean		9.7	
	SD		1.6	
	Median		9.5	
	(Min, Max)		(8, 12)	
Alcohol Consumption				
Never drank	n (%)	3 (50.0)	0	3 (25.0)
Former drinker	n (%)	0	2 (33.3)	2 (16.7)
Current drinker	n (%)	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)

Abbreviations: BMI=body mass index; eGFR=estimated glomerular filtration rate; Max=maximum;Min=minimum; n=number of observations; N=number of subjects; SD=standard deviation

1. BMI was recalculated at Screening using the formula weight (kg)/ $height^2$ (m^2).
2. Child-Pugh score only completed for subjects with severe hepatic impairment.

出典：5.3.3.3-2 Table 9

2.7.6.6.2.3　PK

ラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときのエダラボン未変化体及び硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.6－4 及び表 2.7.6.6－5 に，解析結果を表 2.7.6.6－6 及び表 2.7.6.6－7 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6－1 及び図 2.7.6.6－2 に示した．

エダラボン未変化体の血漿中濃度推移は正常肝機能被験者と重度の肝機能障害を有する被験者で同様の傾向を示したが，硫酸抱合体では，重度の肝機能障害を有する被験者は正常肝機能被験者と比較して低い傾向が認められた．

エダラボン未変化体及び硫酸抱合体の t_{max} の中央値は，正常肝機能被験者と重度の肝機能障害を有する被験者で同程度（約 1 時間）であり，投与後 0.25~1.48 時間の範囲であった．C_{max} 到達後，エダラボン未変化体及び硫酸抱合体は 3 相性の消失を示した．エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} の幾何 LS 平均値は，重度の肝機能障害を有する被験者が正常肝機能被験者群よりも約 19%～21%高かった．硫酸抱合体については，重度の肝機能障害を有する被験者では，正常肝機能被験者と比較して，C_{max} の幾何 LS 平均は同じであり，$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} はそれぞれ約 58%及び 48%高かった．この差は臨床的に意義のある差ではないと判断した．エダラボン未変化体の $t_{1/2}$ の平均値は，重度の肝機能障害を有する被験者（3.88 時間）では，正常肝機能被験者（9.51 時間）より短かった．対照的に，硫酸抱合体の $t_{1/2}$ 平均値は，肝機能障害が重度の被験者（40.16 時間）では，正常肝機能被験者（8.41 時間）よりかなり長かった．エダラボン未変化体及び硫酸抱合体のいずれも，重度の肝機能障害を有する被験者と正常肝機能被験者の C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} の比の 90% CI は，事前に規定した同等性の範囲（0.80~1.25）内には含まれなかった．

エダラボン未変化体及び硫酸抱合体の血漿たん白結合率に，肝機能障害による影響は認められなかった．

表 2.7.6.6－4　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ

Parameter (unit)	Statistics	Subject Group	
		Normal (N=6)	Severe (N=6)
C_{max} (ng/mL)	n	6	6
	Mean	280.3	347.6
	SD	101.0	146.8
	CV%	36.0	42.2
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	n	6	6
	Mean	394.65	473.90
	SD	160.01	163.28
	CV%	40.5	34.5
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	n	6	6
	Mean	416.34	496.98
	SD	164.96	183.81
	CV%	39.6	37.0
$t_{½}$ (h)	n	6	6
	Mean	9.51	3.88
	SD	6.62	1.12
	CV%	69.6	28.8
t_{max} (h)	n	6	6
	Median	1.02	1.02
	(Min, Max)	(1.00, 1.03)	(0.25, 1.05)
λ_z (/h)	n	6	6
	Mean	0.15	0.19
	SD	0.14	0.06
	CV%	97.6	30.4
CL (L/h)	n	6	6
	Mean	78.72	66.82
	SD	20.51	21.49
	CV%	26.1	32.2
V_{ss} (L)	n	6	6
	Mean	449.79	133.86
	SD	438.26	71.05
	CV%	97.4	53.1
V_z (L)	n	6	6
	Mean	1064.88	359.85
	SD	888.10	130.06
	CV%	83.4	36.1
MRT (h)	n	6	6
	Mean	5.51	2.27
	SD	4.60	1.87
	CV%	83.4	82.4
$AUCu_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	n	6	6
	Mean	45.33	65.41
	SD	13.97	28.71
	CV%	30.8	43.9
CLu (L/h)	n	6	6
	Mean	702.10	529.83
	SD	159.63	200.93
	CV%	22.7	37.9

Abbreviation: $AUC_{0\text{-last}}$=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; CL=total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; MRT=mean residence time; 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; V_{ss}=mean volume at steady state; V_z=volume of distribution during terminal phase; λ_z=terminal elimination rate constant.
出典：5.3.3.3-2 Table 10

表 2.7.6.6－5　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Parameter (unit)	Statistics	Subject Group	
		Normal (N=6)	Severe (N=6)
C_{max} (ng/mL)	n	6	6
	Mean	1492	1467
	SD	423.2	371.8
	CV%	28.4	25.3
$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	n	6	6
	Mean	4356.24	6827.80
	SD	1542.98	3698.00
	CV%	35.4	54.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	n	6	6
	Mean	4413.58	7267.50
	SD	1623.68	3571.35
	CV%	36.8	49.1
$t_{½}$ (h)	n	6	6
	Mean	8.41	40.16
	SD	7.55	72.37
	CV%	89.8	180.2
t_{max} (h)	n	6	6
	Median	1.02	1.03
	(Min, Max)	(1.00, 1.03)	(1.02, 1.48)

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; 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：5.3.3.3-2 Table 11

表 2.7.6.6－6　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータの解析結果

Parameter (unit)	Geometric LS Means		Ratio	90% CI for Ratio	
	Test treatment	Reference treatment	(Test treatment/ Reference treatment)	Lower	Upper
	MCI-186 30 mg / 100 mL Severe (N=6)	MCI-186 30 mg / 100 mL Normal (N=6)			
C_{max} (ng/mL)	322.9	268.5	1.203	0.819	1.766
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	471.26	395.86	1.190	0.835	1.696
$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	451.81	374.33	1.207	0.851	1.712

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; LSMean=least squares mean; PK=pharmacokinetic(s).
Note: Estimates are from a mixed model fitted with log PK parameter as the response variable and treatment as a fixed effect.
出典：5.3.3.3-2 Table 12

表 2.7.6.6－7　血漿中硫酸抱合体の PK パラメータの解析結果

Parameter (unit)	Geometric LS Means		Ratio	90% CI for Ratio	
	Test treatment	Reference treatment	(Test treatment/ Reference treatment)	Lower	Upper
	MCI-186 30 mg / 100 mL Severe (N=6)	MCI-186 30 mg / 100 mL Normal (N=6)			
C_{max} (ng/mL)	1429	1446	0.988	0.752	1.298
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	6600.40	4186.97	1.576	1.017	2.443
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	6131.90	4144.44	1.480	0.950	2.304

Abbreviation: 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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; LSMean=least squares mean; PK=pharmacokinetic(s).
Note: Estimates are from a mixed model fitted with log PK parameter as the response variable and treatment as a fixed effect.
出典：5.3.3.3-2 Table 13

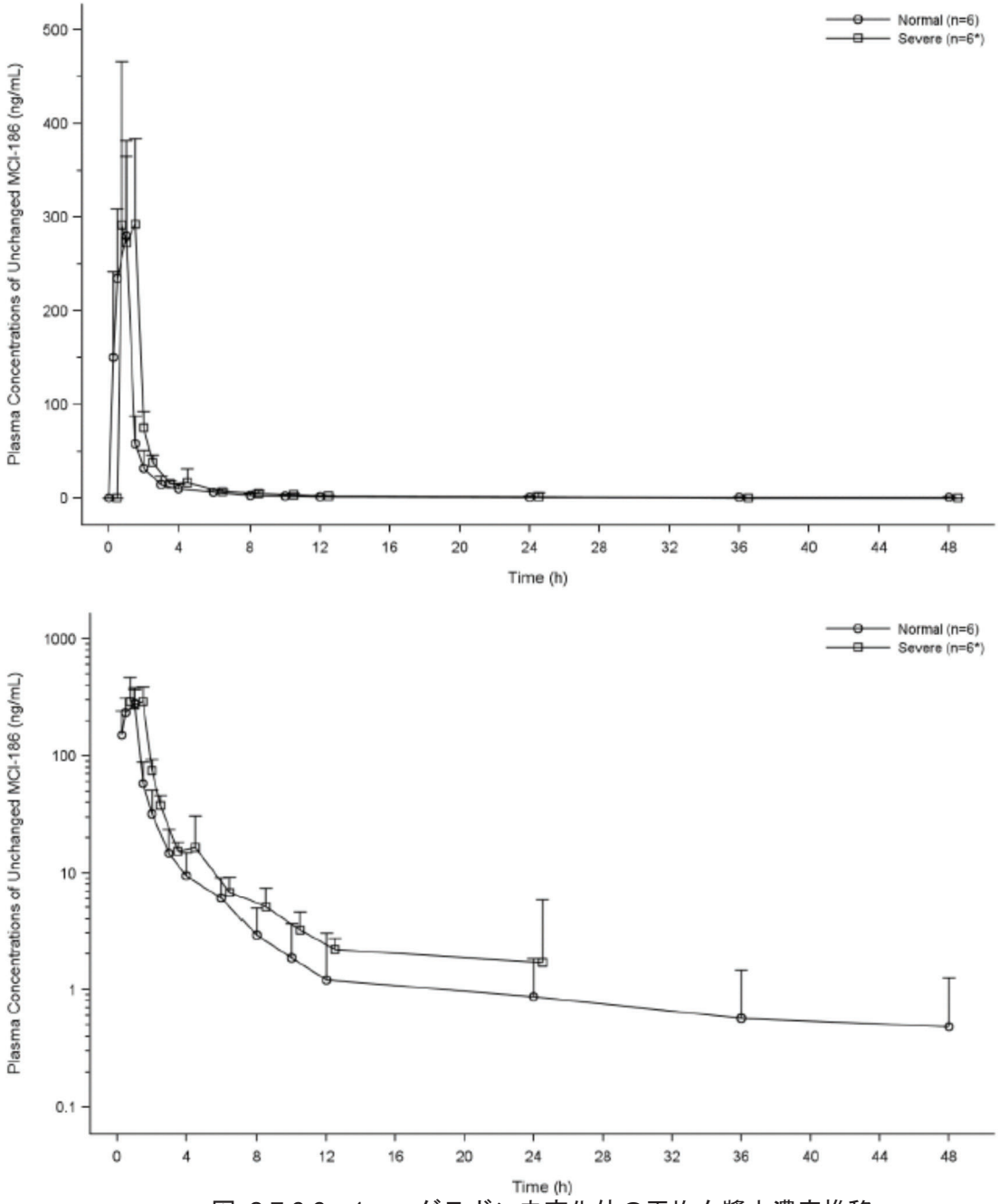


図 2.7.6.6－1　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移
{線形プロット（上）及び対数線形プロット（下）}

Abbreviations: h=hour; SD=standard deviation
*N = 5 at pre-dose
出典：5.3.3.3-2 Figure 1

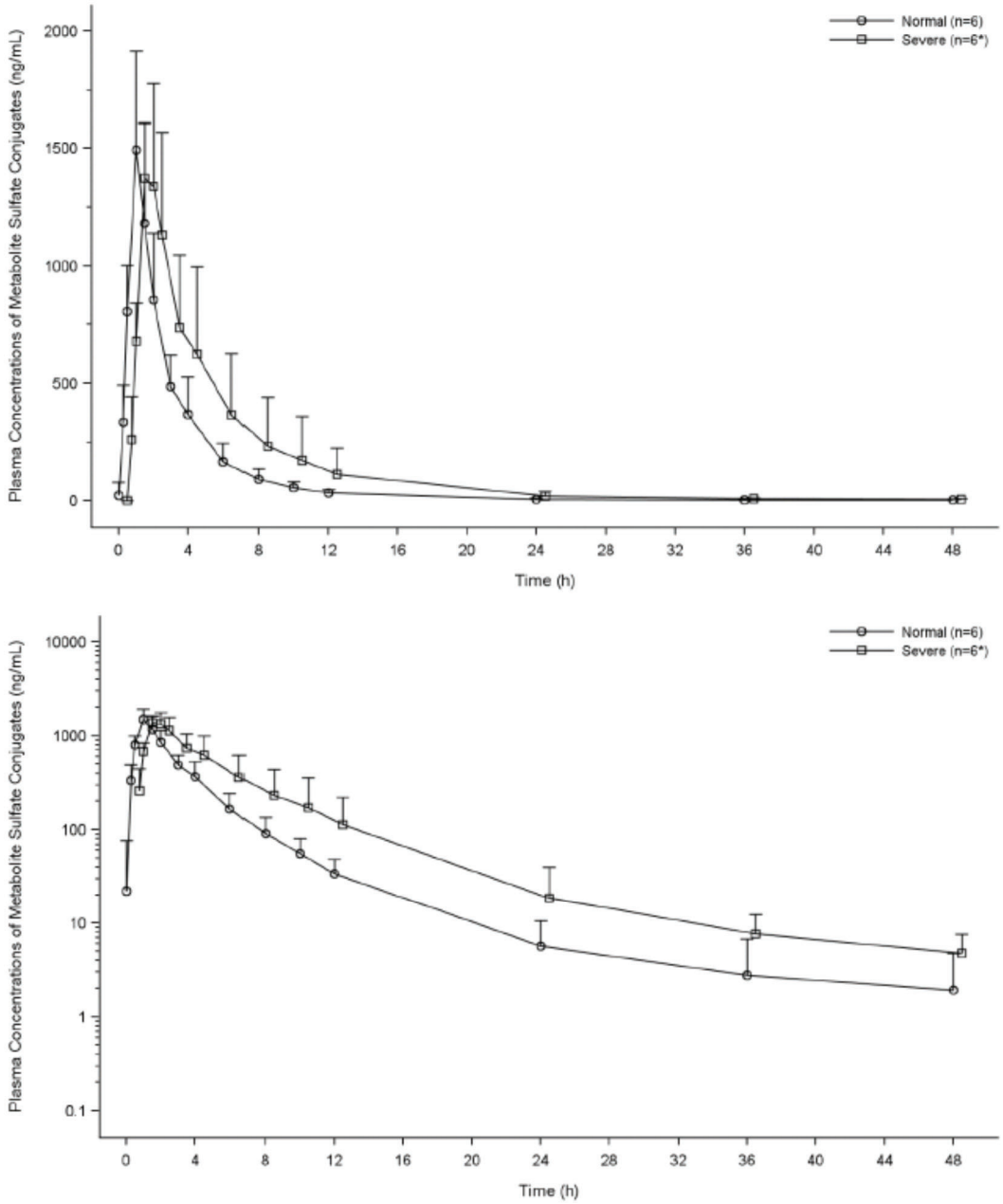


図 2.7.6.6－2　血漿中硫酸抱合体の平均血漿中濃度推移
{線形プロット（上）及び対数線形プロット（下)}

Abbreviations: h=hour; SD=standard deviation
*N = 5 at pre-dose
出典：5.3.3.3-2 Figure 2

2.7.6.6.2.4　安全性の結果

2.7.6.6.2.4.1　AE

安全性解析対象集団における AE の要約を表 2.7.6.6－8 に，AE を表 2.7.6.6－9 に示した．

正常肝機能被験者 1 名（16.7%）に中等度の洞性徐脈の AE が報告された．治験責任医師により治験薬との因果関係について合理的な可能性があると判断された．死亡を含む重篤又は中止に至った AE は報告されなかった．

表 2.7.6.6－8　AE の要約

	MCI-186 30 mg / 100 mL Normal (N=6) n (%) e	MCI-186 30 mg / 100 mL Severe (N=6) n (%) e	MCI-186 Combined (N=12) n (%) e
Subjects with at least one AE	1 (16.7) 1	0	1 (8.3) 1
Subjects with at least one SAE	0	0	0
Subjects with at least one TEAE	1 (16.7) 1	0	1 (8.3) 1
Subjects with at least one TESAE	0	0	0
Subjects with at least one adverse drug reaction	1 (16.7) 1	0	1 (8.3) 1
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0	0	0
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of study drug	0	0	0
Subjects with at least one TESAE leading to discontinuation of study drug	0	0	0
Subjects with at least one adverse drug reaction leading to discontinuation of study drug	0	0	0
Subjects with at least one serious adverse drug reaction leading to discontinuation of study drug	0	0	0

Abbreviation: AE=adverse event; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
N: number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with relevant adverse events; Percentage is based on N; e = number of relevant
出典：5.3.3.3-2 Table 14.3.1.1

表 2.7.6.6－9　AE

System Organ Class Preferred Term	MCI-186 30 mg / 100 mL Normal (N=6) n (%) e	MCI-186 30 mg / 100 mL Severe (N=6) n (%) e	MCI-186 Combined (N=12) n (%) e
Any System Organ Class	1 (16.7) 1	0	1 (8.3) 1
Cardiac disorders	1 (16.7) 1	0	1 (8.3) 1
Sinus bradycardia	1 (16.7) 1	0	1 (8.3) 1

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
MedDRA/J Version 21.1
N: number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with relevant adverse events; Percentage is based on N; e = number of relevant adverse events
An adverse event is considered treatment emergent if it occurs or worsens on or after study drug administration.
A subject who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
A subject who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
出典：5.3.3.3-2 Table14.3.1.2

2.7.6.6.2.4.2　身体検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG，臨床検査及び C-SSRS

身体検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG 及び臨床検査値に臨床的に問題となる異常が発現する傾向は認められなかった．自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者はいなかった．

2.7.6.6.2.5　結論

ラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときの重度の肝機能障害を有する被験者と正常肝機能被験者における血漿中エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.203（0.819，1.766），1.207（0.851，1.712）及び 1.190（0.835，1.696）であった．

エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何 LS 平均値は，重度の肝機能障害を有する被験者が正常肝機能被験者群よりも約 19%～21%高かった．硫酸抱合体については，重度の肝障害障害を有する被験者では，正常肝機能被験者と比較して，C_{max} の幾何 LS 平均は同じであり，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ約 58%及び 48%高かった．この差は臨床的に意義のある差ではないと判断した．エダラボン未変化体の $t_{1/2}$ の平均値は，重度の肝機能障害を有する被験者（3.88 時間）では，正常肝機能被験者（9.51 時間）より短かった．対照的に，硫酸抱合体の $t_{1/2}$ 平均値は，重度の肝機能障害を有する被験者（40.16 時間）では，正常肝機能被験者（8.41 時間）より，かなり長かった．エダラボン未変化体及び硫酸抱合体の血漿たん白結合率に，肝機能障害による影響は認められなかった．

