

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

フリーラジカルスカベンジャー

エダラボン懸濁液

ラジカット<sup>®</sup>内用懸濁液 2.1%  
RADICUT<sup>®</sup>ORS

剤形	内用懸濁液
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	35mL：35mL 中日局エダラボン 735mg 含有 50mL：50mL 中日局エダラボン 1050mg 含有
一般名	和名：エダラボン 洋名：Edaravone
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年12月23日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：発売準備中
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.mt-pharma.co.jp/">https://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本IFは2022年12月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	27
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	27
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	VII. 薬物動態に関する項目	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	28
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	33
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
II. 名称に関する項目	10	4. 吸収	35
1. 販売名	10	5. 分布	35
2. 一般名	10	6. 代謝	36
3. 構造式又は示性式	10	7. 排泄	38
4. 分子式及び分子量	10	8. トランスポーターに関する情報	38
5. 化学名（命名法）又は本質	10	9. 透析等による除去率	38
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	38
		11. その他	41
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	1. 警告内容とその理由	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	2. 禁忌内容とその理由	42
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42
IV. 製剤に関する項目	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42
1. 剤形	13	5. 重要な基本的注意とその理由	42
2. 製剤の組成	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	13	7. 相互作用	46
4. 力価	13	8. 副作用	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	10. 過量投与	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	11. 適用上の注意	48
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	12. その他の注意	49
9. 溶出性	14		
10. 容器・包装	14	IX. 非臨床試験に関する項目	51
11. 別途提供される資材類	15	1. 薬理試験	51
12. その他	15	2. 毒性試験	53
V. 治療に関する項目	16	X. 管理的事項に関する項目	56
1. 効能又は効果	16	1. 規制区分	56
2. 効能又は効果に関連する注意	16	2. 有効期間	56
3. 用法及び用量	16		
4. 用法及び用量に関連する注意	17		
5. 臨床成績	17		

3. 包装状態での貯法	56
4. 取扱い上の注意	56
5. 患者向け資材	56
6. 同一成分・同効薬	56
7. 国際誕生年月日	56
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容	57
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	57
11. 再審査期間	57
12. 投薬期間制限に関する情報	57
13. 各種コード	57
14. 保険給付上の注意	57
<b>X I . 文献</b>	<b>58</b>
1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	59
<b>X II . 参考資料</b>	<b>60</b>
1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	60
<b>X III . 備考</b>	<b>63</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	63
2. その他の関連資料	63

## 略語表

略語	略語内容
%FVC	予想努力性肺活量
AIS	脳梗塞急性期
ALS	筋萎縮性側索硬化症
ALSFRS-R	ALS 機能評価尺度
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein
Ccr	クレアチニンクリアランス
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
DDI	薬物間相互作用
ECG	心電図
FAS	Full analysis set
HPLC-RAD	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
LS	最小二乗
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MRP	Multidrug resistance protein
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein
QTc	QT/心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia の式を用いて心拍で補正した QT 間隔
$\Delta\Delta\text{QTcF}$	プラセボで調整した QTcF のベースラインからの変化量
電子添文	電子化された添付文書

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

エダラボンは、田辺三菱製薬株式会社によって創製されたフリーラジカルスカベンジャー\*である。エダラボンは、脳梗塞急性期（以下、AIS）に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善を適応症として、2001年4月にラジカット注30mg、2010年1月にラジカット点滴静注バッグ30mgの製造販売承認を取得した。その後、製造販売承認事項一部変更申請により、2015年6月には筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS）の点滴静注治療薬として承認された。現在では日本のみならず、海外においても製造販売承認を取得している。

エダラボンは、ALS患者における機能障害の進行抑制が期待される一方、その用法用量は、長期にわたり頻回投与する点滴静注であることから、患者、介護者及び医療従事者にとって大きな負担となり、特に日本においては在宅治療への移行ができないケースがある。加えて、筋萎縮に伴い血管の確保が難しくなること、注射という侵襲があることなどを理由に、利便性の高い製剤の開発が望まれていたため、ラジカット静注剤より投与が容易な製剤を提供すべく、エダラボンの経口製剤を開発した。ALS患者は嚥下困難を伴うことが多いため、経口固形製剤ではなく、より服用しやすい粘性のある内用懸濁液を選択した。

本剤は、ALSを適応症とする内用懸濁液であり、2022年12月現在、米国及びカナダで上市しており、スイスで承認申請中である。

\*フリーラジカル消去剤

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) ALSにおける機能障害の進行を抑制する。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (2) フリーラジカル消去作用により、脂質過酸化を抑制する（*in vitro*）。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (3) 本剤は、ALSに対して有効性が確認された本剤と同一の有効成分エダラボンを含有するラジカット静注剤（以下、ラジカット静注剤）とエダラボン未変化体のAUC<sub>0-∞</sub>が生物学的同等性の基準を満たし、C<sub>max</sub>でわずかに高い結果が得られたことから、ラジカット静注剤と同程度の有効性が期待できる。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、急性腎障害、ネフローゼ症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、血小板減少、顆粒球減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性肺障害、横紋筋融解症及びショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、投与が容易で、より利便性の高いエダラボンの経口製剤である。
- (2) ALS患者は嚥下困難を伴うことが多いため、経口固形製剤ではなく、より服用しやすい内用懸濁液とした。懸濁液には、ALS患者の誤嚥リスクを考慮して最低限のとりみを持たせている。
- (3) 小児の誤飲を防ぐため、容器のキャップに、下に押し回す構造のチャイルドレジスタンス容器を採用している。
- (4) 専用の経口シリンジ及びアダプターを付属品として提供している。

## I. 概要に関する項目

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	(「I. 6. RMP の概要」「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2022年12月23日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は、下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画」(RMP：Risk Management Plan) / RMP 提出品目一覧

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

#### (2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

### 6. RMP の概要

#### 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群） 肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸） 血小板減少・顆粒球減少 播種性血管内凝固症候群（DIC） 急性肺障害 横紋筋融解症 ショック・アナフィラキシー	神経線維変性	ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与
有効性に関する検討事項		
長期予後に対する影響（筋萎縮性側索硬化症）		



↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）。
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（経口剤） 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤） 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供（経口剤） 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤・経口剤） 患者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤・経口剤） 在宅投与に関する安全性対策（注射剤）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名 :

ラジカット内用懸濁液 2.1%

(2) 洋名 :

RADICUT ORS

(3) 名称の由来 :

フリーラジカルをカット (消去) するに由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

エダラボン (JAN※)

※1997年5月にJANはメフェラベン (Meferaven) からエダラボン (Edaravone) に変更された。

(2) 洋名 (命名法) :

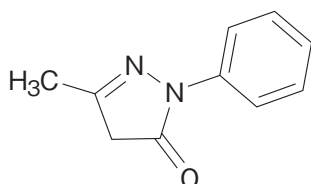
Edaravone (JAN※、INN)

※1997年5月にJANはメフェラベン (Meferaven) からエダラボン (Edaravone) に変更された。

(3) ステム (s t e m) :

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{10}H_{10}N_2O$

分子量 : 174.20

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : MT-1186

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

溶媒	溶媒量* (mL/g)	日局による表現
酢酸 (100)	3	溶けやすい
メタノール	9	溶けやすい
エタノール (99.5)	9	溶けやすい
水	500	溶けにくい
ジエチルエーテル	300	溶けにくい

\*エダラボン 1g を溶かすに要する溶媒量

(3) 吸湿性：

室温で約 0%RH、約 64%RH、約 93%RH 及び 40℃、75%RH の条件下で 38 日間保存したが、いずれも重量変化はなく、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：127～131℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa=7.0

(6) 分配係数：

pH	分配係数 [1-オクタノール/緩衝液]
2.0	12.3 [92.5/7.5]
4.0	16.9 [94.4/5.6]
6.0	17.2 [94.5/5.5]
8.0	2.8 [74.0/26.0]
10.0	0.1 [8.9/91.1]

(7) その他の主な示性値：

吸光度

溶媒	吸収極大波長 (nm)	比吸光度 ( $E_{1cm}^{1\%}$ )
水	239.7	696.5
エタノール (95)	245.3	818.4
メタノール	244.0	805.9
0.1mol/L HCl	233.8	831.3
0.1mol/L NaOH	246.3	712.9

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		ポリエチレン袋	3年	わずかな色の変化が認められたが、すべての項目で規格内であった。
苛酷試験	温度	50℃	ポリエチレン袋	3ヵ月	わずかな色の変化が認められたが、すべての項目で規格内であった。
	湿度	40℃、75%RH	シャーレ開放	6ヵ月	わずかな色の変化が認められたが、すべての項目で規格内であった。
	光	1,000 lx	シャーレ開放	4週	規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、融点、純度試験、乾燥減量、含量

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

日局「エダラボン」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

##### 定量法

日局「エダラボン」の定量法による。

電位差滴定法（滴定液：0.1mol/L 過塩素酸）

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別：

内用懸濁剤

## (2) 製剤の外観及び性状：

内容量	35mL	50mL
性状	白色の懸濁液	
pH	2.5～5.0	

## (3) 識別コード：

該当しない

## (4) 製剤の物性：

該当資料なし

## (5) その他：

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

有効成分 含量（1mL中）	日局 エダラボン 21mg
添加剤	ポリビニルアルコール（部分けん化物）、キサントガム、亜硫酸水素ナトリウム、L-システイン塩酸塩水和物、D-ソルビトール、シメチコンエマルジョン、pH調節剤

## (2) 電解質等の濃度：

該当しない

## (3) 熱量：

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性試験における検体の保存方法及び試験結果を下表に示す。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験*1,2	5±3℃	褐色ガラス瓶、 ポリプロピレン製キャップ	36 箇月	18 箇月まで規格内 (試験継続中)
加速試験*1,3	25±2℃/ 60±5%RH	褐色ガラス瓶、 ポリプロピレン製キャップ	6 箇月	規格内
光安定性試験*4	25℃/4,000 lx	無色透明ガラス瓶	1,200,000 lx·hr	規格内
苛酷試験*5	60±2℃	褐色ガラス瓶、 ポリプロピレン製キャップ	1 箇月	経時的に類縁物質 の規格外の増加が 認められた
使用時の 安定性試験*1,6	25±2℃	褐色ガラス瓶、 ポリプロピレン製キャップ	15 日	規格内

\*1. 内容量 35mL 及び内容量 50mL

\*2. 試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質、フェニルヒドラジン）、溶出性、定量法、微生物限度、粘度、粒子径、亜硫酸水素ナトリウム

\*3. 試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質、フェニルヒドラジン）、溶出性、定量法、微生物限度、粘度、粒子径、亜硫酸水素ナトリウム

\*4. 試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質、フェニルヒドラジン）、溶出性、定量法、粘度、粒子径、亜硫酸水素ナトリウム

\*5. 試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質、フェニルヒドラジン）、溶出性、定量法、粘度、粒子径、亜硫酸水素ナトリウム

\*6. 試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質、フェニルヒドラジン）、定量法、微生物限度、亜硫酸水素ナトリウム

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

##### 9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

##### 10. 容器・包装

###### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

小児の誤飲を防ぐため、容器のキャップに、下に押し回す構造のチャイルドレジスタンス容器を採用している。

###### (2) 包装：

ボトル：35mL（橙）、50mL（緑）

###### (3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

褐色ガラス瓶、ポリプロピレン製キャップ+紙箱

11. 別途提供される資材類

専用の経ロシリンジ及びアダプターを付属品として提供している。

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

<解説>

ラジカット静注剤は、2015年6月に「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」の効能又は効果で一部変更承認されている。本剤はMT-1186-J03試験において、AUCがラジカット静注剤と同等であること及び $C_{max}$ がラジカット静注剤を下回らないことが示され、MT-1186-A01試験における有効性評価項目である筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS）機能評価尺度（以下、ALSFRS-R）の成績をラジカット静注剤と比較した結果、ほぼ同程度の有効性を示したことから、本剤の効能又は効果はラジカット静注剤と同様に「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」が適切と考えた。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験に組み入れられた患者のALS重症度分類、呼吸機能等の背景及び試験ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
- 5.2 ALS重症度分類4度以上の患者、努力性肺活量が理論正常値の70%未満に低下している患者におけるエダラボンの投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に本剤を投与することについては、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。

<解説>

ラジカット静注剤と同等の有効性が認められ、安全性で新たなリスクがなかったことから、ラジカット静注剤と同様に設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説：

#### 6. 用法及び用量

通常、成人に1回5mL（エダラボンとして105mg）を空腹時に1日1回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた28日間を1クールとし、これを繰り返す。第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

MT-1186-J03試験において、本剤105mgの経口投与はラジカット静注剤の60mg/60分の静脈内投与とAUCは同等であることが検証された。一方で、 $C_{max}$ のLS幾何平均値の比及びその90%CIの下限は0.80~1.25の範囲内であったが、90%CIの上限は1.25を超えていた。この結果を受けて、MT-1186-A01試験で本剤105mgを用いてラジカット静注剤と



同様の用法で安全性、有効性を検討した結果、ラジカット静注剤と比較して有効性で顕著な差はなく、長期安全性においても新たな懸念は認められなかった。

以上より、ALS 患者に対する本剤の用法はラジカット静注剤どおり、用量は 1 回 5mL（エダラボンとして 105mg）とした。

なお、MT-1186-J01 試験、MT-1186-J02 試験、及び MT-1186-J06 試験において食事の影響を検討したところ、高脂肪食摂取 30 分後、高脂肪食摂取 4 時間後、及び低脂肪食摂取 2 時間後にエダラボンの 100～200mg を経口投与したとき、空腹時と比較して、 $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 52～80% 及び 60～79% 低下した。また、高脂肪食摂取の 1 時間前に 100mg のエダラボンを経口投与したところ、空腹時と比較して  $C_{max}$  及び AUC に影響は見られなかった。

以上の結果から食事の影響を回避するために、空腹時に投与する用法が妥当であると考えられた。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は食事の影響により血漿中濃度が低下するため、起床時等の 8 時間絶食後に本剤を服用することとし、服用後少なくとも 1 時間は水以外の飲食は避けること。

8 時間絶食ができない場合、低脂肪食では摂取後 4 時間以上、軽食では摂取後 2 時間以上あけて、本剤を服用することが可能である。ただし、高脂肪食では摂取後 8 時間以上あけて本剤を服用すること。[16.2.2 参照]

