

# 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

日本薬局方 エダラボン注射液

## ラジカット<sup>®</sup>注30mg

### RADICUT<sup>®</sup> injection

フリーラジカルスカベンジャー

日本薬局方 エダラボン注射液

## ラジカット<sup>®</sup>点滴静注バッグ30mg

### RADICUT<sup>®</sup> BAG for I.V. Infusion

剤形	注射剤			
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	ラジカット注 30mg：1管（20mL）中日局 エダラボン 30mg 含有 ラジカット点滴静注バッグ 30mg：1袋（100mL）中日局 エダラボン 30mg 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	販売名	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	ラジカット注 30mg	2001年4月4日	2001年6月1日	2001年6月1日
	ラジカット点滴静注 バッグ 30mg	2010年1月15日	2010年4月23日	2010年5月19日
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="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>			

本IFは2022年3月改訂（ラジカット注 30mg、ラジカット点滴静注バッグ 30mg）の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

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、「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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	32
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	32
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	7	VII. 薬物動態に関する項目	34
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	34
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	35
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	36
II. 名称に関する項目	10	4. 吸収	36
1. 販売名	10	5. 分布	36
2. 一般名	10	6. 代謝	37
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	11	10. 特定の背景を有する患者	39
		11. その他	41
III. 有効成分に関する項目	12		
1. 物理化学的性質	12	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	13	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	13	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	14	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42
1. 剤形	14	5. 重要な基本的注意とその理由	42
2. 製剤の組成	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	14	7. 相互作用	46
4. 力価	15	8. 副作用	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	15	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	15	10. 過量投与	54
7. 調製法及び溶解後の安定性	17	11. 適用上の注意	54
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	18	12. その他の注意	55
9. 溶出性	18		
10. 容器・包装	18	IX. 非臨床試験に関する項目	56
11. 別途提供される資材類	18	1. 薬理試験	56
12. その他	19	2. 毒性試験	57
V. 治療に関する項目	20	X. 管理的事項に関する項目	60
1. 効能又は効果	20	1. 規制区分	60
2. 効能又は効果に関連する注意	20	2. 有効期間	60
3. 用法及び用量	20		
4. 用法及び用量に関連する注意	22		
5. 臨床成績	22		

3. 包装状態での貯法	60
4. 取扱い上の注意	60
5. 患者向け資材	60
6. 同一成分・同効薬	60
7. 国際誕生年月日	60
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	61
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	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	61
11. 再審査期間	61
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	61
14. 保険給付上の注意	61
<b>X I . 文献</b>	62
1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	63
<b>X II . 参考資料</b>	64
1. 主な外国での発売状況	64
2. 海外における臨床支援情報	65
<b>X III . 備考</b>	66
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	66
2. その他の関連資料	66

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1984年より、三菱油化薬品（株）（現：田辺三菱製薬（株））は、フェノール系化合物が強いフリーラジカル消去作用を有することに着目し、各種スクリーニングを経てエダラボンを見出した。

次いで *in vitro* においてフリーラジカル消去作用、脂質過酸化抑制作用及び血管内皮細胞傷害抑制作用を、また、ラット虚血性脳血管障害モデルにおいて、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遅発性神経細胞死に対する抑制作用を確認した。これら基礎検討を経た後、脳梗塞（脳血栓症、脳塞栓症）急性期に対する有効性及び安全性の検証を目的とする一連の臨床試験を、以下のスケジュールにより実施した\*。

- ・ 第Ⅰ相試験：1987年12月～1988年11月
- ・ 前期第Ⅱ相試験：1988年12月～1991年8月  
[全国 21 施設]
- ・ 後期第Ⅱ相試験（二重盲検用量検討試験）：1991年10月～1993年9月  
[全国 93 施設]
- ・ 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験：1993年12月～1996年3月  
[全国 108 施設]
- ・ 臨床薬理試験：後期第Ⅱ相、第Ⅲ相試験と並行して実施
  - (1) MRS による特異的神経細胞マーカーに対する作用の検討
  - (2) SPECT による局所脳血流量に対する作用の検討
  - (3) 健康成人及び健康高齢者における反復投与試験

※開発時の臨床試験は主として発症後 72 時間以内の脳梗塞急性期を対象に実施された。この全症例を対象にした解析において有効性が認められたが、層別解析の結果、発症後 24 時間以内に投与を開始した症例において効果がより顕著であったため、承認された用法・用量においては「発症後 24 時間以内に投与を開始」と設定された。

これらの結果より、2001年4月に「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」を効能・効果として承認を取得し、2001年6月より「ラジカット注 30mg」として販売を開始した。

「ラジカット注 30mg」はアンプル製剤であり、使用時には適量の生理食塩液等で用時希釈する必要がある。このことから、日本神経救急学会等の医療現場より、脳梗塞を発症した場合には可能な限り早く治療を開始することが機能予後改善には重要であることや、脳梗塞は救急疾患であり限られた時間内に SCU (Stroke Care Unit) などの特別な治療室で看護師や薬剤師などを含めたチーム医療が必須であることなどを踏まえて、速やかな投与開始を目的とした、より利便性の高いバッグ製剤の開発について要望がなされた。こうした医療現場からのニーズに応えるべく、あらかじめ「ラジカット注 30mg」1管（アンプル 20mL）を生理食塩液で希釈し、輸液バッグに充てんした製剤として「ラジカット点滴静注バッグ 30mg」の開発を行い、2010年1月に承認を取得し、2010年5月より販売を開始した。

なお、「ラジカット注 30mg」の発売後、3,961例の使用成績調査、134例の特定使用成績調査（小児に対する調査）及び製造販売後臨床試験（既存治療薬オザグレルナトリウムとの比較試験）を実施し、2009年7月に再審査申請を行った結果、2011年3月に薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

本剤は、ヒドロキシルラジカル（ $\cdot\text{OH}$ ）等のフリーラジカルを消去し、過酸化脂質の発生を抑え、神経細胞を保護する作用を有するため、筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS）で上昇する



フリーラジカルの発生を抑制して、運動ニューロンを酸化ストレスから保護し、筋萎縮や筋力低下等の ALS の病勢進展を遅らせる効果が期待されたことから、ALS に対する有効性及び安全性の検証を目的とした臨床試験を実施した。

・ 第Ⅱ相試験：2001年11月～2002年11月 [1施設]

・ 第Ⅲ相試験：2006年5月～2014年9月

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験1回目）[全国29施設]

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験2回目）[全国31施設]

・ ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 [全国5施設]

以上の臨床試験の結果から、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」を効能・効果として承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 本邦開発、世界初の脳保護剤（フリーラジカルスカベンジャー<sup>※1</sup>）である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

(2) 脳梗塞急性期<sup>※2</sup>に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害を改善する<sup>※3</sup>。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(3) 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）

(4) フリーラジカル消去作用（*in vitro*及びラット）により、細胞膜脂質の過酸化を抑制する（*in vitro*）。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

(5) 虚血性脳血管障害モデルにおいて、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遅発性神経細胞死を抑制する（ラット）。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

(6) 本剤投与により重篤な腎障害が報告されている。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(7) 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報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

※1.フリーラジカル消去剤

※2.本剤の承認された用法・用量の抜粋：「発症後24時間以内に投与を開始」

※3.脳血栓症と脳塞栓症のいずれにも有効性が認められている。

## 3. 製品の製剤学的特性

## 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料、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料	有	・ 医療従事者向け資料 筋萎縮性側索硬化症（ALS）在宅診療の手引き 筋萎縮性側索硬化症（ALS）適正使用ガイド （「XIII. 備考」の項参照）

## I. 概要に関する項目

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・ 患者向け資料 ラジカットによる筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治療を受けられる患者さんとご家族の方へ (「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	—

### 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)	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
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		
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
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）
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）

↓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
追加のリスク最小化活動
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）
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）
在宅投与に関する安全性対策

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：

ラジカット注 30mg  
ラジカット点滴静注バッグ 30mg

(2) 洋名：

RADICUT injection 30mg  
RADICUT BAG for I.V. Infusion 30mg

(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。

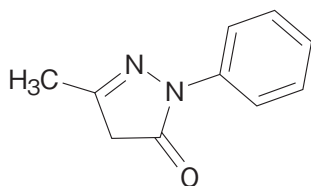
(2) 洋名（命名法）：

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<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O

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

治験番号：MCI-186 (MY-7906)

別名：meferaven

### 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

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	1,000lx	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

有効成分の確認試験法

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）

有効成分の定量法

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：

ラジカット注 30mg：注射剤（水溶液）

ラジカット点滴静注バッグ 30mg：注射剤（水溶液）

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	ラジカット注 30mg	ラジカット点滴静注バッグ 30mg
性状・剤形	無色澄明・水性注射剤	無色澄明の水溶液
pH	3.0～4.5	3.5～5.0
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）	

(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：

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

ラジカット注 30mg：窒素

ラジカット点滴静注バッグ 30mg：窒素

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名		ラジカット注 30mg	ラジカット点滴静注バッグ 30mg
有効成分		日局 エダラボン 30mg (1 管 (20mL) 中)	日局 エダラボン 30mg (1 袋 (100mL) 中)
添加物	亜硫酸水素ナトリウム L-システイン塩酸塩水和物	20mg 10mg	20mg 10mg

(2) 電解質等の濃度：

該当資料なし

(3) 熱量：

該当資料なし

### 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

原薬製造時の副生成物としては、化合物 (a) が考えられる。また、原薬には検出されないが、製剤を長期保存中に混入する可能性のある分解物としては、分解物 P1、P2 及び P3 が考えられる。[化合物 (a)、分解物 P1、P2 及び P3 については、「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照のこと。]

※分解物の安全性について

分解物 P1、P2 及び P3 の生成量は、アンプル製剤及びバッグ製剤とも使用期限内の実測値において、いずれも ICH/Q3b の安全性確認が必要な閾値 (0.33%) を超えなかった。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

## ◆ラジカット注 30mg

## (1) 長期保存試験

ラジカット注 30mg の長期保存試験結果は次の表のとおりであり、無色ガラスアンプルで通常の条件下で保存した場合には、3 年間安定であることが確認された。

保存条件：25℃

包装形態：ガラスアンプル（無色）

測定項目		保存期間							
		試験開始時	6 ヶ月	1 年	1 年 6 ヶ月	2 年	2 年 6 ヶ月	3 年	
性状 (外観)		無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
確認試験	紫外吸収スペクトル	適合	適合			適合		適合	
pH		3.8~4.2	3.7~4.0	3.7~4.0	3.6~4.0	3.5~3.9	3.7~4.0	3.7~3.9	
純度試験 <類縁物質>	液体クロマトグラフィー (1)(%)	分解物 ピーク 0.02~0.04 (注 1)	0.01~0.03 (注 1)	0.01~0.03 (注 1)	0.02~0.03 (注 1)	0.02~0.03 (注 1)	0.01~0.06 (注 1)	0.06~0.07 (注 1)	
	液体クロマトグラフィー (2)(%)	分解物 P1	0.04~0.06	0.17~0.22	0.21~0.25	0.24~0.29	0.14~0.18	0.21~0.24	0.25~0.28
		分解物 P2	0.01	0.01	0.00~0.01	0.01~0.02	0.00~0.01	0.02~0.04	0.03~0.07
	その他のピーク	0.02~0.03 (注 1)	0.01~0.02 (注 1)	0.01~0.03 (注 1)	0.02 (注 1)	0.02~0.03 (注 1)	0.05~0.07 (注 1)	0.05~0.08 (注 1)	
薄層クロマトグラフィー		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性異物検査		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量(%)		99.7~101.1	99.1~99.6	99.8~101.1	99.3~100.4	99.9~100.9	99.5~99.8	100.5~101.2	

注 1：各ロットの最大のピークについて記載した。

#### IV. 製剤に関する項目

##### (2) 加速試験、苛酷試験

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH		無色ガラス アンプル	6 ヶ月	化合物 a、分解物 P1、分解物 P2 の生成（それぞれ 0.23%、0.27%、0.05%）が認められた。他の試験項目は規格の範囲内であった。
苛酷試験	温度	50℃	無色ガラス アンプル	3 ヶ月	分解物 P1、分解物 P2 の生成（それぞれ 0.43%、0.09%）が認められた。
	光	25℃、 白色蛍光灯 (2,000lx)	無色ガラス アンプル	4 週	規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、不溶性異物検査、含量

##### ◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

##### (1) 長期保存試験

ラジカット点滴静注バッグ 30mg の長期保存試験結果は、次の表のとおりであり、3 年間安定であることが確認された。

保存条件：25℃、40%RH<sup>注)</sup>

注) 本剤は半透過性容器入りであるため、低湿度条件での安定性試験を実施

包装形態：ポリプロピレン製水性注射剤容器、ゴム栓+ポリビニルアルコール系包材  
(脱酸素剤及び酸素検知剤共存)

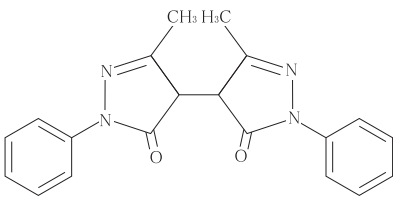
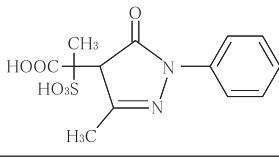
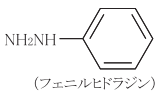
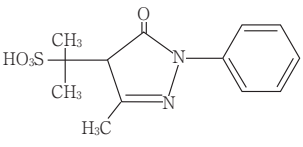
測定項目		保存期間								
		試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	1 年	1 年 6 ヶ月	2 年	3 年	
性状 (外観)		無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
確認試験	紫外吸収スペクトル	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
浸透圧比		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
pH		4.0	4.0~4.1	4.1~4.2	4.1	4.1~4.2	4.2	4.3	4.4	
純度試験 <類縁 物質>	液体クロ マトグラ フィー (1)(%)	その他の ピーク	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	
	液体クロ マトグラ フィー (2)(%)	分解物 P1	0.02~0.04	0.11~0.14	0.14~0.17	0.15~0.18	0.16~0.19	0.16~0.20	0.17~0.21	0.17~0.22
		分解物 P2	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02~ 0.02	0.02	0.03
		分解物 P3	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02~ 0.02	0.02~0.03	0.03~0.04	0.06
		その他の ピーク	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0.03	0.05
合計		0.02~0.04	0.11~0.14	0.14~0.17	0.15~0.18	0.16~0.21	0.20~0.27	0.25~0.29	0.31~0.36	
エンドトキシン試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
採取容量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性異物検査		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性微粒子試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
無菌試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量 (%)		99.9~ 100.4	97.9~ 99.7	99.4~ 100.0	99.0~ 99.8	99.6~ 100.2	99.3~ 100.1	101.0~ 101.9	101.1~ 101.9	

## (2) 加速試験、苛酷試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験*1	40°C、20%RH <sup>注)</sup>	ポリプロピレン製水性注射剤容器、ゴム栓 +ポリビニルアルコール系包材(脱酸素剤及び酸素検知剤共存)	6 ヶ月	分解物 P1、分解物 P2、分解物 P3 の生成(それぞれ 0.23%、0.03%、0.03%) が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。
苛酷試験*2	光 25°C、 D65 ランプ (2,000lx)	ポリプロピレン製水性注射剤容器、ゴム栓	120 万 lx・h	分解物 P1、分解物 P3 の生成(それぞれ 0.10%、0.02%) が認められた。

\*1.試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量

\*2.試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、含量  
注) 本剤は半透過性容器入りであるため、低湿度条件下での安定性試験を実施

構造式
化合物 a 
分解物 P1 
分解物 P2 
分解物 P3 

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

## 注射剤の調製法

## ◆ラジカット注 30mg

本剤は原則として生理食塩液で希釈すること。〔各種糖を含む輸液と混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。〕

## ◆ラジカット注 30mg、◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

(1) 高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。〔混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。〕

#### IV. 製剤に関する項目

(2) 抗痙攣薬の注射液（ジアゼパム、フェニトインナトリウム等）と混合しないこと。〔白濁することがある。〕

(3) カンレノ酸カリウムと混合しないこと。〔白濁することがある。〕

#### 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）

##### (1) pH 変動試験

試験方法は幸保の方法<sup>a)</sup>に従った。

##### ◆ラジカット注 30mg

酸性側及びアルカリ性側とも外観変化は認めない。

規格 pH	試料 pH	添加液 (10mL)	最終 pH	移動指数	変化所見 (外観)
3.0~4.5	3.94	0.1mol/L HCl	1.48	2.46	なし
	4.00	0.1mol/L NaOH	12.36	8.36	なし