ラジカット静注剤の忍容性は良好であり，安全性に問題は認められなかった．

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）

添付資料：5.3.3.3－3　参考資料

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7－1 に示した．

表 2.7.6.7－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	MCI-186-J23
試験実施国，実施施設数	日本，2 施設
試験実施期間	2016 年 11 月 16 日（最初の被験者の同意）～2018 年 7 月 24 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： 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における MCI-186 の 30 mg/時での単回点滴静注後の PK を比較評価する． 副次目的： 軽度又は中等度肝機能障害の被験者及び正常肝機能の被験者における MCI-186 の安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単回投与，非盲検
被験者数	［計画時］24 名 ［解析時］22 名
対象（主な選択基準）	全被験者：年齢が 20 歳以上 75 歳以下の成人 肝機能障害の被験者（全被験者に加えて）： • スクリーニング期間中及び Day -1 に得られた Child-Pugh スコアが軽度肝機能障害の被験者で 5 又は 6，中等度肝機能障害の被験者で 7 以上 9 以下の者．肝実質性疾患による肝機能障害の診断が，既往歴，身体検査，及び肝超音波検査， CT 又は MRI，又は肝生検によって確認及び文書で記録されている者． • 慢性（>6 ヶ月）及びスクリーニングの少なくとも 30 日前の時点で疾患状態に臨床的に意義のある変化のない安定した肝機能障害であることが文書で記録されている者． • スクリーニング時，Day -1 及び投与前の身体検査，既往歴，12 誘導 ECG，バイタルサイン，及び臨床検査に基づく治験責任医師の意見として，治験参加可能な臨床状態とみなされた者．変形性関節疾患，コントロールされている糖尿病，高血圧又は脂質異常症など，安定した軽度の慢性合併症のある者は組み入れることができる．

表 2.7.6.7－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（主な選択基準）（続き）	健康被験者（全被験者に加えて）： • 肝機能が正常な者 • スクリーニング時，Day -1 及び投与前の身体検査，既往歴，12 誘導 ECG，バイタルサイン，及び臨床検査に基づく治験責任医師により，健康状態良好であり臨床的に意義のある不調や疾病がないと判断された者.
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：ラジカット静注剤アンプル（Batch No.: 160035） 1 管（30 mg のラジカット静注剤）を 100 mL の生理食塩水で希釈し，60 分かけて点滴静注する.
試験期間	スクリーニング期間：Day -21～Day -2 投与期間：Day 1 評価期間：同意取得～治験終了時（Day 7）
評価項目	主要評価項目： (1)　PK PK パラメータ 血漿中エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$ 副次評価項目： PK パラメータ 血漿中エダラボン未変化体の $t_{1/2}$，t_{max}，λ_z，CL，V_{ss}，V_z，MRT，$AUCu_{0\text{-}\infty}$，CL_u 血漿中硫酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}$，t_{max} (2)　安全性 TEAE 及び TESAE の発生率，身体検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG，臨床検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.7－2 に示した.
統計手法	PK データの解析： エダラボン未変化体の血漿中濃度は，時点及び群のそれぞれの記述統計により集計した．PK パラメータは，エダラボン未変化体及び硫酸抱合体について計算した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は，統計解析の前に対数変換した．ANOVA による推定最少二乗平均と被験者間変動を用いて，肝機能障害群及び正常肝機能群の間のエダラボン未変化体のの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値の比率について 90%信頼区間を求めた. 安全性データの解析： 該当する場合は，連続変数を，観測回数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，及び最大値を使って記述的に集計した．カテゴリー変数は頻度数と百分率を使って集計した．治験薬投与後に発現又は増悪した TEAE は MedDRA Version 20.0 を使ってコード化し，SOC 及び PT により集計した.

表 2.7.6.7－2　検査，観察スケジュール

Study Period	**Screening**	**Treatment Hospitalization**																**Follow -up**
Study Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**													**2**		**3**	**7 (+2)**
Time point			Pre-dose	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48	
Informed consent	X																		
Confinement		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
Outpatient	X																		X
Inclusion/exclusion criteria	X	X	X																
Demography & medical history	X																		
Physical examination	X	X	X													X		X	X
Weight	X	X														X		X	X
Height	X																		
BMI	X	X																	
Vital signs	X	X	X													X		X	X
12-lead ECG	X	X	X													X		X	X
Urine drugs of abuse & breath alcohol test	X	X																	
Hematology, biochemistry, coagulation & urinalysis	X	X														X		X	X
eGFR	X	X														X		X	X
Hepatitis B &C and HIV	X																		
Pregnancy test in female	X	X																	X
Protein binding blood sampling		X																	
IMP administration				←	—	—	→												
PK sampling (blood)			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
AE and concomitant medications	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

Abbreviation: AE=adverse event; BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; eGFR=estimated glomerular filtration rate; HIV=human immunodeficiency virus; IMP=investigational medicinal product; PK=pharmacokinetic(s).

出典：5.3.3.3-3 Table 9-4

2.7.6.7.2　結果の要約

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7－3 に示した．

計 22 名｛軽度の肝機能障害を有する被験者（Group 1）8 名，中等度の肝機能障害を有する被験者（Group 2）6 名及び肝機能が正常な被験者（Group 3）8 名｝がラジカット静注剤の投与を受けた．22 名すべての被験者が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.7－3　被験者の内訳

	Group 1 N=8	Group 2 N=6	Group 3 N=8
Subjects treated	8	6	8
Subjects completed	8	6	8
Subjects withdrawn	0	0	0

Group 1: Mild hepatic impairment, Group 2: Moderate hepatic impairment, Group 3: Normal hepatic function.
出典：5.3.3.3-3 Table 10-1

2.7.6.7.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7－4 に示した．

人口統計学的特性に大きな群間差は認められなかった．Day -1 の Child-Pugh スコア（平均値±SD）は，Group 1 及び 2 でそれぞれ 5.1±0.4 及び 7.7±0.8 であった．

表 2.7.6.7－4　人口統計学的特性

Variable	Category	Statistics	Total N=22	Group 1 N=8	Group 2 N=6	Group 3 N=8
Sex	Male	n (%)	17 (77.3)	6 (75.0)	5 (83.3)	6 (75.0)
	Female	n (%)	5 (22.7)	2 (25.0)	1 (16.7)	2 (25.0)
Age (years)		n	22	8	6	8
		Mean	62.1	59.6	66.2	61.6
		SD	8.0	11.9	5.3	2.7
		Median	61.0	58.5	68.5	61.0
		(Min, Max)	(40, 75)	(40, 75)	(59, 72)	(58, 66)
Height (cm)		n	22	8	6	8
		Mean	164.86	164.50	164.90	165.19
		SD	8.69	10.43	9.87	6.92
		Median	166.50	167.30	168.15	166.00
		(Min, Max)	(145.8, 175.3)	(145.8, 175.0)	(147.7, 175.3)	(156.4, 174.2)
Weight (kg)	Day -1	n	22	8	6	8
		Mean	65.86	64.79	66.93	66.13
		SD	9.36	15.29	5.52	2.17
		Median	67.30	68.30	69.30	66.55
		(Min, Max)	(46.4, 80.0)	(46.4, 80.0)	(58.4, 72.4)	(62.3, 69.1)
BMI	Day -1*	n	22	8	6	8
		Mean	24.19	23.67	24.69	24.34
		SD	2.71	3.71	2.15	2.09
		Median	24.37	23.85	24.72	23.77
		(Min, Max)	(19.1, 28.4)	(19.1, 28.3)	(22.2, 28.4)	(22.1, 26.9)

Abbreviations: BMI=body mass index; SD=standard deviation
Group 1: Mild hepatic impairment, Group 2: Moderate hepatic impairment, Group 3: Normal hepatic function.
BMI = Weight [kg] / (Height [m])^2
*: Calculated by Height at Screening.
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.

表 2.7.6.7－4　人口統計学的特性（続き）

Variable		Category	Statistics	Total N=22	Group 1 N=8	Group 2 N=6	Group 3 N=8
eGFR (mL/min/1.73m2)	Day -1		n	22	8	6	8
			Mean	86.5	84.5	90.2	85.6
			SD	15.4	16.4	21.8	9.3
			Median	85.5	82.5	83.0	85.5
			(Min, Max)	(68, 119)	(68, 111)	(68, 119)	(68, 96)
Child-Pugh Score*	Day -1		n	14	8	6	-
			Mean	6.2	5.1	7.7	-
			SD	1.4	0.4	0.8	-
			Median	5.5	5.0	7.5	-
			(Min, Max)	(5, 9)	(5, 6)	(7, 9)	-
Smoking Habits		Yes	n (%)	8 (36.4)	3 (37.5)	4 (66.7)	1 (12.5)
		No	n (%)	14 (63.6)	5 (62.5)	2 (33.3)	7 (87.5)
Alcohol Consumption Habits		Yes	n (%)	12 (54.5)	5 (62.5)	4 (66.7)	3 (37.5)
		No	n (%)	10 (45.5)	3 (37.5)	2 (33.3)	5 (62.5)
Medical History		Yes	n (%)	7 (31.8)	3 (37.5)	4 (66.7)	0 (0.0)
		No	n (%)	15 (68.2)	5 (62.5)	2 (33.3)	8 (100.0)
Complications		Yes	n (%)	16 (72.7)	8 (100.0)	6 (100.0)	2 (25.0)
		No	n (%)	6 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (75.0)

Abbreviations: eGFR=estimated glomerular filtration rate: SD=standard deviation
Group 1: Mild hepatic impairment, Group 2: Moderate hepatic impairment, Group 3: Normal hepatic function.
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
*:Excluding Group 3
出典：5.3.3.3-3 Table 14.1.2

2.7.6.7.2.3　PK

2.7.6.7.2.3.1　エダラボン未変化体

ラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注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 2.7.6.7－5 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.7－1 に示した．

各群の平均 t_{max} は約 1 時間であった．Group 1 及び 2 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は、Gourp 3 よりもわずかに高かった．

表 2.7.6.7－5　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ

Group	Hepatic function	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 (N=8)	Mild impairment	Mean	1.00	538.1	716.86	727.55	3.14
		SD	0.00	182.3	258.30	262.04	0.58
		CV%	0.0	33.9	36.0	36.0	18.3
2 (N=6)	Moderate impairment	Mean	1.01	533.4	739.28	751.52	4.37
		SD	0.02	88.57	146.89	148.34	1.90
		CV%	2.0	16.6	19.9	19.7	43.4
3 (N=8)	Normal	Mean	1.00	429.0	644.10	654.28	4.70
		SD	0.01	44.36	108.60	107.18	6.92
		CV%	0.7	10.3	16.9	16.4	147.0

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; 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：5.3.3.3-3 Table 11-2

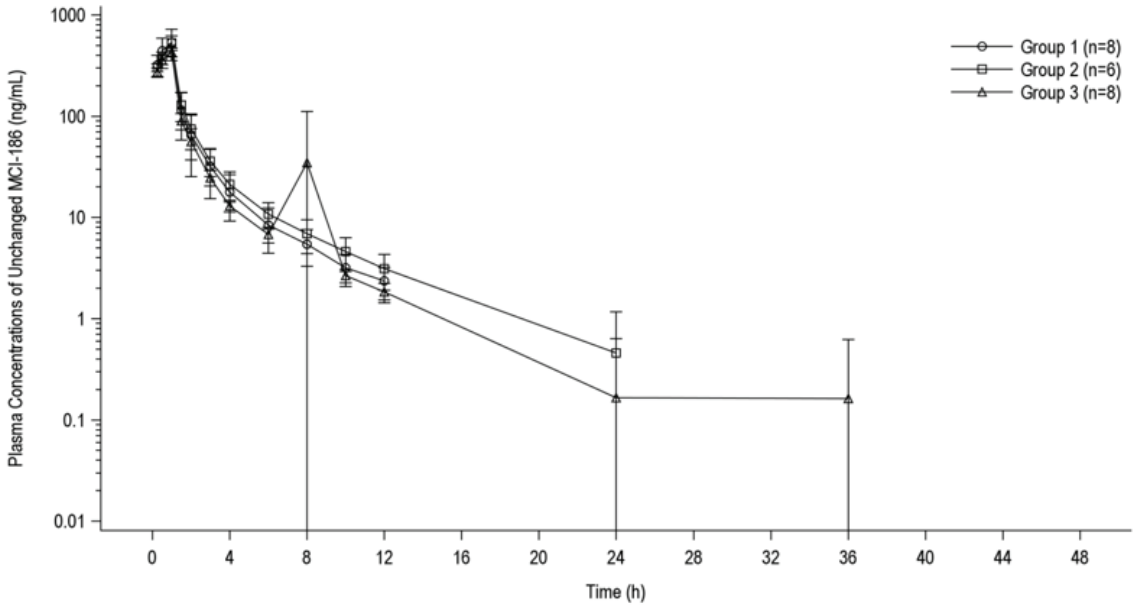


図 2.7.6.7－1　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean ± SD

Group 1: Mild hepatic impairment, Group 2: Moderate hepatic impairment, Group 3: Normal hepatic function.

Predose plasma concentration was plotted as Time=0.

n: Number of subjects within each time point.

出典：5.3.3.3-3 Figure 11-1

Group 3 の 2 名において投与開始後 8 時間の濃度測定値に異常値が認められた．副次的評価として，このデータを除外した解析を行い，エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.7－6 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.7－2 に示した．$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$ の平均値は濃度異常値を含めた場合と同程度であった．

表 2.7.6.7－6　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ（Group 3 の異常値を除く）

Group	Hepatic function	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 (N=8)	Mild impairment	Mean	1.00	538.1	716.86	727.55	3.14
		SD	0.00	182.3	258.30	262.04	0.58
		CV%	0.0	33.9	36.0	36.0	18.3
2 (N=6)	Moderate impairment	Mean	1.01	533.4	739.28	751.52	4.37
		SD	0.02	88.57	146.89	148.34	1.90
		CV%	2.0	16.6	19.9	19.7	43.4
3 (N=8)*	Normal	Mean	1.00	429.0	582.89	594.96	5.41
		SD	0.01	44.36	58.33	63.58	6.58
		CV%	0.7	10.3	10.0	10.7	121.6

Abbreviation: $AUC_{0\text{-last}}$=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; 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.*: n=6 at 8h [Abnormal concentration data of 8h in two subjects (ID: J230212 and J230215) were excluded from PK analysis.]
出典：5.3.3.3-3 Table 11-3

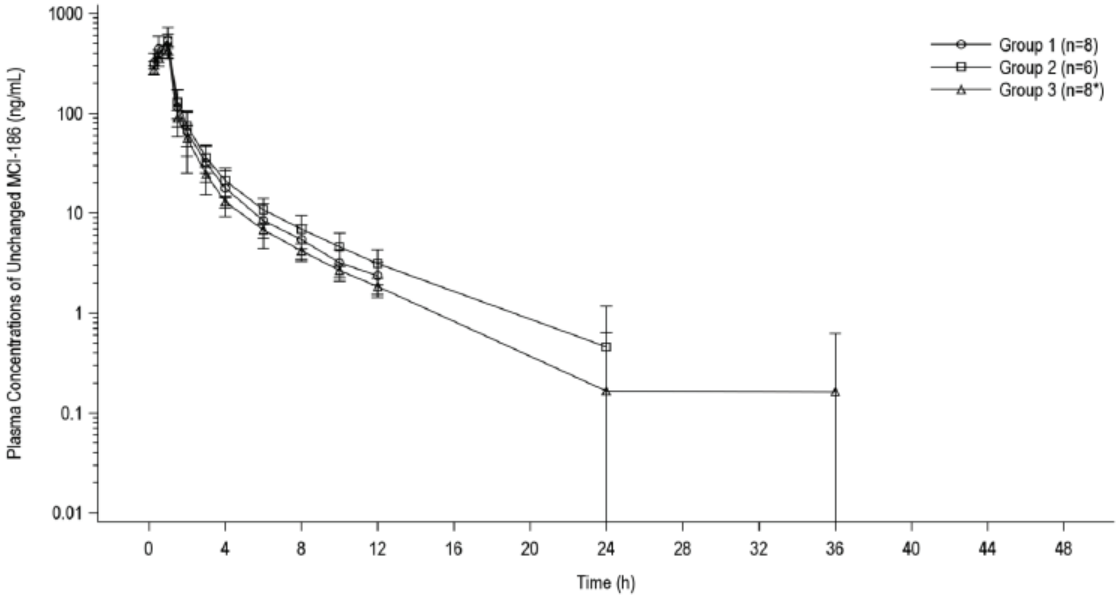


図 2.7.6.7－2　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）（Group 3 の異常値を除く）

Mean ± SD
Group 1: Mild hepatic impairment, Group 2: Moderate hepatic impairment, Group 3: Normal hepatic function.
Predose plasma concentration was plotted as Time=0.
n: Number of subjects within each time point.
*: n=6 at 8h [Abnormal concentration data of 8h in two subjects (ID: J230212 and J230215) were excluded from PK analysis.]
出典：5.3.3.3-3 Figure 11-2

2.7.6.7.2.3.2　硫酸抱合体

ラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときの硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.7－7 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.7－3 に示した．

各群の平均 t_{max} は約 1 時間であった．Group 1 の平均 C_{max} は Group 2 及び 3 よりわずかに高かった．Group 1 及び 2 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，Group 3 よりわずかに高かった．

表 2.7.6.7－7　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Group	Hepatic function	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 (N=8)	Mild impairment	Mean	1.00	2283	8122.32	8156.10	8.57
		SD	0.00	574.2	2707.76	2691.53	5.94
		CV%	0.0	25.2	33.3	33.0	69.4
2 (N=6)	Moderate impairment	Mean	1.25	1872	8227.38	8280.49	10.98
		SD	0.27	401.7	2282.34	2267.25	5.85
		CV%	21.9	21.5	27.7	27.4	53.3
3 (N=8)	Normal	Mean	1.00	1956	6312.88	6370.99	12.09
		SD	0.01	442.8	1835.02	1838.52	6.90
		CV%	0.7	22.6	29.1	28.9	57.1