##### <解説>

本剤の薬物動態（PK）は食事の影響を受けるため、食事の種類又は摂取カロリーに応じた投与時を起点とした食事のタイミングが重要であることが示された。高脂肪食摂取 1 時間前に最終製剤と同じ組成の処方エダラボン 100mg を投与した場合に  $C_{max}$  及び AUC 値に食事の影響は見られなかった。また、高脂肪食摂取後 8 時間、低脂肪食摂取後 4 時間又は軽食（カロリー補給用液）摂取後 2 時間に本剤を投与した結果、空腹時投与と比較し違いは認められなかった。以上より、投与時を起点とした食事のタイミングについて注意喚起するために設定した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ：

本剤の臨床薬理試験（MT-1186-J01、MT-1186-J02、MT-1186-J03、MT-1186-J04、MT-1186-J05、MT-1186-J06 及び MT-1186-Z-101）、ラジカット静注剤の QT/心拍数で補正した QT 間隔（以下、QTc）に対する影響を検討する MCI-186-J25 試験及び ALS を対象とした長期安全性試験の MT-1186-A01 試験の計 9 試験を評価資料とした。ラジカット静注剤の腎機能障害者の PK への影響を検討する MCI-186-J22 試験及びラジカット静注剤の肝機能障害者の PK への影響を検討する MCI-186-J23 試験及び MCI-186-E05 試験を参考資料とした。

## V. 治療に関する項目

### 評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	試験デザイン
国内	第I相	MT-1186-J01	エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第I相試験（単回及び反復投与試験）	健康成人男性（日本人及び白人、実薬：単回 42 例、反復 12 例、プラセボ：単回 14 例、反復 6 例）	単盲検 プラセボ対照
国内	第I相	MT-1186-J02	エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験、用法の予備検討試験）	健康成人男性（日本人及び白人、実薬：単回 18 例、反復 66 例）	コホート1：非盲検、上乘せ {被相互作用薬単回投与、相互作用薬（エダラボン）反復投与} コホート2：単回投与、非盲検、クロスオーバー試験
国内	第I相	MT-1186-J03	健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験	健康成人（日本人、実薬：42 例）	非盲検 2期クロスオーバー
国内	第I相	MT-1186-J04	筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	ALS 患者（日本人、実薬：単回 9 例）	非盲検
国内	第I相	MT-1186-J05	胃瘻を造設した筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	胃瘻を造設した ALS 患者（日本人、実薬：単回 6 例）	非盲検
国内	第I相	MT-1186-J06	エダラボンの経口投与における健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（食事の影響検討試験）	健康成人（日本人、実薬：単回 16 例）	非盲検 5期クロスオーバー
国内	第I相	MT-1186-Z-101	健康成人被験者を対象として経口投与及び経鼻胃管投与したエダラボン経口剤の安全性、忍容性及び相対的バイオアベイラビリティを検討する第I相、無作為化、非盲検、クロスオーバー、単回投与試験	健康成人（日本人、実薬：単回 36 例）	非盲検 2期クロスオーバー
国内	第I相	MCI-186-J25	健康成人を対象とした治療用量及び超過治療用量の MCI-186 の QT/QTc 間隔に対する作用を評価する無作為化割付単盲検プラセボ対照 3-way クロスオーバー試験	健康成人（日本人、実薬：単回 27 例）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、3期クロスオーバー
国内/ 海外	第III相	MT-1186-A01	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（第III相）	ALS 患者／北米、欧州、日本（実薬：反復 185 例（日本人 65 例を含む））	非盲検

### 参考資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	試験デザイン
国内	第I相	MCI-186-J22	軽度又は中等度腎機能障害の被験者と正常腎機能の被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための非盲検、単回投与試験	正常腎機能、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者/日本（日本人、実薬：単回 30 例）	非盲検

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	試験デザイン
国内	第 I 相	MCI-186-J23	軽度又は中等度肝機能障害の被験者と正常肝機能の被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための多施設、非盲検、単回投与試験	正常肝機能、軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者/日本（日本人、実薬：単回 24 例）	非盲検
海外	第 I 相	MCI-186-E05	重度肝機能障害又は正常肝機能の成人被験者を対象とした MCI-186 の薬物動態を比較評価するための単回投与試験	正常肝機能、重度肝機能障害者/チェコ共和国、ハンガリー、スロバキア共和国（白人、実薬：単回 12 例）	非盲検

## (2) 臨床薬理試験：

1) 健康成人男性を対象とした単回投与及び反復投与試験（試験番号：MT-1186-J01）<sup>1)</sup>

## ・試験方法

本試験は、健康成人男性にエダラボンを単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価する第 I 相試験であった。単回漸増投与（パート 1）は、被験者を 7 コホートに分け、各コホートはエダラボン（30～300mg）を投与する被験者 6 名、プラセボを投与する被験者 2 名からなる。コホート 1～6 の被験者は日本人、コホート 7 の被験者は白人であった。反復漸増投与（パート 2）では、被験者を 2 コホートに分け、各コホートにエダラボン（120 及び 200mg、5 日間）を投与する被験者 6 名、プラセボを投与する被験者 3 名を組み入れた。

## ・試験結果

エダラボン液剤又は懸濁液を最大 300mg まで単回経口投与又は最大 200mg まで反復投与した結果、安全性の懸念は認められなかった。投与中止に至った有害事象がエダラボン 200mg、空腹時単回投与で結膜炎が 1 件報告された。この有害事象の重症度は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。副作用としてエダラボン 200mg、空腹時単回投与で頭痛が 1 件報告されたが、重症度は軽度であり、発現日のうちに回復した。

重篤な有害事象は認められなかった。試験期間中のバイタルサイン、12 誘導心電図（以下、ECG）、身体所見及び感覚検査ではいずれのコホートにも特筆すべき傾向は認められなかった。

（薬物動態の結果は「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に 1 回 5mL（エダラボンとして 105mg）を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。」である。

2) 経口投与後の薬物動態に対する DDI、食事及び人種の影響（試験番号：MT-1186-J02）<sup>2)</sup>

## ・試験方法

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

## V. 治療に関する項目

### ・試験結果

エダラボン、ロスバスタチン、シルデナフィル及びフロセミドの単独投与並びにロスバスタチン、シルデナフィル又はフロセミドとエダラボン懸濁液 120mg の併用投与（コホート 1）又はエダラボン懸濁液 100mg 投与時の食事の影響の検討（コホート 2）では、安全性の懸念は認められなかった。

コホート 1 でロスバスタチンをエダラボンと併用投与した後、5 名（16.1%）に副作用 {4 名が下痢、1 名がアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加} が認められたが、いずれもロスバスタチンとの関連が知られている事象であった。

コホート 2 で食前にエダラボンを投与した後、1 名（11.1%）に副作用（ALT 増加）が認められた。

いずれのコホートでも重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。試験期間中のバイタルサインはすべて安定しており、12 誘導 ECG、身体所見及び感覚検査に関して、いずれのコホートにも特筆すべき傾向は認められなかった。（薬物動態の結果は「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に 1 回 5mL（エダラボンとして 105mg）を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。」である。

### 3) 健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験 [試験番号：MT-1186-J03]<sup>3)</sup>

#### ・試験方法

本試験は、健康被験者を対象として、エダラボン 105mg を含有する懸濁液である本剤と 1 時間かけて 60mg を静脈内投与するラジカット静注剤との PK を比較する、第 I 相非盲検、単回投与、クロスオーバー試験であった。試験の被験者数は、MT-1186-J01 試験、MT-1186-J02 試験及び MCI-186-J25 試験での PK の結果と観察されたばらつきに基づいて、42 名と設定した。

#### ・試験結果

各製剤で被験者 1 名（2.4%）に有害事象が発現したが、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象はなかった。重篤な有害事象、中止及び/又は死亡に至った有害事象は認められなかった。また、12 誘導 ECG 及びバイタルサインにおいて特筆すべき傾向は認められなかった。臨床検査は、明らかな経時的傾向は認められず、臨床的に重要な異常は認められなかった。

（薬物動態の結果は「VII. 1. (2) 3) 経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験」の項参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に 1 回 5mL（エダラボンとして 105mg）を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。」である。

4) 健康被験者を対象とした治療用量及び超過治療用量のラジカット静注剤の QT/QTc 間隔に対する影響（試験番号：MCI-186-J25）<sup>4)</sup>

## ・ 試験方法

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

- ・ 投与 A（治療用量のエダラボンの静脈内投与）：エダラボン 60mg を 60 分かけて単回静脈内投与する。
- ・ 投与 B（超過治療用量のエダラボンの静脈内投与）：エダラボン 300mg を 60 分かけて単回静脈内投与する。
- ・ 投与 C（プラセボ）：0.9% w/v 生理食塩液を 60 分かけて単回静脈内投与する。十分に高い超過治療用量を本試験に用いたため、陽性対照を使用しなかった。

## ・ 試験結果

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

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に 1 回 5mL（エダラボンとして 105mg）を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。」である。

## (3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

## (4) 検証的試験：

## 1) 有効性検証試験：

- ① 筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 の二重盲検並行群間比較による検証的試験 2（第 III 相）[試験番号：MCI186-19]<sup>5)</sup>

目的	筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS）患者にエダラボン 60mg 又はプラセボを二重盲検並行群間比較法により 1 日 1 回投与し、投与開始後 24 週間の改訂 ALS 機能評価尺度（以下、ALSFRS-R）の変化を比較し、有効性を検証する。また、エダラボンの ALS 患者に対する安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較法

## V. 治療に関する項目

被験者数	<p>【計画時】 エダラボン群（以下、M 群）；64 名、プラセボ群（以下、P 群）；64 名、合計；128 名（主要評価項目の主要解析対象被験者数として）</p> <p>【本登録時】 合計；137 名</p> <p>【解析時】</p> <p>有効性解析対象集団</p> <p>二重盲検期（第 1～6 クール） Full analysis set（以下、FAS） M 群；69 名、P 群；68 名、合計；137 名</p> <p>二重盲検期 Per protocol set（以下、PPS） M 群；68 名、P 群；63 名、合計；131 名</p> <p>実薬期（第 7～12 クール） FAS 二重盲検期 M 群－実薬期 M 群（以下、M-M 群）；65 名、二重盲検期 P 群－実薬期 M 群（以下、P-M 群）；58 名、合計；123 名</p> <p>なお、実薬期の有効性解析対象集団は FAS のみとした。</p> <p>安全性解析対象集団</p> <p>二重盲検期 M 群；69 名、P 群；68 名、合計；137 名</p> <p>実薬期 M-M 群；65 名、P-M 群；58 名、合計；123 名</p>
対象	<p>対象疾患</p> <p>ALS（診断は El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に準拠）</p> <p>選択基準</p> <p>以下の選択基準をすべて満たし、かつ同意能力を有した ALS 患者を対象とした。</p> <p>【仮登録時】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準のうち、「Definite（ALS 確実）」、「Probable（ALS 可能性高し）」のいずれかに適合した患者</li> <li>(2) ALS 重症度分類における重症度が 1 度又は 2 度の患者</li> <li>(3) ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上の患者（4 書字、5 摂食動作(1)は両側 2 点以上であること）</li> <li>(4) 呼吸機能が正常〔努力性肺活量（以下、%FVC）が 80%以上：実数値を用いて判断した〕の患者</li> <li>(5) 文書同意取得時に ALS を発症して 2 年以内の患者</li> <li>(6) 文書同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳以下の患者</li> <li>(7) 本治験への参加について、文書同意の得られた患者</li> </ol> <p>【本登録時】</p> <p>仮登録時の選択基準に加え以下を満たした患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(8) 前観察期 12 週間の ALSFRS-R スコアの変化量が-1～-4 点の患者</li> </ol> <p>除外基準</p> <p>以下の除外基準に 1 つでも該当した ALS 患者は対象から除外した。</p> <p>【仮登録時】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 呼吸機能が低下し、登録時に呼吸困難を訴えていた患者（ALSFRS-R の「10. 呼吸（1）呼吸困難、（2）起座呼吸、（3）呼吸不全」の 3 項目のいずれかが 3 点以下）</li> <li>(2) パーキンソン病及び症候群、統合失調症、認知症など薬効評価に大きな影響を及ぼすと考えられる合併症を有した患者</li> <li>(3) ALS 発症後に頸椎症、椎間板ヘルニアなどの脊椎に対する手術を施行した既往がある患者又は治験期間中に手術を予定していた患者</li> <li>(4) 現症状が頸椎症、多巣性運動ニューロパチーなどの鑑別診断を必要とする疾患の症状の可能性が否定できなかった患者</li> <li>(5) 悪性腫瘍を合併し治療を行っていた患者</li> </ol>

対象	<p>(6) エダラボンの投与経験があった患者</p> <p>(7) 重大な疾患を合併していた患者〔医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード3を参考にした。〕</p> <p>(8) 治験期間中、避妊することに同意が得られなかった患者</p> <p>(9) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のあった女性患者</p> <p>(10) 同意取得前12週以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者</p> <p>(11) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者</p> <p><b>【本登録時】</b>  仮登録時の除外基準に加え以下に抵触した患者</p> <p>(12) 本登録日の28日前から本登録前日までのクレアチニンクリアランス（以下、Ccr）値が50mL/min以下の腎機能障害の患者（Ccr値は血清クレアチニン値より計算して求めた値とした。）</p>
被験薬、対照薬	<p>被験薬（二重盲検期、実薬期）：エダラボン注 30mg</p> <p>対照薬（二重盲検のみ）：エダラボン注 プラセボ</p>
治験薬の割付（動的割付）	<p>M群とP群の被験者比率を1:1とし、薬効評価に影響すると考えられる以下の3因子で最小化法を用いて動的割付を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 因子1：「前観察期開始時の ALSFRS-R スコアと前観察期終了時（12週間後）の ALSFRS-R スコアの変化量（差）」（-1、-2/-3、-4）</li> <li>・ 因子2：「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準」（Definite/Probable）</li> <li>・ 因子3：「年齢」（65歳以上/65歳未満）</li> </ul>
用法・用量、投与期間	<p>エダラボン 60mg 又はプラセボ（1回2アンプル）を1日1回適当量の生理食塩液で用時希釈して、60分かけて点滴静脈内投与した。</p> <p>なお、実薬期はエダラボン注 30mg のみ使用した。</p>
試験期間	<p>前観察期：第1クール開始前に12週間の観察期間を置いた。</p> <p>第1クール：投与は連続14日間。投与終了後に2週間の休薬期間を置いた。</p> <p>第2～12クール：投与は2週間のうち計10日間。各クール投与終了後に2週間の休薬期間を置いた。</p> <p>なお、二重盲検期が完了した被験者のうち、実薬期移行を希望された被験者のみ第7クールに移行した。</p>
評価項目	<p>(1) 有効性の評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 主要評価項目：ALSFRS-R スコア</li> <li>2) 副次評価項目：死亡又は一定の病勢進展までの期間（死亡、独立歩行不能、上肢機能の廃絶、気管切開、レスピレータ装着、経管栄養補給、実用的会話の喪失）、ドメインごとの ALSFRS-R スコア、%FVC、Modified Norris Scale スコア、ALS 評価質問表（以下、ALSAQ40）スコア、握力、ピンチカ、ALS 重症度分類</li> </ol> <p>(2) 安全性の評価項目</p> <p>有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、感覚検査、血液ガス</p>