##### (2) 他剤との配合変化

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項を参照すること。

#### 9. 溶出性

該当しない

#### 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：

該当資料なし

##### (2) 包装：

ラジカット注 30mg : 20mL×10 管

ラジカット点滴静注バッグ 30mg : 100mL×10 袋（脱酸素剤入り）

##### (3) 予備容量：

該当しない

##### (4) 容器の材質：

ラジカット注 30mg : 無色ガラス製アンプル+紙箱

ラジカット点滴静注バッグ 30mg : ポリプロピレン製水性注射剤容器、ゴム栓+脱酸素剤、酸素検知剤+ポリビニルアルコール系包材+紙箱

#### 11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

ポリプロピレン製水性注射剤容器の容量は次のとおりである。

製品の液量（表示量）：100mL 空間容量：約 20mL

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
- 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

### 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

##### 〈筋萎縮性側索硬化症（ALS）〉

- 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。  
[17.1.3-17.1.5 参照]
- 5.2 ALS 重症度分類 4 度以上の患者及び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本剤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>

薬効評価上、限定した ALS 患者を対象に臨床試験を実施したため、臨床試験の対象患者等を熟知し、十分に理解された上で患者への適用が考慮されるように設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説：

##### ◆ラジカット注 30mg

##### 〈脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善〉

通常、成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。

発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

##### 〈筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制〉

通常、成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。

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。

##### ◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

##### 〈脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善〉

通常、成人に 1 回 1 袋（エダラボンとして 30mg）を、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。

発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

##### 〈筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制〉

通常、成人に 1 回 2 袋（エダラボンとして 60mg）を、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。



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。

<解説>

臨床試験は 14 日間投与で実施され効果が確認されていることから、投与期間は原則として 14 日間である。しかし、少数例ではあるが、投与期間 14 日未滿で投与を終了した症例があり、これらの中にも改善例が認められたことから、設定した。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

### <脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善>

脳梗塞急性期患者を対象に、本剤 20mg 又は 30mg を 1 日朝夕 2 回、14 日間投与することにより、前期第Ⅱ相試験において本剤の有効性及び安全性が示唆され、10mg 群、30mg 群及び 45mg 群の 3 群比較による 1 日 2 回、14 日間投与の後期第Ⅱ相試験（二重盲検群間比較試験）において、本剤の脳梗塞急性期に対する適正用量は 30mg であると判断された。その後に実施された臨床第Ⅲ相試験（プラセボ対照比較試験）において、本剤 30mg 1 日 2 回投与の安全性、有用性が認められた。

また、開発時の臨床試験は主として発症後 72 時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施された。この全症例を対象にした解析において有効性が認められたが、層別解析の結果、発症後 24 時間以内に投与を開始した症例において効果がより顕著であった。

以上の検討結果から、「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」に対し、本剤の用法及び用量を以下の通り設定した。

通常、成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。

発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

### <筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制>

ALS 患者を対象に、本剤 60mg を 1 日 1 回 60 分かけて第 1 クールは 14 日間、第 2 クール以降は 10 日間投与することにより、MCI186-12 試験で本剤 60mg 群の有効性が示唆され、その後に実施した MCI186-19 試験で本剤 60mg 群の有効性が検証された。また、安全性については、MCI186-19 試験では肝機能障害及び腎機能障害を含む有害事象はプラセボと同程度の発現率であり、ALS 患者における安全性統合解析でも、脳梗塞急性期におけるリスクを上回ることはないと考えられたことから、エダラボン 60mg を 1 日 1 回 60 分かけて、第 1 クールは 14 日間、第 2 クール以降は 10 日間投与する用法用量で安全に投与できるものと考えた。

以上の検討結果から、「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」に対し、本剤の用法及び用量を以下の通り設定した。

通常、成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。

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。

（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

【脳梗塞急性期】：

評価資料

		試験の種類	対象	症例数	用法・用量（/日）	投与期間	引用文献番号
第 I 相試験	単回投与	単盲検試験	健康成人男子	各ステップ 7 例 (うち 2 例プラセボ)	I : 0.2mg/kg II : 0.5mg/kg III : 1.0mg/kg IV : 1.5mg/kg VI : 2.0mg/kg	1 日	9
	反復投与			7 例 (うち 2 例プラセボ)	V : 1.0mg/kg	7 日	9
前期第 II 相試験	第 1 段階	オープン試験	脳梗塞急性期	L : 25 例 M : 26 例	L 群 : 20mg×2 回 M 群 : 30mg×2 回	14 日	1
	第 2 段階			H : 34 例	H 群 : 60mg×2 回	14 日	1
後期第 II 相試験		二重盲検群間比較試験	脳梗塞急性期	356 例 L : 123 例 M : 116 例 H : 117 例	L 群 : 10mg×2 回 M 群 : 30mg×2 回 H 群 : 45mg×2 回	14 日	2
第 III 相比較対照試験				252 例 M : 125 例 P : 127 例	M 群 : 30mg×2 回 P 群 : プラセボ	14 日	3、12
臨床薬理試験	MRI 及び MRS	オープン試験	脳梗塞急性期	8 例	30mg×2 回	14 日	—
	SPECT			10 例	30mg×2 回	14 日	—
	高齢者での薬物動態	単盲検試験	健康成人男子 健康高齢者	各 7 例 (うち 2 例プラセボ)	0.5mg/kg×2 回	2 日	15

【筋萎縮性側索硬化症 (ALS)】

評価資料

	デザイン対照の種類 (試験番号)	試験の目的	登録時/完了時の 群別被験者数	試験期間	診断 選択基準	主たる エンドポイント	引用文献番号
探索的試験	オープンラベル 非対照試験 (MCI186-12)	有効性 安全性	30mg 群 : 5/4 60mg 群 : 15/12	6 クール	ALS 患者	ALSFRS-R スコア	10
探索的試験	多施設共同・ プラセボ対照・ 二重盲検並行群 間比較法 (MCI186-18)	有効性 安全性	P 群 : 12/12 M 群 : 13/9	6 クール	Definite/Probable/ Probable-laboratory- supported 重症度 : 3 度 %FVC : 60%以上 発症 3 年以内	ALSFRS-R スコア	11

	デザイン対照の種類 (試験番号)	試験の目的	登録時/完了時の 群別被験者数	試験期間	診断 選択基準	主たる エンドポイント	引用文 献番号
検証的 試験	多施設共同・ プラセボ対照・ 二重盲検並行群 間比較法 (MCI186-16)	有効性 安全性	P 群：104/90 M 群：102/92	6 クール	Definite/Probable/ Probable-laboratory- supported 重症度：1 度又は 2 度 %FVC：70%以上 発症 3 年以内	ALSFRS-R スコア	6、7
検証的 試験	多施設共同・ プラセボ対照・ 二重盲検並行群 間比較法 (MCI186-19)	有効性 安全性	P 群：68/60 M 群：69/67 P-M 群：58/40 M-M 群：65/53	二重盲検期： 6 クール 実薬期：6 クール	Definite/Probable 重症度：1 度又は 2 度 %FVC：80%以上 発症 2 年以内	ALSFRS-R スコア	8
長期投 与試験	多施設共同・ プラセボ対照・ 二重盲検並行群 間比較法 (MCI186-17)	効果の持続 繰り返し投与 時の有効性 安全性	MP 群：45/37 MM 群：48/34 PM 群：88/72	9 クール	MCI186-16 試験にお いて治験薬の投与が完 了した被験者	ALSFRS-R スコア	14

P 群：プラセボ群、M 群：MCI-186 群、P-M 群：MCI186-19 試験二重盲検期 プラセボ群 実薬期 MCI-186 群、M-M 群：MCI186-19 試験二重盲検期 MCI-186 群 実薬期 MCI-186 群、MP 群：検証 MCI-186 群 継続プラセボ群、MM 群：検証 MCI-186 群 継続 MCI-186 群、PM 群：検証 プラセボ群 継続 MCI-186 群 {検証：検証的試験 (MCI186-16 試験)、継続：継続試験 (MCI186-17 試験)}。

(2) 臨床薬理試験：

1) 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験

【脳梗塞急性期】

◆ラジカット注 30mg の臨床成績

① 健康成人男子を対象（各ステップ 7 例、うち 2 例プラセボ）にエダラボンの単回投与試験及び反復投与試験を次の要領で実施した<sup>1)</sup>。

- ステップ I：投与方法 0.2mg/kg/200mL/40 分の単回点滴静注
- ステップ II：投与方法 0.5mg/kg/200mL/40 分の単回点滴静注
- ステップ III：投与方法 1.0mg/kg/200mL/40 分の単回点滴静注
- ステップ IV：投与方法 1.5mg/kg/200mL/40 分の単回点滴静注
- ステップ V：投与方法 1.0mg/kg/200mL/40 分/日で 7 日間反復投与
- ステップ VI：投与方法 2.0mg/kg/200mL/3 時間で単回点滴静注

観察及び測定項目

- 一般症状：他覚所見（打診、聴診、視診）、自覚症状
- 理学的検査：血圧（臥位、立位）、心拍数、呼吸数、体温、体重、心電図、眼底所見、脳波
- 臨床検査：
  - 血液学的検査：赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分類、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、血沈
  - 血液生化学検査：AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、Al-P、 $\gamma$ -GTP、コリンエステラーゼ、総コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、蛋白分画、血糖、アミラーゼ、総胆汁酸、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca
  - 血清過酸化脂質
  - 尿検査：色調、混濁、比重、pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、潜血

## V. 治療に関する項目

糞便検査：潜血

<結果>

0.2mg/kg 投与試験において、総ビリルビンの軽度上昇が、0.5mg/kg 投与試験において、血小板数の軽度低下が各 1 例認められたが、事後検査で正常範囲に回復し、他の項目で臨床上問題となる変動は認められなかった。

### 【筋萎縮性側索硬化症（ALS）】

詳細は、「V. 5. (2) 臨床薬理試験【脳梗塞急性期】」の項参照。

### 2) 健康成人を対象とした QT/QTc 試験<sup>2)</sup>

健康成人男性（27 例）を対象として、エダラボン 60mg 及び 300mg を 60 分かけて単回静脈内投与した時の QT 間隔に及ぼす影響を検討した。Fridericia 法で補正した QT 間隔の投与前からの変化量 ( $\Delta QTcF$ ) と、同一時点でのエダラボン未変化体の血漿中濃度との回帰モデル解析を行った。濃度- $\Delta QTcF$  の回帰モデル解析から、 $\Delta\Delta QTcF$ （プラセボ投与後の値で補正した  $\Delta QTcF$ ）に相当する推定平均値を得た。その結果、いずれのエダラボン用量でも、幾何平均  $C_{max}$  での  $\Delta\Delta QTcF$  の 90%信頼区間 (CI) 上限は 10msec 未満であった。また、両投与群のすべての時点において  $\Delta\Delta QTcF$  の 90% CI の上限は 10msec 未満であった。以上のことから、エダラボンが QTc 間隔を延長させるリスクは認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、脳梗塞急性期に対してはエダラボン 30mg を 30 分かけて 1 日 2 回の点滴静注、ALS に対しては 60mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注である。

### (3) 用量反応探索試験：

#### 【脳梗塞急性期】

#### ◆ラジカット注 30mg の臨床成績

前期第 II 相試験として、脳梗塞急性期患者を対象にエダラボン 20mg 又は 30mg を 1 日朝夕 2 回、14 日間投与する第 1 段階の試験を封筒法により実施した。解析対象 50 例の投与開始 14 日後の全般改善度の改善率（「改善以上」の率）は 20mg 群が 52%、30mg 群が 64%であった。副作用は 20mg 群 25 例中 1 例に認められ、30mg 群には認められなかった。続いて有効投与量の上限を探る目的で、60mg を 1 日 2 回 14 日間投与する第 2 段階の試験を実施した。解析対象 33 例の投与 14 日後の全般改善度の改善率は 64%であり、副作用は 33 例中 2 例に認められ、臨床検査値については肝機能検査値異常変動が第 1 段階よりやや多かったが重篤なものはなかった。

以上より、エダラボンの脳梗塞急性期に対する有効性及び安全性が示唆された<sup>3)</sup>。

後期第 II 相試験として、10mg 群 (L 群)、30mg 群 (M 群) 及び 45mg 群 (H 群) の 3 群比較による 1 日 2 回、14 日間投与の二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、選択解析対象 318 例の最終全般改善度の改善率は L 群が 47%、M 群が 67%、H 群が 68%であり、M-L 群間及び H-L 群間に有意な差が、また 3 群間に用量反応性が認められた。投与開始 28 日後の症状全般改善度より神経症候、日常生活動作障害が本薬の標的症状であることが示された。副作用は L 群 4 例、M 群 3 例、H 群 7 例に認められた。

肝機能障害が L 群 4 例、M 群 2 例、H 群 5 例に認められたが、用量反応性はなかった。臨床検査値の異常変動は肝機能検査値の上昇が主であったが、用量反応性はみられなかった。以上よりエダラボンの脳梗塞急性期に対する適正用量は M 群 (30mg 群) であると判断した<sup>4)</sup>。

## 【筋萎縮性側索硬化症 (ALS)】

## ◆ラジカット注 30mg の臨床成績

○第Ⅱ相試験：オープンラベル試験<sup>5)</sup>

ALS 患者を対象にエダラボンを 1 日 30mg 又は 60mg 投与する第Ⅱ相試験を実施した。エダラボンの投与は、第 1 クールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後に 2 週間休薬、第 2 クール以降は 2 週間のうち計 10 日間投与後に 2 週間休薬とし、これを 6 クール (24 週間) 繰り返した。

60mg 群 12 例における有効性は、ALSFRS-R の投与開始前 6 ヶ月の変化量(Mean±S.D.)は-4.7±2.1、投与開始後 6 ヶ月の変化量(Mean±S.D.)は-2.3±3.6 であることから、投与開始後 6 ヶ月の変化量の差(Mean±S.D.)は 2.4±3.5 (p=0.039, Wilcoxon 符号順位検定) であり、ALS の進行抑制効果が示唆された。また、呼吸機能検査では、投与開始後 6 ヶ月における%FVC の変化量(Mean±S.D.)は-4.47±12.3 であった。さらに、酸化ストレスのマーカーである 3NT (3 ニトロチロシン) は、ほとんどの症例で本薬投与開始後より減少を認め、第 6 クール投与終了時では検出限界近傍まで低下したことから、ALS 発症の原因の一つと考えられる酸化ストレスを速やかに除去する可能性が示唆された。

安全性は、副作用が 60mg 群の 1 例に 2 件認められたがいずれも軽度であった。重篤な副作用は認められなかった。

以上より、本薬の ALS 患者に対する有効性及び安全性が示唆された。

○ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とした探索的試験：プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験<sup>6)</sup>

ALS 重症度分類 3 度の患者を対象として、エダラボン 60mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与する探索的試験を二重盲検並行群間比較法により実施した。投与方法は第Ⅱ相試験と同様に第 1 クールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後に 2 週間休薬、第 2 クール以降は 2 週間のうち計 10 日間投与後に 2 週間休薬とし、これを 6 クール (24 週間) 繰り返した。解析対象 25 名 {エダラボン群 (M 群) 13 名、プラセボ群 (P 群) 12 名} の ALSFRS-R スコアの「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、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果、投与前後の変化量(LS Mean±S.E.)は M 群: -6.52±1.78、P 群: -6.00±1.83、投与群間差(LS Mean±S.E.)とその 95%信頼区間は-0.52±2.46 (-5.62~4.58) であった。ALSFRS-R スコアの他の解析並びに他の有効性の評価項目についても、M 群と P 群に統計学的に有意な差は認められなかった。

有害事象は M 群 92.3% (12/13 例)、P 群 100.0% (12/12 例)、重篤な有害事象は M 群 23.1% (3/13 例)、P 群 16.7% (2/12 例)、副作用は M 群 23.1% (3/13 例)、P 群 8.3% (1/12 例) に認められた。重篤な副作用は M 群、P 群ともなかった。

## (4) 検証的試験：

## 1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 比較試験

#### 【脳梗塞急性期】

#### ◆ラジカット注 30mg の臨床成績

##### ○臨床第Ⅲ相試験：プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験

脳梗塞急性期に対するエダラボンの臨床上的有用性を確認するため、プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験を実施した<sup>7,8)</sup>。

①包括解析対象のうち、発症後 24 時間以内に投与を開始した症例はエダラボン群 (M 群) 42 例、プラセボ群 (P 群) 39 例であった。患者背景因子では性、年齢、投薬前概括重症度など、特に両群間で偏りはみられなかった。

