

ラジカット[®]注 30mg
ラジカット[®]点滴静注バッグ 30mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は田辺三菱製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

田辺三菱製薬株式会社

ラジカット[®]注 30mg
ラジカット[®]点滴静注バッグ 30mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	4
1.5.1.1	エダラボンの起原又は発見の経緯.....	4
1.5.1.2	ALS の疫学及びその治療.....	4
1.5.2	開発の経緯.....	5
1.5.2.1	非臨床試験.....	7
1.5.2.2	臨床試験（ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験を含む）と臨床開発の経緯.....	7
1.5.3	申請効能・効果及び用法・用量.....	11
1.5.4	参考文献.....	13

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ40	ALS assessment questionnaire (40 items)	ALS（の 40 項目の）評価質問表
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale-Revised	筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版
SOD	Superoxide dismutase	スーパーオキシドジスムターゼ
QOL	Quality of life	生活の質
・OH	Hydroxyl radical	ヒドロキシルラジカル

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 エダラボンの起原又は発見の経緯

MCI-186（一般名：エダラボン，以下本剤）は，田辺三菱製薬株式会社によって創製されたフリーラジカルスカベンジャーである [図 1.5-1]．本剤は 2001 年 4 月，「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・効果として製造販売承認を取得し，2001 年 6 月よりラジカット注 30mg として販売され，2010 年 5 月よりラジカット点滴静注バッグ 30mg が販売されている．本剤は，脳虚血に伴い発生する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，虚血領域，あるいはその周囲の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る．なお，海外では本剤は開発及び販売されていない．

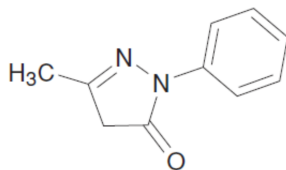


図 1.5-1 エダラボンの構造式

1.5.1.2 ALS の疫学及びその治療

ALS は，一次運動ニューロン（上位運動ニューロン）と二次運動ニューロン（下位運動ニューロン）が選択的かつ進行性に変性・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ある．発病率は年齢とともに増大して 60～70 歳代にかけてピークに達し，以降再び低下する．性別では発症率，有病率ともに男性が女性より高く，おおむね 1.3～1.4 倍である．

病態の発症や進展に大きく影響を及ぼす運動ニューロンの変性メカニズムについては，フリーラジカルを含む酸化ストレスをはじめ，栄養因子の欠乏，ミトコンドリア傷害によるアポトーシス，グルタミン酸過剰放出やトランスポーター異常による興奮毒性，異常たん白の凝集による小胞体ストレスや軸索輸送障害等が報告されている ^{1), 2), 3), 4)}．

症状は，筋萎縮と筋力低下が主体で，病状が進行すると上肢の機能障害，歩行障害，構音障害，嚥下障害，呼吸障害等を生じる．病勢の進展は比較的速く，人工呼吸器を用いなければ通常は 2～5 年で死に至る深刻な疾患である．

ALS に対する治療薬としては，既にグルタミン酸遊離抑制薬であるリルゾール（販売名：リルテック錠 50）が 1999 年に承認されているが，必ずしも満足できる状況でないとわれ

ている。現在のところ ALS に対する治療は、嚥下障害には胃瘻設置、呼吸困難には人工呼吸器装着のように対症的な治療及び療法が中心であり、有効な治療法が確立されていない状況である。神経栄養因子をはじめ多くの薬剤の治験が実施されているが、有効で安全な治療薬の開発が切望されている。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を [図 1.5-2](#) に示す。

本申請に際し、品質に関する試験、毒性試験及び薬物動態試験は実施していない。

薬理試験		変異型SODトランスジェニックラットに対するMCI-186の効果
ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験		併用薬がMCI-186のたん白結合に与える影響
		MCI-186が併用薬のたん白結合に与える影響
		CYP分子種に対する阻害
		UGT代謝酵素分子種の同定
臨床試験	2相	探索的試験 MCI186-12試験
		検証的試験 MCI186-16試験
	3相	継続試験 MCI186-17試験
		探索的試験 MCI186-18試験
		検証的試験 MCI186-19試験

図 1.5-2 開発の経緯図

1.5.2.1 非臨床試験

非臨床に関する試験では MCI-186 の ALS 適応の薬効を裏付ける試験を行った。副次的薬理試験及び安全性薬理試験は、本剤の初回承認時に評価されていることから実施しなかった。本申請は既承認製剤（開発記号：MCI-186、販売名：ラジカット注 30mg・ラジカット点滴静注バッグ 30mg、一般名：エダラボン）の ALS に対する効能追加であり、当該効能において予定される用法・用量での 1 クールあたりの本剤の投与量が過去に実施した本邦における臨床試験での投与量を超えることはないと考えられたこと、既承認の投与経路と同一であること、投与サイクルが 2 週間以上の間歇投与で 1 クールが 2 週間以内、かつ蓄積性の小さい場合に該当すると考えられたこと、及び現行の市販製剤からの変更はないことから、本申請に関連した新たな毒性試験及び薬物動態試験は実施しなかった。

1.5.2.1.1 薬効を裏付ける薬理試験

MCI-186 の効力を裏付ける試験として、*in vitro* におけるラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用並びに細胞障害保護作用を検討した。更に変異型 Superoxide dismutase（以下、SOD）トランスジェニックラットに対する本剤の効果を薬理的及び神経病理学的に検討した。

変異型 SOD トランスジェニックラットに MCI-186 を 3 mg/kg/hr を 1 時間かけて静脈内投与した。2 日間投与し 2 日間休薬を繰り返す用法で、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指標である溶媒投与群で見られる傾斜板角度の低下は、雌の MCI-186 投与群で有意に抑制された。生存期間を延長させる効果は見出されなかったが、症状の進行を遅延させた。

1.5.2.2 臨床試験（ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を含む）と臨床開発の経緯

1.5.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1.5.2.2.1.1 たん白結合相互作用試験

ヒト血清に¹⁴C標識 MCI-186 と各薬剤（ワルファリン、サリチル酸^{*}、塩酸チクロピジン及びビルゾール）を添加したときの限外濾過法による¹⁴C標識 MCI-186 のたん白結合率及びヒト血清に本剤と¹⁴C標識ワルファリンあるいは¹⁴C標識サリチル酸を添加したときの限外濾過法による¹⁴C標識ワルファリン及び¹⁴C標識サリチル酸のたん白結合率を検討した。

試験結果の概略は [2.7.2.2.1] のとおりである。

*：アスピリンの主代謝物

1.5.2.2.1.2 各チトクローム P450 分子種に対する阻害作用

ヒト肝ミクロソームにおける各チトクローム P450（以下、CYP）分子種（CYP1A2, CYP2C8/9,

言を受けた。

- ・ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- ・ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- ・ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.5.2.2.5 第Ⅲ相試験（MCI186-16 試験, MCI186-17 試験, MCI186-18 試験）

[REDACTED] 相談（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日, 受付番号 [REDACTED]）の助言を踏まえ、ALS を対象とした第Ⅲ相試験を 3 試験実施した。

1.5.2.2.5.1 検証的試験（MCI186-16 試験）

ALS 患者を対象に、MCI-186 60 mg 又は MCI-186 プラセボを二重盲検並行群間比較法により 1 日 1 回投与し、投与開始後 24 週間の ALSFRS-R スコアの変化を比較する検証的試験（MCI186-16 試験）を 2006 年 5 月～2008 年 9 月に実施した。

群の構成は、第Ⅱ相試験で有効性が示唆されていること及び本対象疾患において適切な対照薬が存在しないことから、本剤 60 mg/日と MCI-186 プラセボの 2 群とした。投与期間及び観察期間は、有効性が示唆された第Ⅱ相試験と同一である 24 週間（2 週間の観察期間を挟んで計 6 クール、64 日間投与：第 1 クール 14 日間投与、第 2～6 クール 10 日間投与）とした。被験者数は、第Ⅱ相試験の成績を踏まえ、更に実施可能性の観点から 1 群 100 名が上限と考えられたことから 1 群 100 名、合計 200 名とした。

試験結果の概略は [2.7.6.2] のとおりである。

1.5.2.2.5.2 継続試験（MCI186-17 試験）

MCI186-16 試験に引き続き、MCI-186 60 mg 又は MCI-186 プラセボを二重盲検並行群間比

較法により 1 日 1 回投与し、MCI-186 の効果の持続並びに長期投与時の有効性及び安全性を検討する継続試験 (MCI186-17 試験) を 20 年 月 日～2009 年 5 月に実施した。本試験では、プラセボ投与後に MCI-186 を再投与した際の情報を収集することも目的として実施した。

