表 2.7.6.9－3　検査，観察スケジュール

Group 2 (1/3)

Day (time window)	Informed consent	Screening	Period I (B: Dosing 8 hours after high-fat meal)																	Period II (C: Dosing 4 hours after low-fat meal)																	
		Day -30 to -2	-1	1														2		3															4	
Time after dosing		Visit	Admission	8 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	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
Written informed consent	X																																			
Subject characteristics		X																																		
Eligibility assessment		X	X		X																															
Food (High･Low･Light)[a)]				High																Low																
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
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 2.7.6.9－3　検査，観察スケジュール（続き）

Group 2 (2/3)

Day (time window)	Period III (D: Dosing 2 hours after light meal)																		Period IV (A: Dosing under fasted condition)																	
	5																	6	7																8	9
Time after dosing	Before meals	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	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	Discharge/48 h
Written informed consent																																				
Subject characteristics																																				
Eligibility assessment																																				
Food (High˙ Low˙ Light)[a]		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	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 2.7.6.9－3　検査，観察スケジュール（続き）

Group 2 (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 9-2

表 2.7.6.9－4　検査，観察スケジュール

Group 3 (1/3)

Day (time window)	Informed consent	Screening		Period I (C: Dosing 4 hours after low-fat meal)																Period II (D: Dosing 2 hours after light meal)																
		Day -30 to -2	-1	1														2		3														4	
Time after dosing		Visit	Admission	4 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	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
Written informed consent	X																																			
Subject characteristics		X																																		
Eligibility assessment		X	X		X																															
Food (High- Low- Light)[a]				Low																Light																
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 2.7.6.9－4　検査，観察スケジュール（続き）

Group 3 (2/3)

Day (time window)	Period III (A: Dosing under fasted condition)																	Period IV (B: Dosing 8 hours after high-fat meal)																		
	5															6		7																8	9
Time after dosing	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	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	Discharge/48 h
Written informed consent																																			
Subject characteristics																																			
Eligibility assessment																																			
Food (High･Low･Light)[a]																		High																	
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	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 2.7.6.9－4　検査，観察スケジュール（続き）

Group 3 (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 9-3

表 2.7.6.9－5　検査，観察スケジュール

Group 4 (1/3)

Day (time window)	Informed consent	Screening	Period II (D: Dosing 2 hours after light meal)																	Period II (A: Dosing under fasted condition)																
		Day -30 to -2	-1	1															2	3														4	
Time after dosing		Visit	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	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]				Light																															
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 2.7.6.9－5　検査，観察スケジュール（続き）

Group 4 (2/3)

Day (time window)	Period III (B: Dosing 8 hours after high-fat meal)																	Period IV (C: Dosing 4 hours after low-fat meal)																			
	5															6		7															8		9	
Time after dosing	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	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	46h	Discharge/48 h
Written informed consent																																					
Subject characteristics																																					
Eligibility assessment																																					
Food (High･Low･Light)[a]	High																	Low																			
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							X							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 2.7.6.9－5　検査，観察スケジュール（続き）

Group 4 (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: BMI=body mass index; 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 9-4

2.7.6.9.2　結果の要約

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9－6 に示した.

計 16 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．16 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 2.7.6.9－6　被験者の内訳

	Group 1 N=4	Group 2 N=4	Group 3 N=4	Group 4 N=4
Subjects treated	4	4	4	4
Subjects completed	4	4	4	4
Subjects withdrawn	0	0	0	0

出典：5.3.3.4-2 Table 10-1

2.7.6.9.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9－7 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 2.7.6.9－7　人口統計学的特性

	Statistics	Group 1 (N=4)	Group 2 (N=4)	Group 3 (N=4)	Group 4 (N=4)	Total (N=16)
Sex						
Male	n (%)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	12 (75.0)
Female	n (%)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (25.0)
Age at informed consent (years)						
	n	4	4	4	4	16
	Mean	29.8	29.5	34.5	29.0	30.7
	SD	7.0	7.1	5.4	10.8	7.4
	Median	29.0	26.5	35.5	26.5	29.0
	(Min, Max)	(22, 39)	(25, 40)	(28, 39)	(20, 43)	(20, 43)
Height (cm)						
	n	4	4	4	4	16
	Mean	171.90	167.83	170.15	169.58	169.86
	SD	11.25	6.13	8.78	7.54	7.87
	Median	176.65	168.05	166.80	170.55	168.55
	(Min, Max)	(155.2, 179.1)	(160.2, 175.0)	(163.9, 183.1)	(160.1, 177.1)	(155.2, 183.1)
Weight (kg)						
	n	4	4	4	4	16
	Mean	65.63	60.23	65.08	61.55	63.12
	SD	11.41	7.34	8.31	8.17	8.34
	Median	63.60	60.85	63.75	59.50	62.60
	(Min, Max)	(54.1, 81.2)	(52.5, 66.7)	(56.9, 75.9)	(54.9, 72.3)	(52.5, 81.2)
BMI (kg/m^2)						
	n	4	4	4	4	16
	Mean	22.15	21.33	22.43	21.35	21.81
	SD	2.67	1.49	1.82	1.33	1.77
	Median	21.90	21.05	22.05	21.20	21.45
	(Min, Max)	(19.2, 25.6)	(19.9, 23.3)	(20.7, 24.9)	(19.9, 23.1)	(19.2, 25.6)
Race						
Japanese	n (%)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	16 (100)
Medical History						
No	n (%)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	16 (100)
Yes	n (%)	0	0	0	0	0
Complication						
No	n (%)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	16 (100)
Yes	n (%)	0	0	0	0	0

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

表 2.7.6.9−7　人口統計学的特性（続き）

	Statistics	Group 1 (N=4)	Group 2 (N=4)	Group 3 (N=4)	Group 4 (N=4)	Total (N=16)
Concomitant Medication						
No	n (%)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (75.0)	15 (93.8)
Yes	n (%)	0	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
Allergic History (including drug allergies)						
No	n (%)	4 (100)	1 (25.0)	4 (100)	4 (100)	13 (81.3)
Yes	n (%)	0	3 (75.0)	0	0	3 (18.8)
Drinking Status						
No	n (%)	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	8 (50.0)
Yes	n (%)	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	8 (50.0)
Smoking Status						
No	n (%)	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100)	12 (75.0)
Yes	n (%)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	4 (25.0)

出典：5.3.3.4-2 Table 14.1.2.1

2.7.6.9.2.3　PK

2.7.6.9.2.3.1　エダラボン未変化体

健康成人に 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 2.7.6.9－1 及び図 2.7.6.9－2 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.

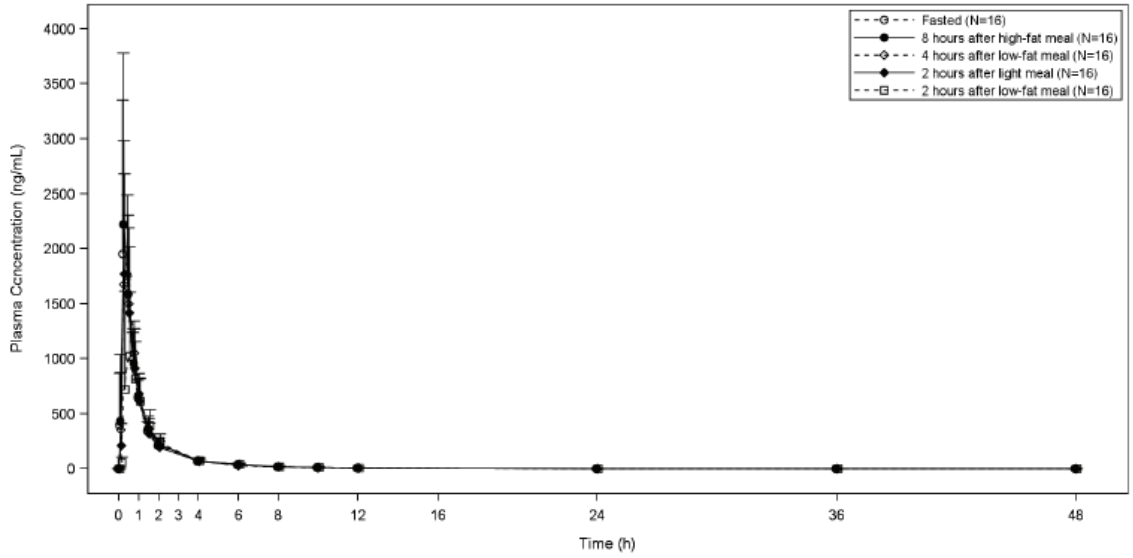


図 2.7.6.9－1　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

Mean + SD

出典：5.3.3.4-2 Figure 11-1

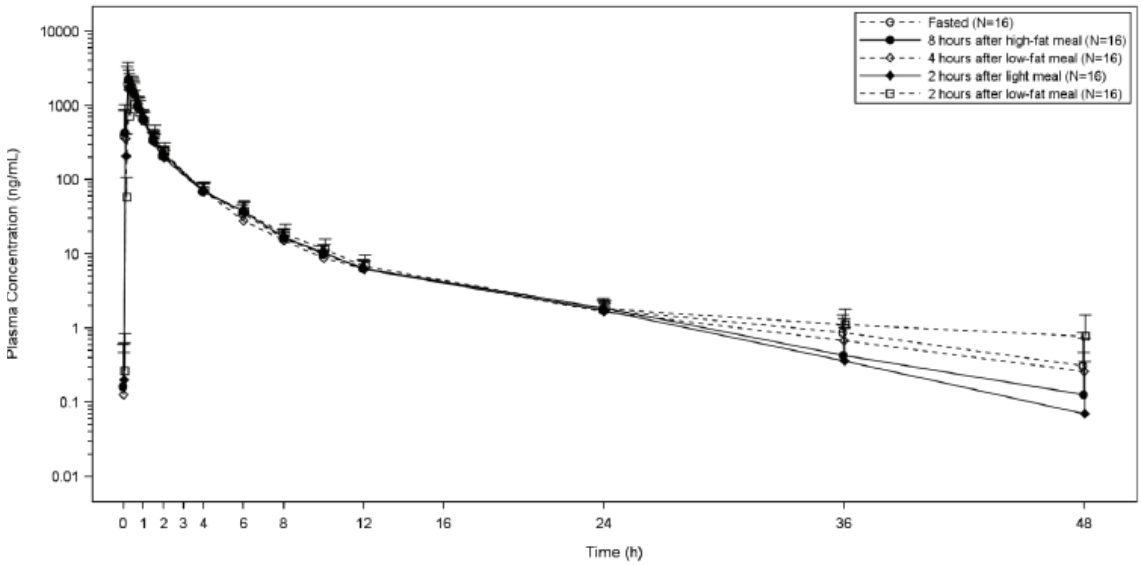


図 2.7.6.9－2　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean + SD

出典：5.3.3.4-2 Figure 11-2

エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.9－8 に示した．空腹時投与，高脂肪食後 8 時間投与，低脂肪食後 4 時間投与，軽食後 2 時間投与及び低脂肪食後 2 時間投与の血漿

中エダラボン未変化体の t_{max}（中央値）は，それぞれ 0.38，0.25，0.50，0.38 及び 0.50 時間であった．C_{max}（平均値）はそれぞれ 2318，2525，2020，1898 及び 1276 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$（平均値）はそれぞれ 2165，2209，2073，1955 及び 1717 ng·h/mL，$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 8.17，7.38，9.05，7.31 及び 11.25 時間であった．血漿中エダラボン未変化体の t_{max} 及び $t_{1/2}$ に食事条件による顕著な違いは認められなかった．平均の暴露量（C_{max} および AUC）は低脂肪食の摂取終了から 2 時間後に投与で低かったが，その他は同程度であった．

表 2.7.6.9－8　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ

Meal condition	Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Fasted	Mean	0.38	2318	2133	2149	2165	8.17
(N=16)	SD	0.25, 0.50	1229	660	671	673	2.29
	CV%		53.0	30.9	31.2	31.1	28.0
Dose 8 hours	Mean	0.25	2525	2185	2195	2209	7.38
after high-fat meal	SD	0.08, 0.75	1337	650	657	658	1.97
(N=16)	CV%		52.9	29.8	29.9	29.8	26.7
Dose 4 hours	Mean	0.50	2020	2045	2058	2073	9.05
after low-fat meal	SD	0.25, 0.75	1114	627	637	641	5.07
(N=16)	CV%		55.2	30.6	31.0	30.9	56.0
Dose 2 hours	Mean	0.38	1898	1933	1939	1955	7.31
after light meal	SD	0.25, 1.00	865.9	513	520	523	4.30
(N=16)	CV%		45.6	26.6	26.8	26.8	58.9
Dose 2 hours	Mean	0.50	1276	1670	1695	1717	11.25
after low-fat meal	SD	0.25, 1.50	805.6	447	456	463	8.35
(N=16)	CV%		63.1	26.7	26.9	26.9	74.2

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; 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：5.3.3.4-2 Table 11-2

エダラボン未変化体の尿中 PK パラメータを表 2.7.6.9－9 に示した．

空腹時投与，高脂肪食後 8 時間投与，低脂肪食後 4 時間投与，軽食後 2 時間投与及び低脂肪食後 2 時間投与してから 48 時間後までのエダラボン未変化体の Ae%（平均値）はそれぞれ 0.782%，1.535%，0.936%，0.945%及び 1.242%であった．平均 CLr（平均値）はそれぞれ 0.419，0.818，0.535，0.545 及び 0.871 L/h であった．

表 2.7.6.9－9　エダラボン未変化体の尿中 PK パラメータ

Meal condition	Urine PK parameter	Ae_{0-24} (mg)	$Ae\%_{0-24}$ (% of dose)	Ae_{0-48} (mg)	$Ae\%_{0-48}$ (% of dose)	CLr (L/h)
Fasted (N=16)	Mean	0.819	0.780	0.821	0.782	0.419
	SD	0.367	0.349	0.367	0.350	0.271
	CV%	44.8	44.8	44.8	44.8	64.6
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	Mean	1.609	1.533	1.611	1.535	0.818
	SD	2.630	2.505	2.630	2.505	1.413
	CV%	163.4	163.4	163.2	163.2	172.7
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	Mean	0.977	0.931	0.982	0.936	0.535
	SD	0.406	0.386	0.413	0.394	0.333
	CV%	41.5	41.5	42.1	42.1	62.3
Dose 2 hours after light meal (N=16)	Mean	0.988	0.941	0.992	0.945	0.545
	SD	0.965	0.919	0.972	0.926	0.535
	CV%	97.7	97.7	98.0	98.0	98.3
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	Mean	1.302	1.240	1.304	1.242	0.871
	SD	2.086	1.986	2.093	1.993	1.582
	CV%	160.2	160.2	160.5	160.5	181.5

Abbreviation: Ae_{0-24}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 24 hours; Ae_{0-48}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 48 hours; $Ae\%_{0-24}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 24 hours; $Ae\%_{0-48}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours; CLr=renal clearance; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
出典：5.3.3.4-2 Table 11-5

2.7.6.9.2.3.2　硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体

健康成人に 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 2.7.6.9－3 及び図 2.7.6.9－4 に示した.

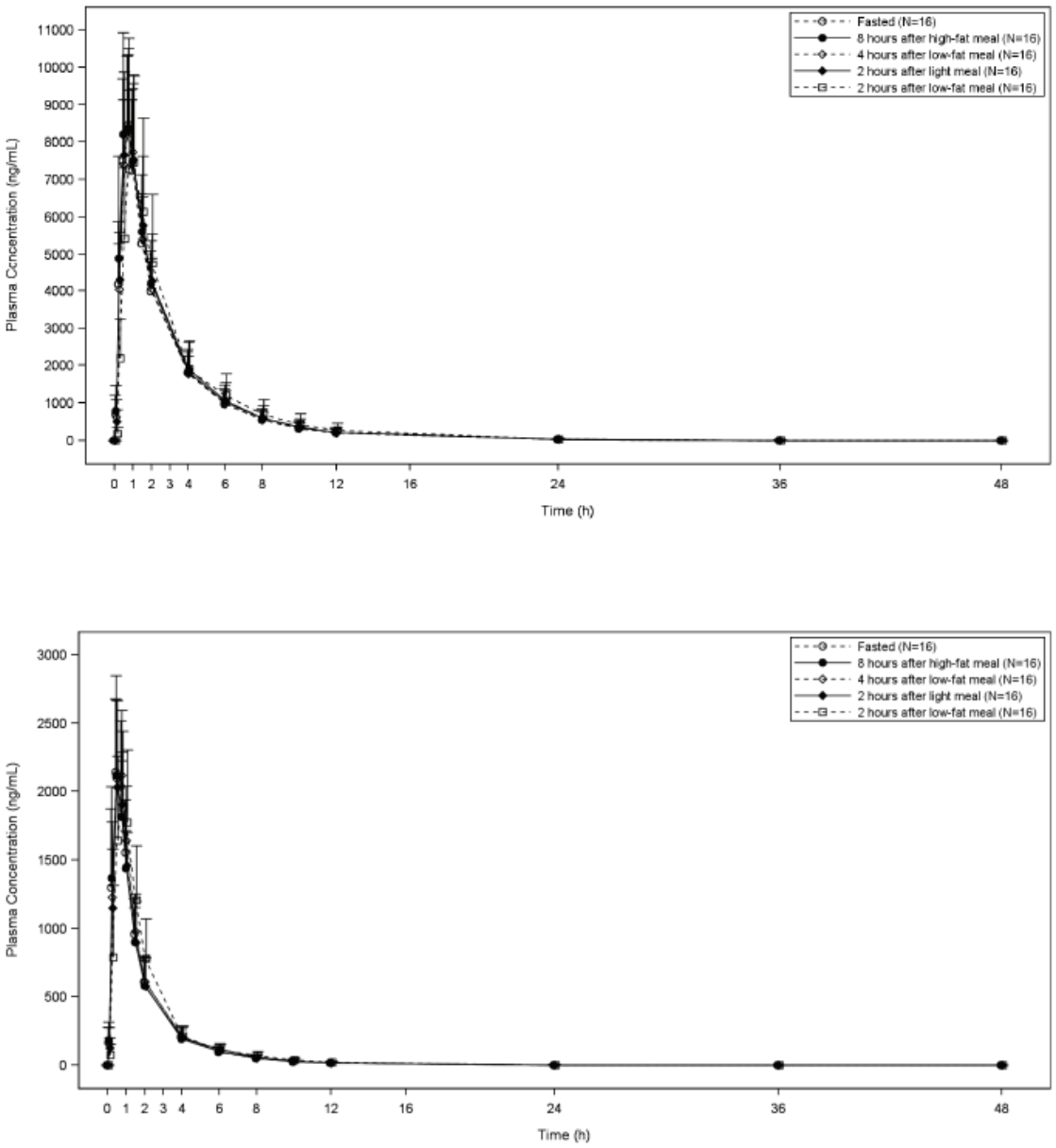


図 2.7.6.9－3　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

Mean + SD
出典：5.3.3.4-2 Figure 11-3

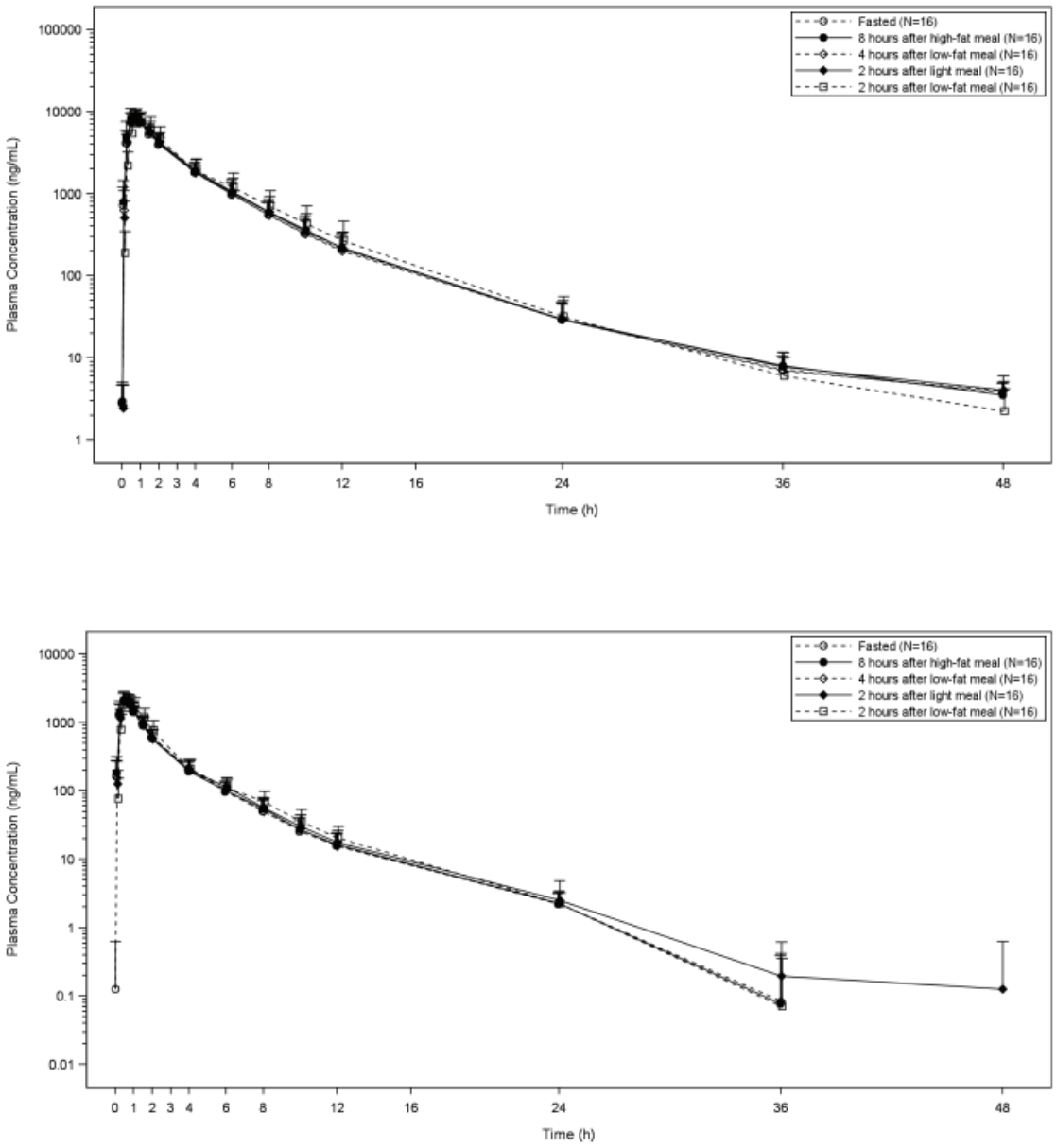


図 2.7.6.9－4　硫酸抱合体（上）及びグルクロン酸抱合体（下）の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean + SD
出典：5.3.3.4-2 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 2.7.6.9－10 及び表 2.7.6.9－11 に示した．

空腹時投与，高脂肪食後 8 時間投与，低脂肪食後 4 時間投与，軽食後 2 時間投与及び低脂肪食後 2 時間投与の血漿中硫酸抱合体の t_{max}（中央値）は，それぞれ 0.75，0.63，0.75，0.75 及び 1.00 時間であった．C_{max}（平均値）はそれぞれ 8456，9024，8629，8665 及び 7986 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$（平均値）はそれぞれ 24519，25724，24671，25903 及び 26293 ng·h/mL，$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 6.32，7.16，5.85，6.25 及び 4.91 時間であった．グルクロン酸抱合体の t_{max}（中央値）は，それぞれ 0.50，0.50，0.75，0.50 及び 0.75 時間であった．C_{max}（平均値）はそれぞれ 2283，2209，2283，2141 及び 2031 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$（平均値）はそれぞれ 4054，3895，4109，3914 及び 4325 ng·h/mL，$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 4.12，4.07，4.12，4.03 及び 3.67 時間であった．硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の PK パラメータに食事条件による顕著な違いは認められ

なかった.