②発症後 24 時間以内の症例 (包括解析対象) では以下の成績が得られた。

- 最終全般改善度においては M 群、P 群の改善率がそれぞれ 73.8%、25.6% であり、Wilcoxon 順位和検定で M 群が P 群に比べ有意に優れていた ( $p=0.0002$ )。改善率の差 (M 群-P 群) は 48.2% で、95% 信頼区間は 26.6~69.7% であった。
- 概括安全度では安全率が M 群、P 群それぞれ 85.7%、76.9% で両群間に差は認められなかった。
- 全般改善度と概括安全度を総合した有用度は、M 群、P 群の有用率がそれぞれ 69.0%、20.5% であり、Wilcoxon 順位和検定で M 群が P 群に比べ有意に優れていた ( $p=0.0004$ )。
- 項目別症状改善度では、神経症候、日常生活動作障害において M 群が P 群に比べ明らかに優れる成績であり、これらが全般改善度の成績に寄与していたと考えられる。
- 3 ヶ月以内の退院日 (入院中の場合は 3 ヶ月後) に評価した機能予後 (modified Rankin Scale) に関し、「全く症状なし」の率は M 群、P 群それぞれ 34.1%、2.9% であり、Wilcoxon 順位和検定で M 群が P 群に比べ有意に優れていた ( $p=0.0004$ )。

③副作用の発現例は、安全性評価対象とした M 群 125 例、P 群 125 例中、M 群 9 例 (7.20%)、P 群 14 例 (11.20%) であり、薬剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動発現例は M 群 31 例 (24.80%)、P 群 37 例 (29.60%) であった。

以上より、本試験においてエダラボンはプラセボに対し明らかに優れる成績を示し、重篤な副作用もみられず、脳梗塞急性期に対する有用性が認められた。

#### <参考>ラジカット注 30mg の臨床成績

脳梗塞急性期における発症後 72 時間以内の症例を対象に集計した成績<sup>7,8)</sup>

	全症例 発症後 72 時間以内に投与を開始		発症後 24 時間以内に投与を開始	
	M 群	P 群	M 群	P 群
最終全般改善度 「改善」以上	64.8% (81 例/125 例)	32.0% (40 例/125 例)	73.8% (31 例/42 例)	25.6% (10 例/39 例)
有用度 「有用」以上	60.0% (75 例/125 例)	27.2% (34 例/125 例)	69.0% (29 例/42 例)	20.5% (8 例/39 例)
機能予後* 「全く症状なし」	22.3% (27 例/121 例)	10.0% (12 例/120 例)	34.1% (14 例/41 例)	2.9% (1 例/35 例)

※ 退院時評価：3 ヶ月以内の退院日 (入院中の場合 3 ヶ月後)



開発時の臨床試験は主として発症後 72 時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施された。この全症例を対象にした解析において有効性が認められたが、層別解析の結果、発症後 24 時間以内に投与を開始した症例において効果がより顕著であったため、承認された用法・用量においては「発症後 24 時間以内に投与を開始」と設定された。

注) 本剤の承認された用法・用量の抜粋：

発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

○ 製造販売後臨床試験：エダラボンとオザグレルナトリウムの比較試験（EDO 試験）  
脳梗塞急性期に対するエダラボンの臨床的有効性を検証するため、急性非心原塞栓性虚血性脳卒中患者を対象に、オザグレルナトリウム（オザグレル）を対照とした多施設共同非盲検並行群間ランダム化比較試験を実施した<sup>9)</sup>。

① 投与 3 ヶ月後の機能予後（modified Rankin Scale：mRS）を評価した結果、「グレード 0-1」の割合（有効率）はエダラボン投与群（ED 群）57.1%（109/191 例）、オザグレル投与群（OZ 群）50.3%（98/195 例）であった。群間差（95% 信頼区間）は 6.8%（-3.1%～16.7%）であり、信頼区間の下限が-11.4%（予め設定した許容される差  $\Delta$ ）を下回らなかったことから、エダラボンのオザグレルに対する非劣性が示された。

② 副作用の発現症例率は ED 群 32.0%（62/194 例）、OZ 群 37.9%（75/198 例）であり、有意な差は認められなかった（ $\chi^2$  検定）。

#### 【筋萎縮性側索硬化症（ALS）】

##### ◆ ラジカット注 30mg の臨床成績

○ 検証的試験 1 回目：プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験<sup>10,11)</sup>

ALS 重症度分類 1 度又は 2 度の患者を対象としてエダラボン 60mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与する検証的試験を二重盲検並行群間比較法により実施した。投与方法は第 II 相試験と同様に第 1 クールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後に 2 週間休薬、第 2 クール以降は 2 週間のうち計 10 日間投与後に 2 週間休薬とし、これを 6 クール（24 週間）繰り返した。

解析対象症例 205 名 {エダラボン群（M 群）101 名、プラセボ群（P 群）104 名} の有効性の主要評価項目 ALSFRS-R スコアの主要解析である「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、動的割付に用いた因子を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果、FAS では投与前後の変化量(LS Mean  $\pm$  S.E.)は M 群：-5.70  $\pm$  0.85、P 群：-6.35  $\pm$  0.84、投与群間差(LS Mean  $\pm$  S.E.)とその 95%信頼区間は 0.65  $\pm$  0.78（-0.90～2.19）であり、群間に統計学的に有意な差を認めなかった（ $p=0.4108$ ）。追加解析で定義した集団 EESP\*では各投与群の投与前後の変化量(LS Mean  $\pm$  S.E.)は M 群：-4.85  $\pm$  1.24、P 群：-7.06  $\pm$  1.13、投与群間差(LS Mean  $\pm$  S.E.)とその 95%信頼区間は 2.20  $\pm$  1.03（0.15～4.26）であり統計学的に有意な差を認めた（ $p=0.0360$ ）。更に追加解析の「definite or probable/EESP/2y」\*\*においても各投与群の投与前後の変化量(LS Mean  $\pm$  S.E.)は M 群：-4.58  $\pm$  1.55、P 群：-7.59  $\pm$  1.34、投与群間差(LS Mean  $\pm$  S.E.)とその 95%信頼区間は 3.01  $\pm$  1.33（0.35～5.67）であり統計学的に有意な差を認めた（ $p=0.0270$ ）。

\*：EESP（Efficacy Expected Sub-population）；軽症な患者（投与前 ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上かつ投与前%FVC80%以上の患者層）

## V. 治療に関する項目

＊ ＊ : definite or probable/EESP/2y ; El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実 (definite)」又は「ALS 可能性高し (probable)」、EESP 及び発症後 2 年以内

安全性解析対象集団で、有害事象は M 群 89.2% (91/102 名)、P 群 88.5% (92/104 名)、重篤な有害事象は M 群 17.6% (18/102 名)、P 群 23.1% (24/104 名)、副作用は M 群 13.7% (14/102 名)、P 群 19.2% (20/104 名) に認められた。重篤な副作用は M 群、P 群ともなかった。

### ○ 検証的試験 2 回目：プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験<sup>12)</sup>

検証的試験 1 回目の追加解析「definite or probable/EESP/2y」で得られた ALS 患者を対象としてエダラボン 60mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与する検証的試験を二重盲検並行群間比較法により実施した。投与期間及び休薬期間は検証的試験 1 回目と同じとしたが 6 クール (24 週間) の二重盲検期終了後は希望するすべての被験者にエダラボンを 6 クール (24 週間) 投与した。

解析対象症例 137 名 {エダラボン群 (M 群) 69 名、プラセボ群 (P 群) 68 名} の有効性の主要評価項目 ALSFRS-R スコアの主要解析である「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、動的割付に用いた因子を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果、FAS では投与前後のスコア (Mean±S.D.) は M 群で 41.9±2.4 から 37.5±5.3 へ、P 群で 41.8±2.2 から 35.0±5.6 へ悪化し、投与前後の変化量 (LS Mean±S.E.) は M 群で -5.01±0.64、P 群で -7.50±0.66、投与群間差 (LS Mean±S.E.) とその 95% 信頼区間は 2.49±0.76 (0.99~3.98) であり、統計学的に有意な差を認め有効性が検証された (p=0.0013、共分散分析)。

副次的評価項目では、ALS 患者の QOL に対する満足度を評価した ALSAQ40 において投与前後の変化量 (LS Mean±S.E.) は、M 群で 17.25±3.39、P 群で 26.04±3.53、投与群間差 (LS Mean±S.E.) は -8.79±4.03 であり、統計学的に有意な差が認められた (p=0.0309、共分散分析)。また、身体機能評価である Modified Norris Scale において投与前後の変化量 (LS Mean±S.E.) は、M 群で -15.91±1.97、P 群で -20.80±2.06、投与群間差 (LS Mean±S.E.) は 4.89±2.35 であり、統計学的に有意な差が認められた (p=0.0393、共分散分析)。

有害事象は M 群 84.1% (58/69 名)、P 群 83.8% (57/68 名)、重篤な有害事象は M 群 15.9% (11/69 名)、P 群 23.5% (16/68 名)、副作用は M 群 2.9% (2/69 名)、P 群 7.4% (5/68 名) に認められた。重篤な副作用は M 群、P 群ともなかった。

### 2) 安全性試験：

#### 【脳梗塞急性期】

該当資料なし

#### 【筋萎縮性側索硬化症】

継続投与試験

#### ◆ ラジカット注 30mg の臨床成績

### ○ 継続投与試験：プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験<sup>13)</sup>

検証的試験 1 回目に引き続きエダラボン 60mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与する継続投与試験を二重盲検群間比較法により実施した。

検証的試験 1 回目の第 1~6 クールに引き続き、第 7 クール~第 15 クールまでを継続投与試験として実施した。そのうち第 7~12 クール (24 週間) は検証的試験 1 回目でエダラボンが投与された被験者はエダラボンとプラセボが二重盲検下で投与

され (MM 群)、検証的試験 1 回目でプラセボが投与された被験者はエダラボンが投与され (MP 群)、第 13~15 クール (12 週間) は全ての被験者にエダラボンが投与された。投与期間及び休薬期間、投与期間の許容範囲は検証的試験 1 回目の第 2 クール以降と同じとした。

継続投与試験移行例 181 名のうち MM 群 48 名と MP 群 45 名の ALSFRS-R スコアにおける「第 7 クール投与開始前」と「第 12 クール投与終了 2 週間後又は中止時 (LOCF)」の差について、「前観察期 ALSFRS-R スコア変化量」を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った結果、FAS では投与前後の変化量 (LS Mean  $\pm$  S.E.) は MP 群で  $-5.58 \pm 0.74$ 、MM 群で  $-4.42 \pm 0.69$ 、投与群間差 (LS Mean  $\pm$  S.E.) とその 95% 信頼区間は  $1.16 \pm 0.93$  ( $-0.70 \sim 3.01$ ) であった ( $p=0.2176$ )。キーオープン前に検証的試験 1 回目で定義した EESP では、投与前後の変化量 (LS Mean  $\pm$  S.E.) は MP 群で  $-5.86 \pm 0.98$ 、MM 群で  $-4.01 \pm 0.86$ 、投与群間差 (LS Mean  $\pm$  S.E.) とその 95% 信頼区間は  $1.85 \pm 1.14$  ( $-0.45 \sim 4.15$ ) であった ( $p=0.1127$ )。継続投与試験の EESP における投与群間差 (LS Mean:1.85) は、検証的試験 1 回目の EESP における投与群間差 (LS Mean:2.20) に類似しており、検証的試験 1 回目の追加解析で得られた結果の再現性が確認された。

安全性解析対象集団で、有害事象は MP 群 97.8% (44/45 名)、MM 群 91.7% (44/48 名)、PM 群 92.0% (81/88 名)、重篤な有害事象は MP 群 28.9% (13/45 名)、MM 群 52.1% (25/48 名)、PM 群 44.3% (39/88 名)、副作用は MP 群 4.4% (2/45 名)、MM 群 10.4% (5/48 名)、PM 群 10.2% (9/88 名) に認められた。重篤な副作用は MP 群、MM 群、PM 群ともなかった。

#### (5) 患者・病態別試験：

##### 【脳梗塞急性期】

##### ◆ラジカット注 30mg の臨床成績

##### ○高齢者

「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」

(平成 5 年 12 月 2 日薬新薬第 104 号) に準拠し、健康高齢者並びに健康成人男子 (各 7 例、うち 2 例プラセボ) における反復投与試験を次の要領で実施した<sup>14)</sup>。

投与方法：0.5mg/kg/100mL/30分/回で 1 日 2 回 (朝・晩) 2 日間連続投与

観察及び測定項目

- ・ 一般症状：自覚症状、他覚症状 (問診、視診、聴診、打診、触診)
- ・ 理学的検査：血圧、脈拍数、体温、体重、心電図、眼底所見、脳波
- ・ 臨床検査：

血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、白血球分類

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、コリンエステラーゼ、 $\gamma$ -GTP、LDH、CK(CPK)、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、無機リン

尿検査：尿定性 (比重、pH、蛋白、糖、血液、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩)、尿沈渣

## V. 治療に関する項目

### <結果>

高齢者、成人男子で安全性に差異はなく、臨床上特に問題となる所見も認められなかった。

#### ○小児

小児の脳梗塞急性期に対する調査として特定使用成績調査を実施した。「3. 臨床成績 (6) 治療的使用」の項参照。

#### 【筋萎縮性側索硬化症 (ALS)】

詳細は、「V. 5. (5) 患者・病態別試験」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：

##### 【脳梗塞急性期】

##### ◆ラジカット注 30mg

#### ○使用成績調査

2001年10月から2004年9月の3年間に438施設を対象に調査を実施した。安全性集計対象3,882例の副作用発現症例率は11.10%（431/3,882例）であり、承認時までの調査における副作用発現症例率4.57%（26/569例）に比し高かった。その理由として、承認時までの調査では臨床検査値異常変動は副作用集計と分けて集計している事、承認時までの調査では「JCS100～300」の重症症例が含まれていない事が要因と考えられた。器官別大分類の「臨床検査」に該当する副作用を差し引いた「JCS0～30」の患者層の副作用発現率は6.49%（239/3,681例）であり、承認時までの調査の結果4.57%（26/569例）とほぼ同様の結果であった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意）等に関する項目」参照。

安全性集計対象から適応外使用、有効性評価プロトコル違反（3ヵ月＋14日以内の評価\*1がない）等の除外症例767例を除いた3,115例を有効性集計対象とし、3ヵ月後の評価（3ヵ月±14日）がない1,176例を除いた1,939例について層別集計解析を行った。

mRS（modified Rankin Scale：グレード0～6）について、機能予後良好とされるmRSグレード0（全く症候がない）及びグレード1（症候はあっても明らかな障害はない）を「有効」として集計した結果、有効性集計対象3,115例の最終評価（投与開始3ヵ月以内の最終評価\*2）による有効率、投与3ヵ月後の評価による有効率は、それぞれ45.1%（1,405/3,115例）、48.7%（945/1,939例）であった。

\*1. 脳梗塞急性期の治療の有効性評価は長期機能予後に重点が置かれており、通常、発症後3ヵ月で評価されていることより、使用成績調査及び市販後臨床試験についても本剤に係るプライマリーエンドポイントは3ヵ月後のmRSとした。

\*2. ただし、投与開始から3ヵ月以内の脳梗塞再発症例については、再発以前のデータに基づく評価を採用した。

有効率に有意な差を認めた患者背景要因は、性、年齢、病型、投与開始時JCS、梗塞（領域、梗塞巣の大きさ）、合併症（有無、腎機能障害）、既往歴、投与期間、併用薬、併用療法（有無、リハビリテーション）、発作から本剤投与までの時間、神経症候であった。このうち、投与開始時JCSが高度であるほど有効率が低かった。

背景因子		有効率	P 値 $\chi^2$ 検定
投与開始時 JCS	0	71.4% (677/948)	P<0.0001
	1~3	37.1% (228/614)	
	10~30	13.1% (33/252)	
	100~300	5.6% (7/124)	
	不明・未記載	— (0/1)	

○ 特定使用成績調査（小児に対する調査）

小児脳梗塞への使用実態下における本剤の有効性及び安全性を調査する目的で、2001年4月から2006年7月までの間に本剤が使用された小児脳梗塞患者を対象に、レトロスペクティブに調査を実施した。

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。副作用の詳細については「VIII. 安全性（使用上の注意）等に関する項目」参照。

小児脳梗塞での有効性の評価は、成人とは異なり確立された評価基準がないことより、神経症候、自他覚所見の推移等を参考に医師に一任することとし、有効、無効、判定不能<sup>注)</sup>の3段階にて行った。「有効」を有効例とした有効率は67.8%（80/118例）であった。