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; 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：5.3.3.3-3 Table 11-4

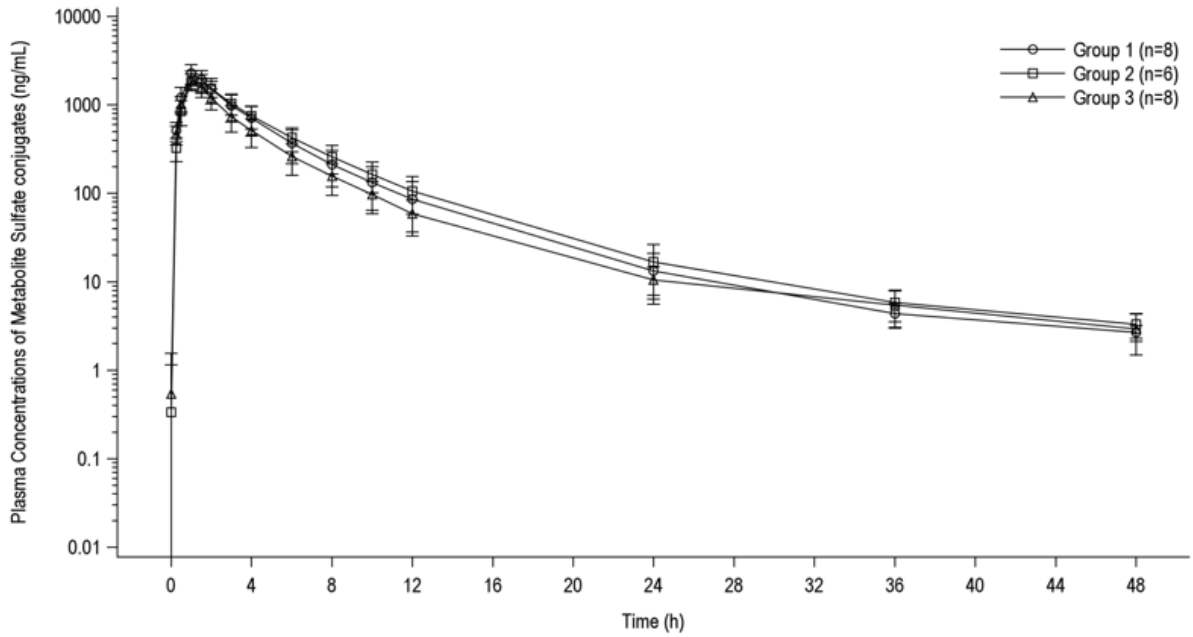


図 2.7.6.7－3　硫酸抱合体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean ± SD

Group 1: Mild hepatic impairment, Group 2: Moderate hepatic impairment, Group 3: Normal hepatic function.

Predose plasma concentration was plotted as Time=0.

n: Number of subjects within each time point.

出典：5.3.3.3-3 Figure 11-3

2.7.6.7.2.3.3　軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者におけるエダラボン未変化体の PK の比較

Group 1 又は Group 2 と Group 3 にラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときのエダラボン未変化体の血漿中 PK を比較した結果（Group 3 の異常値を含む）を表 2.7.6.7－8 に，ANOVA の解析結果を表 2.7.6.7－9 に示した．

C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（Group 1／Group 3）及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.203（0.992，1.458），1.067（0.860，1.323）及び 1.065（0.860，1.320）であった．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（Group 2／Group 3）及びその 90% 信頼区間は，それぞれ 1.235（1.003，1.521），1.142（0.905，1.440）及び 1.142（0.906，1.440）であった．

ANOVA の結果から各パラメータに関して 3 群間に統計学的有意差はなかった（$p>0.05$）．

エダラボン未変化体の $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUCu_{0\text{-}\infty}$，及び C_{max} は、Child-Pugh スコア，Child-Pugh 分類，ビリルビン及びプロトロンビン時間の増加に伴いわずかに増加する傾向を示し，アルブミンの増加に伴いわずかに減少する傾向を示した．

表 2.7.6.7－8　Group 1 又は Group 2 と Group 3 における
エダラボン未変化体の PK の統計学的比較

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 1/Group 3	Group 2/Group 3
PK parameter	N	Geometric LSmeans [95%CI]	N	Geometric LSmeans [95%CI]	N	Geometric LSmeans [95%CI]	Ratio of Geometric LSmeans [90%CI]	Ratio of Geometric LSmeans [90%CI]
C_{max} (ng/mL)	8	513.5 [435.5, 605.4]	6	527.4 [436.1, 637.9]	8	427.0 [362.1, 503.4]	1.203 [0.992, 1.458]	1.235 [1.003, 1.521]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	8	679.80 [565.51, 817.20]	6	727.65 [588.32, 899.98]	8	637.29 [530.15, 766.10]	1.067 [0.860, 1.323]	1.142 [0.905, 1.440]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	8	689.94 [574.22, 828.97]	6	739.82 [598.49, 914.51]	8	647.64 [539.02, 778.16]	1.065 [0.860, 1.320]	1.142 [0.906, 1.440]

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; PK=pharmacokinetic(s).
出典：5.3.3.3-3 Table 11-5

表 2.7.6.7－9　エダラボン未変化体の ANOVA 解析結果

$AUC_{0\text{-last}}$

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.0606	0.0303	0.49	0.6205
Error	19	1.1757	0.0619	---	---
Corrected Total	21	1.2363	---	---	---

$AUC_{0\text{-}\infty}$

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.0609	0.0305	0.49	0.6174
Error	19	1.1694	0.0615	---	---
Corrected Total	21	1.2303	---	---	---

C_{max}

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.1979	0.0989	2.00	0.1632
Error	19	0.9411	0.0495	---	---
Corrected Total	21	1.1390	---	---	---

Abbreviation: ANOVA=analysis of variance; $AUC_{0\text{-last}}$=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.
出典：5.3.3.3-3 Table 11-6

Group 1 又は Group 2 と Group 3 にラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときの血漿中エダラボン未変化体の PK を比較した結果（Group 3 の異常値を除く）を表 2.7.6.7－10 に，ANOVA の解析結果を表 2.7.6.7－11 に示した．

C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（Group 1／Group 3）及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.203（0.992，1.458），1.172（0.952，1.442）及び 1.166（0.946，1.436）であった．C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（Group 2／Group 3）及びその 90% 信頼区間は，それぞれ 1.235（1.003，1.521），1.254（1.002，1.570）及び 1.250（0.998，1.566）であった．

ANOVA の結果から各パラメータに関して 3 群間に統計学的有意差はなかった（$p>0.05$）．

エダラボン未変化体の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUCu_{0\text{-}\infty}$，及び C_{max} は、Child-Pugh スコア，Child-Pugh 分類，ビリルビン及びプロトロンビン時間の増加に伴いわずかに増加する傾向を示し，アルブミンの増加に伴いわずかに減少する傾向を示した．

表 2.7.6.7－10　Group 1 又は Group 2 と Group 3 におけるエダラボン未変化体の PK の統計学的比較（Group 3 の異常値を除く）

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 1/Group 3	Group 2/Group 3
PK parameter	N	Geometric LSmeans [95%CI]	N	Geometric LSmeans [95%CI]	N	Geometric LSmeans [95%CI]	Ratio of Geometric LSmeans [90%CI]	Ratio of Geometric LSmeans [90%CI]
C_{max} (ng/mL)	8	513.5 [435.5, 605.4]	6	527.4 [436.1, 637.9]	8	427.0 [362.1, 503.4]	1.203 [0.992, 1.458]	1.235 [1.003, 1.521]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	8	679.80 [569.09, 812.06]	6	727.65 [592.62, 893.45]	8	580.15 [485.67, 693.03]	1.172 [0.952, 1.442]	1.254 [1.002, 1.570]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	8	689.94 [577.22, 824.66]	6	739.82 [602.11, 909.03]	8	591.84 [495.15, 707.41]	1.166 [0.946, 1.436]	1.250 [0.998, 1.566]

Abbreviation: $AUC_{0\text{-last}}$=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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; PK=pharmacokinetic(s).
出典：5.3.3.3-3 Table 11-7

表 2.7.6.7－11　エダラボン未変化体の ANOVA 解析結果（Group 3 の異常値を除く）

$AUC_{0\text{-last}}$

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.1951	0.0976	1.69	0.2110
Error	19	1.0965	0.0577	---	---
Corrected Total	21	1.2917	---	---	---

$AUC_{0\text{-}\infty}$

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.1877	0.0939	1.62	0.2249
Error	19	1.1040	0.0581	---	---
Corrected Total	21	1.2917	---	---	---

C_{max}

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.1979	0.0989	2.00	0.1632
Error	19	0.9411	0.0495	---	---
Corrected Total	21	1.1390	---	---	---

Abbreviation: ANOVA=analysis of variance; $AUC_{0\text{-last}}$=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.
出典：5.3.3.1-2 Table 11-8

2.7.6.7.2.3.4　軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者における硫酸抱合体の PK の比較

Group 1 又は Group 2 と Group 3 にラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときの血漿中硫酸抱合体の PK を比較した結果を表 2.7.6.7－12 に，ANOVA の解析結果を表 2.7.6.7－13 に示した．

C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（Group 1／Group 3）及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.157（0.947，1.415），1.262（0.965，1.652）及び 1.257（0.963，1.641）であった．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（Group 2／Group 3）及びその 90% 信頼区間は，それぞれ 0.959（0.772，1.191）、1.311（0.980，1.753）及び 1.308（0.981，1.744）であった．

ANOVA の結果から各パラメータに関して 3 群間に統計学的有意差はなかった（$p > 0.05$）．

硫酸抱合体の $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUCu_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} は，Child-Pugh スコア，Child-Pugh 分類，アルブミン，ビリルビン，プロトロンビン時間及び eGFR の増加に伴い変動する傾向は認められなかった．

表 2.7.6.7－12　Group 1 又は Group 2 と Group 3 における硫酸抱合体の PK の統計学的比較

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 1/Group 3	Group 2/Group 3
PK parameter	N	Geometric LSmeans [95%CI]	N	Geometric LSmeans [95%CI]	N	Geometric LSmeans [95%CI]	Ratio of Geometric LSmeans [90%CI]	Ratio of Geometric LSmeans [90%CI]
C_{max} (ng/mL)	8	2217 [1867, 2633]	6	1838 [1507, 2241]	8	1916 [1613, 2275]	1.157 [0.947, 1.415]	0.959 [0.772, 1.191]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	8	7689.77 [6107.73, 9681.58]	6	7985.96 [6120.95, 10419.23]	8	6091.11 [4837.97, 7668.84]	1.262 [0.965, 1.652]	1.311 [0.980, 1.753]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	8	7731.57 [6156.36, 9709.82]	6	8043.92 [6183.26, 10464.48]	8	6150.21 [4897.18, 7723.84]	1.257 [0.963, 1.641]	1.308 [0.981, 1.744]

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}last}$=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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; PK=pharmacokinetic(s).
出典：5.3.3.3-3 Table 11-9

表 2.7.6.7－13　硫酸抱合体の ANOVA 解析結果

$AUC_{0\text{-last}}$

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.3212	0.1606	1.66	0.2170
Error	19	1.8408	0.0969	---	---
Corrected Total	21	2.1620	---	---	---

$AUC_{0\text{-}\infty}$

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.3130	0.1565	1.65	0.2182
Error	19	1.8009	0.0948	---	---
Corrected Total	21	2.1139	---	---	---

C_{max}

Source	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value
Group	2	0.1427	0.0714	1.32	0.2893
Error	19	1.0235	0.0539	---	---
Corrected Total	21	1.1662	---	---	---

Abbreviation: ANOVA=analysis of variance; $AUC_{0\text{-last}}$=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.
出典：5.3.3.3-3 Table 11-10

2.7.6.7.2.4　安全性の結果

2.7.6.7.2.4.1　TEAE

安全性解析集団における TEAE の要約を表 2.7.6.7－14 に，TEAE を表 2.7.6.7－15 に示した．

軽度及び中等度の肝機能障害を有する男女の被験者，並びに肝機能が正常な被験者 22 名を対象に，ラジカット静注剤（30 mg を単回静脈内投与）の安全性及び忍容性を検討した．

Group 2 の 1 名に 1 件の TEAE が報告され，治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された．TEAE は軽度で回復した．治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された TEAE はなかった．死亡を含む重篤又は中止に至った TEAE は報告されなかった．

表 2.7.6.7－14　TEAE の要約

	Total N=22 n (%)	Group 1 N=8 n (%)	Group 2 N=6 n (%)	Group 3 N=8 n (%)
Treatment emergent adverse events	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Related treatment emergent adverse events				
Reasonable possibility	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No reasonable possibility	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Treatment emergent serious adverse events				
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non serious	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Leading to discontinuation due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviation: AE=adverse event.
Group 1: Mild hepatic impairment, Group 2: Moderate hepatic impairment, Group 3: Normal hepatic function.
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
出典：5.3.3.3-3 Table 14.3.1

表 2.7.6.7－15　TEAE

MedDRA/J SOC PT	Total N=22 n (%)	Group 1 N=8 n (%)	Group 2 N=6 n (%)	Group 3 N=8 n (%)
Any System Organ Class	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Chest pain	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
Group 1: Mild hepatic impairment, Group 2: Moderate hepatic impairment, Group 3: Normal hepatic function.
MedDRA/J Version 20.0
N: Number of subjects in Safety analysis set.
n: Number of subjects within each category.
出典：5.3.3.3-3 Table14.3.2

2.7.6.7.2.4.2　身体検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG 及び臨床検査

身体検査，バイタルサイン及び 12 誘導 ECG に臨床的に問題となる異常が発現する傾向は認められなかった．臨床検査値について，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

2.7.6.7.2.5　結論

ラジカット静注剤 30 mg を 60 分かけて点滴静注投与したときのエダラボン未変化体の血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（Group 3 の異常濃度値を含む）の LS 幾何平均値は，軽度肝機能障害者では肝機能正常者の 1.203 及び 1.065 倍，中等度肝機能障害者では肝機能正常者の 1.235 及び 1.142 倍であった．硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値は，軽度肝機能障害者では肝機能正常者の 1.157 及び 1.257 倍，中等度肝機能障害者では肝機能正常者の 0.959 及び 1.308 倍であった．軽度から中等度の肝機能障害はエダラボンの PK に対して臨床的に重要な影響はないと考えられた．ラジカット静注剤の忍容性は良好であり，安全性に問題は認められなかった．

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）

添付資料：5.3.3.4－1　評価資料

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8－1 に示した．

表 2.7.6.8－1　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）
試験番号	MT-1186-J02
試験実施国，実施施設数	日本，1 施設
試験実施期間	2018 年 10 月 18 日（最初の被験者の同意）～2019 年 1 月 8 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	コホート 1：薬物相互作用試験 主目的：健康成人男性被験者を対象に，MT-1186 内用懸濁液（経口投与）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際の薬物相互作用，安全性及び忍容性について検討する． 副次目的：MT-1186 内用懸濁液の経口投与時における PK，安全性及び忍容性について検討する． コホート 2：用法の予備検討試験 主目的：健康成人男性被験者を対象に，MT-1186 内用懸濁液の経口投与時における食事による PK への影響を検討する． 副次目的：MT-1186 内用懸濁液の経口投与時における PK，安全性及び忍容性について検討する．併せて人種の違いによる PK への影響を確認する．
試験デザイン	コホート 1：非盲検，上乗せ（被相互作用薬単回投与，相互作用薬反復投与）試験 コホート 2：単回投与，非盲検，クロスオーバー試験
被験者数	［計画時］84 名（コホート 1：66 名，コホート 2：18 名） ［解析時］84 名（コホート 1：66 名，コホート 2：18 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志願者
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（Batch No.: 18P020） 市販されているロスバスタチン（クレストール®錠），シルデナフィル（バイアグラ®錠），及びフロセミド（ラシックス®錠）を実施医療機関で購入し，使用した．