群の構成は、検証的試験 (MCI186-16 試験) で MCI-186 群であった被験者には MCI-186 60 mg/日又はプラセボを再度割り付け、二重盲検群間比較により群間の症状の推移を比較した。二重盲検期の投与期間及び観察期間は検証的試験 (MCI186-16 試験) と同じ 24 週間としたが、その後すべての被験者に 12 週間実薬を投与した。一方、検証的試験 (MCI186-16 試験) でプラセボ群であった被験者には MCI-186 60 mg/日を 36 週間投与した。

試験結果の概略は [2.7.6.3] のとおりである。

1.5.2.2.5.3 探索的試験 (MCI186-18 試験)

ALS 重症度分類における重症度 3 度の患者を対象に MCI-186 60 mg 又は MCI-186 プラセボを二重盲検並行群間比較法により 1 日 1 回投与して投与開始後 24 週間の ALSFRS-R スコア等の変化を比較し、有効性及び安全性を探索的に検討する試験として 2006 年 12 月～2008 年 7 月に実施した。

本試験は、 相談時 (20 年 月 日, 受付番号) において、
「
」との助言を踏まえ、ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とし、投与期間及び観察期間は、検証的試験 (MCI186-16 試験) と同じ 24 週間として 1 群 10 名、合計 20 名として実施した。

試験結果の概略は [2.7.6.4] のとおりである。

1.5.2.2.6 第 III 相試験終了後の経緯

検証的試験では、FAS における有効性の主要評価項目及び副次評価項目において、ピンチ力の反復測定分散分析以外では有意な差が示されなかったが、MCI-186 群がプラセボ群を数値的に上回った項目もあったことから、本剤の有効性が示されなかった理由等について、更なる解析を実施し、検討を進めた。その結果、追加解析にて見出した確実な診断かつ軽症 (登録時での病勢進展が軽微で呼吸機能が正常)、発症後 2 年以内の患者において本剤の有効性を確認できると考えた。また、安全性の面からは、本剤の ALS 患者への投与上特に問題となるものはないと考えた。

追加検討の結果を踏まえ、 面談を行ったところ、「
」との助言を受けたことを踏まえ、

検証的試験（MCI186-16 試験）では、有効性が検証されなかったが、部分集団で効果を確認できる患者層を見出すことができたことから、当該患者層を対象とした追加臨床試験を立案し、20〇〇年〇月〇日に〇〇〇〇相談を実施した〔1.13.2-2〕。

■■■■■，■■■■■，■■■■■等の相談を行い，機構からの以下の助言を受けた。

[illegible]

■■■■■相談（20■■年■■月■■日、受付番号■■■■■）における助言を踏まえ、本剤の有効性を再度検証するため二重盲検並行群間比較による検証的試験 2（第 III 相）を 20■■年■■月～20■■年■■月に実施した。

群の構成は、検証的試験（MCI186-16 試験）と同じ本剤 60 mg/日と MCI-186 プラセボの 2 群とした。投与期間及び観察期間は、二重盲検期は検証的試験（MCI186-16 試験）と同じ 24 週間（第 1～6 クール）とし、その後、希望する被験者には引き続き実薬を 24 週間（第 7～12 クール）投与した。被験者数は、検証的試験（MCI186-16 試験）の成績を踏まえ 1 群 64 名、合計 128 名とした。

試験結果の概略は「2.7.6.1」のとおりである。

1.5.3 申請効能・効果及び用法・用量

以上の検討結果を踏まえ、MCI-186 は ALS 患者における有用な薬剤であると考え、以下の内容で本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした（下線部：変更箇所）。

<申請品目>

ラジカット注 30mg

ラジカット点滴静注バッグ 30mg

<効能・効果（案）>

【ラジカット注 30mg，ラジカット点滴静注バッグ 30mg】

1. 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
2. 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・用量（案）>

【ラジカット注 30mg】

1. 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 30 mg）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。

2. 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 60 mg）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】

1. 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 30 mg）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。

2. 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 60 mg）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。

1.5.4 参考文献

- 1) 永井真貴子, 西山和利. 筋萎縮性側索硬化症の病態解明と治療戦略. 北里医学. 2012;42:85-93. [資料番号 : 4.3-03]
- 2) Parakh S, Spencer DM, Halloran MA, Soo KY, Atkin JD. Redox regulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:408681. doi: 10.1155/2013/408681. Epub 2013 Feb 25. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/408681/>. [資料番号 : 4.3-04]
- 3) D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical Perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:509-27. [資料番号 : 4.3-05]
- 4) Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends Neurosci*. 2014;37:433-42. [資料番号 : 4.3-06]

ラジカット[®]注 30mg
ラジカット[®]点滴静注バッグ 30mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国において承認申請されていない。

ラジカット[®]注 30mg
ラジカット[®]点滴静注バッグ 30mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

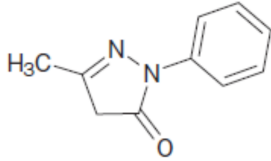
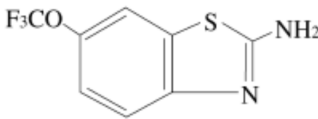
1.7 同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、本邦で市販されているリルテック錠 50 を表 1.7-1 に記載した。
 なお、一覧表にはラジカット注 30mg について記載した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ラジカット注 30mg	リルテック錠 50
会社名	田辺三菱製薬株式会社	サノフィ株式会社
承認年月	2001 年 4 月	1998 年 12 月
再審査年月	2011 年 3 月	2012 年 3 月
添付文書 作成年月	2015 年 4 月	2012 年 10 月
規制区分	処方箋医薬品	処方せん医薬品
一般名	エダラボン	リルゾール
構造式		
剤型・含量	注・30 mg	錠・50 mg
効能・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	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病勢進展の抑制
用法・用量	- 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。	通常, 成人には本剤を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝及び夕食前), リルゾールとして 1 日量 100mg (本剤 2 錠) を経口投与する。
使用上の注意	- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) - 腎機能障害, 脱水のある患者 [急性腎不全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。] - 感染症のある患者 [全身状態の悪化により急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある。] - 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。] - 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。] - 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 [致命的な経過をたどる例が多く報告されている。] - 高齢者 [致命的な経過をたどる例が多く報告されている。]	- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) - 肝機能異常の既往歴のある患者又は肝機能障害のある患者 [本剤は主として肝で代謝され, 肝機能を悪化させるおそれがある。] - 発熱を有し, 感染症が疑われる患者 [好中球減少があらわれることがある。] - 腎機能が低下している患者 [安全性が確立していない。]

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (3) 急性腎不全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。
- 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（GOT）、ALT（GPT）、LDH、CK（CPK）、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、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、適切な処置を行うこと。また、投与後も継続して十分な観察を行うこと。
- 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ので、投与に際し全身管理を徹底すること。
- 3) 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。
- 4) 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ー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。
- 5) 投与中に腎機能障害が発現した場合は、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。
- 6) 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。
- 7) 感染症を合併した患者、高度な意識障害（Japan Coma Scale 100以上）のある患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、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。
- 8) 特に高齢者においては、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。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する場合は本剤の有効性及び安全性にかかると以下の事項について、患者又は患者に十分な同意の能力がない場合は代諾者に説明し、本剤投与にあたっての同意を得ること。
 - 1) 国内第Ⅲ相二重盲検試験における安全性は18ヵ月の期間で確認された。
 - 2) 国内第Ⅲ相二重盲検試験において、プライマリ・エンドポイントである「一定の病勢進展」又は「死亡」までの期間について、プラセボに対する本剤の有効性は検証されなかった。また、観察期間18ヵ月の使用成績調査における生存率は、国内第Ⅲ相二重盲検試験と同程度であった。
- (2) 本剤は肝疾患の既往歴のない患者でも血清トランスアミナーゼ等（AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン等）を上昇させることがあるので、本剤の投与に際しては、適応患者の選択を適切に行うこと。なお、本剤投与前及び投与中はALT（GPT）を含むトランスアミナーゼを定期的に測定することが望ましく、また、ALT（GPT）の上昇がみられた場合には、より頻回にALT（GPT）を測定し、必要ならば、投与中止を検討すること。[海外でのALS患者約800例を対象とした試験より、ALT（GPT）については約8%に正常値上限の3倍以上、約2%に正常値上限の5倍以上の上昇がみられた。]
- (3) 好中球減少があらわれることがあるので、発熱を有し、感染症が疑われる患者には慎重に投与し、本剤の投与により好中球数が減少した患者には投与を中止すること。
- (4) 赤血球数の減少がみられることがあるので、本剤投与前及び投与中は赤血球数を測定することが望ましい。
- (5) 増量しても効果の増強は期待できず、また副作用の頻度及び程度が増大するおそれがあるので、定められた用量を守ること。
- (6) 本剤の投与中に、めまい又は眠気が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。
- (7) 努力性肺活量が理論正常値の60%未満に低下している患者では効果が期待できないので、投与を行わないこと。
- (8) 米国神経学会の勧告では、下記の1)～4)を満たす患者への適用を推奨するとされている。
 - 1) World Federation of Neurology（WFN；世界神経学会）の基準（他の原因によって進行性筋萎縮となった場合は除く）で“definite”または“probable”であること
 - 2) 罹病期間が5年未満であること
 - 3) 努力性肺活量が理論正常値の60%以上であること
 - 4) 気管切開未実施例であること

