

R A D I C U T[®] O R S

ラジカットを適正にご使用いただくために

筋萎縮性側索硬化症(ALS) 適正使用ガイド

監修：愛知医科大学 理事長 祖父江 元 先生

フリーラジカルスカベンジャー
エダラボン懸濁液

薬価基準収載

ラジカット[®] 内用懸濁液 2.1% 35mL
内用懸濁液 2.1% 50mL**RADICUT[®] ORS 2.1% 35mL****RADICUT[®] ORS 2.1% 50mL**

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

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



田辺三菱製薬

Contents

適正使用のお願い	p.1
1. 投与スケジュール	p.2
2. 投与に際して	p.3
2.1 投与患者の選択	p.3
2.2 投与方法	p.8
2.3 服用の流れ	p.10
2.4 服用中の注意点	p.11
3. 安全性	p.12
3.1 注意を要する副作用	p.12
3.2 臨床試験での有害事象	p.23
4. 有効性	p.30
5. 薬物動態・食事の影響	p.32
【参考資料】	p.34
Ⅰ 症状等チェックシート	p.34
Ⅱ 血清シスタチンCについて	p.36
Ⅲ ラジカット安全性情報	p.40
【Drug Information (DI)】	p.46

適正使用のお願い

ラジカット®内用懸濁液2.1% (一般名：エダラボン) は、既に承認されているラジカット®注30mgおよびラジカット®点滴注射剤バッグ30mg (以下、ラジカット®注射剤) とエダラボン未変化体の血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC) が同等性が示せたこと*、また、国際共同臨床試験により、安全性においてラジカット®注射剤と比較して、新たなリスクはないこと等が確認されたことから、ALSに対する適応として承認されました。

*ラジカット®内用懸濁液105mgの経口投与時とラジカット®注射剤60mg/60分静脈内投与時

ラジカット®注射剤は、脳梗塞急性期**および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する効能・効果を有する薬剤です。

**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

本冊子では、ラジカット®内用懸濁液2.1% (以下、ラジカット®内用懸濁液) をALS治療に適正に使用いただくため、対象患者の選択、投与時の注意、発現のおそれのある注意すべき副作用とその対策などについて解説しています。ALS患者での副作用だけでなく、脳梗塞急性期患者での副作用も含めて掲載しています。最新の製品電子添文とあわせて本冊子をご熟読いただき、内容を十分にご理解いただいた上で適正にご使用ください。

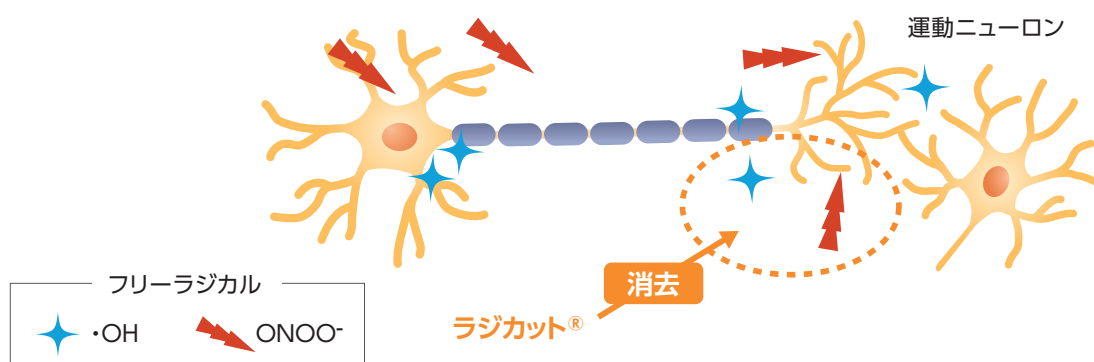
【ALSとラジカット®の作用】

ALSは、主に中年期以降に発症し、一次 (上位) 運動ニューロンと二次 (下位) 運動ニューロンが選択的かつ系統的に変性・脱落し、呼吸筋を含む全身の筋萎縮が進行性に起こる原因不明の神経変性疾患です。

ALS病態の発症や進行には様々な原因が報告されており、フリーラジカルによる酸化ストレスの関与もその一つです。家族性ALS、孤発性ALSともに脳脊髄液中や血漿中等の3-Nitrotyrosineや4-Hydroxy-2-nonenalの上昇が確認されています¹⁻³⁾。これらの発生はヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) や過酸化亜硝酸 (ONOO^-) 等のフリーラジカルによるDNAやたん白質、脂質の酸化反応亢進によるものと考えられ、細胞に傷害を与え細胞死へ導く要因となっている可能性があります。

ラジカット®は、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します。したがって、ALS病態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保護し、筋萎縮の進行を遅らせる効果が期待されます。

■ ALSの病態 (酸化ストレスの関与)



1) Parakh S et al.: Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013: 408681. doi: 10. 1155/ 2013/408681.

2) D' Amico E et al.: Free Radic Biol Med. 2013; 65: 509-527.

3) Beal MF et al.: Ann Neurol. 1997; 42: 644-654.

1. 投与スケジュール

ラジカット®内用懸濁液2.1%の投与にあたっては、有効性と安全性そして患者背景を十分に考慮した上で、投与の可否を判断してください。

投与前日まで	投与に際し、以下の事項を確認してください。 【投与患者の選択】→ p.3-7 ● 効能又は効果 ● 臨床試験における主な選択基準 ● 禁忌(次の患者には投与しないこと) ● 特定の背景を有する患者に関する注意 ● 相互作用/併用注意(併用に注意すること) ● 患者及びその家族への事前説明
第1クール (1ヵ月目) 投与前 投与時・投与中 休薬期間	【投与方法】→ p.8-9 ● 用法及び用量 ● 用法及び用量に関連する注意 【服用の流れ】→ p.10 【服用中の注意点】→ p.11 ● 検査スケジュール・患者の観察 【安全性】→ p.12-29 ● 注意を要する副作用 ● 臨床試験での有害事象
第2クール以降 (2ヵ月目以降)	【投与方法】→ p.8 ● 投与例(第2クール以降)

2. 投与に際して

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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。

投与前 2.1 投与患者の選択

■ 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

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。
[電子添文17.1.1- 17.1.2 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^注

注) 当該患者に対する臨床試験での投与経験はほとんどなく、ラジカット®内用懸濁液のベネフィットとリスクを科学的に明確にすることはできておりません。

参考 【ALS重症度分類】

重症度1度	家事・就労はおおむね可能。
重症度2度	家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
重症度3度	自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
重症度4度	呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
重症度5度	気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用。

厚生労働省指定難病一覧 2 筋萎縮性側索硬化症 概要、診断基準等

2. 投与に際して

■ 臨床試験における主な選択基準

El Escorial改訂 Airlie House診断 基準	ALS重症度 分類	努力性 肺活量	罹病 期間	ベースラインの ALSFRS-Rの 各項目	前観察期12週間の ALSFRS-Rスコアの 変化量	年齢
- ALS 確実 - ALS 可能性高し - ALS 可能性高し 検査陽性 - ALS 可能性あり	生 活 及 び 機能が自立 している者	70%以上	3年 以内	規定されていない	前観察期間なし	満18歳以上 75歳以下

田辺三菱製薬(株)：長期安全性試験(社内資料)(承認時評価資料)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

重篤な腎機能障害のある患者	重篤な腎機能障害のある患者には投与しないこと。 腎機能障害が悪化するおそれがある。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

〔設定根拠〕

- (1) ラジカット®注射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。
- (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。

特定の背景を有する患者に関する注意

合併症・既往歴等のある患者	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。ラジカット®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。
	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。ラジカット®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。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。
	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。
腎機能障害患者	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。
	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。特にラジカット®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。
肝機能障害患者		肝機能障害が悪化するおそれがある。
妊婦		投与しないことが望ましい。
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。エグ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。
小児等		小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
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、ラジカット®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。

〔設定根拠〕

ラジカット®注射剤の電子添文に記載されていた「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」はALS患者においては該当しないため設定しなかった。その他については、新たな知見は無く、ラジカット®注射剤の添付文書と同様に設定した。「脱水のある患者」、「感染症のある患者」については、「致命的な経過をたどる例」がラジカット®注射剤で報告されているという事実に基づき記載した。

重篤な腎機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験を実施していない。また、新たな知見は無く、安全性が確立されていないことから、ラジカット®注射剤と同様に設定した。腎機能障害のある患者については、「致命的な経過をたどる例」がラジカット®注射剤で報告されているという事実に基づき記載した。

妊娠中及び授乳中におけるエグラボンの使用は検討しておらず、新たな知見は無く、安全性が確立されていないことから、ラジカット®注射剤と同様に設定した。

2. 投与に際して

相互作用/併用注意(併用に注意すること)

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)

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。
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。

[設定根拠]

ラジカット®注射剤と抗生物質(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。

注) ALS患者に使用する場合、以下に注意して腎機能評価を行ってください。

- ・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してください。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してください。
- ・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による推定糸球体濾過量の算出や、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してください。

また、脱水については、筋量によって血清クレアチニン値が変動することから、BUN/クレアチニン比のみではなく、総蛋白やヘマトクリット値等の血液検査所見、皮膚や粘膜の乾燥等の身体所見、患者の自覚症状等を総合的に評価し、慎重に判断してください。

参考 脳梗塞急性期患者で報告された、急性腎障害の報告対象症例における転帰(死亡)に影響を及ぼす要因(ロジスティック解析)

患者背景(合併症、併用薬剤、治療経過等)、腎機能検査値等の31項目を説明変数として死亡(理由不問)に影響を及ぼす要因についてロジスティック解析を試みたところ、「高度な意識障害(JCS100以上又は準じる状態)」「感染症の合併」「セフェム系抗生物質の併用」「投与開始時BUN/クレアチニン比15倍以上」「発現時BUN25mg/dL以上」が死亡のリスクを有意に増加させる危険因子として選択されました。

要 因	オッズ比(95%信頼区間)	p値
80歳以上	2.116(0.803 ~ 5.579)	0.1296
高度な意識障害*1	9.352(2.818 ~ 31.034)	0.0003
感染症の合併	7.104(2.493 ~ 20.247)	0.0002
セフェム系抗生物質の併用	3.261(1.123 ~ 9.467)	0.0297
消炎鎮痛剤併用	0.351(0.098 ~ 1.261)	0.1086
腎障害	3.114(0.985 ~ 9.843)	0.0530
糖尿病	0.486(0.147 ~ 1.606)	0.2367
高脂血症	0.232(0.033 ~ 1.605)	0.1386
乏尿・無尿期*2	2.479(0.834 ~ 7.368)	0.1023
投与開始時クレアチニン値*3	0.088(0.012 ~ 0.628)	0.0154
投与開始時BUN/クレアチニン比*4	5.031(1.695 ~ 14.940)	0.0036
投与中BUN値*5	0.426(0.121 ~ 1.505)	0.1850
発現時BUN値*5	5.234(1.310 ~ 20.901)	0.0191
発現時クレアチニン値*3	0.341(0.112 ~ 1.041)	0.0588
発現後BUN/クレアチニン比*4	0.165(0.051 ~ 0.536)	0.0027

注)説明変数の選択はステップワイズ法で実施(取り込み条件 $p < 0.3$)

*1:投与開始時 *2:乏尿・無尿発現の翌日以降に投与終了・中止 *3:2.0mg/dL以上 *4:15倍以上 *5:25mg/dL以上

2003年12月「ラジカット注30mg安全性情報」より

■ 患者及びその家族への事前説明

治療を開始する患者やその家族には、投与前に有効性、安全性などについて十分な説明を行うとともに、本剤は投与期と休薬期を組み合わせた用法・用量であることを十分に説明してください。患者用資材として、下記をご用意していますので、患者指導にご活用ください。医療スタッフ用チェックシート、患者及びその家族用チェックシートを用いた症状等のチェックを行ってください

適正使用ガイド(患者向け)

「ラジカット®内用懸濁液2.1%を服用される患者さんとお家族の方へ」

医薬品リスク管理計画 (RMP)

**ラジカット®内用懸濁液2.1%を
服用される
患者さんとお家族の方へ**

監修:愛知医科大学 理事長 祖父江 元 先生



RADICUT® ORS

Contents

ALS(筋萎縮性側索硬化症)について	p.1
ALSとは	p.1
ALSの症状	p.2
ALS治療剤ラジカット®内用懸濁液2.1%について	p.4
ALSの発症原因とラジカット®の作用	p.4
臨床試験でラジカット®内用懸濁液2.1%が投与された患者さんのタイプ	p.5
副作用予防のための注意点	p.6
ラジカット®内用懸濁液2.1%の服用に際して	p.6
ラジカット®内用懸濁液2.1%の服用開始前の注意点	p.7
ラジカット®内用懸濁液2.1%を口から服用する流れ	p.8
胃腸等のチューブから投与する流れと注意点	p.9
ラジカット®内用懸濁液2.1%の保存についての注意点	p.10
服用中の注意点と投与スケジュール	p.11
投与中に気をつけていただきたい症状	p.12

田辺三菱製薬

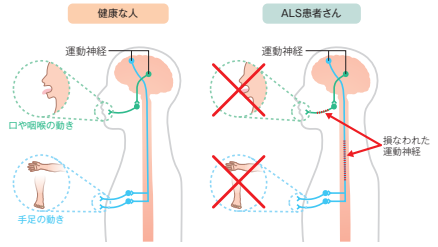
ALS(筋萎縮性側索硬化症)について

ALSとは

ALSは、脳からの指令(信号)を筋肉に伝える運動神経が何らかの原因で損なわれる病気です。

健康な人は「口や手を動かしたい」と考えれば、その通りに動かせます。これは脳からの指令が運動神経を伝わって、隅々の筋肉に到達するからです。しかし、運動神経が損なわれると脳からの指令が伝わらなくなるので、思い通りの動作が次第にできなくなり、筋肉がやせ細ってきます。ただし、筋肉そのものが損なわれるわけではなく、あくまで運動神経が損なわれる結果として筋肉が弱るのです。