表 2.7.6.9－10　硫酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Meal condition	Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Fasted	Mean	0.75	8456	24203	24485	24519	6.32
(N=16)	SD	0.50, 0.75	2041	7094	7237	7243	1.85
	CV%		24.1	29.3	29.6	29.5	29.3
Dose 8 hours	Mean	0.63	9024	25387	25688	25724	7.16
after high-fat meal	SD	0.50, 1.00	2430	7584	7723	7729	2.52
(N=16)	CV%		26.9	29.9	30.1	30.0	35.3
Dose 4 hours	Mean	0.75	8629	24367	24637	24671	5.85
after low-fat meal	SD	0.50, 1.00	1960	5945	6068	6077	1.18
(N=16)	CV%		22.7	24.4	24.6	24.6	20.2
Dose 2 hours	Mean	0.75	8665	25571	25867	25903	6.25
after light meal	SD	0.50, 1.50	2362	8496	8651	8657	1.69
(N=16)	CV%		27.3	33.2	33.4	33.4	27.1
Dose 2 hours	Mean	1.00	7986	25999	26271	26293	4.91
after low-fat meal	SD	0.75, 1.50	2288	10158	10348	10355	1.02
(N=16)	CV%		28.7	39.1	39.4	39.4	20.7

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; 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：5.3.3.4-2 Table 11-3

表 2.7.6.9－11　グルクロン酸抱合体の血漿中 PK パラメータ

Meal condition	Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Fasted	Mean	0.50	2283	4040	4040	4054	4.12
(N=16)	SD	0.50, 1.00	496.2	789	789	791	0.34
	CV%		21.7	19.5	19.5	19.5	8.2
Dose 8 hours	Mean	0.50	2209	3881	3883	3895	4.07
after high-fat meal	SD	0.50, 1.00	645.9	789	794	796	0.41
(N=16)	CV%		29.2	20.3	20.4	20.4	10.0
Dose 4 hours	Mean	0.75	2283	4095	4097	4109	4.12
after low-fat meal	SD	0.50, 1.00	486.7	886	890	891	0.46
(N=16)	CV%		21.3	21.6	21.7	21.7	11.0
Dose 2 hours	Mean	0.50	2141	3896	3905	3914	4.03
after light meal	SD	0.50, 1.50	548.1	834	841	841	0.70
(N=16)	CV%		25.6	21.4	21.5	21.5	17.4
Dose 2 hours	Mean	0.75	2031	4312	4315	4325	3.67
after low-fat meal	SD	0.50, 1.00	608.9	1051	1053	1054	0.34
(N=16)	CV%		30.0	24.4	24.4	24.4	9.4

Abbreviation: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours; 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：5.3.3.4-2 Table 11-4

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 2.7.6.9－12 及び表 2.7.6.9－13 に，累積尿中 PK パラメータの合計を表 2.7.6.9－14 に示した．

空腹時投与，高脂肪食後 8 時間投与，低脂肪食後 4 時間投与，軽食後 2 時間投与及び低脂肪食後 2 時間投与から 48 時間後までの硫酸抱合体の Ae%（平均値）は，それぞれ 9.13%，8.62%，8.63%，8.65%及び 5.85%であった．グルクロン酸抱合体の Ae%（平均値）は，それぞれ 69.2%，70.3%，68.8%，73.3%及び 76.7%であった．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，それぞれ 78.5%，79.8%，77.9%，82.3%及び 83.1%であり，48 時間後の Ae%（平均値）は，それぞれ 79.1%，80.4%，78.4%，82.9%及び 83.8%であった．エダラボン未変化体，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の累積尿中 PK パラメータの合計には，食事条件による顕著な違いは認められなかった．

表 2.7.6.9－12　硫酸抱合体の累積尿中 PK パラメータ

Meal condition	Urine PK parameter	Ae_{0-24} (mg)	$Ae\%_{0-24}$ (% of dose)	Ae_{0-48} (mg)	$Ae\%_{0-48}$ (% of dose)
Fasted (N=16)	Mean	13.87	9.08	13.94	9.13
	SD	12.62	8.27	12.73	8.34
	CV%	91.0	91.0	91.3	91.3
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	Mean	13.10	8.58	13.16	8.62
	SD	12.61	8.26	12.72	8.33
	CV%	96.2	96.2	96.6	96.6
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	Mean	13.13	8.60	13.18	8.63
	SD	13.99	9.17	14.07	9.22
	CV%	106.6	106.6	106.7	106.7
Dose 2 hours after light meal (N=16)	Mean	13.14	8.61	13.21	8.65
	SD	10.96	7.18	11.06	7.25
	CV%	83.4	83.4	83.7	83.7
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	Mean	8.89	5.82	8.94	5.85
	SD	9.50	6.22	9.55	6.25
	CV%	106.8	106.8	106.8	106.8

Abbreviation: Ae_{0-24}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 24 hours; Ae_{0-48}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 48 hours; $Ae\%_{0-24}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 24 hours; $Ae\%_{0-48}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours CLr=renal clearance; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.

出典：5.3.3.4-2 Table 11-6

表 2.7.6.9－13　グルクロン酸抱合体の累積尿中 PK パラメータ

Meal condition	Urine PK parameter	Ae_{0-24} (mg)	$Ae\%_{0-24}$ (% of dose)	Ae_{0-48} (mg)	$Ae\%_{0-48}$ (% of dose)
Fasted	Mean	144.6	68.7	145.7	69.2
(N=16)	SD	19.9	9.5	19.8	9.4
	CV%	13.8	13.8	13.6	13.6
Dose 8 hours	Mean	146.8	69.7	148.0	70.3
after high-fat meal	SD	20.5	9.7	20.6	9.8
(N=16)	CV%	13.9	13.9	13.9	13.9
Dose 4 hours	Mean	144.0	68.4	145.0	68.8
after low-fat meal	SD	18.4	8.8	18.4	8.8
(N=16)	CV%	12.8	12.8	12.7	12.7
Dose 2 hours	Mean	153.2	72.8	154.3	73.3
after light meal	SD	22.6	10.7	22.6	10.7
(N=16)	CV%	14.7	14.7	14.6	14.6
Dose 2 hours	Mean	160.2	76.1	161.4	76.7
after low-fat meal	SD	44.8	21.3	44.8	21.3
(N=16)	CV%	28.0	28.0	27.8	27.8

Abbreviation: Ae_{0-24}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 24 hours; Ae_{0-48}=cumulative urinary excretion amount of drug from zero to 48 hours; $Ae\%_{0-24}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 24 hours; $Ae\%_{0-48}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours; CLr=renal clearance; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
出典：5.3.3.4-2 Table 11-7

表 2.7.6.9－14　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

Meal condition	Urine PK parameter	$Ae\%_{0-24}$ (% of dose)	$Ae\%_{0-48}$ (% of dose)
Fasted	Mean	78.5	79.1
(N=16)	SD	10.6	10.6
	CV%	13.5	13.4
Dose 8 hours	Mean	79.8	80.4
after high-fat meal	SD	9.2	9.2
(N=16)	CV%	11.5	11.5
Dose 4 hours	Mean	77.9	78.4
after low-fat meal	SD	9.4	9.4
(N=16)	CV%	12.0	11.9
Dose 2 hours	Mean	82.3	82.9
after light meal	SD	7.3	7.3
(N=16)	CV%	8.8	8.8
Dose 2 hours	Mean	83.1	83.8
after low-fat meal	SD	22.0	22.0
(N=16)	CV%	26.5	26.2

Abbreviation: $Ae\%_{0-24}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 24 hours; $Ae\%_{0-48}$=urinary excretion ratio of drug from zero to 48 hours; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
出典：5.3.3.4-2 Table 11-8

2.7.6.9.2.3.3　食事の影響

食事の影響に関する解析結果を表 2.7.6.9－15, 表 2.7.6.9－16 及び表 2.7.6.9－17 に示した．空腹時投与，高脂肪食後 8 時間投与，低脂肪食後 4 時間投与，軽食後 2 時間投与及び低脂肪食後 2 時間投与について，エダラボン未変化体の AUC の LS 幾何平均値の比及び 90%信頼区間は同等性の範囲内（0.80～1.25）であった．

表 2.7.6.9－15　食事の影響の解析（エダラボン未変化体）

C_{max}

Meal condition	LS Mean (ng/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	2024	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	2192	1.083	0.821	1.429
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	1764	0.872	0.661	1.150
Dose 2 hours after light meal (N=16)	1659	0.820	0.621	1.082
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	1085	0.536	0.362	0.794

$AUC_{0-\infty}$

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	2072	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	2123	1.025	0.931	1.128
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	1987	0.959	0.871	1.056
Dose 2 hours after light meal (N=16)	1885	0.910	0.827	1.002
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	1659	0.801	0.712	0.901

AUC_{0-24}

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	2041	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	2101	1.029	0.935	1.133
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	1962	0.961	0.873	1.058
Dose 2 hours after light meal (N=16)	1865	0.914	0.830	1.006
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	1615	0.791	0.703	0.891

AUC_{0-t}

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	2055	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	2109	1.026	0.932	1.130
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	1972	0.959	0.871	1.056
Dose 2 hours after light meal (N=16)	1870	0.910	0.826	1.002
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	1639	0.797	0.709	0.897

Abbreviation: AUC_{0-t}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point; 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).
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
出典：5.3.3.4-2 Table 11-9

表 2.7.6.9－16　食事の影響の解析（硫酸抱合体）

C_{max}

Meal condition	LS Mean (ng/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	8239	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	8748	1.062	1.006	1.121
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	8426	1.023	0.969	1.080
Dose 2 hours after light meal (N=16)	8376	1.017	0.963	1.074
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	7658	0.929	0.863	1.001

$AUC_{0-\infty}$

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	23593	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	24745	1.049	1.016	1.083
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	23998	1.017	0.985	1.050
Dose 2 hours after light meal (N=16)	24728	1.048	1.015	1.082
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	24667	1.046	0.991	1.103

AUC_{0-24}

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	23302	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	24429	1.048	1.016	1.082
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	23714	1.018	0.986	1.050
Dose 2 hours after light meal (N=16)	24423	1.048	1.015	1.082
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	24415	1.048	0.994	1.105

AUC_{0-t}

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	23560	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	24708	1.049	1.016	1.083
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	23965	1.017	0.985	1.050
Dose 2 hours after light meal (N=16)	24692	1.048	1.015	1.082
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	24646	1.046	0.992	1.103

Abbreviation: AUC_{0-t}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point; 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).
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
出典：5.3.3.4-2 Table 11-10

表 2.7.6.9－17　食事の影響の解析（グルクロン酸抱合体）

C_{max}

Meal condition	LS Mean (ng/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	2232	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	2123	0.951	0.885	1.022
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	2230	0.999	0.930	1.073
Dose 2 hours after light meal (N=16)	2074	0.929	0.865	0.998
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	1943	0.871	0.784	0.967

$AUC_{0-\infty}$

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	3978	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	3815	0.959	0.931	0.988
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	4014	1.009	0.980	1.039
Dose 2 hours after light meal (N=16)	3825	0.961	0.933	0.990
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	4206	1.057	1.013	1.104

AUC_{0-24}

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	3965	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	3801	0.959	0.931	0.988
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	4000	1.009	0.979	1.039
Dose 2 hours after light meal (N=16)	3807	0.960	0.932	0.989
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	4193	1.058	1.013	1.104

AUC_{0-t}

Meal condition	LS mean (ng·h/mL)	Ratio (after meal / fasted)	90% CI for Ratio Lower	Upper
Fasted (N=16)	3965	-	-	-
Dose 8 hours after high-fat meal (N=16)	3803	0.959	0.931	0.988
Dose 4 hours after low-fat meal (N=16)	4002	1.009	0.980	1.040
Dose 2 hours after light meal (N=16)	3815	0.962	0.934	0.991
Dose 2 hours after low-fat meal (N=16)	4195	1.058	1.014	1.105

Abbreviation: AUC_{0-t}=area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point; 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).
AUC_{0-t}=AUC_{0-last}
出典：5.3.3.4-2 Table 11-11

2.7.6.9.2.4　安全性の結果

2.7.6.9.2.4.1　AE

安全性解析集団における AE の要約を表 2.7.6.9－18 に示した．被験者 1 名（6.3%）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．SAE，中止及び/又は死亡に至った AE は認められなかった．

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 2.7.6.9－18　AE の要約（安全性解析対象集団）

Meal condition	Fasted	Dose 8 hours after high-fat meal	Dose 4 hours after low-fat meal	Dose 2 hours after light meal	Dose 2 hours after low-fat meal
	N=16 n (%)	N=16 n (%)	N=16 n (%)	N=16 n (%)	N=16 n (%)
AEs	0	0	1 (6.3)	0	0
ADRs	0	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0	0
SADRs	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	0	0	0	0	0
AEs leading to deaths	0	0	0	0	0

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

AE 一覧を表 2.7.6.9－19 に示した.
被験者 1 名に AE（蕁麻疹）が発現した．程度は中等度であり，回復した．治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された.

表 2.7.6.9－19　AE 一覧（安全性解析対象集団）

Meal condition	Fasted	Dose 8 hours after high-fat meal	Dose 4 hours after low-fat meal	Dose 2 hours after light meal	Dose 2 hours after low-fat meal
SOC PT	N=16 n (%)	N=16 n (%)	N=16 n (%)	N=16 n (%)	N=16 n (%)
Any SOC	0	0	1 (6.3)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (6.3)	0	0
Urticaria	0	0	1 (6.3)	0	0

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
出典：5.3.3.4-2 Table 12-2

2.7.6.9.2.4.2　12 誘導 ECG，バイタルサイン及び臨床検査

12 誘導 ECG, バイタルサイン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.

2.7.6.9.2.5　結論

高脂肪食後 8 時間投与，低脂肪食後 4 時間投与及び軽食後 2 時間投与後と空腹時投与を比較して，血漿中エダラボン未変化体の PK には食事の影響は認められなかった．低脂肪食後 2 時間後では空腹時投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 53.6%及び 80.1%に低下した．代謝物（硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，空腹時投与と比較して顕著な違い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.

2.7.6.10　健康成人被験者を対象として経口投与及び経鼻胃管（NGT）投与したエダラボン経口剤の安全性，忍容性及び相対的バイオアベイラビリティを検討する第 I 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験（MT-1186-Z-101）

添付資料：5.3.3.4－3　評価資料

2.7.6.10.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10－1 に示した．

表 2.7.6.10－1　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て経口投与及び経鼻胃管（NGT）投与したエダラボン経口剤の安全性，忍容性及び相対的バイオアベイラビリティを検討する第 I 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験
試験番号	MT-1186-Z-101
試験実施国，実施施設数	日本，1 施設
試験実施期間	2021 年 2 月 26 日（最初の被験者の同意）～2021 年 4 月 16 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主目的：健康成人被験者を対象に，MT-1186 内用懸濁液を経口及び NGT 投与時の相対的バイオアベイラビリティを検討する． 副次的目的：健康成人被験者を対象に，MT-1186 内用懸濁液の単回投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を検討する．
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］36 名 ［解析時］36 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（Serial No.: 019920） 空腹時に，MT-1186 内用懸濁液 105 mg（105 mg/5 mL）を経口投与又は NGT 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，Day 4 評価期間：Day 1～Day 11（11 日間）
評価項目	(1) PK 血漿中エダラボン未変化体濃度 PK パラメータ $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，及び C_{max}，$AUC_{0\text{-}24hr}$，t_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT，CL/F，V_z/F，V_{ss}/F (2)　安全性項目 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 2.7.6.10－2 に示した．

表 2.7.6.10－1　試験方法（続き）

項目	内容
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 MT-1186 内用懸濁液を経口及び NGT 投与時の PK の相対的バイオアベイラビリティの検討については，血漿中エダラボン未変化体の $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last} 及び C_{max} を対数変換し，経口又は NGT 投与，被験者，試験期及び投与群を要因とした分散分析から得られる対数値の平均値と 90%信頼区間を算出し，それぞれの記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値，幾何平均値及びその 95%信頼区間）と合わせて示した．また，t_{max} を除く他の PK パラメータも原則として対数変換し，上記と同様な解析を実施した． MT-1186 内用懸濁液を経口及び NGT 投与時の血漿中エダラボン未変化体について，採血時点ごとの記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値等）をそれぞれ示した． (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．AE 及び ADR が発現した被験者数，発現割合を MT-1186 内用懸濁液経口投与又は NGT 投与ごとに算出した． 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 内用懸濁液の経口投与及び NGT 投与ごとに算出した．尿検査の値は MT-1186 内用懸濁液の経口投与及び NGT 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 内用懸濁液経口投与及び NGT 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 2.7.6.10－2　検査，観察スケジュール

Day (time window)	Informed consent	Screening	Period I																	Period II																End-of-study[a] Assesment
		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	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																																	
Nasal Examination		X																																			
Height		X																																			
Weight		X	X																																		X
BMI		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
COVID-19 virus test			X																																		
Dosing of edaravone					X																X																
Adverse events[b]	←																																				→
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	

Abbreviation: BMI=body mass index; COVID-19=coronavirus disease 2019; ECG＝electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).

a) At the time of withdrawal, perform the same tests as would be performed in the end-of-study assessment.

b) Assess serious adverse events (SAEs) beginning after informed consent was obtained. Survey of other AEs was started after administration of the investigational product was started.

出典：5.3.3.4-3 9.5.1.1 Test/Observation Schedule

2.7.6.10.2 結果の要約

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10－3 に示した．計 36 名の被験者が MT-1186 内用懸濁液の経口投与及び NGT 投与を受け，治験を完了した．36 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 2.7.6.10－3　被験者の内訳

Group	PO – NGT	NGT – PO
Subjects treated	18	18
Subjects completed	18	18
Subjects withdrawn	0	0

Abbreviation: NGT=nasogastric tube; PO=oral by mouth.
出典：5.3.3.4-3 Table 10-1

2.7.6.10.2.2 被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10－4 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 2.7.6.10－4　人口統計学的特性

Characteristics	Statistic	PO - NGT (N=18)	NGT - PO (N=18)	Total (N=36)
Sex				
Male	n(%)	12 (66.7)	12 (66.7)	24 (66.7)
Female	n(%)	6 (33.3)	6 (33.3)	12 (33.3)
Age	n	18	18	36
(years)	Mean	25.6	29.8	27.7
	SD	7.0	7.7	7.6
	Median	22.0	31.5	25.5
	(Min, Max)	(20, 42)	(20, 43)	(20, 43)
Height	n	18	18	36
(cm)	Mean	168.11	165.15	166.63
	SD	7.70	6.95	7.39
	Median	168.95	163.60	167.15
	(Min, Max)	(154.6, 180.4)	(152.8, 177.3)	(152.8, 180.4)
Weight	n	18	18	36
(kg)	Mean	62.84	62.09	62.47
	SD	6.88	6.29	6.51
	Median	62.50	61.20	61.65
	(Min, Max)	(51.3, 74.6)	(52.1, 78.0)	(51.3, 78.0)
BMI	n	18	18	36
(kg/m^2)	Mean	22.26	22.79	22.52
	SD	2.18	2.26	2.20
	Median	22.10	22.25	22.15
	(Min, Max)	(18.9, 26.7)	(19.1, 27.3)	(18.9, 27.3)
Race				
Japanese	n(%)	18 (100)	18 (100)	36 (100)
Medical history				
No	n(%)	18 (100)	18 (100)	36 (100)
Yes	n(%)	0	0	0
Complication				
No	n(%)	18 (100)	18 (100)	36 (100)
Yes	n(%)	0	0	0
Concomitant medication*				
No	n(%)	18 (100)	18 (100)	36 (100)
Yes	n(%)	0	0	0
Allergic history (including drug allergies)				
No	n(%)	18 (100)	18 (100)	36 (100)
Yes	n(%)	0	0	0
Drinking status				
No	n(%)	13 (72.2)	11 (61.1)	24 (66.7)
Yes	n(%)	5 (27.8)	7 (38.9)	12 (33.3)
Smoking status				
No	n(%)	16 (88.9)	13 (72.2)	29 (80.6)
Yes	n(%)	2 (11.1)	5 (27.8)	7 (19.4)

Abbreviation: BMI =body mass index; NGT=nasogastric tube; PO=oral by mouth.
*: The surface anesthesia for nasogastric tube insertion is excluded.
出典：5.3.3.4-3 Table 14.1.2.1

2.7.6.10.2.3 PK

2.7.6.10.2.3.1 血漿中濃度

日本人健康成人に空腹時に MT-1186 内用懸濁液 105 mg を経口投与及び NGT 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 2.7.6.10－1 及び図 2.7.6.10－2 に示した.

エダラボン未変化体はいずれの投与においても 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.