3. 相互作用

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）	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。

4. 副作用

脳梗塞急性期

承認時までの国内臨床試験（承認時）

総症例数 569 例中 26 例（4.57%）30 件の副作用が報告されている。主な副作用は肝機能障害 16 件（2.81%）、発疹 4 件（0.70%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は 569 例中 122 例（21.4%）に認められ、主なものは AST（GOT）上昇 7.71%（43/558）、ALT（GPT）上昇 8.23%（46/559）等の肝機能検査値異常であった。

承認後における調査（再審査終了時）

使用成績調査：3,882 例中報告された副作用は 431 例（11.10%）709 件であった。主な副作用は肝障害・肝機能異常 160 件（4.12%）、AST（GOT）上昇 79 件（2.04%）、ALT（GPT）上昇 59 件（1.52%）、LDH 上昇 34 件（0.88%）、 γ -GTP 上昇 33 件（0.85%）、ALP 上昇 24 件（0.62%）、腎機能障害 22 件（0.57%）等であった。

製造販売後臨床試験：194 例中報告された副作用は 20 例（10.31%）30 件であった。主な副作用は肝障害・肝機能障害 5 件（2.58%）、不眠症 2 件（1.03%）、発熱 2 件（1.03%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は 194 例中 52 例（26.80%）に認められ、主なものは AST（GOT）上昇 17 件（8.76%）、ALT（GPT）上昇 12 件（6.19%）、血清尿酸上昇 10 件（5.15%）、クレアチニン上昇 9 件（4.64%）等であった。

小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査：118 例中報告された副作用は 5 例（4.24%）6 件であり、主な副作用は肝障害・肝機能異常 4 件（3.39%）であった。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）

承認時までの国内臨床試験（効能追加承認時）

総症例数 317 例中 37 例（11.7%）46 件の副作用が報告されている。主な副作用は発疹 4 件（1.3%）、肝障害 4 件（1.3%）、高血圧 3 件（0.9%）、 γ -GTP 上昇 3 件（0.9%）、尿中ブドウ糖陽性 3 件（0.9%）等であった。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

リルゾールと他剤との相互作用を評価する臨床試験は行われていない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤 テオフィリン、カフェイン、クロミプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、ジクロフェナク、ニューキノロン系薬剤のエノキサシン水和物等	慎重に投与	ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験においてチトクローム P-450 の分子種である CYP1A2 はリルゾールの酸化的代謝を伴う主要な酵素であることが示唆されており、これらの薬剤は、本剤の排泄を遅延させる可能性がある。

4. 副作用

本剤を投与した総症例数（本邦及び海外の第 III 相試験）815 例中副作用が報告されたのは 669 例であった。主な副作用は、無力感 131 例（16.1%）、悪心 128 例（15.7%）、めまい 78 例（9.6%）、便秘 72 例（8.8%）、腹痛 48 例（5.9%）、下痢 45 例（5.5%）、食欲不振 41 例（5.0%）であった。また本邦での試験における臨床検査値の異常変動は、臨床検査値を測定した総症例 98 例中、主なものは ALT（GPT）上昇 29 例（29.6%）、AST（GOT）上昇 24 例（24.5%）、 γ -GTP 上昇 15 例（15.3%）、赤血球減少 15 例（15.3%）、ヘモグロビン減少 14 例（14.3%）、ヘマトクリット値減少 11 例（11.2%）等であった。（承認時）

使用成績調査において、安全性解析対象症例 1,997 例中、567 例（28.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は ALT（GPT）上昇 138 例（6.9%）、AST（GOT）上昇 132 例（6.6%）、悪心、 γ -GTP 上昇各 75 例（各 3.8%）等であった。また、18 ヶ月を超えて投与した 485 例において、副作用発現率は、20.2%であった。（再審査終了時）

特別調査において、安全性解析対象症例 826 例中、232 例（28.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は ALT（GPT）上昇 89 例（10.8%）、AST（GOT）上昇 79 例（9.6%）、 γ -GTP 上昇 36 例（4.4%）、悪心 35 例（4.2%）等であった。また、18 ヶ月を超えて投与した 233 例において、副作用発現率は、26.6%であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用 1) 急性腎不全 (0.26%), ネフローゼ症候群 (0.02%): 急性腎不全, ネフローゼ症候群があらわれることがあるので, 頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと. 腎機能低下所見や乏尿等の症状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) 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 (GOT), ALT (GPT), Al-P, 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ので, 頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと. 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. 3) 血小板減少 (0.08%), 顆粒球減少 (頻度不明): 血小板減少, 顆粒球減少があらわれることがあるので, 頻回に血液検査を実施し観察を十分に行うこと. 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) 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. 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. 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. 6) 横紋筋融解症 (頻度不明): 横紋筋融解症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 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. 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, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと.	(1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー様症状…アナフィラキシー様症状 (頻度不明) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 血管浮腫, 呼吸困難, 喘鳴, 発汗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) 好中球減少…重篤な好中球減少 (0.1%未満) の報告があるので, 発熱が認められた場合には直ちに白血球数を測定し, 好中球減少が認められた場合には投与を中止すること. 3) 間質性肺炎…間質性肺炎 (0.1%) があらわれることがあるので, 発熱, 咳嗽, 呼吸苦等の呼吸器症状があらわれた場合には, 速やかに胸部 X 線等の検査を実施し適切な処置を行うこと. 4) 肝機能障害, 黄疸 (0.3%) …AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸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.
---	---

(2) その他の副作用				(2) その他の副作用					
種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明		5%以上 又は 頻度不明※	1～5% 未満	0.1～1% 未満	0.1% 未満
過敏症 ^(注)	発疹		発赤, 腫脹, 膨疹, 痒痒感	紅斑(多形滲出性紅斑等)	肝臓 ^(注1)	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇	γ-GTP 上昇, AI-P 上昇, 総ビリルビン上昇		
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				消化器 ^(注2)		悪心・嘔吐, 食欲不振, 便秘, 下痢, 腹痛	味覚障害, 脾炎 ^(注3) , アミラーゼ上昇	
注射部位			注射部発疹, 注射部発赤腫脹		精神神経系 ^(注2)		めまい	口内・舌のしびれ感, 傾眠, 不眠症, うつ, 口周囲感覚異常, 筋緊張亢進	不安
肝臓	総ビリルビン値上昇, ウロビリノーゲン陽性, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, LDH 上昇, AI-P 上昇, γ-GTP 上昇		ビリルビン尿		血液		赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット値減少		
腎臓	BUN 上昇, 血清尿酸上昇, 蛋白尿, 血尿, クレアチニン上昇		血清尿酸低下	多尿	腎臓			BUN 上昇, 尿蛋白上昇	
消化器			嘔気, 嘔吐		皮膚		発疹	痒痒	
その他	発熱, 血清コレステロール上昇, トリグリセライド上昇, 血清総蛋白減少, CK (CPK) 上昇, CK (CPK) 低下, 血清カリウム低下, 血清カリウム上昇, 尿中ブドウ糖陽性	熱感, 血圧上昇, 血清コレステロール低下, 血清カルシウム低下, 頭痛			循環器				頻脈
					筋・骨格系	関節炎※		筋痙攣, 背部痛	
					その他	体重減少※	無力感	頭痛, 倦怠感, 発熱, 浮腫	疼痛, 頭重

発現頻度は脳梗塞急性期患者を対象とした国内臨床試験, 承認後の調査結果及び筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象とした国内臨床試験 (効能追加承認時) に基づき算出した。

注) このような場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 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。特に高齢者においては, 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。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔脳梗塞急性期: 使用経験が少ない, ALS: 使用経験がない。〕

8. 過量投与

過量投与時に, 急性中毒性脳症による昏迷, 昏睡, その他の神経系及び精神系の症状, メトヘモグロビン血症が発現したとの報告がある。

注 1) 本剤投与中は肝機能検査を行い, 異常が認められた場合には休薬, 投与中止等の適切な処置をとること。

注 2) 症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注 3) 脾炎があらわれるとの報告があるので, 突然の激しい腹痛があらわれた場合には脾酵素値の上昇に注意し, 休薬, 投与中止等の適切な処置を行うこと。

※: 海外で認められた副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能 (肝機能等) が低下していることが多いので, 副作用の発現に注意すること。副作用があらわれた場合には休薬, 投与中止等の適切な処置を行うこと。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験において, 高用量投与時 (15 mg/kg/日) に胎児の骨化遅延が, また, ラット及びウサギの器官形成期投与試験において, 胎児に軽度の外表及び内臓異常が用量非依存的に認められたとの報告がある。〕