表 2.7.6.8－1　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>
コホート 1：
グループ 1
<table>
<tr><td></td><td>第 I 期
（Day 1）</td><td>第 II 期
（Day 4）</td><td>第 III 期
（Day 6～13）</td></tr>
<tr><td>被相互作用薬</td><td>ロスバスタチン
10 mg 単回投与</td><td>シルデナフィル
50 mg 単回投与</td><td>ロスバスタチン 10 mg 単回投与（Day 9）
シルデナフィル 50 mg 単回投与（Day 12）</td></tr>
<tr><td>相互作用薬</td><td>－</td><td>－</td><td>MT-1186 内用懸濁液 120 mg
8 日間反復投与（Day 6～13）</td></tr>
</table>
グループ 2
<table>
<tr><td></td><td>第 I 期（Day 1）</td><td>第 II 期（Day 3～7）</td></tr>
<tr><td>被相互作用薬</td><td>フロセミド 40 mg 単回投与</td><td>フロセミド 40 mg 単回投与（Day 6）</td></tr>
<tr><td>相互作用薬</td><td>－</td><td>MT-1186 内用懸濁液 120 mg
5 日間反復投与（Day 3～7）</td></tr>
</table>
コホート 2
<table>
<tr><td>グループ</td><td>第 I 期（Day 1）</td><td>第 II 期（Day 4）</td><td>第 III 期（Day 7）</td></tr>
<tr><td>3</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
投与後の朝食摂取なし
(日本人 3 名，白人 3 名)</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
投与 1 時間後に食事摂取開始
(日本人 3 名)</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
食事終了 4 時間後に投与
(日本人 3 名)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
食事終了 4 時間後に投与
(日本人 3 名)</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
投与後の朝食摂取なし
(日本人 3 名，白人 3 名)</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
投与 1 時間後に食事摂取開始
(日本人 3 名)</td></tr>
<tr><td>5</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
投与 1 時間後に食事摂取開始
(日本人 3 名)</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
食事終了 4 時間後に投与
(日本人 3 名)</td><td>MT-1186 内用懸濁液
100 mg 単回投与
投与後の朝食摂取なし
(日本人 3 名，白人 3 名)</td></tr>
</table>
</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：コホート 1，グループ 1：Day 1，Day 4，Day 6～13，
グループ 2：Day 1，Day 3～7，コホート 2：Day 1，Day 4，Day 7
評価期間：コホート 1，グループ 1：Day 1～Day 20（20 日間），
グループ 2：Day 1～Day 14（14 日間），コホート 2：Day 1～Day 14
（14 日間）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1)　PK
血漿中エダラボン未変化体．硫酸抱合体（コホート 1：グループ 2 及びコホート 2），グルクロン酸抱合体（コホート 1：グループ 2 及びコホート 2）
ロスバスタチン未変化体（グループ 1），シルデナフィル未変化体（グループ 1），フロセミド未変化体（グループ 2）
PK パラメータ
コホート 1
MT-1186 内用懸濁液単独及び被相互作用薬併用後のエダラボン未変化体，硫酸抱合体（グループ 2），グルクロン酸抱合体（グループ 2），$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-24hr}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT*，CL/F*，V_z/F*，V_{ss}/F*（*：エダラボン未変化体のみ）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	被相互作用薬単独及び MT-1186 内用懸濁液併用後のロスバスタチン未変化体（グループ 1），シルデナフィル未変化体（グループ 1），フロセミド未変化体（グループ 2），$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT，CL/F，V_z/F，V_{ss}/F (2) 安全性 AE 及び ADR，12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査，感覚検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.8－2 に示した．
統計手法	すべての解析変数について，数値データは記述統計量（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．カテゴリカルデータ及び順序データについては各カテゴリーの頻度及び割合を算出した．第 I 期，第 II 期及び第 III 期（コホート 1：グループ 1 及びコホート 2 のみ）についてそれぞれ算出した． (1)　PK 血漿中エダラボン未変化体，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体及び各被相互作用薬（コホート 1 のみ）の濃度について，各時期・各投与後時刻の記述統計量をコホート，グループ，投与条件別に算出した．また，エダラボン未変化体，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体及び各被相互作用薬の PK パラメータについて，記述統計量をコホート，グループ，投与条件ごとに算出した． エダラボン投与による被相互作用薬の PK への影響を評価するために，対数変換した被相互作用薬の $AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} について以下のとおり解析した．投与条件を固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いた解析をグループごとに実施した．被相互作用薬のエダラボン併用時と単独投与時の PK の比較については，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比の LS 平均値と 90%信頼区間を算出した．医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインに従い，この 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲に収まった場合に，エダラボン投与による被相互作用薬の PK への影響がないと判断した． また，エダラボンの経口投与時における食事による PK への影響を評価するために，対数変換したエダラボンの $AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} について以下のとおり解析した．投与条件，期間，グループを固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いた解析を実施し，食事終了 4 時間後に投与又は投与 1 時間後に食事摂取開始のいずれかの条件下 対 投与後の朝食摂取なしの条件下の $AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比の LS 平均値と 90%信頼区間を算出した．この 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲に収まった場合に，エダラボンの経口投与時における食事による PK への影響がないと判断した． (2)　安全性 1) AE 及び ADR AE は MedDRA（Version 21.0）に従いコード化し，コホート別に AE 及び ADR が発現した被験者数及び発現割合を算出した．

表 2.7.6.8－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	2) バイタルサイン及び臨床検査 バイタルサイン｛血圧（収縮期血圧・拡張期血圧），脈拍数，体温｝及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，尿検査）の値について，各時点別及び食事条件別にベースラインからの変化量に関する記述統計量をコホート，グループ，投与条件ごとに算出した．尿検査の値はコホート，グループ，投与条件ごとにシフトテーブルを作成した． 3) 12 誘導 ECG 12 誘導 ECG について，コホート，グループ，投与条件ごとに各時点の値の記述統計量を算出した． 4) 感覚検査 振動覚(左右)の検査結果について，グループ，投与条件ごとに各時点の値の記述統計量を算出した．しびれ感，ふらつきの検査結果はグループ，投与条件ごとにシフトテーブルで提示した．

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール

Cohort 1：Group 1

Day (time window)		Day of obtaining informed consent	Screening	Hospitalization																												
					Period I															Period II												
			Day -30 to -2	-1	1											2		3	4													5	
Time			Visit	Admission	8	8:30	9	10	11	12	13:30	14	16	19	20	0	8	8	8	8:15	8:30	9	9:30	10	11	12	13:30	14	16	19	20	8	20
Time (h) after dosing: edaravone																																
Time (h) after dosing: rosuvastatin					0	0.5	1	2	3	4	5.5	6	8	11	12	16	24	48														
Time (h) after dosing: sildenafil																			0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5.5	6	8	11	12	24	36
Screening			Δ																													
Written informed consent		X																														
Subject characteristics			Δ																													
Eligibility assessment			Δ	Δ	Δ																											
Dosing of edaravone																																
Dosing of rosuvastatin					X																											
Dosing of sildenafil																			X													
Meal on the days of dosing											X			X													X			X		
Height, weight, BMI[a)]			Δ	Δ																												
Physical examination			Δ	Δ	Δ		X			X					X		Δ	Δ	Δ			X				X					X	Δ	X
Vital signs			Δ	Δ	Δ		X			X					X		Δ	Δ	Δ			X				X					X	Δ	X
12-lead ECG			Δ	Δ	Δ		X			X					X		Δ	Δ	Δ			X				X					X	Δ	X
Laboratory tests			Δ	Δ														Δ														Δ	
Sensory tests																																	
Adverse events					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Concomitant medications																																	
PK	Blood sampling for edaravone																																
	Blood sampling for rosuvastatin				Δ	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X															
	Blood sampling for sildenafil																		Δ	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	Δ	

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

Δ: These assessments were performed before dosing of edaravone, rosuvastatin, or sildenafil, in the fasting state.

a) 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.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Day (time window)	Hospitalization Period III																																			
	6													7					8					9													
Time	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	12	13:30	14	16	19	20	8	10	14	19	20	8	10	14	19	20	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	11	12	13:30	14	16	19	20
Time (h) after dosing: edaravone	0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	5.5	6	8	11	12	0	2	6	11	12	0	2	6	11	12	0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5.5	6	8	11	12
Time (h) after dosing: rosuvastatin																								0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5.5	6	8	11	12
Time (h) after dosing: sildenafil	48																																				
Screening																																				
Written informed consent																																				
Subject characteristics																																				
Eligibility assessment																																				
Dosing of edaravone	X													X					X					X												
Dosing of rosuvastatin																								X												
Dosing of sildenafil																																				
Meal on the days of dosing									X			X			X	X	X			X	X	X										X			X	
Height, weight, BMI[a)]																																				
Physical examination	△				X			X					X	△				X	△				X	△				X				X				X
Vital signs	△				X			X					X	△				X	△				X	△				X				X				X
12-lead ECG	△				X			X					X	△				X	△				X	△				X				X				X
Laboratory tests																			△																	
Sensory tests	△																																			
Adverse events	←																																			
Concomitant medications																																				
PK Blood sampling for edaravone	△	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	△					△					△	X	X	X	X	X	X		X		X	X		X
PK Blood sampling for rosuvastatin																								△			X	X		X	X	X		X	X		X
PK Blood sampling for sildenafil	△																																			

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

△: These assessments were performed before dosing of edaravone, rosuvastatin, or sildenafil, in the fasting state.

a) 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.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Day (time window)		Hospitalization Period III																														End-of-study assessment[b]
		10						11					12														13					14	15	20 (±2)
Time		0	8	10	14	19	20	8	10	14	19	20	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	11	12	13:30	14	16	19	20	8	10	14	19	20	8	8	
Time (h) after dosing: edaravone		16	0	2	6	11	12	0	2	6	11	12	0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5.5	6	8	11	12	0	2	6	11	12	24	48	
Time (h) after dosing: rosuvastatin		16	24	26	30	35	36	48																										Visit
Time (h) after dosing: sildenafil													0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5.5	6	8	11	12	24	26	30	35	36	48		
Screening																																		
Written informed consent																																		
Subject characteristics																																		
Eligibility assessment																																		
Dosing of edaravone			X					X					X														X							
Dosing of rosuvastatin																																		
Dosing of sildenafil													X																					
Meal on the days of dosing				X	X	X			X	X	X											X			X			X	X	X				
Height, weight, BMI[a]																																		Δ
Physical examination			Δ				X	Δ				X	Δ				X				X					X	Δ				X	Δ	Δ	Δ
Vital signs			Δ				X	Δ				X	Δ				X				X					X	Δ				X	Δ	Δ	Δ
12-lead ECG			Δ				X	Δ				X	Δ				X				X					X	Δ				X	Δ	Δ	Δ
Laboratory tests								Δ																								Δ		Δ
Sensory tests																																Δ		
Adverse events		←																																→
Concomitant medications																																		→
PK	Blood sampling for edaravone		Δ					Δ					Δ	X	X	X	X	X	X		X		X	X		X	Δ					Δ		
	Blood sampling for rosuvastatin	X	Δ					Δ																										
	Blood sampling for sildenafil												Δ		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	Δ					Δ		

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

Δ : These assessments were performed before dosing of edaravone, rosuvastatin, or sildenafil, in the fasting state.

a)　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.At the time of withdrawal, assessment was performed for the same items as those of the end-of-study assessment.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Cohort 1：Group 2

Day (time window)	Informed consent Day of obtaining informed consent	Screening	Hospitalization Period I														Hospitalization Period II																							
		Day -30 to -2	-1	1												2		3													4					5				
Time		Visit	Admission	8	8:30	9	9:30	10	11	12	13:30	14	16	19	20	8	20	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	12	13:30	14	16	19	20	8	10	14	19	20	8	10	14	19	20
Time (h) after dosing: edaravone																		0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	5.5	6	8	11	12	0	2	6	11	12	0	2	6	11	12
Time (h) after dosing: furosemide				0	0.5	1	1.5	2	3	4	5.5	6	8	11	12	24	36	48																						
Screening		Δ																																						
Written informed consent	X																																						
Subject characteristics		Δ																																					
Eligibility assessment		Δ	Δ	Δ																																			
Dosing of edaravone																		X												X					X				
Dosing of furosemide				X																																			
Meal on the days of dosing											X			X												X			X			X	X	X			X	X	X	
Height, weight, BMI[a)]		Δ	Δ																																				
Physical examination		Δ	Δ	Δ		X				X					X	Δ	X	Δ				X			X					X	Δ				X	Δ				X
Vital signs		Δ	Δ	Δ		X				X					X	Δ	X	Δ				X			X					X	Δ				X	Δ				X
12-lead ECG		Δ	Δ	Δ		X				X					X	Δ	X	Δ				X			X					X	Δ				X	Δ				X
Laboratory tests		Δ	Δ													Δ																				Δ				
Sensory tests																		Δ																							
Adverse events				←																																				
Concomitant medications																																								
PK Blood sampling for edaravone																		Δ	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	Δ					Δ				
PK Blood sampling for furosemide				Δ	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X		Δ																							

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

Δ : These assessments were performed before dosing of edaravone or furosemide, in the fasting state.

a)　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.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Day (time window)	Hospitalization Period II																			End-of-study assessment[b]
	6													7					8	9	14 (±2)
Time	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	11	12	13:30	14	16	19	20	8	10	14	19	20	8	8	Visit
Time (h) after dosing: edaravone	0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5.5	6	8	11	12	0	2	6	11	12	24	48	
Time (h) after dosing: furosemide	0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5.5	6	8	11	12	24	2	6	11	36	48		
Screening																						
Written informed consent																						
Subject characteristics																						
Eligibility assessment																						
Dosing of edaravone	X														X							
Dosing of furosemide	X																					
Meal on the days of dosing										X			X			X	X	X				
Height, weight, BMI[a]																						Δ
Physical examination	Δ				X				X					X	Δ				X	Δ	Δ	Δ
Vital signs	Δ				X				X					X	Δ				X	Δ	Δ	Δ
12-lead ECG	Δ				X				X					X	Δ				X	Δ	Δ	Δ
Laboratory tests																				Δ		Δ
Sensory tests																				Δ		
Adverse events	←																					→
Concomitant medications																						→
PK Blood sampling for edaravone	Δ	X	X	X	X	X	X		X		X	X		X	Δ					Δ		
PK Blood sampling for furosemide	Δ			X	X	X	X	X	X		X	X		X	Δ					Δ		

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

Δ : These assessments were performed before dosing of edaravone or furosemide, in the fasting state.

a)　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.

b)　At the time of withdrawal, assessment was performed for the same items as those of the end-of-study assessment.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Cohort 2：Group 3：第 I 期（投与後の朝食摂取なし），第 II 期（投与 1 時間後に食事摂取開始），第 III 期（食事終了 4 時間後に投与）

Day (time window)	Informed consent Day of obtaining informed consent	Screening	Hospitalization																	End-of-study assessment[d]
				Period I (No breakfast after dosing)																
		Day -30 to -2	-1	1														2		3	8 (±2)
Time		Visit	Admission	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	12	12:30	14	16	18	19	20	8	18	8	Visit[c]
Time (h) after dosing				0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	4.5	6	8	10	11	12	24	36	48	
Screening		Δ																			
Written informed consent	X																				
Subject characteristics		Δ																			
Eligibility assessment		Δ	Δ	Δ																	
Dosing of edaravone				Δ																	
Meal on the days of dosing[a]												X				X					
Height, weight, BMI[b]		Δ	Δ																		Δ
Physical examination		Δ	Δ	Δ				X			X						X	Δ		Δ	Δ
Vital signs		Δ	Δ	Δ				X			X						X	Δ		Δ	Δ
12-lead ECG		Δ	Δ	Δ				X			X						X	Δ		Δ	Δ
Laboratory tests		Δ	Δ																	Δ	Δ
Adverse events				←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Concomitant medications				—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
PK Blood sampling for edaravone				Δ	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	Δ	X	Δ	

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

Δ: These assessments were performed before dosing of edaravone or in the fasting state before breakfast.

○: Subjects took a high-fat diet over 15 minutes.

a) Subjects began taking a meal after completing the prespecified blood sampling for PK and tests.

b) 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.

c) The end-of-study assessment was performed only in Caucasian subjects.

d) At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Day (time window)	Informed consent Day of obtaining informed consent	Screening	Hospitalization																Hospitalization																		End-of-study assessment[c]
			Period II (Start a meal 1 hour after dosing)																Period III (Dosing 4 hours after completion of a meal)																		
		Day -30 to -2	4													5	6		7																8	9	14 (±2)
Time		Visit	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	12	13:30	14	16	18	19	20	8	18	8	6:45	11	11:05	11:15	11:30	12	12:30	13	15	17	19	20	21	23	11	23	8:30	11	Visit
Time (h) after dosing			0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	5.5	6	8	10	11	12	24	36	48	-4.25	0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	6	8	9	10	12	24	36	45.5	48	
Screening		Δ																																			
Written informed consent	X																																				
Subject characteristics		Δ																																			
Eligibility assessment		Δ																																			
Dosing of edaravone			X																		X																
Meal on the days of dosing[a]							O				X				X					O								X			X						
Height, weight, BMI[b]		Δ																																			Δ
Physical examination		Δ	Δ				X			X						X	Δ		Δ		Δ				X			X				X	X			X	Δ
Vital signs		Δ	Δ				X			X						X	Δ		Δ		Δ				X			X				X	X			X	Δ
12-lead ECG		Δ	Δ				X			X						X	Δ		Δ		Δ				X			X				X	X			X	Δ
Laboratory tests		Δ																	Δ																Δ		Δ
Adverse events			←																																		→
Concomitant medications																																					→
PK Blood sampling for edaravone			Δ	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	Δ	X	Δ		Δ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

Δ: These assessments were performed before dosing of edaravone or in the fasting state before breakfast.

○: Subjects took a high-fat diet over 15 minutes.

a) Subjects began taking a meal after completing the prespecified blood sampling for PK and tests.

b) 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.

c) At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Cohort 2：Group 4：第 I 期（食事終了 4 時間後に投与），第 II 期（投与後の朝食摂取なし），第 III 期（投与 1 時間後に食事摂取開始）

Day (time window)	Informed consent Day of obtaining informed consent	Screening	Hospitalization																		
				Period I (Dosing 4 hours after completion of a meal)																	
		Day -30 to -2	-1	1														2		3	
Time		Visit	Admission	6:45	11	11:05	11:15	11:30	12	12:30	13	15	17	19	20	21	23	11	23	8:30	11
Time (h) after dosing				-4.25	0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	6	8	9	10	12	24	36	45.5	48
Screening		Δ																			
Written informed consent	X																				
Subject characteristics		Δ																			
Eligibility assessment		Δ	Δ		Δ																
Dosing of edaravone					X																
Meal on the days of dosing[a)]				○								X			X						
Height, weight, BMI[b)]		Δ	Δ																		
Physical examination		Δ	Δ		Δ				X			X					X	X			X
Vital signs		Δ	Δ		Δ				X			X					X	X			X
12-lead ECG		Δ	Δ		Δ				X			X					X	X			X
Laboratory tests		Δ	Δ																	Δ	
Adverse events					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Concomitant medications				—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
PK Blood sampling for edaravone					Δ	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

Δ: These assessments were performed before dosing of edaravone or in the fasting state before breakfast.

○: Subjects took a high-fat diet over 15 minutes.

a) Subjects began taking a meal after completing the prespecified blood sampling for PK and tests.

b) 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.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Day (time window)	Screening	Hospitalization	Hospitalization															End-of-study assessment[d]	Hospitalization																		End-of-study assessment[d]
			Period II (No breakfast after dosing)																Period III (Start a meal 1 hour after dosing)																		
	Day -27 to 2	3	4													5	6	11 (±2)	7																8	9	14 (±2)
Time	Visit[c]	Admission[c]	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	12	12:30	14	16	18	19	20	8	18	8	Visit[c]	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	12	13:30	14	16	18	19	20	8	18	8	Visit
Time (h) after dosing			0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	4.5	6	8	10	11	12	24	36	48		0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	5.5	6	8	10	11	12	24	36	48	
Screening	△																																				
Written informed consent																																					
Subject characteristics	△																																				
Eligibility assessment	△	△	△[d]																																		
Dosing of edaravone			X																	X																
Meal on the days of dosing[a]											X				X									O				X				X				
Height, weight, BMI[b]	△	△																△																		△
Physical examination	△	△	△				X			X					X	△		△	△	△				X			X					X	△		△	△
Vital signs	△	△	△				X			X					X	△		△	△	△				X			X					X	△		△	△
12-lead ECG	△		△				X			X					X	△		△	△	△				X			X					X	△		△	△
Laboratory tests	△	△																△	△																	△	△
Adverse events			←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
Concomitant medications			―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→		―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
PK Blood sampling for edaravone			△	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	△	X	△	△	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	△	X	△	

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

△: These assessments were performed before dosing of edaravone or in the fasting state before breakfast.