健康な人とALS患者さんの運動神経の比較



健康な人

ALS患者さん

運動神経

口や咽喉の動き

手足の動き

損なわれた運動神経

日本でのALS患者さんの数は約1万人と推定されています。多くの患者さんが50～70歳代で発症し、男性の患者さんのほうが女性の患者さんよりもやや多くなっています。

1

2. 投与に際して

投与前 2.2 投与方法

■ 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。

■ 投与例(第1クール)

● 投与日、— 休薬日、■ 休薬期間、■ 次クール

		月	火	水	木	金	土	日
第1クール	1週目	●	●	●	●	●	●	●
	2週目	●	●	●	●	●	●	●
	3週目	■	■	■	■	■	■	■
	4週目	■	■	■	■	■	■	■
次クール	1週目	■	■	■	■	■	■	■

■ 投与例(第2クール以降)

第2クール以降は**14日間のうち10日間**の投与です。

以下の投与例を参考に、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、患者及びその家族に指導してください。次クールの投与開始日は前クール投与開始日の28日後になります。

投与例 10日連日投与例

● 投与日、— 休薬日、■ 休薬期間、■ 次クール

		月	火	水	木	金	土	日
第2クール以降	1週目	●	●	●	●	●	●	●
	2週目	●	●	●	—	—	—	—
	3週目	■	■	■	■	■	■	■
	4週目	■	■	■	■	■	■	■
次クール	1週目	■	■	■	■	■	■	■

投与例 間歇投与例(平日のみ投与した場合)

		月	火	水	木	金	土	日
第2クール以降	1週目	●	●	●	●	●	—	—
	2週目	●	●	●	●	●	—	—
	3週目	■	■	■	■	■	■	■
	4週目	■	■	■	■	■	■	■
次クール	1週目	■	■	■	■	■	—	—

投与例 間歇投与例(その他の場合)

		月	火	水	木	金	土	日
第2クール以降	1週目	●	●	—	●	●	●	—
	2週目	●	●	●	—	—	●	●
	3週目	■	■	■	■	■	■	■
	4週目	■	■	■	■	■	■	■
次クール	1週目	■	—	●	●	●	●	●

■ 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

注意点

- 1日1回5mLを、**空腹時[8時間の絶食後(起床時等)]**に、口またはチューブから投与してください。**投与後少なくとも1時間は水以外の飲食は避けてください。**
- **8時間の絶食ができない場合**は、以下の表を参考に、服用前に必要な絶食時間を確保してください。(直前に摂取した食事の種類によって必要な絶食時間は異なります。)

食事の種類	カロリー・食事の中の脂肪の割合の目安	服用前に必要な絶食時間
高脂肪食	1000キロカロリー、50%脂肪	8時間以上
低脂肪(通常)食	400キロカロリー、25%脂肪	4時間以上
軽食(栄養剤等)	250キロカロリー	2時間以上

高脂肪食の例

総量:870.7kcal
たんぱく質:37.3g
脂質:52.1g
炭水化物:83.0g



低脂肪食の例

総量:475.0kcal
たんぱく質:12.1g
脂質:12.0g
炭水化物:110.8g



軽食(栄養剤等)の例

総量:250kcal
たんぱく質:8.8g
脂質:8.8g
炭水化物:34.3g



女子栄養大学出版部：毎日の食事カロリーガイド第3版，女子栄養大学出版部，2018
女子栄養大学出版部：八訂 食品成分表2022，女子栄養大学出版部，2022

絶食が必要な理由

絶食が不十分の場合は血液中への薬の吸収を妨げ、血中濃度の低下につながります。薬の服用の際は注意しましょう。

※ 本薬剤の絶食時間と最高血中濃度(薬が血液中で最大の濃度になる状態)の関係を調べた結果、絶食時間が必要時間の半分の場合には、空腹時と比較して最高血中濃度の値が約半分に低下することがわかりました。

P32-33薬物動態・食事の影響を参照ください。

保存、その他の注意点

- ボトル**開封後は15日以内に使用**してください。15日以内に使用しなかった場合は廃棄してください。
- ボトル**開封前は冷蔵(2～8℃)**で、ボトル**開封後は室温**で保存してください。また、使用後は必ずキャップをしっかりとめて、**まっすぐ立てて保存**してください。
- 他の薬剤・飲み物・食べ物と混ぜて服用しないでください。
- 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でください。
- 経鼻胃管又は胃瘻チューブによる経管投与時においても、付属の経口投与用シリンジにて5mLを正確に量り取り、投与してください。
- 本剤は、第1フルール用の7日間ボトル(35mLボトル)と第2フルール以降用の10日間ボトル(50mLボトル)の2種類のボトルがあります。第1フルールは、35mLボトルが2本処方され、第2フルール以降は、50mLボトルが1本処方されます。

2. 投与に際して

投与中 2.3 服用の流れ

1

キャップが閉まっている事を確認し、
ボトルを上下逆さまにして、30秒間上下
によく振る。
ボトルの底に固まりがないか確認し、
薬液が完全に混ざるまで繰り返す。

2

キャップを上からボトル本体に押しつけ、
そのまま(カチカチ音がしない状態まで)
左に回して開ける。

3

《初回使用時のみ》アダプターを平らな
面を上にして、奥までしっかりと押し
込んでボトルに挿入する。

4

プランジャーは奥まで
押し切った状態

プランジャーを奥まで押し切った
状態の経口投与用シリンジを、
アダプターの穴に奥まで差し込む。

5

ボトルと経口投与用シリンジ(全体)
を逆さまにし、プランジャーを
ゆっくりと5mLのラインまで引く。

口から服用する場合

6

ボトルを下に戻し、経口投与用シリンジ
を抜く。頬の内側に先端を向け、ゆっくり
と薬液を流し込む。

経鼻胃管または胃瘻チューブから投与する場合

6'-1

カテーテルシリンジの
バレル

カテーテルシリンジのバレル
を経鼻胃管または胃瘻チュ
ープに接続する。

6'-2

薬液
5mL

本剤に付属の経口投与用
シリンジで5mLの薬液を
カテーテルシリンジのバレ
ルの中に押し出す。

6'-3

薬液
5mL

カテーテルシリンジのプラ
ンジャーにて、5mLの薬液
を経鼻胃管または胃瘻チュ
ープに押し出す。

6'-4

水
30mL以上

薬液投与後は、経鼻胃管
または胃瘻チューブに残る
薬液を、30mL以上の水で
再度投与する。

7

使用後はアダプターを残したまま、
ボトルのキャップを右に回して閉める。

8

経口投与用シリンジはプランジャーを
外して毎回流水で洗剤を使わずに洗い、
自然乾燥させる。

服用にあたっての
注意事項をお知らせする
動画をご用意しました。
スマートフォン等からこちらの
2次元コードよりご確認ください。



投与中 2.4 服用中の注意点

■ 検査スケジュール・患者の観察

- 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、投与前に腎機能、肝機能及び血液学的検査項目を含む血液検査の実施をお願いします。
- 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検査を実施するなど、継続して十分な観察を行ってください。
- チェックシート（本資料p.34～35）を用いた症状等のチェックを行うよう、関係する医療スタッフ、患者及びその家族に指導してください。
- 異常がみられた場合は、適切な検査及び処置を行ってください。

参考 本剤のALS患者を対象とした国際共同試験*の検査頻度

●：検査日

投与 1日目	8日目	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週
● 投与前	● ※	●	—	●	—	—	●	—	—	●	—	—	●

*田辺三菱製薬（株）：長期安全性試験（社内資料）（承認時評価資料）

※日本でのみ実施

腎機能のモニタリングについて

ALS患者に使用する場合、以下に注意して腎機能評価を行ってください。（p.6もご参照ください）

ALSの病態が進行した患者では、肺炎、胆道系等の感染症による抗生物質の投与、腎尿路系の感染症や結石の合併等により、腎機能障害に対するリスクが高まっているおそれがあることから、より頻回に検査を実施し、慎重に観察を行ってください。

3. 安全性

ラジカット®内用懸濁液2.1%の使用にあたって、発現する可能性のある注意すべき副作用について解説します。また、適正使用ガイドに記載されている副作用以外にも最新の電子添文を熟読の上、十分に注意してください。

なお、必ず事前に患者及びその家族への説明を行ってください。

特に、会話・意思疎通が困難などの理由から自覚症状の確認ができない患者については、より頻回な診察及び臨床検査を実施するなど、十分なリスク評価が可能となるよう、ご対応ください。

3.1 注意を要する副作用

ラジカット®注射剤を脳梗塞急性期患者に使用した際に、急性腎障害の増悪、重篤な肝機能障害、播種性血管内凝固症候群があらわれ、致命的な経過をたどった症例が報告されています。特に初回投与時は、投与前又は投与後速やかに腎機能、肝機能及び血液学的検査項目を含む血液検査を実施してください。(2. 4: 服用中の注意点 p.11を参照してください)

ALSの病状が進行するに伴い、呼吸困難、全身倦怠感、筋肉痛や脱力感などの症状が発現しますので、副作用との鑑別が困難な場合もあります。専門医に相談の上、注意して判断してください。また、目安として各クール投与開始前に肺活量やSpO₂(経皮的動脈血酸素飽和度)等を測定し、呼吸機能の状態を確認してください。

呼吸機能が悪い患者へ投与する場合は注意深く観察を行ってください。

そのほか、ALSでは経口摂取困難による脱水症状が起こり、腎機能障害につながるおそれがありますので、十分な水分補給を行うよう、患者及びその家族に指導してください。

重要な特定されたリスク

■ 1. 腎機能障害(急性腎不全・ネフローゼ症候群)

発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

- ▶ 検査値の急激な悪化は、投与4日目をピークに投与開始初期に多く発現すると報告されています。
- ▶ ラジカット®注射剤で22件の腎機能障害が報告されています(承認後の使用成績調査)。
- ▶ 承認後に重篤な急性腎障害0.26%(13/5080例)、ネフローゼ症候群0.02%(1/5080例)が報告されています(頻度は、製造販売後の結果を含む)。

〔ALS患者の場合〕

- ▶ ラジカット®注射剤の臨床試験(MCI-186-16、17、19試験)及びラジカット®内用懸濁液の臨床試験(MT-1186-A01試験)では、腎機能障害、ネフローゼ症候群の報告は認められませんでした。

田辺三菱製薬(株)：検証的試験1回目(社内資料)(承認時評価資料)

田辺三菱製薬(株)：検証的試験2回目(社内資料)(承認時評価資料)

田辺三菱製薬(株)：長期安全性試験(社内資料)(承認時評価資料)

症 状

- 乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等

【臨床検査】

※必要に応じて測定

血液検査	検査項目	異常値の判定
	BUN	上昇
	クレアチニン	
	シスタチンC※	

リスクを軽減するための注意事項

◆ 事前チェック

- ☐ 重篤な腎機能障害がないか。【禁忌】
腎機能障害が悪化するおそれがあります。
- ☐ BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態がないか。【特定の背景を有する患者に関する注意】
特にラジカット注射剤で、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ます。
ALS患者では経口摂取困難による脱水症状を起こしている可能性があることに留意してください。
- ☐ 感染症を合併していないか。【特定の背景を有する患者に関する注意】
ラジカット注射剤と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報告されています。
併用する場合には、頻回に腎機能検査を実施してください。
- ☐ 心疾患はないか。【特定の背景を有する患者に関する注意】
心疾患が悪化するおそれがあります。また、腎機能障害があらわれるおそれがあります。

◆ 検査(2.4:服用中の注意点 p. 11 参照)

- ▶ 頻回な腎機能検査(BUN、クレアチニン等)を実施してください。

◆ 観察

- ▶ 症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。
- ▶ 投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

- ◆ 検査値の異常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、適切な処置を行ってください。

3. 安全性

【重要な特定されたリスク】

2. 肝機能障害(劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸)

発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

- ▶ 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く、劇症肝炎等の重篤な肝炎が報告されています。
- ▶ ラジカット®注射剤の承認時までの国内臨床試験では、肝機能障害が16件、承認後の使用成績調査では肝障害・肝機能異常が160件、製造販売後臨床試験では、肝障害・肝機能障害が5件、小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査では、肝障害・肝機能異常が4件報告されています。
- ▶ ラジカット®注射剤の承認後に重篤な劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害0.24%(12/5080例)、黄疸(頻度不明)が報告されています(頻度は、製造販売後の結果を含む)。

〔ALS患者の場合〕

- ▶ ラジカット®注射剤の国内臨床試験(MCI-186-16、17、19試験)では、肝障害が4件、肝機能異常が1件、肝機能検査異常が2件認められました。
- ▶ ラジカット®内用懸濁液の国際共同臨床試験(MT-1186-A01試験)では、肝機能異常が1件認められました。

田辺三菱製薬(株): 検証的試験1回目(社内資料)(承認時評価資料)
田辺三菱製薬(株): 検証的試験2回目(社内資料)(承認時評価資料)
田辺三菱製薬(株): 長期安全性試験(社内資料)(承認時評価資料)

症 状

- 全身症状(倦怠感、発熱、黄疸)
- 消化器症状
(食思不振、嘔気、嘔吐、
心窩部痛、右季肋部痛)
- 皮膚症状(皮疹、掻痒感)等

【臨床検査】

血液検査	検査項目	異常値の判定
	AST	著しい上昇
	ALT	
	ALP	
	γ-GTP	
	LDH	
	ビリルビン	

リスクを軽減するための注意事項

◆ 事前チェック

- ☐ 肝機能障害がないか。【特定の背景を有する患者に関する注意】
肝機能障害が悪化するおそれがあります。

◆ 検査(2.4:服用中の注意点 p.11 参照)

- ▶ 頻回な肝機能検査(AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、ビリルビン等)を実施してください。

◆ 観察

- ▶ 症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。
- ▶ 投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

◆ リルゾールでも肝機能障害に関するリスクが注意喚起されていますので、併用時には肝機能障害の発現に、よりご注意ください。

◆ 検査値の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、肝機能障害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、適切な処置を行ってください。