(2) 動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されているので, 授乳中の婦人には投与することを避け, やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

過量投与時に, 急性中毒性脳症による昏迷, 昏睡, その他の神経系及び精神系の症状, メトヘモグロビン血症が発現したとの報告がある。

8. 適用上の注意 (1) アンブルカット時： 本剤の容器はワンポイントカットアンブルを使用しているので、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンブルカット時の異物混入を避けるためエタノール綿等で清拭しカットすること。 (2) 調製時： 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。〕 2) 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。〕 3) 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。〕 4) 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。〕	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
9. その他の注意 (1) 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) 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、60 mg/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	10. その他の注意 (1) 本邦の臨床試験において、術後大腸癌に対しカルモフルを併用していた例で死亡例が 1 例報告されている。 (2) 海外の臨床試験において、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少はリルゾール投与群で多く見られた。また動物実験（イヌ）においても溶血性貧血が報告されている。 (3) 多くの遺伝毒性試験が行われており、ほとんどの試験で陰性の結果が得られている。ただし、マウスリンパ腫細胞を用いた一部の試験で陽性の結果が得られている。

ラジカット[®]注 30mg
ラジカット[®]点滴静注バッグ 30mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

田辺三菱製薬株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 添付文書（案）	4
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	17
1.8.2.1 効能・効果（案）	17
1.8.2.2 設定根拠	17
1.8.2.3 まとめ	20
1.8.2.4 引用文献	20
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	21
1.8.3.1 用法・用量（案）	21
1.8.3.2 設定根拠	21
1.8.3.3 まとめ	24
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠	25

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
3-NT	3-Nitrotyrosine	3-ニトロチロシン
4-HNE	4-Hydroxy-2-nonenal	4-ヒドロキシノネナール
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ40	ALS assessment questionnaire (40 items)	ALS（の40項目の）評価質問表
ALSFRS-R	Revised ALS Functional Rating Scale	改訂 ALS 機能評価尺度
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EESP	Efficacy Expected Sub-population	－
FALS	familial amyotrophic lateral sclerosis	家族性筋萎縮性側索硬化症
LOCF	Last observation carried forward	－
ONOO ⁻	Peroxynitrite	過酸化亜硝酸
QOL	Quality of life	生活の質
SALS	Sporadic amyotrophic lateral sclerosis	孤発性筋萎縮性側索硬化症
・OH	Hydroxyl radical	ヒドロキシルラジカル
%FVC	%forced vital capacity	予想努力性肺活量

1.8 添付文書（案）

1.8.1 項に添付文書（案）、1.8.2 項に効能・効果（案）及びその設定根拠を、1.8.3 項に用法・用量（案）及びその設定根拠を、1.8.4 項に使用上の注意（案）及びその設定根拠を示した。

1.8.1 添付文書（案）

ラジカット注 30mg 及びラジカット点滴静注バッグ 30mg の添付文書（案）は次ページ以降に示した。

添付文書（案）

2015 年●月改訂

日本標準商品分類番号
87119

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

処方箋医薬品^{注)}

ラジカット[®]注 30mg

RADICUT[®] inj. 30mg

承認番号	21300AMZ00377
薬価収載	2001 年 6 月
販売開始	2001 年 6 月
国際誕生	2001 年 4 月
再審査結果	2011 年 3 月
効能追加	2015 年●月

貯 法：室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【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〔腎機能障害が悪化するおそれがある。筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合、「重要な基本的注意」の項(3)-(3)、(4)参照〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 [1 管 (20mL) 中]	日局 エダラボン 30mg
添加物 [1 管 (20mL) 中]	
	亜硫酸水素ナトリウム 20mg
	L-システイン塩酸塩水和物 10mg
	塩化ナトリウム 135mg
	水酸化ナトリウム 適量
	リン酸 適量
性状・剤形	無色澄明・水性注射剤
pH	3.0～4.5
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

【効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合

- 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（【臨床成績】の項参照）。
- 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。

【用法・用量】

- 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、本剤投与期と休業期を組み合わせた 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 日間休業し、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 日間休業する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

脳梗塞急性期の患者に使用する場合

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。

【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）

- 腎機能障害、脱水のある患者〔急性腎不全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。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 感染症のある患者〔全身状態の悪化により急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 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。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 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。〕
- 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〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 高齢者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 急性腎不全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。
- 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（GOT）、ALT（GPT）、LDH、CK

(CPK)、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、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、適切な処置を行うこと。また、投与後も継続して十分な観察を行うこと。

- 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ので、投与に際し全身管理を徹底すること。
- 3) 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。
- 4) 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ー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。
- 5) 投与中に腎機能障害が発現した場合は、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。
- 6) 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。（「相互作用」の項参照）
- 7) 感染症を合併した患者、高度な意識障害 (Japan Coma Scale 100 以上) のある患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、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。
- 8) 特に高齢者においては、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. 相互作用

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)	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。（「重要な基本的注意」の項参照）	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。

4. 副作用

脳梗塞急性期

承認時までの国内臨床試験 (承認時)

総症例数 569 例中 26 例 (4.57%) 30 件の副作用が報告されている。主な副作用は肝機能障害 16 件 (2.81%)、発疹 4 件 (0.70%) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は 569 例中 122 例 (21.4%) に認められ、主なものは AST (GOT) 上昇 7.71% (43/558)、ALT (GPT) 上昇 8.23% (46/559) 等の肝機能検査値異常であった。

承認後における調査 (再審査終了時)

使用成績調査：3,882 例中報告された副作用は 431 例 (11.10%) 709 件であった。主な副作用は肝障害・肝機能異常 160 件 (4.12%)、AST (GOT) 上昇 79 件 (2.04%)、ALT (GPT) 上昇 59 件 (1.52%)、LDH 上昇 34 件 (0.88%)、

γ-GTP 上昇 33 件 (0.85%)、ALP 上昇 24 件 (0.62%)、腎機能障害 22 件 (0.57%) 等であった。

製造販売後臨床試験：194 例中報告された副作用は 20 例 (10.31%) 30 件であった。主な副作用は肝障害・肝機能障害 5 件 (2.58%)、不眠症 2 件 (1.03%)、発熱 2 件 (1.03%) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は 194 例中 52 例 (26.80%) に認められ、主なものは AST (GOT) 上昇 17 件 (8.76%)、ALT (GPT) 上昇 12 件 (6.19%)、血清尿酸上昇 10 件 (5.15%)、クレアチニン上昇 9 件 (4.64%) 等であった。

小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査：118 例中報告された副作用は 5 例 (4.24%) 6 件であり、主な副作用は肝障害・肝機能異常 4 件 (3.39%) であった。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

承認時までの国内臨床試験 (効能追加承認時)

総症例数 317 例中 37 例 (11.7%) 46 件の副作用が報告されている。主な副作用は発疹 4 件 (1.3%)、肝障害 4 件 (1.3%)、高血圧 3 件 (0.9%)、γ-GTP 上昇 3 件 (0.9%)、尿中ブドウ糖陽性 3 件 (0.9%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全 (0.26%)、ネフローゼ症候群 (0.02%)：急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと。腎機能低下所見や乏尿等の症状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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 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 (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、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ので、頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと。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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 3) 血小板減少 (0.08%)、顆粒球減少 (頻度不明)：血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、頻回に血液検査を実施し観察を十分に行うこと。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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 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。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。
- 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。
- 6) 横紋筋融解症 (頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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。
- 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	発赤、腫脹、痒疹、 痒痒感	紅斑（多 形滲出性紅 斑等）
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	総ビリルビン値上昇、ウ ロビリノーゲン陽性、 AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、 ALP 上昇、γ-GTP 上昇	ビリルビン尿	
腎臓	BUN 上昇、血清尿酸上 昇、蛋白尿、血尿、クレ アチニン上昇	血清尿酸低下	多尿
消化器		嘔気、嘔吐	
その他	発熱、血清コレステロール 上昇、トリグリセリド 上昇、血清総蛋白減 少、CK (CPK) 上昇、 CK (CPK) 低下、血清カ リウム低下、血清カリウ ム上昇、尿中ブドウ糖 陽性	熱感、血圧上昇、血 清コレステロール 低下、血清カルシウ ム低下、頭痛	

発現頻度は脳梗塞急性期患者を対象とした国内臨床試験、承認後の調査結果及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象とした国内臨床試験（効能追加承認時）に基づき算出した。

注）このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 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。特に高齢者においては、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。（「重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔脳梗塞急性期：使用経験が少ない、ALS：使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

(1) アンプルカット時：

本剤の容器はワンポイントカットアンプルを使用しているので、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるためエタノール綿等で清拭しカットすること。