○: Subjects took a high-fat diet over 15 minutes.

a) Subjects began taking a meal after completing the prespecified blood sampling for PK and tests.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.

b) These assessments were performed only in Caucasian subjects.

c) At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Cohort 2：Group 5：第 I 期（投与 1 時間後に食事摂取開始），第 II 期（食事終了 4 時間後に投与），第 III 期（投与後の朝食摂取なし）

| Day (time window) | Informed consent Day of obtaining informed consent | Screening | Hospitalization | Hospitalization | | |

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール（続き）

Day (time window)	Screening		Hospitalization																End-of-study assessment[d]
			Period III (No breakfast after dosing)																
	Day -24 to 5	6	7														8	9	14 (±2)
Time	Visit[c]	Admission[c]	8	8:05	8:15	8:30	9	9:30	10	12	12:30	14	16	18	19	20	8	18	8	Visit
Time (h) after dosing			0	0.083	0.25	0.5	1	1.5	2	4	4.5	6	8	10	11	12	24	36	48	
Screening	△																			
Written informed consent																				
Subject characteristics	△																			
Eligibility assessment	△	△	△[c]																	
Dosing of edaravone			X																	
Meal on the days of dosing[a]											X				X					
Height, weight, BMI[b]	△	△																		△
Physical examination	△	△	△				X			X						X	△		△	△
Vital signs	△	△	△				X			X						X	△		△	△
12-lead ECG	△	△	△				X			X						X	△		△	△
Laboratory tests	△	△																	△	△
Adverse events			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Concomitant medications		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
PK Blood sampling for edaravone			△	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	△	X	△	

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

△: These assessments were performed before dosing of edaravone or in the fasting state before breakfast.

○: Subjects took a high-fat diet over 15 minutes.

a) Subjects began taking a meal after completing the prespecified blood sampling for PK and tests.

b) 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.

c) These assessments were performed only in Caucasian subjects.

d) At the time of withdrawal, the same tests were performed as those of the end-of-study assessment.

出典：5.3.3.4-1 9.5.1.1

2.7.6.8.2　結果の要約

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8－3 に示した.

計 84 名の被験者が MT-1186 内用懸濁液又は被相互作用薬の投与を受け, 83 名が治験を完了した. コホート 1 : グループ 1 の 1 名がシルデナフィルの投与前に同意を撤回した（第 II 期）. そのため, グループ 1 では 32 名をロスバスタチン単独投与時, 31 名をその他の投与時の PK 解析に用いた. コホート 1 のグループ 2 の一部の血漿中濃度データ（3 名の各 1 検体のエダラボン未変化体, グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体のデータ）は, 血漿検体量が不十分により適切に測定されなかったため, PK 解析から除外された. すべての被験者が安全性解析対象集団に含まれた.

表 2.7.6.8－3　被験者の内訳

Cohort	1		2		
Group	1	2	3	4	5
Subjects treated	32	34	6 (3 Japanese, 3 Caucasian)	6 (3 Japanese, 3 Caucasian)	6 (3 Japanese, 3 Caucasian)
Subjects completed	31	34	6 (3 Japanese, 3 Caucasian)	6 (3 Japanese, 3 Caucasian)	6 (3 Japanese, 3 Caucasian)
Subjects withdrawn	1	0	0	0	0
Reasons for withdrawal:					
Withdrawal of consent	1	-	-	-	-

出典：5.3.3.4-1 Table 10-1

2.7.6.8.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.8－4 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 2.7.6.8－4　人口統計学的特性

		Cohort 1		Cohort 2				
		Group 1	Group 2	Group 3 (Japanese)	Group 4 (Japanese)	Group 5 (Japanese)	Japanese Combined	Caucasian Combined
	Statistics	(N=32)	(N=34)	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=9)	(N=9)
Sex								
Male	n(%)	32 (100)	34 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)	9 (100)
Age (years)	n	32	34	3	3	3	9	9
	Mean	32.6	31.0	35.0	31.3	30.7	32.3	33.9
	SD	6.2	7.3	11.8	9.9	9.0	9.1	8.5
	Median	34.0	31.0	38.0	36.0	30.0	36.0	31.0
	(Min, Max)	(23, 44)	(21, 44)	(22, 45)	(20, 38)	(22, 40)	(20, 45)	(20, 44)
Height (cm)	n	32	34	3	3	3	9	9
	Mean	172.68	171.71	171.23	173.33	170.07	171.54	177.33
	SD	5.41	5.80	3.25	1.16	4.10	3.04	6.33
	Median	172.60	172.80	171.40	173.90	171.70	172.00	178.40
	(Min, Max)	(159.3, 184.2)	(161.9, 184.5)	(167.9, 174.4)	(172.0, 174.1)	(165.4, 173.1)	(165.4, 174.4)	(165.5, 188.4)
Weight (kg)	n	32	34	3	3	3	9	9
	Mean	67.25	68.05	66.63	66.67	70.00	67.77	73.39
	SD	7.52	8.90	9.19	4.05	9.62	7.15	9.02
	Median	66.15	69.95	68.10	68.70	64.90	68.10	71.00
	(Min, Max)	(54.5, 87.3)	(53.1, 83.8)	(56.8, 75.0)	(62.0, 69.3)	(64.0, 81.1)	(56.8, 81.1)	(61.0, 90.5)
BMI (kg/m^2)	n	32	34	3	3	3	9	9
	Mean	22.53	23.08	22.83	22.20	24.20	23.08	23.38
	SD	2.05	2.81	3.96	1.51	3.08	2.77	3.00
	Median	22.20	23.10	23.20	22.70	23.70	23.20	22.30
	(Min, Max)	(19.1, 26.5)	(18.3, 28.3)	(18.7, 26.6)	(20.5, 23.4)	(21.4, 27.5)	(18.7, 27.5)	(19.2, 28.4)
Race								
Japanese	n(%)	32 (100)	34 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)	0
Caucasian	n(%)	0	0	0	0	0	0	9 (100)

Abbreviation: BMI=body mass index.

表 2.7.6.8－4　人口統計学的特性（続き）

		Cohort 1		Cohort 2				
	Statistics	Group 1 (N=32)	Group 2 (N=34)	Group 3 (Japanese) (N=3)	Group 4 (Japanese) (N=3)	Group 5 (Japanese) (N=3)	Japanese Combined (N=9)	Caucasian Combined (N=9)
Medical History								
Yes	n(%)	0	0	0	0	0	0	0
No	n(%)	32 (100)	34 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)	9 (100)
Complications								
Yes	n(%)	2 (6.3)	6 (17.6)	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)
No	n(%)	30 (93.8)	28 (82.4)	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)	8 (88.9)	8 (88.9)
Concomitant Medications								
Yes	n(%)	0	0	0	0	0	0	0
No	n(%)	32 (100)	34 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)	9 (100)
Allergic History (including drug allergies)								
Yes	n(%)	2 (6.3)	6 (17.6)	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)
No	n(%)	30 (93.8)	28 (82.4)	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)	8 (88.9)	8 (88.9)
Drinking status								
Yes	n(%)	10 (31.3)	13 (38.2)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	4 (44.4)	7 (77.8)
No	n(%)	22 (68.8)	21 (61.8)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	5 (55.6)	2 (22.2)
Smoking status								
Yes	n(%)	5 (15.6)	3 (8.8)	0	0	2 (66.7)	2 (22.2)	4 (44.4)
No	n(%)	27 (84.4)	31 (91.2)	3 (100)	3 (100)	1 (33.3)	7 (77.8)	5 (55.6)

出典：5.3.3.4-1 Table 14.1.2.1

2.7.6.8.2.3　PK

2.7.6.8.2.3.1　薬物相互作用試験（コホート 1）

(1) MT-1186 内用懸濁液投与によるロスバスタチンの PK への影響

ロスバスタチン 10 mg｛Breast cancer resistance protein（以下 BCRP とする）の基質｝単独経口投与及び MT-1186 内用懸濁液 120 mg 併用経口投与時のロスバスタチンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－1 に，PK パラメータを表 2.7.6.8－5 に，エダラボンによるロスバスタチンの PK への影響の解析結果を表 2.7.6.8－6 に示した．

ロスバスタチン単独投与と MT-1186 内用懸濁液併用投与時のロスバスタチンの濃度推移に大きな違いはなかった．ロスバスタチンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比は，それぞれ 0.9789，1.0461 及び 1.0237 であり，その 90%信頼区間はそれぞれ 0.9056～1.0581，0.9855～1.1105 及び 0.9684～1.0822 であった．各基質のパラメータの比の 90%信頼区間は，事前に規定した同等性の閾値（0.80～1.25）の範囲内であったことから，エダラボンは各基質の PK に影響しないと判断した．

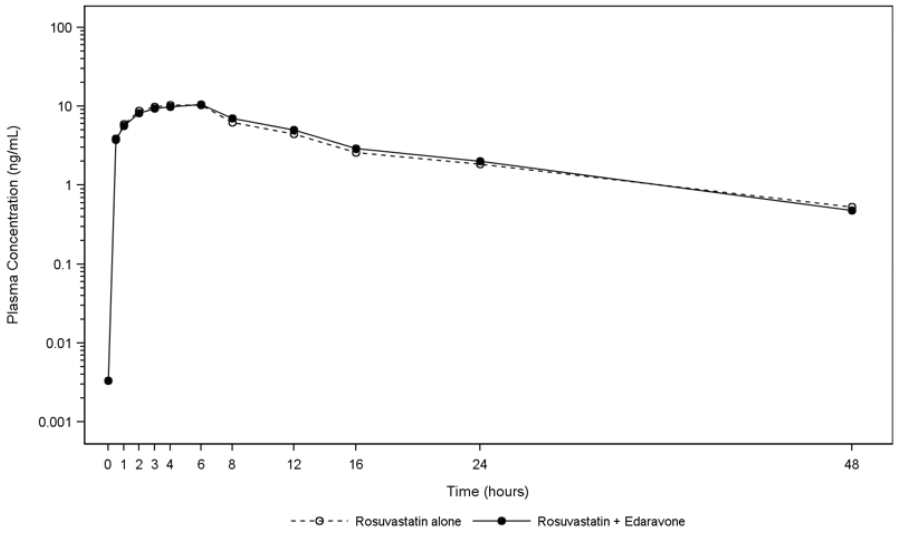


図 2.7.6.8－1　ロスバスタチンの平均血漿中濃度推移（コホート 1：グループ 1）

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-1

表 2.7.6.8－5　ロスバスタチンの血漿中 PK パラメータ（コホート 1：グループ 1）

Treatment	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Rosuvastatin alone	32	Mean	4.63	11.33	149.39	160.67	14.42
		SD	1.54	4.96	63.70	66.83	3.96
		CV%	33.3	43.8	42.6	41.6	27.5
Rosuvastatin + Edaravone	31	Mean	5.05	11.34	156.35	164.79	12.05
		SD	1.44	5.03	58.87	60.22	2.19
		CV%	28.5	44.3	37.7	36.5	18.2

Abbreviation: $AUC_{0\text{-}t}$= 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; 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.

$AUC_{0\text{-}t}$=$AUC_{0\text{-}last}$

出典：5.3.3.4-1 Table 11-3

表 2.7.6.8－6　ロスバスタチンの統計解析結果（コホート 1：グループ 1）

Parameter (unit)	LS Mean		Ratio	90% CI for Ratio	
	Rosuvastatin + Edaravone (N=31)	Rosuvastatin alone (N=32)	(Rosuvastatin + Edaravone / Rosuvastatin alone)	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	10.37	10.60	0.9789	0.9056	1.0581
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	146.66	140.20	1.0461	0.9855	1.1105
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	155.19	151.59	1.0237	0.9684	1.0822

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; LSMean=least squares mean.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
出典：5.3.3.4-1 Table 11-4

(2) MT-1186 内用懸濁液投与によるシルデナフィルの PK への影響

シルデナフィル 50 mg｛シトクロム P450（以下 CYP3A とする）の基質｝単独経口投与及び MT-1186 内用懸濁液 120 mg 併用経口投与時のシルデナフィルの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－2 に，PK パラメータを表 2.7.6.8－7 に，MT-1186 内用懸濁液投与によるシルデナフィルの PK への影響の解析結果を表 2.7.6.8－8 に示した．

シルデナフィル 50 mg 単独経口投与と MT-1186 内用懸濁液 120 mg 併用経口投与時のシルデナフィルの濃度推移に大きな違いはなかった．シルデナフィルの C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の LS 幾何平均値の比は，それぞれ 0.9422，0.9336 及び 0.9316 であり，その 90%信頼区間はそれぞれ 0.8047~1.1032，0.8750~0.9961 及び 0.8750~0.9918 であった．各基質のパラメータの比の 90%CI は，事前に規定した同等性の閾値（0.80～1.25）の範囲内であったことから，エダラボンは各基質の PK に影響しないと判断した．

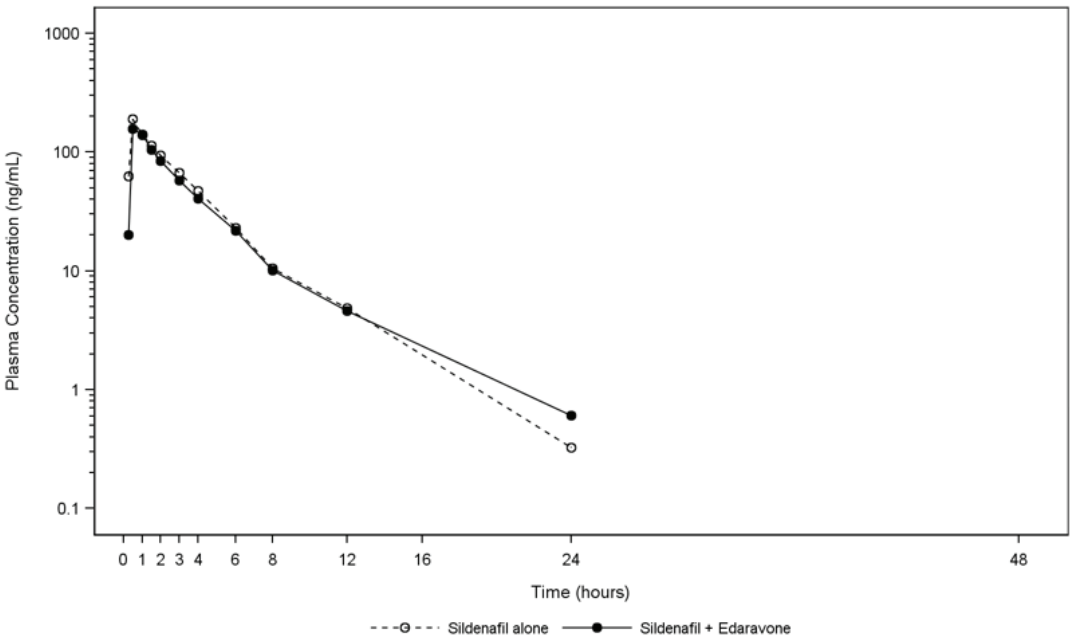


図 2.7.6.8－2　シルデナフィルの平均血漿中濃度推移（コホート 1：グループ 1）
出典：5.3.3.4-1 Figure 11-2

表 2.7.6.8－7　シルデナフィルの血漿中 PK パラメータ（コホート 1：グループ 1）

Treatment	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Sildenafil alone	31	Mean	0.80	232.36	519.22	532.28	2.83
		SD	0.41	135.49	232.84	235.50	1.06
		CV%	51.4	58.3	44.8	44.2	37.3
Sildenafil + Edaravone	31	Mean	0.87	200.78	470.99	481.92	3.51
		SD	0.45	97.85	193.44	194.94	1.42
		CV%	51.3	48.7	41.1	40.5	40.5

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; 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.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
出典：5.3.3.4-1 Table 11-5

表 2.7.6.8－8　シルデナフィルの統計解析結果（コホート 1：グループ 1）

Parameter (unit)	LS Mean		Ratio	90% CI for Ratio	
	Sildenafil + Edaravone (N=31)	Sildenafil alone (N=31)	(Sildenafil + Edaravone / Sildenafil alone)	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	183.07	194.29	0.9422	0.8047	1.1032
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	438.57	469.76	0.9336	0.8750	0.9961
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	449.79	482.83	0.9316	0.8750	0.9918

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; LSMean=least squares mean.
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
出典：5.3.3.4-1 Table 11-6

(3) MT-1186 内用懸濁液投与によるフロセミドの PK への影響

フロセミド 40 mg｛Organic anion transporter 3（以下 OAT3 とする）の基質｝単独経口投与及び MT-1186 内用懸濁液 120 mg 併用経口投与時のフロセミドの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－3 に，PK パラメータを表 2.7.6.8－9 に，エダラボンによるフロセミドの PK への影響の解析結果を表 2.7.6.8－10 に示した．

フロセミド単独投与と MT-1186 内用懸濁液併用投与時のフロセミドの濃度推移に大きな違いはなかった．フロセミドの C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の LS 幾何平均値の比は，それぞれ 1.0829，1.0353 及び 1.0308 であり，その 90%信頼区間はそれぞれ 0.9568~1.2257，0.9776~1.0965 及び 0.9754~1.0892 であった．各基質のパラメータの比の 90%CI は，事前に規定した同等性の閾値（0.80～1.25）の範囲内であったことから，エダラボンは各基質の PK に影響しないと判断した．

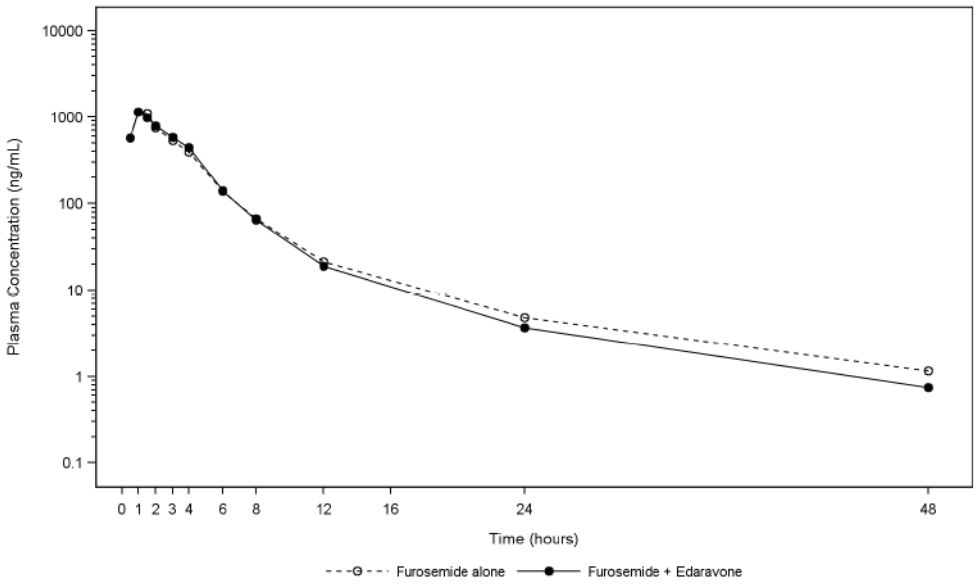


図 2.7.6.8－3　フロセミドの平均血漿中濃度推移（コホート 1：グループ 2）

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-2

表 2.7.6.8－9　フロセミドの血漿中 PK パラメータ（コホート 1：グループ 2）

Treatment	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Furosemide alone	34	Mean	1.72	1676.44	3826.35	3860.96	6.86
		SD	1.08	777.66	1041.21	1031.39	3.52
		CV%	62.9	46.4	27.2	26.7	51.3
Furosemide + Edaravone	34	Mean	1.76	1700.53	3883.45	3906.19	5.82
		SD	1.14	506.47	743.58	736.16	3.79
		CV%	64.8	29.8	19.1	18.8	65.1

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; 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.