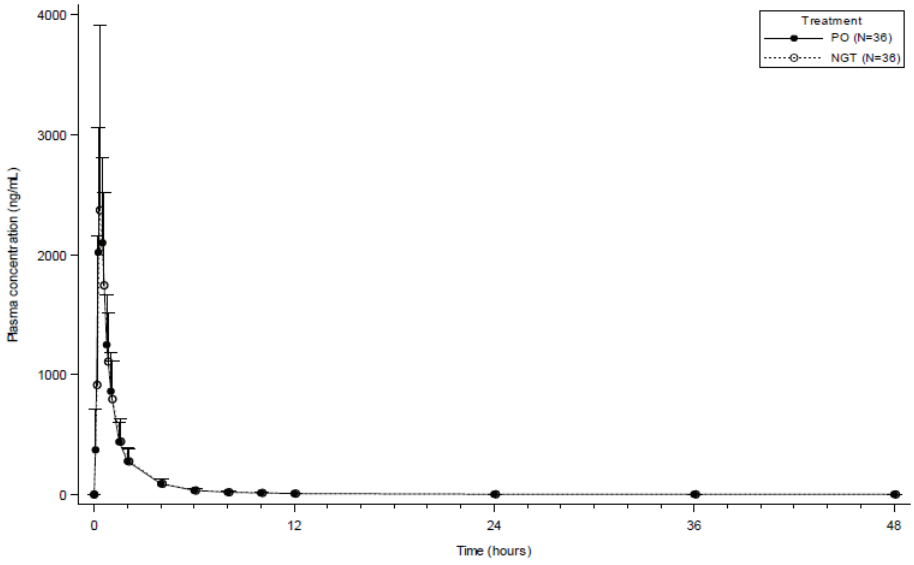


図 2.7.6.10－1　MT-1186 内用懸濁液 105 mg の経口投与及び NGT 投与のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（線形プロット）

Mean + SD
出典：5.3.3.4-3 Figure 11-1

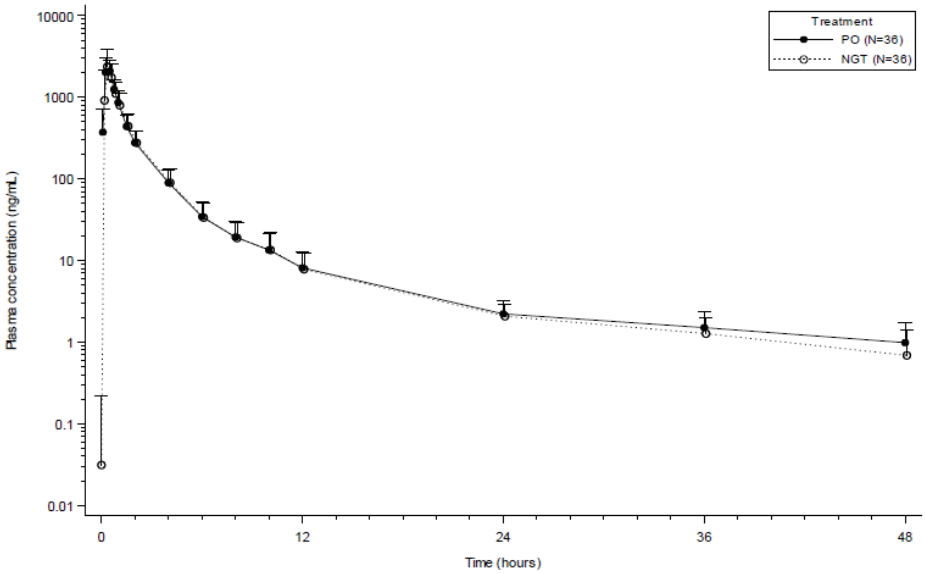


図 2.7.6.10－2　MT-1186 内用懸濁液 105 mg 及び NGT 投与のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数線形プロット）

Mean + SD
出典：5.3.3.4-3 Figure 11-2

2.7.6.10.2.3.2 PK パラメータ

エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.10－5 に示した．

経口投与及び NGT 投与のエダラボン未変化体の血漿中 t_{max}（中央値）は，それぞれ 0.500 及び 0.250 時間であった．エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は投与群間で同程度であり，その他の PK パラメータにも明らかな差は認められなかった．NGT 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，経口投与後と比較してそれぞれ約 12.3%増加及び約 1.5%減少した．

表 2.7.6.10－5　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ

Treatment	Plasma PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
PO	Mean	0.500	2470	2612	2657	21.52	42.8	1209
(N=36)	CV%	0.250, 0.500	34.0	30.1	30.1	157.2	28.8	139.1
NGT	Mean	0.250	2775	2592	2617	13.53	43.8	816
(N=36)	CV%	0.083, 1.000	52.1	33.4	33.2	102.1	28.7	95.8

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; CL/F=apparent total plasma clearance after oral administration; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; CV=coefficient of variation; NGT=nasogastric tube; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth; 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.

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

[a]: Median and range

出典：5.3.3.4-3 Table 11-2

2.7.6.10.2.3.3 相対的バイオアベイラビリティの統計解析結果

経口投与及び NGT 投与の血漿中エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の相対的バイオアベイラビリティの統計解析結果を表 2.7.6.10－6 に示した．

エダラボン未変化体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の LS 幾何平均値の比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.052（90% CI:0.903~1.227），0.987（90% CI:0.936~1.041）及び 0.981（90% CI:0.931~1.033）であった．

表 2.7.6.10－6　経口投与と NGT 投与の相対的バイオアベイラビリティの統計解析結果

	Geometric LS mean		Ratio (NGT / PO)
Plasma PK parameter	PO	NGT	(90% CI)
C_{max} (ng/mL)	2310	2431	1.052 (0.903-1.227)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	2508	2476	0.987 (0.936-1.041)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	2551	2501	0.981 (0.931-1.033)

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; CI=confidence interval; LSMean=least squares mean; NGT=nasogastric tube; PK=pharmacokinetic(s); PO=oral by mouth.

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

出典：5.3.3.4-3 Table 11-3

2.7.6.10.2.4　安全性の結果

2.7.6.10.2.4.1　AE

安全性解析集団における投与群ごとの AE の要約を表 2.7.6.10－7 に，AE 一覧を表 2.7.6.10－8 に示した．

経口投与後に 1 名（2.8%），NGT 投与後に 3 名（8.3%）に AE が発現した．いずれも軽度であり，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 1 名（2.8%）に 2 件（alanine aminotransferase increased 及び asparate aminotransferase increased）認められた．SAE，中止及び/又は死亡に至った AE は認められなかった．

表 2.7.6.10－7　AE の要約

	PO N=36 n (%)	NGT N=36 n (%)
AEs	1 (2.8)	3 (8.3)
ADRs	0	1 (2.8)
SAEs	0	0
SADRs	0	0
AEs leading to discontinuation of the investigational product	0	0
AEs leading to deaths	0	0

Abbreviations: ADR=adverse drug reaction; AE=adverse event; NGT=nasogastric tube; PO=oral by mouth; SADR=serious adverse drug reaction; SAE=serious adverse event.
出典：5.3.3.4-3 Table 12-1

表 2.7.6.10－8　AE 一覧

MedDRA SOC PT	PO N=36 n (%)	NGT N=36 n (%)
Any SOC	1 (2.8)	3 (8.3)
Investigations	1 (2.8)	3 (8.3)
Alanine aminotransferase increased	0	2 (5.6)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (2.8)
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (2.8)
Blood creatinine increased	1 (2.8)	0
C-reactive protein increased	0	1 (2.8)

Abbreviations: NGT=nasogastric tube; PO=oral by mouth; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
MedDRA Version 23.1
出典：5.3.3.4-3 Table 12-2

2.7.6.10.2.4.2　12 誘導 ECG，バイタルサイン及び臨床検査

12 誘導 ECG 及びバイタルサインで臨床的に意義のある変化は認められなかった．

2.7.6.10.2.5　結論

日本人健康被験者 36 名を対象とした本試験において，NGT 投与は経口投与と比べて C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ に差がないことが示された｛LS 幾何平均値の比（90% CI）：1.052（0.903～1.227），0.987（0.936～1.041）及び 0.981（0.931～1.033）｝．NGT 投与後のエダラボン未変化体の PK プロファイルは，経口投与後とほぼ同じであった．

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．

2.7.6.11　健康成人を対象とした治療用量及び超過治療用量の MCI-186 の QT/QTc 間隔に対する作用を評価する無作為化割付単盲検プラセボ対照 3-way クロスオーバー試験（MCI-186-J25）

添付資料：5.3.4.1－1　評価資料

2.7.6.11.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11－1 に示した.

表 2.7.6.11－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	健康被験者を対象とした治療用量及びより高用量の MCI-186 の QT/QTc 間隔に対する作用を評価する無作為化割付単盲検プラセボ対照 3-way クロスオーバー試験
試験番号	MCI-186-J25
試験実施国，実施施設数	日本，1 施設
試験実施期間	2018 年 9 月 18 日（最初の被験者の同意）～2018 年 10 月 23 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主要目的 ・QTcF に対する MCI-186 の作用を評価すること 副次的目的 ・MCI-186 の PK プロファイルを評価すること ・12 誘導 ECG の他の間隔に対する MCI-186 の作用を評価すること ・MCI-186 の安全性及び忍容性を評価すること
試験デザイン	無作為化，単盲検，プラセボ対照，3-way クロスオーバー試験
被験者数	［計画時］27 名 ［解析時］27 名
対象（主な選択基準）	年齢が 20 歳以上 55 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：ラジカット静注剤（Lot No.: 18P061） 対照製剤：0.9% w/v 生理食塩水（Lot No.: 18P062） MCI-186（60 mg，300 mg）又はプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与する.
試験期間	スクリーニング期間：Day -28～Day -3 投与期間：各期の Day 1 評価期間：第 I 期 Day 1～第 III 期 Day 5～9
評価項目	主要評価項目 ・ΔQTcF 及び ΔΔQTcF とエダラボンの濃度との関係 副次的評価項目 ・時点別の心拍数（HR），PR 間隔，QRS 間隔，及び QTcF の評価 ・QTcF 間隔（絶対値及びベースラインからの変化値）及びその他の ECG パラメータ（必要な場合）のカテゴリカル外れ値 ・ECG 波形異常の発現率 ・エダラボンの PK パラメータ

表 2.7.6.11－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	・TEAE 及び TESAE の発現割合，バイタルサイン，安全性に関する 12 誘導 ECG 変数，臨床検査値並びに身体的診察所見
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.11－2 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は度数表（度数及び百分率）を用いて算出した． (1)　PD 的 ECG a) 薬物濃度-反応解析 主要評価項目としては，以下のとおり，用量群を統合したプラセボについての調整を含め，投与後の時間を対応させたエダラボンの血漿中濃度と ΔQTcF の間の回帰関係を解析した． ・ ΔQTcF を従属変数，切片，傾き，切片に対するベースラインの影響，投与（MCI-186＝1 又はプラセボ＝0）及び初回投与からの時間を固定効果パラメータ，切片と傾きを相加ランダム効果とした線形混合効果モデル． ・ MCI-186 の両用量の C_{max} の幾何平均値における CI の上限が 10 msec 未満の場合，有意な再分極の影響は認められないと結論付けた． ・ 各 MCI-186 群及び統合プラセボ群（ΔΔQTcF）の群間差の点推定値及び対応する両側 90%信頼区間は，MCI-186 の各用量レベルの幾何平均 C_{max} 及びエダラボンの濃度全域の五分位値について構築した． b) ECG 間隔解析 各治療の各評価時点における HR、PR 間隔、QRS 間隔、及び QTcF 間隔について，絶対値及びベースラインからの変化値を記述統計（N, n，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）によって要約した． c) カテゴリカル解析 各治療に関する各基準を満たした被験者の人数及び百分率を要約するために，カテゴリカル解析を実施した． QTcF 間隔絶対値の延長： ・QTcF 間隔 >450 msec ・QTcF 間隔 >480 msec ・QTcF 間隔 >500 msec QTcF 間隔のベースラインからの変化値： ・QTcF 間隔のベースラインからの増加 >30 msec ・QTcF 間隔のベースラインからの増加 >60 msec d) 形態的解析 各群においてベースライン時に存在していなかった波形異常が出現した被験者の人数及び割合を要約するために，形態的解析を実施した．

表 2.7.6.11－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(2)　PK エダラボン未変化体の各被験者の血漿中濃度-時間プロファイル及び平均血漿中濃度-時間プロファイルをプロットし，各評価時点における血漿中濃度データを記述統計によって要約した．PK パラメータはノンコンパートメント解析及び 3 コンパートメント解析により算出し，平均値，中間値，幾何平均値，最小値，最大値，標準偏差及び変動係数を用いて要約した． (3)　安全性 連続変数は必要に応じて，N，n，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を用いて記述統計量を要約した．カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した．　TEAE は，MedDRA（Version 21.0）を用いてコード化し，SOC 別及び PT 別の発現頻度表に要約した．

表 2.7.6.11－2　検査，観察スケジュール

Study Period	**Screen-ing**	**Confinement** (Next investigational product dosing must keep at least 72 hours and up to 9 days washout after starting the previous dosing)														**Follow-up**
Study Day	**-28 to -3**	**-1**	**1**												**2**	**5-9**
Time-Point in Relation to Start of Infusion			Pre-dose	0	0.5 h	1 h	75 min	90 min	105 min	2 h	3 h	4h	6h	8h	12h	24h	(only Period 3)
Informed consent	X																
Confinement[a]		<----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------->	
Outpatient	X																X
Demography & medical history	X																
Inclusion/exclusion criteria	X	X	X														
Randomization			X														
Physical examination	X	X[b]	X[b]			X[b]										X[b]	X
Weight	X	X														X	X
Height	X																
BMI	X	X															
Vital signs[c]	X	X	X			X										X	X
Routine safety 12-lead ECG[d]	X[e]	X	X			X										X	X
Continuous 12-lead holter (PD ECGs extracted in triplicate)[f]			X[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Drugs of abuse & alcohol test	X	X															
Hematology, biochemistry, coagulation & urinalysis	X	X														X	X
Serology	X																

表 2.7.6.11－2　検査，観察スケジュール（続き）

Study Period	**Screening**	**Confinement** (Next investigational product dosing must keep at least 72 hours and up to 9 days washout after starting the previous dosing)														**Follow-up**
Study Day	**-28 to -3**	**-1**	**1**												**2**	**5-9**
Time-Point in Relation to Start of Infusion			Pre-dose	0	0.5 h	1 h	75 min	90 min	105 min	2 h	3 h	4h	6h	8h	12h	24h	(only Period 3)
Investigational product administration (infusion)				<------->													
PK sampling (blood)[h]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
AEs	<------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------>
Concomitant medications	<------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------>

Abbreviation: BMI=body mass index; ECG＝electrocardiogram; PK=pharmacokinetic(s).
a : Subjects were admitted 3 times to the study site (on Day -1 in each period) and discharged in the morning of Day 2 in each period.
b : Abbreviated physical exam
c : Blood pressure, pulse rate and body temperature
d : Using conventional bedside equipment
e : Routine safety ECG in triplicate at screening only
f : Mandatory rest from 10 minutes prior to until 5 minutes after each time-point
g : Pre-dose at -45, -30 and -15 minutes
h : No sooner than 5 minutes after associated PD ECG time-point
出典：5.3.4.1-1 Table 9-1

2.7.6.11.2　結果の要約

2.7.6.11.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11－3 に，解析対象集団を表 2.7.6.11－4 に示した．計 27 名の被験者が組み入れられた．

表 2.7.6.11－3　被験者の内訳

	Sequence 1 60 mg-Placebo-300 mg N=9	Sequence 2 300 mg-60 mg-Placebo N=9	Sequence 3 Placebo-300 mg-60 mg N=9
Subjects treated	9	9	9
Subjects completed	8	8	9
Subjects withdrawn	1	1	0
Reasons for withdrawal:			
Protocol deviation	1	-	-
Withdrawal by subject	-	1	-

60 mg: MCI-186 60 mg, 300 mg: MCI-186 300 mg
出典：5.3.4.1-1 Table 10-1

表 2.7.6.11－4　解析対象集団

Analysis set	**Sequence 1 60 mg-Placebo-300 mg**	**Sequence 2 300 mg-60 mg-Placebo**	**Sequence 3 Placebo-300 mg-60 mg**
Safety	9	9	9
PK	9	9	9
PD	9	9	9

60 mg: MCI-186 60 mg, 300 mg: MCI-186 300 mg

Analysis set	**MCI-186 60 mg**	**MCI-186 300 mg**	**Placebo**
Safety	27	26	25
PK	27	26	25
PD	27	26	25

Abbreviation: PK=pharmacokinetic(s); PD=pharmacodynamics.
出典：5.3.4.1-1 Table 11-1

2.7.6.11.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.11－5 及び表 2.7.6.11－6 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 2.7.6.11－5　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	Category	Statistics	60mg-Placebo-300mg (N=9)	300mg-60mg-Placebo (N=9)	Placebo-300mg-60mg (N=9)	Total (N=27)
Sex	Male	n (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)
Age (years)		n	9	9	9	27
		Mean	29.3	28.7	33.6	30.5
		SD	9.8	10.6	9.8	9.9
		Median	26.0	24.0	31.0	27.0
		(Min, Max)	(20, 49)	(20, 49)	(21, 47)	(20, 49)
Race	Asian	n (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Japanese or Non-Japanese	Japanese	n (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)
	Non-Japanese	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Height (cm)		n	9	9	9	27
		Mean	169.50	172.71	172.61	171.61
		SD	4.53	5.30	7.28	5.79
		Median	168.90	172.50	172.30	171.50
		(Min, Max)	(162.1, 175.1)	(164.7, 179.3)	(161.9, 181.6)	(161.9, 181.6)
Body Weight (kg)*1		n	9	9	9	27
		Mean	64.48	65.09	62.91	64.16
		SD	4.71	8.35	9.03	7.36
		Median	64.40	64.90	62.10	64.40
		(Min, Max)	(58.0, 72.5)	(53.6, 80.3)	(51.4, 77.5)	(51.4, 80.3)
BMI*2		n	9	9	9	27
		Mean	22.44	21.77	21.01	21.74
		SD	1.37	2.04	1.63	1.74
		Median	21.92	21.84	20.92	21.84
		(Min, Max)	(20.9, 24.7)	(18.0, 25.0)	(18.6, 23.5)	(18.0, 25.0)
Medical History	Yes	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	n (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)

Abbreviation: BMI=body mass index; SD=standard deviation.
60mg: MCI-186 60 mg, 300mg: MCI-186 300 mg
*1: Day -1, *2: BMI (kg/m^2) = Body Weight at Day -1 (kg) / Height at screening ^{2} (m^2)
N: Number of subjects, n: Number of subjects within each category
出典：5.3.4.1-1 Table 14.1.2.1

表 2.7.6.11－6　人口統計学的特性（PK 解析対象集団）

	Category	Statistics	60mg-Placebo-300mg (N=9)	300mg-60mg-Placebo (N=9)	Placebo-300mg-60mg (N=9)	Total (N=27)
Sex	Male	n (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)
Age (years)		n	9	9	9	27
		Mean	29.3	28.7	33.6	30.5
		SD	9.8	10.6	9.8	9.9
		Median	26.0	24.0	31.0	27.0
		(Min, Max)	(20, 49)	(20, 49)	(21, 47)	(20, 49)
Race	Asian	n (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Japanese or Non-Japanese	Japanese	n (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)
	Non-Japanese	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Height (cm)		n	9	9	9	27
		Mean	169.50	172.71	172.61	171.61
		SD	4.53	5.30	7.28	5.79
		Median	168.90	172.50	172.30	171.50
		(Min, Max)	(162.1, 175.1)	(164.7, 179.3)	(161.9, 181.6)	(161.9, 181.6)
Body Weight (kg)*1		n	9	9	9	27
		Mean	64.48	65.09	62.91	64.16
		SD	4.71	8.35	9.03	7.36
		Median	64.40	64.90	62.10	64.40
		(Min, Max)	(58.0, 72.5)	(53.6, 80.3)	(51.4, 77.5)	(51.4, 80.3)
BMI*2		n	9	9	9	27
		Mean	22.44	21.77	21.01	21.74
		SD	1.37	2.04	1.63	1.74
		Median	21.92	21.84	20.92	21.84
		(Min, Max)	(20.9, 24.7)	(18.0, 25.0)	(18.6, 23.5)	(18.0, 25.0)
Medical History	Yes	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	n (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)

Abbreviation: BMI=body mass index; SD=standard deviation.
60mg: MCI-186 60 mg, 300 mg: MCI-186 300 mg
*1: Day -1, *2: BMI (kg/m2) = Body Weight at Day -1 (kg) / Height at screening 2 (m2)
N: Number of subjects, n: Number of subjects within each category
出典：5.3.4.1-1 Table 14.1.2.2

2.7.6.11.2.3 PK

2.7.6.11.2.3.1 エダラボン未変化体の PK パラメータ（ノンコンパートメント解析）

十分に高い超過治療用量を本試験に用いたため，陽性対照を使用しなかった．

エダラボン 60 mg 及び 300 mg を 60 分かけて単回静脈内投与したときのエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出したものを表 2.7.6.11－7 に，血漿中濃度推移を図 2.7.6.11－1 に示した．

60 分間で 60 及び 300 mg を静脈内投与した場合のエダラボン未変化体の C_{max} 幾何平均値はそれぞれ 1030 及び 7566 ng/mL であった．60 分間で 60 及び 300 mg を静脈内投与した場合のエダラボン未変化体の $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値はそれぞれ，1549 及び 12917 ng· h/mL であった．C_{max}，AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の 300 mg 群/60 mg 群の幾何平均値の比は，それぞれ約 7.35，8.51 及び 8.34 であり，用量比よりもわずかに高かった．60 mg 投与時の $t_{1/2}$ は 300 mg 投与時よりもわずかに長かったが，これは 60 mg 投与時の被験者間変動が大きいためと考えられ，各群に顕著な差は認められなかった．

表 2.7.6.11－7　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ（ノンコンパートメント解析）

PK Parameter (unit)	MCI-186 60 mg N=27	MCI-186 300 mg N=26
C_{max} (ng/mL) [a]	1030 (14.1)	7566 (25.1)
t_{max} (h) [b]	0.60 (0.60-0.60)	0.85 (0.60-1.10)
AUC_{0-last} (ng·h/mL) [a]	1507.32 (18.9)	12828.85 (33.4)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) [a]	1549.22 (20.5)	12916.94 (33.3)
$t_{1/2}$ (h) [a]	8.19 (41.8)	6.01 (10.9)

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; PK=pharmacokinetic(s); $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.
[a]: Geometric mean (Geometric CV%)
[b]: Median (range)
出典：5.3.4.1-1 Table 11-2

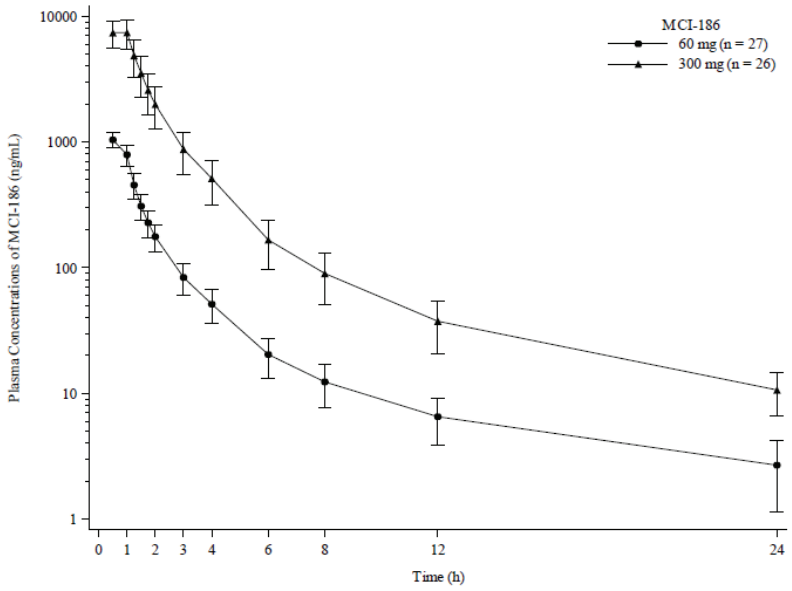


図 2.7.6.11－1　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（実測値）

Predose plasma concentration was plotted as Time=0.
Mean ± SD
n: Number of subjects within each time-point.
出典：5.3.4.1-1 Figure 11-1

2.7.6.11.2.3.2 エダラボン未変化体の PK パラメータ（3-コンパートメント解析）

MCI-186 60 mg 及び 300 mg を 60 分かけて単回静脈内投与したときのエダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータを 3 コンパートメント解析により算出したものを表 2.7.6.11－8 に，図 2.7.6.11－2 平均血漿中濃度推移をに示した．

3-コンパートメント解析により算出されたエダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，ノンコンパートメント解析と同程度であった．3-コンパートメント解析により算出した $t_{1/2}\gamma$ は，ノンコンパートメント解析における $t_{1/2}$ と大きな差は認めなかった．

表 2.7.6.11－8　エダラボン未変化体の血漿中 PK パラメータ（3-コンパートメント解析）

PK Parameter (unit)	MCI-186 60 mg N=27	MCI-186 300 mg N=26
C_{max} (ng/mL) [a]	1195 (14.2)	9245 (24.4)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) [a]	1738.06 (19.0)	14182.89 (28.0)
$t_{1/2\alpha}$ (h) [a]	0.12 (42.1)	0.22 (44.5)
$t_{1/2\beta}$ (h) [a]	0.78 (24.1)	0.95 (27.6)
$t_{1/2\gamma}$ (h) [a]	7.39 (85.8)	6.22 (35.9)