(2) 調製時：

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕

- 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。〕

9. その他の注意

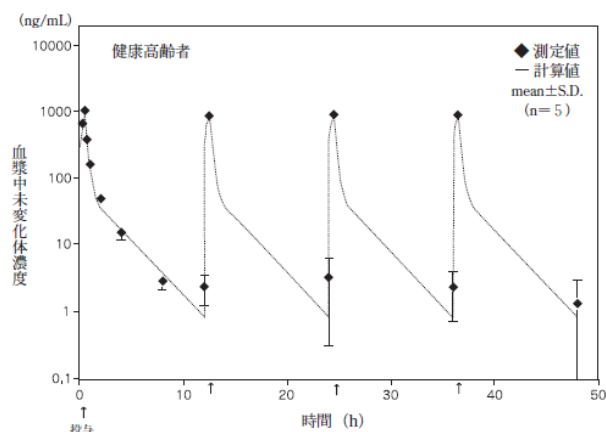
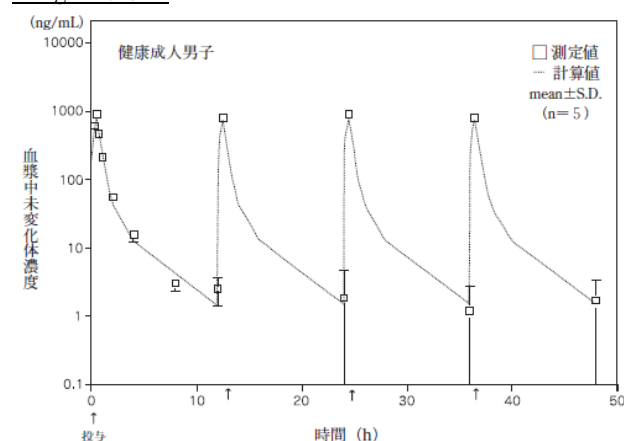
- 本剤投与中あるいは投与後に、脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある。
- 24 時間持続静注によるイヌ 28 日間投与毒性試験において、60 mg/kg/日以上以上の用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄（背索）の神経線維変性が観察されたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人男子（5 例）及び 65 歳以上の健康高齢者（5 例）に本剤を体重 1 kg 当たり 0.5mg、30 分かけて 1 日 2 回 2 日間反復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初回投与時の血漿中未変化体濃度推移から求めたパラメータは次のとおりである。

（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。



(mean±S.D.)

薬物動態パラメータ	健康成人男子 (5 例)	健康高齢者 (5 例)
C _{max} (ng/mL)	888±171	1041±106
t _{1/2α} (h)	0.27±0.11	0.17±0.03
t _{1/2β} (h)	2.27±0.80	1.84±0.17

健康成人男子及び健康高齢者いずれにおいても血漿中未変化体濃度はほぼ同様に消失し、蓄積性は認められなかった。

2. 血清蛋白結合率²⁾

エダラボン（5μM 及び 10μM）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は、92%及び 89～91%で

あった (*in vitro*) .

3. 代謝¹⁾

健康成人男子及び健康高齢者の血漿中における主代謝物は硫酸抱合体であり、グルクロン酸抱合体も検出された。一方、尿中においては主代謝物はグルクロン酸抱合体であり、硫酸抱合体も認められた。

4. 排泄¹⁾

健康成人男子及び健康高齢者に本剤を1日2回2日間反復点滴静脈内投与(0.5mg/kg/30分×2回/日)したとき、各回投与12時間までに尿中に未変化体として0.7~0.9%、代謝物として71.0~79.9%が排泄された。

(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。

【臨床成績】

1. 脳梗塞急性期^{3~7)}

発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者^{※1}を対象に実施した、プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において、エダラボン群は神経症候、日常生活動作障害の改善を示した。最終全般改善度における改善率の差は32.8%(95%信頼区間:20.3~45.3%)であり、順位と検定でエダラボン群とプラセボ群の間に有意な差が認められた。この内、発症後24時間以内に投与を開始した患者においては、最終全般改善度における改善率の差は48.2%(95%信頼区間:26.6~69.7%)であった。全症例及び発症後24時間で層別した最終全般改善度(改善以上)は表1のとおりである。

表1 最終全般改善度で改善以上であった患者の割合

	エダラボン群	プラセボ群
全症例	64.8%	32.0%
発症後72時間以内に投与を開始	(81例/125例)	(40例/125例)
発症後24時間以内に投与を開始	73.8%	25.6%
	(31例/42例)	(10例/39例)

また、全症例における3ヵ月以内の退院日(入院中の場合は3ヵ月後)に評価した機能予後(modified Rankin Scale)に関し、エダラボン群とプラセボ群の間に順位と検定で有意な差が認められ、「全く症状なし」の率においてエダラボン群がプラセボ群を上回った(エダラボン群:22.3%(27例/121例)、プラセボ群:10.0%(12例/120例))。この内、発症後24時間以内に投与を開始した患者において、「全く症状なし」の率はエダラボン群:34.1%(14例/41例)、プラセボ群:2.9%(1例/35例)であった。なお、両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している。

上記を含む承認時までの全臨床試験における1回30mg投与症例の全般改善度の改善率(改善以上)は、発症後72時間以内の患者^{※1}においては65.9%(178例/270例)であったが、発症後24時間以内の患者においては70.3%(71例/101例)と効果はより顕著であった。

※1 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。

2. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

本剤投与による生存期間への影響を確認する試験は実施されていない。

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験2回目)⁸⁾

ALS患者(El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」又は「Probable」に該当し、ALS重症度分類1度又は2度、努力性肺活量(%FVC)が80%以上及び罹病期間が2年以内)を対象に、本剤60mg又はプラセボを6クール^{※2}点滴静注した結果、主要評価項目である改訂ALS機能評価尺度(ALSFRS-R)の変化量は表2のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた。

表2 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数 ^{a)}	ALSFRS-Rスコア ^{b)}		変化量 ^{d,e)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		第1クール投与開始前	最終評価時 ^{f)}		群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	66	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49 [0.99, 3.98]	0.0013
本剤群	68	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64		

a) 第3クール完了例(投与開始81日後到達症例)が評価対象

b) 平均値±標準偏差

c) 第6クール投与終了2週間又は中止時(LOCF)

d) 調整済平均値±標準誤差

e) 投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、El Escorial改訂Airlie House診断基準及び年齢を因子とした分散分析モデルに基づく

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)⁹⁾

ALS患者(El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」、「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」に該当し、ALS重症度分類1度又は2度、%FVCが70%以上及び罹病期間が3年以内)を対象に、本剤60mg又はプラセボを6クール^{※2}点滴静注した結果、主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は表3のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表3 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数 ^{a)}	ALSFRS-Rスコア ^{b)}		変化量 ^{d,e)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		第1クール投与開始前	最終評価時 ^{f)}		群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	99	41.1±2.9	35.1±7.4	-6.35±0.84	0.65 [-0.90, 2.19]	0.4108
本剤群	100	40.5±3.5	35.3±7.1	-5.70±0.85		

a) 第3クール完了例(投与開始81日後到達症例)が評価対象

b) 平均値±標準偏差

c) 第6クール投与終了2週間又は中止時(LOCF)

d) 調整済平均値±標準誤差

e) 投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、初発症状(球症状/四肢症状)及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

(3) 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¹⁰⁾

ALS重症度分類3度のALS患者を対象に、本剤60mg又はプラセボを6クール^{※2}点滴静注した結果、主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は表4のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 4 ALSFRS-R スコア変化量

投与群	評価例数 ^{a)}	ALSFRS-R スコア ^{b)}		変化量 ^{d)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		第1クール投与開始前	最終評価時 ^{e)}		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	12	34.6±3.3	29.2±4.9	-6.00±1.83	-0.52 [-5.62, 4.58]	0.8347
本剤群	13	32.5±5.5	26.6±9.9	-6.52±1.78		

a) 第3クール完了例（投与開始81日後到達定例）が評価対象

b) 平均値±標準偏差

c) 第6クール投与終了2週後又は中止時（LOCF）

d) 調整済み平均値±標準偏差

e) 投与群及び前観察期ALSFRS-Rスコア変化量を因子とした分散分析モデルに基づく

※2:1 日 1 回 14 日間の連日投与とそれに続く 14 日間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、14 日間のうち 1 日 1 回計 10 日間の投与とそれに続く 14 日間の休薬期間から成るクールを 5 回繰り返した（第 2～6 クール）。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ヒドロキシルラジカル（・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. 脳梗塞急性期に対する作用

(1) 脳神経保護作用⁶⁾

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、¹H-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⁷⁾

脳梗塞急性期患者（8 例）に本剤を投与し、¹³³Xe-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。

3. 脳虚血モデルに対する脳保護作用^{11～16)}

(1) 脳浮腫及び脳梗塞抑制作用、神経症候軽減作用

虚血性脳血管障害モデル（ラット）において、虚血後若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

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。

4. フリーラジカル消去作用^{11, 12, 17～19)}(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*）