AUC_{0-t}=AUC_{0-last}

出典：5.3.3.4-1 Table 11-7

表 2.7.6.8－10　フロセミドの統計解析結果（コホート 1：グループ 2）

Parameter (unit)	LS Mean		Ratio	90% CI for Ratio	
	Furosemide + Edaravone (N=34)	Furosemide alone (N=34)	(Furosemide + Edaravone / Furosemide alone)	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	1627.42	1502.80	1.0829	0.9568	1.2257
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	3814.03	3683.84	1.0353	0.9776	1.0965
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	3838.74	3724.20	1.0308	0.9754	1.0892

Abbreviation: AUC_{0-t}= 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; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; LSMean=least squares mean.

AUC_{0-t}=AUC_{0-last}

出典：5.3.3.4-1 Table 11-8

(4)　エダラボン未変化体

コホート 1：グループ 1 において，Day 6 から Day 13 まで MT-1186 内用懸濁液 120 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときのエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－4 に示した．Day 6，Day 9（ロスバスタチン 10 mg 併用投与）及び Day 12（シルデナフィル 50 mg 併用投与）のエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.8－11 に示した．MT-1186 内用懸濁液単独投与（Day 6），ロスバスタチン併用投与（Day 9）及びシルデナフィル併用投与（Day 12）のエダラボン未変化体の PK に顕著な変化は認められなかった．

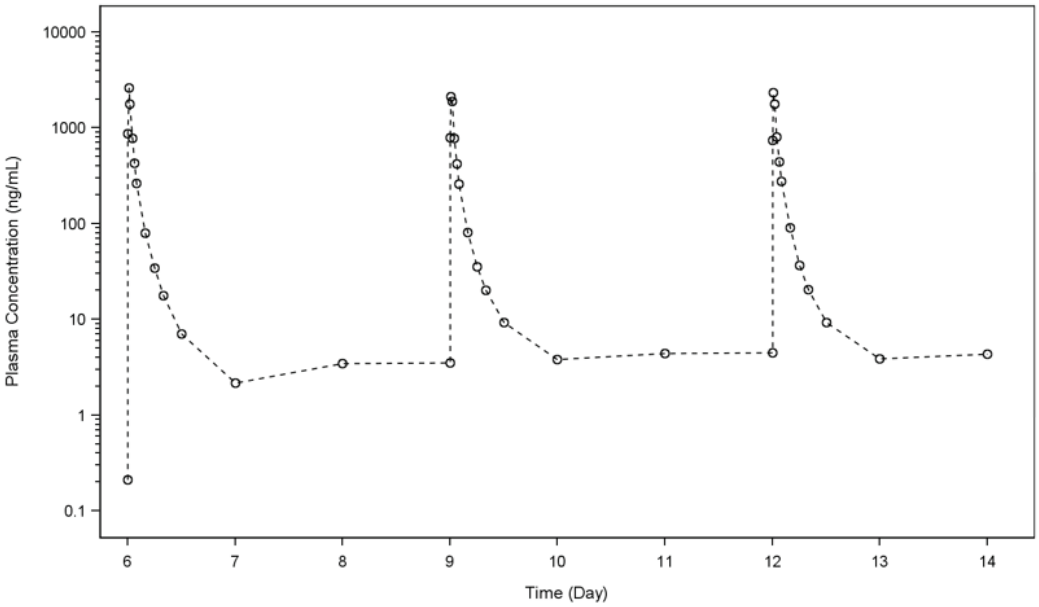


図 2.7.6.8－4　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（コホート 1，グループ 1）

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-4

表 2.7.6.8－11　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ（コホート 1，グループ 1）

Day of dosing* Treatment	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 6 Edaravone alone	31	Mean	0.30	2724.20	2598.95	2615.62	5.23
		SD	0.10	1532.74	724.58	730.36	1.11
		CV%	33.6	56.3	27.9	27.9	21.3
Day 9 Edaravone + Rosuvastatin	31	Mean	0.34	2301.71	2554.34	2591.02	6.60
		SD	0.13	942.67	659.39	670.74	1.18
		CV%	38.5	41.0	25.8	25.9	17.9
Day 12 Edaravone + Sildenafil	31	Mean	0.32	2455.39	2617.82	2655.61	6.69
		SD	0.17	1111.22	702.48	711.91	1.31
		CV%	54.3	45.3	26.8	26.8	19.5

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.

*: Edaravone was administered once daily for 8 days from Day 6 to Day 13.

出典：5.3.3.4-1 Table 11-9

コホート 1：グループ 2 において，Day 3 から Day 7 まで MT-1186 内用懸濁液 120 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－5 に示した．Day 3 及び Day 6（フロセミド 40 mg 併用投与）のエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.8－12 に示した．

MT-1186 内用懸濁液単独投与（Day 3）とフロセミド併用投与（Day 6）のエダラボン未変化体の PK に顕著な変化は認められなかった．

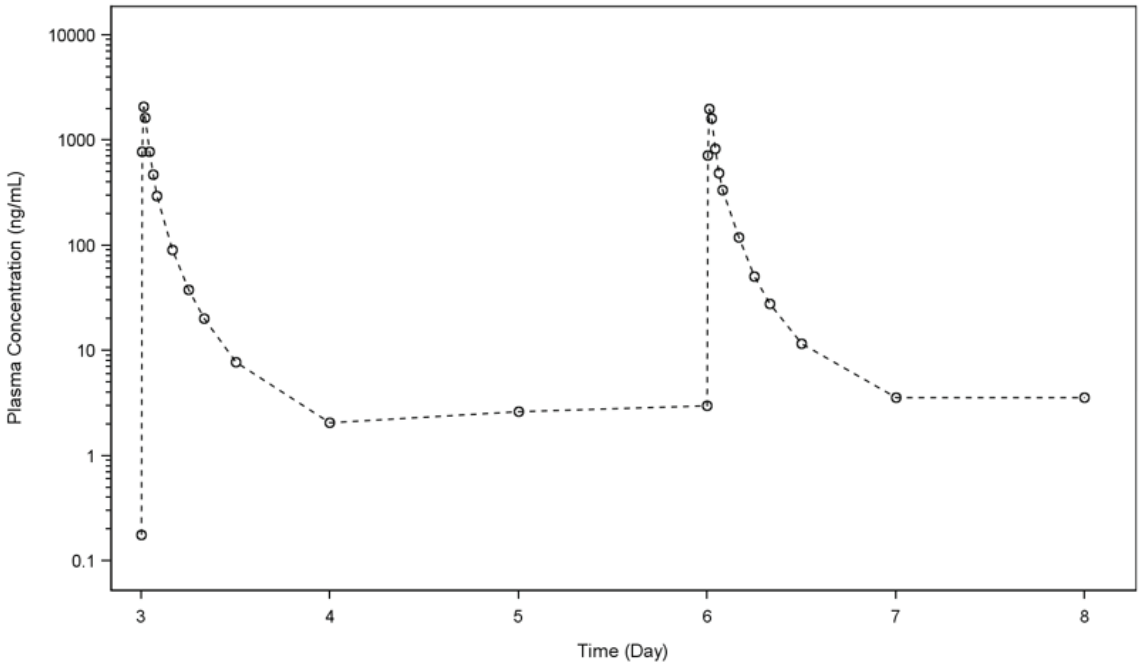


図 2.7.6.8－5　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（コホート 1：グループ 2）

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-5

表 2.7.6.8－12　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ（コホート 1：グループ 2）

Day of dosing* Treatment	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 3 Edaravone alone	34	Mean	0.34	2180.14	2521.85	2535.26	4.67
		SD	0.19	1034.91	911.79	919.44	0.92
		CV%	57.2	47.5	36.2	36.3	19.7
Day 6 Edaravone + Furosemide	34	Mean	0.34	2073.67	2718.10	2746.15	5.52
		SD	0.17	1051.00	1004.12	1015.42	0.60
		CV%	51.7	50.7	36.9	37.0	10.9

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.

*: Edaravone was administered once daily for 5 days from Day 3 to Day 7.

出典：5.3.3.4-1 Table 11-10

(5)　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

コホート 1：グループ 2 において，Day 3 から Day 7 まで MT-1186 経口懸濁液 120 mg を 1 日 1 回 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平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－6 に示した．Day 3 及び Day 6（フロセミド併用投与）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 2.7.6.8－13 及び表 2.7.6.8－14 に示した．MT-1186 内用懸濁液単独投与（Day 3）とフロセミド併用（Day 6）の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の PK に顕著な変化は認められなかった．

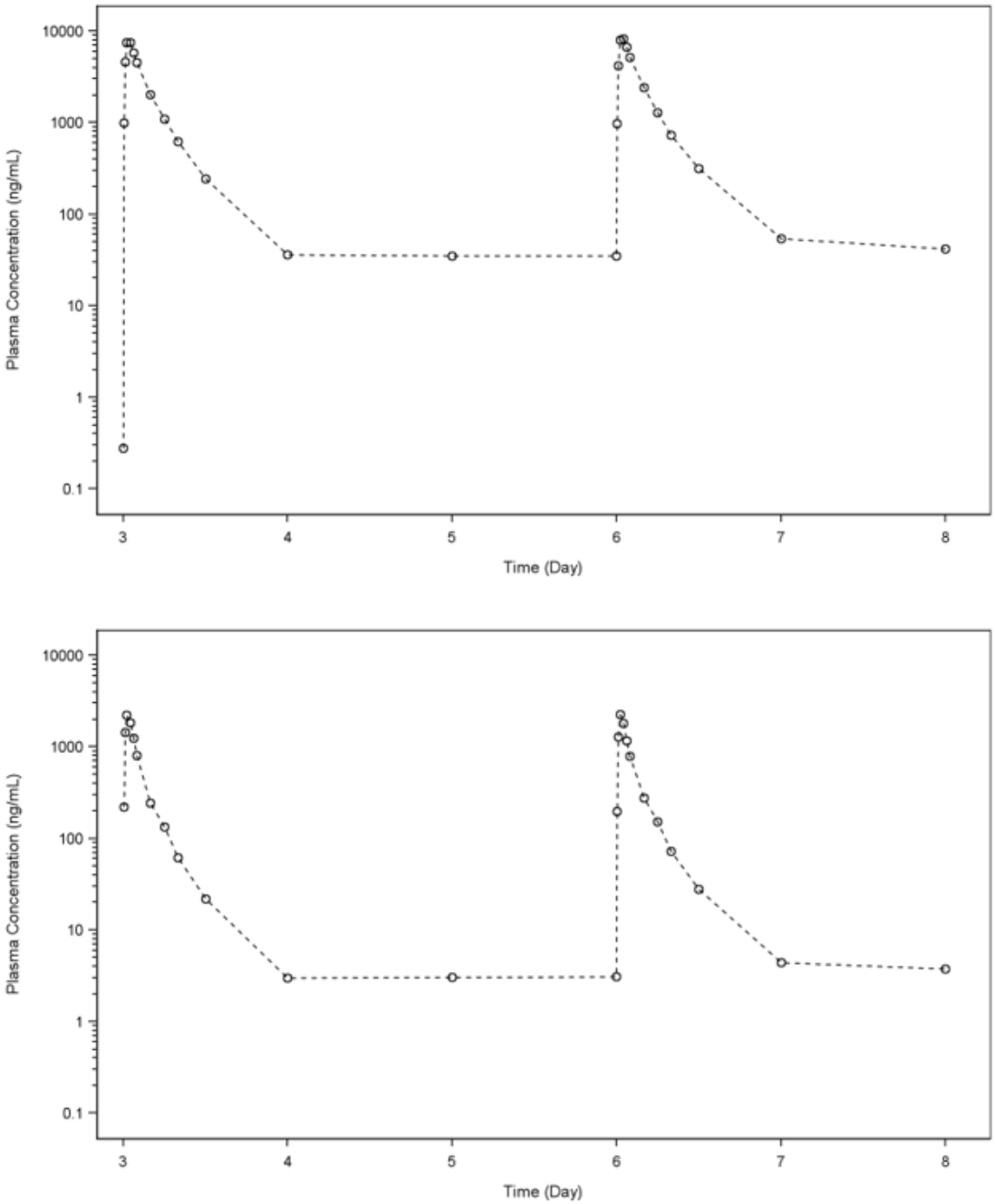


図 2.7.6.8－6　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の血漿中濃度推移

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-6

表 2.7.6.8－13　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（コホート 1：グループ 2）

Day of dosing* Treatment	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 3 Edaravone alone	34	Mean	0.76	8114.94	26377.61	26576.08	3.89
		SD	0.28	1775.05	6721.04	6819.92	0.25
		CV%	36.8	21.9	25.5	25.7	6.4
Day 6 Edaravone + Furosemide	34	Mean	0.81	8701.88	30263.27	30587.63	4.20
		SD	0.30	2146.72	6875.23	7063.73	0.33
		CV%	37.3	24.7	22.7	23.1	7.8

Abbreviation: AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.
*: Edaravone was administered once daily for 5 days from Day 3 to Day 7.
出典：5.3.3.4-1 Table 11-11

表 2.7.6.8－14　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（コホート 1：グループ 2）

Day of dosing* Treatment	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 3 Edaravone alone	34	Mean	0.61	2317.82	4801.96	4817.38	3.65
		SD	0.26	649.25	1277.23	1281.81	0.28
		CV%	41.8	28.0	26.6	26.6	7.7
Day 6 Edaravone + Furosemide	34	Mean	0.57	2303.97	4927.54	4952.75	3.97
		SD	0.18	694.14	1276.63	1285.16	0.31
		CV%	31.3	30.1	25.9	25.9	7.9

Abbreviation: AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.
*: Edaravone was administered once daily for 5 days from Day 3 to Day 7.
出典：5.3.3.4-1 Table 11-12

2.7.6.8.2.3.2　用法の予備検討試験（コホート 2）

2.7.6.8.2.3.2.1　食事の影響

(1) エダラボン未変化体

日本人健康被験者に MT-1186 内用懸濁液 100 mg を空腹時及び摂食時（高脂肪食摂取前 1 時間，及び高脂肪食摂取後 4 時間）に経口投与したときのエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－7 に，PK パラメータを表 2.7.6.8－15 に，食事の影響の統計解析結果を表 2.7.6.8－16 に示した．

高脂肪食摂取前 1 時間又は高脂肪食摂取後 4 時間にエダラボンを投与したとき，空腹時の投与と比較すると C_{max} は 83.0%及び 55.9%，AUC_{0-24hr} は 88.3%及び 76.3%，$AUC_{0-\infty}$ は 89.6%及び 75.8%であった．t_{max} 及び $t_{1/2}$ に顕著な差は認められなかった．

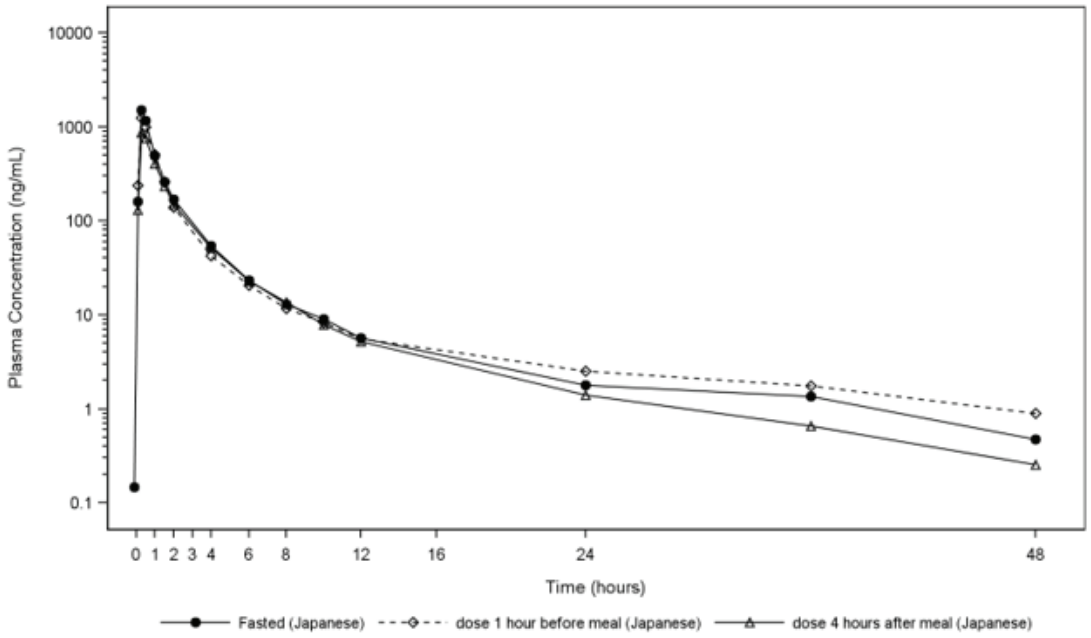


図 2.7.6.8－7　複数の食事条件下における日本人のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（コホート 2）

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-7

表 2.7.6.8－15　複数の食事条件下における日本人のエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ（コホート 2）

Meal condition	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Fasted	9	Mean	0.36	1810.02	1603.28	1646.73	9.33
		SD	0.25	849.75	413.87	432.96	4.87
		CV%	70.2	46.9	25.8	26.3	52.2
Dose 1 hour before meal	9	Mean	0.60	1502.18	1416.14	1475.31	9.65
		SD	0.44	1272.17	601.15	658.10	5.41
		CV%	73.6	84.7	42.5	44.6	56.1
		Ratio (%)*	-	83.0	88.3	89.6	-
Dose 4 hours after meal	9	Mean	0.47	1012.00	1222.71	1247.40	7.66
		SD	0.32	603.29	406.11	425.22	4.12
		CV%	67.2	59.6	33.2	34.1	53.9
		Ratio (%)*	-	55.9	76.3	75.8	-

Abbreviation: AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.