Abbreviation: $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; PK=pharmacokinetic(s); $t_{1/2}$=terminal elimination half-life in plasma concentration-time course.
[a]: Arithmetic mean (CV%)
出典：5.3.3.1-2 Table 11-3

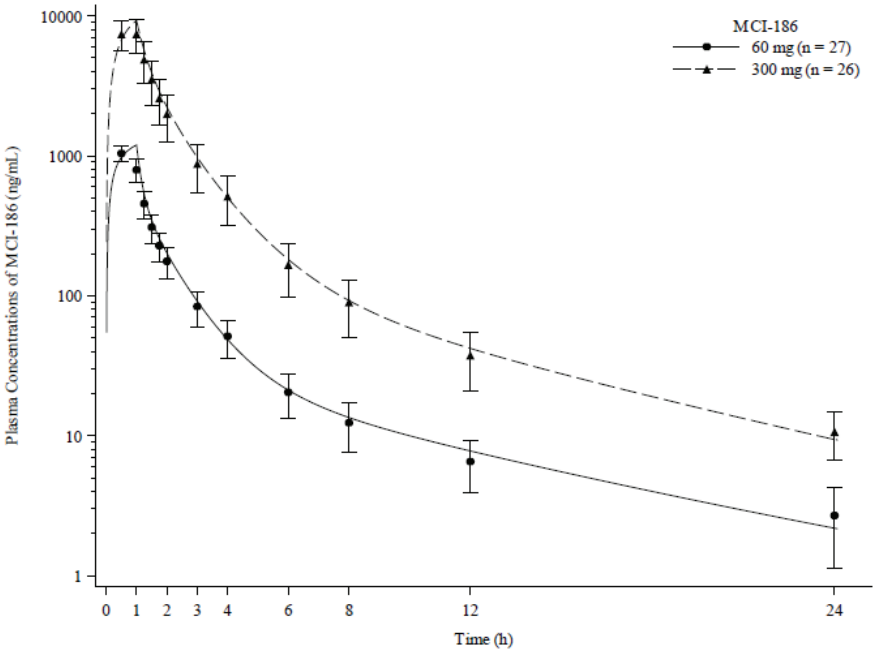


図 2.7.6.11－2　エダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（3-コンパートメント解析）

Predose plasma concentration was plotted as Time=0.
Plot with error bars (mean ± SD): Observed, Line (mean) : Predicted
n: Number of subjects within each time-point.
出典：5.3.4.1-1 Figure 11-2

2.7.6.11.2.4　PD

2.7.6.11.2.4.1　QTcF-濃度回帰分析

主要評価項目は，投与後の同一時点でのエダラボン未変化体の血漿中濃度の関数として示した ΔQTcF の回帰分析に基づく．このとき，ΔQTcF はプラセボ投与後の値で補正し，ΔΔQTcF に相当する推定値を得た．評価は，各用量の C_{max} の幾何平均値での ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限値を 10 msec と比較することによって判定した．回帰分析の結果を表 2.7.6.11－9，図 2.7.6.11－3 及び図 2.7.6.11－4 に示した．

エダラボン未変化体濃度に対するベースラインからの QTcF 変化量の単純回帰分析では、0.00091 の正の傾きが示され，その両側 95% CI は 0.000698~0.001122 msec/ng/mL であった．エダラボンの両用量の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF 推定平均値の CI 上限は 10 msec 未満であった．エダラボン 300 mg の C_{max} の幾何平均 7566 ng/mL での ΔΔQTcF の推定値は 0.5 msec であり，両側 90% CI の上限は 1.9 msec であった．エダラボン 60 mg の C_{max} 幾何平均 1030 ng/mL での ΔΔQTcF の推定値は−0.5 msec であり，両側 90% CI の上限は 0.5 msec であった．

表 2.7.6.11－9　複数のエダラボン未変化体濃度でのプラセボで補正した QTcF のベースラインからの推定平均変化量及び両側 90%信頼限界（msec）

Concentration Level	Concentration (ng/mL)	Mean ΔΔQTcF (msec)	2-sided Lower 90% CB (msec)	2-sided Upper 90% CB (msec)
By Quintiles of Concentration for All Doses				
Minimum	1	-0.7	-1.7	0.3
1st Quintile	22	-0.7	-1.7	0.3
2nd Quintile	141	-0.7	-1.7	0.3
3rd Quintile	484	-0.6	-1.6	0.4
4th Quintile	2075	-0.4	-1.4	0.6
Maximum	11630	1.1	-1.0	3.2
By Geo. Mean of Individual Subjects' Maximum Observed Plasma Concentration				
C_{max} MCI-186 60 mg	1030	-0.5	-1.5	0.5
C_{max} MCI-186 300 mg	7566	0.5	-1.0	1.9

Abbreviation: CB=confidence bounds; C_{max}=maximum plasma concentration after administration; ΔΔQTcF=placebo-adjusted change from baseline in QTcF.

出典：5.3.4.1-1 Table 11-4

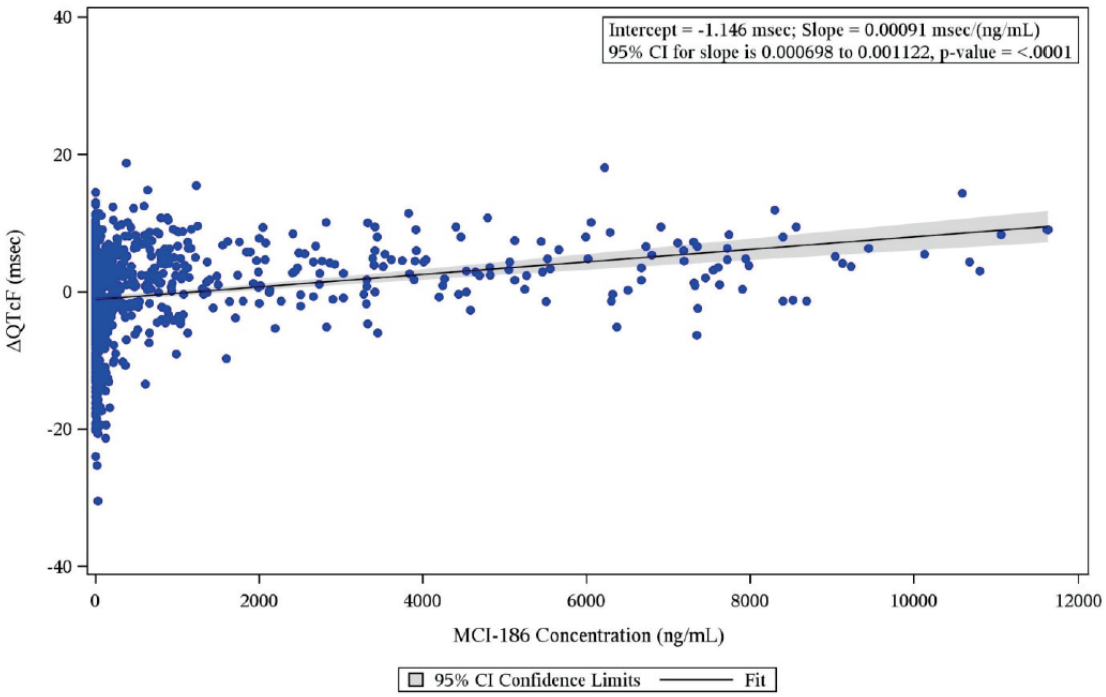


図 2.7.6.11－3　ベースラインからの QTcF 変化量とエダラボン未変化体濃度の散布図，単純線形回帰のフィット平均値及び両側 95%信頼区間（msec）

出典：5.3.4.1-1 Figure 11-3

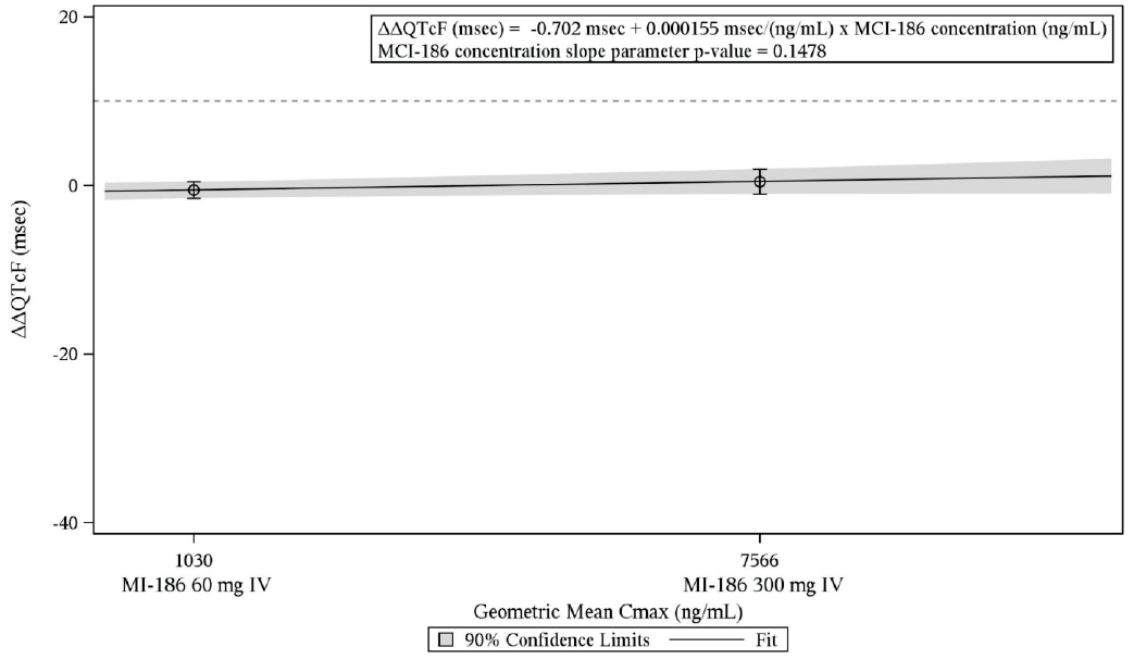


図 2.7.6.11－4　エダラボンの幾何平均 C_{max} におけるプラセボ補正したベースラインからの QTcF 変化のモデル解析により求めた平均値及び両側 90%信頼区間（msec）

出典：5.3.4.1-1 Figure 11-4

2.7.6.11.2.4.2 QTcF の ECG 間隔解析

算術平均 QTcF 及び両側 90%信頼区間を図 2.7.6.11－5 及び図 2.7.6.11－6 に示した．QTcF の平均値は正常であり，ΔQTcF は増加と減少の両方向への変動し，より遅い時点でより大きな減少が認められる傾向が認められた．MCI-186 群の所見はプラセボ群と同様であった．

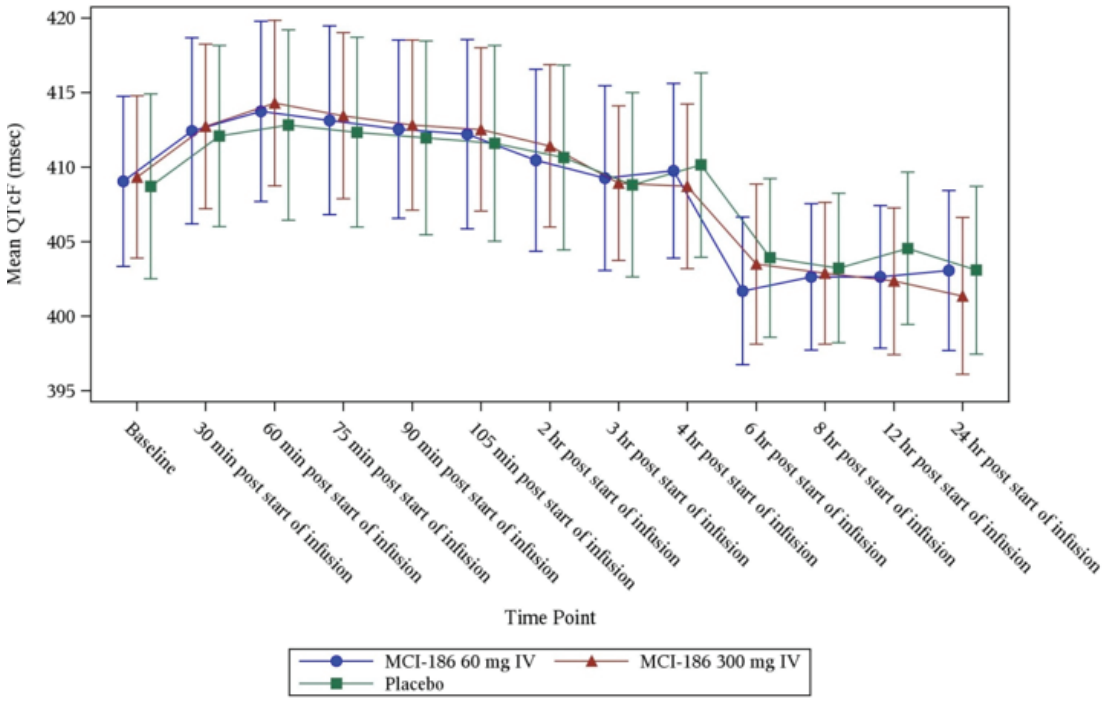


図 2.7.6.11－5　算術平均 QTcF 及び両側 90%信頼区間（msec）

出典：5.3.4.1-1 Figure 11-5

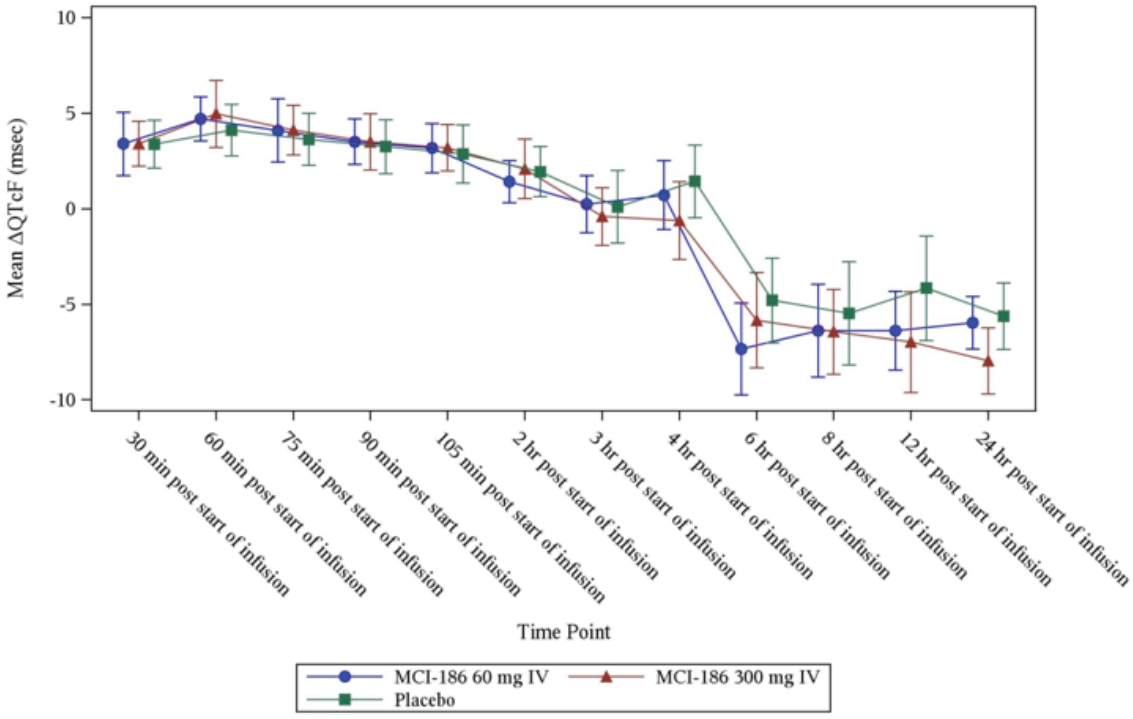


図 2.7.6.11－6　QTcF のベースラインからの算術平均変化及び両側 90%信頼区間（msec）

出典：5.3.4.1-1 Figure 11-6

QTcF におけるプラセボ補正後のベースラインからの平均変化を図 2.7.6.11－7 に示した．用量別に各時点の ΔΔQTcF の LS 幾何平均値を算出した結果，片側 95% CI の上限値はすべて

10 msec 未満であった．ΔΔQTcF の全体での最大 LS 平均値は，300 mg の静脈内投与開始後 60 分の 0.9 msec であり，最大上限値は 2.8 msec であった．

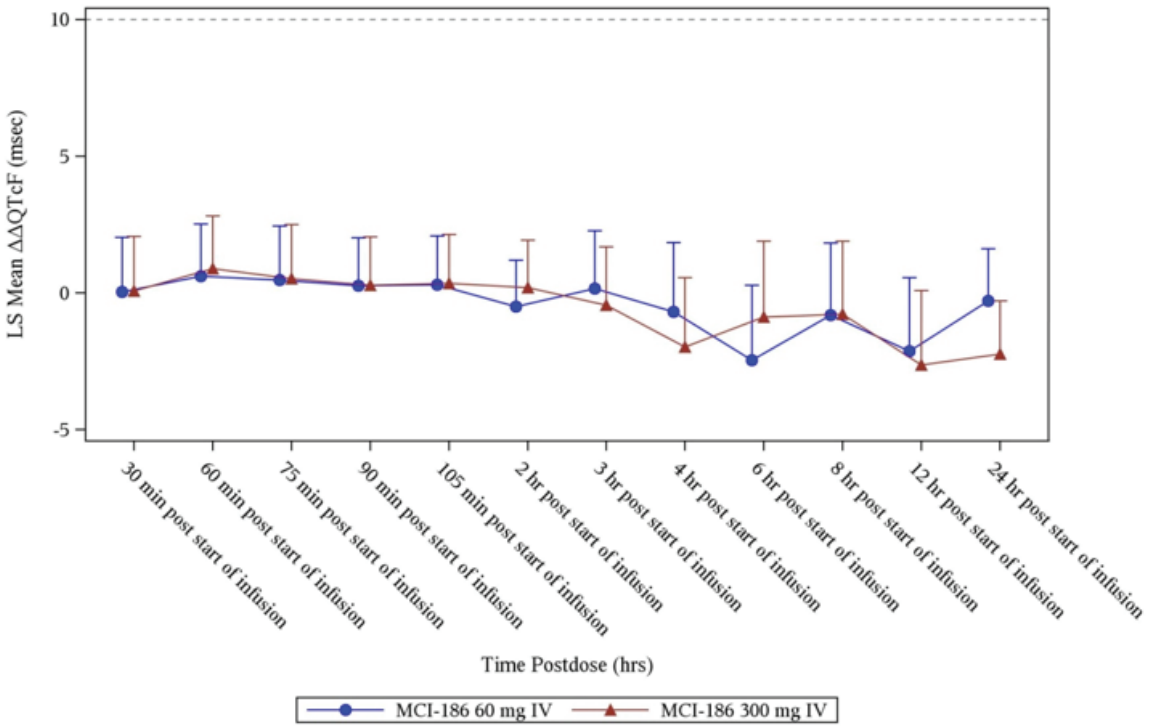


図 2.7.6.11－7　QTcF におけるプラセボ補正後のベースラインからの平均変化及び投与 30 分後から 24 時間後までの片側 95%信頼区間の上限（msec）

出典：5.3.4.1-1 Figure 11-7

2.7.6.11.2.4.3 カテゴリカル解析

MCI-186 60 mg 群及びプラセボ群に 450 msec を超える QTcF が 1 名に認められた.。この被験者のベースラインの QTcF は，60 mg 投与前は 453.9 msec であったが，投与開始後 4 時間までのすべての時点で 450 msec を超えており，投与開始後 90 分の時点で 462 msec と最も高かった．この被験者では，投与開始後 30 分からプラセボ投与開始後 4 時間までに 450 msec を超える QTcF 値も認められた．ベースライン値は 445.6 msec，最大値は投与開始後 90 分の時点で 460 msec であった．

2.7.6.11.2.4.4 形態的解析

投与後において形態的変化に関する異常診断所見を認めた被験者はなかった．

2.7.6.11.2.4.5 心拍数、PR 間隔及び QRS 時間の ECG 間隔解析

平均心拍数は正常範囲内であった．MCI-186 群におけるベースラインからの平均変化量（ΔHR）は，300 mg 投与では投与開始後 30 分に（-0.2 bpm）を，300 mg 投与開始後 8 時間に最大値（10.2 bpm）を示した．プラセボ群では，投与開始後 30 分に最小値（0.1 bpm），最大値（10.3 bpm）を示した．

ΔΔHR の LS 幾何平均変化量は-1.9~2.0 bpm であった．300 mg 投与群では，投与開始後 12 時間及び 24 時間の値が他の時点よりもわずかに高かった．その他の時点では，MCI-186 群に明

らかな差は認められなかった．両側 90%信頼区間は 60 mg 群の投与開始後 2 時間に最小値（0.0 bpm）を，300 mg 群の投与開始後 12 時間及び 24 時間に最大値（4.4 bpm）を示した．

平均 PR 間隔は正常範囲内であった．投与群間の値は同程度であった．ベースラインからの変化量（ΔPR）は，60 mg 群の投与開始後 24 時間にわずかな延長（平均 1.4 msec）が認められたことを除き，いずれも軽微な変化又は減少であった．

ΔΔPR の LS 平均変化量は-3.5~2.0 msec とわずかであった．経時変化には傾向はなく，投与群間で大きな違いはなかった．片側 95%信頼区間上限の最大値（5.3 msec）は，60 mg 群の投与開始後 12 時間及び 24 時間で認められた．

平均 QRS 値は正常で，ベースラインからの平均変化量（ΔQRS）はごくわずかであり，すべての投与群で，同程度の値を示した．

QRS 幅は観察期間を通じてプラセボ群と比較してベースラインからほとんど変化しなかった．最小平均 ΔΔQRS LS 平均値は-2.6 msec，最大延長は 0.9 msec であり，片側 95%信頼区間上限は 2.8 msec であった．

心拍数，PR 間隔や QRS 期間に対する MCI-186 投与の影響は認められなかった．

2.7.6.11.2.5 安全性

2.7.6.11.2.5.1 TEAE

安全性解析集団における投与群ごとの TEAE の要約を表 2.7.6.11－10 に，TEAE 一覧を表 2.7.6.11－11 に示した．

投与後に 3 名に 3 件の TEAE が報告された。2 件（60 mg 群の Pharyngitis 及びプラセボ群の headache）は軽度であり，1 件（300 mg 群の gastroenteritis）は中等度であった．すべての TEAE は回復した．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 TESAE 及び中止に至った TEAE は認められなかった．

表 2.7.6.11－10　TEAE の要約

	Placebo	MCI-186	
		60 mg	300 mg
	N=25	N=27	N=26
	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE	1 (4.0)	1 (3.7)	1 (3.8)
Adverse drug reaction	0	0	0
TESAE	0	0	0
Serious adverse drug reaction	0	0	0
TEAE leading to discontinuation	0	0	0

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
出典：5.3.4.1-1 Table 12-1

表 2.7.6.11－11　TEAE 一覧

	Placebo	MCI-186	
MedDRA		60 mg	300 mg
SOC	N=25	N=27	N=26
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Any SOC	1 (4.0)	1 (3.7)	1 (3.8)
Infections and infestations	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)
Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
Pharyngitis	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
出典：5.3.4.1-1 Table 12-2