■ 3. 血小板減少・顆粒球減少

発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

ラジカット®注射剤の承認後に重篤な血小板減少0.08% (4/5080例)、顆粒球減少(頻度不明)が報告されています(頻度は、製造販売後の結果を含む)。

〔ALS患者の場合〕

・ラジカット®注射剤の臨床試験(MCI-186-16、17、19試験)及びラジカット®内用懸濁液の臨床試験(MT-1186-A01試験)では、血小板減少および顆粒球減少の副作用報告は認められませんでした。

田辺三菱製薬(株)：検証的試験1回目(社内資料)(承認時評価資料)

田辺三菱製薬(株)：検証的試験2回目(社内資料)(承認時評価資料)

田辺三菱製薬(株)：長期安全性試験(社内資料)(承認時評価資料)

症 状

- 皮下・粘膜の出血症状(血小板減少)
- 発熱、悪寒、咽頭痛等(顆粒球減少)

【臨床検査】

血液検査	検査項目	異常値の判定
	血小板	減少
	顆粒球	

リスクを軽減するための注意事項

- ◆ 検査(2. 4: 服用中の注意点 p. 11参照)
 - ▶ 頻回な血液検査を実施してください。
- ◆ 観察
 - ▶ 症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。
 - ▶ 投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。
- ◆ 血小板数の低下、顆粒球数の低下があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

3. 安全性

【重要な特定されたリスク】

4. 播種性血管内凝固症候群

発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

ラジカット®注射剤の承認後に重篤な播種性血管内凝固症候群（以下DIC）が0.08%（4/5,080例）報告されています（頻度は、製造販売後の結果を含む）。

〔ALS患者の場合〕

・ラジカット®注射剤の臨床試験（MCI-186-16、17、19試験）及びラジカット®内用懸濁液の臨床試験（MT-1186-A01試験）では、DICの副作用報告は認められませんでした。

田辺三菱製薬（株）：検証的試験1回目（社内資料）（承認時評価資料）

田辺三菱製薬（株）：検証的試験2回目（社内資料）（承認時評価資料）

田辺三菱製薬（株）：長期安全性試験（社内資料）（承認時評価資料）

症 状

- 出血症状
- 血栓症状
（意識障害、めまい、呼吸困難、乏尿、黄疸、全身倦怠感等）

【臨床検査】

血液検査	検査項目	異常値の判定
	赤血球沈降速度（血沈）	減少
	血小板	
	フィブリノゲン分解産物 D-dimer	上昇

リスクを軽減するための注意事項

◆ 検査

- ▶ 定期的に血液検査を実施してください。

◆ 観察

- ▶ 症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。
- ▶ 投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

◆ 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、適切な処置を行ってください。

播種性血管内凝固症候群

播種性血管内凝固症候群（DIC）は、体内のいたるところで血が固まり（血栓）、同時に血が止まらなくなる（出血）状態です。血栓は体中にばらまかれ、全身に生じます。血栓により血のめぐりが遮断され血管が詰まることにより、脳、肺、肝臓、腎臓など重要な臓器がダメージを受けます。そのため意識障害、呼吸困難、黄疸、尿量減少などの症状が出現します。そして、本来血を固め止血するための要素（血小板や凝固因子というたんぱく質）が血栓をつくることに使用され減少することと、血栓を溶かす作用が生じることにより血を止めることができなくなります。つまり血栓ができると同時に出血しやすくなり、皮膚のあざや点状出血、鼻血、口の中や歯ぐきの出血、脳出血、吐血、咯血などが生じます。血栓、出血いずれの症状も重篤であり、ときに命を脅かします。ただし、DIC はがん、白血病、重症の感染症など非常に重い病気の患者さんで、状態が悪くなるとともに発症します。ですのでDIC の発症は通常の医薬品による副作用の発症とは異なります。

【「重篤副作用疾患別対応マニュアル 平成19年6月（令和3年4月改定）」より】

<https://www.pmda.go.jp/files/000240128.pdf>

■ 5. 急性肺障害

発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

ラジカット®注射剤の承認後に重篤な急性肺障害（頻度不明）が報告されています。

〔ALS患者の場合〕

- ・ラジカット®注射剤の臨床試験（MCI-186-16、17、19試験）及びラジカット®内用懸濁液の臨床試験（MT-1186-A01試験）では、急性肺障害の副作用報告は認められませんでした。

田辺三菱製薬（株）：検証的試験1回目（社内資料）（承認時評価資料）

田辺三菱製薬（株）：検証的試験2回目（社内資料）（承認時評価資料）

田辺三菱製薬（株）：長期安全性試験（社内資料）（承認時評価資料）

症 状

- 発熱、咳嗽、呼吸困難等

リスクを軽減するための注意事項

◆ 観察

- ▶ 症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。
- ▶ 投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

- ◆ 急性肺障害の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ってください。

3. 安全性

【重要な特定されたリスク】

6. 横紋筋融解症

発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

ラジカット®注射剤の承認後に重篤な横紋筋融解症(頻度不明)が報告されています。

〔ALS患者の場合〕

・ラジカット®注射剤の臨床試験(MCI-186-16、17、19試験)及びラジカット®内用懸濁液の臨床試験(MT-1186-A01試験)では、横紋筋融解症の副作用報告は認められませんでした。

田辺三菱製薬(株)：検証的試験1回目(社内資料)(承認時評価資料)

田辺三菱製薬(株)：検証的試験2回目(社内資料)(承認時評価資料)

田辺三菱製薬(株)：長期安全性試験(社内資料)(承認時評価資料)

症 状

● 筋肉痛、脱力感

【臨床検査】

	検査項目	異常値の判定
血液検査	CK	上昇
	ミオグロビン	
尿検査	ミオグロビン	

リスクを軽減するための注意事項

◆ 観察

- ▶ 症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。
- ▶ 投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

◆ 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、適切な処置を行ってください。

横紋筋融解症

横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が融解、壊死することにより、筋肉の痛みや脱力などを生じる病態をいいます。その際、血液中に流出した大量の筋肉の成分(ミオグロビン)により、腎臓の尿細管がダメージを受ける結果、急性腎不全を引き起こすことがあります。また、まれに呼吸筋が障害され、呼吸困難になる場合があります。

■ 7. ショック・アナフィラキシー

発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

ラジカット®注射剤の承認後に重篤なショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されています。

〔ALS患者の場合〕

・ラジカット®注射剤の臨床試験（MCI-186-16、17、19試験）及びラジカット®内用懸濁液の臨床試験（MT-1186-A01試験）では、ショック・アナフィラキシーの副作用報告は認められませんでした。

田辺三菱製薬（株）：検証的試験1回目（社内資料）（承認時評価資料）

田辺三菱製薬（株）：検証的試験2回目（社内資料）（承認時評価資料）

田辺三菱製薬（株）：長期安全性試験（社内資料）（承認時評価資料）

症 状

- 蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等

リスクを軽減するための注意事項

◆ 事前チェック

- ☐ ラジカット®の成分に対し過敏症の既往歴がないか。【禁忌】

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ります。

◆ 観察

- ▶ 症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

- ◆ 異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

3. 安全性

重要な潜在的リスク

重要な潜在的リスク*とした以下の有害事象と本剤との関連性は明確ではありませんが、ご処方に際して事象の発現にご注意ください。

(※ 動物試験で見られているが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象)

■ 神経線維変性

発現状況

エダラボンの神経線維変性への影響(動物種: イヌ・サル)

- ▶ イヌに5日間以上又はサルに28日間連続して、エダラボンを24時間かけて持続注射したとき、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脳脊髄での神経線維変性が観察されました(無毒性量: イヌ30mg/kg/日、サル100mg/kg/日)。イヌに39週間連続して、本薬を1日1回経口投与したとき、16日目以降に同様の変化が観察されました(無毒性量: イヌ30mg/kg/日)。

田辺三菱製薬(株): イヌを用いた28日間24時間持続静注毒性試験及び14日間回復性試験(社内資料)(承認時評価資料)

田辺三菱製薬(株): イヌを用いた5日間24時間持続静注神経毒性試験及び4週間回復性試験(社内資料)(承認時評価資料)

田辺三菱製薬(株): サルを用いた28日間24時間持続静注毒性試験(社内資料)(承認時評価資料)

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)(承認時評価資料)

症 状

- しびれ感、ふらつき等

リスクを軽減するための注意事項

- ◆ 神経線維変性を疑うしびれ感、ふらつき、振動覚の低下などの症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ◆ 観察
 - ▶ 症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

重要な不足情報

■ 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

臨床試験では、ALS重症度分類3度以上の患者及び努力性肺活量70%未満等の呼吸機能が低下した患者さんへの投与経験は少ないですが、本剤投与中にALSが進行した場合、これらの患者さんに対しても本剤が使用される可能性があるため、重要な不足情報としています。

※重症度についてはp.3の「参考：ALS重症度分類」をご参照ください。

3. 安全性

3.2 臨床試験での有害事象

「禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

■ 臨床成績

ー 臨床試験におけるラジカット®内用懸濁液2.1%の長期安全性について ー
国際共同、多施設共同、非盲検、長期安全性試験(第Ⅲ相)(MT-1186-A01)

田辺三菱製薬(株)：長期安全性試験(社内資料)(承認時評価資料)

試験概要

【目 的】主 要 目 的：ALS患者を対象に24週間及び48週間にわたるラジカット®内用懸濁液2.1%の長期安全性及び忍容性を評価する。
探索的目的：ALS患者を対象に24週間及び48週間にわたるラジカット®内用懸濁液2.1%の有効性を評価する。

【対 象】ALS患者185例

選択基準

El Escorial改訂 Airlie House診断 基準	ALS重症度 分類	努力性 肺活量	罹病 期間	ベースラインの ALSFRS-Rの 各項目	前観察期12週間の ALSFRS-Rスコアの 変化量	年齢
- ALS 確実 - ALS 可能性高し - ALS 可能性高し 検査陽性 - ALS 可能性あり	生 活 及 び 機能が自立 している者	70%以上	3年 以内	規定されていない	前観察期間なし	満18歳以上 75歳以下

除外基準

過敏症既往歴	合併症① ALSよりも予後に 大きな影響を及ぼ すと考えられる合 併症	合併症② 悪性腫瘍の治療を受けて いる者又は生検の結果が まだ出ていない者、重大な 自殺傾向のリスクがある者	腎障害 (スクリーニング時)	肝障害 (スクリーニング時)
エダラボン、エ ダラボンの添 加物／非活性 成分、又は亜硫 酸塩に対し過 敏症の既往の ある者、遺伝性 フルクトース不 耐性の者	本試験の目的(安全 性及び有効性の評 価)又は被験者の安全 性を妨げる可能 性があると治験責 任医師が判断した 臨 床 的 に 重 要 な (ALS以外の)疾患 が現在ある者又は その既往がある者	コロンビア自殺評価スケ ール(C-SSRS)に基づくタイ プ4(積極的な自殺念慮－ 実行する意思が多少ある が、具体的な計画はない) 又はタイプ5(積極的な自 殺念慮－具体的な計画及 び実行する意思がある)の 自殺行動又は自殺念慮が スクリーニング評価前3ヵ 月以内に認められた者	糸球体濾過量(GFR：Glo- merular Filtration Rate) が30 mL/min/1.73 m ² 未満の者	スクリーニング時に正常上 限(ULN：upper limit of normal)の2倍を超えるア ラニンアミノトランスフェ ラーゼ(ALT：alanine aminotransferase)上昇 又はアスパラギン酸アミ ノトランスフェラーゼ(AST： aspartate aminotrans- ferase)上昇を認める者

【投与方法】経口エダラボン5mL(エダラボンとして105mg)を起床時に1日1回経口投与した。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、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日間休薬した。

【評価項目】＜主要安全性評価項目＞・安全性、認容性

＜探索的評価項目＞・ALSFRS-Rスコア

・死亡、気管切開又は補助呼吸装置の常時装着までの期間(週)

【解析計画】＜安全性解析＞有害事象はMedDRA version 23.0を用い、TEAE(治験薬投与投与開始後に発現した有害事象)の発現頻度と発現率をSOC(器官別大分類)及びPT(基本語)別に要約した。

要約はTEAE、治験薬と因果関係が「合理的な可能性あり」のTEAE、TESAE、治験の中止に至ったTEAE、死亡に至ったTEAEの全体の発現率と件数で要約した。

部分集団解析として、地域別(日本、北米、欧州)、エダラボンの投与経験別の解析を行った。

＜有効性解析＞ALSFRS-Rスコアは全体とドメインごとに合計スコアと投与開始前からの変化量を評価時点別に集計した。また、MMRMの混合モデルを用いて時点ごとに48週までの投与開始前からの変化量を解析した。

死亡、気管切開、永続的な呼吸器装着までの期間を集計し、Kaplan-Meier曲線を作成した。

*日本申請のために患者背景における患者集団を設定し、MCI186-19試験結果と比較した。背景因子(性別、年齢、体重、罹病期間、初発症状、El Escorial改訂Airlie House診断基準、ALSの診断、ALSFRS-Rスコア(41%以下、41%超)、%FVC(93%以下、93%超)、リルゾールの併用有無、本薬の静脈内投与製剤の投与歴有無、併用療法有無、合併症有無)別に部分集団解析した。

3. 安全性

結果

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)(承認時評価資料)

患者背景：安全性解析対象集団

被験者137例(74.1%)は、スクリーニング時点においてALS症状発現から1年以上経過しており、ALS診断からスクリーニングまでの罹病期間(Mean±S.D.)は1.56±0.67年であった。

ALSの初期症状は、球型37例(20.0%)、四肢型148例(80.0%)であった。ベースライン時のALS-FRS-Rスコア(Mean±S.D.)は40.0±4.5であり、177例(95.7%)が孤発性ALSであった。