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

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*）

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

5. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態に関連した試験²⁰⁾

家族性 ALS の原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）を導入したトランスジェニックラットに対し、エダラボン 3 mg/kg/h 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

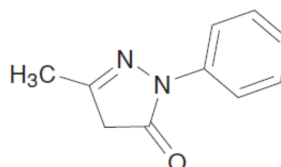
一般名：エダラボン、Edaravone

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

分子式：C₁₀H₁₀N₂O

分子量：174.20

構造式：



性 状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末。

エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすく、水に溶けにくい。

融 点：127～131℃

【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。

【包装】

ラジカット注 30mg：20mL×10 管

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 横田慎一 他：臨床薬理 1997；28（3）：693-702
- 山本美奈子 他：薬理と治療 1997；25（Suppl.7）：1755-1763
- 大友英一 他：Ther.Res.1998；19（4）：1311-1332
- MCI-186 脳梗塞急性期研究会：医学のあゆみ 1998；185（11）：841-863
- Otomo,E. et al.：Cerebrovasc.Dis.2003；15:222-229
- Houkin,K. et al.：J.Stroke Cerebrovasc. Dis.1998；7

(5) :315-322

7) 三森研自 他 : Ther. Res.1998 ; 19 (4) :1333-1345

8) 田辺三菱製薬(株) : 検証的試験 2 回目 (社内資料)

9) Abe,K. et al. : Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.2014 ; 15 (7-8) :610-617

10) 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)

11) Mizuno, A. et al.:Gen.Pharmacol.1998 ; 30 (4) :575-578

12) Yamamoto,T. et al.:Brain Res.1997 ; 762:240-242

13) Abe,K. et al.:Stroke 1988 ; 19 (4) :480-485

14) 高松康雄 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) :1785-1791

15) Kawai,H. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther.1997 ; 281 (2) :921-927

16) Nishi,H. et al.:Stroke 1989 ; 20 (9) :1236-1240

17) 渡辺俊明 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) :1691-1698

18) Yamamoto,Y. et al.:Redox Rep.1996 ; 2 (5) :333-338

19) Watanabe,T. et al.:Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1988 ; 33 (1) :81- 87

20) 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)

2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

電話 0120-753-280

添付文書（案）

2015 年●月改訂

日本標準商品分類番号
87119

処方箋医薬品^{（準）}

フリーラジカルスカベンジャー

ラジカット[®]点滴静注バッグ 30mg

RADICUT[®] BAG for I.V. Infusion 30mg

エダラボン注射剤

承認番号	22200AMX00224
薬価収載	2010 年 4 月
販売開始	2010 年 5 月
効能追加	2015 年●月

貯 法：室温保存

使用期限：外箱及び容器に表示の使用期限内に使用すること

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【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〔腎機能障害が悪化するおそれがある。筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合、「重要な基本的注意」の項(3)-3、4 参照〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 [1 袋 (100mL) 中]	日局 エダラボン 30mg
添加物 [1 袋 (100mL) 中]	亜硫酸水素ナトリウム 20mg
	L-システイン塩酸塩水和物 10mg
	塩化ナトリウム 855mg
	水酸化ナトリウム 適量
	リン酸 適量
性状・剤形	無色澄明の水溶液
pH	3.5～5.0
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

【効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合

- 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（【臨床成績】の項参照）。
- 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。

【用法・用量】

- 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

脳梗塞急性期の患者に使用する場合

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。

【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）

- 腎機能障害，脱水のある患者〔急性腎不全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。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 感染症のある患者〔全身状態の悪化により急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 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。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 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。〕
- 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〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 高齢者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 急性腎不全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。
- 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（GOT），ALT（GPT），LDH，CK（CPK），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，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、適切な処置を行うこと。また、投与後も継続して十分な観察を行うこと。

- 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ので、投与に際し全身管理を徹底すること。
- 3) 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。
- 4) 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ー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。
- 5) 投与中に腎機能障害が発現した場合は、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。
- 6) 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。（「相互作用」の項参照）
- 7) 感染症を合併した患者、高度な意識障害（Japan Coma Scale 100 以上）のある患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、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。
- 8) 特に高齢者においては、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. 相互作用

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）	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。（「重要な基本的注意」の項参照）	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。

4. 副作用

脳梗塞急性期

承認時までの国内臨床試験（アンプル製剤承認時）

総症例数 569 例中 26 例（4.57%）30 件の副作用が報告されている。主な副作用は肝機能障害 16 件（2.81%）、発疹 4 件（0.70%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は 569 例中 122 例（21.4%）に認められ、主なものは AST（GOT）上昇 7.71%（43/558）、ALT（GPT）上昇 8.23%（46/559）等の肝機能検査値異常であった。

承認後における調査（アンプル製剤再審査終了時）

使用成績調査：3,882 例中報告された副作用は 431 例（11.10%）709 件であった。主な副作用は肝障害・肝機能異常 160 件（4.12%）、AST（GOT）上昇 79 件（2.04%）、ALT（GPT）上昇 59 件（1.52%）、LDH 上昇 34 件（0.88%）、 γ -GTP 上昇 33 件（0.85%）、ALP 上昇 24 件（0.62%）、腎機能障害 22 件（0.57%）等であった。

製造販売後臨床試験：194 例中報告された副作用は 20 例（10.31%）30 件であった。主な副作用は肝障害・肝機能障害 5 件（2.58%）、不眠症 2 件（1.03%）、発熱 2 件（1.03%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は 194 例中 52 例（26.80%）に認められ、主なものは AST（GOT）上昇 17 件（8.76%）、ALT（GPT）上昇 12 件（6.19%）、血清尿酸上昇 10 件（5.15%）、クレアチニン上昇 9 件（4.64%）等であった。

小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査：118 例中報告された副作用は 5 例（4.24%）6 件であり、主な副作用は肝障害・肝機能異常 4 件（3.39%）であった。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）

承認時までの国内臨床試験（効能追加承認時）

総症例数 317 例中 37 例（11.7%）46 件の副作用が報告されている。主な副作用は発疹 4 件（1.3%）、肝障害 4 件（1.3%）、高血圧 3 件（0.9%）、 γ -GTP 上昇 3 件（0.9%）、尿中ブドウ糖陽性 3 件（0.9%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **急性腎不全**（0.26%）、**ネフローゼ症候群**（0.02%）：急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと。腎機能低下所見や乏尿等の症状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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 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（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 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ので、頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと。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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **血小板減少**（0.08%）、**顆粒球減少**（頻度不明）：血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、頻回に血液検査を実施し観察を十分に行うこと。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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 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。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。
- 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。
- 6) **横紋筋融解症**（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。
- 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹	発赤, 腫脹, 膨疹, 痒痒感	紅斑 (多 形滲出性紅 斑等)
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		総ビリルビン値上昇, ウ ロビリノーゲン陽性, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, LDH 上昇, ALP 上昇, γ -GTP 上昇	ビリルビン尿	
腎臓		BUN 上昇, 血清尿酸上 昇, 蛋白尿, 血尿, クレ アチニン上昇	血清尿酸低下	多尿
消化器			嘔気, 嘔吐	
その他		発熱, 血清コレステロー ル上昇, トリグリセライ ド上昇, 血清総蛋白減 少, CK (CPK) 上昇, CK (CPK) 低下, 血清カ リウム低下, 血清カリウ ム上昇, 尿中ブドウ糖 陽性	熱感, 血圧上昇, 血 清コレステロール 低下, 血清カルシウ ム低下, 頭痛	

発現頻度は脳梗塞急性期患者を対象とした国内臨床試験、承認後の調査結果
及び筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象とした国内臨床試験 (効能追加
承認時) に基づき算出した。

注) このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 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。特に高齢者においては、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。(「重要な基本
的注意」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない
ことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は
確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されて
いる。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔脳梗塞急性
期：使用経験が少なく、ALS：使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

投与時：

- 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。〕
- 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。〕

9. その他の注意

- (1) 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) 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、60 mg/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。