*: Ratio (%) of mean vs fasted

Meal: high-fat breakfast

出典：5.3.3.4-1 Table 11-13

表 2.7.6.8－16　エダラボン未変化体の PK に及ぼす食事の影響の統計解析結果
（コホート 2）

C_{max}

Meal condition	N	LS Mean (ng/mL)	Ratio (with meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted	9	1615.50	-	-	-
Dose 1 hour before meal	9	1060.78	0.6566	0.3794	1.1365
Dose 4 hours after meal	9	842.75	0.5217	0.3014	0.9029

Meal: high-fat breakfast

AUC_{0-24}

Meal condition	N	LS Mean (ng·h/mL)	Ratio (with meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted	9	1555.04	-	-	-
Dose 1 hour before meal	9	1300.91	0.8366	0.6944	1.0078
Dose 4 hours after meal	9	1156.10	0.7435	0.6171	0.8956

Meal: high-fat breakfast

$AUC_{0-\infty}$

Meal condition	N	LS Mean (ng·h/mL)	Ratio (with meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted	9	1594.28	-	-	-
Dose 1 hour before meal	9	1342.09	0.8418	0.6967	1.0172
Dose 4 hours after meal	9	1175.41	0.7373	0.6102	0.8908

Meal: high-fat breakfast

Abbreviation: ANOVA=analysis of variance; AUC_{0-24h}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; LS mean=Least-squares mean; PK=pharmacokinetic(s).
出典：5.3.3.4-1 Table 11-14

(2)　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人健康被験者に MT-1186 内用懸濁液 100 mg を空腹時及び摂食時（高脂肪食摂取前 1 時間，及び高脂肪食摂取後 4 時間）に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平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－8 に，PK パラメータを表 2.7.6.8－17 及び表 2.7.6.8－18 に示した．

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，高脂肪食摂取前 1 時間と空腹時投与で顕著な違いは認められなかった．

高脂肪食後 4 時間に投与した場合，食事によってグルクロン酸抱合体の曝露量が減少した（C_{max} は 19.5%減少，AUC は 14.9%減少）のに対し，硫酸抱合体の曝露量に有意な変化はみられなかった．

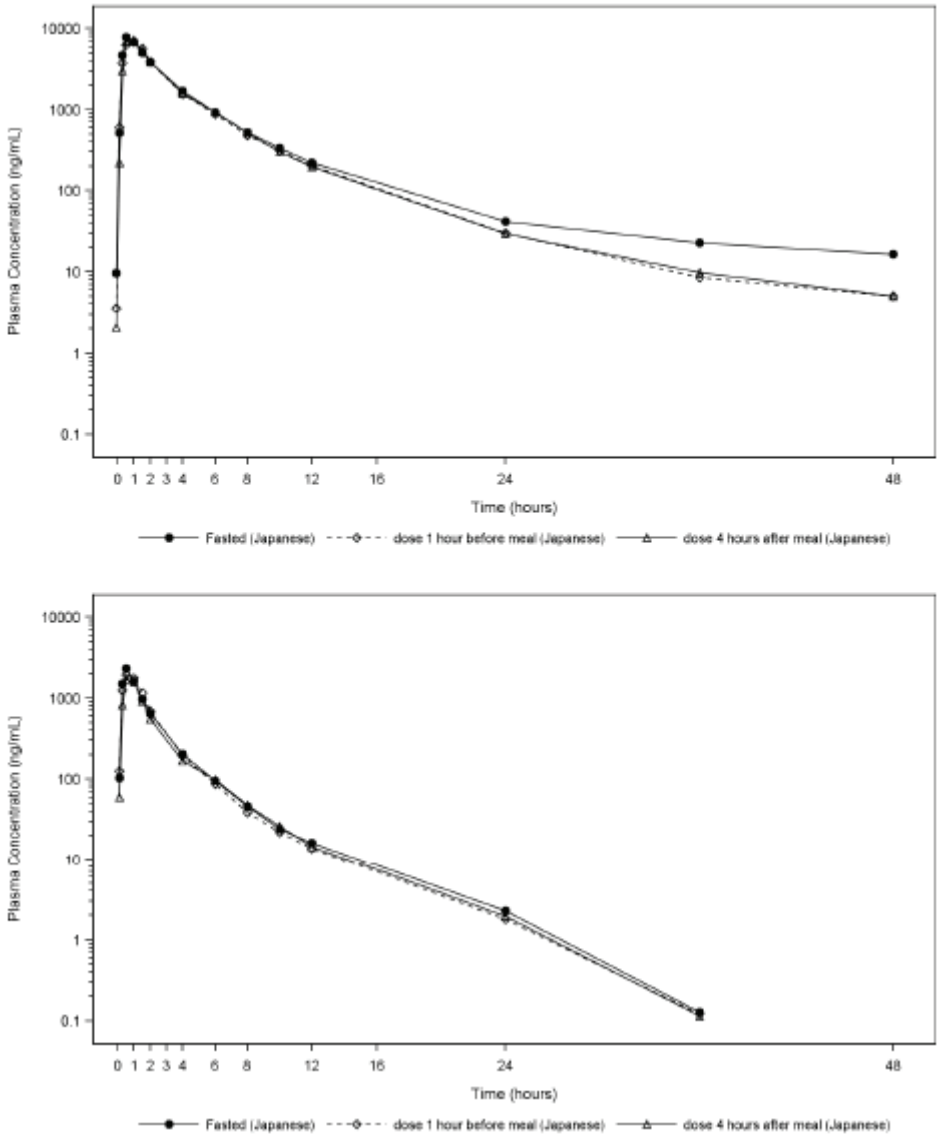


図 2.7.6.8－8　複数の食事条件下における日本人の硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（コホート 2）

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-8

表 2.7.6.8－17　複数の食事条件下における日本人の硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（コホート 2）

Meal condition	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Fasted	9	Mean	0.67	8393.78	23524.03	24484.06	10.50
		SD	0.25	1608.92	5648.59	5861.49	7.67
		CV%	37.5	19.2	24.0	23.9	73.0
Dose 1 hour before meal	9	Mean	0.91	7801.56	22318.54	22689.11	7.53
		SD	0.39	1556.35	6230.07	6333.79	3.55
		CV%	42.4	19.9	27.9	27.9	47.2
		Ratio (%)*	-	92.9	94.9	92.7	-
Dose 4 hours after meal	9	Mean	0.72	8152.00	22635.80	23021.74	7.55
		SD	0.26	1730.72	4998.04	5094.22	2.47
		CV%	36.5	21.2	22.1	22.1	32.7
		Ratio (%)*	-	97.1	96.2	94.0	-

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.
*: Ratio (%) of mean vs fasted
Meal: high-fat breakfast
出典：5.3.3.4-1 Table 11-15

表 2.7.6.8－18　複数の食事条件下における日本人のグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（コホート 2）

Meal condition	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Fasted	9	Mean	0.53	2391.11	4162.44	4177.73	4.26
		SD	0.20	507.80	869.21	872.54	0.38
		CV%	37.0	21.2	20.9	20.9	9.0
Dose 1 hour before meal	9	Mean	0.76	2175.78	4089.05	4098.76	3.89
		SD	0.35	474.51	635.57	636.83	0.79
		CV%	46.2	21.8	15.5	15.5	20.3
		Ratio (%)*	-	91.0	98.2	98.1	-
Dose 4 hours after meal	9	Mean	0.72	1924.33	3544.75	3557.16	3.88
		SD	0.26	379.93	874.01	878.57	0.55
		CV%	36.5	19.7	24.7	24.7	14.3
		Ratio (%)*	-	80.5	85.2	85.1	-

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.
*: Ratio (%) of mean vs fasted
Meal: high-fat breakfast
出典：5.3.3.4-1 Table 11-16

2.7.6.8.2.3.2.2　人種の違いによる PK への影響

(1) エダラボン未変化体

日本人及び白人健康被験者に MT-1186 内用懸濁液 100 mg を空腹時に経口投与したときのエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－9 に，PK パラメータを表 2.7.6.8－19 に，人種の違いによるエダラボン未変化体の PK への影響の統計解析結果を表 2.7.6.8－20 に示した．

白人被験者における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，日本人被験者のそれぞれ 82.0%及び 86.4%であり，顕著な差は認められなかった．

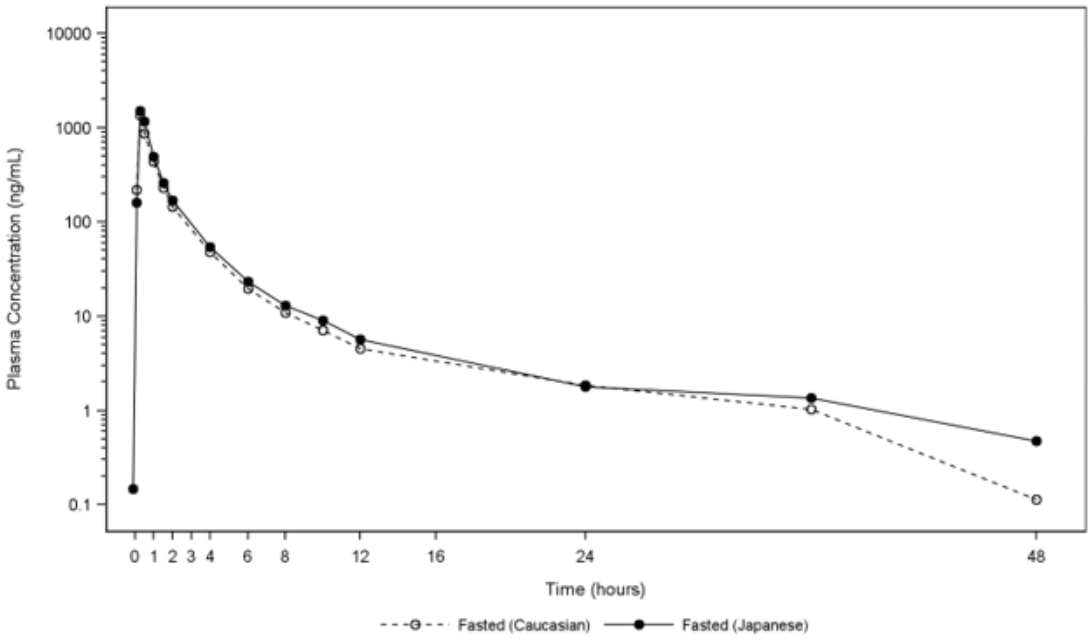


図 2.7.6.8－9　日本人及び白人のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（コホート 2）

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-9

表 2.7.6.8－19　日本人及び白人のエダラボン未変化体の PK パラメータ（コホート 2）

Race	Meal condition	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese	Fasted	9	Mean	0.36	1810.02	1603.28	1646.73	9.33
			SD	0.25	849.75	413.87	432.96	4.87
			CV%	70.2	46.9	25.8	26.3	52.2
Caucasian	Fasted	9	Mean	0.44	1483.96	1362.07	1423.11	16.22
			SD	0.24	920.03	362.18	391.47	15.79
			CV%	54.7	62.0	26.6	27.5	97.3
			Ratio (%)*	-	82.0	85.0	86.4	-

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.

*: Ratio (%) of mean vs Japanese

出典：5.3.3.4-1 Table 11-17

表 2.7.6.8－20　人種の違いによるエダラボン未変化体の PK への影響の統計解析結果（コホート 2）

Parameter (unit)	LS Mean		Ratio	90% CI for Ratio	
	Caucasian (N=9)	Japanese (N=9)	(Caucasian / Japanese)	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	1267.54	1615.50	0.7846	0.4956	1.2422
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1322.82	1555.04	0.8507	0.6875	1.0526
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1378.42	1594.28	0.8646	0.6926	1.0793

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; LS mean=least-squares mean; PK=pharmacokinetic(s).
出典：5.3.3.4-1 Table 11-18

(2)　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

日本人及び白人健康被験者に MT-1186 内用懸濁液 100 mg を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平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8－10 に，PK パラメータを表 2.7.6.8－21 及び表 2.7.6.8－22 に示した．

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は日本人と白人で同程度であった．白人の C_{max} 及び AUC は，日本人と比べて硫酸抱合体が約 80%，グルクロン酸抱合体が約 90%であった．

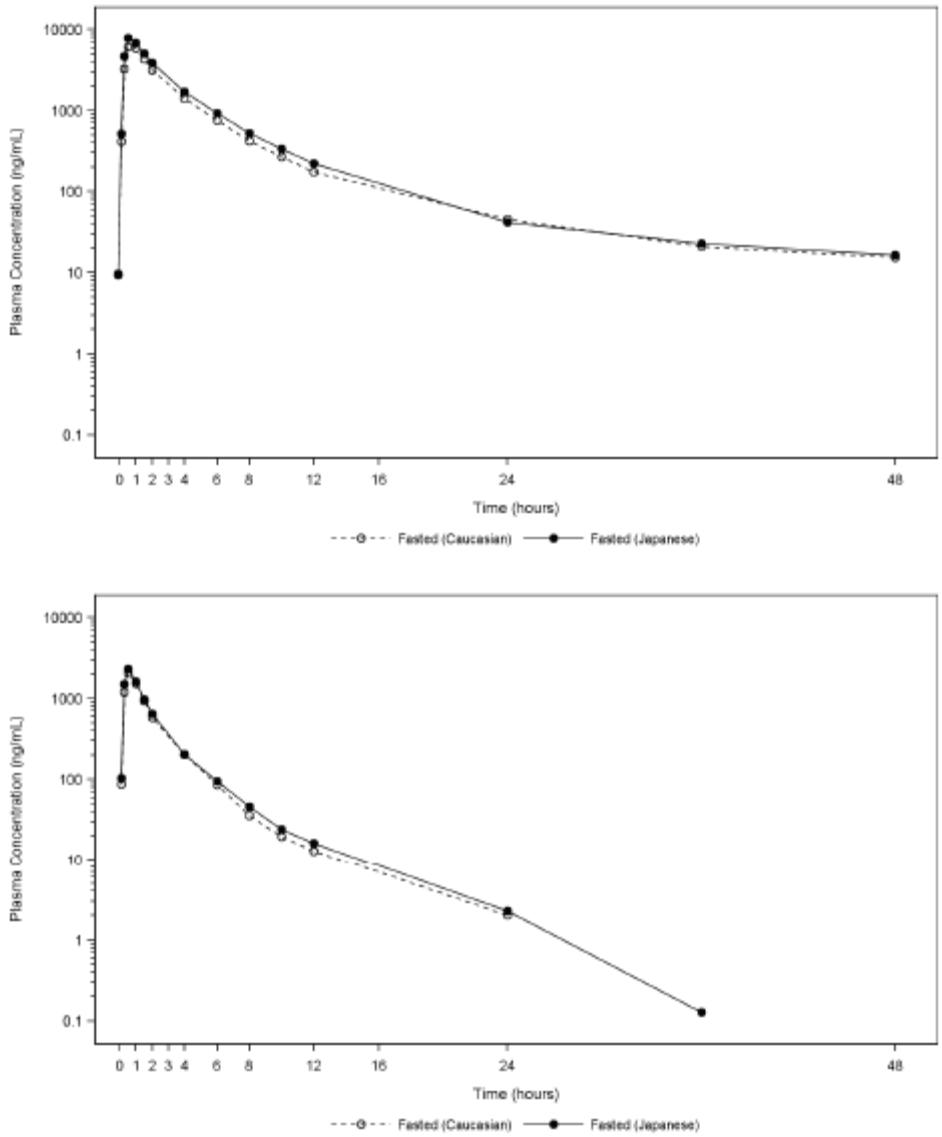


図 2.7.6.8－10　日本人及び白人の硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（コホート 2）

出典：5.3.3.4-1 Figure 11-10

表 2.7.6.8－21　日本人及び白人の硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（コホート 2）

Race	Meal condition	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese	Fasted	9	Mean	0.67	8393.78	23524.03	24484.06	10.50
			SD	0.25	1608.92	5648.59	5861.49	7.67
			CV%	37.5	19.2	24.0	23.9	73.0
Caucasian	Fasted	9	Mean	0.67	6529.78	19186.16	20097.77	10.66
			SD	0.25	786.88	1646.72	1592.49	6.48
			CV%	37.5	12.1	8.6	7.9	60.7
			Ratio (%)*	-	77.8	81.6	82.1	-

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.
*: Ratio (%) of mean vs Japanese
出典：5.3.3.4-1 Table 11-19

表 2.7.6.8－22　日本人及び白人のグルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ（コホート 2）

Race	Meal condition	N	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese	Fasted	9	Mean	0.53	2391.11	4162.44	4177.73	4.26
			SD	0.20	507.80	869.21	872.54	0.38
			CV%	37.0	21.2	20.9	20.9	9.0
Caucasian	Fasted	9	Mean	0.61	2135.67	3782.12	3794.89	4.35
			SD	0.22	402.89	569.21	570.50	0.25
			CV%	36.1	18.9	15.0	15.0	5.7
			Ratio (%)*	-	89.3	90.9	90.8	-