「ALS確実(Definite)」は45例(24.3%)、「ALS可能性高し(Probable)」は78例(42.2%)、「ALS可能性高し検査陽性(Probable laboratory-supported)」は50例(27.0%)、「ALS可能性あり(Possible)」は12例(6.5%)であった。また、161例(87.0%)はリルゾールを併用していた。

日本人被験者48例(73.8%)は、スクリーニング時点においてALS症状発現から1年以上経過しており、ALS診断からスクリーニングまでの罹病期間(Mean±S.D.)は1.50±0.63年であった。

ALSの初期症状は、球型11例(16.9%)、四肢型54例(83.1%)であった。ベースライン時のALS-FRS-Rスコア(Mean±S.D.)は41.5±3.6であり、64例(98.5%)が孤発性ALSであった。

「ALS確実(Definite)」は20例(30.8%)、「ALS可能性高し(Probable)」は26例(40.0%)、「ALS可能性高し検査陽性(Probable laboratory-supported)」は15例(23.1%)、「ALS可能性あり(Possible)」は4例(6.2%)であった。また、60例(92.3%)はリルゾールを併用していた。

項目		全体(185例)		日本人(65例) (サブグループ解析)	
		例	(%)	例	(%)
性別	男性	119	64.3	43	66.2
	女性	66	35.7	22	33.8
年齢(歳)	Mean±S.D.	59.9 ± 9.9		59.3 ± 9.3	
	65歳未満	120	64.9	46	70.8
	65歳以上	65	35.1	19	29.2
身長(cm)	Mean±S.D.	168.86 ± 10.24		163.94 ± 9.00	
体重(kg)	Mean±S.D.	71.56 ± 16.87		60.48 ± 11.80	
BMI(kg/m ²)	Mean±S.D.	24.95 ± 4.61		22.54 ± 3.51	
症状発現からスクリーニングまでの罹病期間(年)	Mean±S.D.	1.56 ± 0.67		1.50 ± 0.63	
	1年未満	48	25.9	17	26.2
	1年以上	137	74.1	48	73.8
ベースライン時のALSFRS-Rスコア	Mean±S.D.	40.0 ± 4.5		41.5 ± 3.6	
初期症状	球型	37	20.0	11	16.9
	四肢型	148	80.0	54	83.1
ALS診断	孤発性	177	95.7	64	98.5
	家族性	8	4.3	1	1.5
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	ALS確実(Definite)	45	24.3	20	30.8
	ALS可能性高し(Probable)	78	42.2	26	40.0
	ALS可能性高し検査陽性 (Probable laboratory-supported)	50	27.0	15	23.1
	ALS可能性あり(Possible)	12	6.5	4	6.2
リルゾール併用	あり	161	87.0	60	92.3
	なし	24	13.0	5	7.7

TEAE (ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く) の概要

48週間の投与期間中に157例(84.9%)に計596件のTEAEが発現した。このうち、治験薬との因果関係が否定できない事象であるADRが37例(20.0%)に62件、治験薬の投与中止に至ったTEAEは3例(1.6%)に7件、死亡に至ったTEAEは5例(2.7%)に5件報告された。投与期間中に16例(8.6%)に計21件のTESAEが報告された。

日本人集団においては投与期間中に55例(84.6%)に計163件のTEAEが発現した。このうち、治験薬との因果関係が否定できない事象であるADRが3例(4.6%)に3件報告された。治験薬の投与中止に至ったTEAE及び死亡に至ったTEAEは報告されなかった。

	全体(185例)		日本人(65例) (サブグループ解析)	
	例(%)	発現件数	例(%)	発現件数
TEAE	157(84.9)	596	55(84.6)	163
ADR	37(20.0)	62	3(4.6)	3
TESAE	16(8.6)	21	2(3.1)	2
投与中止に至ったTEAE	3(1.6)	7	0(0)	0
死亡に至ったTEAE	5(2.7)	5	0(0)	0

TEAE (治験治療下で発現した有害事象)、ADR (副作用)、TESAE (治験治療下で発現した重篤な有害事象)

主なTEAE (ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く)

48週間の投与期間中に全体で10%以上の頻度で報告されたTEAEは、便秘25例(13.5%)であった。日本人集団で10%以上の頻度で報告されたTEAEは、不眠症8例(12.3%)、便秘10例(15.4%)、背部痛7例(10.8%)であった。

3. 安全性

TESAE (ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く)

投与期間中に16例(8.6%)にTESAEが発現した。その内訳は、肺炎3例(1.6%)、転倒2例(1.1%)、COVID-19、蜂巣炎、上気道感染、糖尿病性ケトアシドーシス、低ナトリウム血症、自殺既遂、筋痙直、心房細動、上室性頻脈、胸水、呼吸不全、拘束性肺疾患、骨盤痛、疲労、下肢骨折、膝蓋骨骨折がそれぞれ1例(0.5%)であった。また日本人集団では、心房細動、胸水がそれぞれ1例(0.5%)報告された。

SOC PT	全体(185例)	日本人(65例) (サブグループ解析)
TESAE	16(8.6)	2(3.1)
感染症および寄生虫症	6(3.2)	0(0.0)
肺炎	3(1.6)	0(0.0)
COVID-19	1(0.5)	0(0.0)
蜂巣炎	1(0.5)	0(0.0)
上気道感染	1(0.5)	0(0.0)
代謝および栄養障害	2(1.1)	0(0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.5)	0(0.0)
低ナトリウム血症	1(0.5)	0(0.0)
精神障害	1(0.5)	0(0.0)
自殺既遂	1(0.5)	0(0.0)
神経系障害	1(0.5)	0(0.0)
筋痙直	1(0.5)	0(0.0)
心臓障害	2(1.1)	1(0.5)
心房細動	1(0.5)	1(0.5)
上室性頻脈	1(0.5)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(1.6)	1(0.5)
胸水	1(0.5)	1(0.5)
呼吸不全	1(0.5)	0(0.0)
拘束性肺疾患	1(0.5)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	1(0.5)	0(0.0)
骨盤痛	1(0.5)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.5)	0(0.0)
疲労	1(0.5)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3(1.6)	0(0.0)
転倒	2(1.1)	0(0.0)
下肢骨折	1(0.5)	0(0.0)
膝蓋骨骨折	1(0.5)	0(0.0)

TESAE：治験治療下で発現した有害事象、SOC：器官別大分類、PT：基本語
ICH国際医薬用語集日本語版第23.0版(MedDRA/J version 23.0)の基本語を使用し表示した。

死亡に至ったTEAE (ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く)

48週間の投与期間中に5例(2.7%)が死亡し、その内訳(PT別)は肺炎が2例(1.1%)、呼吸不全、自殺既遂及び糖尿病性ケトアシドーシスがそれぞれ1例(0.5%)であった。日本人集団では、死亡に至ったTEAEは認められなかった。

SOC PT	全体(185例)	日本人(65例) (サブグループ解析)
死亡に至ったTEAE	5 (2.7)	0 (0)
感染症及び寄生虫症	2 (1.1)	0 (0)
肺炎	2 (1.1)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0 (0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.5)	0 (0)
精神障害	1 (0.5)	0 (0)
自殺既遂	1 (0.5)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0)
呼吸不全	1 (0.5)	0 (0)

TEAE：治験治療下で発現した有害事象、SOC：器官別大分類、PT：基本語
ICH国際医薬用語集日本語版第23.0版 (MedDRA/J version 23.0) の基本語を使用し表示した。

投与中止に至ったTEAE (ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く)

48週間の投与期間中に投与中止に至ったTEAEは3例(1.6%)に発現した。その内訳(PT別)は、肺炎2例(1.1%)、脱水、振戦、低血圧、気管支分泌物貯留、下痢がそれぞれ1例(0.5%)であった。そのうち死亡に至ったTEAEは、肺炎2例(1.1%)であった。日本人集団では、投与中止に至ったTEAEは認められなかった。

SOC PT	全体(185例)	日本人(65例) (サブグループ解析)
投与中止に至ったTEAE	3 (1.6)	0 (0)
感染症及び寄生虫症	2 (1.1)	0 (0)
肺炎	2 (1.1)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0 (0)
脱水	1 (0.5)	0 (0)
神経系障害	1 (0.5)	0 (0)
振戦	1 (0.5)	0 (0)
血管障害	1 (0.5)	0 (0)
低血圧	1 (0.5)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0)
気管支分泌物貯留	1 (0.5)	0 (0)
胃腸障害	1 (0.5)	0 (0)
下痢	1 (0.5)	0 (0)

TEAE：治験治療下で発現した有害事象、SOC：器官別大分類、PT：基本語
ICH国際医薬用語集日本語版第23.0版 (MedDRA/J version 23.0) の基本語を使用し表示した。

3. 安全性

副作用 (ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く)

48週の投与期間中の副作用は全体で37例 (20.0%)、日本人集団では3例 (4.6%) に発現した。全体で2%以上の頻度で報告された副作用は、浮動性めまい (2.7%)、頭痛 (2.2%)、疲労 (2.2%) であり、いずれも24週時点までに発現した事象であった。なお、重篤な副作用および死亡に至った副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、振戦1例 (0.5%) であった。日本人集団の副作用は下痢1.5%、肝機能異常1.5%、倦怠感1.5%であった。日本人集団で重篤な副作用、死亡に至った副作用および投与中止に至った副作用は認められなかった。

SOC PT	全体 N=185 n(%)	日本人 N=65 n(%) (サブグループ解析)
ADR	37(20.0)	3(4.6)
精神障害		
易刺激性	1(0.5)	0(0)
神経系障害		
浮動性めまい	5(2.7)	0(0)
頭痛	4(2.2)	0(0)
体位性めまい	1(0.5)	0(0)
振戦	1(0.5)	0(0)
眼障害		
一過性失明	1(0.5)	0(0)
ドライアイ	1(0.5)	0(0)
心臓障害		
洞性不整脈	1(0.5)	0(0)
洞性頻脈	1(0.5)	0(0)
血管障害		
ほてり	1(0.5)	0(0)
胃腸障害		
便秘	3(1.6)	0(0)
悪心	3(1.6)	0(0)
下痢	1(0.5)	1(1.5)
腹部膨満	1(0.5)	0(0)
口内乾燥	1(0.5)	0(0)
消化不良	1(0.5)	0(0)
鼓腸	1(0.5)	0(0)
胃炎	1(0.5)	0(0)

SOC PT	全体 N=185 n(%)	日本人 N=65 n(%) (サブグループ解析)
肝胆道系障害		
肝機能異常	1(0.5)	1(1.5)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	2(1.1)	0(0)
皮膚乾燥	1(0.5)	0(0)
光線過敏性反応	1(0.5)	0(0)
蕁麻疹	1(0.5)	0(0)
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格硬直	1(0.5)	0(0)
骨炎	1(0.5)	0(0)
四肢痛	1(0.5)	0(0)
腎および尿路障害		
血尿	1(0.5)	0(0)
緊張性膀胱	1(0.5)	0(0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	4(2.2)	0(0)
倦怠感	1(0.5)	1(1.5)
臨床検査		
AST増加	2(1.1)	0(0)
心筋梗塞のECG所見	2(1.1)	0(0)
ALT増加	1(0.5)	0(0)
血中LDH増加	1(0.5)	0(0)
心室肥大のECG所見	1(0.5)	0(0)
傷害、中毒および処置合併症		
偶発的過量投与	3(1.6)	0(0)

ADR：副作用、SOC：器官別大分類、PT：基本語
ICH国際医薬用語集日本語版第23.0版 (MedDRA/J version 23.0) の基本語を使用し表示した。

《電子添文より》副作用

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、 γ -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。

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、 γ -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	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。

4. 有効性

ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量

田辺三菱製薬(株)：有効性：静注製剤 MCI186-19試験との比較(社内資料)(承認時評価資料)

MT-1186-A01試験：探索的評価項目

MCI186-19試験：主要評価項目(投与24週時：検証的項目)

	本剤		静脈内投与製剤(参考)	
	MT-1186-A01 試験		MCI186-19 試験	
	全体集団 (185 例)	日本人集団 (65 例)	E/E 集団 ^{a)} (68 例 ^{c)})	P/E 集団 ^{b)} (68 例)
ベースライン	40.0±4.5 41.0[22,48] (185)	41.5±3.6 43.0[28,48] (65)	42.0±2.4 42.0[37,47] (68)	41.8±2.2 42.0[37,47] (68)
投与4週時	-0.8±1.7 0.0[-9,3] (182)	-0.9±1.5 0.0[-6,2] (65)	-0.7±0.9 0.0[-3,1] (68)	-0.9±1.6 0.0[-6,1] (67)
投与12週時	-2.9±3.6 -2.0[-29,3] (179)	-3.2±4.5 -2.0[-29,1] (65)	-2.0±2.3 -1.0[-11,1] (67)	-2.9±2.7 -3.0[-10,1] (65)
投与24週時	-5.2±4.9 -4.0[-20,5] (168)	-5.4±4.6 -4.0[-20,1] (60)	-4.4±3.8 -4.0[-16,1] (67)	-6.9±5.1 -5.0[-20,0] (61)
投与36週時	-7.6±5.9 -6.0[-29,5] (148)	-8.5±5.9 -8.0[-29,0] (57)	-6.8±4.8 -6.0[-20,1] (59)	-9.3±7.1 -7.5[-30,0] (52)
投与48週時	-9.9±6.9 -9.0[-31,2] (139)	-11.1±7.3 -11.0[-31,0] (53)	-7.9±5.5 -8.0[-26,1] (50)	-10.9±6.9 -9.0[-26,0] (37)

上段：Mean±S.D.、中段：中央値[最小値, 最大値]、下段：例数

ベースライン：ベースライン時のALSFRS-R スコア、投与 4～48週時：ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量

a) E/E 集団：MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が48週間投与された集団

b) P/E 集団：MCI186-19 試験の二重盲検期にプラセボが 24 週間投与され、その後の実薬期に静脈内投与製剤が24週間投与された集団

c) 傾向スコアの計算に必要な変数が欠落した1例を除く

試験概要については、P22-23あるいは、P37を参照ください。

背景因子別のALSFRS-Rスコアのベースラインからの変化量 (MT-1186-A01試験) (サブグループ解析)