2.7.6.11.2.5.2 バイタルサイン，12 誘導 ECG，臨床検査値及び身体的診察所見

バイタルサイン，12 誘導 ECG，臨床検査値及び身体的診察所見でラジカット静注剤に関連する臨床的に意義のある変化は認められなかった．

2.7.6.11.2.6 結論

MCI-186 60 mg 群及び 300 mg 群の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF 推定平均値の CI 上限は 10 msec 未満であった．300 mg 群の C_{max} の幾何平均 7566 ng/mL での ΔΔQTcF の推定値は 0.5 msec であり，両側 90% CI の上限は 1.9 msec であった．60 mg 群の C_{max} 幾何平均 1030 ng/mL での ΔΔQTcF の推定値は−0.5 msec であり，両側 90% CI の上限は 0.5 msec であった．LS 幾何平均 ΔΔQTcF の全時点での最大値は，300 mg 群の投与開始後 60 分の 0.9 msec であり，片側 95% CI の上限値は 2.8 msec であった．心拍数，PR 間隔や QRS 期間に対するラジカット静注剤投与の影響は認められなかった．投与後に形態的変化に関する異常診断所見を認めた被験者はなかった．

MCI-186 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．

2.7.6.12　筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第 III 相）（MT-1186-A01）

添付資料：5.3.5.2－1，5.3.5.2－2　評価資料

2.7.6.12.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.12－1 に示した．

表 2.7.6.12－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	ALS 患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第 III 相）
試験番号	MT-1186-A01
試験実施国，実施施設数	日本，米国，カナダ，ドイツ，フランス，イタリア：50 施設
試験実施期間	2019 年 11 月 19 日（最初の被験者の同意）～20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（データカットオフ日，5.3.5.2—1），2021 年 10 月 7 日（試験終了日，5.3.5.2—2）
開発のフェーズ	第 III 相
目的	主要目的：ALS 患者を対象に 24 週間及び 48 週間にわたる経口エダラボンの長期安全性及び忍容性を評価する． 探索的目的：ALS 患者を対象に 24 週間及び 48 週間にわたる経口エダラボンの有効性を評価する．
試験デザイン	国際多施設共同，非盲検試験
被験者数	［計画時］約 185 名 ［解析時］185 名 治験実施計画書の作成初期には，治験期間中の脱落率を 30%と想定していたことから，約 100 名の 1 年間の長期安全性データを得るために，約 150 名の被験者を登録してエダラボン経口剤（105 mg）を投与する計画とした． 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックにより，予想を上回る早期消失率が生じる可能性があることを踏まえ，約 100 名から 1 年間の長期安全性データを得ることを目的に，経口エダラボン（105 mg）を投与される被験者数を約 185 名と設定し，ICH E1 長期安全性ガイドラインの要件を満たすこととした．
対象（主な選択基準）	(1) 被験者は，本試験への参加にあたって署名し日付を記入した同意文書を提出した者でなければならない．被験者は，本試験の性質及び本試験への参加に伴うあらゆるリスクについて理解することができる（と治験責任医師が判断した）者でなければならない．被験者は，治験実施計画書に規定されたすべての制限及び要件に協力し，遵守する意思のある者でなければならない． (2) 同意文書署名時に 18～75 歳の男女． (3) El Escorial 改訂 ALS 診断基準に従って「ALS 確実」，「ALS 可能性大」，「ALS 可能性大－検査所見で裏付けられる」又は「ALS 可能性あり」と診断された者． (4) 生活及び機能が自立している者．

表 2.7.6.12－1　試験方法（続き）

項目	内容
	(5) ベースライン時の%努力性肺活量（以下%FVC とする）が 70%以上の者. (6) 同意文書取得時に，ALS の最初の症状発現から 3 年以内の者.
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 40 mL（Batch No.: 018811, 019873），56 mL（Batch No.: 018812, 019874） 一晩絶食後に MT-1186 内用懸濁液を投与し，投与後少なくとも 1 時間から 2 時間以上空けた後に朝食等の次の食事を取る. 第 1 クールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後，14 日間休薬する．第 2 クール以降は投与期 14 日間のうち 10 日間 1 日 1 回投与後，14 日間休薬する．この 4 週間を 1 クールとして繰り返す.
試験期間	スクリーニング期間：最大 21 日間 投与期間：Day 1～Week 48 （12 クール） 評価期間：スクリーニング～Week 48
評価項目	(1) 主要安全性評価項目 ・ AE，ADR，TEAE（例：グレード，発現頻度，重症度） ・ 理学的検査 ・ 体重 ・ 12 誘導 ECG パラメータ ・ バイタルサイン（心拍数，座位収縮期血圧／拡張期血圧，腋窩温，口腔温又は鼓膜温） ・ 安全性臨床検査（例：血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） ・ ふらつき及び感覚検査（例：ふらつきを評価し，末梢感覚検査は左右の足首の外側に音叉を当てた振動覚検査により実施する） ・ C-SSRS ・ %FVC (2) 探索的評価項目 ・ 各評価時における ALSFRS-R のベースラインからの変化量 ・ 死亡，気管切開又は補助呼吸装置の常時装着までの期間（日）
検査・観察スケジュール	試験計画の概要を図 2.7.6.12－1 及び図 2.7.6.12－2 に，検査・観察スケジュールを表 2.7.6.12－2 及び表 2.7.6.12－3 に示した.
統計手法	主要目的及び副次目的に関する解析は 2 回実施した. 1.すべての被験者の Week 24 終了時 2.すべての被験者の Week 48 終了時又は安全性経過観察期間終了時 各データ固定は，Week 24 及び Week 48 の解析をそれぞれ記載する指定の統計解析計画書に対応した. 統計解析は SAS® version 9.4 を用いて実施した．特に記載のない限り，該当する場合，治療差の点推定値は両側 95%信頼区間を示した. 通常，連続変数は観測数（n），平均値，SD，中央値，最小値及び最大値を用いて記述的に要約した．カテゴリー変数は，頻度数及び割合を用いて要約した. 症例数の決定： 早期中止率が予測よりも高くなることを想定し，約 100 名の被験者から MT-1186 内用懸濁液（105 mg）の 1 年間の長期安全性データを得るため，185 名の被験者を登録した. 安全性解析対象集団：

表 2.7.6.12－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	安全性解析対象集団とは，MT-1186 内用懸濁液を 1 回以上投与したすべての登録被験者と定義した．探索的評価項目を含むすべての解析で，この安全性解析対象集団を用いた． 治験薬の曝露 曝露期間（日）は以下のように算出した． MT-1186 内用懸濁液の最終投与日 － 初回投与日+1 初回投与日又は最終投与日を特定できない場合，曝露期間は算出しない．曝露期間は記述統計量を用いて要約した． すべての曝露データを一覧にした．曝露期間の算出では，治験薬の投与中断及び服薬遵守は考慮しないこととした． 探索的有効性解析： ALSFRS-R スコアは，各評価時におけるベースラインからの変化量を用いて各評価時点別に記述統計量及び 95%信頼区間により評価した． 死亡，気管切開又は補助呼吸装置の常時装着までの期間は，95%信頼区間とともに Kaplan-Meier 曲線を作成した．上記の事象が観察されなかった場合，各被験者の非盲検投与期間又は安全性経過観察期間の最終観察日に右側打ち切りとした．データ打ち切りは，それぞれのデータ固定時の最終観察日までとした． 安全性解析： MT-1186 内用懸濁剤の安全性及び忍容性を評価するための主要評価項目は，TEAE とした．以下に該当する事象を TEAE として記録した： 1）Day 1 の治験薬初回投与後に発現した事象， 2）投与前から存在する TEAE で投与後に重症度が悪化した事象． TEAE は，その発現数及び発現頻度を記録し，SOC 及び PT 別に要約し，以下を報告した． ・ TEAE の SOC 及び PT 別の要約 ・ TEAE の SOC，PT 及び重症度別の要約 ・ TEAE の SOC，PT 及び因果関係別の要約 ・ 治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC 及び PT 別の要約 ・ 死亡に至った TEAE の SOC 及び PT 別の要約 ・ 治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判定された TEAE の SOC 及び PT 別の要約 ・ 治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判定された TEAE の SOC，PT 及び重症度別の要約 ・ 重篤な TEAE の SOC 及び PT 別の要約 ・ 治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判定された重篤な TEAE の SOC 及び PT 別の要約 他の安全性評価から収集した以下のデータは，データの種類に応じて記述的に要約及び／又は記載した． ・ 理学的検査 ・ 体重 ・ 12 誘導 ECG ・ バイタルサイン

表 2.7.6.12－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	・ 臨床検査 ・ ふらつき及び感覚検査 ・ C-SSRS ・ %FVC PK 解析： 本試験及び他の臨床試験で収集したデータを統合し，母集団 PK 解析計画に概説される非線形混合効果モデルを用いて，母集団 PK 解析を実施した． ファーマコゲノミクス解析： ファーマコゲノミクス解析は本試験中に盲検下で実施した．ファーマコゲノミクス解析は，本試験の治験総括報告書とは別に記載した．

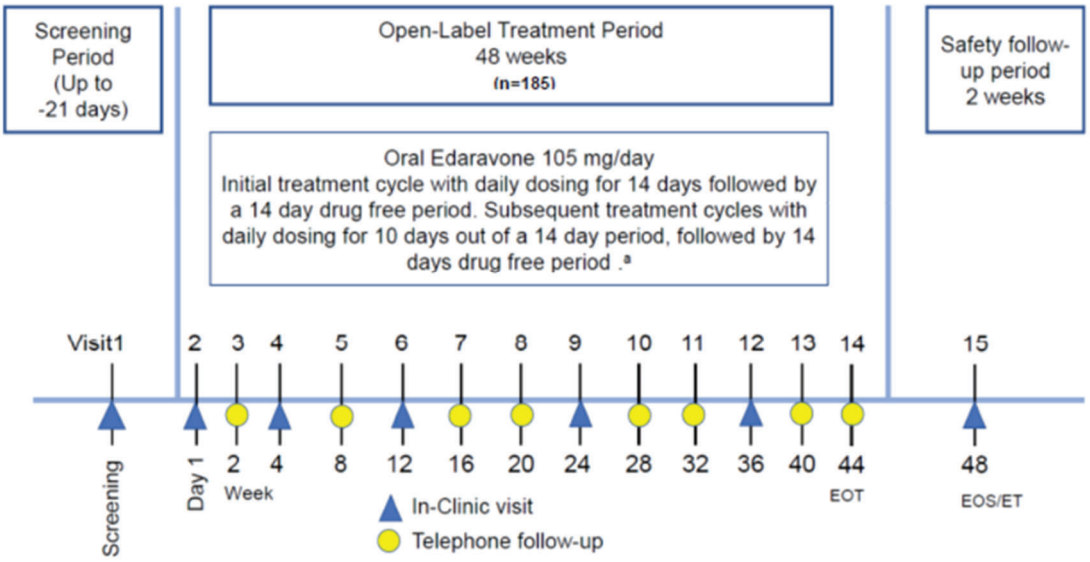
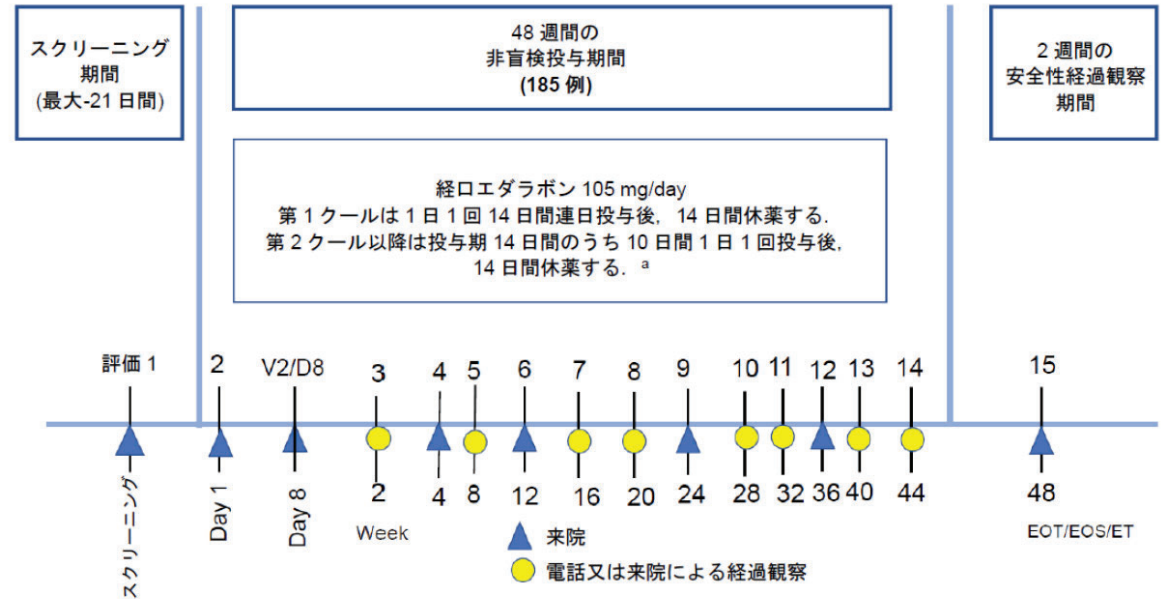


図 2.7.6.12－1　試験計画の概要（グローバル版）

Abbreviation: ET=early termination; EOT=end-of-treatment; EOS=end-of-study.
Subjects received study drug following an overnight fast and continued to fast at least 1 to 2 hours post dose before the next meal (eg, breakfast).
出典：5.3.5.2-1 Figure 9-1



略号：ET＝ 早期中止，EOT＝ 投与終了，EOS＝ 試験終了．
a.　一晩絶食後に経口投与し，エダラボン投与後少なくとも 1 時間から 2 時間以上空けた後に朝食等の次の食事を取る．

図 2.7.6.12－2　試験計画の概要（日本版）
出典：5.3.5.2-1 治験実施計画書（日本版）

表 2.7.6.12－2　検査，観察スケジュール（グローバル版）

Assessment	Screening Period	Open-Label Treatment Period													Safety and Follow-up Period[a]
		Base line In-clinic visit	Tele-phone visit	In-clinic Visit	Tele-phone visit	In-clinic Visit	Telephone visits		In-clinic Visit	Telephone visits		In-clinic Visit	Telephone visits		EOT/ EOS/ET[b] In- clinic Visit
Week (window)	- 3 (-up to 21 days)	Day 1	2 (± 2D)	4 (± 3D)	8 (± 3D)	12 (± 3D)	16 (± 3D)	20 (± 3D)	24 (± 3D)	28 (± 5D)	32 (± 5D)	36 (± 5D)	40 (± 5D)	44 (± 5D)	48 (± 5D)
Cycle		1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Informed consent	X														
Eligibility criteria	X	X													
Demographics[c]	X														
Medical history/diagnosis[d]	X														
Prior medications	X	X													
Vital signs[e]	X	X		X		X			X			X			X
Orthostatic vital signs	X	X		X		X			X			X			X
Pregnancy test	X														X
Full physical examination[f]	X								X						X
Routine physical examination[f]		X		X		X						X			
12-lead ECG[g]	X	X							X						X
Body weight	X	X		X		X			X			X			X
Height	X														
Unsteadiness and sensory evaluation[h]	X	X		X		X			X			X			X
C-SSRS	X					X			X						X
%FVC	X	X		X		X			X			X			X

表 2.7.6.12－2　検査，観察スケジュール（グローバル版）（続き）

Assessment	Screening Period	Open-Label Treatment Period													Safety and Follow-up Period[a]
		Base line In-clinic visit	Tele-phone visit	In-clinic Visit	Tele-phone visit	In-clinic Visit	Telephone visits		In-clinic Visit	Telephone visits		In-clinic Visit	Telephone visits		EOT/ EOS/ET[b] In- clinic Visit
Week (window)	- 3 (-up to 21 days)	Day 1	2 (± 2D)	4 (± 3D)	8 (± 3D)	12 (± 3D)	16 (± 3D)	20 (± 3D)	24 (± 3D)	28 (± 5D)	32 (± 5D)	36 (± 5D)	40 (± 5D)	44 (± 5D)	48 (± 5D)
Cycle		1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ALSFRS-R	X	X		X		X			X			X			X
Hematology[i]	X	X		X		X			X			X			X
Chemistry[j]	X	X		X		X			X			X			X
Urinalysis[k]	X	X		X		X			X			X			X
PK sample[l]		X		X		X									
PG sample[m]			<----------												---------->
Edaravone[n]		<----------													---------->
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Time to Death, Tracheostomy or Permanent assisted mechanical ventilation°		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense e-diary		X													
Review e-diary				X		X			X			X			X
Collect e-diary															X

Abbreviation: %FVC=percentage of predicted forced vital capacity; ALSFRS-R=Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale- Revised; C-SSRS=Columbia Suicide Severity Rating Scale; D=day; ECG=electrocardiogram; EOS=end-of-study; EOT=end-of-treatment; ET=early termination; PG=pharmacogenomics; PK=pharmacokinetic.

a. The safety follow-up visit was conducted at Week 48 for subjects who complete the study. Subjects who complete the study and were compliant could (based upon criteria) roll over into a long-term open-label treatment study.

b. Subjects who withdrew from the study had completed the procedures listed in Visit 15 within 4 days of study discontinuation. In the event a subject dropped- out of the study at

any time, the study sites had to follow-up with subjects via phone calls at Weeks 24, 36, and 48.

c. Demographics included age, sex, race, and ethnicity.

d. Medical/surgical history including any medical condition or surgical history prior to the screening visit.

e. Vital signs included sitting systolic and diastolic blood pressure, heart rate, respiratory rate, and axillary, oral, or tympanic body temperature (same method was to be used throughout the study).

f. Physical examination:

1. Full physical examination included abdominal, breast, cardiovascular, general appearance, head, eyes, ears/nose/throat, lymph nodes, musculoskeletal, neck, neurological, dermatological, respiratory, and 'other'.
2. Routine physical examination included abdominal, cardiovascular, general appearance, respiratory, neurological, and other.

g. A 12-lead ECG was performed after the subject has rested for at least 5 minutes in a supine position. The ECG included the following measurements: R wave to R wave (RR) interval, heart rate, QRS, QT, QTcB, and QTcF. The Investigator performed an overall evaluation of the ECG for safety purposes and the recording was reported as 'normal', 'abnormal clinically significant (CS)', or 'abnormal not clinically significant (NCS)'. Abnormalities of clinical significance were reported as AEs.

h. Unsteadiness and peripheral sensation were evaluated by interview and assessment of vibratory sensation with a tuning fork applied to the lateral side of the right and left ankles. Abnormalities of clinical significance were reported as AEs.

i. Included: red blood cell count, hemoglobin, hematocrit value, white blood cell count including differential, and platelet count.

j. Included: total protein, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, direct bilirubin, CK, total cholesterol, triglycerides, serum glucose, BUN, bicarbonate, serum creatinine level, uric acid, sodium (Na), potassium (K), chloride, and calcium (Ca).

k. Included: protein, glucose, occult blood, urobilinogen, white blood cells, and bilirubin.

l. PK sampling was performed at selected study sites and taken from subjects at the following time points: Day 1: 15 and 30 minutes, and 1 hour post dose. One sample at each of the visits for Weeks 4 and 12 any time 1 to 2 hours post dose. For PK samples collected at Weeks 4 and 12, subjects received the first dose of Cycle 2 (Week 4) and Cycle 4 (Week 12) in clinic, on an empty stomach, and PK samples were collected following an overnight fast.

m. The PG sampling was performed at selected study sites where local regulations and IEC/IRB allow and was collected post dose any time at Visits 2 through 15.

n. Oral edaravone was administered at 105 mg dose following an overnight fast and subjects continued to fast at least 1 to 2 hours post dose before the next meal (eg, breakfast).

o. If study treatment was discontinued, study sites followed up with subjects via phone calls at Weeks 24, 36, and 48 to assess for these events.