注) 一般に小児は成人とは異なり脳組織の可塑性が高いため、脳梗塞急性期における症状の改善が得られても、担当医師が本剤による効果か否かを判定できない場合は「有効とはいえない」と評価される可能性があることから、本調査では担当医師により判定不能として評価された症例も分母に含め有効率を検討した。

○ 製造販売後臨床試験

エダラボンとオザグレナトリウムと比較試験（EDO試験）を実施した結果、エダラボンのオザグレナトリウムに対する非劣性が示された。詳細は、「3. 臨床成績-（5）-2）比較試験」の項参照。

【筋萎縮性側索硬化症（ALS）】

特定使用成績調査を実施中

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：

該当しない

(7) その他：

該当資料なし



## 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、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

ヒドロキシルラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) 等のフリーラジカルが虚血に伴う脳血管障害の主要な 1 因子であることは数多く報告されており、虚血ないし虚血一再開通時にはアラキドン酸代謝系の異常亢進等によりフリーラジカルの産生が増加する。このフリーラジカルは細胞膜脂質の不飽和脂肪酸を過酸化することにより細胞膜傷害ひいては脳機能障害を引き起こす。また、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の発症並びに病勢進展は原因不明であるが、フリーラジカルによる酸化ストレスが関与している可能性が示唆されている。本剤は、フリーラジカルを消去し脂質過酸化を抑制する作用により、脳細胞 (血管内皮細胞・神経細胞) の酸化的傷害を抑制する。

すなわち、脳梗塞急性期に対しては、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遅発性神経細胞死などの虚血性脳血管障害の発現及び進展 (増悪) を抑制することにより脳保護作用を示す。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対しても、神経細胞の酸化的傷害を抑制することで病勢進展の抑制を示す。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 脳梗塞急性期に対する作用

##### 1) 脳神経保護作用<sup>15)</sup>

NAA (N-acetyl aspartate) は特異的生存神経細胞マーカーであり、脳梗塞発症直後より減少し 24 時間以降傷害組織ではほとんど観察されなくなるとされる。脳梗塞急性期患者に本剤を投与し、<sup>1</sup>H-MRS (magnetic resonance spectroscopy) により測定したところ、梗塞巣中心部の NAA は、第 28 病日においてコントロール群に比し有意に保持されていた。

##### 2) 梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用<sup>16)</sup>

脳梗塞急性期患者 (8 例) に本剤を投与し、<sup>133</sup>Xe-SPECT (シングルフォトン断層法) により局所脳血流量を測定したところ、機能予後 (modified Rankin Scale) の良好例 (5 例) では、梗塞周辺領域の局所脳血流量低下に対して抑制作用が認められた。

##### 脳虚血モデルに対する脳保護作用

##### 1) 脳浮腫及び脳梗塞抑制作用、神経症候軽減作用<sup>17~23)</sup>

虚血性脳血管障害モデル (ラット) において、虚血後もしくは虚血再開通後の静脈内投与 (3mg/kg) は、脳浮腫及び脳梗塞の進展を抑制し、随伴する神経症候を軽減した。

##### 2) 遅発性神経細胞死抑制作用<sup>24)</sup>

前脳虚血再開通モデル (ラット) において、再開通直後の静脈内投与 (3mg/kg) は、遅発性神経細胞死を抑制した。



## 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>22, 25, 26)</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) 脳虚血モデルに対するフリーラジカル消去作用<sup>17, 24)</sup>

ラット脳虚血モデルに対し脳保護作用を示した用量 (3mg/kg) の静脈内投与は、虚血周辺部位及び虚血再開通部位におけるヒドロキシルラジカルの増加を抑制した。

3) 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>27)</sup>

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

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態に関連した試験<sup>28)</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 3mg/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

### ◆ラジカット注 30mg の薬物動態

本項には承認された用法・用量以外の記載がある。

ラジカット注 30mg の承認された用法・用量の抜粋：

#### 【脳梗塞急性期】

通常、成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。

#### 【筋萎縮性側索硬化症（ALS）】

通常、成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60mg）を適当量の生理食塩液等で希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。

### 1. 血中濃度の推移

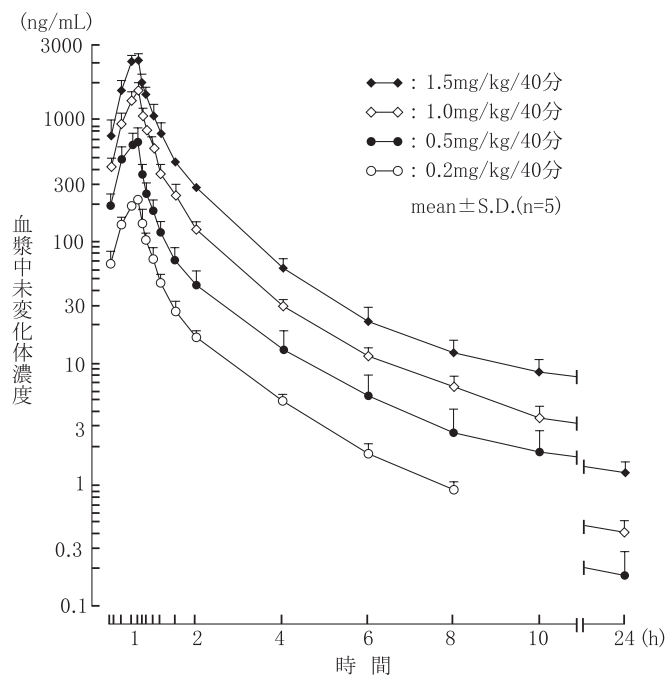
#### (1) 治療上有効な血中濃度：

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)</sup>

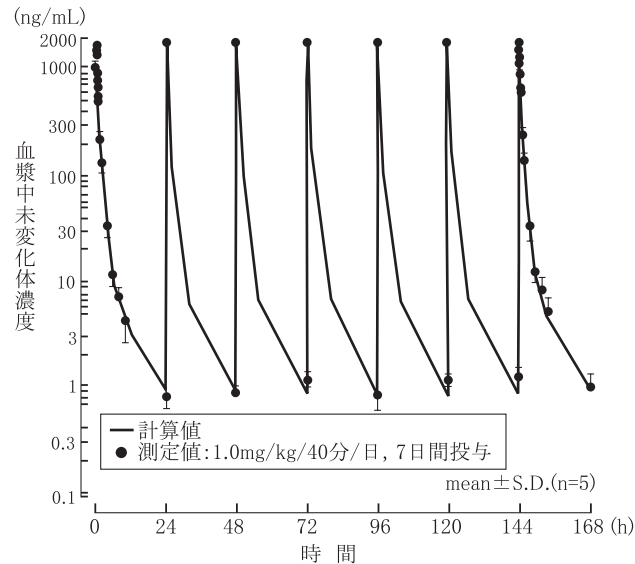
健康成人 5 例に本剤（0.2、0.5、1、1.5mg/kg）を 40 分間かけて点滴静注したところ、エダラボン血漿中未変化体濃度は点滴終了時にほぼピークに達した。投与終了後の消失半減期は 0.15～0.17 時間 [ $\alpha$  相]、0.81～1.45 時間 [ $\beta$  相] 及び 4.50～5.16 時間 [ $\gamma$  相]（1.0mg/kg、1.5mg/kg 投与時）であり、2 相性あるいは 3 相性の消失パターンを示した。



##### 2) 反復投与<sup>1)</sup>

健康成人 5 例に本剤 1.0mg/kg を 40 分間かけて 1 日 1 回 7 日間点滴静注したところ、投与期間中、持続投与開始時のエダラボン血漿中未変化体濃度は 0.7～1.2ng/mL で、

持続投与終了時では 1,616~1,819ng/mL でほぼ一定の推移を示した。最終回投与終了後の消失半減期は 0.14 時間 [ $\alpha$  相]、0.78 時間 [ $\beta$  相] 及び 5.71 時間 [ $\gamma$  相] であり 3 相性の消失パターンを示し、初回投与時の推移と同様であった。



(3) 中毒域 :

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 :

該当しない (本剤は静注用製剤である)

(3) 消失速度定数 :

健康成人に本剤 (0.5mg/kg/30 分) を 1 日 2 回 2 日間点滴静注したときの血中濃度推移の平均値より算出した<sup>14)</sup>。

$$\alpha=3.70\text{h}^{-1}$$

$$\beta=0.44\text{h}^{-1}$$

(4) クリアランス :

健康成人に本剤 (0.5mg/kg/30 分) を 1 日 2 回 2 日間点滴静注したときの血中濃度推移の平均値より算出した<sup>14)</sup>。

$$\text{クリアランス}=683\text{mL/kg/h}$$

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (5) 分布容積：

健康成人に本剤（0.5mg/kg/30分）を1日2回2日間点滴静注したときの血中濃度推移の平均値より算出した<sup>14)</sup>。

Vd=930mL/kg

### (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：

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

## 4. 吸収

該当しない（本剤は静注用製剤である）

## 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>29)</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>30)</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。

### (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>30)</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>31)</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、精囊、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>31~33)</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>34)</sup>

ヒト血清蛋白 : 91.9%

ヒト血清アルブミン : 94.1%

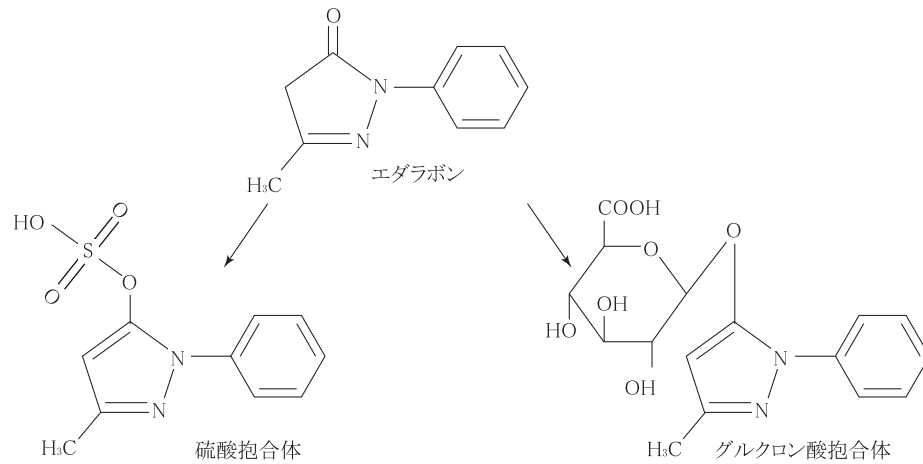
## 6. 代謝

(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。

健康成人に本剤を 1.0mg/kg を 40 分間点滴静注したとき、投与後 24 時間までに尿中には 0.68%が未変化体、6.58%が硫酸抱合体、83.17%がグルクロン酸抱合体として排泄された。投与後 24 時間までの尿中への未変化体、代謝物の総排泄率は 90.43%であった。主たる代謝経路はグルクロン酸抱合であった <sup>1)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目



### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

### (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。

## 7. 排泄

### 排泄部位及び経路

尿及び糞中（主に尿）

### 排泄率

健康成人に本剤 1.0mg/kg を 40 分間点滴静注したとき、投与後 24 時間までに尿中には 0.68% が未変化体、6.58% が硫酸抱合体、83.17% がグルクロン酸抱合体として排泄された。投与後 24 時間までの尿中への未変化体、代謝物の総排泄率は 90.43% であった<sup>1)</sup>。

また、健康成人と健康高齢者に本剤を 1 日 2 回 2 日間反復静脈内持続投与（0.5mg/kg/30 分×2 回/日）したとき、健康成人及び健康高齢者のいずれにおいても尿中排泄は未変化体が 0.7～0.9%、硫酸抱合体が 3.7～5.7%、グルクロン酸抱合体が 66.4～75.8% で<sup>14)</sup>、既に実施した健康成人での試験結果（上記参照）とほぼ一致した。

### 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

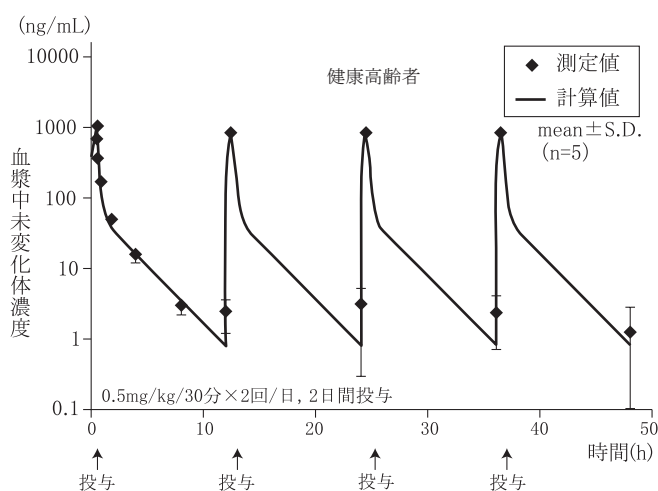
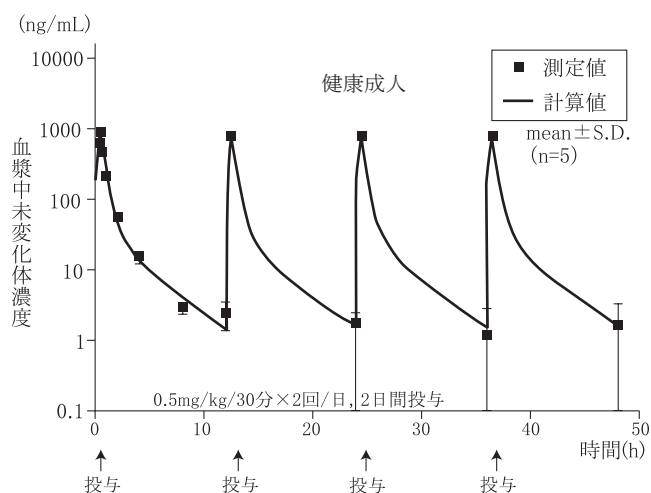
## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

高齢者<sup>14)</sup>

健康成人及び健康高齢者に本剤を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。



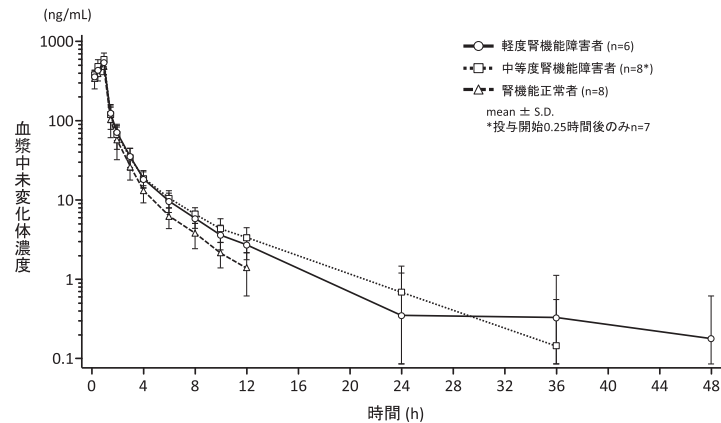
薬物動態パラメータ	健康成人	健康高齢者
$C_{max}$ (ng/mL)	888 ± 171	1,041 ± 106
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.27 ± 0.11	0.17 ± 0.03
$t_{1/2\beta}$ (h)	2.27 ± 0.80	1.84 ± 0.17
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng · h/mL)	742 ± 95	725 ± 74

(mean ± S.D. n=5)

VII. 薬物動態に関する項目

腎機能障害者<sup>35)</sup>

軽度腎機能障害者（11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  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比（90%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。



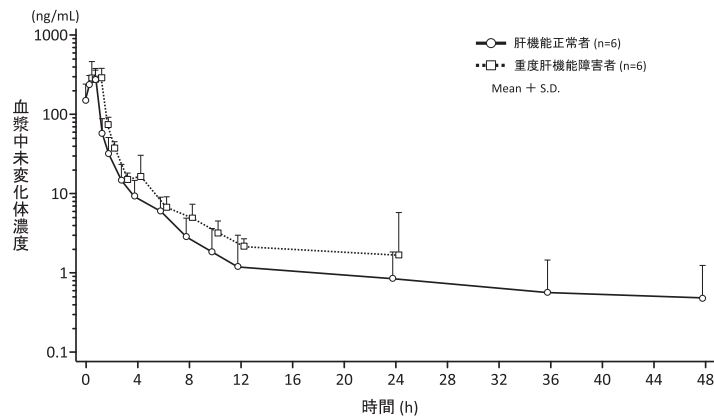
薬物動態パラメータ	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	腎機能正常
$C_{max}$ (ng/mL)	545.4 ± 92.59	593.2 ± 115.4	475.9 ± 95.32
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	771.0 ± 153.6	826.4 ± 149.4	644.9 ± 153.1
$t_{1/2}$ (h)	5.38 ± 6.04	7.31 ± 5.83	2.87 ± 0.38

(mean ± S.D.)