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=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; 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.
*: Ratio (%) of mean vs Japanese
出典：5.3.3.4-1 Table 11-20

2.7.6.8.2.4　安全性の結果

2.7.6.8.2.4.1　AE

安全性解析集団における AE の要約を表 2.7.6.8－23, 表 2.7.6.8－24 及び表 2.7.6.8－25 に，AE 一覧を表 2.7.6.8－26，表 2.7.6.8－27 及び表 2.7.6.8－28 に示した．

コホート 1：グループ 1 では，シルデナフィル単剤投与後（第 II 期）に 31 名中 2 名（6.5%），ロスバスタチンと MT-1186 内用懸濁液の併用投与後（第 III 期）に 31 名中 6 名（19.4%），シルデナフィルと MT-1186 内用懸濁液の併用投与後（第 III 期）に 31 名中 3 名（9.7%）に AE が発現した．ロスバスタチン単独投与後（第 I 期）及び MT-1186 内用懸濁液単独投与後（第 III 期）に AE は報告されなかった。

コホート 1：グループ 2 では，フロセミド単独投与後（第 I 期）に 34 名中 1 名（2.9%），フロセミド及び MT-1186 内用懸濁液併用投与後（第 II 期）に 34 名中 7 名（20.6%）に AE が発現した．MT-1186 内用懸濁液単独投与後（第 II 期）に AE は報告されなかった．

コホート 2 では，日本人被験者の高脂肪食摂取前 1 時間投与において 9 名中 2 名（22.2%）に AE が発現した．白人被験者に AE は発現しなかった．

死亡を含む SAE，中止に至った AE は報告されなかった．すべての AE は軽度で，処置なく回復又は軽快した．

コホート 1：グループ 1 でロスバスタチン投与及び MT-1186 内用懸濁液との併用投与（第 III 期）を受けた被験者 31 名中 5 名（16.1%）に ADR が認められた．ロスバスタチン単独投与後（第 I 期），シルデナフィル単独投与後（第 II 期），MT-1186 内用懸濁液単独投与後（第 III 期）及びシルデナフィルとエダラボン併用投与後（第 III 期）には ADR は認められなかった．コホート 1：グループ 2 では ADR は認められなかった．コホート 2 の日本人において，空腹時投与後に ADR が 9 名中 1 名（11.1%）に認められた．

臨床検査値について，治験薬との因果関係が否定できない臨床的に問題となる異常は認められなかった．

表 2.7.6.8－23　AE の要約（コホート 1：グループ 1）（安全性解析対象集団）

Treatment	Rosuvastatin alone N=32 n (%)	Sildenafil alone N=31 n (%)	Edaravone alone N=31 n (%)	Edaravone + Rosuvastatin N=31 n (%)	Edaravone + Sildenafil N=31 n (%)	Period III Combined N=31 n (%)
AEs	0	2 (6.5)	0	6 (19.4)	3 (9.7)	8 (25.8)
ADRs	0	0	0	5 (16.1)	0	5 (16.1)
Serious AEs	0	0	0	0	0	0
Serious ADRs	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0
ADRs leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0
AEs leading to deaths	0	0	0	0	0	0

Abbreviation:ADR=adverse drug reaction; AE=adverse event.
出典：5.3.3.4-1 Table 12-1

表 2.7.6.8－24　AE の要約（コホート 1：グループ 2）（安全性解析対象集団）

Treatment	Furosemide alone N=34 n (%)	Edaravone alone N=34 n (%)	Edaravone + Furosemide N=34 n (%)	Period II Combined N=34 n (%)
AEs	1 (2.9)	0	7 (20.6)	7 (20.6)
ADRs	0	0	0	0
Serious AEs	0	0	0	0
Serious ADRs	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	0	0	0	0
ADRs leading to discontinuation	0	0	0	0
AEs leading to deaths	0	0	0	0

Abbreviation:ADR=adverse drug reaction; AE=adverse event.
出典：5.3.3.4-1 Table 12-2

表 2.7.6.8－25　AE の要約（コホート 2）（安全性解析対象集団）

Treatment	Japanese Combined (Fasted) N=9 n (%)	Japanese Combined (Before meal) N=9 n (%)	Japanese Combined (After meal) N=9 n (%)	Caucasian Combined (Fasted) N=9 n (%)
AEs	0	2 (22.2)	0	0
ADRs	0	1 (11.1)	0	0
Serious AEs	0	0	0	0
Serious ADRs	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	0	0	0	0
ADRs leading to discontinuation	0	0	0	0
AEs leading to deaths	0	0	0	0

Abbreviation:ADR=adverse drug reaction; AE=adverse event.
出典：5.3.3.4-1 Table 12-3

表 2.7.6.8－26　AE 一覧（コホート 1：グループ 1）（安全性解析対象集団）

Treatment	Rosuvastatin alone	Sildenafil alone	Edaravone alone	Edaravone + Rosuvastatin	Edaravone + Sildenafil	Period III Combined
SOC	N=32	N=31	N=31	N=31	N=31	N=31
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any SOC	0	2 (6.5)	0	6 (19.4)	3 (9.7)	8 (25.8)
Nervous system disorders	0	2 (6.5)	0	0	0	0
Headache	0	2 (6.5)	0	0	0	0
Eye disorders	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
Abnormal sensation in eye	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
Cardiac disorders	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
Palpitations	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Nasal congestion	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	0	4 (12.9)	0	4 (12.9)
Diarrhoea	0	0	0	4 (12.9)	0	4 (12.9)
Investigations	0	0	0	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
出典：5.3.3.4-1 Table 12-4

表 2.7.6.8－27　AE 一覧（コホート 1：グループ 2）（安全性解析対象集団）

Treatment	Furosemide alone	Edaravone alone	Edaravone + Furosemide	Period II Combined
SOC	N=34	N=34	N=34	N=34
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any SOC	1 (2.9)	0	7 (20.6)	7 (20.6)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	5 (14.7)	5 (14.7)
Anaemia	0	0	5 (14.7)	5 (14.7)
Nervous system disorders	1 (2.9)	0	3 (8.8)	3 (8.8)
Headache	1 (2.9)	0	3 (8.8)	3 (8.8)

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
出典：5.3.3.4-1 Table 12-5

表 2.7.6.8－28　AE 一覧（コホート 2）（安全性解析対象集団）

Treatment	Japanese Combined (Fasted)	Japanese Combined (Before meal)	Japanese Combined (After meal)	Caucasian Combined (Fasted)
SOC	N=9	N=9	N=9	N=9
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any SOC	0	2 (22.2)	0	0
Investigations	0	2 (22.2)	0	0
Alanine aminotransferase increased	0	2 (22.2)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (11.1)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (11.1)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (11.1)	0	0

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
出典：5.3.3.4-1 Table 12-6

2.7.6.8.2.4.2　ADR

ADR 一覧を表 2.7.6.8－29 及び表 2.7.6.8－30 に示した．

コホート 1：グループ 1 でロスバスタチン及び MT-1186 内用懸濁液併用投与後（第 III 期）に 4 名（12.9%）に下痢の ADR が認められた．alanine aminotransferase increased 及び asparate aminotransferase increased がロスバスタチン投与及び MT-1186 内用懸濁液併用後（第 III 期）に各 1 名（3.2%）に認められた．

コホート 2 の日本人被験者において，空腹時投与後に alanine aminotransferase increased（11.1%）が認められた．その他，臨床検査値に ADR 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．

表 2.7.6.8－29　ADR 一覧（コホート 1：グループ 1）（安全性解析対象集団）

Treatment	Rosuvastatin alone	Sildenafil alone	Edaravone alone	Edaravone + Rosuvastatin	Edaravone + Sildenafil	Period III Combined
SOC PT	N=32 n (%)	N=31 n (%)	N=31 n (%)	N=31 n (%)	N=31 n (%)	N=31 n (%)
Any SOC	0	0	0	5 (16.1)	0	5 (16.1)
Gastrointestinal disorders	0	0	0	4 (12.9)	0	4 (12.9)
Diarrhoea	0	0	0	4 (12.9)	0	4 (12.9)
Investigations	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
出典：5.3.3.4-1 Table 12-7

表 2.7.6.8－30　ADR 一覧（コホート 2）（安全性解析対象集団）

Treatment	Japanese Combined (Fasted)	Japanese Combined (Before meal)	Japanese Combined (After meal)	Caucasian Combined (Fasted)
SOC PT	N=9 n (%)	N=9 n (%)	N=9 n (%)	N=9 n (%)
Any SOC	0	1 (11.1)	0	0
Investigations	0	1 (11.1)	0	0
Alanine aminotransferase increased	0	1 (11.1)	0	0

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
出典：5.3.3.4-1 Table 12-8

2.7.6.8.2.4.3　12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査及び感覚検査

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．12 誘導 ECG，バイタルサイン及び感覚検査で臨床的に意義のある変化は認められなかった．

2.7.6.8.2.5　結論

MT-1186 内用懸濁液 120 mg を投与し，シルデナフィル（CYP3A の基質），ロスバスタチン（BCRP の基質）及びフロセミド（OAT3 の基質）の PK に及ぼす影響を検討した結果，各基質のパラメータの比の 90%CI は，事前に規定した同等性の閾値（0.80～1.25）の範囲内であったことから，MT-1186 内用懸濁液は各基質の PK に影響しないと判断した．

高脂肪食摂取前 1 時間又は高脂肪食摂取後 4 時間に MT-1186 内用懸濁液を投与したとき，空腹時の投与と比較するとエダラボン未変化体の C_{max} は 83.0%及び 55.9%，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 88.3%及び 76.3%，$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 89.6%及び 75.8%であった．

白人被験者におけるエダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は，日本人被験者のそれぞれ 82.0%及び 86.4%であり，顕著な差は認められなかった．

MT-1186 内用懸濁液 105 mg の忍容性は良好であり，安全性の懸念は認められなかった．

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）

添付資料：5.3.3.4－2　評価資料

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9－1 に示した．

表 2.7.6.9－1　試験方法

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験課題名</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>MT-1186-J06</td></tr>
<tr><td>試験実施国，実施施設数</td><td>日本，1 施設</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>2019 年 6 月 10 日（最初の被験者の同意）～2019 年 7 月 24 日（最後の被験者の最終来院）</td></tr>
<tr><td>開発のフェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主目的：健康成人被験者を対象に，MT-1186 内用懸濁液の経口投与時における食事による PK への影響を検討する．
副次目的：MT-1186 内用懸濁液の経口投与時における PK，安全性及び忍容性について検討する．</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単回投与，無作為化，非盲検，クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>［計画時］16 名
［解析時］16 名</td></tr>
<tr><td>対象（主な選択基準）</td><td>年齢が 20 歳以上 45 歳以下の健康成人男性又は女性志願者</td></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</td><td>被験製剤：MT-1186 内用懸濁液（Serial No.: 18P083）
MT-1186 内用懸濁液 105 mg（105 mg/5 mL）を経口投与する．
<table>
<tr><th>Group</th><th>Period I
(at Day 1)</th><th>Period II
(at Day 3)</th><th>Period III
(at Day 5)</th><th>Period IV
(at Day 7)</th><th>Period V
(at Day 24)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>E</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>A</td><td>E</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>D</td><td>A</td><td>B</td><td>E</td></tr>
<tr><td>4</td><td>D</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>E</td></tr>
</table>
A：空腹時投与
B：高脂肪食後 8 時間投与
C：低脂肪食後 4 時間投与
D：軽食後 2 時間投与
E：低脂肪食後 2 時間投与</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：Day 1，Day 3，Day 5，Day 7，Day 24
評価期間：Day 1～Day 31（31 日間）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1)　PK
血漿及び尿中濃度：エダラボン未変化体，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体</td></tr>
</table>

表 2.7.6.9－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	PK パラメータ エダラボン未変化体：$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT，CL/F，V_z/F，V_{ss}/F，Ae，Ae%，CLr 硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体：$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，Ae，Ae% (2)　安全性 AE 及び ADR，12 誘導 ECG，バイタルサイン，臨床検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.9－2，表 2.7.6.9－3，表 2.7.6.9－4，表 2.7.6.9－5 に示した．
統計手法	すべての解析変数について，数値データは記述統計量（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．カテゴリカルデータ及び順序データについては各カテゴリーの頻度及び割合を算出した． (1)　PK 経口投与時の本剤の PK に及ぼす食事の影響を検討するため，本剤の $AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の対数変換値について，以下の解析が実施された．空腹時投与に対する食後投与における $AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の比の LS 幾何平均値及び 90%信頼区間を算出するため，線形混合効果モデルを用いた解析が実施された． 血漿中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濃度について，食事条件別に要約した．また，エダラボン未変化体，硫酸抱合体，及びグルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中 PK パラメータについて，それぞれの記述統計量を食事条件別に示した． (2)　安全性 1) AE 及び ADR AE は MedDRA（Version 22.0）に従ってコード化した．ADR が発現した被験者数及び発現割合を算出した． 2) バイタルサイン及び臨床検査 バイタルサイン｛血圧（収縮期血圧・拡張期血圧），脈拍数，体温｝及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，尿検査）の値について，各時点別にベースラインからの変化量に関する記述統計量を算出した．尿検査の値はシフトテーブルを作成した． 3) 12 誘導 ECG 12 誘導 ECG について，各評価時点の値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した．

表 2.7.6.9－2　検査，観察スケジュール

Group 1 (1/3)

Day (time window)	Informed consent	Screening	Period I (A: Dosing under fasted condition)																Period II (B: Dosing 8 hours after high-fat meal)																
		Day -30 to -2	-1	1														2	3														4	
Time after dosing		Visit	Admission	Pre-dose	0	5 m	15 m	30 m	45 m	1 h	1 h 30 m	2 h	4 h	6 h	8h	10 h	12 h	24 h	36 h	8 h Pre-dose	Pre-dose	48 h	0	5 m	15 m	30 m	45 m	1 h	1 h 30 m	2 h	4 h	6 h	8h	10 h	12 h	24 h	36 h
Written informed consent	X																																			
Subject characteristics		X																																		
Eligibility assessment		X	X	X																																
Food (High- Low- Light)[a]																			High																
Dosing of edaravone					X																	X														
Height,weight,BMI[b]		X	X																																	
Physical examination		X	X	X						X								X			X							X							X	
Vital signs		X	X	X						X								X			X							X							X	
12-lead ECG		X	X	X						X								X			X							X							X	
Laboraty tests		X	X																																	
Serological tests		X																																		
Drug/alcohol abuse screening		X																																		
Pregnancy test in female		X	X																																	
Adverse events[c]	←																																			
Concomitant medications		←																																			
Blood sampling for edaravone				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine sampling for edaravone[d]				←																		✕														

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram

At the time of withdrawal, the same tests were to be performed as those of the end-of-study assessment in Period V.

a) High: High-fat meal, Low: Low-fat meal, Light: Light meal

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

c) SAEs were assessed after informed consent was obtained. Surveys of other AEs were started after administration of the investigational product was started.

d) Urine volume was measured for each void. A portion of the urine was collected, dispensed into a tube containing stabilizer, and stored frozen. The urine was forced to void at 24-hour intervals.

表 2.7.6.9－2　検査，観察スケジュール（続き）

Group 1 (2/3)

Day (time window)	Period III (C: Dosing 4 hours after low-fat meal)																		Period IV (D: Dosing 2 hours after light meal)																	
	5																6		7																8	9
Time after dosing	Before meals	4 h Pre-dose	Pre-dose	48 h	0	5 m	15 m	30 m	45 m	1 h	1 h 30 m	2 h	4 h	6 h	8h	10 h	12 h	24 h	36 h	2 h Pre-dose	Pre-dose	46 h	0	5 m	15 m	30 m	45 m	1 h	1 h 30 m	2 h	4 h	6 h	8h	10 h	12 h	24 h	36 h	Discharge/48 h
Written informed consent																																					
Subject characteristics																																					
Eligibility assessment																																					
Food (High･Low･Light)[a]		Low																	Light																		
Dosing of edaravone					X																	X														
Height,weight,BMI[b]																																					
Physical examination			X							X								X			X						X							X		X
Vital signs			X							X								X			X						X							X		X
12-lead ECG			X							X								X			X						X							X		X
Laboraty tests	X																																				X
Serological tests																																					
Drug/alcohol abuse screening																																					
Pregnancy test in female																																					
Adverse events[c]	←																																				→
Concomitant medications	←																																				→
Blood sampling for edaravone				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine sampling for edaravone[d]	←			✕																	✕																→

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram

At the time of withdrawal, the same tests were to be performed as those of the end-of-study assessment in Period V.

a) High: High-fat meal, Low: Low-fat meal, Light: Light meal

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

c) SAEs were assessed after informed consent was obtained. Surveys of other AEs were started after administration of the investigational product was started.

d) Urine volume was measured for each void. A portion of the urine was collected, dispensed into a tube containing stabilizer, and stored frozen. The urine was forced to void at 24-hour intervals.

表 2.7.6.9－2　検査，観察スケジュール（続き）

Group 1 (3/3)

Day (time window)	Period V (E: Dosing 2 hours after low-fat meal)																		End-of-study assessment [d]
	23	24															25	26	31 (±2)
Time after dosing	Admission	2 h Pre-dose	Pre-dose	0	5 m	15 m	30 m	45 m	1 h	1 h 30 m	2 h	4 h	6 h	8h	10 h	12 h	24 h	36 h	Discharge/48 h	Visit
Food (High-Low-Light)[a]		Low																		
Dosing of edaravone				X																
Weight	X																			X
Physical examination	X		X						X								X		X	X
Vital signs	X		X						X								X		X	X
12-lead ECG	X		X						X								X		X	X
Laboraty tests	X																		X	X
Pregnancy test in female																				X
Adverse events[b]	←																		→	
Concomitant medications	←																		→	
Blood sampling for edaravone			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine sampling for edaravone[c]			←																→	

Abbreviation: ECG=electrocardiogram

a) High: High-fat meal, Low: Low-fat meal, Light: Light meal

b) SAEs were assessed after informed consent was obtained. Surveys of other AEs were started after administration of the investigational product was started.

c) Urine volume was measured for each void. A portion of the urine was collected, dispensed into a tube containing stabilizer, and stored frozen. The urine was forced to void at 24-hour intervals.

d) At the time of withdrawal, the same tests were to be performed as those of the end-of-study assessment.

出典：5.3.3.4-2 Table 9-1