出典：5.3.5.2-1 Table 9-2

表 2.7.6.12－3　検査，観察スケジュール（日本版）

検査・観察	スクリーニング期間	非盲検投与期間														安全性経過観察期間[a]
		ベースライン評価	来院	電話又は来院による経過観察	来院	電話又は来院による経過観察	来院	電話又は来院による経過観察		来院	電話又は来院による経過観察		来院	電話又は来院による経過観察		EOT/EOS/ET[b] 来院
週（許容範囲）	−3（最大−21日）	Day 1	Day 8（±2日）	2（±2日）	4（±3日）	8（±3日）	12（±3日）	16（±3日）	20（±3日）	24（±3日）	28（±5日）	32（±5日）	36（±5日）	40（±5日）	44（±5日）	48（±5日）
クール		1			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
評価	1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
同意取得	X															
適格基準	X	X														
人口統計学的特性[c]	X															
既往歴／診断[d]	X															
前治療薬	X	X														
バイタルサイン[e]	X	X			X		X			X			X			X
起立時バイタルサイン	X	X			X		X			X			X			X
妊娠検査	X															X
詳細な理学的検査[f]	X									X						X
通常の理学的検査[f]		X			X		X						X			
12 誘導 ECG[g]	X	X								X						X
体重	X	X			X		X			X			X			X
身長	X															
ふらつき及び感覚検査[h]	X	X			X		X			X			X			X
C-SSRS	X						X			X						X
%FVC	X	X			X		X			X			X			X
ALSFRS-R	X	X			X		X			X			X			X
血液学的検査[i]	X	X	X		X		X			X			X			X
血液生化学検査[j]	X	X	X		X		X			X			X			X
尿検査[k]	X	X	X		X		X			X			X			X
PK 用検体採取[l]		X			X		X									
PG 用検体採取[m]																
エダラボン[n]		←													→	

表 2.7.6.12－3　検査，観察スケジュール（日本版）（続き）

検査・観察	スクリーニング期間	非盲検投与期間														安全性経過観察期間[a]
		ベースライン評価	来院	電話又は来院による経過観察	来院	電話又は来院による経過観察	来院	電話又は来院による経過観察		来院	電話又は来院による経過観察		来院	電話又は来院による経過観察		EOT/EOS/ET[b] 来院
週（許容範囲）	−3（最大−21日）	Day 1	Day 8（±2日）	2（±2日）	4（±3日）	8（±3日）	12（±3日）	16（±3日）	20（±3日）	24（±3日）	28（±5日）	32（±5日）	36（±5日）	40（±5日）	44（±5日）	48（±5日）
クール		1			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
評価	1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
有害事象	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
死亡，気管切開又は補助呼吸装置の常時装着までの期間。		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
電子日誌の交付		X														
電子日誌の確認					X		X			X			X			X
電子日誌の回収																X

略号：D＝ 日，W＝ 週，ECG＝ 心電図，C-SSRS＝ コロンビア自殺評価スケール，ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版，FVC＝ 努力性肺活量，EOS＝ 試験終了，EOT＝ 投与終了，PG＝ ファーマコゲノミクス，PK＝ 薬物動態，　V2D8＝Visit 2/Day 8.

a.　本試験を完了した被験者に対する安全性経過観察評価は，Week 48 に実施した．本試験を完了した服薬遵守被験者は，（基準を満たす場合）長期非盲検投与試験に移行できることとした．

b.　本試験を中止した被験者は，中止から 4 日以内に評価 15 の手順を完了した．被験者が本試験から脱落した場合，脱落した時点を問わず，治験施設／実施医療機関は，Week 24，36 及び 48 に電話により経過を観察しなければならない．

c.　人口統計学的特性には年齢，性別，人種及び民族を含めた．

d.　既往歴／手術歴には，スクリーニング評価前のあらゆる医学的状況又は手術歴を含めた．

e.　バイタルサインでは座位収縮期血圧／拡張期血圧，心拍数，呼吸数及び腋窩温，口腔温又は鼓膜温を測定した（試験中を通じて同じ方法を用いることとした）．

f.　理学的検査：

1.　詳細な理学的検査では腹部，乳房，心血管，全身状態，頭部，眼，耳鼻咽喉，リンパ節，筋骨格系，頸部，神経系，皮膚，呼吸器系及び「その他」の主要器官を評価した．

2.　通常の理学的検査では腹部，心血管系，全身状態，呼吸器系，神経系などを評価した．

g.　12 誘導 ECG は，被験者を仰臥位で 5 分以上安静にさせた後に測定した．ECG では以下を測定した：R 波-R 波（RR）間隔，心拍数，QRS，QT，QTcB 及び QTcF．治験責任医師は，安全性について ECG を総合的に評価し，ECG の記録を「正常」，「臨床的に重要な異常（CS）」又は「臨床的に重要ではない異常（NCS）」として報告した．臨床的に重要な異常は AE として報告した．

h.　ふらつきは問診により，末梢感覚は，左右の足首の外側に音叉を当てた振動覚検査により評価した．臨床的に重要な異常は TEAE として報告した．

i.　以下を測定した：赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球数（白血球分画を含む），血小板数.
j.　以下を測定した：総蛋白，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），乳酸脱水素酵素（LDH：lactate dehydrogenase），アルカリホスファターゼ（ALP：alkaline phosphatase），総ビリルビン，γ - グルタミル転移酵素（GGT：gamma-glutamyl transferase），直接ビリルビン，CK，総コレステロール，トリグリセリド，血清グルコース，BUN，重炭酸塩，血清クレアチニン値，尿酸，ナトリウム（Na），カリウム（K），クロール，カルシウム（Ca）.
k.　以下を測定した：蛋白，糖，潜血，ウロビリノーゲン，白血球，ビリルビン.
l.　PK 用検体は，特定の治験施設／実施医療機関で次の時点に被験者から採取した：Day 1：投与後 15 分，30 分及び 1 時間．Week 4 及び Week 12 の各評価時：投与後の任意の時点に，検体を 1 回採取した．Week 4 及び Week 12 に採取する PK 用検体については，被験者は治験施設／実施医療機関への来院前に自宅で空腹下で治験薬を服用し，一晩絶食後の PK 用検体を得た.
m.　PG 用検体は，現地の規制及び IEC で実施が許可された特定の治験施設／実施医療機関で，評価 2～15 の投与後の任意の時点に採取した.
n.　一晩絶食後，経口エダラボン 105 mg を投与し，エダラボン投与後少なくとも 1 時間から 2 時間以上空けた後に朝食等の次の食事を摂取することとした.
o.　治験薬の投与を中止した場合，治験施設／実施医療機関は Week 24，36 及び 48 に電話により経過を観察し，事象を評価することとした.
出典：5.3.5.2-1 Appendix16.1.1 治験実施計画書（日本版）

2.7.6.12.2　結果の要約（24 週時点）（5.3.5.2－1）

2.7.6.12.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12－4 に示した．計 216 名がスクリーニングを受け，そのうち 185 名（85.6%）が登録され，31 名（14.4%）がスクリーニング不適格であった．スクリーニング不適格の理由は，治験組入れ基準を満たさなかった｛25 名（11.6%）｝，新型コロナウイルス感染症（以下 COVID-19 とする）｛4 名（1.9%）｝及び同意撤回｛2 名（0.9%）｝であった．組入れ集団のうち，160 名（86.5%）が 24 週間の試験期間を完了した．中止した 24 名（13.0%）の主な中止理由は，被験者による中止｛8 名（4.3%）｝，TEAE｛7 名（3.8%）｝及び死亡｛6 名（3.2%）｝であった．別の 1 名は 24 週間の試験期間を完了したが，24 週に来院しなかったことによる．安全性解析対象集団は 185 名（100%），PK 解析集団は 39 名（21.1%）であった．

表 2.7.6.12－4　被験者の内訳

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) n (%)
Subjects screened	216
Screen failures[a]	31 (14.4)
Reason for screen failure[a]	
Study entry criteria not met	25 (11.6)
Withdrawal by subject	2 (0.9)
COVID-19	4 (1.9)
Subjects enrolled to the study, Enrolled Population[a]	185 (85.6)
Subjects in Safety Analysis Population[b]	185 (100.0)
Subjects in PK Analysis Population[b]	39 (21.1)
Subjects who completed the 24-week period[b]	160 (86.5)
Subjects who discontinued during the 24-week period[b]	24 (13.0)
Primary reasons for discontinuation[b]	
Adverse event	7 (3.8)
Death	6 (3.2)
Withdrawal by subject	8 (4.3)
Physician decision	1 (0.5)
Other	2 (1.1)

Abbreviation: COVID-19=coronavirus disease; PK=pharmacokinetic(s).
a. Percentages are based on the number of screened patients.
b. Percentages are based on the number of enrolled patients.
出典：5.3.5.2-1 Table 10-1

2.7.6.12.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.12－5 に，ALS 疾患歴の要約を表 2.7.6.12－6 に示した．多くの被験者｛137 名（74.1%）｝は，スクリーニング時点において ALS 症状発現から 1 年以上経過しており，症状発現からスクリーニングまでの期間の範囲は 0.2~3.0 年（中央値 1.52 年）であった．148 名（80.0%）は診断からスクリーニングまでの期間が 1 年未満（0.0~2.3 年，中央値 0.48 年）であった．

ALS の初期症状は、四肢症状 148 名（80.0%），球症状 37 名（20.0%）であった．スクリーニング時の ALSFRS-R スコアは 24～48（中央値 41.0）であった．177 名（95.7%）が孤発性 ALS であった．「ALS 可能性大」は 77 名（41.6%），「ALS 可能性大－検査所見で裏付けられる」は 51 名（27.6%），「ALS 確実」は 45 名（24.3%），「ALS 可能性あり」は 12 名（6.5%）であった．

161 名（87.0%）はリルゾールを併用していた．多くの被験者でエダラボンの投与歴はなかった｛151 名（81.6%)｝.

表 2.7.6.12－5　人口統計学的特性

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)
Gender, n (%)	
Male	119 (64.3)
Female	66 (35.7)
Race, n (%)	
White	108 (58.4)
Black or African American	3 (1.6)
Asian – Japanese	65 (35.1)
Asian – Not Japanese	4 (2.2)
Not Reported	5 (2.7)
Age (year)	
n	185
Mean	59.9
SD	9.9
Median (Min, Max)	61 (22, 75)
Age category, n (%)	
20 – 29 Years	1 (0.5)
30 – 39 Years	6 (3.2)
40 – 49 Years	19 (10.3)
50 – 59 Years	60 (32.4)
60 – 69 Years	63 (34.1)
≥70 Years	36 (19.5)
<65 Years	120 (64.9)
≥65 Years	65 (35.1)
Height (cm)	
n	185
Mean	168.86
SD	10.24
Median (Min, Max)	169.50 (140.2, 193.0)
Body weight (kg)	
n	185
Mean	71.56
SD	16.87
Median (Min, Max)	69.50 (33.9, 120.0)
BMI (kg/m^2)	
n	185
Mean	24.95
SD	4.61
Median (Min, Max)	24.21 (13.5, 43.4)
Country, n (%)	
United States	71 (38.4)
Canada	23 (12.4)
Germany	6 (3.2)
France	11 (5.9)
Italy	9 (4.9)
Japan	65 (35.1)
Region, n (%)	
North America – NA (United States, Canada)	94 (50.8)
Western Europe – WE (Germany, France, and Italy)	26 (14.1)
Japan – JP	65 (35.1)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	3 (1.6)
Not Hispanic or Latino	177 (95.7)
Not reported	3 (1.6)
Unknown	2 (1.1)

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

出典：5.3.5.2-1 Table 11-1

表 2.7.6.12－6　ALS 疾患歴の要約

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)
Disease duration from onset of symptoms to screening (year)	
n	185
Mean	1.56
SD	0.67
Median (Min, Max)	1.52 (0.2, 3.0)
<1 Year, n (%)	48 (25.9)
≥1 Year, n (%)	137 (74.1)
Disease duration from ALS diagnosis to screening (year)[a]	
n	185
Mean	0.59
SD	0.52
Median (Min, Max)	0.48 (0.0, 2.3)
<1 Year, n (%)	148 (80.0)
≥1 Year, n (%)	37 (20.0)
ALSFRS-R score at screening	
n	185
Mean	40.2
SD	4.3
Median (Min, Max)	41.0 (24, 48)
Initial symptom, n (%)	
Bulbar symptom	37 (20.0)
Limb symptom	148 (80.0)
ALS diagnosis, n (%)	
Sporadic	177 (95.7)
Familial	8 (4.3)
El Escorial revised Airlie House Diagnostic Criteria, n (%)	
Clinically Definite ALS	45 (24.3)
Clinical Probable ALS	77 (41.6)
Clinically Probable – Laboratory-supported ALS	51 (27.6)
Clinically Possible ALS	12 (6.5)
Concomitant use of riluzole, n (%)	
Present	161 (87.0)
Absent	24 (13.0)
Previous exposure to edaravone, n (%)	
Yes	34 (18.4)
No	151 (81.6)

Abbreviations: ALS=amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R=Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; SD=standard deviation.

a　Continuous data calculated as (Date of Screening - Date of Diagnosis)/365.25. One subject was screened the same day as ALS diagnosis, resulting in a time from ALS diagnosis to screening of 0.0 years. Other subjects had disease durations from ALS diagnosis to screening rounded to 0.0 years, though they were diagnosed with ALS prior to screening.

出典：5.3.5.2-1 Table 11-2

2.7.6.12.2.3 有効性

2.7.6.12.2.3.1 ALSFRS-R スコア

ALSFRS-R の結果を表 2.7.6.12－7 に示した．ベースラインから 24 週までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量（平均値±標準偏差）及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−5.2 ± 4.9 及び−4.0（−20，5）であった．

表 2.7.6.12－7　ALSFRS-R スコアのベースライン及びベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

Domain	Baseline	Change from Baseline		
		Week 4	Week 12	Week 24
Bulbar function				
n	185	182	179	169
Mean	10.6	-0.1	-0.6	-0.9
SD	1.8	0.7	1.1	1.5
Median	11.0	0.0	0.0	0.0
Min, max	4, 12	-3, 3	-5, 3	-7, 2
LS mean[a]	N/A	-0.2	-0.7	-1.1
95% CI[a]	N/A	-0.4, -0.1	-0.9, -0.4	-1.4, -0.8
Limb function				
n	185	182	179	169
Mean	18.0	-0.6	-2.0	-3.6
SD	3.7	1.3	2.5	3.6
Median	18.0	0.0	-1.0	-3.0
Min, max	6, 24	-6, 3	-17, 3	-16, 3
LS mean[a]	N/A	-0.4	-1.9	-3.7
95% CI[a]	N/A	-0.8, -0.1	-2.3, -1.4	-4.3, -3.0
Fine motor function				
n	185	182	179	169
Mean	9.1	-0.3	-1.1	-1.8
SD	2.0	0.9	1.5	2.1
Median	9.0	0.0	-1.0	-1.0
Min, max	1, 12	-4, 3	-7, 3	-8, 3
LS mean[a]	N/A	-0.2	-1.0	-1.8
95% CI[a]	N/A	-0.4, 0.1	-1.2, -0.7	-2.2, -1.4
Gross motor function				
n	185	182	179	169
Mean	8.9	-0.3	-0.9	-1.8
SD	2.4	0.8	1.4	2.0
Median	9.0	0.0	-1.0	-1.0
Min, max	3, 12	-3, 2	-10, 1	-9, 2
LS mean[a]	N/A	-0.3	-0.9	-1.9
95% CI[a]	N/A	-0.5, -0.1	-1.2, -0.6	-2.2, -1.5
Respiratory function				
n	185	182	179	168
Mean	11.4	-0.1	-0.4	-0.6
SD	1.4	0.6	1.2	1.4
Median	12.0	0.0	0.0	0.0
Min, max	2, 12	-2, 2	-7, 3	-7, 3
LS mean[a]	N/A	-0.1	-0.5	-0.8
95% CI[a]	N/A	-0.3, 0.0	-0.7, -0.2	-1.0, -0.5
Total score				
n	185	182	179	168
Mean	40.0	-0.8	-2.9	-5.2
SD	4.5	1.7	3.6	4.9

表 2.7.6.12－7　ALSFRS-R スコアのベースライン及びベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）（続き）

Domain	Baseline	Change from Baseline		
		Week 4	Week 12	Week 24
Median	41.0	0.0	-2.0	-4.0
Min, max	22, 48	-9, 3	-29, 3	-20, 5
LS mean[a]	N/A	-0.8	-3.0	-5.6
95% CI[a]	N/A	-1.3, -0.4	-3.7, -2.4	-6.5, -4.8

Abbreviations: ALSFRS-R=Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; CI=confidence interval; LS mean=least-squares mean; MMRM=Mixed Model for Repeated Measures; N/A=not applicable; SD=standard deviation.
a. Statistics are from MMRM including the observed change from baseline as dependent variable and the ALSFRS-R at baseline, previous exposure to edaravone, concomitant riluzole, and visit at Week 4, 12, and 24 as fixed factors in the model.
5.3.5.2-1 Table 11-3

2.7.6.12.2.3.2 死亡，気管切開，補助呼吸装置の常時装着

24 週までの試験期間中に 6 名（3.2%）が死亡した．試験期間中に気管切開又は補助呼吸装置の常時装着を受けた被験者はいなかった．

2.7.6.12.2.4 安全性の結果

2.7.6.12.2.4.1 TEAE の要約

24 週データベースロックまでの TEAE の要約を表 2.7.6.12－8 に示した．なお，ALS の通常の進行を含む TEAE で評価した．

投与期間中に 146 名（78.9%）に計 573 件の TEAE が発現した．このうち，治験薬との因果関係が否定できない軽度又は中等度の TEAE が 36 名（19.5%）に 60 件，重度な TEAE は 17 名（9.2%）に 30 件，治験薬の投与中止に至った TEAE は 11 名（5.9%）に 17 件，死亡に至った TEAE は 6 名（3.2%）に 6 件報告された．投与期間中に 21 名（11.4%）に計 24 件の TESAE が報告された．

24 週のデータベース固定後，24 週間の試験期間中に 7 名に TEAE が発現した．これらの TEAE のうち，重度，重篤，治験薬との因果関係が否定できないもの，投与中止又は死亡に至ったものはなかった．

表 2.7.6.12－8　TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185)	
	Number of Subjects (%)	Number of Events
Any TEAE	146 (78.9)	573
Any TEAE related to study treatment	36 (19.5)	60
Any severe TEAE	17 (9.2)	30
Any TESAE	21 (11.4)	24
Any TEAE leading to study treatment discontinuation	11 (5.9)	17
Any TEAE leading to death	6 (3.2)	6

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
Note: After the 24-week database lock, 7 subjects reported TEAEs that occurred during the 24-week study period. These TEAEs are not captured in the data for this report.
出典：5.3.5.2-1 Table 12-1

2.7.6.12.2.4.2 TEAE

主な TEAE（発現割合 5%以上）の要約を表 2.7.6.12－9 に示した．

146 名（78.9%）に試験期間中に TEAE が発現した．主な TEAE（SOC 別）は，musculoskeletal and connective tissue disorders｛66 名（35.7%)｝，injury, poisoning, and procedural complications｛49 名（26.5%)｝及び gastrointestinal disorders｛48 名（25.9%)｝であった．主な TEAE（PT 別）は，muscular weakness｛30 名（16.2%)｝，fall｛29 名（15.7%)｝及び fatigue｛14 名（7.6%)｝であった．

表 2.7.6.12－9　主な TEAE（発現割合 5%以上）の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)** **(N=185)** **n (%)**
Any TEAEs	146 (78.9)
Nervous system disorders	40 (21.6)
Headache	11 (5.9)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	32 (17.3)
Dyspnoea	10 (5.4)
Gastrointestinal disorders	48 (25.9)
Constipation	13 (7.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	66 (35.7)
Back pain	13 (7.0)
Muscular weakness	30 (16.2)
General disorders and administration site conditions	30 (16.2)
Fatigue	14 (7.6)
Injury, poisoning, and procedural complications	49 (26.5)
Fall	29 (15.7)

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: After the 24-week database lock, 7 subjects reported TEAEs that occurred during the 24-week study period. These TEAEs are not captured in the data for this report.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-1 Table 12-2

2.7.6.12.2.4.3 治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE の要約を表 2.7.6.12－10 に示した．

治験薬と関連のある TEAE は 36 名（19.5%）に発現した．治験薬と関連のある主な TEAE（SOC 別）は，nervous system disorders｛11 名（5.9%)｝，gastrointestinal disorders｛9 名（4.9%)｝，musculoskeletal and connective tissue disorders｛6 名（3.2%)｝並びに general disorders and administration site condition｛6 名（3.2%)｝であった．治験薬と関連のある主な TEAE（PT 別）は，fatigue｛6 名（3.2%)｝，dizziness｛5 名（2.7%)｝及び headache｛4 名（2.2%)｝であった．

表 2.7.6.12－10　治験薬と関連のある TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any TEAE related to study drug	36 (19.5)
Psychiatric disorders	2 (1.1)
Depression	1 (0.5)
Irritability	1 (0.5)
Nervous system disorders	11 (5.9)
Dizziness	5 (2.7)
Dizziness postural	1 (0.5)
Headache	4 (2.2)
Tremor	1 (0.5)
Eye disorders	2 (1.1)
Blindness transient	1 (0.5)
Dry eye	1 (0.5)
Cardiac disorders	2 (1.1)
Sinus arrhythmia	1 (0.5)
Sinus tachycardia	1 (0.5)
Vascular disorders	1 (0.5)
Hot flush	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	9 (4.9)
Constipation	3 (1.6)
Diarrhoea	1 (0.5)
Dyspepsia	1 (0.5)
Flatulence	1 (0.5)
Nausea	3 (1.6)
Retching	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	1 (0.5)
Hepatic function abnormal	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.1)
Photosensitivity reaction	1 (0.5)
Rash	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (3.2)
Muscular Weakness	2 (1.1)
Osteitis	1 (0.5)
Pain in extremity	1 (0.5)
Muscle fatigue	1 (0.5)
Musculoskeletal stiffness	2 (1.1)
Renal and urinary disorders	1 (0.5)
Haematuria	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	6 (3.2)
Fatigue	6 (3.2)
Gait disturbance	1 (0.5)
Investigations	4 (2.2)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.5)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.5)
ECG signs of ventricular hypertrophy	1 (0.5)
Pulmonary function test decreased	1 (0.5)
ECG signs of myocardial infarction	1 (0.5)
Injury, poisoning, and procedural complications	3 (1.6)
Accidental overdose	2 (1.1)
Contusion	1 (0.5)
Skin abrasion	1 (0.5)

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-1 Table 12-3

2.7.6.12.2.4.4 TEAE の解析

重度の TEAE の要約を表 2.7.6.12－11 に示した．重度の TEAE は 17 名 (9.2%) に発現した．主に報告された重度の TEAE（SOC 別）は，respiratory, thoracic, and mediastinal disorders｛6 名（3.2%)｝, injury, poisoning, and procedural complications｛5 名（2.7%)｝及び infections and infestations｛4 名（2.2%)｝であった．3 名以上に発現した重度の TEAE（PT 別）は respiratory failure｛3 名（1.6%)｝のみであった．治験薬との因果関係を否定できない重度の TEAE は発現しなかった．

表 2.7.6.12－11　重度の TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any severe TEAE	17 (9.2)
Infections and infestations	4 (2.2)
Pneumonia	2 (1.1)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5)
COVID-19	1 (0.5)
Psychiatric disorders	2 (1.1)
Completed suicide	1 (0.5)
Depression	1 (0.5)
Nervous system disorders	2 (1.1)
Amyotrophic lateral sclerosis	1 (0.5)
Syncope	1 (0.5)
Cardiac disorders	1 (0.5)
Tachyarrhythmia	1 (0.5)
Vascular disorders	1 (0.5)
Haemodynamic instability	1 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	6 (3.2)
Dyspnoea	2 (1.1)
Pleural effusion	1 (0.5)
Respiratory failure	3 (1.6)
Bronchial secretion retention	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	2 (1.1)
Dysphagia	2 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1.1)
Muscular weakness	2 (1.1)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	1 (0.5)
Pain	1 (0.5)
Investigations	1 (0.5)
Weight decreased	1 (0.5)
Injury, poisoning, and procedural complications	5 (2.7)
Clavicle fracture	1 (0.5)
Fall	2 (1.1)
Head injury	1 (0.5)
Upper limb fracture	1 (0.5)
Procedural pain	1 (0.5)

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-1 Table 12-4

2.7.6.12.2.4.5 死亡

死亡に至った TEAE の要約を表 2.7.6.12－12 に示した．試験期間中に 6 名（3.2%）が死亡し，その内訳（PT 別）は respiratory failure が 3 名（1.6%），pneumonia，completed suicide 及び ALS がそれぞれ 1 名（0.5%）であった．

表 2.7.6.12－12　死亡に至った TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)** **(N=185)** **n (%)**
Any TEAE leading to death	6 (3.2)
Infections and infestations	1 (0.5)
Pneumonia	1 (0.5)
Psychiatric disorders	1 (0.5)
Completed suicide	1 (0.5)
Nervous system disorders	1 (0.5)
Amyotrophic lateral sclerosis	1 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	3 (1.6)
Respiratory failure	3 (1.6)

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-1 Table 12-5

2.7.6.12.2.4.6 TESAE

TESAE の要約を表 2.7.6.12－13 に示した．TESAE は 21 名（11.4%）に発現した．主に報告された TESAE（SOC 別）は respiratory, thoracic, and mediastinal disorders｛9 名（4.9%）｝，nervous system disorders｛5 名（2.7%）｝及び infections and infestations｛3 名（1.6%）｝であった．主な TESAE（PT 別）は，ALS｛5 名（2.7）｝，dyspnea｛3 名（1.6%）｝及び respiratory failure｛3 名（1.6%）｝であった．治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TESAE はなかった．

表 2.7.6.12－13　TESAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any TESAE	21 (11.4)
Infections and infestations	3 (1.6)
Pneumonia	1 (0.5)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5)
COVID-19	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.5)
Hyponatraemia	1 (0.5)
Psychiatric disorders	1 (0.5)
Completed suicide	1 (0.5)
Nervous system disorders	5 (2.7)
Amyotrophic lateral sclerosis	5 (2.7)
Cardiac disorders	1 (0.5)
Atrial fibrillation	1 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	9 (4.9)
Chronic respiratory failure	1 (0.5)
Dyspnoea	3 (1.6)
Pleural effusion	1 (0.5)
Respiratory failure	3 (1.6)
Restrictive pulmonary disease	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	2 (1.1)
Gait disturbance	1 (0.5)
Pain	1 (0.5)
Investigations	1 (0.5)
Weight decreased	1 (0.5)
Injury, poisoning, and procedural complications	1 (0.5)
Fall	1 (0.5)

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-1 Table 12-6

2.7.6.12.2.4.7　その他の重要な TEAE

2.7.6.12.2.4.7.1　投与中止に至った TEAE

投与中止に至った TEAE の要約を表 2.7.6.12－14 に示した．投与中止に至った TEAE は 11 名（5.9%）に発現した．投与中止に至った TEAE（SOC 別）として respiratory, thoracic, and mediastinal disorders が 3 名（1.6%）に報告された．そのほかに 3 名以上に発現した SOC 別の TEAE はなかった．

表 2.7.6.12－14　投与中止に至った TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any TEAE leading to study treatment discontinuation	11 (5.9)
Infections and infestations	1 (0.5)
Pneumonia	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.5)
Dehydration	1 (0.5)
Nervous system disorders	2 (1.1)
Amyotrophic lateral sclerosis	1 (0.5)
Tremor	1 (0.5)
Vascular disorders	1 (0.5)
Hypotension	1 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	3 (1.6)
Respiratory failure	2 (1.1)
Bronchial secretion retention	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	2 (1.1)
Diarrhoea	1 (0.5)
Dysphagia	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1.1)
Muscular weakness	2 (1.1)
General disorders and administration site conditions	2 (1.1)
Asthenia	1 (0.5)
Fatigue	1 (0.5)
Gait disturbance	1 (0.5)
Injury, poisoning, and procedural complications	1 (0.5)
Fall	1 (0.5)
Skin laceration	1 (0.5)

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-1 Table 12-7

2.7.6.12.2.4.7.2　末梢性ニューロパチーの TEAE（MedDRA 標準検索式）

末梢性ニューロパチーの MedDRA 標準検索式（以下 SMQ とする）に該当する TEAE の全体的な要約及び SOC 別・PT 別の要約を表 2.7.6.12－15 及び表 2.7.6.12－16 に示した．

末梢性ニューロパチーSMQ TEAE は 34 名（18.4%）に発現した．このうち，3 名（1.6%）で治験薬と関連のある事象，2 名（1.1%）で重度の事象，1 名（0.5%）で重篤な事象，3 名（1.6%）で治験薬の投与中止に至った事象が報告された．末梢性ニューロパチーSMQ TEAE により死亡した被験者はいなかった．

TEAE が発現した 34 名中に TEAE（SOC 別）として musculoskeletal and connective tissue disorders｛30 名（16.2%）｝が認められた．

表 2.7.6.12－15　末梢性ニューロパチーに該当する TEAE の全体的な要約（MedDRA 標準検索式）（安全性解析対象集団）

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185)
	Number of Subjects (%)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE	34 (18.4)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE related to study treatment	3 (1.6)
Any severe peripheral neuropathy SMQ TEAE	2 (1.1)
Any serious peripheral neuropathy SMQ TEAE	1 (0.5)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE leading to study treatment discontinuation	3 (1.6)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE leading to death	0 (0.0)

Abbreviations: SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query; TEAE=treatment-emergent adverse event.
出典：5.3.5.2-1 Table 12-8

表 2.7.6.12－16　末梢性ニューロパチーに該当する TEAE の要約（MedDRA 標準検索式）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE	34 (18.4)
Nervous system disorders	4 (2.2)
Hypoesthesia	1 (0.5)
Neuralgia	1 (0.5)
Neuropathy peripheral	1 (0.5)
Paresthesia	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (16.2)
Muscle atrophy	1 (0.5)
Muscular weakness	30 (16.2)
General disorders and administration site conditions	2 (1.1)
Gait disturbance	2 (1.1)

Abbreviations: SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-1 Table 12-9

2.7.6.12.2.4.7.3　心臓の TEAE

心臓の TEAE の要約を表 2.7.6.12－17 に示した.