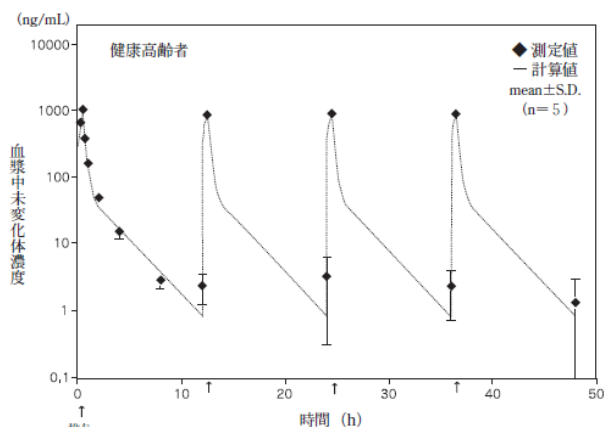
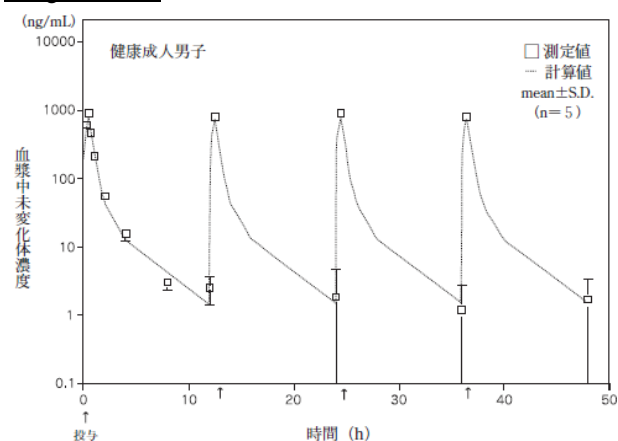
【薬物動態】

<参考>ラジカット注 30mg の薬物動態

1. 血中濃度¹⁾

健康成人男子 (5 例) 及び 65 歳以上の健康高齢者 (5 例)
に本剤を体重 1 kg 当たり 0.5mg、30 分かけて 1 日 2 回 2
日間反復点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃
度の推移及び初回投与時の血漿中未変化体濃度推移か
ら求めたパラメータは次のとおりである。

(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。



(mean±S.D.)

薬物動態パラメータ	健康成人男子 (5 例)	健康高齢者 (5 例)
C_{max} (ng/mL)	888±171	1041±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

健康成人男子及び健康高齢者いずれにおいても血漿中未
変化体濃度はほぼ同様に消失し、蓄積性は認められな
かった。

2. 血清蛋白結合率²⁾

エダラボン (5 μ M 及び 10 μ 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は、92%及び 89～91%で
あった (in vitro)。

3. 代謝¹⁾

健康成人男子及び健康高齢者の血漿中における主代謝物
は硫酸抱合体であり、グルクロン酸抱合体も検出された。
一方、尿中においては主代謝物はグルクロン酸抱合体で
あり、硫酸抱合体も認められた。

4. 排泄¹⁾

健康成人男子及び健康高齢者に本剤を1日2回2日間反復点滴静脈内投与(0.5mg/kg/30分×2回/日)したとき、各回投与12時間までに尿中に未変化体として0.7~0.9%、代謝物として71.0~79.9%が排泄された。

(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。

【臨床成績】

1. 脳梗塞急性期^{3~7)}

発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者^{※1}を対象に実施した、プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において、エダラボン群は神経症候、日常生活動作障害の改善を示した。最終全般改善度における改善率の差は32.8%(95%信頼区間:20.3~45.3%)であり、順位と検定でエダラボン群とプラセボ群の間に有意な差が認められた。この内、発症後24時間以内に投与を開始した患者においては、最終全般改善度における改善率の差は48.2%(95%信頼区間:26.6~69.7%)であった。全症例及び発症後24時間で層別した最終全般改善度(改善以上)は表1のとおりである。

表1 最終全般改善度で改善以上であった患者の割合

	エダラボン群	プラセボ群
全症例	64.8%	32.0%
発症後72時間以内に投与を開始	(81例/125例)	(40例/125例)
発症後24時間以内に投与を開始	73.8%	25.6%
	(31例/42例)	(10例/39例)

また、全症例における3ヵ月以内の退院日(入院中の場合は3ヵ月後)に評価した機能予後(modified Rankin Scale)に関し、エダラボン群とプラセボ群の間に順位と検定で有意な差が認められ、「全く症状なし」の率においてエダラボン群がプラセボ群を上回った(エダラボン群:22.3%(27例/121例)、プラセボ群:10.0%(12例/120例))。この内、発症後24時間以内に投与を開始した患者において、「全く症状なし」の率はエダラボン群:34.1%(14例/41例)、プラセボ群:2.9%(1例/35例)であった。なお、両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している。

上記を含む承認時までの全臨床試験における1回30mg投与症例の全般改善度の改善率(改善以上)は、発症後72時間以内の患者^{※1}においては65.9%(178例/270例)であったが、発症後24時間以内の患者においては70.3%(71例/101例)と効果はより顕著であった。

※1 ラジカット注30mg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) ラジカット注30mg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。

2. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

本剤投与による生存期間への影響を確認する試験は実施されていない。

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験2回目)⁸⁾

ALS患者(El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」又は「Probable」に該当し、ALS重症度分類1度又は2度、努力性肺活量(%FVC)が80%以上及び罹病期間が2年以内)を対象に、本剤60mg又はプラセボを6クール^{※2}点滴静注した結果、主要評価項目である改訂ALS機能評価尺度(ALSFRS-R)の変化量は表2のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた。

表2 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数 ^{a)}	ALSFRS-Rスコア ^{b)}		変化量 ^{d)}	プラセボ群との比較 ^{e)}	
		第1クール投与開始前	最終評価時 ^{c)}		群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	66	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49 [0.99, 3.98]	0.0013
本剤群	68	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64		

a) 第3クール完了例(投与開始81日後到達症例)が評価対象

b) 平均値±標準偏差

c) 第6クール投与終了2週間又は中止時(LOCF)

d) 調整済平均値±標準誤差

e) 投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、El Escorial改訂Airlie House診断基準及び年齢を因子とした分散分析モデルに基づく

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)⁹⁾

ALS患者(El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」、「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」に該当し、ALS重症度分類1度又は2度、%FVCが70%以上及び罹病期間が3年以内)を対象に、本剤60mg又はプラセボを6クール^{※2}点滴静注した結果、主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は表3のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表3 ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数 ^{a)}	ALSFRS-Rスコア ^{b)}		変化量 ^{d)}	プラセボ群との比較 ^{e)}	
		第1クール投与開始前	最終評価時 ^{c)}		群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	99	41.1±2.9	35.1±7.4	-6.35±0.84	0.65 [-0.90, 2.19]	0.4108
本剤群	100	40.5±3.5	35.3±7.1	-5.70±0.85		

a) 第3クール完了例(投与開始81日後到達症例)が評価対象

b) 平均値±標準偏差

c) 第6クール投与終了2週間又は中止時(LOCF)

d) 調整済平均値±標準誤差

e) 投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、初発症状(球症状/四肢症状)及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

(3) 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¹⁰⁾

ALS重症度分類3度のALS患者を対象に、本剤60mg又はプラセボを6クール^{※2}点滴静注した結果、主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は表4のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 4 ALSFRS-R スコア変化量

投与群	評価例数 ^{a)}	ALSFRS-R スコア ^{b)}		変化量 ^{d)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		第1クール投与開始前	最終評価時 ^{e)}		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	12	34.6±3.3	29.2±4.9	-6.00±1.83	-0.52 [-5.62, 4.58]	0.8347
本剤群	13	32.5±5.5	26.6±9.9	-6.52±1.78		

a) 第3クール完了例（投与開始81日後到達定例）が評価対象

b) 平均値±標準偏差

c) 第6クール投与終了2週間又は中止時（LOCF）

d) 調整済み平均値±標準偏差

e) 投与群及び前観察期ALSFRS-Rスコア変化量を因子とした分散分析モデルに基づく

※2:1 日 1 回 14 日間の連日投与とそれに続く 14 日間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、14 日間のうち 1 日 1 回計 10 日間の投与とそれに続く 14 日間の休薬期間から成るクールを 5 回繰り返した（第 2 ～6 クール）。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ヒドロキシルラジカル（・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. 脳梗塞急性期に対する作用

(1) 脳神経保護作用⁶⁾

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、¹H-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⁷⁾

脳梗塞急性期患者（8 例）に本剤を投与し、¹³³Xe-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。

3. 脳虚血モデルに対する脳保護作用^{11～16)}

(1) 脳浮腫及び脳梗塞抑制作用、神経症候軽減作用

虚血性脳血管障害モデル（ラット）において、虚血後若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

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。

4. フリーラジカル消去作用^{11, 12, 17～19)}(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*）

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

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*）

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

5. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態に関連した試験²⁰⁾

家族性 ALS の原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）を導入したトランスジェニックラットに対し、エダラボン 3 mg/kg/h 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

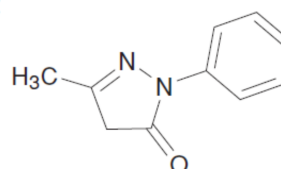
一般名：エダラボン、Edaravone

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

分子式：C₁₀H₁₀N₂O

分子量：174.20

構造式：



性 状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末。

エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすく、水に溶けにくい。

融 点：127～131℃

【取り扱い上の注意】

- 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているので、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。
- 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。