田辺三菱製薬(株) : 有効性 : MT-1186-A01試験の部分集団解析(社内資料) (承認時評価資料)

背景因子		ベースライン	投与24週時点		投与48週時点	
		ALSFRS-R スコア	ALSFRS-R スコア	ベースライン からの変化量	ALSFRS-R スコア	ベースライン からの変化量
性別	男性	40.1±4.7(119)	35.2±6.8(105)	-5.1±4.8(105)	30.9±8.5(90)	-9.7±7.2(90)
	女性	39.9±4.2(66)	34.7±7.3(63)	-5.3±5.0(63)	30.0±8.5(49)	-10.3±6.3(49)
年齢	65 歳未満	40.2±4.5(120)	35.2±6.7(107)	-5.4±4.8(107)	30.6±8.1(90)	-10.0±6.7(90)
	65 歳以上	39.7±4.6(65)	34.8±7.4(61)	-4.9±5.1(61)	30.6±9.2(49)	-9.6±7.3(49)
体重 ^{a)}	69.50 kg 以下	40.5±4.0(93)	34.8±7.3(84)	-5.9±4.9(84)	29.4±8.7(69)	-11.4±6.4(69)
	69.50 kg 超	39.5±4.9(92)	35.2±6.6(84)	-4.5±4.8(84)	31.8±8.1(70)	-8.4±7.0(70)
罹病期間	1 年未満	39.9±5.5(48)	33.1±8.1(41)	-7.6±5.3(41)	27.6±10.0(30)	-13.5±6.6(30)
	1 年以上	40.0±4.2(137)	35.6±6.5(127)	-4.4±4.5(127)	31.4±7.9(109)	-8.9±6.6(109)
初発症状	球症状	40.4±4.5(37)	35.0±6.9(36)	-5.6±5.2(36)	29.5±8.5(31)	-11.0±8.0(31)
	四肢症状	39.9±4.5(148)	35.0±7.0(132)	-5.1±4.8(132)	30.9±8.5(108)	-9.6±6.5(108)
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	Definite	38.8±4.6(45)	33.3±7.1(40)	-5.8±5.3(40)	27.7±9.5(32)	-11.3±7.5(32)
	Probable	40.1±4.8(78)	34.8±7.5(71)	-5.6±5.1(71)	30.2±8.9(58)	-10.8±7.4(58)
	Probable laboratory supported	40.5±4.0(50)	35.9±5.8(46)	-4.5±4.3(46)	32.7±6.1(39)	-7.8±5.0(39)
	Possible	42.2±3.5(12)	38.5±5.9(11)	-3.5±4.2(11)	34.1±7.8(10)	-7.9±6.5(10)
ALS の診断	孤発性ALS	40.1±4.5(177)	35.3±6.7(161)	-5.0±4.8(161)	30.9±8.2(134)	-9.7±6.7(134)
	家族性ALS	38.1±4.1(8)	28.9±9.5(7)	-9.3±5.6(7)	22.6±13.3(5)	-14.8±9.5(5)
ALSFRS-R スコア ^{a)}	41.0 以下	37.3±3.8(110)	31.8±6.6(96)	-5.6±5.2(96)	27.2±8.4(74)	-10.2±7.2(74)
	41.0 超	43.9±1.6(75)	39.3±4.8(72)	-4.6±4.3(72)	34.5±6.8(65)	-9.5±6.5(65)
%FVC ^{a)}	93.0 以下	39.0±5.1(95)	33.1±7.1(85)	-6.3±5.0(85)	28.6±8.6(68)	-11.2±7.2(68)
	93.0 超	41.0±3.6(90)	37.0±6.2(83)	-4.1±4.4(83)	32.5±8.0(71)	-8.6±6.4(71)
リルゾールの併用	あり	40.1±4.6(161)	35.1±7.1(147)	-5.3±5.0(147)	30.4±8.6(126)	-10.1±7.0(126)
	なし	39.3±4.2(24)	34.8±6.0(21)	-4.8±3.8(21)	32.7±6.8(13)	-7.7±4.7(13)
本薬の静脈内 投与製剤の投与歴	あり	40.7±3.8(34)	35.8±6.7(29)	-5.6±5.8(29)	31.6±9.6(22)	-10.0±8.0(22)
	なし	39.8±4.7(151)	34.9±7.0(139)	-5.1±4.7(139)	30.4±8.3(117)	-9.9±6.7(117)
併用療法	あり	39.6±4.2(44)	35.1±6.9(41)	-4.7±5.2(41)	30.0±9.2(34)	-10.1±8.1(34)
	なし	40.1±4.6(141)	35.0±7.0(127)	-5.4±4.8(127)	30.8±8.3(105)	-9.8±6.5(105)
合併症	あり	39.8±4.6(165)	34.8±7.0(149)	-5.3±5.0(149)	30.3±8.6(124)	-10.0±7.0(124)
	なし	41.4±3.4(20)	36.8±6.1(19)	-4.4±3.9(19)	33.1±6.9(15)	-8.9±5.8(15)

Mean±S.D. (例数)

a) 中央値により層別

試験概要については、p.22-23を参照ください。

5. 薬物動態・食事の影響

食事の影響(日本人被験者における空腹時投与vs食後投与)

Shimizu H, et al. : Clin Ther. 2022 44 (12) : 1552-1565

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)(承認時評価資料)

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)(承認時評価資料)

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被験者を対象とした臨床薬理試験(食事の影響検討試験)(社内資料)(承認時評価資料)

健康成人男性6例に高脂肪食(1000キロカロリー、50%脂肪)摂取30分後にエダラボン200 mg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が約60%低下した。

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)	$t_{max}(h)$	$C_{max}(ng/mL)$	$AUC_{0-24h}(ng \cdot h/mL)$	$t_{1/2}(h)$
空腹時	200	0.42±0.13	4933±1268	6254.24±1236.47	9.05±2.37
食後30分後(高脂肪食)	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、高脂肪食摂取4時間後にエダラボン100 mgの懸濁液を経口投与した(試験番号: MT-1186-J02)とき及び健康成人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105 mg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。

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

(n=9, Mean±S.D.)

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)	$t_{max}(h)^a$	$C_{max}(ng/mL)$	$AUC_{0-\infty}(ng \cdot h/mL)$	$t_{1/2}(h)$
空腹時	105	0.38 (0.25, 0.50)	2318±1229	2165±673	8.17±2.29
食後2時間後(低脂肪食)	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、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105 mgの懸濁液を経口投与した（試験番号：MT-1186-J06）ときの薬物動態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。

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100 mgの懸濁液を経口投与した（試験番号：MT-1186-J02）ところ、空腹時と比較して食事の影響は見られなかった。

空腹時、高脂肪食摂取8時間後、低脂肪（通常）食摂取4時間後又は軽食（経腸栄養剤）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)	$t_{\max}(\text{h})^a$	$C_{\max}(\text{ng/mL})$	$AUC_{0-\infty}(\text{ng}\cdot\text{h/mL})$	$t_{1/2}(\text{h})$
空腹時	105	0.38 (0.25, 0.50)	2318±1229	2165±673	8.17±2.29
食後8時間後（高脂肪食）	105	0.25 (0.08, 0.75)	2525±1337	2209±658	7.38±1.97
食後4時間後（低脂肪食）	105	0.50 (0.25, 0.75)	2020±1114	2073±641	9.05±5.07
食後2時間後（軽食）	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)

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)	$t_{\max}(\text{h})$	$C_{\max}(\text{ng/mL})$	$AUC_{0-24\text{h}}(\text{ng}\cdot\text{h/mL})$	$AUC_{0-\infty}(\text{ng}\cdot\text{h/mL})$	$t_{1/2}(\text{h})$
空腹時	100	0.36±0.25	1810±850	1603±414	1647±433	9.33±4.87
高脂肪食 摂取前1時間	100	0.60±0.44	1502±1272	1416±601	1475±658	9.65±5.41

(n=9, Mean±S.D.)

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。

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]

I：症状等チェックシート

■ 医療スタッフ用チェックシート

ALSの病状が進行するに伴い、呼吸困難、全身倦怠感、筋肉痛や脱力感などの症状が発現しますので、副作用との鑑別が困難な場合もあります。専門医に相談の上、注意して判断してください。また、目安として各クール投与開始前に肺活量やSpO₂（経皮的動脈血酸素飽和度）等を測定し、呼吸機能の状態を確認してください。

呼吸機能が悪い患者へ投与する場合は注意深く観察を行ってください。

そのほか、ALSでは経口摂取困難による脱水症状^{※1}が起こり、腎機能障害につながるおそれがありますので、十分な水分補給を行うよう、患者及びその家族に指導してください。

脳梗塞急性期患者にラジカット注射剤を使用した際には、重大な副作用として下記の副作用が認められました。また、動物試験で、神経線維変性が観察されました。異常がみられた場合にはすぐに適切な検査及び処置が行えるよう、連絡体制等を事前に確保してください。

【報告及び緊急時連絡先】

施設名：

医師名：

電 話：

確認者 施設名：

医 師 名：

施設名：

看護師名：

患者氏名：	(生年月日： 年 月 日生、 歳)
確認日：	年 月 日(時) 確認場所：
腎機能低下所見	播種性血管内凝固症候群
☐ 乏尿・無尿	☐ 出血症状
☐ 浮腫 ^{※2}	☐ 血栓症状(意識障害、めまい、呼吸困難 ^{※2} 、 乏尿、黄疸、全身倦怠感 ^{※2})
☐ 倦怠感 ^{※2}	
肝機能低下所見	急性肺障害
☐ 全身症状(倦怠感 ^{※2} 、発熱、黄疸)	☐ 発熱
☐ 消化器症状 (食思不振 ^{※2} 、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛)	☐ 咳嗽
☐ 皮膚症状(皮疹、掻痒感)	☐ 呼吸困難 ^{※2}
血小板減少、顆粒球減少	横紋筋融解症
☐ 皮下・粘膜の出血症状	☐ 筋肉痛 ^{※2}
☐ 発熱	☐ 脱力感 ^{※2}
☐ 悪寒	ショック、アナフィラキシー
☐ 咽頭痛	☐ 蕁麻疹
その他の異常(下記空欄に記載してください)	☐ 血圧低下
	☐ 呼吸困難 ^{※2}
	神経線維変性
	☐ しびれ感
	☐ ふらつき

※ 2：ALSの病状進行により発現する症状でもあります。

※ 1：脱水症状の所見

☐ □ 口渇	☐ 乏尿・無尿
☐ BUN/クレアチニン比上昇	☐ □ 唇、舌、皮膚の乾燥

【注意等】

- ラジカットと抗生物質との併用を行う場合には、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してください。

■ 患者及びその家族用チェックシート

適正使用ガイド(患者向け)

「ラジカット®内用懸濁液2.1%を服用される患者さんとご家族の方へ」P13～P14

ラジカット®内用懸濁液2.1%の投与中
特に気をつけていただきたい症状

全身

- からだがだるい、疲れやすい、脱力感
- むくみ
- ふらつき
- 発熱
- 冷汗が出る
- 寒気、体重の増加、出血が止まりにくい、力が入らない

顔面

- 顔面蒼白(そうはく)
- 鼻血
- 眼
- 白目が黄色くなる

口・のど

- 喉の痛み
- 喉のかゆみ
- 咳
- 痰
- 歯ぐきの出血
- 吐き気
- 血を吐く

腹部

- 息苦しい
- 息切れ
- 動悸



皮膚

- あおあざができる
- 全身のかゆみ
- じんま疹
- 皮膚が黄色くなる

筋力

- 筋肉の痛み

尿

- 血尿
- 尿量が増える
- 尿が赤くなる
- 尿の色が
- 排尿時の
- 尿が赤くなる

便

- 便に血が



下線で示す症状は、ご家族または介護をされて
気をつけていただきたい症状です。このほかにも
ありましたら、主治医・薬剤師にご相談ください。

MEMO

医薬品リスク管理計画 (RMP)

**ラジカット®内用懸濁液2.1%を
服用される
患者さんとご家族の方へ**

監修: 愛知医科大学 理事長 祖父江 元 先生



RADICUT® ORS

Contents

- ALS(筋萎縮性側索硬化症)について p.1
- ALSとは p.1
- ALSの症状 p.2
- ALS治療剤ラジカット®内用懸濁液2.1%について p.4
- ALSの発症原因とラジカット®の作用 p.4
- 臨床試験でラジカット®内用懸濁液2.1%が投与された患者さんのタイプ p.5
- 副作用予防のための注意点 p.6
- ラジカット®内用懸濁液2.1%の服用に際して p.6
- ラジカット®内用懸濁液2.1%の服用開始前の注意点 p.7
- ラジカット®内用懸濁液2.1%を1日から服用する流れ p.8
- 胃腸等のチューブから投与する流れと注意点 p.9
- ラジカット®内用懸濁液2.1%の保存についての注意点 p.10
- 服用中の注意点と投与スケジュール p.11
- 投与中に気をつけていただきたい症状 p.12

田辺三菱製薬

Ⅱ：ラジカット注射剤 臨床試験について(各試験概要)

① プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)(第Ⅲ相)

田辺三菱製薬(株)：検証的試験1回目(承認時評価資料)
Abe K. et al.: Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener., :15: 610-617 (2014)
本研究は田辺三菱製薬(株)の資金により実施され、データ収集・管理及び解析において田辺三菱製薬(株)の支援を受けた。
著者に田辺三菱製薬(株)より講演料、旅費、研究助成を受領した者(コンサルタントを含む)が含まれる。著者のうち3名は田辺三菱製薬(株)の社員である。

試験方法

目的：ALS患者を対象に、二重盲検並行群間比較法により、ラジカット60mgを6クール投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを対照として検討した。
対象：ALS患者205名(ラジカット群101名、プラセボ群104名)