心臓の TEAE は 9 名（4.9%）に認められた．心臓の TEAE（PT 別）として，atrial fibrillation が 2 名, cardiac failure, sinus arrhythmia, sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, tachycardia, ventricular extrasystoles, Tachyarrhythmia, ventricular hypertrophy の ECG 所見及び myocardial infarction の ECG 所見が各 1 名に認められた．cardiac failure の TEAE 1 件を除き，これらの心臓関連事象は ECG 所見に起因するものであった．心臓の TESAE（atrial fibrillation）が 1 名に，重度の心臓の TEAE が 1 名に発現した. 心臓の TEAE に懸念される徴候は認められなかった．治験薬の投与中止に至った心臓の TEAE はなく，死亡に至った心臓の TEAE もなかった.

表 2.7.6.12－17　心臓の TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Cardiac disorders	8 (4.3)
Atrial fibrillation	2 (1.1)
Cardiac failure	1 (0.5)
Sinus arrhythmia	1 (0.5)
Sinus tachycardia	1 (0.5)
Supraventricular tachycardia	1 (0.5)
Tachycardia	1 (0.5)
Ventricular extrasystoles	1 (0.5)
Tachyarrhythmia	1 (0.5)
Investigations	
ECG signs of ventricular hypertrophy	1 (0.5)
ECG signs of myocardial infarction	1 (0.5)

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-1 Table 12-10

2.7.6.12.2.4.7.4　主な TEAE，TESAE 及び死亡に至った TEAE の分析及び考察

試験期間中に計 6 名の死亡が報告され，死亡に至った主な TEAE は呼吸不全であった．その他の TESAE は，主に「respiratory, thoracic, and mediastinal disorders」，「nervous system disorders」，及び「infections and infestations」であった．TESAE のうち治験薬に起因するものはなかった．末梢性ニューロパチーSMQ の TEAE の大部分は muscle weakness であった．主な TEAE, TESAE 及び死亡に至った TEAE は ALS に関連するものであり，予測できない事象ではなかった．

2.7.6.12.2.4.8　臨床検査

安全性に関する臨床検査パラメータに明らかな経時的な傾向は認められなかった．また，ほとんどの安全性に関する臨床検査項目について，正常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認められなかった．

臨床検査パラメータに関連する以下の TEAE が報告された．

·ALT 増加:1 名（0.5%）
·AST 増加:3 名（1.6%）
·血中コレステロール増加:1 名（0.5%）
·血中クレアチンホスホキナーゼ増加:3 名（1.6%）
·血中ブドウ糖増加:1 名（0.5%）
·血中乳酸脱水素酵素増加:1 名（0.5%）
·血中カリウム増加:1 名（0.5%）
·肝酵素上昇:1 名（0.5%）
·C-反応性蛋白増加:1 名（0.5%）
·肺機能検査値低下:1 名（0.5%）
·肝機能検査値上昇:1 名（0.5%）
·総ニューロパチースコア:2 名（1.1%）

2.7.6.12.2.4.9　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインは安定しており，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導 ECG は試験期間

中に顕著な傾向は認められなかった．また，安全性に関連する他の観察項目｛感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚），自殺念慮又は自殺行為｝においても，特筆すべき傾向は認められなかった．

%FVC は, 試験期間を通して平均 11.9%低下した. ベースライン時の%FVC の平均値は 92.9%（SD 15.3%）であり，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（LS Mean）は，4 週目に−2.5%（95 %CI : −4.2〜−0.8），12 週目に−6.3%（95 %CI : −8.4〜−4.2），24 週目に−11.9%（95 %CI : −14.5〜−9.3）であった．原疾患の進行に伴う低下と考えられた．

2.7.6.12.2.5 結論

- MT-1186 内用懸濁液の忍容性は試験期間中において良好であった．
- 治験薬に関連する TEAE は 19.5%，重度の TEAE は 9.2%，TESAE は 11.4%，投与中止に至った TEAE は 5.9%，及び死亡に至った TEAE は 3.2%に認められた．
- 治験薬との因果関係を否定できない重度な TEAE 又は TESAE はみられなかった．
- 主な TESAE 及び死亡は，ALS 疾患進行及び ALS の一般的な合併症である呼吸機能に関連するものであった．
- %FVC は試験期間を通して平均 11.9%減少した．
- ALSFRS-R 合計スコアの変化量（最小二乗平均値）は試験期間を通して-5.6 であった．

2.7.6.12.3 結果の要約（48 週時点）（5.3.5.2－2）

2.7.6.12.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12－18 に示した．計 216 名がスクリーニングを受け，そのうち 185 名（85.6%）が登録され，31 名（14.4%）がスクリーニング不適格であった．スクリーニング不適格の理由は，治験組入れ基準を満たさなかった｛25 名（11.6%)｝，新型コロナウイルス感染症（以下 COVID-19 とする）｛4 名（1.9%)｝及び同意撤回｛2 名（0.9%)｝であった．

組入れ集団のうち, 139 名 (75.1%) が 48 週間の試験期間を完了した. 中止した 46 名 (24.9%) の中止理由は，TEAE｛23 名（12.4%)｝，被験者による中止｛17 名（9.2%)｝，医師の判断による中止｛1 名（0.5%)｝及びその他の理由による中止｛5 名（2.7%)｝であった．

安全性解析対象集団は 185 名（100.0%），PK 解析集団は 39 名（21.1%）であった．

表 2.7.6.12－18　被験者の内訳

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) n (%)
Subjects screened	216
Screen failures[a]	31 (14.4)
Reason for screen failure[a]	
Study entry criteria not met	25 (11.6)
Withdrawal by subject	2 (0.9)
COVID-19	4 (1.9)
Subjects enrolled to the study, Enrolled Population[a]	185 (85.6)
Subjects in Safety Analysis Population[b]	185 (100.0)
Subjects in PK Analysis Population[b]	39 (21.1)
Subjects who completed the 48-week period[b]	139 (75.1)
Subjects who discontinued during the 48-week period[b]	46 (24.9)
Primary reasons for discontinuation[b]	
Adverse event	23 (12.4)
Death[c]	0 (0.0)
Withdrawal by subject	17 (9.2)
Physician decision	1 (0.5)
Other	5 (2.7)

Abbreviation: COVID-19=coronavirus disease; PK=pharmacokinetic(s).

a. Percentages are based on the number of screened patients.

b. Percentages are based on the number of enrolled patients.

c. After the 24-week interim analysis, 6 deaths were re-coded as adverse events.

出典：5.3.5.2-2 Table 10-1

2.7.6.12.3.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.12－19 に，ALS 疾患歴の要約を表 2.7.6.12－20 に示した．多くの被験者｛137 名（74.1%)｝は，スクリーニング時点において ALS 症状発現から 1 年以上経過しており，症状発現からスクリーニングまでの期間の範囲は 0.2~3.0 年（中央値 1.52 年）であった．148 名（80.0%）は診断からスクリーニングまでの期間が 1 年未満（0.0~2.3 年，中央値 0.48 年）であった．

ALS の初期症状は、四肢症状 148 名（80.0%），球症状 37 名（20.0%）であった．スクリーニング時の ALSFRS-R スコアは 24～48（中央値 41.0）であった．177 名（95.7%）が孤発性 ALS であった．「ALS 可能性大」は 78 名（42.2%），「ALS 可能性大－検査所見で裏付けられる」は

50 名（27.0%），「ALS 確実」は 45 名（24.3%），「ALS 可能性あり」は 12 名（6.5%）であった．なお，1 名の被験者が「ALS 可能性大－検査所見で裏付けられる」（24 週時点）から「ALS 可能性大」（48 週時点）に変更になった．161 名（87.0%）はリルゾールを併用していた．多くの被験者でエダラボンの投与歴はなかった｛151 名（81.6%）｝．

表 2.7.6.12－19　人口統計学的特性

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)
Gender, n (%)	
Male	119 (64.3)
Female	66 (35.7)
Race, n (%)	
White	108 (58.4)
Black or African American	3 (1.6)
Asian – Japanese	65 (35.1)
Asian – Not Japanese	4 (2.2)
Not Reported	5 (2.7)
Age (year)	
n	185
Mean	59.9
SD	9.9
Median (Min, Max)	61.0 (22, 75)
Age category, n (%)	
20 – 29 Years	1 (0.5)
30 – 39 Years	6 (3.2)
40 – 49 Years	19 (10.3)
50 – 59 Years	60 (32.4)
60 – 69 Years	63 (34.1)
≥70 Years	36 (19.5)
<65 Years	120 (64.9)
≥65 Years	65 (35.1)
Height (cm)	
n	185
Mean	168.86
SD	10.24
Median (Min, Max)	169.50 (140.2, 193.0)
Body weight (kg)	
n	185
Mean	71.56
SD	16.87
Median (Min, Max)	69.50 (33.9, 120.0)
BMI (kg/m^2)	
n	185
Mean	24.95
SD	4.61
Median (Min, Max)	24.21 (13.5, 43.4)
Country, n (%)	
United States	71 (38.4)
Canada	23 (12.4)
Germany	6 (3.2)
France	11 (5.9)
Italy	9 (4.9)
Japan	65 (35.1)
Region, n (%)	
North America – NA (United States, Canada)	94 (50.8)
Western Europe – WE (Germany, France, and Italy)	26 (14.1)
Japan – JP	65 (35.1)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	3 (1.6)
Not Hispanic or Latino	177 (95.7)
Not reported	3 (1.6)
Unknown	2 (1.1)

Abbreviations: BMI=body mass index; SD=standard deviation.
出典：5.3.5.2-2 Table 11-1

表 2.7.6.12－20　ALS 疾患歴の要約

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)
Disease duration from onset of symptoms to screening (year)	
n	185
Mean	1.56
SD	0.67
Median (Min, Max)	1.52 (0.2, 3.0)
<1 Year, n (%)	48 (25.9)
≥1 Year, n (%)	137 (74.1)
Disease duration from ALS diagnosis to screening (year)[a]	
n	185
Mean	0.59
SD	0.52
Median (Min, Max)	0.48 (0.0, 2.3)
<1 Year, n (%)	148 (80.0)
≥1 Year, n (%)	37 (20.0)
ALSFRS-R score at screening	
n	185
Mean	40.2
SD	4.3
Median (Min, Max)	41.0 (24, 48)
Initial symptom, n (%)	
Bulbar onset	37 (20.0)
Limb onset	148 (80.0)
ALS diagnosis, n (%)	
Sporadic	177 (95.7)
Familial	8 (4.3)
El Escorial revised Airlie House Diagnostic Criteria, n (%)	
Clinically Definite ALS	45 (24.3)
Clinical Probable ALS	78 (42.2)
Clinically Probable – Laboratory-supported ALS	50 (27.0)
Clinically Possible ALS	12 (6.5)
Concomitant use of riluzole, n (%)	
Present	161 (87.0)
Absent	24 (13.0)
Previous exposure to edaravone, n (%)	
Yes	34 (18.4)
No	151 (81.6)

Abbreviations: ALS=amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R=Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; SD=standard deviation.
a　Continuous data calculated as (Date of Screening - Date of Diagnosis)/365.25. One subject was screened the same day as ALS diagnosis, resulting in a time from ALS diagnosis to screening of 0.0 years. Other subjects had disease durations from ALS diagnosis to screening rounded to 0.0 years, though they were diagnosed with ALS prior to screening.
出典：5.3.5.2-2 Table 11-2

2.7.6.12.3.3　有効性

2.7.6.12.3.3.1　ALSFRS-R スコア

ALSFRS-R の結果を表 2.7.6.12－21 に示した．ベースラインから 48 週までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量（平均値±標準偏差）及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−9.9 ±6.9 及び−9.0（−31，2）であった．ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は試験期間を通して-11.3 であった．

表 2.7.6.12－21　ALSFRS-R スコアのベースライン及びベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

Domain	Baseline	Change from Baseline				
		Week 4	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
Bulbar function						
n	185	182	179	169	148	139
Mean	10.6	-0.1	-0.6	-0.9	-1.5	-1.9
SD	1.8	0.7	1.1	1.5	2.0	2.3
Median	11.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0
Min, max	4, 12	-3, 3	-5, 3	-7, 2	-8, 1	-8, 1
LS mean[a]	N/A	-0.2	-0.7	-1.1	-1.7	-2.2
95% CI[a]	N/A	-0.4, -0.1	-0.9, -0.5	-1.4, -0.8	-2.1, -1.4	-2.6, -1.8
Limb function						
n	185	182	179	169	148	139
Mean	18.0	-0.6	-2.0	-3.6	-4.9	-6.5
SD	3.7	1.3	2.5	3.6	3.9	4.5
Median	18.0	0.0	-1.0	-3.0	-4.0	-6.0
Min, max	6, 24	-6, 3	-17, 3	-16, 3	-15, 2	-18, 2
LS mean[a]	N/A	-0.4	-1.9	-3.7	-5.5	-7.3
95% CI[a]	N/A	-0.8, -0.1	-2.3, -1.4	-4.3, -3.0	-6.2, -4.8	-8.2, -6.5
Fine motor function						
n	185	182	179	169	148	139
Mean	9.1	-0.3	-1.1	-1.8	-2.5	-3.2
SD	2.0	0.9	1.5	2.1	2.4	2.7
Median	9.0	0.0	-1.0	-1.0	-2.0	-3.0
Min, max	1, 12	-4, 3	-7, 3	-8, 3	-9, 2	-10, 2
LS mean[a]	N/A	-0.1	-0.9	-1.8	-2.7	-3.6
95% CI[a]	N/A	-0.4, 0.1	-1.2, -0.7	-2.2, -1.4	-3.2, -2.3	-4.1, -3.1
Gross motor function						
n	185	182	179	169	148	139
Mean	8.9	-0.3	-0.9	-1.8	-2.4	-3.3
SD	2.4	0.8	1.4	2.0	2.1	2.3
Median	9.0	0.0	-1.0	-1.0	-2.0	-3.0
Min, max	3, 12	-3, 2	-10, 1	-9, 2	-8, 2	-9, 2
LS mean[a]	N/A	-0.3	-0.9	-1.8	-2.7	-3.6
95% CI[a]	N/A	-0.5, -0.1	-1.2, -0.6	-2.2, -1.5	-3.1, -2.3	-4.0, -3.1
Respiratory function						
n	185	182	179	168	148	139
Mean	11.4	-0.1	-0.4	-0.6	-1.1	-1.5
SD	1.4	0.6	1.2	1.4	1.9	2.1
Median	12.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0
Min, max	2, 12	-2, 2	-7, 3	-7, 3	-7, 3	-9, 2
LS mean[a]	N/A	-0.1	-0.5	-0.8	-1.3	-1.7
95% CI[a]	N/A	-0.3, 0.0	-0.7, -0.2	-1.0, -0.5	-1.6, -1.0	-2.1, -1.3
Total score						
n	185	182	179	168	148	139
Mean	40.0	-0.8	-2.9	-5.2	-7.6	-9.9
SD	4.5	1.7	3.6	4.9	5.9	6.9
Median	41.0	0.0	-2.0	-4.0	-6.0	-9.0
Min, max	22, 48	-9, 3	-29, 3	-20, 5	-29, 5	-31, 2
LS mean[a]	N/A	-0.8	-3.0	-5.6	-8.6	-11.3
95% CI[a]	N/A	-1.3, -0.4	-3.6, -2.4	-6.5, -4.7	-9.7, -7.5	-12.6, -10.1

Abbreviations: ALSFRS-R=Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; CI=confidence

interval; LS mean=least-squares mean; MMRM=Mixed Model for Repeated Measures; N/A=not applicable; SD=standard deviation.
a. Statistics are from MMRM including the observed change from baseline as dependent variable and the ALSFRS-R at baseline; previous exposure to edaravone; concomitant riluzole; visit at Weeks 4, 12, 24, 36, and 48; and interaction between previous exposure to edaravone and visit as fixed factors in the model.
出典：5.3.5.2-2 Table 11-3

2.7.6.12.3.3.2 死亡，気管切開，補助呼吸装置の常時装着

最終観察来院時までの死亡，気管切開又は補助呼吸装置の常時装着を受けた件数を表 2.7.6.12－22 に示した．

48 週までの試験期間中に 14 名（7.6%）が死亡し，5 名（2.7%）が補助呼吸装置の常時装着を受けた．試験期間中に気管切開を受けた被験者はいなかった．

表 2.7.6.12－22　死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着（安全性解析対象集団）

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)
Number of events n (%)	
Death	14 (7.6)
Tracheostomy	0 (0.0)
Permanent Assisted Mechanical Ventilation	5 (2.7)
Censored	166 (89.7)

出典：5.3.5.2-2 Table 11-4

2.7.6.12.3.4 安全性の結果

2.7.6.12.3.4.1 TEAE の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.12－23 に示した．なお，ALS の通常の進行を含む TEAE で評価した．

175 名（94.6%）に計 961 件の TEAE が発現した．このうち，治験薬との因果関係が否定できない軽度又は中等度の TEAE が 46 名（24.9%）に 79 件，重度な TEAE は 34 名（18.4%）に 58 件，治験薬の投与中止に至った TEAE は 16 名（8.6%）に 22 件，死亡に至った TEAE は 12 名（6.5%）に 13 件報告された．TESAE は 48 名（25.9%）に 62 件報告された．

表 2.7.6.12－23　TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185)	
	Number of Subjects (%)	Number of Events
Any TEAE	175 (94.6)	961
Any TEAE related to study treatment	46 (24.9)	79
Any severe TEAE	34 (18.4)	58
Any TESAE	48 (25.9)	62
Any TEAE leading to study treatment discontinuation	16 (8.6)	22
Any TEAE leading to death	12 (6.5)	13

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
出典：5.3.5.2-2 Table 12-1

2.7.6.12.3.4.2 TEAE

主な TEAE（発現割合 5%以上）の要約を表 2.7.6.12－24 に示した．

175 名（94.6%）に試験期間中に TEAE が発現した．主な TEAE（SOC 別）は，musculoskeletal and connective tissue disorders｛90 名（48.6%)｝，gastrointestinal disorders｛78 名（42.2%)｝及び injury, poisoning, and procedural complications｛70 名（37.8%)｝であった．主な TEAE（PT 別）は，fall｛41 名（22.2%)｝，muscular weakness｛39 名（21.1%)｝及び constipation｛33 名（17.8%)｝であった．

表 2.7.6.12－24　主な TEAE（発現割合 5%以上）の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any TEAEs	175 (94.6)
Psychiatric disorders	38 (20.5)
Depression	10 (5.4)
Insomnia	16 (8.6)
Nervous system disorders	60 (32.4)
Amyotrophic lateral sclerosis	13 (7.0)
Headache	13 (7.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	54 (29.2)
Dyspnoea	20 (10.8)
Gastrointestinal disorders	78 (42.2)
Constipation	33 (17.8)
Dysphagia	19 (10.3)
Salivary hypersecretion	11 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	42 (22.7)
Rash	10 (5.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	90 (48.6)
Back pain	19 (10.3)
Muscle spasms	13 (7.0)
Muscular weakness	39 (21.1)
Musculoskeletal pain	10 (5.4)
General disorders and administration site conditions	52 (28.1)
Fatigue	14 (7.6)
Injury, poisoning, and procedural complications	70 (37.8)
Fall	41 (22.2)
Contusion	15 (8.1)

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-2

2.7.6.12.3.4.3 治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE の要約を表 2.7.6.12－25 に示した．

治験薬と関連のある TEAE は 46 名（24.9%）に発現した．治験薬と関連のある主な TEAE（SOC 別）は，gastrointestinal disorders｛13 名（7.0%)｝，nervous system disorders｛12 名（6.5%)｝，general disorders and administration site condition｛7 名（3.8%)｝及び investigations｛7 名（3.8%)｝であった．治験薬と関連のある主な TEAE（PT 別）は，fatigue｛6 名（3.2%)｝，dizziness｛5 名（2.7%)｝，headache｛4 名（2.2%)｝及び constipation｛4 名（2.2%)｝であった．