## V. 治療に関する項目

結果	<p>(1) 有効性（二重盲検期）</p> <p>有効性主要評価項目である ALS 患者の日常生活機能を把握するために作成された臨床評価尺度 ALSFRS-R スコアの主要解析として「第 1 クール投与開始前」と「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時（LOCF）」の差について、動的割付に用いた 3 因子を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。その結果 (FAS)、LS Mean±S.E. はラジカット注射剤群: <math>-5.01 \pm 0.64</math>、プラセボ群: <math>-7.50 \pm 0.66</math>、投与群間差の LS Mean±S.E. とその 95% 信頼区間は <math>2.49 \pm 0.76</math> (0.99~3.98) であり、群間に統計学的に有意な差が認められ (<math>p=0.0013</math>)、ラジカット注射剤が病勢の進行を抑制することが示された。</p> <p style="text-align: center;">表 ALSFRS-R スコア変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">評価例数<sup>a)</sup></th> <th colspan="2">ALSFRS-R スコア<sup>b)</sup></th> <th rowspan="2">変化量<sup>d) e)</sup></th> <th colspan="2">プラセボ群との比較<sup>e)</sup></th> </tr> <tr> <th>第 1 クール投与開始前</th> <th>最終評価時<sup>c)</sup></th> <th>群間差 [95% 信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>66</td> <td>41.9±2.2</td> <td>35.0±5.6</td> <td>-7.50±0.66</td> <td rowspan="2">2.49 [0.99-3.98]</td> <td rowspan="2">0.0013</td> </tr> <tr> <td>エダラボン群</td> <td>68</td> <td>41.9±2.5</td> <td>37.5±5.3</td> <td>-5.01±0.64</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 第 3 クール完了例（投与開始 81 日後到達症例）が評価対象  b) 平均値±標準偏差  c) 第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時（LOCF）  d) 調整済平均値±標準誤差  e) 投与群、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量、El Escorial 改訂 Airline House 診断基準及び年齢を因子とした分散分析モデルに基づく</p> <p>副次的評価項目のうち ALSFRS-R スコア（球機能、四肢機能）、Modified Norris Scale スコア及び ALSAQ40 スコアの 4 項目において、「第 1 クール投与開始前」と「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時（LOCF）」の差について、動的割付に用いた 3 因子を共変量とした解析にてプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた。死亡又は一定の病勢進展までの期間を検討するため生存時間解析を実施した結果、計学的に有意な差は認められなかったものの {<math>p=0.1284</math> (Log-Rank 検定)、<math>p=0.1415</math> (一般化 Wilcoxon 検定)}、イベント数は、ラジカット注射剤群: 2、プラセボ群: 6 であり、ラジカット注射剤群はプラセボ群に比して少なかった。</p> <p>(2) 安全性（二重盲検期）</p> <p>ラジカット注射剤群での有害事象発現率、肝機能及び腎機能を含む臨床検査値の変動はプラセボ群と同程度であり、ラジカット注射剤の安全性で問題となる点は認められなかった。</p> <p>副作用発現頻度はエダラボン群で 2.9% (2/69 例) 及びプラセボ群で 7.4% (5/68 例) であった。ラジカット注射剤群の副作用の内訳は、腹部不快感、湿疹及び肝機能検査異常いずれも 1.4% (1/69 例) であった。</p>	投与群	評価例数 <sup>a)</sup>	ALSFRS-R スコア <sup>b)</sup>		変化量 <sup>d) e)</sup>	プラセボ群との比較 <sup>e)</sup>		第 1 クール投与開始前	最終評価時 <sup>c)</sup>	群間差 [95% 信頼区間]	p 値	プラセボ群	66	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49 [0.99-3.98]	0.0013	エダラボン群	68	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64
投与群	評価例数 <sup>a)</sup>			ALSFRS-R スコア <sup>b)</sup>			変化量 <sup>d) e)</sup>	プラセボ群との比較 <sup>e)</sup>																
		第 1 クール投与開始前	最終評価時 <sup>c)</sup>	群間差 [95% 信頼区間]	p 値																			
プラセボ群	66	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49 [0.99-3.98]	0.0013																		
エダラボン群	68	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64																				

### 2) 安全性試験：

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）（[試験番号：MT-1186-A01]<sup>6)</sup>）

目的	<p>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。</p> <p>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。</p>
試験デザイン	国際多施設共同、非盲検試験



被験者数	<p>[計画時] 約 185 例          [解析時] 185 例 (日本人 65 例を含む)          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 (105mg) 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 (105mg) 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。</p>
対象 (主な選択基準)	<p>(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。</p> <p>(2) 同意文書署名時に 18~75 歳の男女。</p> <p>(3) El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に従って「Definite (ALS 確実)」、「Probable (ALS 可能性大)」、「Probable laboratory-supported (ALS 可能性大—検査所見で裏付けられる)」又は「Possible (ALS 可能性あり)」と診断された者。</p> <p>(4) 生活及び機能が自立している者。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
被験薬剤及び 対照薬剤 (ロット番号) 用量及び投与 方法	<p>被験薬剤：エダラボン内用懸濁液 40mL、56mL          一晩絶食後にエダラボン内用懸濁液を投与し、投与後少なくとも 1 時間から 2 時間以上あ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。</p>
試験期間	<p>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</p>
評価項目	<p>(1) 主要安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副作用、有害事象 (例：グレード、発現頻度、重症度)</li> <li>・ 理学的検査</li> <li>・ 体重</li> <li>・ 12 誘導 ECG パラメータ</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 安全性臨床検査 (例：血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)</li> <li>・ 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)</li> <li>・ C-SSRS</li> <li>・ %FVC</li> </ul> <p>(2) 探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 各評価時における ALSFRS-R のベースラインからの変化量</li> <li>・ 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)</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

結果	<p>(1) 安全性<sup>7)</sup>          投与開始から48週後までの副作用（ALSの通常の進行を除く）の発現頻度は20.0%（37/185例）であった。主な副作用は、浮動性めまい2.7%（5/185例）、頭痛2.2%（4/185例）、疲労2.2%（4/185例）であった。</p> <p>(2) 有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ALSFRS-Rスコア              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。24週時点までのALSFRS-R合計スコアにおける変化量の平均値は-5.2であり、48週時点までの変化量の平均値は-9.9であることから、ALSFRS-Rスコアの24週から48週にかけての変化量は24週までの変化量と大きな違いはなく、試験期間を通じて本剤の効果の減弱はなかった。</li> </ul> <p>表 ALSFRS-R合計スコアの結果及びベースラインからの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">時点</th> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">エダラボン 105mg (N=185)</th> </tr> <tr> <th>実値</th> <th>ベースラインからの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ベースライン</td> <td>N</td> <td>185</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>40.0 (4.5)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Median (Min, Max)</td> <td>41.0 (22, 48)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">24週時点</td> <td>N</td> <td>168</td> <td>168</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>35.0 (7.0)</td> <td>-5.2 (4.9)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min, Max)</td> <td>37.0 (14, 48)</td> <td>-4.0 (-20, 5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">48週時点</td> <td>N</td> <td>139</td> <td>139</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>30.6 (8.5)</td> <td>-9.9 (6.9)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min, Max)</td> <td>32.0 (7, 48)</td> <td>-9.0 (-31, 2)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>死亡、気管切開、補助呼吸装置の常時装着              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。</li> </ul>	時点	値	エダラボン 105mg (N=185)		実値	ベースラインからの変化量	ベースライン	N	185	—	Mean (SD)	40.0 (4.5)	—	Median (Min, Max)	41.0 (22, 48)	—	24週時点	N	168	168	Mean (SD)	35.0 (7.0)	-5.2 (4.9)	Median (Min, Max)	37.0 (14, 48)	-4.0 (-20, 5)	48週時点	N	139	139	Mean (SD)	30.6 (8.5)	-9.9 (6.9)	Median (Min, Max)	32.0 (7, 48)	-9.0 (-31, 2)
時点	値			エダラボン 105mg (N=185)																																	
		実値	ベースラインからの変化量																																		
ベースライン	N	185	—																																		
	Mean (SD)	40.0 (4.5)	—																																		
	Median (Min, Max)	41.0 (22, 48)	—																																		
24週時点	N	168	168																																		
	Mean (SD)	35.0 (7.0)	-5.2 (4.9)																																		
	Median (Min, Max)	37.0 (14, 48)	-4.0 (-20, 5)																																		
48週時点	N	139	139																																		
	Mean (SD)	30.6 (8.5)	-9.9 (6.9)																																		
	Median (Min, Max)	32.0 (7, 48)	-9.0 (-31, 2)																																		

### (5) 患者・病態別試験：

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照。

### (6) 治療的使用：

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

ALSの治療に対し、ラジカット内用懸濁液2.1%投与患者の使用実態下における安全性に関する情報収集、評価を目的とした一般使用成績調査を実施予定。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

### (7) その他：

本剤投与による生存期間への影響を確認する試験は実施されていない。

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フリーラジカル消去作用を有する薬物：メサラジン製剤

過酸化脂質生成抑制作用を有する薬物：トコフェロール製剤

脳浮腫抑制作用を有する薬物：濃グリセリン・果糖製剤

ALS の適応症を有する薬物：リルゾール製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書又は電子添文を参照すること。

## 2. 薬理作用

## (1) 作用部位・作用機序：

ALS は、脳及び脊髄の運動ニューロンが選択的に変性・消失していく進行性の神経変性疾患である。運動ニューロンの変性により症状が急速に進行し、運動機能の喪失を引き起こす。運動ニューロンが変性する原因は不明であるが、運動ニューロンの変性及びグリア細胞等の機能障害にフリーラジカル等の酸化ストレスが主要な役割を果たしており、ALS における運動機能の悪化をもたらすことが複数の研究で示唆されている。

フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンは、ヒドロキシルラジカル（ $\cdot\text{OH}$ ）等の消去作用を有し、脂質過酸化を抑制する。酸化ストレスによる内皮細胞及び神経細胞傷害を抑制する。更に、エダラボンは神経細胞の保護に加えて、アストロサイトやオリゴデンドロサイトを酸化的障害から保護できることが報告されている。したがって、ALS 病態で上昇したフリーラジカルを消去して、運動ニューロンを保護し、筋萎縮の進行を遅らせる効果が期待される。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

## フリーラジカル消去作用

1) フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用 (*in vitro*)<sup>8~10)</sup>

エダラボンは、ヒドロキシルラジカル消去作用を示した。また、ヒドロキシルラジカルによるリノール酸の過酸化及び脳ホモジネートの脂質過酸化を濃度依存的に抑制した。更に、水溶性及び脂溶性ペルオキシラジカルによる人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化を抑制した。

2) フリーラジカルによる血管内皮細胞傷害に対する抑制作用 (*in vitro*)<sup>11)</sup>

$1\mu\text{mol/L}$  から 15-HPETE (hydroperoxyeicosatetraenoic acid) による培養血管内皮細胞傷害を抑制した。

ALS の病態に関連した試験<sup>12)</sup>

家族性 ALS の原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) を導入したトランスジェニックラットに対し、エダラボン  $3\text{mg/kg/hr}$  を 1 時間かけて静脈内投与 (2 日間投与し 2 日間休薬を繰り返す用法) し、ラットの正向反射消失時まで投与したとき、四肢の運動機能を総合的に評価する傾斜板の角度について、雌で有意な低下抑制作用が認められた。

## (3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度：

##### 1) 単回投与<sup>1, 13)</sup>

健康成人 6 例に本剤 30、60、120、200、300mg を空腹時に経口投与した（試験番号：MT-1186-J01）ときの、エダラボン未変化体の血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータを下に示す。

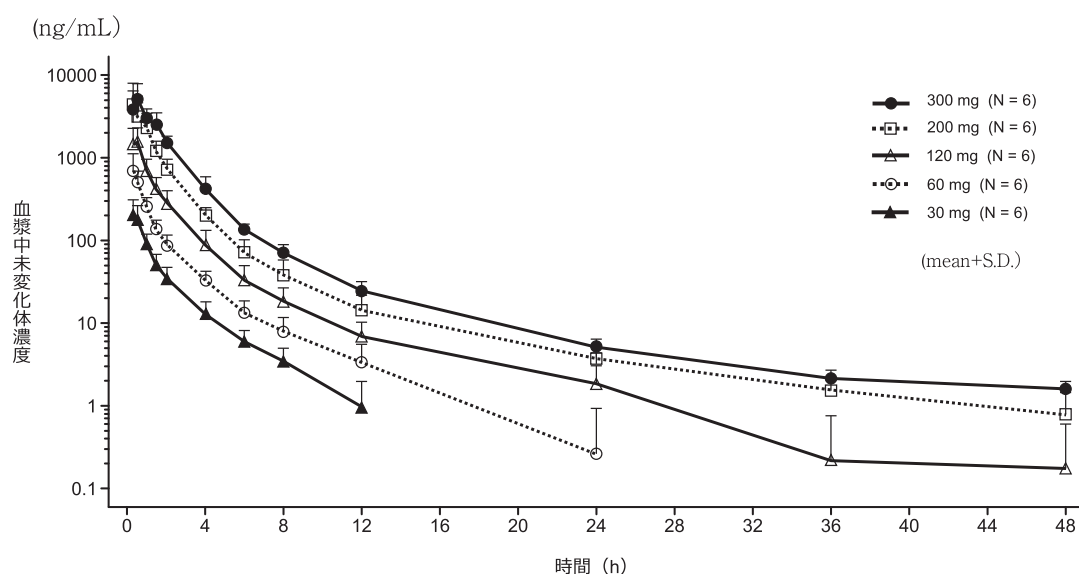


図 健康成人にエダラボンを単回経口投与したときのエダラボン未変化体の血漿中濃度推移 (n=6)