選択基準

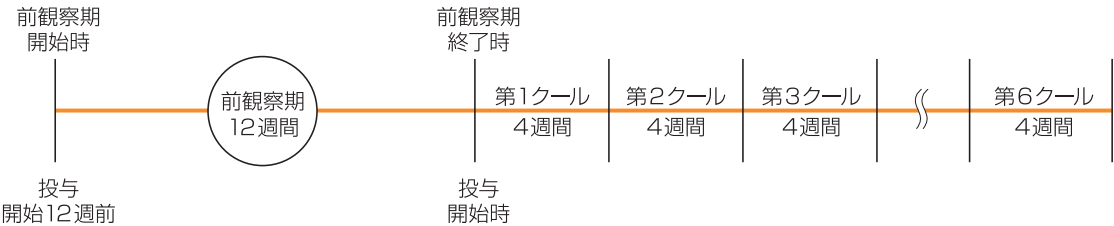
El Escorial改訂 Airlie House診断基準	ALS 重症度分類	努力性 肺活量	罹病期間	前観察期 ALSFRS-Rスコア変化	年 齢
「Definite」 「Probable」 「Probable-laboratory-supported」	1、2度	70%以上	3年以内	-1～-4点	満20歳以上 75歳以下

除外基準

呼吸機能	過敏症 既往歴	合併症① ALSよりも予後に大きな影響を 及ぼすと考えられる合併症	合併症②	腎障害 (28日前～前日) Ccr値：血清Cr値より計算
呼吸機能低下、呼吸 困難 (ALSFRS-Rの「呼吸」 に係る3項目のいづ れかが3点以下)	エダラボン に 対 す る 過敏症	重度(入院加療が必要)の肝疾患、心疾 患、腎疾患等の合併及び抗生物質の投与 を必要とする感染症を合併し、全身状態 に問題があり治験責任医師又は治験分 担医師が治験参加不適格と判断した者	・パーキンソン病、統合失 調症、認知症等薬効評 価に大きな影響を及ぼ すと考えられる合併症 ・悪性腫瘍(治療中)	Ccr値が 50mL/min以下

他、妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある者、避妊に協力できない者、他の治験参加者を除外した。
主な中止基準：治験期間中に以下の中止基準に該当した患者は、治験を中止した。
・気管切開が必要となった場合
・血清クレアチニン値より算出されるCcr値が50mL/min以下となった場合

投与方法：投与開始12週前の前観察期の後、被験者をラジカット群又はプラセボ群に二重盲検下で割付け、点滴静脈内
投与を6クール行った。
この際、薬効評価に影響すると考えた以下の3因子で最小化法を用いて動的割付を行った。
・「前観察期開始時と終了時(12週間後)のALSFRS-Rスコアの変化量(差)」(-1、-2/-3、-4)
・「初発症状」(球症状/四肢症状)
・「リルゾール併用」(有/無)



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日間休薬した。

② プラセボ対照二重盲検比較試験 (検証的試験2回目) (第Ⅲ相) ²⁾

2) 田辺三菱製薬(株) 社内資料：検証的試験2回目 (承認時評価資料)

試験方法

目的：ALS患者を対象に、二重盲検並行群間比較法により、ラジカット60mgを6クール投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを対照として検討した。

対象：ALS患者 (総投与症例 計137例：ラジカット群69例、プラセボ群68例)

選択基準

El Escorial改訂 Airlie House診断基準	ALS 重症度分類	努力性 肺活量	罹病期間	前観察期 ALSFRS-Rスコア変化	年 齢
「Definite」 「Probable」	1、2度	80%以上	2年以内	・前観察期スコアの変化 -1～-4点 ・全項目2点以上	満20歳以上 75歳以下

除外基準

呼吸機能	過敏症 既往歴	合併症① ALSよりも予後に 大きな影響を及ぼすと 考えられる合併症	合併症②	合併症③	腎障害 (28日前～前日) Ccr値： 血清Cr値より計算
呼吸機能低下、 呼吸困難 (ALSFRS-Rの 「呼吸」に係る3 項目のいずれか が3点以下)	エダラボンの 投与経験 がある者	重大な疾患を合併 している者 (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)	・パーキンソン病、 統合失調症、認知症 等薬効評価に大きな 影響を及ぼすと 考えられる合併症 ・悪性腫瘍(治療中)	・ALS発症後に頸椎症、椎間板ヘルニア等の脊椎手術施行既往歴又は治療期間中に手術予定あり ・現症状が頸椎症、多巣性運動ニューロパチー等の鑑別診断を必要とする疾患症状の可能性が否定できない者	Ccr値が 50mL/min以下

他、妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある者、避妊に協力できない者、他の治験参加者を除外した。

主な中止基準：治験期間中に以下の中止基準に該当した患者は、治験を中止した。

- ・気管切開が必要となった場合
- ・1日中呼吸補助装置が必要となった場合
- ・努力性肺活量が50%以下で、血液ガスのPaCO₂が45mmHg以上となった場合
- ・血清クレアチニン値より算出されるCcr値が50mL/min以下となった場合

投与方法：投与開始12週前の前観察期の後、被験者をラジカット群又はプラセボ群に二重盲検下で割付け、点滴静脈内投与を6クール行った。この際、薬効評価に影響すると考えた以下の3因子で最小化法を用いて動的割付を行った。

- ・「前観察期開始時と終了時(12週間後)のALSFRS-Rスコアの変化量(差)」(-1、-2/-3、-4)
- ・「El Escorial改訂 Airlie House診断基準」(Definite/Probable)
- ・「年齢」(65歳以上/65歳未満)

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日間休薬した。

評価項目

主要評価項目：ALSFRS-Rスコア (検証的項目)。第7クール以降の実薬期のALSFRS-Rスコアは探索的評価項目である。

副次評価項目：死亡又は一定の病勢進展までの期間、ドメインごとのALSFRS-Rスコア、予想努力性肺活量、Modified Norris Scaleスコア、ALSAQ- 40スコア等

解析計画：ALSFRS-Rスコア、予想努力性肺活量、Modified Norris Scaleスコア、ALSAQ- 40スコアは、「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」の変化量について、動的割付に用いた因子を共変量として共分散分析を実施し、群間比較を行った。

- ・共変量：「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)」、「El Escorial改訂 Airlie House診断基準」、「年齢」

「実薬期」：「二重盲検期」完了後に「実薬期」を設定し、希望する被験者にラジカット60mgをさらに6クール(第7～12クール)投与したときの有効性及び安全性を検討した。「実薬期」の有効性については、被験者の倫理面を配慮した実薬提供の位置づけであることから、有効性はプラセボを対照とした「二重盲検期」の結果から検証を行った。

	プラセボ対照二重盲検比較試験 (検証的試験2回目)	
	第1～6クール (二重盲検期)	第7～12クール (実薬期)
E/E集団	ラジカット60mg投与	ラジカット60mg投与
P/E集団	プラセボ投与	

③ プラセボ対照二重盲検比較試験(継続投与試験)(第Ⅲ相)

田辺三菱製薬(株) 社内資料：継続投与試験(承認時評価資料)

試験方法

目的：プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)(第Ⅲ相)に引き続き、二重盲検並行群間比較法により、ラジカット60mgを投与したときの効果の持続性、繰り返し投与時の有効性及び安全性について、プラセボを対照として検討した。

対象：プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)を完了したALS患者180名

選択基準

プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)において中止基準に該当することなく治験薬の投与が完了した患者

投与方法：プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)がラジカット群であった被験者は、本試験の割付時にラジカット60mg(MM群)又はプラセボ(MP群)に1:1で割付け、プラセボ群であった被験者はすべてラジカット60mg(PM群)に割付けた。

投与期間は二重盲検期を6クール(第7～12クール)とし、その後すべての被験者にラジカット60mgを3クール(第13～15クール)点滴静脈内投与した。ラジカットのプラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)を合わせた累積の実薬投与は、MM群で15クール、MP群及びPM群で9クールとした。

	プラセボ対照二重盲検比較試験 (検証的試験1回目)	プラセボ対照二重盲検比較試験 (継続投与試験)	
	第1～6クール	第7～12クール (二重盲検期)	第13～15クール (実薬期)
MM群	ラジカット60mg投与 (92名)	ラジカット60mg投与 (48名)	ラジカット60mg投与 (180名)
MP群		プラセボ投与 (44名)	
PM群	プラセボ投与 (88名)	ラジカット60mg投与 (88名)	

第2～6クールと同様、第7～15クールは14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬した。

Ⅲ：血清シスタチンCについて

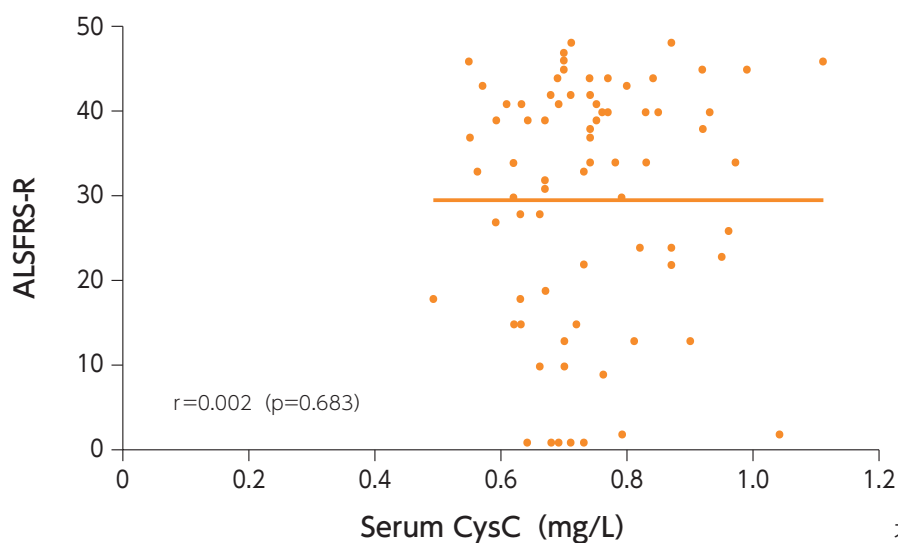
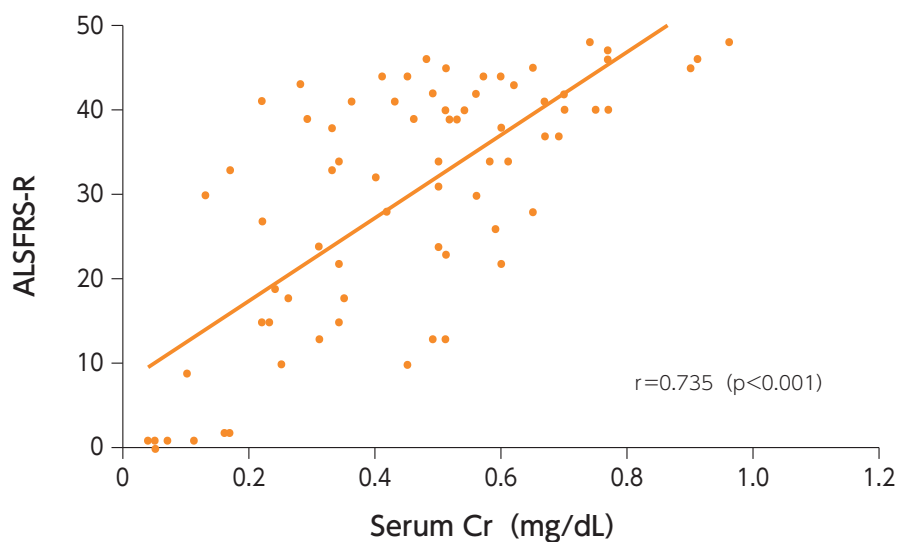
血清シスタチンC値 (Serum CysC) は筋肉量や食事、運動の影響を受けにくいため、血清クレアチニン値 (Serum Cr) によるGFR推算式では評価が困難な場合に有用と思われます。

尿素窒素 (BUN) またはクレアチニンにより腎機能低下が疑われた場合に、3月に1回限り算定が可能です。

(厚生労働省 令和元年度医科診療報酬点数表より)

ALSFRS-RスコアとSerum Cr、Serum CysCの関係

ALS患者においてALSFRS-RとSerum Crとの間に相関が認められ、重症になるにつれて、Serum Crが低下しました。一方、Serum CysCはALSFRS-Rと相関関係は認められませんでした。



スピアマンの順位相関係数

方法：腎疾患既往歴や不明な合併症がなく、他の治験に参加していない、El Escorial改訂 Airlie House診断基準「Definite」のALS患者76名を対象として、血液を採取し、Serum Crは酵素法を、Serum CysCは金コロイド凝集法を用いて測定を行った。また、ALSFRS-Rスコアによる評価も実施した。

Tetsuka S et al.: Acta Neurol Scand. 2013; 128: 386-390.