注) 本剤の承認された用法・用量は、脳梗塞急性期に対してはエダラボン 30mg を 30 分かけて 1 日 2 回の点滴静注、ALS に対しては 60mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注である。

肝機能障害者<sup>36)</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。



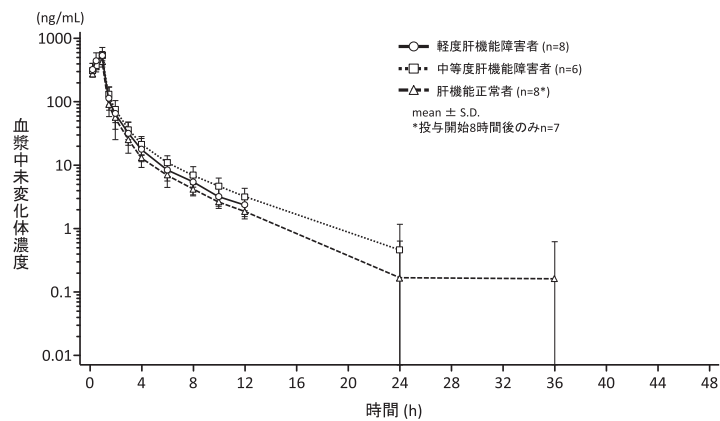


薬物動態パラメータ	重度肝機能障害	肝機能正常
$C_{max}$ (ng/mL)	347.6±146.8	280.3±101.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	497.0±183.8	416.3±165.0
$t_{1/2}$ (h)	3.88±1.12	9.51±6.62

(mean±S.D.)

注) 本剤の承認された用法・用量は、脳梗塞急性期に対してはエダラボン 30mg を 30 分かけて 1 日 2 回の点滴静注、ALS に対しては 60mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注である。

(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  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  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
$C_{max}$ (ng/mL)	538.1±182.3	533.4±88.57	429.0±44.36
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	727.6±261.9	751.5±148.0	654.3±107.3
$t_{1/2}$ (h)	3.14±0.58	4.37±1.90	4.70±6.92

(mean±S.D.)

注) 本剤の脳梗塞急性期で承認された 1 回用量は 30mg、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) で承認された 1 回用量は 60mg である。

## 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 [9.2.1 参照]、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合 [8.3.2、8.3.3 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 本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（本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。

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 値に基づいて禁忌への該当性を判断することは適切ではないため、注意喚起の参照先を追加した。

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

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及び適応疾患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。これらの症例では、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 検査値の急激な悪化は、投与開始初期に発現することが多いので、投与前又は投与開始後速やかに 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頻回に実施し、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 参照]

- 8.3.2 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者では、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ニ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]
- ＜脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善＞
- 8.4 症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。

＜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（脳梗塞、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や頻回な検査の必要性について十分な説明を行うこと。
- 8.3 本剤投与に伴ない腎機能障害、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 急性腎障害は本剤投与 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頻回に実施すること。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 本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。
- 8.4 臨床試験は 14 日間投与で実施され効果が確認されていることから、投与期間は原則として 14 日間である。しかし、少数例ではあるが、投与期間 14 日未滿で投与を終了した症例があり、これらの中にも改善例が認められたことから、設定した。

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。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]

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。致命的な経過をたどる例が多く報告されている。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]

9.1.4 高度な意識障害（Japan Coma Scale 100 以上:刺激しても覚醒しない）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。致命的な経過をたどる例が多く報告されている。[11.1.1 参照]

<解説>

9.1 本剤の発売後に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、高度な意識障害（JCS100 以上\*）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。

9.1.4 高度な意識障害（JCS100 以上\*）のある患者では、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。

\*：JCS100 以上：刺激しても覚醒しない

(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 参照]

<解説>

9.2.1 本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（本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 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>

アンプル製剤承認時までの臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、使用経験はなかったこと、動物実験のデータでは高用量投与群で出生児や胎児に影響が認められたこと、また、本剤が緊急用医薬品であること等を考慮し、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。動物実験（ラット）において本剤の乳汁移行が認められている。

<解説>

<sup>14</sup>C-エダラボンをを用い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。

(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。

<参考>小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査（アンプル製剤）

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、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  $1.2 \pm 0.4 \text{mg/kg/day}$ （平均値 ± 標準偏差）、中央値  $1.2 \text{mg/kg/day}$  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、致命的な経過をたどる例が多く報告されている。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <解説>

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。本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、アンプル製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、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（アンプル製剤）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）、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。

年齢別副作用発現症例率の詳細は「8.副作用（5）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項参照。

## 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>

本剤と抗生物質（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（0.26%）、ネフローゼ症候群（0.02%）

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、9.1.1-9.1.4、9.2.2 参照]

## 11.1.2 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.24%）、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（0.08%）、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）（0.08%）

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 上昇、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。

## &lt;解説&gt;

11.1.1 これまでに本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 これまでに本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 これまでに本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 これまでに本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 これまでに本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 これまでに本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 これまでに本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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	5%以上	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	
注射部位		注射部発疹、注射部発赤腫脹	
肝臓	ALT 上昇	総ビリルビン値上昇、AST 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
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		嘔気	嘔吐
その他		発熱、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、血清カリウム低下、尿中ブドウ糖陽性、熱感、血圧上昇、血清カルシウム低下	血清カリウム上昇、頭痛

注) 発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

<解説>

国内臨床試験結果およ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

1) 副作用一覧

	脳梗塞急性期				ALS
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験	効能追加承認時
調査症例数	569	3,882	118	194	317
副作用等の発現症例数	26	431	5	20	37
副作用等の発現件数	30	709	6	30	46
副作用等の発現症例率 (%)	4.57	11.10	4.24	10.31	11.7

副作用等の種類	発現件数 (%)				発現件数 (%)
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験	効能追加承認時
感染症および寄生虫症					
化膿性胆管炎		1 (0.03)			
肺炎		2 (0.05)			
腎盂腎炎		1 (0.03)			
急性腎盂腎炎				1 (0.52)	
尿路感染				1 (0.52)	
硬膜外腫瘍		1 (0.03)			
中耳炎					1 (0.3)



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現件数 (%)				発現件数 (%) 効能追加承認時
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験	
<b>血液およびリンパ系障害</b>					
貧血		7 (0.18)		1 (0.52)	1 (0.3)
凝血異常		1 (0.03)			
播種性血管内凝固		4 (0.10)			
血小板減少症		2 (0.05)			
<b>耳および迷路障害</b>					
耳鳴					1 (0.3)
回転性めまい					1 (0.3)
<b>代謝および栄養障害</b>					
食欲不振		1 (0.03)			
脱水		1 (0.03)			
痛風		1 (0.03)			
高カリウム血症		2 (0.05)			
高ナトリウム血症		1 (0.03)			
高尿酸血症		4 (0.10)			
低血糖症				1 (0.52)	
低カリウム血症		1 (0.03)		1 (0.52)	
低ナトリウム血症		4 (0.10)			
低蛋白血症		3 (0.08)			
<b>精神障害</b>					
不眠症				2 (1.03)	
<b>神経系障害</b>					
小脳梗塞		1 (0.03)			
大脳動脈塞栓症		1 (0.03)			
脳出血		2 (0.05)			
脳梗塞		2 (0.05)			
出血性脳梗塞		11 (0.28)			
頭痛				1 (0.52)	
片麻痺		1 (0.03)			
感覚鈍麻		1 (0.03)			
一過性脳虚血発作		1 (0.03)			
脳浮腫		1 (0.03)			
血管性認知症		1 (0.03)			
視床出血		1 (0.03)			
脳幹症候群		1 (0.03)			
<b>心臓障害</b>					
狭心症		1 (0.03)			
心不全		3 (0.08)			
頻脈				1 (0.52)	
心室性期外収縮				1 (0.52)	
心室性頻脈		2 (0.05)			
不整脈					1 (0.3)
<b>血管障害</b>					
静脈炎		1 (0.03)			
本態性高血圧症					1 (0.3)
高血圧					3 (0.9)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>					
間質性肺疾患		1 (0.03)			
嚥下性肺炎		1 (0.03)			
喘鳴				1 (0.52)	
低酸素症					1 (0.3)
<b>胃腸障害</b>					
便秘		1 (0.03)		1 (0.52)	1 (0.3)
腸炎		1 (0.03)			

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現件数 (%)				発現件数 (%) 効能追加承認時
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験	
胃潰瘍		1 (0.03)			
胃腸出血		2 (0.05)			
メレナ		1 (0.03)			
腸間膜閉塞		1 (0.03)			
口腔内出血		1 (0.03)			
悪心	1 (0.18)	1 (0.03)		1 (0.52)	
口内炎				1 (0.52)	
嘔吐		2 (0.05)			
腹部不快感					1 (0.3)
軟便					1 (0.3)
<b>肝胆道系障害</b>					
胆嚢炎		2 (0.05)			
急性胆嚢炎		1 (0.03)			
肝機能異常	16 (2.81)	139 (3.58)	3 (2.54)	3 (1.55)	1 (0.3)
肝炎		1 (0.03)			
黄疸		1 (0.03)			
肝障害		21 (0.54)	1 (0.85)	2 (1.03)	4 (1.3)
脂肪肝					1 (0.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>					
薬疹		1 (0.03)		1 (0.52)	
湿疹				1 (0.52)	1 (0.3)
紅斑	1 (0.18)				
そう痒症	1 (0.18)	1 (0.03)			
発疹	4 (0.70)	4 (0.10)	1 (0.85)	1 (0.52)	4 (1.3)
そう痒性皮膚				1 (0.52)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.18)	2 (0.05)			
皮脂欠乏性湿疹					1 (0.3)
中毒性皮膚					1 (0.3)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>					
関節痛		1 (0.03)			
関節炎		1 (0.03)			
背部痛					1 (0.3)
四肢不快感					1 (0.3)
<b>腎および尿路障害</b>					
高窒素血症		1 (0.03)			
血尿		4 (0.10)			
ネフローゼ症候群		1 (0.03)			
頻尿				1 (0.52)	2 (0.6)
蛋白尿		4 (0.10)			
腎障害		1 (0.03)			
腎不全		4 (0.10)			
急性腎不全		2 (0.05)			
腎機能障害		22 (0.57)			
<b>生殖系および乳房障害</b>					
性器出血				1 (0.52)	
女性化乳房					1 (0.3)
<b>全身障害および投与局所様態 (一般・全身障害および投与部位の状態)</b>					
熱感	1 (0.18)				
高熱		1 (0.03)			
注射部位紅斑	1 (0.18)				
注射部位発疹	1 (0.18)				
末梢性浮腫		1 (0.03)			
発熱	2 (0.35)	6 (0.15)	1 (0.85)	2 (1.03)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現件数 (%)				発現件数 (%) 効能追加承認時
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験	
腫脹	1 (0.18)				
注入部位紅斑				1 (0.52)	
穿刺部位出血		1 (0.03)			
浮腫					1 (0.3)
<b>臨床検査</b>					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		59 (1.52)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		79 (2.04)			
血中ビリルビン増加		18 (0.46)			
血中クロール減少		4 (0.10)			
血中クロール増加		1 (0.03)			
血中コレステロール減少		1 (0.03)			
血中コレステロール増加		3 (0.08)			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		7 (0.18)			
血中クレアチニン減少		1 (0.03)			
血中クレアチニン増加		9 (0.23)			
血中乳酸脱水素酵素増加		34 (0.88)			
血中カリウム減少		2 (0.05)			
血中カリウム増加		2 (0.05)			
血圧低下		3 (0.08)			
血圧上昇				1 (0.52)	
血中ナトリウム減少		3 (0.08)			
血中トリグリセリド増加		7 (0.18)			
血中尿素増加		9 (0.23)			
血中尿酸減少		3 (0.08)			
血中尿酸増加		5 (0.13)			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		33 (0.85)			3 (0.9)
尿中ブドウ糖陽性		2 (0.05)			3 (0.9)
ヘマトクリット減少		5 (0.13)			
尿中血陽性		14 (0.36)			2 (0.6)
ヘモグロビン異常		1 (0.03)			
ヘモグロビン減少		3 (0.08)			
臨床検査異常		1 (0.03)			
肝機能検査異常		3 (0.08)			2 (0.6)
血小板数減少		9 (0.23)			
総蛋白減少		3 (0.08)			
赤血球数減少		3 (0.08)			
白血球数減少		4 (0.10)			1 (0.3)
白血球数増加		10 (0.26)			1 (0.3)
尿中ビリルビン増加		1 (0.03)			
血小板数増加		6 (0.15)			
尿中蛋白陽性		13 (0.33)			1 (0.3)
尿中ウロビリルン陽性		11 (0.28)			
トランスアミナーゼ上昇		1 (0.03)			
血中アルカリホスファターゼ増加		24 (0.62)			
肝酵素上昇		4 (0.10)			
便潜血陽性（潜血陽性）				1 (0.52)	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少		3 (0.08)			
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>					
脳ヘルニア		1 (0.03)			

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 脳梗塞急性期に対する臨床検査値異常変動（アンプル製剤のデータ）

	承認時	製造販売後臨床試験
調査症例数	569	194
副作用等の発現症例数	122	52*
副作用等の発現件数	278	114
副作用等の発現症例率（%）	21.44	26.80

臨床検査値の種類	発現件数（%）	
	承認時	製造販売後臨床試験
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	46 / 559 (8.23)	12 (6.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43 / 558 (7.71)	17 (8.76)
血中ビリルビン増加	4 / 534 (0.75)	2 (1.03)
血中カルシウム減少	2 / 428 (0.47)	1 (0.52)
血中コレステロール減少	1 / 510 (0.20)	1 (0.52)
血中コレステロール増加	2 / 510 (0.39)	2 (1.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 / 417 (1.92)	5 (2.58)
血中クレアチニン増加		9 (4.64)
血中乳酸脱水素酵素増加	40 / 549 (7.29)	8 (4.12)
血中カリウム減少	1 / 555 (0.18)	
血中カリウム増加		1 (0.52)
血圧低下		1 (0.52)
血圧変動	1 / 566 (0.18)	
血圧上昇	1 / 566 (0.18)	1 (0.52)
血中ナトリウム減少		1 (0.52)
血中トリグリセリド増加	10 / 446 (2.24)	3 (1.55)
血中尿素増加	4 / 556 (0.72)	5 (2.58)
血中尿酸減少	1 / 480 (0.21)	
血中尿酸増加	9 / 480 (1.88)	10 (5.15)
体温上昇	3 / 558 (0.54)	1 (0.52)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 / 519 (6.74)	5 (2.58)
ヘマトクリット減少	6 / 561 (1.07)	1 (0.52)
尿中血陽性	1 / 459 (0.22)	5 (2.58)
ヘモグロビン減少	5 / 562 (0.89)	1 (0.52)
血小板数減少	3 / 561 (0.53)	1 (0.52)
総蛋白減少	1 / 546 (0.18)	3 (1.55)
総蛋白増加		1 (0.52)
尿蛋白		1 (0.52)
赤血球数減少	5 / 562 (0.89)	1 (0.52)
白血球数減少	2 / 562 (0.36)	2 (1.03)
白血球数増加	8 / 562 (1.42)	2 (1.03)
尿中ビリルビン増加	1 / 424 (0.24)	
血小板数増加	1 / 561 (0.18)	
尿中蛋白陽性	2 / 470 (0.43)	1 (0.52)
尿中ウロビリリン陽性	2 / 467 (0.43)	1 (0.52)
血中アルカリホスファターゼ増加	29 / 526 (5.51)	7 (3.61)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 / 417 (0.24)	2 (1.03)

\* うち、10例は自他覚副作用と重複

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 脳梗塞急性期承認時（アンプル製剤のデータ）

性別副作用発現率

	全症例	男	女
副作用発現率（%）	4.57 (26/569例)	4.07 (15/369例)	5.50 (11/200例)

年齢別副作用発現率

	65歳未満	65歳以上
副作用発現率（%）	5.48 (12/219例)	4.00 (14/350例)