表 健康成人にエダラボンを単回経口投与したときのエダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
30	0.38 ± 0.14	208.2 ± 112.1	284.69 ± 112.88	2.41 ± 0.74
60	0.29 ± 0.10	755.3 ± 355.7	816.26 ± 231.01	3.17 ± 0.91
120	0.38 ± 0.14	1735 ± 738.0	2241.77 ± 910.63	5.13 ± 1.46
200	0.42 ± 0.13	4933 ± 1268	6254.24 ± 1236.47	9.05 ± 2.37
300	0.75 ± 0.42	5426 ± 2496	9034.06 ± 2737.73	9.05 ± 3.31

(n=6、mean ± S.D.)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に 1 回 5mL (エダラボンとして 105mg) を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。」である。

2) 反復投与<sup>1)</sup>

健康成人 6 例に本剤 120 又は 200mg を 5 日間反復経口投与した（試験番号：MT-1186-J01）ときの、エダラボン未変化体の血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータを下に示す。エダラボンは、第 1 日目から第 5 日目にかけて 1 日 1 回、朝食（標準食）をとる 30 分前に経口投与した。第 1 日目から第 5 日目まで、反復投与により  $C_{max}$  及び AUC に蓄積は認められなかった。

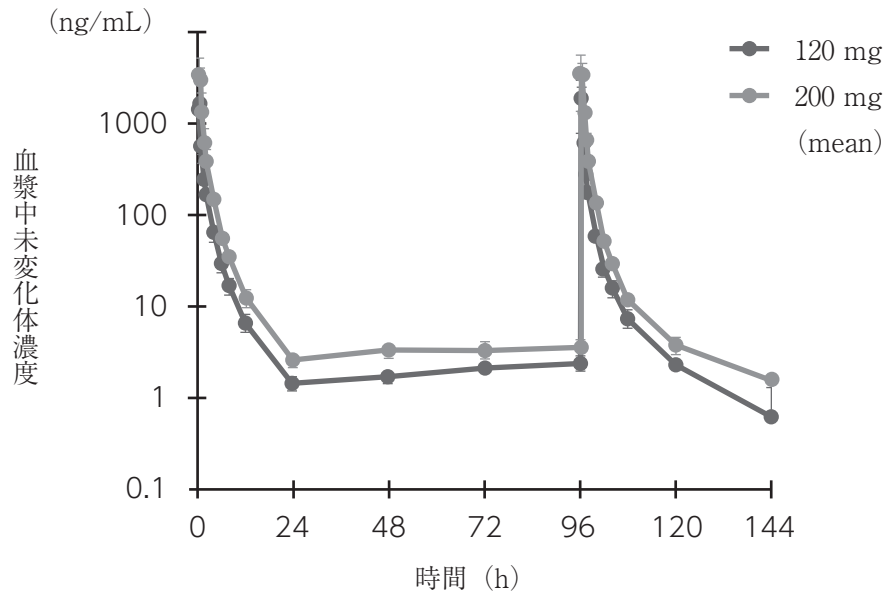


図 健康成人にエダラボンを反復経口投与したときのエダラボン未変化体の血漿中濃度推移 (n=6)

表 健康成人にエダラボンを反復経口投与したときのエダラボン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与日	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
120	1 日目	0.42 ± 0.13	1953 ± 838	1917 ± 383	4.60 ± 0.41
	5 日目	0.42 ± 0.13	2308 ± 941	2189 ± 516	8.66 ± 3.24
200	1 日目	0.38 ± 0.14	3855 ± 1676	4133 ± 1260	4.20 ± 0.23
	5 日目	0.42 ± 0.13	4092 ± 1716	4279 ± 1166	12.35 ± 1.89

(n=6, mean ± S.D.)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に 1 回 5mL (エダラボンとして 105mg) を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。」である。

3) 経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験<sup>3)</sup>

健康成人 42 例に本剤 (エダラボンとして 105mg) を空腹時に単回経口投与及びエダラボン 60mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与した（試験番号：MT-1186-J03）ときの血漿中未変化体濃度の推移及び濃度推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおりである。点滴静脈内投与後に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は、 $AUC_{0-\infty}$  で 0.977 (0.917-1.041)、 $C_{max}$  で 1.217 (1.090-1.359) であった。

VII. 薬物動態に関する項目

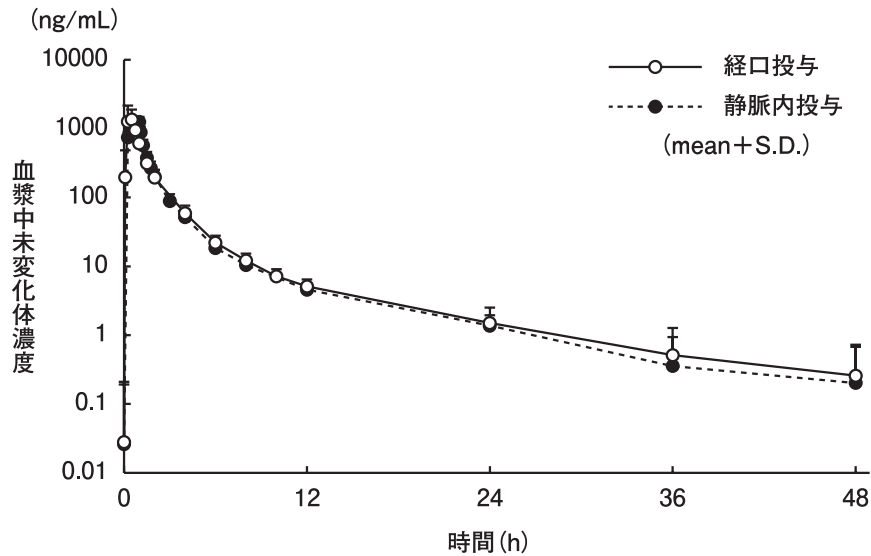


図 健康成人にエダラボンを単回経口投与又は単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移 (n=42)

表 健康成人にエダラボンを単回経口投与又は単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
経口投与	0.44 ± 0.17	1656 ± 734	1762 ± 540	9.75 ± 8.47
静脈内投与	1.00 ± 0.01	1253 ± 229	1736 ± 331	8.82 ± 8.33

(n=42、mean ± S.D.)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に1回 5mL (エダラボンとして 105mg) を空腹時に1日1回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた28日間を1クールとし、これを繰り返す。第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬する。」である。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響<sup>14)</sup>

健康成人男性6例を対象に、空腹時及び高脂肪食(1000キロカロリー、50%脂肪)摂取30分後にエダラボン200mgの懸濁液を経口投与した(試験番号: MT-1186-J01)ところ、空腹時投与と比較して $C_{max}$ が約80%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ が約60%低下した。

表 空腹時又は高脂肪食摂取30分後にエダラボンを経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	200	0.42 ± 0.13	4933 ± 1268	6254.24 ± 1236.47	9.05 ± 2.37
高脂肪食 摂取30分後	200	1.35 ± 1.56	899.0 ± 463.9	2442.84 ± 813.13	5.23 ± 1.71

(n=6、mean ± S.D.)

健康成人男性 9 例を対象に、空腹時及び高脂肪食摂取 4 時間後にエダラボン 100mg の懸濁液を経口投与したとき（試験番号：MT-1186-J02）及び健康成人 16 例を対象に、空腹時及び低脂肪（通常）食（400 キロカロリー、25%脂肪）摂取 2 時間後にエダラボン 105mg の懸濁液を経口投与したとき（試験番号：MT-1186-J06）、空腹時と比較して、 $C_{max}$  はそれぞれ 52%及び 55%に、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 74%及び 79%に低下した。

表 空腹時又は高脂肪食摂取 4 時間後にエダラボンを経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	100	0.36±0.25	1810±850	1647±433	9.33±4.87
高脂肪食 摂取 4 時間後	100	0.47±0.32	1012±603	1247±425	7.66±4.12

(n=9、mean±S.D.)

表 空腹時又は低脂肪（通常）食摂取 2 時間後にエダラボンを経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$t_{max}$ (h) <sup>a)</sup>	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	105	0.38 (0.25, 0.50)	2318±1229	2165±673	8.17±2.29
低脂肪（通常）食 摂取 2 時間後	105	0.50 (0.25, 1.50)	1276±805.6	1717±463	11.25±8.35

(n=16、mean±S.D.、a：中央値及び範囲)

健康成人 16 例を対象に、空腹時、高脂肪食摂取後 8 時間、低脂肪（通常）食摂取後 4 時間、又は軽食（経腸栄養剤）（250 キロカロリー）摂取後 2 時間にエダラボン 105mg の懸濁液を経口投与した（試験番号：MT-1186-J06）ときの PK を空腹時投与と比較したところ、違いは認められなかった。

表 空腹時又は食後にエダラボンを経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$t_{max}$ (h) <sup>a)</sup>	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	105	0.38 (0.25, 0.50)	2318±1229	2165±673	8.17±2.29
高脂肪食 摂取 8 時間後	105	0.25 (0.08, 0.75)	2525±1337	2209±658	7.38±1.97
低脂肪（通常）食 摂取 4 時間後	105	0.50 (0.25, 0.75)	2020±1114	2073±641	9.05±5.07
軽食 摂取 2 時間後	105	0.38 (0.25, 1.00)	1898±865.9	1955±523	7.31±4.30

(n=16、mean±S.D.、a：中央値及び範囲)

VII. 薬物動態に関する項目

表 食事の影響の解析

	パラメータ	空腹時に対する比	比の 90%CI (%)	
			下限	上限
高脂肪食 摂取 8 時間後	$C_{max}$ (ng/mL)	1.083	0.821	1.429
	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	1.025	0.931	1.128
高脂肪食 摂取 4 時間後*	$C_{max}$ (ng/mL)	0.522	0.301	0.903
	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	0.737	0.610	0.891
低脂肪 (通常) 食 摂取 4 時間後	$C_{max}$ (ng/mL)	0.872	0.661	1.150
	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	0.959	0.871	1.056
低脂肪 (通常) 食 摂取 2 時間後	$C_{max}$ (ng/mL)	0.536	0.362	0.794
	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	0.801	0.712	0.901
軽食 摂取 2 時間後	$C_{max}$ (ng/mL)	0.820	0.621	1.082
	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	0.910	0.827	1.002
高脂肪食 摂取 30 分後**	$C_{max}$ (ng/mL)	0.175	0.123	0.250
	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	0.387	0.327	0.459

(n=16、\* : n=9、\*\* : n=6)

健康成人 9 例を対象に、高脂肪食摂取の 1 時間前にエダラボン 100mg の懸濁液を経口投与した (試験番号 : MT-1186-J02) ところ、食前投与に対する空腹時投与の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、 $AUC_{0-\infty}$  で 0.842 (0.697-1.017)、 $C_{max}$  で 0.657 (0.379-1.137) であり、空腹時と比較して顕著な食事の影響は見られなかった。

表 空腹時又は高脂肪食摂取の 1 時間前にエダラボンを経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$t_{max}$ (h) <sup>a)</sup>	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	100	0.36±0.25	1810.02±849.75	1646.73±432.96	9.33±4.87
高脂肪食 摂取 1 時間前	100	0.60±0.44	1502.18±1272.17	1475.31±658.10	9.65±5.41

(n=9、mean±S.D.)

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に 1 回 5mL (エダラボンとして 105mg) を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。」である。

2) 併用薬の影響<sup>13)</sup>

健康成人男性 66 例を対象にエダラボン内用懸濁液 120mg を投与し、32 例でシルデナフィル (CYP3A の基質)、ロスバスタチン (BCRP の基質) の PK に及ぼす影響を検討し、34 例でフロセミド (OAT3 の基質) の PK に及ぼす影響を検討した (試験番号 :



MT-1186-J02)。各基質を単独で投与したとき、及びエダラボン内用懸濁液 120mg と併用投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の最小二乗 (LS) 幾何平均値を、LS 幾何平均値の比及びその 90%CI とともに下表に示す。エダラボンの併用による各基質の PK への明らかな影響は認められなかった。

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

基質	パラメータ	比 (%) (基質+エダラボン/ 基質単独)	比の 90%CI (%)	
			下限	上限
シルденаフィル (N=31)	$C_{max}$ (ng/mL)	94.22	80.47	110.32
	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	93.16	87.50	99.18
ロスバスタチン (N=32)	$C_{max}$ (ng/mL)	97.89	90.56	105.81
	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	102.37	96.84	108.22
フロセミド (N=34)	$C_{max}$ (ng/mL)	108.29	95.68	122.57
	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	103.08	97.54	108.92

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人に 1 回 5mL (エダラボンとして 105mg) を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法：

ノンコンパートメント解析

### (2) 吸収速度定数：

該当資料なし

### (3) 消失速度定数：

健康成人 42 例に本剤 (エダラボンとして 105mg) を空腹時に単回経口投与及びエダラボン 60mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与した (試験番号：MT-1186-J03) ときの消失速度定数は、それぞれ  $0.119 \pm 0.088$ 、 $0.116 \pm 0.056$  1/h (平均値±標準偏差) であった<sup>3)</sup>。

### (4) クリアランス：

健康成人 42 例にエダラボン 60mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したとき (試験番号：MT-1186-J03) の全身クリアランスは 35.9L/h と推定された<sup>3)</sup>。

### (5) 分布容積：

健康成人 42 例にエダラボン 60mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したとき (試験番号：MT-1186-J03) の定常状態における分布容積 ( $V_{ss}$ ) 及び末端消失相分布容積 ( $V_z$ ) はそれぞれ 63.1 L 及び 418 L であった<sup>3)</sup>。

### (6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

母集団薬物動態解析には、エダラボンを経口投与及び静脈内投与した臨床試験から得られた血漿中濃度データを統合して用いた。なお、エダラボンの溶液又は懸濁液の経口投与時のデータは絶食条件下で投与されたもののみを用い、415例の被験者の計7534の血漿中エダラボン未変化体濃度を解析に用いた。