表 2.7.6.12－25　治験薬と関連のある TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any TEAE related to study drug	46 (24.9)
Psychiatric disorders	2 (1.1)
Depression	1 (0.5)
Irritability	1 (0.5)
Nervous system disorders	12 (6.5)
Dizziness	5 (2.7)
Dizziness postural	1 (0.5)
Headache	4 (2.2)
Tremor	1 (0.5)
Balance disorder	1 (0.5)
Eye disorders	2 (1.1)
Blindness transient	1 (0.5)
Dry eye	1 (0.5)
Cardiac disorders	2 (1.1)
Sinus arrhythmia	1 (0.5)
Sinus tachycardia	1 (0.5)
Vascular disorders	1 (0.5)
Hot flush	1 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (0.5)
Dyspnoea	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	13 (7.0)
Abdominal distension	1 (0.5)
Constipation	4 (2.2)
Diarrhoea	1 (0.5)
Dry mouth	1 (0.5)
Dyspepsia	1 (0.5)
Flatulence	1 (0.5)
Gastritis	1 (0.5)
Nausea	3 (1.6)
Retching	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	1 (0.5)
Hepatic function abnormal	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (2.7)
Dry skin	1 (0.5)
Photosensitivity reaction	1 (0.5)
Rash	2 (1.1)
Urticaria	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (3.2)
Muscular Weakness	2 (1.1)
Osteitis	1 (0.5)
Pain in extremity	1 (0.5)
Muscle fatigue	1 (0.5)
Musculoskeletal stiffness	2 (1.1)
Renal and urinary disorders	2 (1.1)
Haematuria	1 (0.5)
Hypertonic bladder	1 (0.5)

表 2.7.6.12－25　治験薬と関連のある TEAE の要約（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
General disorders and administration site conditions	7 (3.8)
Fatigue	6 (3.2)
Gait disturbance	1 (0.5)
Malaise	1 (0.5)
Investigations	7 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.5)
ECG signs of ventricular hypertrophy	1 (0.5)
Pulmonary function test decreased	1 (0.5)
ECG signs of myocardial infarction	2 (1.1)
Disability assessment scale score decreased	1 (0.5)
Injury, poisoning, and procedural complications	4 (2.2)
Accidental overdose	3 (1.6)
Contusion	1 (0.5)
Skin abrasion	1 (0.5)

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-3

2.7.6.12.3.4.4　TEAE の解析

重度の TEAE の要約を表 2.7.6.12－26 に示した．重度の TEAE は 34 名（18.4%）に発現した．主に報告された重度の TEAE（SOC 別）は，respiratory, thoracic, and mediastinal disorders｛12 名（6.5%)｝，infections and infestations｛7 名（3.8%)｝，nervous system disorders｛7 名（3.8%)｝，musculoskeletal and connective tissue disorders｛5 名（2.7%)｝，injury, poisoning, and procedural complications｛5 名（2.7%)｝及び gastrointestinal disorders｛5 名（2.7%)｝であった．3 名以上に発現した重度の TEAE（PT 別）は dyspnea｛6 名（3.2%)｝，muscular weakness｛5 名（2.7%)｝，pneumonia｛4 名（2.2%)｝，respiratory failure｛4 名（2.2%)｝及び dysphagia｛4 名（2.2%)｝であった．治験薬との因果関係を否定できない重度の TEAE は発現しなかった．

表 2.7.6.12－26　重度の TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any severe TEAE	34 (18.4)
Infections and infestations	7 (3.8)
Cellulitis	1 (0.5)
Pneumonia	4 (2.2)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5)
COVID-19	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.1)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.5)
Feeding disorder	1 (0.5)
Psychiatric disorders	2 (1.1)
Completed suicide	1 (0.5)
Depression	1 (0.5)
Nervous system disorders	7 (3.8)
Amyotrophic lateral sclerosis	2 (1.1)
Dysarthria	2 (1.1)
Muscle contractions involuntary	1 (0.5)
Syncope	1 (0.5)
Balance disorder	1 (0.5)
Cardiac disorders	1 (0.5)
Tachyarrhythmia	1 (0.5)
Vascular disorders	1 (0.5)
Haemodynamic instability	1 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	12 (6.5)
Acute respiratory failure	1 (0.5)
Dyspnoea	6 (3.2)
Lung disorder	1 (0.5)
Pleural effusion	1 (0.5)
Respiratory failure	4 (2.2)
Bronchial secretion retention	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	5 (2.7)
Dysphagia	4 (2.2)
Salivary hypersecretion	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2.7)
Muscular weakness	5 (2.7)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	2 (1.1)
Asthenia	1 (0.5)
Pain	1 (0.5)
Investigations	2 (1.1)
Oxygen saturation decreased	1 (0.5)
Weight decreased	1 (0.5)
Injury, poisoning, and procedural complications	5 (2.7)
Clavicle fracture	1 (0.5)
Fall	2 (1.1)
Head injury	1 (0.5)
Upper limb fracture	1 (0.5)
Procedural pain	1 (0.5)

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-4

2.7.6.12.3.4.5 経口/経管投与別の TEAE

経口/経管投与別の TEAE の要約を表 2.7.6.12－27 に示した．経口投与から経管投与に切り替えられた被験者 6 名に，経管投与期間中に 4 件の TEAE が報告された．認められた TEAE は ALS，aspiration，dyspnea 及び dysphagia が各 1 件であった．すべての事象は ALS の通常の進行に伴う事象と評価され，治験薬との因果関係はないと評価された．

表 2.7.6.12－27　経口/経管投与別の TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185)					
	Oral Subgroup (N*=179)		PEG/RIG Subgroup (N*=6)			
	Under Oral Administration		Under Oral Administration		Under PEG/RIG Administration	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	e (rate of 100 PY)	n (%)	e (rate of 100 PY)	n (%)	e (rate of 100 PY)
Total exposure time (person-years)		53.6		1.7		0.3
Infections and infestations	45 (25.1)	59 (110.1)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Tongue fungal infection	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	36 (20.1)	43 (80.3)	2 (33.3)	5 (289.9)	0 (0)	0 (0)
Anxiety	8 (4.5)	8 (14.9)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Depressed mood	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Irritability	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	3 (173.9)	0 (0)	0 (0)
Nervous system disorders	58 (32.4)	89 (166.1)	2 (33.3)	3 (173.9)	1 (16.7)	1 (320.4)
Amyotrophic lateral sclerosis	12 (6.7)	13 (24.3)	1 (16.7)	1 (58.0)	1 (16.7)	1 (320.4)
Dizziness	6 (3.4)	7 (13.1)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Headache	12 (6.7)	17 (31.7)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	9 (5.0)	10 (18.7)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Blindness transient	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	10 (5.6)	12 (22.4)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Supraventricular tachycardia	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	52 (29.1)	80 (149.3)	2 (33.3)	2 (116.0)	1 (16.7)	2 (640.8)
Aspiration	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (320.4)
Cough	8 (4.5)	9 (16.8)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoea	19 (10.6)	23 (42.9)	1 (16.7)	1 (58.0)	1 (16.7)	1 (320.4)
Gastrointestinal disorders	73 (40.8)	118 (220.3)	5 (83.3)	14 (811.7)	1 (16.7)	1 (320.4)
Constipation	30 (16.8)	30 (56.0)	3 (50.0)	3 (173.9)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoea	4 (2.2)	5 (9.3)	2 (33.3)	3 (173.9)	0 (0)	0 (0)
Dysphagia	16 (8.9)	20 (37.3)	2 (33.3)	2 (116.0)	1 (16.7)	1 (320.4)
Gastroesophageal reflux disease	6 (3.4)	6 (11.2)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Haemorrhoids	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Salivary hypersecretion	9 (5.0)	9 (16.8)	2 (33.3)	2 (116.0)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Anorectal discomfort	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	37 (20.7)	46 (85.9)	5 (83.3)	5 (289.9)	0 (0)	0 (0)
Erythema	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Photosensitivity reaction	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	2 (116.0)	0 (0)	0 (0)
Rash	9 (5.0)	11 (20.5)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Asteatosis	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	87 (48.6)	155 (289.3)	3 (50.0)	6 (347.9)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.12－27　経口/経管投与別の TEAE の要約（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185)					
	Oral Subgroup (N*=179)		PEG/RIG Subgroup (N*=6)			
	Under Oral Administration		Under Oral Administration		Under PEG/RIG Administration	
	n (%)	e (rate of 100 PY)	n (%)	e (rate of 100 PY)	n (%)	e (rate of 100 PY)
Arthralgia	6 (3.4)	8 (14.9)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Muscular weakness	38 (21.2)	59 (110.1)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Pain in extremity	5 (2.8)	5 (9.3)	2 (33.3)	2 (116.0)	0 (0)	0 (0)
Rotator cuff syndrome	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal chest pain	2 (1.1)	2 (3.7)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	50 (27.9)	68 (126.9)	2 (33.3)	2 (116.0)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	6 (3.4)	6 (11.2)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Catheter site pain	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Investigations	26 (14.5)	35 (65.3)	2 (33.3)	3 (173.9)	0 (0)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (1.7)	3 (5.6)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Oxygen saturation decreased	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Injury, poisoning, and procedural complications	67 (37.4)	126 (235.2)	3 (50.0)	12 (695.7)	0 (0)	0 (0)
Fall	39 (21.8)	55 (102.7)	2 (33.3)	6 (347.9)	0 (0)	0 (0)
Foot fracture	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Contusion	13 (7.3)	13 (24.3)	2 (33.3)	2 (116.0)	0 (0)	0 (0)
Chest injury	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Procedural pain	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Skin abrasion	6 (3.4)	9 (16.8)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Surgical and medical procedures	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)
Gastrostomy	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (58.0)	0 (0)	0 (0)

Abbreviations: PEG/RIG=percutaneous endoscopic gastrostomy/radiologically inserted gastrostomy; PY=person-years; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages of subjects are calculated using N* as the denominator.
Rates of events are calculated using total exposure time for a specific group as the denominator.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-5

2.7.6.12.3.4.6 死亡

死亡に至った TEAE の要約を表 2.7.6.12－28 に示した．試験期間中に 12 名（6.5%）に死亡に至った TEAE が発現し，その内訳（PT 別）は respiratory failure｛4 名（2.2%）｝，pneumonia｛2 名（1.1%）｝, ALS｛2 名（1.1%）｝, diabetic ketoacidosis, acute respiratory failure, feeding disorder, completed suicide 及び lung disorder がそれぞれ 1 名（0.5%）であった．

表 2.7.6.12－28　死亡に至った TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)** **(N=185)** **n (%)**
Any TEAE leading to death	12 (6.5)
Infections and infestations	2 (1.1)
Pneumonia	2 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.1)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.5)
Feeding disorder	1 (0.5)
Psychiatric disorders	1 (0.5)
Completed suicide	1 (0.5)
Nervous system disorders	2 (1.1)
Amyotrophic lateral sclerosis	2 (1.1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	6 (3.2)
Acute respiratory failure	1 (0.5)
Lung disorder	1 (0.5)
Respiratory failure	4 (2.2)

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-6

2.7.6.12.3.4.7　TESAE

TESAE の要約を表 2.7.6.12－29 に示した．TESAE は 48 名（25.9%）に発現した．主に報告された TESAE（SOC 別）は respiratory, thoracic, and mediastinal disorders｛15 名（8.1%）｝，nervous system disorders｛13 名（7.0%）｝，infections and infestations｛7 名（3.8%）｝及び gastrointestinal disorders｛6 名（3.2%）｝であった．主な TESAE（PT 別）は，ALS｛12 名（6.5%）｝，dysphagia｛6 名（3.2%）｝，dyspnea｛5 名（2.7%）｝及び respiratory failure｛5 名（2.7%）｝であった．治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TESAE はなかった．

表 2.7.6.12－29　TESAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any TESAE	48 (25.9)
Infections and infestations	7 (3.8)
Cellulitis	1 (0.5)
Pneumonia	4 (2.2)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5)
COVID-19	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	4 (2.2)
Dehydration	1 (0.5)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.5)
Hyponatraemia	1 (0.5)
Feeding disorder	1 (0.5)
Psychiatric disorders	1 (0.5)
Completed suicide	1 (0.5)
Nervous system disorders	13 (7.0)
Amyotrophic lateral sclerosis	12 (6.5)
Muscle spasticity	1 (0.5)
Cardiac disorders	2 (1.1)
Atrial fibrillation	1 (0.5)
Supraventricular tachycardia	1 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	15 (8.1)
Acute respiratory failure	1 (0.5)
Chronic respiratory failure	1 (0.5)
Dyspnoea	5 (2.7)
Lung disorder	1 (0.5)
Pleural effusion	1 (0.5)
Respiratory failure	5 (2.7)
Restrictive pulmonary disease	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	6 (3.2)
Dysphagia	6 (3.2)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.5)
Pelvic pain	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	2 (1.1)
Gait disturbance	1 (0.5)
Pain	1 (0.5)
Investigations	3 (1.6)
Oxygen saturation decreased	1 (0.5)
Weight decreased	2 (1.1)
Injury, poisoning, and procedural complications	3 (1.6)
Fall	2 (1.1)
Patella fracture	1 (0.5)
Lower limb fracture	1 (0.5)
Surgical and medical procedures	1 (0.5)
Gastrostomy	1 (0.5)

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-7

2.7.6.12.3.4.8　その他の重要な TEAE

2.7.6.12.3.4.8.1　投与中止に至った TEAE

投与中止に至った TEAE の要約を表 2.7.6.12－30 に示した．投与中止に至った TEAE は 16 名（8.6%）に発現した．3 名以上に発現した投与中止に至った TEAE（SOC 別）は respiratory, thoracic, and mediastinal disorders｛6 名（3.2%）｝及び general disorders and administration site conditions｛3 名（1.6%）｝であった．3 名以上に発現した投与中止に至った TEAE（PT 別）は respiratory failure｛3 名（1.6%）｝であった．

表 2.7.6.12－30　投与中止に至った TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any TEAE leading to study treatment discontinuation	16 (8.6)
Infections and infestations	2 (1.1)
Pneumonia	2 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.5)
Dehydration	1 (0.5)
Nervous system disorders	2 (1.1)
Amyotrophic lateral sclerosis	1 (0.5)
Tremor	1 (0.5)
Vascular disorders	1 (0.5)
Hypotension	1 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	6 (3.2)
Dyspnoea	1 (0.5)
Lung disorder	1 (0.5)
Respiratory failure	3 (1.6)
Bronchial secretion retention	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	2 (1.1)
Diarrhoea	1 (0.5)
Dysphagia	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1.1)
Muscular weakness	2 (1.1)
General disorders and administration site conditions	3 (1.6)
Asthenia	1 (0.5)
Fatigue	1 (0.5)
Gait disturbance	1 (0.5)
Disease progression	1 (0.5)
Injury, poisoning, and procedural complications	1 (0.5)
Fall	1 (0.5)
Skin laceration	1 (0.5)

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-8

2.7.6.12.3.4.8.2　末梢性ニューロパチーの TEAE（MedDRA 標準検索式）

末梢性ニューロパチーの SMQ に該当する TEAE の全体的な要約及び SOC 別・PT 別の一覧を表 2.7.6.12－31 及び表 2.7.6.12－32 に示した．

末梢性ニューロパチーSMQ TEAE は 48 名（25.9%）に発現した．このうち，3 名（1.6%）で治験薬と関連のある事象，5 名（2.7%）で重度の事象，1 名（0.5%）で重篤な事象，3 名（1.6%）

で治験薬の投与中止に至った事象が報告された．末梢性ニューロパチーSMQ TEAE により死亡した被験者はいなかった．

TEAE が発現した 48 名中に TEAE（SOC 別）として musculoskeletal and connective tissue disorders｛40 名（21.6%）｝が認められた．3 名以上に発現した TEAE（PT 別）は muscular weakness｛39 名（21.1%）｝，gait disturbance｛5 名（2.7%）｝及び muscle atrophy｛3 名（1.6%）｝であった．

表 2.7.6.12－31　末梢性ニューロパチーに該当する TEAE の全体的な要約（MedDRA 標準検索式）（安全性解析対象集団）

	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185)
	Number of Subjects (%)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE	48 (25.9)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE related to study treatment	3 (1.6)
Any severe peripheral neuropathy SMQ TEAE	5 (2.7)
Any serious peripheral neuropathy SMQ TEAE	1 (0.5)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE leading to study treatment discontinuation	3 (1.6)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE leading to death	0 (0.0)

Abbreviations: SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query; TEAE=treatment-emergent adverse event.
出典：5.3.5.2-2 Table 12-9

表 2.7.6.12－32　末梢性ニューロパチーに該当する TEAE の SOC 及び PT 別の一覧（MedDRA 標準検索式）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off) (N=185) n (%)
Any peripheral neuropathy SMQ TEAE	48 (25.9)
Nervous system disorders	6 (3.2)
Hypoesthesia	2 (1.1)
Neuralgia	1 (0.5)
Neuropathy peripheral	2 (1.1)
Paraesthesia	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	40 (21.6)
Muscle atrophy	3 (1.6)
Muscular weakness	39 (21.1)
General disorders and administration site conditions	5 (2.7)
Gait disturbance	5 (2.7)

Abbreviations: SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-10

2.7.6.12.3.4.8.3　心臓の TEAE

心臓の TEAE の要約を表 2.7.6.12－33 に示した．

心臓の TEAE は 11 名（5.9%）に認められた．心臓の TEAE（PT 別）として，atrial fibrillation, supraventricular tachycardia 及び ECG signs of myocardial infarction が各 2 名（1.1%）に，bradycardia, cardiac failure，sinus arrhythmia，sinus bradycardia，sinus tachycardia，tachycardia，ventricular

extrasystoles, tachyarrhythmia, ECG signs of ventricular hypertrophy が各 1 名に認められた. cardiac failure の TEAE 1 件を除き，これらの心臓関連事象は ECG 所見に起因するものであった．心臓の TESAE（atrial fibrillation 及び supraventricular tachycardia）が各 1 名に，重度の心臓の TEAE（tachyarrhythmia）が 1 名に発現した．心臓の TEAE に懸念される徴候は認められなかった．治験薬の投与中止に至った心臓の TEAE はなく，死亡に至った心臓の TEAE もなかった.

表 2.7.6.12－33　心臓の TEAE の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**MT-1186 105 mg (2 Weeks On/Off)** **(N=185)** **n (%)**
Cardiac disorders	11 (5.9)
Atrial fibrillation	2 (1.1)
Bradycardia	1 (0.5)
Cardiac failure	1 (0.5)
Sinus arrhythmia	1 (0.5)
Sinus bradycardia	1 (0.5)
Sinus tachycardia	1 (0.5)
Supraventricular tachycardia	2 (1.1)
Tachycardia	1 (0.5)
Ventricular extrasystoles	1 (0.5)
Tachyarrhythmia	1 (0.5)
Investigations	
ECG signs of ventricular hypertrophy	1 (0.5)
ECG signs of myocardial infarction	2 (1.1)

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.2-2 Table 12-11

2.7.6.12.3.4.8.4　主な TEAE，TESAE 及び死亡に至った TEAE の分析及び考察

試験期間中に計 12 名の死亡が報告され，死亡に至った主な TEAE は呼吸不全であった．TESAE は，主に respiratory, thoracic, and mediastinal disorders，nervous system disorders，infections and infestations 及び Gastrointestinal disorders であった．TESAE のうち治験薬に起因するものはなかった．末梢性ニューロパチーSMQ の TEAE の大部分は muscle weakness であった．主な TEAE，TESAE 及び死亡に至った TEAE は ALS に関連するものであり，予測できない事象ではなかった.

2.7.6.12.3.4.9　臨床検査

安全性に関する臨床検査パラメータに明らかな経時的な傾向は認められなかった．また，ほとんどの安全性に関する臨床検査項目について, 正常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認められなかった.

臨床検査パラメータに関連する以下の TEAE が報告された.

・ALT 増加:2 名（1.1%）
・AST 増加:4 名（2.2%）
・血中コレステロール増加:1 名（0.5%）
・血中クレアチンホスホキナーゼ増加:3 名（1.6%）
・血中ブドウ糖増加:2 名（1.1%）
・血中乳酸脱水素酵素増加:1 名（0.5%）
・血中カリウム増加:1 名（0.5%）

·C-反応性蛋白増加:1 名（0.5%）
·尿中結晶陽性:1 名（0.5%）
·尿中ブドウ糖陽性:1 名（0.5%）
·血小板数減少:1 名（0.5%）
·肝酵素上昇:1 名（0.5%）
·肝機能検査値上昇:1 名（0.5%）

2.7.6.12.3.4.10 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインは安定しており，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導 ECG は試験期間中に顕著な傾向は認められなかった．また，安全性に関連する他の観察項目｛感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚），自殺念慮又は自殺行為｝においても，特筆すべき傾向は認められなかった．

%FVC の結果を表 2.7.6.12－34 に示した．

%FVC は, 試験期間を通して平均 25.1%低下した. ベースライン時の%FVC の平均値は 93.0%（SD 15.4%）であり，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（LS Mean）は，24 週目に−11.9%（95 %CI：−14.5～−9.2），36 週目に−19.1%（95%CI：−22.4～−15.8）48 週目に−25.1%（95 %CI：−28.9～−21.2）であった．原疾患の進行に伴う低下と考えられた．

表 2.7.6.12－34　%FVC のベースライン及びベースラインからの変化量
（安全性解析対象集団）

Statistic	Baseline	Change from Baseline		
		Week 24	Week 36	Week 48
N	185	163	142	123
Mean	93.0	-10.1	-16.0	-19.0
SD	15.4	14.1	16.9	17.8
Median	93.0	-7.0	-14.0	-15.0
Min, max	69, 129	-62, 25	-88, 18	-71, 21
LS mean[a]	N/A	-11.9	-19.1	-25.1
95% CI[a]	N/A	-14.5, -9.2	-22.4, -15.8	-28.9, -21.2

Abbreviation: CI=confidence interval; LS Mean=least squares mean; SD=standard deviation.
a) Statistics are from MMRM including the observed change from baseline as dependent variable and the %FVC at baseline, previous exposure to edaravone, concomitant riluzole, and visit at Week 4, 12, 24, 36, and 48 as fixed factors in the model.
出典：5.3.5.2-2 Table 12-12

2.7.6.12.3.4.11 過量投与

服薬率が 120%を超えた被験者はいなかった．6 名（3.2%）の被験者で偶発的な過量投与の TEAE が，2 名（1.1%）の被験者で過量投与の TEAE が報告され，治験実施計画書に規定された用量を超えて投与された．すべての過量投与の TEAE の重症度は軽度であり，過量投与に起因する新たな TEAE は報告されなかった．

2.7.6.12.3.5 結論

- MT-1186 内用懸濁液の忍容性は試験期間中において良好であった．
- 治験薬に関連する TEAE は 24.9%，重度の TEAE は 18.4%，TESAE は 25.9%，投与中止に至った TEAE は 8.6%，及び死亡に至った TEAE は 6.5%に認められた．
- 治験薬との因果関係を否定できない重度な TEAE 又は TESAE はみられなかった．
- 経管投与期間中に 6 名中 4 件の TEAE が認められたが，すべての事象は ALS の通常の

進行に伴う事象であり，治験薬との因果関係はないと評価された．

- 主な TESAE 及び死亡は，ALS 疾患進行及び ALS の一般的な合併症である呼吸機能に関連するものであった．
- %FVC のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は試験期間を通して-25.1%であった．
- ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は試験期間を通して-11.3 であった．