## 2) 脳梗塞急性期使用成績調査（アンプル製剤のデータ）

背景要因		症例数	発現症例数	発現症例率(%)
性	男	2,356	284	12.05
	女	1,525	147	9.64
	不明・未記載	1	0	—
年齢	15歳未満	1	0	0.00
	15歳以上 64歳以下	974	114	11.70
	65歳以上 79歳以下	1,957	219	11.19
	80歳以上	949	98	10.33
	不明・未記載	1	0	—
病型	脳血栓症（ラクナ梗塞含む）	2,570	232	9.03
	脳塞栓症	978	157	16.05
	鑑別困難	238	33	13.87
	その他	70	7	10.00
	不明・未記載	26	2	—
投与開始時 JCS	0	1,963	178	9.07
	1～3	1,248	154	12.34
	10～30	470	67	14.26
	100～300	191	32	16.75
	不明・未記載	10	0	—

## 3) 脳梗塞急性期特定使用成績調査（小児に対する調査）（アンプル製剤のデータ）

背景要因		症例数	発現症例数	発現症例率(%)	
性別	男	68	2	2.94	
	女	49	3	6.12	
	不明・未記載	1	0	—	
年齢	1歳未満	17	0	0.00	
	1歳以上 5歳以下	50	2	4.00	
	6歳以上 15歳以下	51	3	5.88	
脳梗塞の原因	もやもや病	35	1	2.86	
	外傷性	10	0	0.00	
	その他	42	4	9.52	
	原因不明	31	0	0.00	
病型	血栓・塞栓性	45	3	6.67	
	血栓・塞栓 (詳細)	血栓	19	1	5.26
		塞栓性	13	2	15.38
		判定不能	13	0	0.00
	鑑別困難	37	0	0.00	
不明・未記載	36	2	—		
投与開始時 JCS	0	40	2	5.00	
	1～3	32	1	3.13	
	10～30	16	1	6.25	
	100～300	19	1	5.26	
	不明・未記載	11	0	—	
投与開始時 GCS	15	30	3	10.00	
	14～7	26	0	0.00	
	6～3	12	0	0.00	
	不明・未記載	50	2	—	
投与開始時 神経症候 上肢、下肢の運動のスコアの大きい方を選択	0	8	1	12.50	
	1	15	0	0.00	
	2	19	1	5.26	
	3	25	1	4.00	
	4	34	2	5.88	
	不明・未記載	17	0	—	

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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

#### ◆ラジカット注 30mg

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は原則として生理食塩液で希釈すること。各種糖を含む輸液と混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。

14.1.2 抗痙攣薬の注射液（ジアゼパム、フェニトインナトリウム等）と混合しないこと。白濁することがある。

14.1.3 カンレノ酸カリウムと混合しないこと。白濁することがある。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。

#### <解説>

14. 本剤との併用が予想される輸液又は注射剤との配合変化試験を、幸保の方法<sup>b)</sup>に従い実施し、その結果に基づき、設定した。

なお、「調製時の注意」は、本剤の用法が「用時希釈、1回30分の点滴静注」である点を考慮している。

14.1.1 糖を含む輸液との配合変化試験の結果、ヘスパンダー及びアクチット注では配合3時間後に本剤の含量が95%を下回った。また、高張糖液（大塚糖液50%、ハイカリック液-1号、2号）では本剤の含量が低下傾向を示した。

14.1.2 ホリゾン（ジアゼパム）注射液10mg及びアレビアチン（フェニトインナトリウム）注射液との配合直後に白濁した。

14.1.3 ソルダクトン（カンレノ酸カリウム）200mgとの配合直後に白濁した。

14.2.1 アミノ酸輸液単独との配合では、本剤含量は大きな低下を認めなかったが、アミノ酸輸液と高カロリー輸液（ハイカリック液-1号、2号）との混合系では、本剤の含量は配合3時間後で約90%に低下した。

#### ◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 抗痙攣薬の注射液（ジアゼパム、フェニトインナトリウム等）と混合しないこと。白濁することがある。

14.1.2 カンレノ酸カリウムと混合しないこと。白濁することがある。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。

<解説>

上記「ラジカット注 30mg」の解説参照。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与中あるいは投与後に、脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある。

<解説>

本剤投与中あるいは投与後に、脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある。

### (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。

<解説>

海外における新たな用法・用量開発のため、ラット（投与量：50、100、300 及び 1000mg/kg/日）、イヌ（投与量：30、60、120 及び 200mg/kg/日）及びサル（投与量：20、100 及び 1000mg/kg/日）を用いた「24 時間持続静注による 28 日間投与毒性試験を実施した結果、イヌの 60mg/kg/日以上、サルの 1000mg/kg/日の用量で、四肢動作の限定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）の神経線維変性が認められた。なお、この四肢動作の限定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）の神経線維変性は、「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」の承認申請の際に実施したラット及びイヌの急速静注あるいは 2 時間点滴静注による毒性試験\*では認められていない。

\* ラット：1 日 1 回急速静注による 30 日間投与毒性試験

〔投与量：10、30、100、300mg/kg/日、無毒性量：10mg/kg/日〕

1 日 1 回急速静注による 26 週間投与毒性試験

〔投与量：10、30、100mg/kg/日、無毒性量：10mg/kg/日〕

イヌ：1 日 1 回急速静注による 30 日間投与毒性試験

〔投与量：10、30、100、300mg/kg/日、無毒性量：30mg/kg/日〕

1 日 1 回急速静注による 26 週間投与毒性試験

〔投与量：10、30、100mg/kg/日、無毒性量：30mg/kg/日〕

1 日 2 時間点滴静注による 28 日間投与毒性試験

〔投与量：10、30、100mg/kg/日、無毒性量：100mg/kg/日〕

サル：急速静注及び 2 時間点滴静注による毒性試験は実施していない



## 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：

各種実験動物を用いたエダラボンの一般薬理試験の概要は以下のとおりである。

一般薬理試験におけるエダラボンの用量は、静脈内投与では 100mg/kg（薬効発現量：1.5mg/kg、薬効十分量：3.0mg/kg の約 30～60 倍量）を最高用量とし、*in vitro* 試験では  $10^{-4}$ M（内皮細胞傷害抑制最小有効濃度： $10^{-6}$ M の約 100 倍濃度）を最高濃度とした。

##### 1) 一般症状及び行動に対する影響（動物種：マウス、ラット）<sup>37)</sup>

エダラボンは 10mg/kg においては一般症状及び行動には影響を及ぼさなかったが、30mg/kg 以上の用量で眼瞼下垂、流涙、鼻汁の症状を呈し活動性が低下した。30mg/kg で観察された諸症状は投与 5～15 分後において認められ投与 30 分後には消失した。100mg/kg での症状変化は 30mg/kg 投与時よりはやや遅れるものの、マウスでは 60 分後に、ラットでは 120 分後に消失した。

##### 2) 中枢神経系に対する影響（動物種：マウス、ラット、ウサギ、ネコ）<sup>37)</sup>

エダラボンは 30mg/kg 以上の用量で自発運動を抑制し、痛覚に対する影響として 10～30mg/kg で酢酸 *writhing* を抑制し、100mg/kg において体温を下降させたが、これ以外には中枢への影響は認められなかった。

エダラボンによる自発運動の抑制は、回転籠法及び *open field* 法で投与 30 分以内に認められ、*Animex* 法では認められなかった。エダラボンは酢酸 *writhing* を抑制したが、*Haffner* 法及び *tail flick* 法による鎮痛作用は認められず、モルヒネの鎮痛効果にも影響を及ぼさなかったことから、エダラボンの鎮痛作用の発現機序はモルヒネとは異なるものであった。エダラボンによる体温下降は、マウスにおいて 100mg/kg の用量で認められたが、投与 60 分後には対照群とは差を認めない一過性かつ可逆的な変化であった。

##### 3) 体性神経系に対する影響（動物種：マウス、ラット、ウサギ）<sup>37)</sup>

エダラボンには 100mg/kg の用量においても神経筋接合部には作用がなく、筋弛緩作用も認められなかった。また局所麻酔作用も認められなかった。

##### 4) 自律神経系・平滑筋に対する影響（動物種：モルモット、ラット）<sup>37)</sup>

エダラボンは  $10^{-4}$ M の濃度においてモルモット摘出回腸のアセチルコリン誘発収縮、ヒスタミン誘発収縮、 $\text{BaCl}_2$  誘発収縮並びにラット摘出子宮運動に影響を及ぼさなかった。

##### 5) 呼吸・循環器系に対する影響（動物種：イヌ、モルモット）<sup>37)</sup>

エダラボンは 1～100mg/kg の用量で呼吸及び心電図に影響を及ぼさなかった。エダラボンの 30mg/kg 以上の用量で一過性に平均血圧が下降し、心拍数、総頸動脈血流量、大腿動脈血流量及び心拍出量が増加した。更に 100mg/kg では上記作用に加えて冠動脈血流量が増加した。また左心室内圧最大変化率（*max dP/dt*）は一過性に減少後増加する二相性の変化を示した。エダラボンはモルモット摘出心房標本において  $10^{-4}$ M の濃度でも作用を示さなかったことから、*in vivo* 標本で観察された循環パラメータの変化は心臓直接的なものではなく、血圧低下によって心臓興奮性の反射が起こり心拍数、

max dP/dtが増加し、その結果、総頸動脈血流量、大腿動脈血流量、心拍出量及び冠動脈血流量が増加したと考えられた。

6) 消化器系に対する影響（動物種：マウス、ラット、ウサギ）<sup>37)</sup>

エダラボンは30mg/kg以上の用量で腸管内輸送能を抑制し、生体位胃腸管運動を減弱ないし抑制したが、この作用は軽微であった。なお、エダラボンは10<sup>-4</sup>Mにおいても摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及びBaCl<sub>2</sub>で惹起した収縮に対する反応性に影響を及ぼさなかった。

7) 水及び電解質代謝に対する影響（動物種：ラット）<sup>37)</sup>

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た。Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比は10mg/kgにおいて有意に増大したが用量依存性はなかった。100mg/kgでは尿中電解質排泄が増加した。

8) その他の薬理作用（動物種：ラット、ウサギ）<sup>37)</sup>

エダラボンは血液凝固及び血小板凝集への影響は認められなかった。エダラボンは100mg/kgにおいて空腹時血糖値を増加させた。

(3) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

【LD<sub>50</sub> 値】<sup>38)</sup>

(mg/kg)

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*	♂	>600		
	♀	600		

※イヌは概略致死量

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性

エダラボンの10、30、100及び300mg/kg/日をWistar系ラット、ビーグル犬に30日間静脈内投与した。

①ラットにおいては30mg/kg以上の群で瞬きと流涙、100mg/kg以上の群で半眼、よろめき歩行、うずくまり等の症状が認められた。これらの症状は、投与直後に生じる一過性的変化であった。また、30mg/kg以上の群で体重増加抑制と摂餌量の減少が、300mg/kg群で貧血とそれに対応した造血性的変化が骨髄及び脾臓で認められた。毒性学的無影響量は10mg/kgであった<sup>39)</sup>。

②ビーグル犬においては100mg/kg以上の群で流涎、瞬き、くしゃみ、後肢脱力等の症状が投与直後に一過性に認められ、300mg/kg群では体重増加抑制と貧血性変化も認められた。毒性学的無影響量は30mg/kgであった<sup>40)</sup>。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2) 慢性毒性

エダラボンの 10、30 及び 100mg/kg/日を Wistar 系ラット、ビーグル犬に 26 週間静脈内投与した。

① ラットにおいては 30mg/kg 以上の群で亜急性毒性試験でみられた変化と同様な症状が観察され、また、尿中ケトン体、ビリルビン及びウロビリノーゲンの陽性例の増加、肝臓重量の低値、100mg/kg 群でプロトロンビン時間の延長、Al-P の高値、血清中総コレステロール、中性脂肪とリン脂質の低値が認められた。これらの諸変化は休薬により回復もしくは回復傾向を示した。毒性学的無影響量は 10mg/kg であった<sup>41)</sup>。

② ビーグル犬においては 100mg/kg 群で、30 日間投与試験の 300mg/kg 群と同様な変化が認められ、その他に、腎臓の対体重比の高値、腎尿細管上皮での色素顆粒の沈着が認められた。これらの諸変化は 5 週間の休薬により回復もしくは回復傾向を示した。毒性学的無影響量は 30mg/kg であった<sup>42)</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>43)</sup> :

*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。

### (4) がん原性試験 :

医薬品毒性試験法ガイドラインによると、「2 週間以上の間隔で間歇投与される薬物で、かつ 1 クールの投与が 2 週間以内であり、しかも蓄積性の小さい場合は 2 週間以内の投与と考えて良い」と記載されている。本薬は蓄積性がなく、また代謝物として速やかに尿中排泄されることから、がん原性試験は実施しなかった。本薬は変異原性を有さず、化学構造的に既知のがん原物質との類似構造を持たないことが判明している。また、ラット及びイヌの 26 週間投与試験で腫瘍性変化あるいはその前駆病変の増加は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験 :

#### 1) 妊娠前・妊娠初期

エダラボン 3、20、200mg/kg を Wistar 系ラットに静脈内投与した場合、20mg/kg 以上の群でラットの反復投与試験と同様な症状が、また、20mg/kg 以上の群で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。生殖機能への影響としては、200mg/kg 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>44)</sup>。

#### 2) 器官形成期

エダラボン 3、30、300mg/kg を Wistar 系ラットに、また、3、20、100mg/kg を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 系ラットの場合、30mg/kg 以上の群でラット反復投与試験と同様な症状が、300mg/kg 群で死亡が 2 母体に観察され、生存例では摂餌量の減少と継続した低体重推移が観察された。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>45)</sup>。

② ニュージーランドホワイト種ウサギの場合、100mg/kg 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 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>46)</sup>。

3) 周産期・授乳期

エダラボン 3、20、200mg/kg を Wistar 系ラットに静脈内投与した場合、20mg/kg 以上の群でラットの反復投与毒性試験と同様な症状が、200mg/kg 群で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。出生児では、オープンフィールド検査において 20mg/kg 以上の群の雄で、区画移動数の高値が認められた<sup>47)</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) 抗原性<sup>48)</sup>

エダラボンの抗原性をウサギ、モルモット及びマウスを用いて検討した。間接赤血球凝集反応、能動的全身アナフィラキシー反応、Schultz-Dale 反応、同種及び異種受身皮膚アナフィラキシー反応は全て陰性結果であった。一方、モルモットの皮下に投与した場合、遅延型皮膚アレルギー反応がみられたが、ヒトの臨床適用経路である静脈内投与では同反応は認められなかった。

2) 依存性<sup>49, 50)</sup>

エダラボンの依存性を検討するため、ラットで薬剤混合飼料投与による身体依存性試験を、サルで静脈内連続自己投与による精神依存性試験を実施した。

身体依存性試験においては退薬症候は観察されず、身体依存性はないと判断された。精神依存性試験においては、生理食塩液より高いレベルでの本薬の摂取が、4 頭中 3 頭で散発的に、4 頭中 1 頭で連続的に 3 週間認められた。しかし、後者でも、その後の摂取は継続しなかった。これらのことから、本薬には強化効果があることが示唆されたが、その強さは弱いと考えられた。

3) 溶血性

ラジカット注 30mg (エダラボン注射剤) を 5%ウサギ赤血球浮遊液と 1:1 及び 9:1 の容量比で混合し、溶血性を検討した。いずれの容量比においても溶血性は認められなかった<sup>51)</sup>。

---

## 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

◆ラジカット注 30mg

有効期間：3年

◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

ラジカット点滴静注バッグ 30mg

- 1) 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、プラスチックバッグの外包装は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
- 2) 外包装内に挿入している酸素検知剤の色が、ピンク以外になっている場合は使用しないこと。
- 3) 外箱開封後は遮光して保存すること。

### 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

ALS 患者向け適正使用冊子：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

エダラボン注射液、エダラボンキット

同効薬：

(脳梗塞急性期) アルガトロバン水和物、オザグレルナトリウム  
(筋萎縮性側索硬化症 (ALS)) リルゾール製剤

### 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
ラジカット注 30mg	2001年4月4日	21300AMZ00377	2001年6月1日	2001年6月1日
ラジカット点滴静注バッグ 30mg	2010年1月15日	22200AMX00224	2010年4月23日	2010年5月19日

## 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

効能効果追加承認年月日：2015年6月26日

内容：効能・効果に下記を追加

筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2011年3月25日（脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善）

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

## 11. 再審査期間

- ・脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善  
2001年4月4日～2009年4月3日（終了）
- ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制  
2015年6月26日～2025年6月25日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラジカット注 30mg	1190401A1023	1190401A1023	113931003	640451014
ラジカット点滴静注 バッグ 30mg	1190401G1026	1190401G1026	119749501	621974901