1次吸収過程及び飽和消失過程を有する3-コンパートメントモデル（下図）を基本モデルとして用い、経口投与及び静脈内投与後のエダラボンの血漿中濃度推移を適切に記述することができた。基本モデルを用いて体重、年齢、肝機能障害、腎機能障害、性別、人種、被験者集団（ALS患者／健康被験者区分）、製剤及び併用薬を共変量の候補として影響の有無を検討し、影響要因を共変量として組み入れた最終モデルを構築した。

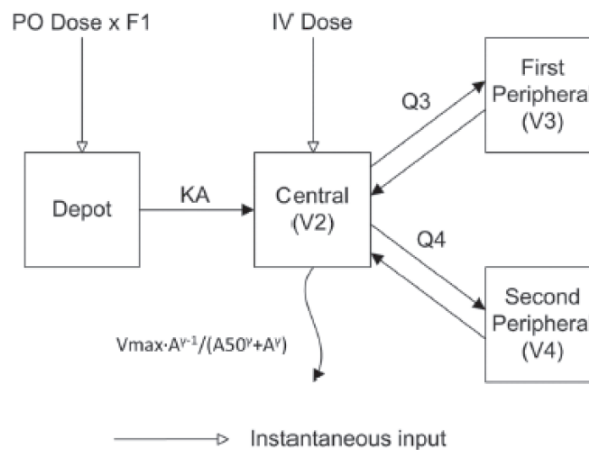


図 母集団薬物動態解析の構造モデル

A50：Vmaxの50%に達する薬物量、F1：絶対的バイオアベイラビリティ、IV：静脈内投与、KA：吸収速度定数、PO：経口投与、Q3：第1末梢コンパートメントへの分布クリアランス、Q4：第2末梢コンパートメントへの分布クリアランス、V2：中央コンパートメントの分布容積、V3：第1末梢コンパートメントの分布容積、V4：第2末梢コンパートメントの分布容積、Vmax：最大消失速度（ $V_{max} = V_{mm} + V_{mmf} \times \sin(2\pi/24 \times t)$ ）

Vmm：最大消失速度の midpoint、Vmmf：Vmaxの変動率、t：時間、 $\gamma$ ：Hill係数

(2) パラメータ変動要因：

最終モデルには、体重がエダラボン未変化体のVmm（最大消失速度の midpoint）、V2（中央コンパートメントの分布容積）、V3（第1末梢コンパートメントの分布容積）及びV4（第2末梢コンパートメントの分布容積）に対する有意な共変量、被験者集団（ALS患者／健康被験者区分）、製剤及び併用薬（フロセミド）がエダラボン未変化体のF1（経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ）に対する有意な共変量として組み込まれた。年齢、肝機能障害、腎機能障害、性別及び人種は統計学的に有意な共変量として見出されなかった。

1) 体重

母集団薬物動態解析の結果、体重は統計学的に有意な共変量として見出され、体重とAUC<sub>0-∞</sub>との間には負の相関が認められた。

## 2) 被験者集団 (ALS 患者／健康被験者区分)

母集団薬物動態解析において統計学的に有意な共変量として見出され、最終モデルを用いた曝露量シミュレーションにおいて、ALS 患者の曝露量は健康被験者に比して有意な低下を示す結果が得られた。しかし、ALS 患者 9 例にエダラボン 105mg を投与後の血漿中濃度<sup>15)</sup>と比較すると母集団薬物動態モデルでは過小評価が認められたため、ALS 患者と健康被験者での本剤投与後の曝露量は、母集団薬物動態解析による予測値ではなく、各被験者に対する頻回採血による実測血漿中濃度に基づいた PK 評価にて比較することが妥当と考えられた。したがって、ALS 患者と健康被験者の間で本剤投与後のエダラボン未変化体の PK の差異はないと結論付けられた。

## 3) 製剤

母集団薬物動態解析において統計学的に有意な共変量として見出され、キサントガム非含有懸濁液を投与したときの曝露量はキサントガム含有懸濁液投与時に比して有意な上昇を示す結果が得られたが、本剤はキサントガム含有懸濁液である。

## 4) 併用薬 (フロセミド)

母集団薬物動態解析において統計学的に有意な共変量として見出され最終モデルに組み入れられたが、最終モデルを用いた曝露量シミュレーションにおいて、フロセミドの併用時又は非併用時について臨床的に意味のある曝露量の差異は認められなかった。

## 4. 吸収

健康成人 42 例にエダラボンを経口投与又は静脈内投与したときの  $AUC_{0-\infty}$  を比較して求めたエダラボンの経口バイオアベイラビリティの平均値は 57.3% であった (MT-1186-J03 試験)<sup>3)</sup>。

## 5. 分布

## (1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ (イヌ)<sup>16)</sup>

イヌにエダラボンを 1mg/kg/h の速度で 3 時間点滴静注したとき、血漿及び脳脊髄液中のエダラボン濃度は投与開始とともに上昇し、血漿中濃度に対する脳脊髄液濃度の比は、投与 15 分後から 3 時間後まで 50～65% の割合で移行した。

## (2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ (ラット)<sup>17)</sup>

妊娠 14 日目及び 19 日目のラットに <sup>14</sup>C-エダラボンを単回静脈内投与 (2mg/kg) した。妊娠 14 日目のラットの投与後 5 分における胎児中放射能濃度は、母獣血漿中濃度の 1/23 と低値であった。妊娠 19 日目のラットの投与後 5 分における胎児中放射能濃度は、母獣血漿中濃度の 1/9.9 であった。胎児の中では消化管>腎臓>肝臓>脳の順で高い放射能が認められた。

投与後 24 時間における胎児全身及び胎児消化管中の放射能濃度は母獣血漿中濃度のそれぞれ 2 倍及び 11 倍高値であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ（ラット）<sup>17)</sup>

哺乳ラットに<sup>14</sup>C-エダラボンを単回静脈内投与（2mg/kg）したとき、乳汁中放射能濃度は投与15分後に最高値（0.71 $\mu$ g/mL）を示した後、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）11.3時間で血漿中濃度よりもやや緩徐に消失し、エダラボンの乳汁中への移行が認められた。

### (4) 髄液への移行性：

該当資料なし

<参考>

「VII. 5. (1) 血液-脳関門通過性」の項参照のこと。

### (5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考1>動物でのデータ（ラット）<sup>18)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-エダラボンを単回又は反復静脈内投与（2mg/kg）したとき、エダラボンは速やかに全身に分布したが、組織内濃度は腎臓、血管で血漿中濃度よりも高値を示した。脳、精巣、精嚢、子宮及び卵巣への移行はわずかであった。組織内放射能濃度は血管を除き、血漿中濃度と同様に速やかに低下した。

<参考2>動物でのデータ（ラット、イヌ）<sup>18~20)</sup>

血球移行

雌雄ラット及び雄性イヌに<sup>14</sup>C-エダラボンを単回静脈内投与（2mg/kg）したとき、いずれの動物においても投与後5分における血球移行率は6.5~14%と低値であったが、経時的に徐々に上昇し、投与後24時間には45~57%に達した。また血球移行率は反復投与により上昇を示し、雄性ラットに21日間反復静脈内投与（2mg/kg/day）後24時間及び96時間の血球移行率は87%及び95%であった。

### (6) 血漿蛋白結合率：

エダラボン（1 $\mu$ M）のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率<sup>21)</sup>

ヒト血清蛋白：91.9%

ヒト血清アルブミン：94.1%

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

ヒトにおけるエダラボンの主要代謝部位は肝臓と推定される。

健康成人42例に本剤105mgを単回経口投与した（試験番号：MT-1186-J03）とき、血漿中には主に硫酸抱合体として存在し、次いでグルクロン酸抱合体及び未変化体として存在した。*In vitro*試験において肝臓では硫酸抱合活性がグルクロン酸抱合活性よりも高く、主に硫酸抱合体が生成することが示唆された。加えて、硫酸抱合体はヒトの腎臓で加水分解されてエダラボン未変化体に戻り、その後グルクロン酸抱合体に変換されて尿中に排泄されることが示されており、健康成人42例に本剤105mgを単回経口投与したとき、投与後48時間までに尿中には59.8%がグルクロン酸抱合体、6.58%が硫酸抱合体、0.63%が未変化体として排泄された<sup>3)</sup>。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

## 1) UGT による代謝

ヒトUGT分子種の（ヒトUGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15及びUGT2B17）発現系ミクロソームを用い、エダラボンのグルクロン酸抱合反応に関与するUGT分子種の検討を行った。エダラボンのグルクロン酸抱合体は8つの分子種（UGT1A1、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B7、UGT2B17）で生成することが確認された。エダラボンのグルクロン酸抱合活性はUGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT2B17で比較的高く、これらUGT分子種の発現系ミクロソーム及びヒト肝ミクロソーム、ヒト腎ミクロソームを用いて、グルクロン酸抱合活性の速度論的パラメータ{ミカエリス定数（Km）及び最大反応速度（Vmax）}を検討し、パラメータを以下の表に示す。肝臓及び腎臓におけるUGT1A9の酵素発現量はUGT1A6、UGT1A8及びUGT2B17より高く、全身クリアランスにおける寄与はUGT1A9が最も高いと推察した。したがって、エダラボンのグルクロン酸抱合代謝における主な寄与分子種はUGT1A9であると考えられ、複数のUGT分子種が寄与していることが示唆された<sup>22)</sup>。

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

ミクロソーム (n=1)	Km ( $\mu\text{mol/L}$ )	Vmax ( $\text{pmol/min/mg protein}$ )	代謝クリアランス* ( $\mu\text{L/hr/mg protein}$ )
肝	240.5	1116	278.4
腎	80.30	984.3	735.5
UGT1A6	539.3	756.4	84.15
UGT1A8	966.4	5501	341.5
UGT1A9	45.59	331.1	435.8
UGT2B17	100.2	264.2	158.2

\*：代謝クリアランス=Vmax/Km.

## 2) CYP に対する誘導

メッセンジャーRNA（以下、mRNA）発現量を用いたCYP誘導評価を行った結果、エダラボン及び硫酸抱合体による濃度依存的なCYP1A2誘導作用が認められたが、エダラボン105mgの経口投与による薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。一方、エダラボン及び硫酸抱合体によるCYP3A4及びCYP2B6の弱い誘導作用も認められたが、CYP3A4に関しては臨床用量における消化管曝露相当の濃度での*in vitro*評価が困難であったため、臨床DDI試験を実施し、相互作用を生じる可能性は低いことが示唆された<sup>23)</sup>。（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

エダラボン105mgの経口投与後の尿中排泄率を60mgの静脈内投与後の値と比較して算出したエダラボンの吸収率は77%以上であり、バイオアベイラビリティが57.3%であることから初回通過効果があることが示唆される<sup>3)</sup>。

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

エダラボンの代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体にはエダラボンの主薬効であるフリーラジカル消去作用、脂質過酸化抑制作用、脳虚血保護作用は認められなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄

エダラボン 105mg の経口投与又は 60mg の静脈内投与後 48 時間までにエダラボンとその代謝物は投与量の約 70%~90%が尿中に排泄され、その主な成分はグルクロン酸抱合体であり（投与量の約 60%~80%）、投与量の約 5%~10%が硫酸抱合体として、1%未満がエダラボン未変化体として尿中に排泄される<sup>3)</sup>。

### 8. トランスポーターに関する情報

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対するエダラボンとその代謝物の阻害作用を検討した<sup>24)</sup>。結果を下表に示す。

表 各典型的基質を介した輸送に対するエダラボンとその代謝物の IC<sub>50</sub> 値

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

本剤は BCRP 及び OAT3 を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 121 及び 72.3μmol/L であった。一方、硫酸抱合体は OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 13.6 及び 2.74μmol/L であった。エダラボンによる BCRP 阻害、硫酸抱合体による OAT3 阻害に関しては、最新の DDI に関するガイドライン（「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[平成 30 年 7 月 23 日付、薬生薬審発 0723 第 4 号]）に準拠し、臨床 DDI 試験を実施した<sup>13)</sup> 結果、有意な相互作用を生じる可能性が低いことが示唆された。（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

また、本剤の *in vitro* 基質認識性を評価を検討した結果、エダラボンは OAT1 及び OAT3 の基質であることが示された。一方、硫酸抱合体は OAT1、OAT3、及び BCRP の基質であり、グルクロン酸抱合体は MRP4 の基質であることが示された<sup>25)</sup>。

### 9. 透析等による除去率

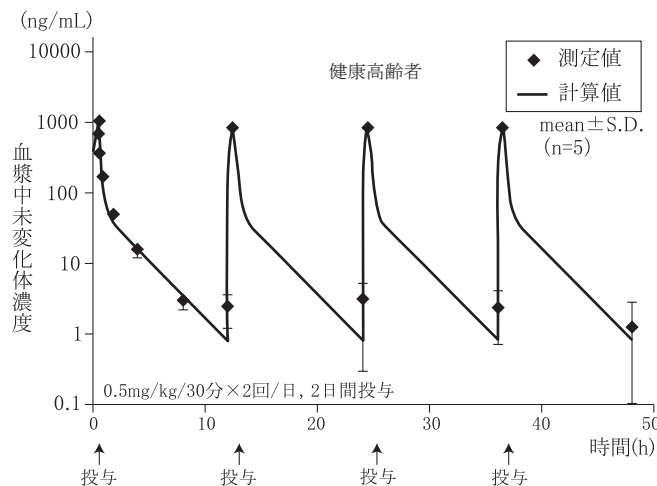
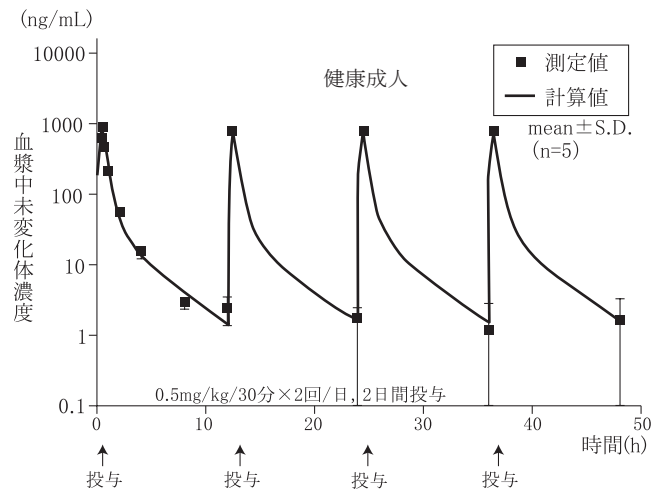
該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 1) 高齢者<sup>26)</sup>