Ⅳ：ラジカット注射剤安全性情報

「緊急安全性情報」平成14年（2002年）10月

脳梗塞急性期を適応症として、市販後でラジカット注射剤が投与された際に、ラジカット注射剤との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害があらわれ、致命的な経過をたどる症例の報告が集積したことを受けて、緊急安全性情報（イエローレター）を配布し、注意喚起をしました。

重要

緊急安全性情報

ラジカット注 30mg（エダラボン）投与中又は投与後の急性腎不全について

平成13年6月1日の発売以降、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が29例（うち本剤との因果関係が否定できない死亡例が10例、因果関係不明の死亡例が2例）報告されています（推定使用患者数：約146,000人（平成14年9月末現在））。急性腎不全については、本年6月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し注意を喚起しておりますが、このたび「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」を追加し、改めて注意喚起を図ることといたしました。

本剤の使用にあたっては、下記の点に十分ご注意くださいようお願い申し上げます。また、本剤投与中又は投与後に急性腎不全又は腎機能障害の増悪があらわれた場合には、直ちに弊社医師情報担当者にご連絡ください。

1. 重篤な腎機能障害のある患者には投与しないこと。

本剤投与中又は急性腎不全又は腎機能障害の増悪があらわれ、致命的な経過をたどる症例が報告されているので、重篤な腎機能障害のある患者には本剤を投与しないでください。

2. 腎機能障害、肝機能障害又は心疾患のある患者には、慎重に投与すること。

29例の報告症例の中には、合併症として腎機能障害、肝機能障害、心疾患を有する患者が多く認められています。これらの危険因子をもつ患者に対しては、十分な観察を行いながら慎重に投与してください。

3. 本剤投与中及び投与後は腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

急性腎不全又は腎機能障害の増悪があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中及び投与後は腎機能検査を実施するなど観察を十分に行い、尿尿等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。とくに80歳以上の患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意してください。

「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」を追加するとともに「重大な副作用」の項を一部変更し、「使用上の注意」を裏面のとおり改訂いたしましたのであわせてご連絡いたします。

三層ウェルファーマ株式会社
お問い合わせ先：製品情報部
電話：06-6227-4607

重要

緊急安全性情報

「禁忌」及び「使用上の注意」

「禁忌」及び「使用上の注意」を下記のとおり改訂いたしました。なお、改訂理由は市販後の急性腎不全あるいは腎機能障害の増悪の症例報告に基づくものです。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
(1) 重篤な腎機能障害のある患者（腎機能障害が悪化するおそれがある。）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 腎機能障害のある患者（腎機能障害が悪化するおそれがある。）
(2) 肝機能障害のある患者（肝機能障害が悪化するおそれがある。）
(3) 心疾患のある患者（腎機能障害が悪化するおそれがある。）

2. 重要な基本的注意

急性腎不全又は腎機能障害の増悪があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中及び投与後は腎機能検査を実施するなど観察を十分に行い、尿尿等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。とくに80歳以上の患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。

3. 副作用
(1) 重大な副作用
1) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を実施するなど観察を十分に行い、尿尿等の異常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。
2) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、LDHの上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。とくに80歳以上の患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。

(改訂箇所のみ掲載しております。)

参考資料

40

■「ラジカット®注30mg安全性情報」2002年12月

脳梗塞急性期を適応症として、市販後でラジカット注射剤が投与された際に、ラジカット注射剤との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害があらわれ、致命的な経過をたどる例が多いとして、高齢者全般について注意が必要と考えられたことから、安全性情報（ブルーレター）を配布し、注意喚起をしました。

ラジカット注30mg 安全性情報

2002年12月
製造発売元 三愛ウェルファーマ株式会社

ラジカット注30mg（エダラボン）投与中又は投与後の急性腎不全、播種性血管内凝固症候群（DIC）、及び心疾患について

ラジカット注30mg投与との関連性が否定できない急性腎不全等の重篤な腎機能障害の症例が29例集積されたことをもまえ、平成14年10月「緊急安全性情報」にて注意喚起してまいりました。その後、報告された重篤な腎機能障害の症例38例を含めた累計67例（平成14年12月25日現在）について改めて分析した結果、特に投与初期に急性腎不全がみられていること、また、前例、腎機能障害により致命的な経過をたどる例が多いとして、特に注意喚起をした80歳以上のみならず、70歳代を含む高齢者全般について注意が必要と考えられたことから、「使用上の注意」を改訂し、さらに注意喚起を図ることいたしました。

また、これまで本剤投与との関連性が否定できない播種性血管内凝固症候群（DIC）の症例（例・例含む）が18例、心疾患の症例が11例報告されたことから、「重大な副作用」及び「禁忌投与」の項を改訂しました。本剤の使用にあたっては、特に下記の点に十分ご注意くださいとまいしお願い申し上げます。

また、本剤投与中又は投与後に急性腎不全等の重篤な腎機能障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）、又は心疾患の悪化があらわれた場合には、直ちに弊社医療担当者にご連絡ください。

1. 本剤投与中は腎機能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。

特に投与初期に急性腎不全がみられていることから、本剤の投与にあたっては、腎機能検査を頻回に実施し、投与後も継続して十分な観察を行ってください。腎機能低下所見や乏尿等の症状を認めた場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

2. 高齢者には慎重に投与すること。

「急性腎不全等の重篤な腎機能障害」を来した症例のうち、80歳以上のみならず「70歳代の患者」においても致命的な経過をたどる例が報告されていますので、「高齢者」には慎重に投与してください。

3. 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。

本剤の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、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、適切な処置を行ってください。

4. 心疾患のある患者では、心疾患が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

心疾患のある患者では、腎機能障害の発現のみならず、心疾患が悪化する症例が報告されていますので、慎重に投与してください。

1

1. 急性腎不全等の重篤な腎機能障害発現症例について

(1) 入手情報の概要

- ・腎機能障害・腎機能障害・心疾患の合併症をもつ患者は43例です。
- ・死亡症例29例のうち、17例が腎機能障害・腎機能障害・心疾患を合併しています。また、70歳以上の死亡が27例です。これまで「80歳以上の患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されている」旨を注意喚起してきましたが、「70歳代の患者」においても致命的な経過をたどる例が報告されています。
- ・全67例のうち、発症までの日数の明らかな61例中38例（62%）が投与後7日以内に急性腎不全（腎機能障害含む）を発症しており、また死亡症例についても、7日以内の発症が約半数となっています。

(2) 性別及び合併症の有無

<全症例>

	計	死亡	性別		合併症*	
			男	女	有	無
40代	1	—	1	—	1	—
50代	5	2	4	1	4	1
60代	9	—	7	2	6	3
70代	22	10	15	7	16	6
80代	20	14	9	19	13	13
90代	4	3	3	1	3	1
計	67	29	37	30	43	24

	計	性別		合併症*	
		男	女	有	無
40代	—	—	—	—	—
50代	2	2	—	1	1
60代	—	—	—	—	—
70代	10	7	3	6	4
80代	13	3	11	6	6
90代	3	2	1	2	1
計	29	14	15	17	12

*合併症は腎機能障害・腎機能障害・心疾患のいずれかを合併する患者です。

(3) 本剤投与から副作用発現までの日数

<全症例>

発現日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
症例数	6	5	6	9	5	5	2	1	5	3	2	1		1
小 計	38							13						

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	不明	
2	3	1		1				1		1		1	6	
7							3							6

<死亡29例>

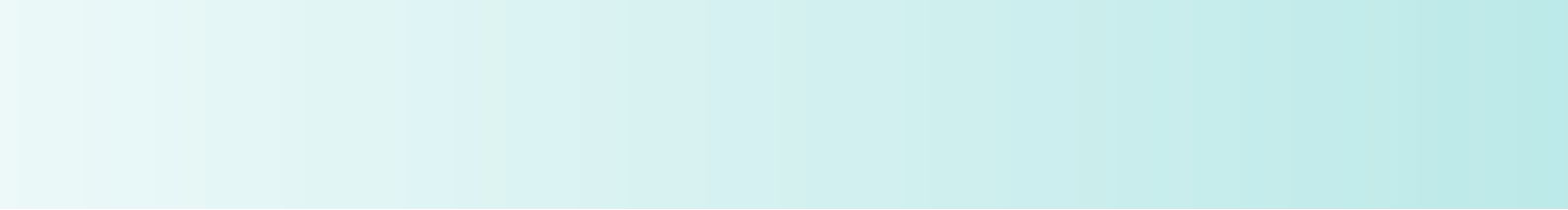
発現日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
症例数	1	1	3	3	2	3	2		2	2		1		
小計	15								5					

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	不明
2	2			1						1		1	2
5								2				2	