## 14. 保険給付上の注意

ALSは指定難病であり、認定を受けた患者は、医療費の自己負担分の一部、または全額が公費負担される。



## 1. 引用文献

- 1) 柴田久雄, 他 : 臨床薬理. 1998 ; 29 (6) : 863-876
- 2) Shimizu H, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Jan ; 10 (1) : 46-56 (PMID: 32543120)
- 3) 大友英一, 他 : Ther.Res. 1998 ; 19 (4) : 1311-1332
- 4) MCI-186 脳梗塞急性期研究会 : 医学のあゆみ. 1998 ; 185 (11) : 841-863
- 5) Yoshino H, et al. : Amyotroph Lateral Scler. 2006 ; 7 (4) : 247-251
- 6) 田辺三菱製薬(株) : ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とした探索的試験 (社内資料) (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.5.4.2.4) : (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.7.6.4)
- 7) Otomo E, et al. : Cerebrovasc. Dis. 2003 ; 15 (3) : 222-229
- 8) 大友英一 : 脳の科学. 2001 ; 23 (9) : 783-788
- 9) Shinohara Y, et al. : Cerebrovasc Dis. 2009 ; 27(5) : 485-492 (PMID: 19321945)
- 10) Abe K, et al. : Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014 ; 15 (7-8) : 610-617 (PMID: 25286015)
- 11) 田辺三菱製薬(株) : 検証的試験 1 回目追加解析 (社内資料) (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.5.4.2.2) : (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.7.6.2)
- 12) 田辺三菱製薬(株) : 検証的試験 2 回目 (社内資料) (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.5.4.2.1) : (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.7.6.1)
- 13) 田辺三菱製薬(株) : 継続投与試験 (社内資料) (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.5.4.2.3) : (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.7.6.3)
- 14) 横田慎一, 他 : 臨床薬理. 1997 ; 28 (3) : 693-702
- 15) Houkin K, et al. : J Stroke Cerebrovasc Dis. 1998 ; 7 (5) : 315-322 (PMID: 17895107)
- 16) 三森研自, 他 : Ther Res. 1998 ; 19 (4) : 1333-1345
- 17) Mizuno A, et al. : Gen Pharmacol. 1998 ; 30 (4) : 575-578 (PMID: 9522178)
- 18) Abe K, et al. : Stroke. 1988 ; 19 (4) : 480-485 (PMID: 2834836)
- 19) Nishi H, et al. : Stroke 1989 ; 20 (9) : 1236-1240 (PMID: 2505409)
- 20) Watanabe T and Egawa M : J Pharmacol Exp Ther. 1994 ; 271 (3) : 1624-1629 (PMID: 7996477)
- 21) Kawai H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997 ; 281 (2) : 921-927 (PMID: 9152402)
- 22) 渡辺俊明, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1691-1698
- 23) 高松康雄, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1785-1791
- 24) Yamamoto T, et al. : Brain Res. 1997 ; 762(1-2) : 240-242 (PMID: 9262182)
- 25) 渡邊和俊, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1699-1707
- 26) Yamamoto Y, et al. : Redox Rep. 1996 ; 2 (5) : 333-338 (PMID: 27406414)
- 27) Watanabe T, et al. : Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1988 ; 33 (1) : 81-87 (PMID: 3141937)
- 28) 田辺三菱製薬 (株) : Effects of MCI-186 in superoxide dismutase (SOD) transgenic rats (amyotrophic lateral sclerosis model) (社内資料) (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.4.2.1.3.2) : (承認年月日 : 2015 年 6 月 26 日, CTD 2.6.2.2.3)
- 29) 高松康雄, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1793-1797
- 30) 小松貞子, 他 : 薬物動態. 1996 ; 11 (5) : 492-498
- 31) 小松貞子, 他 : 薬物動態. 1996 ; 11 (5) : 463-480
- 32) 小松貞子, 他 : 薬物動態. 1996 ; 11 (5) : 481-491



- 33)小松貞子, 他 : 薬物動態. 1996 ; 11 (5) : 499-504
- 34)山本美奈子, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1755-1763
- 35)Nakamaru Y, et al.: Clin Ther. 2020 Sep ; 42 (9) : 1699-1714 (PMID: 32868037)
- 36)Nakamaru Y, et al.: Clin Ther. 2020 Aug ; 42 (8) : 1467-1482.e4 (PMID: 32800532)
- 37)安東賢太郎, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1723-1753
- 38)馬場伸之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1517-1530
- 39)岩瀬隆之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1531-1548
- 40)岩瀬隆之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1549-1565
- 41)岡崎修三, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1567-1588
- 42)Dan W. Dalgard et al. : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1589-1614
- 43)岩瀬裕美子, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1683-1697
- 44)岩瀬隆之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1615-1623
- 45)石田 茂, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1625-1639
- 46)岩瀬隆之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1641-1647
- 47)石田 茂, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1649-1661
- 48)川口浩之, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1673-1682
- 49)栗野秀人, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (Suppl.7) : 1663-1672
- 50)若狭芳男, 他 : 実中研・前臨床研究報. 1995 ; 20 (2) : 89-98
- 51)田辺三菱製薬 (株) : MCI-186 製剤の溶血性試験 (社内資料) (承認年月日 : 2001年4月4日, 申請資料概要ニ.8.)

## 2. その他の参考文献

- a) 幸保文治 : 注射薬便覧, 南山堂. 1976 ; 1-32
- b) 幸保文治 : 医薬ジャーナル. 1990 ; 26 (5) : 997-1012

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況（2022年3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	Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc.	2017年8月	点滴静注バッグ	30mg/100mL 60mg/100mL	筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療	60mgを60分かけて静脈内投与
カナダ	Radicava	Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc.	2019年11月	点滴静注バッグ	30mg/100mL	筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制	60mgを60分かけて静脈内投与
スイス	Radicava	Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH	2019年5月	点滴静注バッグ	30mg/100mL	筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療	60mgを60分かけて静脈内投与

上記を含み、2022年3月現在、世界9カ国で販売又は承認されている。

なお、本邦での効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

#### 効能又は効果

- 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
- 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

#### 用法及び用量

##### ◆ラジカット注 30mg

##### 〈脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善〉

通常、成人に1回1管（エダラボンとして30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う。

発症後24時間以内に投与を開始し、投与期間は14日以内とする。

##### 〈筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制〉

通常、成人に1回2管（エダラボンとして60mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、60分かけて1日1回点滴静注を行う。

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。

##### ◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

##### 〈脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善〉

通常、成人に1回1袋（エダラボンとして30mg）を、30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う。

発症後24時間以内に投与を開始し、投与期間は14日以内とする。

##### 〈筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制〉

通常、成人に1回2袋（エダラボンとして60mg）を、60分かけて1日1回点滴静注を行う。

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。動物実験（ラット）において本剤の乳汁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 (2021年3月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of RADICAVA 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 Animal Data).</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>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u> 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 any potential adverse effects on the breastfed infant from RADICAVA 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。

## 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 (2021年3月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness of RADICAVA in pediatric patients have not been established.</p>

## 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

#### 〔配合変化試験〕

本資料は、ラジカット注 30mg 又はラジカット点滴静注バッグ 30mg と他剤を配合した時のラジカット注 30mg 又はラジカット点滴静注バッグ 30mg の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

配合試験を行った薬剤の中にはラジカット注 30mg 又はラジカット点滴静注バッグ 30mg と用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用に際しては各薬剤の最新の添付文書又は電子添文を確認すること。

#### ◆ラジカット注 30mg

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は原則として生理食塩液で希釈すること。各種糖を含む輸液と混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。

14.1.2 抗痙攣薬の注射液（ジアゼパム、フェニトインナトリウム等）と混合しないこと。白濁することがある。

14.1.3 カンレノ酸カリウムと混合しないこと。白濁することがある。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。

〈試験方法〉 幸保の方法<sup>b)</sup>に従った。

輸液との配合変化：輸液の 1 ボトル又は 1 バッグ容量とラジカット注 30mg の 1 アンブルを配合し、測定した。

市販注射剤との配合変化：市販注射剤 1 アンブル又は 1 バイアルとラジカット注 30mg の 1 アンブルを配合し、測定した。

測定項目と時間：pH 及び外観変化（肉眼的）は配合直後、0.5、1、3、6、24 時間後に観察した。また、含量は配合直後、0.5、3、6、24 時間後に HPLC 法により測定した。

## &lt;結果&gt;

配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)		項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	
生理食塩水	大塚生食注 (100mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.10	4.10	4.10	4.09	4.10	4.06	
		含量 (%)	100.0	99.9		100.2	100.3	100.7	
	大塚生食注 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.55	4.74	4.75	4.72	4.71	4.66	
		含量 (%)	100.0	100.1		101.1	100.7	100.3	
ブドウ糖製剤	大塚糖液 5% (100mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.05	4.05	4.05	4.07	4.05	4.04	
		含量 (%)	100.0	99.8		100.6	100.6	101.0	
	大塚糖液 5% (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明	
		pH	4.30	4.37	4.38	4.36	4.37	4.32	
		含量 (%)	100.0	101.0		100.8	102.9	98.3	
	大塚糖液 50% (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	3.92	3.92	3.59	3.45	3.58	3.81	
		含量 (%)	100.0	100.6		98.5	96.4	88.3	
	血液代用剤	アクチット注 (500mL) [アセテート維持液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	微赤色澄明
			pH	5.36	5.36	5.35	5.37	5.35	5.34
			含量 (%)	100.0	98.6		94.9	91.8	84.3
ヴィーン D 注 <sup>*1</sup> (500mL) [ブドウ糖加アセテート リングル液]		外観	無色澄明	(-)	極微黄色澄明	極微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄赤色澄明	
		pH	5.34	5.36	5.33	5.34	5.34	5.31	
		含量 (%)	100.0	98.8		95.5	91.3	75.6	
ヴィーン F 注 <sup>*1</sup> (500mL) [アセテートリングル液]		外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	6.36	6.36	6.34	6.35	6.36	6.33	
		含量 (%)	100.0	100.3		100.4	102.1	101.7	
クリニザルツ輸液 (500mL) [電解質・キシリトール輸液 (維持液)]		外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	5.63	5.59	5.60	5.63	5.58	5.60	
		含量 (%)	100.0	101.2		100.9	100.1	100.1	
KN3号輸液 <sup>*2</sup> (500mL) [維持液 (血液代用剤)]		外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	5.42	5.42	5.44	5.44	5.45	5.45	
		含量 (%)	100.0	98.7		95.4	92.3	81.6	
サヴィオゾール輸液 <sup>*3</sup> [低分子デキストラン 加乳酸リングル液]		外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	6.88	6.88	6.89	6.89	6.90	6.88	
		含量 (%)	100.0	98.6		95.6	93.8	87.3	
ソリター-T1号輸液 <sup>*2</sup> (500mL) [開始液]		外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	5.05	5.07	5.11	5.06	5.05	5.14	
		含量 (%)	100.0	98.7		97.9	97.1	91.4	

+: 試験実施当時の販売名である

\* わずかな析出物を目視にて確認 外観 (-): 配合直後と比較して変化が認められなかった

[ ]: 一般名

※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの

※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの

※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの

※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

ⅩⅢ. 備考

	配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
血液代用剤	ソリタ-T2号輸液 <sup>※3</sup> (500mL) [脱水補給液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.97	4.94	4.95	4.92	4.94	4.93
		含量 (%)	100.0	99.9	/	99.2	98.5	95.5
	ソリタ-T3号輸液 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	微赤色澄明
		pH	5.08	5.11	5.08	5.08	5.07	5.06
		含量 (%)	100.0	100.1	/	97.1	95.9	89.1
	ソルデム3A輸液 <sup>※2</sup> (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.63	5.66	5.69	5.44	5.45	5.70
		含量 (%)	100.0	98.9	/	91.8	84.6	61.2
	低分子デキストラン L 注 (500mL) [低分子デキストラン 加乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	淡褐色澄明
		pH	5.35	5.35	5.35	5.35	5.35	5.33
		含量 (%)	100.0	98.7	/	95.7	94.5	80.6
	トリフリード輸液 <sup>※2</sup> (500mL) [維持液 10.5%糖加]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.89	4.88	4.87	4.85	4.76	4.90
		含量 (%)	100.0	99.7	/	97.5	95.1	84.0
	フィジオゾール3号 輸液 <sup>※1</sup> (500mL) [維持液 10%糖加]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微赤色澄明	微赤色澄明
		pH	4.74	4.73	4.75	4.80	4.74	4.67
		含量 (%)	100.0	98.7	/	96.5	94.4	82.6
	ヘスパンダー輸液 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	微赤色澄明
		pH	5.66	5.64	5.65	5.62	5.61	5.57
		含量 (%)	100.0	97.9	/	89.6	87.1	75.2
ポタコールR輸液 <sup>※1</sup> (250mL) [5% マルトース加乳酸 リンゲル液]	外観	無色澄明	析出物 あり*	その後 変化なし	その後 変化なし	その後 変化なし	その後 変化なし	
	pH	4.89	4.84	4.84	4.86	4.85	4.79	
	含量 (%)	100.0	100.0	/	99.4	98.1	94.7	
ラクテック注 <sup>※1</sup> (500mL) [乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.84	5.85	5.82	5.86	5.82	5.87	
	含量 (%)	100.0	99.9	/	100.0	100.5	98.8	
ラクテックD輸液 <sup>※1</sup> (500mL) [5% ブドウ糖加乳酸 リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.87	4.89	4.87	4.86	4.86	4.86	
	含量 (%)	100.0	99.2	/	98.2	97.1	92.1	
ラクテックG輸液 (500mL) [5% ソルビトール加乳酸 リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.77	5.77	5.76	5.77	5.76	5.78	
	含量 (%)	100.0	99.9	/	99.6	100.4	99.2	
たん白アミノ 酸製剤	アミカリック輸液 <sup>※3</sup> (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.27	5.26	5.26	5.27	5.26	5.22
		含量 (%)	100.0	99.0	/	97.0	94.8	82.9
	アミグラント輸液 <sup>※3</sup> (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.71	6.68	6.66	6.65	6.64	6.58
		含量 (%)	100.0	91.1	/	60.7	39.9	5.3

+: 試験実施当時の販売名である

\* わずかな析出物を目視にて確認 外観 (-): 配合直後と比較して変化が認められなかった

[ ]: 一般名

※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの

※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの

※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの

※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	
アミノトリパ 1 号輸液 <sup>*1</sup> (850mL)	外観	無色澄明	析出物あり*	その後 変化なし	その後 変化なし			
	pH	5.53	5.53	5.53	5.52			
	含量 (%)	100.0	91.5		78.4			
アミノトリパ 2 号輸液 <sup>*1</sup> (900mL)	外観	無色澄明	析出物あり*	その後 変化なし	その後 変化なし			
	pH	5.51	5.51	5.52	5.51			
	含量 (%)	100.0	89.1		73.0			
アミノフリード輸液 <sup>*2</sup> (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	6.65	6.55	6.58	6.53	6.51	6.50	
	含量 (%)	100.0	92.2		62.6	41.9	4.8	
アミパレン輸液 (200mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	6.85	6.67	6.43	6.37	6.19	6.09	
	含量 (%)	100.0	99.0		99.4	100.2	99.8	
ネオパレン 1 号輸液 <sup>*3</sup> (1000mL)	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.58	5.58	5.58	5.58	5.57	5.53	
	含量 (%)	100.0	95.7		72.2	45.9	6.2	
ビーフリード輸液 <sup>*3</sup> (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	6.65	6.65	6.66	6.65	6.65	6.65	
	含量 (%)	100.0	87.9		54.4	32.9	3.1	
フルカリック 1 号輸液 <sup>*3</sup> (903mL)	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.05	5.05	5.05	5.04	5.04	5.02	
	含量 (%)	100.0	99.3		91.8	80.4	35.8	
フルカリック 2 号輸液 <sup>*3</sup> (1003mL)	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.27	5.27	5.26	5.25	5.24	5.18	
	含量 (%)	100.0	97.3		83.0	65.4	14.4	
フルカリック 3 号輸液 <sup>*3</sup> (1103mL)	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.46	5.44	5.44	5.42	5.40	5.35	
	含量 (%)	100.0	93.9		73.3	52.7	8.7	
プロテアミン12X 注射液 (200mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	6.05	5.98	5.83	5.82	5.75	5.66	
	含量 (%)	100.0	97.0		93.7	95.2	92.5	
代謝性製剤	オザペンバッグ注 80mg <sup>*3</sup> (200mL) [オザグレナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.30	6.29	6.29	6.30	6.30	6.28
		含量 (%)	100.0	99.9		99.8	99.6	99.8
	オザグロン注 80 <sup>*3</sup> (4mL) [オザグレナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	淡黄色澄明
		pH	6.45	6.45	6.44	6.41	6.34	6.43
		含量 (%)	100.0	99.9		98.1	95.6	92.3