健康成人及び健康高齢者にラジカット静注剤を 1 日 2 回 2 日間反復静脈内持続投与 (0.5mg/kg/30 分×2 回/日) したところ、健康高齢者の初回投与後及び反復投与時の血漿中未変化

体濃度推移は健康成人の濃度推移とほぼ同様であった。また、初回投与後の血漿中未変化体濃度推移の薬物動態パラメータは以下のとおりである。健康成人の血漿中濃度は1日1回反復投与時の血漿中濃度とほぼ同様な推移を示し、1日2回の反復投与により大きく変化しなかった。



薬物動態パラメータ	健康成人	健康高齢者
$C_{max}$ (ng/mL)	888 ± 171	1,041 ± 106
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.27 ± 0.11	0.17 ± 0.03
$t_{1/2\beta}$ (h)	2.27 ± 0.80	1.84 ± 0.17
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng · h/mL)	742 ± 95	725 ± 74

(mean ± S.D., n=5)

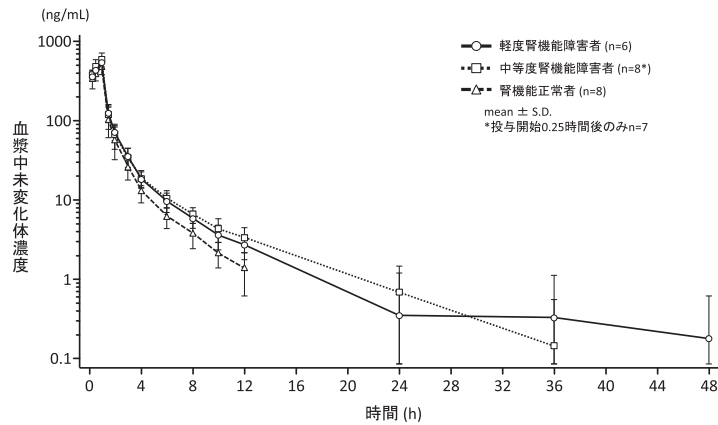
注) 注射剤の ALS で承認された 1 回用量は 60mg である。

## 2) 腎機能障害者<sup>27)</sup>

軽度腎機能障害者 (6 例)、中等度腎機能障害者 (8 例) 又は腎機能正常者 (8 例) にエダラボン 30mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおりである。腎機能障害の程度に伴い、 $t_{1/2}$  の平均値は延長する傾向が認められた。腎機能正常者に対する  $C_{max}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  の幾何平均値の比 (90%

VII. 薬物動態に関する項目

信頼区間) はそれぞれ軽度腎機能障害者で 1.150 (0.967-1.366)、1.202 (0.991-1.457)、中等度腎機能障害者で 1.247 (1.063-1.463)、1.294 (1.083-1.547) であった。



薬物動態パラメータ	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	腎機能正常
$C_{max}$ (ng/mL)	545.4 ± 92.59	593.2 ± 115.4	475.9 ± 95.32
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	771.0 ± 153.6	826.4 ± 149.4	644.9 ± 153.1
$t_{1/2}$ (h)	5.38 ± 6.04	7.31 ± 5.83	2.87 ± 0.38

(mean ± S.D.)

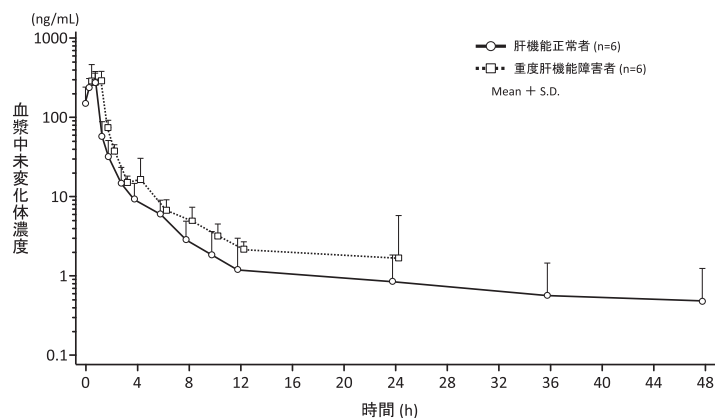
注) 注射剤の ALS で承認された 1 回用量は 60mg である。

軽度 : eGFR が 60~89mL/分/1.73m<sup>2</sup>、中等度 : eGFR が 30~59mL/分/1.73m<sup>2</sup>、

正常 : eGFR ≥ 90mL/分/1.73m<sup>2</sup>

3) 肝機能障害者<sup>28)</sup>

(1) 重度肝機能障害者 (6 例) 又は肝機能正常者 (6 例) にエダラボン 30mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおりである。肝機能障害の程度に伴い、 $t_{1/2}$  の平均値は延長する傾向が認められた。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 1.203 (0.819-1.766) 及び 1.190 (0.835-1.696) であった。





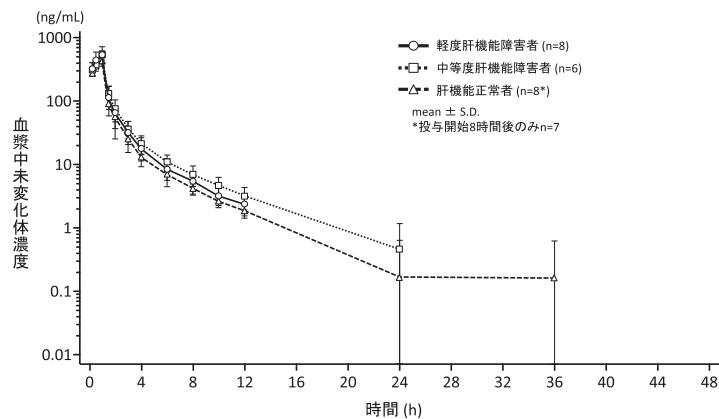
薬物動態パラメータ	重度肝機能障害	肝機能正常
C <sub>max</sub> (ng/mL)	347.6±146.8	280.3±101.0
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	497.0±183.8	416.3±165.0
t <sub>1/2</sub> (h)	3.88±1.12	9.51±6.62

(mean±S.D.)

注) 注射剤の ALS で承認された 1 回用量は 60mg である。

重度：Child-Pugh 分類 C

- (2) 軽度肝機能障害者 (8 例)、中等度肝機能障害者 (6 例) 又は肝機能正常者 (8 例) にエダラボン 30mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。肝機能正常者に対する C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ軽度肝機能障害患者で 1.203 (0.992-1.458)、1.065 (0.860-1.320)、中等度腎機能障害患者で 1.235 (1.003-1.521)、1.142 (0.906-1.440) であった。



薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	肝機能正常
C <sub>max</sub> (ng/mL)	538.1±182.3	533.4±88.57	429.0±44.36
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	727.6±261.9	751.5±148.0	654.3±107.3
t <sub>1/2</sub> (h)	3.14±0.58	4.37±1.90	4.70±6.92

(mean±S.D.)

注) 注射剤の ALS で承認された 1 回用量は 60mg である。

軽度：Child-Pugh 分類 A、中等度：Child-Pugh 分類 B

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な腎機能障害のある患者 [8.3.2、8.3.3、9.2.1 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 ラジカット静注剤投与中又は投与後に重篤な腎機能障害があらわれた症例（ラジカット静注剤と因果関係が否定できない死亡症例を含む）が報告されている。

2.2 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及び ALS の治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと。

8.2 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、本剤投与期と休薬期を組み合わせた用法及び用量であることを十分に説明すること。

8.3 急性腎障害又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。注射剤で、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。

8.3.1 投与開始初期に検査値の異常が発現することがあるため、投与前に BUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、CK、赤血球、血小板等の腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を実施すること。本剤投与中も、腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を定期的に行うこと。投与後も継続して十分な観察を行うこと。[9.1.1-9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.3、11.1.1-11.1.4、11.1.6、16.6.2、16.6.3 参照]

8.3.2 病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認める可能性があるため、一時点の血清クレアチニン値を基準値と比較するのではなく、血清クレアチニン値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。また、BUN 値は体内水分量等により変動するため、一時点の BUN 値を基準値と比較するのではなく、BUN 値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。[2.1 参照]

- 8.3.3 筋萎縮のある患者では、投与開始前及び投与中定期的に、血清クレアチニン値・BUN 値の測定に加えて、血清シスタチン C による推定糸球体ろ過量の算出や、蓄尿によるクレアチンクリアランスの算出等、筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること。[2.1 参照]
- 8.3.4 投与中に感染症等の合併症を発症し、抗生物質を併用した場合には、投与継続の可否を慎重に検討し、投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること。また、投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと。[9.1.2、10.2 参照]

<解説>

- 8.1 治療に際しては、全身管理や合併症への対応が必要であり、また本剤投与との関連性が否定できない急性腎障害等の発現に対する適切な処置が致命的な転帰を回避するために必要である。このように多様な状況に対応できるよう、本剤に関する十分な知識及び適応疾患（ALS）の治療経験を持つ医師との連携のもとで投与すること。
- 8.2 使用に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者（家族など）に対して、起こり得る急性腎障害等の副作用について十分な説明を行うこと。また、本剤は経口投与製剤であり、静注剤とは異なり患者自身によって服用されること、経口製剤における投与期と休薬期を組み合わせた用法・用量の設定は一般的には少ないこと、本剤を誤って休薬せずに服用した場合に副作用のプロファイルが異なる可能性があると考えられることから、本剤投与期と休薬期を組み合わせた用法・用量であることの十分な説明を行うこと。
- 8.3 ラジカット静注剤投与に伴い腎機能障害、肝機能障害、血液障害等の複数の臓器障害を同時に発現した重篤な症例が報告されているので、以下の点に十分注意すること。
- 8.3.1 急性腎障害はラジカット静注剤投与 4 日目をピークに 7 日以内に、また検査値の急激な悪化及び複数の臓器障害は投与初期に多くみられたことから、投与前又は投与開始後速やかに腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を実施し、本剤投与中も腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を定期的実施すること。また、投与終了/中止時に検査値の悪化傾向を認めた患者では、その後に急激な悪化を示す症例もあることから、投与終了後も継続して十分な観察を行うこと。
- 8.3.2 8.3.3 ALS 患者では、病態により血清クレアチニン値や BUN 値が影響を受ける可能性があり、一時点の血清クレアチニン値や BUN 値に基づいて腎機能悪化の有無を判断することは適切ではないため、設定した。
- 8.3.4 ラジカット静注剤投与中に感染症等の合併症を発症し、抗生物質を併用した症例において急性腎障害が多く報告されていることから、本剤投与継続の可否を慎重に検討すること及び投与継続の場合には特に頻回に検査を実施すること、また、投与終了後も頻回の検査を実施して十分な観察を行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脱水のある患者

投与に際し全身管理を徹底すること。急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。注射剤で、BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。[8.3.1、11.1.1 参照]

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9.1.2 感染症のある患者

投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。注射剤で、致命的な経過をたどる例が多く報告されており、全身状態の悪化により急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。[8.3.1、8.3.4、11.1.1 参照]

### 9.1.3 心疾患のある患者

心疾患が悪化するおそれがある。また、腎機能障害があらわれるおそれがある。[8.3.1、11.1.1 参照]

#### <解説>

9.1 ラジカット静注剤で報告された重篤な腎機能障害を発現した症例の中には、もともと腎機能障害のある患者だけでなく、合併症として脱水、感染症、肝機能障害、心疾患を有する脳梗塞急性期患者が多く認められていることから設定した。

9.1.2 感染症を合併した患者では、致命的な経過をたどる例が多く報告されていることから、投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。全身状態の悪化により急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。

#### (2) 腎機能障害患者：

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。腎機能障害が悪化するおそれがある。[2.1、8.3.1 参照]

#### 9.2.2 腎機能障害のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

投与に際し全身管理を徹底すること。急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。特に注射剤で、投与前の BUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。[8.3.1、11.1.1、16.6.2 参照]

#### <解説>

9.2.1 ラジカット静注剤投与中又は投与後に重篤な腎機能障害があらわれた症例（ラジカット静注剤と因果関係が否定できない死亡症例を含む）が報告されている。

9.2.2 投与前に BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた場合は、全身管理を徹底すること。

#### (3) 肝機能障害患者：

### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.3.1、16.6.3 参照]

#### (4) 生殖能を有する者：

設定されていない

#### (5) 妊婦：

### 9.5 妊婦

投与しないことが望ましい。

#### <解説>

ラジカット静注剤の添付文書どおりの記載である。妊娠中におけるエダラボンの使用は検討しておらず、新たな知見はなく、安全性が確立されていないことから、ラジカット静注剤と同様に設定した。

## (6) 授乳婦：

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。エダラボンを単回静脈内投与（2mg/kg）したラットの乳汁中移行性実験において、乳汁中への移行が認められている。

## &lt;解説&gt;

ラジカット静注剤の添付文書どおりの記載である。授乳中におけるエダラボンの使用は検討しておらず、新たな知見はなく、安全性が確立されていないことから、ラジカット静注剤と同様に設定した。

<sup>14</sup>C-エダラボンを単回静脈内投与（2mg/kg）したラットの乳汁中移行性実験において、乳汁中への移行が認められた。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

## (7) 小児等：

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## &lt;参考&gt;小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査（ラジカット静注剤）

副作用発現症例率は4.24%（5/118例）であった。発現した副作用の種類に、ラジカット静注剤承認時までの調査及び使用成績調査と異なった傾向は認められず、また、小児に特異的な副作用は認められなかった。

用法・用量については、小児に対し設定されていないことから成人用量を参考に投与量を決定された症例が80.5%を占め、体重当りの1日投与量は平均1.2±0.4mg/kg/day（平均値±標準偏差）、中央値1.2mg/kg/dayであった。

## (8) 高齢者：

## 9.8 高齢者

副作用があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下しており、注射剤で、致命的な経過をたどる例が多く報告されている。

## &lt;解説&gt;

ラジカット静注剤の添付文書どおりの記載である。新たな知見はなく、安全性が確立されていないことから、ラジカット静注剤と同様に設定した。また、「致命的な経過をたどる例」が注射剤で報告されているという事実に基づき記載した。