2

2. 播種性血管内凝固症候群（DIC）症例概要

No.	性別	年齢	投与期間	経過及び検査
1	女性	80歳	6日	DIC、薬剤性肝炎 投与開始日：12月10日 投与終了日：12月15日 投与中止日：12月15日 投与再開日：12月16日 投与中止日：12月16日 投与再開日：12月17日 投与中止日：12月17日 投与再開日：12月18日 投与中止日：12月18日 投与再開日：12月19日 投与中止日：12月19日 投与再開日：12月20日 投与中止日：12月20日 投与再開日：12月21日 投与中止日：12月21日 投与再開日：12月22日 投与中止日：12月22日 投与再開日：12月23日 投与中止日：12月23日 投与再開日：12月24日 投与中止日：12月24日 投与再開日：12月25日 投与中止日：12月25日 投与再開日：12月26日 投与中止日：12月26日 投与再開日：12月27日 投与中止日：12月27日 投与再開日：12月28日 投与中止日：12月28日 投与再開日：12月29日 投与中止日：12月29日 投与再開日：12月30日 投与中止日：12月30日 投与再開日：12月31日 投与中止日：12月31日 投与再開日：1月1日 投与中止日：1月1日 投与再開日：1月2日 投与中止日：1月2日 投与再開日：1月3日 投与中止日：1月3日 投与再開日：1月4日 投与中止日：1月4日 投与再開日：1月5日 投与中止日：1月5日 投与再開日：1月6日 投与中止日：1月6日 投与再開日：1月7日 投与中止日：1月7日 投与再開日：1月8日 投与中止日：1月8日 投与再開日：1月9日 投与中止日：1月9日 投与再開日：1月10日 投与中止日：1月10日 投与再開日：1月11日 投与中止日：1月11日 投与再開日：1月12日 投与中止日：1月12日 投与再開日：1月13日 投与中止日：1月13日 投与再開日：1月14日 投与中止日：1月14日 投与再開日：1月15日 投与中止日：1月15日 投与再開日：1月16日 投与中止日：1月16日 投与再開日：1月17日 投与中止日：1月17日 投与再開日：1月18日 投与中止日：1月18日 投与再開日：1月19日 投与中止日：1月19日 投与再開日：1月20日 投与中止日：1月20日 投与再開日：1月21日 投与中止日：1月21日 投与再開日：1月22日 投与中止日：1月22日 投与再開日：1月23日 投与中止日：1月23日 投与再開日：1月24日 投与中止日：1月24日 投与再開日：1月25日 投与中止日：1月25日 投与再開日：1月26日 投与中止日：1月26日 投与再開日：1月27日 投与中止日：1月27日 投与再開日：1月28日 投与中止日：1月28日 投与再開日：1月29日 投与中止日：1月29日 投与再開日：1月30日 投与中止日：1月30日 投与再開日：1月31日 投与中止日：1月31日 投与再開日：2月1日 投与中止日：2月1日 投与再開日：2月2日 投与中止日：2月2日 投与再開日：2月3日 投与中止日：2月3日 投与再開日：2月4日 投与中止日：2月4日 投与再開日：2月5日 投与中止日：2月5日 投与再開日：2月6日 投与中止日：2月6日 投与再開日：2月7日 投与中止日：2月7日 投与再開日：2月8日 投与中止日：2月8日 投与再開日：2月9日 投与中止日：2月9日 投与再開日：2月10日 投与中止日：2月10日 投与再開日：2月11日 投与中止日：2月11日 投与再開日：2月12日 投与中止日：2月12日 投与再開日：2月13日 投与中止日：2月13日 投与再開日：2月14日 投与中止日：2月14日 投与再開日：2月15日 投与中止日：2月15日 投与再開日：2月16日 投与中止日：2月16日 投与再開日：2月17日 投与中止日：2月17日 投与再開日：2月18日 投与中止日：2月18日 投与再開日：2月19日 投与中止日：2月19日 投与再開日：2月20日 投与中止日：2月20日 投与再開日：2月21日 投与中止日：2月21日 投与再開日：2月22日 投与中止日：2月22日 投与再開日：2月23日 投与中止日：2月23日 投与再開日：2月24日 投与中止日：2月24日 投与再開日：2月25日 投与中止日：2月25日 投与再開日：2月26日 投与中止日：2月26日 投与再開日：2月27日 投与中止日：2月27日 投与再開日：2月28日 投与中止日：2月28日 投与再開日：2月29日 投与中止日：2月29日 投与再開日：2月30日 投与中止日：2月30日 投与再開日：3月1日 投与中止日：3月1日 投与再開日：3月2日 投与中止日：3月2日 投与再開日：3月3日 投与中止日：3月3日 投与再開日：3月4日 投与中止日：3月4日 投与再開日：3月5日 投与中止日：3月5日 投与再開日：3月6日 投与中止日：3月6日 投与再開日：3月7日 投与中止日：3月7日 投与再開日：3月8日 投与中止日：3月8日 投与再開日：3月9日 投与中止日：3月9日 投与再開日：3月10日 投与中止日：3月10日 投与再開日：3月11日 投与中止日：3月11日 投与再開日：3月12日 投与中止日：3月12日 投与再開日：3月13日 投与中止日：3月13日 投与再開日：3月14日 投与中止日：3月14日 投与再開日：3月15日 投与中止日：3月15日 投与再開日：3月16日 投与中止日：3月16日 投与再開日：3月17日 投与中止日：3月17日 投与再開日：3月18日 投与中止日：3月18日 投与再開日：3月19日 投与中止日：3月19日 投与再開日：3月20日 投与中止日：3月20日 投与再開日：3月21日 投与中止日：3月21日 投与再開日：3月22日 投与中止日：3月22日 投与再開日：3月23日 投与中止日：3月23日 投与再開日：3月24日 投与中止日：3月24日 投与再開日：3月25日 投与中止日：3月25日 投与再開日：3月26日 投与中止日：3月26日 投与再開日：3月27日 投与中止日：3月27日 投与再開日：3月28日 投与中止日：3月28日 投与再開日：3月29日 投与中止日：3月29日 投与再開日：3月30日 投与中止日：3月30日 投与再開日：3月31日 投与中止日：3月31日 投与再開日：4月1日 投与中止日：4月1日 投与再開日：4月2日 投与中止日：4月2日 投与再開日：4月3日 投与中止日：4月3日 投与再開日：4月4日 投与中止日：4月4日 投与再開日：4月5日 投与中止日：4月5日 投与再開日：4月6日 投与中止日：4月6日 投与再開日：4月7日 投与中止日：4月7日 投与再開日：4月8日 投与中止日：4月8日 投与再開日：4月9日 投与中止日：4月9日 投与再開日：4月10日 投与中止日：4月10日 投与再開日：4月11日 投与中止日：4月11日 投与再開日：4月12日 投与中止日：4月12日 投与再開日：4月13日 投与中止日：4月13日 投与再開日：4月14日 投与中止日：4月14日 投与再開日：4月15日 投与中止日：4月15日 投与再開日：4月16日 投与中止日：4月16日 投与再開日：4月17日 投与中止日：4月17日 投与再開日：4月18日 投与中止日：4月18日 投与再開日：4月19日 投与中止日：4月19日 投与再開日：4月20日 投与中止日：4月20日 投与再開日：4月21日 投与中止日：4月21日 投与再開日：4月22日 投与中止日：4月22日 投与再開日：4月23日 投与中止日：4月23日 投与再開日：4月24日 投与中止日：4月24日 投与再開日：4月25日 投与中止日：4月25日 投与再開日：4月26日 投与中止日：4月26日 投与再開日：4月27日 投与中止日：4月27日 投与再開日：4月28日 投与中止日：4月28日 投与再開日：4月29日 投与中止日：4月29日 投与再開日：4月30日 投与中止日：4月30日 投与再開日：5月1日 投与中止日：5月1日 投与再開日：5月2日 投与中止日：5月2日 投与再開日：5月3日 投与中止日：5月3日 投与再開日：5月4日 投与中止日：5月4日 投与再開日：5月5日 投与中止日：5月5日 投与再開日：5月6日 投与中止日：5月6日 投与再開日：5月7日 投与中止日：5月7日 投与再開日：5月8日 投与中止日：5月8日 投与再開日：5月9日 投与中止日：5月9日 投与再開日：5月10日 投与中止日：5月10日 投与再開日：5月11日 投与中止日：5月11日 投与再開日：5月12日 投与中止日：5月12日 投与再開日：5月13日 投与中止日：5月13日 投与再開日：5月14日 投与中止日：5月14日 投与再開日：5月15日 投与中止日：5月15日 投与再開日：5月16日 投与中止日：5月16日 投与再開日：5月17日 投与中止日：5月17日 投与再開日：5月18日 投与中止日：5月18日 投与再開日：5月19日 投与中止日：5月19日 投与再開日：5月20日 投与中止日：5月20日 投与再開日：5月21日 投与中止日：5月21日 投与再開日：5月22日 投与中止日：5月22日 投与再開日：5月23日 投与中止日：5月23日 投与再開日：5月24日 投与中止日：5月24日 投与再開日：5月25日 投与中止日：5月25日 投与再開日：5月26日 投与中止日：5月26日 投与再開日：5月27日 投与中止日：5月27日 投与再開日：5月28日 投与中止日：5月28日 投与再開日：5月29日 投与中止日：5月29日 投与再開日：5月30日 投与中止日：5月30日 投与再開日：5月31日 投与中止日：5月31日 投与再開日：6月1日 投与中止日：6月1日 投与再開日：6月2日 投与中止日：6月2日 投与再開日：6月3日 投与中止日：6月3日 投与再開日：6月4日 投与中止日：6月4日 投与再開日：6月5日 投与中止日：6月5日 投与再開日：6月6日 投与中止日：6月6日 投与再開日：6月7日 投与中止日：6月7日 投与再開日：6月8日 投与中止日：6月8日 投与再開日：6月9日 投与中止日：6月9日 投与再開日：6月10日 投与中止日：6月10日 投与再開日：6月11日 投与中止日：6月11日 投与再開日：6月12日 投与中止日：6月12日 投与再開日：6月13日 投与中止日：6月13日 投与再開日：6月14日 投与中止日：6月14日 投与再開日：6月15日 投与中止日：6月15日 投与再開日：6月16日 投与中止日：6月16日 投与再開日：6月17日 投与中止日：6月17日 投与再開日：6月18日 投与中止日：6月18日 投与再開日：6月19日 投与中止日：6月19日 投与再開日：6月20日 投与中止日：6月20日 投与再開日：6月21日 投与中止日：6月21日 投与再開日：6月22日 投与中止日：6月22日 投与再開日：6月23日 投与中止日：6月23日 投与再開日：6月24日 投与中止日：6月24日 投与再開日：6月25日 投与中止日：6月25日 投与再開日：6月26日 投与中止日：6月26日 投与再開日：6月27日 投与中止日：6月27日 投与再開日：6月28日 投与中止日：6月28日 投与再開日：6月29日 投与中止日：6月29日 投与再開日：6月30日 投与中止日：6月30日 投与再開日：7月1日 投与中止日：7月1日 投与再開日：7月2日 投与中止日：7月2日 投与再開日：7月3日 投与中止日：7月3日 投与再開日：7月4日 投与中止日：7月4日 投与再開日：7月5日 投与中止日：7月5日 投与再開日：7月6日 投与中止日：7月6日 投与再開日：7月7日 投与中止日：7月7日 投与再開日：7月8日 投与中止日：7月8日 投与再開日：7月9日 投与中止日：7月9日 投与再開日：7月10日 投与中止日：7月10日 投与再開日：7月11日 投与中止日：7月11日 投与再開日：7月12日 投与中止日：7月12日 投与再開日：7月13日 投与中止日：7月13日 投与再開日：7月14日 投与中止日：7月14日 投与再開日：7月15日 投与中止日：7月15日 投与再開日：7月16日 投与中止日：7月16日 投与再開日：7月17日 投与中止日：7月17日 投与再開日：7月18日 投与中止日：7月18日 投与再開日：7月19日 投与中止日：7月19日 投与再開日：7月20日 投与中止日：7月20日 投与再開日：7月21日 投与中止日：7月21日 投与再開日：7月22日 投与中止日：7月22日 投与再開日：7月23日 投与中止日：7月23日 投与再開日：7月24日 投与中止日：7月24日 投与再開日：7月25日 投与中止日：7月25日 投与再開日：7月26日 投与中止日：7月26日 投与再開日：7月27日 投与中止日：7月27日 投与再開日：7月28日 投与中止日：7月28日 投与再開日：7月29日 投与中止日：7月29日 投与再開日：7月30日 投与中止日：7月30日 投与再開日：7月31日 投与中止日：7月31日 投与再開日：8月1日 投与中止日：8月1日 投与再開日：8月2日 投与中止日：8月2日 投与再開日：8月3日 投与中止日：8月3日 投与再開日：8月4日 投与中止日：8月4日 投与再開日：8月5日 投与中止日：8月5日 投与再開日：8月6日 投与中止日：8月6日 投与再開日：8月7日 投与中止日：8月7日 投与再開日：8月8日 投与中止日：8月8日 投与再開日：8月9日 投与中止日：8月9日 投与再開日：8月10日 投与中止日：8月10日 投与再開日：8月11日 投与中止日：8月11日 投与再開日：8月12日 投与中止日：8月12日 投与再開日：8月13日 投与中止日：8月13日 投与再開日：8月14日 投与中止日：8月14日 投与再開日：8月15日 投与中止日：8月15日 投与再開日：8月16日 投与中止日：8月16日 投与再開日：8月17日 投与中止日：8月17日 投与再開日：8月18日 投与中止日：8月18日 投与再開日：8月19日 投与中止日：8月19日 投与再開日：8月20日 投与中止日：8月20日 投与再開日：8月21日 投与中止日：8月21日 投与再開日：8月22日 投与中止日：8月22日 投与再開日：8月23日 投与中止日：8月23日 投与再開日：8月24日 投与中止日：8月24日 投与再開日：8月25日 投与中止日：8月25日 投与再開日：8月26日 投与中止日：8月26日 投与再開日：8月27日 投与中止日：8月27日 投与再開日：8月28日 投与中止日：8月28日 投与再開日：8月29日 投与中止日：8月29日 投与再開日：8月30日 投与中止日：8月30日 投与再開日：8月31日 投与中止日：8月31日 投与再開日：9月1日 投与中止日：9月1日 投与再開日：9月2日 投与中止日：9月2日 投与再開日：9月3日 投与中止日：9月3日 投与再開日：9月4日 投与中止日：9月4日 投与再開日：9月5日 投与中止日：9月5日 投与再開日：9月6日 投与中止日：9月6日 投与再開日：9月7日 投与中止日：9月7日 投与再開日：9月8日 投与中止日：9月8日 投与再開日：9月9日 投与中止日：9月9日 投与再開日：9月10日 投与中止日：9月10日 投与再開日：9月11日 投与中止日：9月11日 投与再開日：9月12日 投与中止日：9月12日 投与再開日：9月13日 投与中止日：9月13日 投与再開日：9月14日 投与中止日：9月14日 投与再開日：9月15日 投与中止日：9月15日 投与再開日：9月16日 投与中止日：9月16日 投与再開日：9月17日 投与中止日：9月17日 投与再開日：9月18日 投与中止日：9月18日 投与再開日：9月19日 投与中止日：9月19日 投与再開日：9月20日 投与中止日：9月20日 投与再開日：9月21日 投与中止日：9月21日 投与再開日：9月22日 投与中止日：9月22日 投与再開日：9月23日 投与中止日：9月23日 投与再開日：9月24日 投与中止日：9月24日 投与再開日：9月25日 投与中止日：9月25日 投与再開日：9月26日 投与中止日：9月26日 投与再開日：9月27日 投与中止日：9月27日 投与再開日：9月28日 投与中止日：9月28日 投与再開日：9月29日 投与中止日：9月29日 投与再開日：9月30日 投与中止日：9月30日 投与再開日：10月1日 投与中止日：10月1日 投与再開日：10月2日 投与中止日：10月2日 投与再開日：10月3日 投与中止日：10月3日 投与再開日：10月4日 投与中止日：10月4日 投与再開日：10月5日 投与中止日：10月5日 投与再開日：10月6日 投与中止日：10月6日 投与再開日：10月7日 投与中止日：10月7日 投与再開日：10月8日 投与中止日：10月8日 投与再開日：10月9日 投与中止日：10月9日 投与再開日：10月10日 投与中止日：10月10日 投与再開日：10月11日 投与中止日：10月11日 投与再開日：10月12日 投与中止日：10月12日 投与再開日：10月13日 投与中止日：10月13日 投与再開日：10月14日 投与中止日：10月14日 投与再開日：10月15日 投与中止日：10月15日 投与再開日：10月16日 投与中止日：10月16日 投与再開日：10月17日 投与中止日：10月17日 投与再開日：10月18日 投与中止日：10月18日 投与再開日：10月19日 投与中止日：10月19日 投与再開日：10月20日 投与中止日：10月20日 投与再開日：10月21日 投与中止日：10月21日 投与再開日：10月22日 投与中止日：10月22日 投与再開日：10月23日 投与中止日：10月23日 投与再開日：10月24日 投与中止日：10月24日 投与再開日：10月25日 投与中止日：10月25日 投与再開日：10月26日 投与中止日：10月26日 投与再開日：10月27日 投与中止日：10月27日 投与再開日：10月28日 投与中止日：10月28日 投与再開日：10月29日 投与中止日：10月29日 投与再開日：10月30日 投与中止日：10月30日 投与再開日：10月31日 投与中止日：10月31日 投与再開日：11月1日 投与中止日：11月1日 投与再開日：11月2日 投与中止日：11月2日 投与再開日：11月3日 投与中止日：11月3日 投与再開日：11月4日 投与中止日：11月4日 投与再開日：11月5日 投与中止日：11月5日 投与再開日：11月6日 投与中止日：11月6日 投与再開日：11月7日 投与中止日：11月7日 投与再開日：11月8日 投与中止日：11月8日 投与再開日：11月9日 投与中止日：11月9日 投与再開日：11月10日 投与中止日：11月10日 投与再開日：11月11日 投与中止日：11月11日 投与再開日：11月12日 投与中止日：11月12日 投与再開日：11月13日 投与中止日：11月13日 投与再開日：11月14日 投与中止日：11月14日 投与再開日：11月15日 投与中止日：11月15日 投与再開日：11月16日 投与中止日：11月16日 投与再開日：11月17日 投与中止日：11月17日 投与再開日：11月18日 投与中止日：11月18日 投与再開日：11月19日 投与中止日：11月19日 投与再開日：11月20日 投与中止日：11月20日 投与再開日：11月21日 投与中止日：11月21日 投与再開日：11月22日 投与中止日：11月22日 投与再開日：11月23日 投与中止日：11月23日 投与再開日：11月24日 投与中止日：11月24日 投与再開日：11月25日 投与中止日：11月25日 投与再開日：11月26日 投与中止日：11月26日 投与再開日：11月27日 投与中止日：11月27日 投与再開日：11月28日 投与中止日：11月28日 投与再開日：11月29日 投与中止日：11月29日 投与再開日：1



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[®]内用懸濁液 2.1%
RADICUT[®]ors

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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）、キサンタンガム、亜硫酸水素ナトリウム、L-システイン塩酸塩水和物、D-ソルビトル、シメチコンエマルション、pH調節剤

3.2 製剤の性状

内容量	35mL	50mL
性 状	白色の懸濁液	
pH	2.5～5.0	

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

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。

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。

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]

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実施すること。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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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、16.6.3 参照]

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]

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。

2023年 4月改訂 (第2版) D4

2022年12月作成 (第1版)

貯 法：2～8℃保存
有効期間：3年
規制区分：処方箋医薬品 ^(注)
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	
87119	
承認番号	30400AMX00456
販売開始	2023年4月

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。

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。

10. 相互作用

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、セフトリアム塩酸塩、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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害 (頻度不明)、ネフロロゼ症候群 (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、γ-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。

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、γ-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	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。

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。

15. その他の注意

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、イヌ39週間反復経口投与毒性試験において、100mg/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。

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。

21. 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。

22. 包装

ボトル：35mL、50mL

●詳細は最新の電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。



製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ
TEL: 0120-753-280 (くすり相談センター)
販売情報提供活動にご意見
TEL: 0120-268-571