+: 試験実施当時の販売名である

\* わずかな析出物を目視にて確認 外観 (-): 配合直後と比較して変化が認められなかった

[ ]: 一般名

※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの

※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの

※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの

※4. ラジカット注 30mg10mL と配合



ⅩⅢ. 備考

配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	
代謝性製剤	キサンボン注射用 20mg <sup>※1</sup> (2mL) [注射用オザグレルナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	5.71	5.72	5.72	5.72	5.70	5.69
		含量 (%)	100.0	99.3	/	99.1	99.6	100.5
	注射用カタクロット 20mg (2mL) [注射用オザグレルナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.62	5.60	5.62	5.59	5.59	5.55
		含量 (%)	100.0	99.6	/	99.9	98.8	99.6
糖類剤とその合剤	ハイカリック液-1号 (700mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.48	4.50	4.01	4.41	4.41	4.55
		含量 (%)	100.0	99.7	/	99.6	96.4	87.9
	ハイカリック液-2号 (700mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.47	4.48	3.95	4.38	4.40	4.54
		含量 (%)	100.0	95.2	/	98.2	94.1	84.8
	ハイカリック液-1号 (700mL) + アミバレン輸液 (300mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.43	5.19	4.91	5.07	4.92	5.38
		含量 (%)	100.0	96.1	/	90.5	86.1	59.8
	ハイカリック液-2号 (700mL) + アミバレン輸液 (300mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.24	5.10	4.83	4.83	4.81	5.29
		含量 (%)	100.0	92.8	/	89.9	81.9	46.8
循環器官用剤	カタボン Hi 注 600mg <sup>※2</sup> (200mL) [ドパミン塩酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	3.68	3.80	3.85	3.83	3.78	3.22
		含量 (%)	100.0	100.0	/	99.8	99.1	100.9
	グリセオール注 (500mL) [濃グリセリン・果糖]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.93	3.92	3.93	3.92	3.92	3.90
		含量 (%)	100.0	98.3	/	99.2	97.5	90.1
	グルトバ注2400万 <sup>※2</sup> (2400万国際単位+注射用 水40mL) [アルテプラージェ (注射液)]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	7.06	7.03	6.98	7.01	6.97	7.14
		含量 (%)	100.0	99.3	/	99.4	100.0	99.7
	注射用ルシドロール 250mg (10mL) [注射用メクロフェノキサ ト塩酸塩]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.98	3.92	3.87	3.77	3.64	3.34
		含量 (%)	100.0	99.2	/	98.4	99.7	99.2
	ニコリン注射液 500mg <sup>※2</sup> (10mL) [シチコリン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.38	5.34	5.26	5.27	5.07	5.61
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.0	100.1	99.6
	ニコリンH注射液1g (4mL) [シチコリン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.83	5.85	5.77	5.78	5.79	5.74
		含量 (%)	100.0	99.7	/	100.1	98.9	99.7
ノバスタン HI 注 10mg/2mL <sup>※2</sup> (2mL) [アルガトロバン水和物 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	3.58	3.62	3.60	3.87	3.91	3.51	
	含量 (%)	100.0	100.1	/	100.3	99.8	99.5	

+ : 試験実施当時の販売名である

\* わずかな析出物を目視にて確認 外観 (-) : 配合直後と比較して変化が認められなかった

[ ] : 一般名

- ※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの
- ※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの
- ※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの
- ※4. ラジカット注 30mg/10mL と配合

	配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
循環器 器 官 用 剤	ノボ・ヘパリン注 1 万単位/10mL <sup>*1</sup> (10mL) [ヘパリンナトリウム注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.60	4.57	4.58	4.61	4.61	4.65
		含量 (%)	100.0	103.1	/	103.2	102.4	103.6
	ベルジピン注射液 25mg <sup>**3</sup> (25mL) [ニカルジピン塩酸塩注射液]	外観	微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.96	3.94	3.94	3.93	3.92	3.89
		含量 (%)	100.0	99.8	/	99.5	99.5	99.9
	ヘルベッサー注射用 10 <sup>**3</sup> (2 管20mg + 生理食塩液 20mL) [ジルチアゼム塩酸塩製剤]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.26	4.26	4.27	4.26	4.25	4.26
		含量 (%)	100.0	100.2	/	100.2	100.2	99.9
	マンニトールS注射液 <sup>*1</sup> (500mL) [脳圧降下・浸透圧利尿剤]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.59	4.59	4.63	4.55	4.56	4.57
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.3	101.1	102.1
ラシックス注 20mg <sup>**2</sup> (2mL) [フロセミド注射液]	外観	白色沈澱物析出	/	/	/	/	/	
	pH	/	/	/	/	/	/	
	含量 (%)	/	/	/	/	/	/	
ステロイド ホル モン 剤	水溶性プレドニン 20mg (5mL) [注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.21	5.08	4.95	4.85	4.76	4.93
		含量 (%)	100.0	99.8	/	92.5	102.7	97.5
	デカドロン注射液 (1mL) [リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.55	5.46	5.36	5.28	5.21	5.46
		含量 (%)	100.0	98.7	/	101.1	98.7	99.4
	リンデロン注 4mg (0.4%) (1mL) [ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.41	5.28	5.19	5.10	5.01	5.20
		含量 (%)	100.0	99.8	/	99.7	100.0	100.4
中枢系 用 剤	アレビアチン注 250mg (5mL) [フェニトインナトリウム注射液]	外観	白濁	実施せず				
		pH	/	実施せず				
		含量 (%)	/	実施せず				
	イノバン注 200mg <sup>**2</sup> (10mL) [ドパミン塩酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.71	3.72	3.73	3.58	3.81	3.79
		含量 (%)	100.0	100.2	/	100.1	100.2	99.7
	フェノバル注射液 100mg (1mL) [フェノバルビタール]	外観	白色結晶析出	/	/	/	/	/
		pH	6.33	/	/	/	/	/
		含量 (%)	/	/	/	/	/	/
	ホリゾン注射液 10mg (2mL) [ジアゼパム注射液]	外観	白濁	実施せず				
		pH	/	実施せず				
		含量 (%)	/	実施せず				
ラボナル注射用 0.3g (20mL) [注射用チオペンタールナトリウム]	外観	白色結晶析出	/	/	/	/	/	
	pH	9.24	/	/	/	/	/	
	含量 (%)	/	/	/	/	/	/	

＋：試験実施当時の販売名である

\* わずかな析出物を目視にて確認 外観 (-)：配合直後と比較して変化が認められなかった

[ ]：一般名

※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの

※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの

※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの

※4. ラジカット注 30mg/10mL と配合

ⅩⅢ. 備考

	配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	
抗菌剤	セファメジンα 注射用 <sup>※2</sup> (2g+生理食塩液100mL) [注射用セファゾリンナトリウム水和物]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明	
		pH	4.62	4.60	4.59	4.57	4.55	4.65	
		含量 (%)	100.0	99.8	/	98.7	97.6	92.2	
	バズクロス注 500 <sup>※3</sup> (100mL) [バズフロキサシンメシル酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	3.49	3.49	3.49	3.48	3.46	3.46	
		含量 (%)	100.0	100.0	/	100.0	100.0	99.5	
	ユナシン-S 静注用 1.5g <sup>①</sup> <sup>※2</sup> (1.5g + 生理食塩液 100mL) [注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明	
		pH	7.71	7.69	7.64	7.60	7.56	7.65	
		含量 (%)	100.0	98.9	/	94.2	86.5	55.1	
	ユナシン-S 静注用 1.5g <sup>②</sup> <sup>※2/※4</sup> (1.5g + 生理食塩液 50mL) [注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明	
		pH	8.13	8.11	8.04	8.03	8.01	7.99	
		含量 (%)	100.0	98.0	/	87.2	75.2	21.4	
消化器系用剤	オメプラール注用 20 <sup>※2</sup> (20mg + 生理食塩液 20mL) [オメプラゾールナトリウム注射剤]	外観	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
		pH	5.66	5.60	5.54	5.55	5.72	5.42	
		含量 (%)	100.0	99.4	/	99.4	99.3	98.2	
	ソルコセリル注 4mL (4mL) [幼牛血液抽出注射剤]	外観	微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	5.32	5.40	5.37	5.40	5.40	5.34	
		含量 (%)	100.0	100.0	/	99.8	99.8	99.5	
	タガメット注射液 200mg <sup>※2</sup> (2mL) [シメチジン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	5.15	5.09	5.00	4.87	4.62	5.17	
		含量 (%)	100.0	99.9	/	100.0	100.1	99.8	
その他	大塚蒸留水 <sup>※3</sup> (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.95	4.94	4.95	4.95	4.89	4.86	
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.3	100.0	100.1	
	ソルダクトン静注用 200mg (20mL) [注射用カンレノ酸カリウム]	外観	白濁	実施せず					
		pH	7.07						
		含量 (%)	/						
	ピタメジン静注用 <sup>※3</sup> (1 管 + 生理食塩液 20mL) [リン酸チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン]	外観	淡赤色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.69	4.84	4.91	4.96	4.95	4.91	
		含量 (%)	100.0	99.0	/	97.1	95.6	93.3	

+: 試験実施当時の販売名である

\* わずかな析出物を目視にて確認 外観 (-): 配合直後と比較して変化が認められなかった

[ ]: 一般名

※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの

※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの

※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの

※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

## ◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 痙攣薬の注射液（ジアゼパム、フェニトインナトリウム等）と混合しないこと。白濁することがある。

14.1.2 カンレノ酸カリウムと混合しないこと。白濁することがある。

## 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。

<試験方法> 幸保の方法<sup>b)</sup>に従った。

市販注射剤との配合変化：市販注射剤 1 アンプル又は 1 バイアルとラジカット点滴静注バッグ 30mg の 1 バッグを配合し、測定した。

測定項目と時間：pH 及び外観変化（肉眼的）は配合直後、0.5、1、3、6、24 時間後に観察した。

また、含量は配合直後、0.5、3、6、24 時間後に HPLC 法により測定した。

<結果>

	配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
血液代用剤	サヴィオゾール輸液 <sup>*</sup> (500mL) [低分子デキストラン加乳 酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	ごく薄い黄色味 を帯びた澄明
		pH	6.80	6.82	6.82	6.82	6.82	6.81
		含量 (%)	100.0	99.1	/	97.5	95.9	91.3
	低分子デキストラン L 注 (500mL) [低分子デキストラン加乳 酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.40	5.42	5.40	5.38	5.34	5.33
		含量 (%)	100.0	99.9	/	97.2	97.0	93.9
代謝性製剤	オザグロン注 80 <sup>*</sup> (4mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.42	6.42	6.41	6.42	6.42	6.41
		含量 (%)	100.0	99.9	/	99.8	99.7	100.2
	オザペンバッグ注 80mg <sup>*</sup> (200mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.24	6.23	6.24	6.24	6.24	6.25
		含量 (%)	100.0	100.0	/	99.9	100.0	99.9
	カタクロット注射液 20mg (2.5mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.57	5.69	5.67	5.62	5.74	5.74
		含量 (%)	100.0	99.3	/	100.4	100.0	99.3
	キサンボン S 注射液 20mg (2.5mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.79	5.74	5.77	5.77	5.78	5.74
		含量 (%)	100.0	100.2	/	100.0	100.1	100.6

+: 試験実施当時の販売名である

外観 (-): 配合直後と比較して変化が認められなかった。[ ]: 一般名

※ラジカット点滴静注バッグ 30mg 承認後 2011 年 3 月以降に追加検討したもの

ⅩⅢ. 備考

配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	
エリル点滴静注液 30mg <sup>*</sup> (2mL) [ファスジル塩酸塩水和物注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.49	4.48	4.49	4.48	4.49	4.46	
	含量 (%)	100.0	100.3	/	99.9	100.2	99.8	
グリセオール注 (500mL) [濃グリセリン・果糖]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.01	3.98	3.98	3.99	3.90	3.93	
	含量 (%)	100.0	99.7	/	98.8	97.7	89.5	
グルトバ注2400万 (2400万国際単位+注射用水40mL) [アルテプララゼ (注射液)]	外観	泡・白色浮遊物	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	7.01	7.01	7.00	7.03	7.07	7.06	
	含量 (%)	100.0	99.8	/	99.9	100.1	100.5	
ニコリン H 注射液 1g (4mL) [シニコリン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.76	5.75	5.75	5.75	5.77	5.76	
	含量 (%)	100.0	100.4	/	100.1	99.9	102.2	
ノバスタン HI 注 10mg/2mL (2mL) [アルガトロバン水和物注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.30	4.12	4.02	4.01	4.06	4.12	
	含量 (%)	100.0	100.6	/	100.1	101.3	99.7	
ペルジピン注射液 25mg <sup>*</sup> (25mL) [ニカルジピン塩酸塩注射液]	外観	微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	3.94	3.95	3.94	3.94	3.95	3.96	
	含量 (%)	100.0	100.0	/	100.2	99.6	100.1	
ヘルベッサー注射用 10 (2管 20mg + 生理食塩液 20mL) [ジルチアゼム塩酸塩製剤]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.10	4.11	4.14	4.18	4.20	4.21	
	含量 (%)	100.0	101.2	/	100.4	100.7	101.1	
20%マンニトール注射液「YD」 <sup>*</sup> (500mL) [D-マンニトール注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.60	4.60	4.60	4.60	4.60	4.55	
	含量 (%)	100.0	100.0	/	99.5	100.1	100.0	
抗菌剤	スルペラゾンキット 静注用 1g <sup>*</sup> (100mL) [注射用スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.94	4.93	4.91	4.87	4.82	4.60
		含量 (%)	100.0	99.9	/	99.3	99.1	99.3
	セファメジンα 注射用 2g <sup>*</sup> (100mL) [注射用セファズリンナトリウム水和物]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.70	4.72	4.72	4.73	4.77	5.05
		含量 (%)	100.0	99.4	/	98.1	97.1	92.4
	セフメタゾンキット点滴静注用 1g <sup>*</sup> (100mL) [注射用セフメタゾールナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.48	4.43	4.40	4.32	4.22	4.00
		含量 (%)	100.0	99.1	/	97.6	95.7	87.6
	バズクロス注 500 <sup>*</sup> (100mL) [パズフロキサシンメシル酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.59	3.58	3.59	3.59	3.59	3.57
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.2	99.6	100.0

+: 試験実施当時の販売名である

外観 (-): 配合直後と比較して変化が認められなかった。[ ]: 一般名

※ラジカット点滴静注バッグ 30mg 承認後 2011 年 3 月以降に追加検討したもの

配合輸液/注射剤 <sup>+</sup> (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	
抗菌剤	パンスポリン静注用 1g バッグ S <sup>*</sup> (100mL) [注射用セフォチアム塩酸塩]	外観	無色澄明	(-)	(-)	ごく薄い黄色味を帯びた澄明	ごく薄い黄色味を帯びた澄明	微黄色澄明
		pH	6.05	6.04	6.04	6.02	5.98	5.79
		含量 (%)	100.0	96.7	/	92.7	88.3	58.3
	メロペン点滴用キット 0.5g <sup>*</sup> (100mL) [注射用メロペネム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	7.19	7.18	7.18	7.18	7.20	7.21
		含量 (%)	100.0	99.8	/	98.4	97.1	88.8
	ユナシン-S 静注用 1.5g (1.5g + 生理食塩液 100mL) [注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	7.69	7.69	7.68	7.69	7.66	7.64
		含量 (%)	100.0	98.3	/	93.7	89.2	60.6
中枢神経系用剤	イノバン注 200mg <sup>*</sup> (10mL) [ドパミン塩酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.09	4.09	4.10	4.10	4.10	4.10
		含量 (%)	100.0	99.8	/	100.1	99.9	99.7
	ヒルトニン 2mg 注射液 <sup>*</sup> (1mL) [プロチレリン酒石酸塩水和物注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.24	4.23	4.22	4.22	4.22	4.21
		含量 (%)	100.0	99.9	/	100.1	100.0	100.4
消化性潰瘍用剤	ガスター注射液 20mg <sup>*</sup> (2mL) [ファモチジン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.08	5.08	5.08	5.08	5.08	5.06
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.1	100.0	100.2

+: 試験実施当時の販売名である

外観 (-): 配合直後と比較して変化が認められなかった。 [ ]: 一般名

※ラジカット点滴静注バッグ 30mg 承認後 2011 年 3 月以降に追加検討したもの