一般に高齢者では加齢に伴う生理機能の低下が認められている。ラジカット静注剤の投与中又は投与後に発現した重篤な腎機能障害について検討したところ、特に80歳以上の患者において重篤な腎機能障害が発現し、致命的な経過をたどった症例が多く報告されたことから設定し、その後の集積症例を分析した結果、70歳代を含む高齢者全般への注意喚起に改訂した。なお、ラジカット静注剤承認時までの高齢者（65歳以上）の副作用発現症例率は4.00%（14/350例）であり、非高齢者（65歳未満）の発現症例率5.48%（12/219例）と差はみられなかった。しかしながら、統計学的に有意ではないものの高齢者では分布容積の低下、クレアチニンクリアランスの低下が認められたことに基づき、ラジカット静注剤において本項の注意喚起の内容を設定した。

市販後の使用成績調査（ラジカット静注剤）における高齢者（65歳以上）の占める割合は74.9%（2,906/3,882例）であった。副作用発現症例率は高齢者で10.91%（317/2,906例）、

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

非高齢者（65歳未満）で11.69%（114/975例）であり、高齢者と非高齢者において副作用発現症例率、副作用の種類に差は認められなかった。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 (セファゾリンナトリウム、セフォチアム塩酸塩、ピペラシリンナトリウム等) [8.3.4 参照]	腎機能障害が増悪するおそれがあるので、併用する場合には頻回に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。	機序は不明であるが、本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎排泄型の抗生物質との併用により、腎臓への負担が増強する可能性が考えられる。

#### <解説>

ラジカット静注剤の添付文書どおりの記載である。新たな知見はなく、安全性が確立されていないことから、ラジカット静注剤と同様に設定した。

ラジカット静注剤と抗生物質（特にセフェム系抗生物質）との併用例において急性腎不全等の重篤な腎機能障害発現例が多く報告されている。併用する場合には、頻回に腎機能検査を実施すること。乏尿や腎機能低下所見等が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 急性腎障害（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明）

腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。  
[8.3.1、9.1.1-9.1.3、9.2.2 参照]

##### 11.1.2 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3.1 参照]

##### 11.1.3 血小板減少（頻度不明）、顆粒球減少（頻度不明）

[8.3.1 参照]

11.1.4 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3.1 参照]

11.1.5 急性肺障害（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常を伴う急性肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3.1 参照]

11.1.7 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 これまでにラジカット静注剤投与との関連性が否定できない重篤な「急性腎障害」、「ネフローゼ症候群」を来したとする症例が報告されている。

本剤投与との関連性が疑われる急性腎障害が発現した場合は、的確に対応することが致命的な経過をたどることを回避するために必要と考えられることから、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。

11.1.2 これまでにラジカット静注剤投与との関連性が否定できない重篤な「劇症肝炎」、「肝機能障害」、「黄疸」が報告されている。

11.1.3 これまでにラジカット静注剤投与との関連性が否定できない重篤な「血小板減少」、「顆粒球減少」が報告されている。

11.1.4 これまでにラジカット静注剤投与との関連性が否定できない重篤な「播種性血管内凝固症候群（DIC）」が報告されている。

11.1.5 これまでにラジカット静注剤投与との関連性が否定できない重篤な「急性肺障害」が報告されている。

11.1.6 これまでにラジカット静注剤投与との関連性が否定できない重篤な「横紋筋融解症」が報告されている。

11.1.7 これまでにラジカット静注剤投与との関連性が否定できない重篤な「ショック」、「アナフィラキシー」が報告されている。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、腫脹、紅斑（多形滲出性紅斑等）、発赤、膨疹、そう痒感
血液		赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	総ビリルビン値上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ビリルビン尿、ウロビリノーゲン陽性

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	0.1～5%未満	頻度不明
腎臓		BUN 上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿、多尿、クレアチニン上昇
消化器	下痢	嘔気、嘔吐
全身症状	倦怠感	
その他		発熱、熱感、頭痛、血圧上昇、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK 上昇、CK 低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム低下、尿中ブドウ糖陽性

注) 頻度不明の副作用は、注射剤での副作用報告に基づく。

<解説>

国内臨床試験結果及び市販後の報告に基づき記載した。

### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

エダラボンの国際多施設共同第Ⅲ相試験（MT-1186-A01 試験）の日本人の副作用発現割合（ALS の通常の進行を除く、臨床検査値異常変動を含む）一覧 ー長期安全性評価集団ー

対象症例数	65（日本人）
副作用の発現症例数（%）	3（4.6）
副作用の種類*	発現例数（%）
胃腸障害	
下痢	1（1.5）
肝胆道系障害	
肝機能異常	1（1.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	1（1.5）

※副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.23.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。



**14.1.1 服用時**

- ・ 付属の経口投与用シリンジを用いて量り取ること。
- ・ 使用前にボトルを振とうし、ボトルの底に固着物の付着がないことを確認してから薬剤を抜き取ること。ボトルの底に固着物の付着が認められた場合、薬液が完全に混ざるまで振とうを繰り返すこと。
- ・ 経口投与時は付属の経口投与用シリンジから直接投与し、他の容器に移し替えて投与しないこと。
- ・ 経口投与が困難な場合、経鼻胃管又は胃瘻チューブを用いて経管投与することもできる。投与後は、30mL 以上の水を流してチューブに付着している薬剤残液を投与すること。

**14.1.2 保存時**

- ・ ボトル開封前は冷蔵（2～8℃）で保存し、開封後は密栓して室温で保存すること。
- ・ ボトル開封後 15 日以内に使用すること。

## &lt;解説&gt;

**14.1.1 服用時**

本剤は、1 日投与量を正確に抜き取る必要があるため、付属の経口投与用シリンジで液量を確認することとした。また、長期間の保管により固着物がボトルの底に付着した場合、ボトル中の懸濁剤の分散が不均一となり、必要な量を投与できない、又は過量投与になる場合があるため、使用前にボトルを振とうすることを注意喚起するために設定した。

また、必要量投与するために、付属の経口投与用シリンジから直接投与し、本剤以外の容器に移し替えない旨の注意喚起は、経口投与時の注意喚起であることを明確にするために設定した。

本剤を経鼻胃管又は胃瘻チューブを用いて投与することも可能であるが、懸濁剤であるので、水でチューブ内部の薬剤残液を投与することにより必要量を正確に投与できるため、設定した。

**14.1.2 保存時**

保存安定性試験実施結果に基づき設定した。また、冷蔵の温度を明記した。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

**12. その他の注意****(1) 臨床使用に基づく情報：**

設定されていない

**(2) 非臨床試験に基づく情報：****15.2 非臨床試験に基づく情報**

24 時間持続静注によるイヌ 28 日間投与毒性試験において、60mg/kg/日以上の用量で、イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験において、100mg/kg/日以上の用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄（背索）の神経線維変性が観察されたとの報告がある。

#### Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

<解説>

ラジカット静注剤添付文書の記載に加え、本剤申請のために新たに実施したイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験<sup>29)</sup>でも同様の所見が認められた事実に基づき記載した。（「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験<sup>30)</sup>：

マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ネコ及びイヌの摘出組織又は *in vivo* において、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎／泌尿器系、自律神経系、消化器系、体性神経系及び血液系に対するエダラボンの影響を検討した。また、HEK293 細胞に安定的に発現させた hERG に対するエダラボンの影響の有無も検討した。

マウス及びラットにエダラボンを 100mg/kg までの用量で単回急速静脈内投与して中枢神経系への影響を検討したところ、一般症状の変化が認められたが、いずれも一過性かつ可逆的であった。オープンフィールド試験及び回転籠試験で自発運動量の減少が認められた。エダラボンは酢酸ライジングを抑制したが、Haffner 試験及びテールフリック試験のいずれにおいてもエダラボンの影響は認められなかった。モルヒネはこれらの疼痛モデルに効果を示すことから、エダラボンの鎮痛作用はモルヒネとは大きく異なると考えられた。マウス及びラットで一過性かつ可逆的な体温低下が認められた。検討したその他の中枢神経系パラメータにおいても、エダラボンの影響は認められなかった。

イヌを用いて実施した一連の試験において、30mg/kg 以上の用量で平均血圧の一過性の低下並びに心拍数、大腿動脈血流量、総頸動脈血流量及び心拍出量の一過性の増加が認められた。更に、100mg/kg の用量では、上記の変化に加えて冠動脈血流量の増加が認められた。左心室内圧最大変化率には一過性に減少後増加する二相性の変化が認められた。エダラボンは心電図及び呼吸数に影響を及ぼさなかった。また、hERG を安定的に発現させた HEK293 細胞において、エダラボンは  $10^{-4}$ mol/L において hERG 電流を阻害しなかった。エダラボンは有意ではないものの用量依存的に尿量を増加させ、100mg/kg の用量では尿量の増加を反映して尿中電解質排泄が増加した。イヌの血行動態試験で大腿動脈血流量が増加したことから、尿量の増加は、大腿動脈血流量の増加による末梢への血流量の増加及びそれに伴う糸球体ろ過量の増加に起因すると考えられた。

エダラボンを 30mg/kg の用量で単回急速静脈内投与したとき、*in situ* での胃腸管運動に対して、収縮力のごく軽度の減弱が認められた。100mg/kg の用量では、運動が一過性に抑制された後、亢進した。腸管輸送能の検討試験では、エダラボンは 30mg/kg 以上の用量で腸管内輸送を抑制し、この抑制作用は *in situ* で認められた胃腸管運動に対する作用が反映されたものと考えられた。エダラボンは、摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムで惹起した収縮にいかなる影響も及ぼさなかった。したがって、胃腸管にエダラボンの直接的な影響は認められなかった。

その他の試験において、エダラボンは 100mg/kg の用量で空腹時血糖値を増加させたが、血液系には影響を及ぼさず、局所麻酔作用も示さなかった。

(3) その他の薬理試験<sup>31)</sup>：1) 受容体、チャネル、トランスポーターに対する結合性 (*in vitro* 試験)

ヒト、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスター組織を用いて、79 の各種受容体、チャネル及びトランスポーターへのエダラボン並びに 2 種の代謝物（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）の結合性を検討した。その結果、それぞれ  $10\mu\text{mol/L}$  にお

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

いて、検討したすべての受容体、チャネル及びトランスポーターへの結合性は認められなかった（下表）。

なお、ヒト臨床投与量である 105mg 経口投与時の非結合型エダラボン  $C_{max}$  は 139ng/mL であり、 $10\mu\text{mol/L}$  (1740ng/mL) はおよそ 13 倍の濃度である。

表 受容体、チャネル、トランスポーターに対する結合性

被験物質	エダラボン	代謝物 (硫酸抱合体)	代謝物 (グルクロン酸抱合体)
評価濃度	$10\mu\text{mol/L}$		
評価項目	Adenosine $A_1$ , $A_{2A}$ , Adrenergic $\alpha_1$ (non-selective), $\alpha_2$ (non-selective), $\beta_1$ , $\beta_2$ Angiotensin $AT_2$ Atrial Natriuretic Factor Bombesin (non-selective) Bradykinin $B_2$ Calcitonin Gene-Related Peptide $CGRP_1$ Cannabinoid $CB_1$ Chemokine $CCR1$ , $CCR2B$ Cholecystokinin $CCK_1$ ( $CCK_A$ ), $CCK_2$ ( $CCK_B$ ) Corticotropin Releasing Factor $CRF_1$ Dopamine $D_1$ , $D_{2L}$ , $D_3$ GABA <sub>A</sub> Chloride Channel TBPS, Flunitrazepam Central, Muscimol Central GABA <sub>B</sub> (non-selective) Glucocorticoid Glutamate AMPA, Kainate, Metabotropic $mGlu_2$ , Metabotropic $mGlu_5$ , NMDA Agonism, NMDA Phencyclidine, Non-selective Glycine Strychnine-Sensitive Histamine $H_1$ , $H_2$ , $H_3$ Interleukin IL-1 Leukotriene, Cysteinyl CysLT <sub>1</sub> Muscarinic $M_1$ , $M_2$ , $M_3$ Neuropeptide Y $Y_2$ Nicotinic Acetylcholine Opiate $\delta$ 1, $\kappa$ , $\mu$ Orexin $OX_1$ Orphanin $ORL_1$ Platelet Activating Factor Purinergic $P2X$ , $P2Y$ Ryanodine $RyR3$ Serotonin 5-HT <sub>1</sub> (non-selective), 5-HT <sub>1A</sub> , 5-HT <sub>2</sub> (non-selective), 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>3</sub> , 5-HT <sub>4</sub> Sigma (non-selective) Somatostatin $sst1$ Tachykinin $NK_1$ , $NK_2$ , $NK_3$ Tumor Necrosis Factor, non-selective Vasoactive Intestinal Peptide $VIP_1$ Vasopressin $V_{1A}$ , $V_2$ Calcium channel (L-Type Dihydropyridine, N-Type) Potassium channel $K_A$ , $K_{ATP}$ Sodium channel site2 Adenosine transporter Choline transporter Dopamine transporter GABA transporter Glycine transporter Norepinephrine transporter Serotonin transporter		

被験物質	エダラボン	代謝物 (硫酸抱合体)	代謝物 (グルクロン酸抱合体)
50%以上の結合を示した項目	なし	なし	なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>32)</sup> :

表 エダラボンの単回投与毒性試験結果【LD<sub>50</sub> 値】

動物種	性	静脈内	皮下	経口
マウス	♂	588	886	1683
	♀	602	691	1900
ラット	♂	631	1140	1915
	♀	800	1101	2193
イヌ <sup>*</sup>	♂	>600		
	♀	600		

(mg/kg) ※イヌは概略致死量

### (2) 反復投与毒性試験 :

エダラボンの反復経口投与による毒性評価を、ラット及びイヌを用いて実施した。これらの試験概要を以下に示す。

#### 1) ラット

##### ① 2週間反復経口投与試験<sup>33)</sup>

エダラボンを 30、100、300 及び 1000mg/kg/日の用量で SD ラットに 2 週間経口投与した。毒性変化は 1000mg/kg/日群のみで認められた。主な毒性変化として、一過性の流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球系パラメータの低値、網状赤血球数の高値とそれに対応する脾臓の造血性変化が認められた。更に、血液凝固時間の延長、総ビリルビン、尿素窒素、総コレステロール及び/又はリン脂質の高値、脾臓のうっ血、脾臓・肝臓における色素沈着並びに前胃のびらんが認められた。無毒性量は、300mg/kg/日であった。

##### ② 26週間反復経口投与試験<sup>34)</sup>

エダラボンを 25、75 及び 250mg/kg/日の用量で SD ラットに 26 週間経口投与した。毒性変化は、250mg/kg/日のみで認められた。主な毒性変化として、一過性の流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球系パラメータの低値、尿沈渣中の潜血及び赤血球、脾臓の造血性変化、顎下腺腺房細胞肥大が認められた。無毒性量は、75mg/kg/日であった。

#### 2) イヌ

##### ① 2週間反復経口投与試験<sup>35)</sup>

エダラボンを 10、30、100 及び 300mg/kg/日の用量でイヌに 2 週間経口投与した。主な毒性変化として、雄の 300mg/kg/日群、雌の 100mg/kg/日以上群で赤血球系パラメータの低値、並びに網状赤血球数の高値とそれに対応する骨髓（大腿骨、胸骨）及び脾臓の造血性変化が認められた。300mg/kg/日群では、総ビリルビンの高値、乳酸脱水素酵素の高値、及び肝臓の類洞細胞における色素沈着が認められた。

## IX. 非臨床試験に関する項目

300mg/kg/日群の雄では、尿中ビリルビンの高値が認められた。無毒性量は、雄が100mg/kg/日、雌が30mg/kg/日であった。

### ② 39週間反復経口投与試験<sup>29)</sup>

エダラボンを10、30、100及び300mg/kg/日の用量でイヌに39週間投与した。ただし、100及び300mg/kg/日群については、毒性発現により、39週間の投与を完遂しなかった。毒性変化は、100mg/kg/日以上群で認められた。主な毒性変化として、歩行異常、起立不能及び/又は膝蓋腱反射の消失が投与開始15日目以降に認められた。症状が認められた個体について投与を中止したところ、5～14週間の休薬期間後にすべての症状が消失した。症状消失後に剖検したところ、脊髄白質における背索の空胞化、並びに坐骨神経における神経線維の空胞化及び萎縮が認められた。更に、精巣に精子低形成が認められた。無毒性量は、30mg/kg/日であった。

### (3) 遺伝毒性試験：

*S. typhimurium* 及び *E. coli* を用いて復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター肺由来の線維芽細胞を用いて染色体異常試験、マウスを用いて小核試験を実施し、エダラボンの変異原性の有無を検討したが、変異原性作用は認められなかった<sup>36)</sup>。

### (4) がん原性試験：

CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いたエダラボンの26週間反復経口投与がん原性試験<sup>37)</sup> 及びラットを用いた104週間反復経口投与がん原性試験<sup>38)</sup> を実施した。CB6F1-Tg rasH2 マウスにおいて、エダラボンは最高用量の350mg/kg/日までの用量でがん原性を示さなかった。ラットにおいて、エダラボンは最高用量の200mg/kg/日(雄)、250mg/kg/日(雌)までの用量でがん原性を示さなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験：

#### 1) 妊娠前・妊娠初期

エダラボンを3、20、200mg/kg/日の用量でWistar系ラットに静脈内投与した。20mg/kg/日以上群で瞬き、流涙、流涎、自発運動量の減少等の症状変化が投与直後に一過性に認められ、体重増加抑制と摂餌量の減少も認められた。生殖機能への影響としては、200mg/kg/日群で性周期の延長、交尾率の低下が認められたが、胚・胎児の発生には影響はなかった<sup>39)</sup>。

#### 2) 器官形成期

エダラボンを3、30、300mg/kg/日の用量でWistar系ラットに、また、3、20、100mg/kg/日の用量でニュージーランドホワイト種ウサギに静脈内投与した。

① Wistar系ラットでは、300mg/kg/日群の2母体が投与直後に死亡したが、死因は明らかでなかった。生存例では、30mg/kg/日以上群で瞬き、首振りと洗顔行動が、300mg/kg/日群で流涙、半眼、よろめき歩行、自発運動量の減少等が投与直後に一過性に認められ、摂餌量の減少と継続した低体重推移も観察された。次世代においては、生存胎児の低体重と出生児の発育分化の遅延が認められたが、催奇形性と胚・胎児致死性は認められなかった<sup>40)</sup>。

② ニュージーランドホワイト種ウサギでは、100mg/kg/日群で流涙、呼吸異常等の症状変化、投与部位の浮腫、変色、炎症又は壊死が認められた。胎児への影響としては、100mg/kg/日群で胚・胎児死亡の増加が認められたが、催奇形性及び子宮内発達遅延作用は認められなかった<sup>41)</sup>。

3) 周産期・授乳期

エダラボンを 3、20、200mg/kg/日の用量で Wistar 系ラットに静脈内投与した。20mg/kg/日以上以上の群で瞬き、首振り及び洗顔行動が一過性に、200mg/kg/日群ではよろめき歩行、流涙、自発運動量の減少、半眼及び腹臥が投与直後に一過性に認められ、体重増加抑制と摂餌量の減少も認められた。出生児では、オープンフィールド検査において 20mg/kg/日以上以上の群の雄で、区画移動数の高値が認められた<sup>42)</sup>。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

1) 依存性

該当資料なし

<参考>

サルを用いた静脈内自己投与試験について、初回申請 (AIS) 時には、本薬に強化効果があることが示唆されたもののその強さは弱いと判断していたが、結果の再解析を行った結果、4.3-32 ABUSE LIABILITY OF EDARAVONE に示したとおり、本薬に強化効果はないと判断した。この結果を米国の本薬注射剤申請時に FDA へ提出し、本薬は承認された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

冷蔵（2～8℃）保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

ボトル開封前は冷蔵（2～8℃）で正立保存すること。

キャップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

ボトル開封後は使用の都度必ず密栓し室温で正立保存すること。

ボトル開封後 15 日以内に使用していない本剤は廃棄すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

患者向け資材（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）：作成中（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 備考」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ラジカット点滴静注バッグ 30mg、ラジカット注 30mg

同効薬：

リルテック錠 50

### 7. 国際誕生年月日

2001 年 4 月 4 日



8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラジカット内用懸濁液 2.1%	2022年12月23日	30400AMX00456000	薬価基準未収載	発売準備中

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年（2022年12月23日～2028年12月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラジカット内用懸濁液 2.1%				

14. 保険給付上の注意

### 1. 引用文献

- 1) 田辺三菱製薬 (株) : エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験 (単回及び反復投与試験) (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.5.5.2.1、CTD2.7.2.2.1)
- 2) 田辺三菱製薬 (株) : エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験 (薬物相互作用試験、用法の予備検討試験) (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.5.5.2.2、CTD2.7.2.2.2)
- 3) Shimizu H, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Oct ; 10 (10) : 1188-1197 (PMID:33955162)
- 4) Shimizu H, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Jan ; 10 (1) : 46-56 (PMID:32543120)
- 5) 田辺三菱製薬 (株) : 検証的試験 2 回目 (社内資料) (2015 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) 田辺三菱製薬 (株) : 長期安全性試験 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.6.12)
- 7) 田辺三菱製薬 (株) : 安全性 : 静注製剤 MCI186-16, 17, 19 試験との比較 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.4)
- 8) 渡辺俊明, 他 : 薬理と治療. 1997; 25 (Suppl.7) : 1691-1698
- 9) Yamamoto Y, et al.: Redox Rep. 1996; 2 (5) : 333-338 (PMID:3141937)
- 10) 渡邊和俊, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1699-1707
- 11) Watanabe T, et al.: Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1988; 33 (1) : 81-87 (PMID:3141937)
- 12) 田辺三菱製薬 (株) : Effects of MCI-186 in superoxidedismutase (SOD) transgenic rats (amyotrophic lateralsclerosis model) (社内資料) (2015 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 13) Shimizu H, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 ; 10 (10) 1174-1187 (PMID:33704925)
- 14) Shimizu H, et al.: Clin Ther. 2022 Dec ; 44 (12) : 1552-1565 (PMID:36376130)
- 15) 田辺三菱製薬 (株) : 筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 16) 高松康雄, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1793-1797
- 17) 小松貞子, 他 : 薬物動態. 1996 ; 11 (5) : 492-498
- 18) 小松貞子, 他 : 薬物動態. 1996 ; 11 (5) : 463-480
- 19) 小松貞子, 他 : 薬物動態. 1996 ; 11 (5) : 481-491
- 20) 小松貞子, 他 : 薬物動態. 1996 ; 11 (5) : 499-504
- 21) 山本美奈子, 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1755-1763
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : エダラボンの抱合代謝に関する UGT 分子種検討 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 23) 田辺三菱製薬 (株) : エダラボンとその代謝物の *in vitro* CYP 誘導評価 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.6)
- 24) 田辺三菱製薬 (株) : トランスポーターに関する *in vitro* 阻害評価 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.9)
- 25) 田辺三菱製薬 (株) : トランスポーターに関する *in vitro* 基質認識性評価 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.10、CTD2.7.2.2.1.11)
- 26) 横田慎一, 他 : 臨床薬理 1997 ; 28 (3) : 693-702
- 27) Nakamaru Y, et al.: Clin Ther. 2020 Sep ; 42 (9) : 1699-1714 (PMID:32868037)
- 28) Nakamaru Y, et al.: Clin Ther. 2020 Aug ; 42 (8) : 1467-1482.e4 (PMID:32800532)

- 29) 田辺三菱製薬 (株) : 39 週間反復経口投与毒性試験 (イヌ) (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.3.2.2)
- 30) 田辺三菱製薬 (株) : 安全性薬理試験 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.2.4)
- 31) 田辺三菱製薬 (株) : 副次的薬理試験 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.2.3)
- 32) 馬場伸之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1517-1530
- 33) 田辺三菱製薬 (株) : 2 週間反復経口投与毒性試験 (ラット) (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.3.1.1)
- 34) 田辺三菱製薬 (株) : 26 週間反復経口投与毒性試験 (ラット) (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.3.1.2)
- 35) 田辺三菱製薬 (株) : 2 週間反復経口投与毒性試験 (イヌ) (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.3.2.1)
- 36) 岩瀬裕美子, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1683-1697
- 37) 田辺三菱製薬 (株) : マウスを用いた 26 週間がん原性試験 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.5.2)
- 38) 田辺三菱製薬 (株) : ラットを用いた 104 週間がん原性試験 (社内資料) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.5.4)
- 39) 岩瀬隆之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1615-1623
- 40) 石田 茂, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1625-1639
- 41) 岩瀬隆之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1641-1647
- 42) 石田 茂, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1649-1661

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

エダラボン内用懸濁液は、米国で発売されている。(2022年8月時点)

国名	販売名	会社名	発売年月	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	RADICAVA ORS	Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc.	2022年6月	内用懸濁液	105mg/5mL	筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療	105mg(5mL)を一晩絶食後の朝に経口または経管経由で服用する。投与後1時間は水以外の飲食を行わない。

なお、本邦での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

#### 4. 効能又は効果

筋萎縮性側索硬化症(ALS)における機能障害の進行抑制

#### 6. 用法及び用量

通常、成人に1回5mL(エダラボンとして105mg)を空腹時に1日1回経口投与する。通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた28日間を1クールとし、これを繰り返す。第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬する。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

#### 9.4 生殖能を有する者

設定されていない

#### 9.5 妊婦

投与しないことが望ましい。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。エダラボンを単回静脈内投与(2mg/kg)したラットの乳汁中移行性実験において、乳汁中への移行が認められている。

## 米国における承認情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書 (2022年6月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><b>Risk Summary</b></p> <p>There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of RADICAVA or RADICAVA ORS in pregnant women. In animal studies, administration of edaravone to pregnant rats and rabbits resulted in adverse developmental effects (increased mortality, decreased growth, delayed sexual development, and altered behavior) at clinically relevant doses. Most of these effects occurred at doses that were also associated with maternal toxicity (see <i>Animal Data</i>).</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively. The background risk for major birth defects and miscarriage in patients with ALS is unknown.</p> <p><b>Data</b></p> <p><b>Animal Data</b></p> <p>In rats, intravenous administration of edaravone (0, 3, 30, or 300 mg/kg/day) throughout the period of organogenesis resulted in reduced fetal weight at all doses. In dams allowed to deliver naturally, offspring weight was reduced at the highest dose tested. Maternal toxicity was also observed at the highest dose tested. There were no adverse effects on reproductive function in the offspring. A no-effect dose for embryofetal developmental toxicity was not identified; the low dose is less than the recommended human dose of 60 mg for RADICAVA on a body surface area (mg/m<sup>2</sup>) basis.</p> <p>In rabbits, intravenous administration of edaravone (0, 3, 20, or 100 mg/kg/day) throughout the period of organogenesis resulted in embryofetal death at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. The higher no-effect dose for embryofetal developmental toxicity is approximately 6 times the recommended human dose (RHD) for on a body surface area (mg/m<sup>2</sup>) basis.</p> <p>The effects on offspring of edaravone (0, 3, 20, or 200 mg/kg/day), administered by intravenous injection to rats from GD 17 throughout lactation, were assessed in two studies. In the first study, offspring mortality was observed at the high dose and increased activity was observed at the mid and high doses. In the second study, there was an increase in stillbirths, offspring mortality, and delayed physical development (vaginal opening) at the highest dose tested. Reproduction function in offspring was not affected in either study. Maternal toxicity was evident in both studies at all but the lowest dose tested. The no-effect dose for developmental toxicity (3 mg/kg/day) is less than the RHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.</p> <p>Reproductive and developmental toxicology studies of edaravone using the oral route have not been conducted</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><b>Risk Summary</b></p> <p>There are no data on the presence of edaravone in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Edaravone and its metabolites are excreted in the milk of lactating rats. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for RADICAVA and RADICAVA ORS and any potential adverse effects on the breastfed infant from RADICAVA and RADICAVA ORS or from the underlying maternal condition.</p>

## (2) 小児への投与に関する情報

本邦における「小児等」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## X II. 参考資料

---

### 米国における承認情報

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書 (2022年6月)	<b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b> <b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness of RADICAVA or RADICAVA ORS in pediatric patients have not been established

---

**XⅢ. 備考**

---

**1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報****(1) 粉碎：**

該当しない

**(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：**

該当しない

**2. その他の関連資料**

RMP のリスク最小化活動のための資材

患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）：作成中

田辺三菱製薬株式会社 製品情報ホームページ：<https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/ret/>