【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。

【包装】

ラジカット点滴静注バッグ 30mg：100mL×10 袋

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 横田慎一 他：臨床薬理 1997；28（3）：693-702

- 2) 山本美奈子 他：薬理と治療 1997；25 (Suppl.7) :1755-1763
- 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) Otomo,E. et al. : Cerebrovasc.Dis.2003；15:222-229
- 6) Houkin,K. et al. : J.Stroke Cerebrovasc. Dis.1998；7 (5) :315-322
- 7) 三森研自 他：Ther. Res.1998；19 (4) :1333-1345
- 8) 田辺三菱製薬(株)：検証的試験 2 回目 (社内資料)
- 9) Abe,K. et al. : Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.2014；15 (7-8) :610-617
- 10) 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)
- 11) Mizuno, A. et al.:Gen.Pharmacol.1998；30 (4) :575-578
- 12) Yamamoto,T. et al.:Brain Res.1997；762:240-242
- 13) Abe,K. et al.:Stroke 1988；19 (4) :480-485
- 14) 高松康雄 他：薬理と治療 1997；25 (Suppl.7) :1785-1791
- 15) Kawai,H. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther.1997；281 (2) :921-927
- 16) Nishi,H. et al.:Stroke 1989；20 (9) :1236-1240
- 17) 渡辺俊明 他：薬理と治療 1997；25 (Suppl.7) :1691-1698
- 18) Yamamoto,Y. et al.:Redox Rep.1996；2 (5) :333-338
- 19) Watanabe,T. et al.:Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1988；33 (1) :81-87
- 20) 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)

2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10
電話 0120-753-280

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

【ラジカット注 30mg, ラジカット点滴静注バッグ 30mg】

1. 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
2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

（下線部：変更箇所）

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 対象疾患の特徴

筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）は，主に中年期以降に発症し，一次運動ニューロン（上位運動ニューロン）と二次運動ニューロン（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ある。

症状は，筋萎縮と筋力低下が主体で，病状が進行すると上肢の機能障害，歩行障害，構音障害，嚥下障害，呼吸障害等を生じる．病勢の進展は比較的速く，人工呼吸器を用いなければ通常は 2～5 年で死に至る深刻な疾患である．呼吸筋を含めた全身の筋萎縮及び脱力にもかかわらず，すべての知能等の高次機能や感覚は保たれることが普通である．ALS は神経疾患の中では非常に過酷な疾患であり，「難病中の難病」とも言われる。

病態の発症や進展に大きく影響を及ぼす運動ニューロンの変性メカニズムについては，フリーラジカルを含む酸化ストレスをはじめ，栄養因子の欠乏，ミトコンドリア傷害によるアポトーシス，グルタミン酸過剰放出やトランスポーター異常による興奮毒性，異常たん白の凝集による小胞体ストレスや軸索輸送障害等が報告されている^{1), 2), 3), 4)}。

ALS に対する治療薬としては，グルタミン酸遊離抑制薬であるリルゾール（販売名：リルテック錠 50）が 1999 年に承認されているが，その効果は必ずしも満足できる状況でないとされている．また，神経栄養因子をはじめ多くの薬剤の治験が実施されているが，現在のところ ALS 治療としては，嚥下障害には胃瘻設置，呼吸困難には人工呼吸器装着のように対症的な治療及び療法が中心となっている．これらのことから本疾患における早期の病因解明と有効な治療法の確立が求められおり，有効で安全な治療薬の開発が切望されている。

1.8.2.2.2 本剤の有用性

MCI-186（一般名：エダラボン，以下本剤）は田辺三菱製薬株式会社によって創製されたフリーラジカルスカベンジャーであり，2001 年 4 月，「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・効果として製造販売承認を取得し，2001 年 6 月よりラジカット注 30mg として販売し，2010 年 5 月よりラジカット点滴静注バッグ 30mg を販売している。

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ある。家族性 ALS（以下、FALS）、孤発性 ALS（以下、SALS）共に脳脊髄液中や血漿中等の 3-Nitrotyrosine（以下、3-NT）や 4-Hydroxy-2-nonenal（以下、4-HNE）の上昇が確認されている^{2), 3), 5)}。これらの発生はヒドロキシルラジカル（以下、 $\cdot\text{OH}$ ）や過酸化亜硝酸（以下、ONOO $\cdot$ ）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る。

フリーラジカルスカベンジャーである MCI-186 は、脳虚血に伴い発生する $\cdot\text{OH}$ を消去し、過酸化脂質の発生を抑え、虚血領域、あるいはその周囲の神経細胞を保護する作用を有するため、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る。

1.8.2.2.2.1 国内第 III 相試験（MCI186-19 試験）

1.8.2.2.2.1.1 有効性

ALS を対象とした二重盲検並行群間比較による検証的試験 2（MCI186-19 試験）を実施した。

投与期間はプラセボを対照とした 24 週間の二重盲検期（第 1 クール～第 6 クール）に引き続き、すべての被験者に実薬を投与する 24 週間の実薬期（第 7 クール～第 12 クール）の 2 つの期間を設定した。第 1 クールでは 1 日 1 回 2 週間（14 日間）点滴静注後、2 週間の観察期間を置いた。第 2 クール以降は、1 日 1 回、週 5 日、2 週間（計 10 日）点滴静注後、2 週間の観察期間を置く投与スケジュールを繰り返した。その結果について以下に示す。

(1) 主要評価項目（ALSFRS-R スコア）（二重盲検期）

ALSFRS-R スコアの主要解析において、「第 1 クール投与開始前」と「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時（LOCF）」の差について、動的割付に用いた 3 因子を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。その結果、LS Mean $\pm$ S.E.は MCI-186 群： -5.01 ± 0.64 、プラセボ群： -7.50 ± 0.66 、投与群間差の LS Mean $\pm$ S.E.とその 95%信頼区間は 2.49 ± 0.76 （0.99～3.98）であり、群間に統計学的に有意な差が認められ（ $p=0.0013$ ）、病勢の進行を抑制することが示された。また、ALSFRS-R スコア変化量の経時変化について検討したところ、MCI-186 群の第 6 クール投与終了 2 週後の ALSFRS-R スコアの平均値（37.5）は、プラセボ群の第 4 クール投与終了 2 週後のスコアの平均値（37.8）と同程度であり、MCI-186 群の 6 ヶ月後の状態にプラセボ群では 4 ヶ月時点で至っていたことから、約 2 ヶ月分の病勢進展の抑制が期待できると考えた。

(2) 副次評価項目（二重盲検期）

副次評価項目のうち ALSFRS-R スコア（球機能、四肢機能）、Modified Norris Scale スコア、ALSAQ40 スコアの 4 項目において、「第 1 クール投与開始前」と「第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時（LOCF）」の差について、動的割付に用いた 3 因子を共変量とした解析にてプラセボ群に対し MCI-186 群で統計学的に有意なスコアの低下抑制が認められた。疾患特異的 QOL スケールとして標準的である ALSAQ40 において、投与前後のスコアの差（LS

Mean±S.E.) はエダラボン群で 17.25±3.39, プラセボ群で 26.04±3.53, 各群の投与前後差の群間差 (LS Mean±S.E.) は-8.79±4.03 であり, 投与群間で統計学的に有意な差 (p=0.0309) が認められたことは, QOL の低下を抑制することが示されたと考えた。

1.8.2.2.2.1.2 安全性

二重盲検期の安全性解析対象集団の MCI-186 群 69 名, プラセボ群 68 名に対し, 有害事象は MCI-186 群 84.1% (58/69 名) 166 件, プラセボ群 83.8% (57/68 名) 166 件, 重篤な有害事象は MCI-186 群 15.9% (11/69 名) 12 件, プラセボ群 23.5% (16/68 名) 21 件, 副作用は MCI-186 群 2.9% (2/69 名) 3 件, プラセボ群 7.4% (5/68 名) 7 件に認められた。

重篤な副作用, 死亡に至った有害事象は MCI-186 群, プラセボ群ともに認められなかった。

原疾患の悪化を示す重篤な有害事象は MCI-186 群 14.5% (10/69 名) 11 件, プラセボ群 19.1% (13/68 名) 14 件であった。それ以外の事象は, MCI-186 群では細菌感染の 1.4% (1/69 名) 1 件, プラセボ群では細菌感染, うつ病, 誤嚥性肺炎, 下部消化管出血, 薬物性肝障害, 挫傷の 8.8% (6/68 名) 7 件が認められた。

実薬期の安全性解析対象集団の MCI-186-MCI-186 群 (以下, M-M 群) 65 名, プラセボ-MCI-186 群 (以下, P-M 群) 58 名に対し, 有害事象は M-M 群 81.5% (53/65 名) 147 件, P-M 群 82.8% (48/58 名) 124 件, 重篤な有害事象は M-M 群 26.2% (17/65 名) 26 件, P-M 群 39.7% (23/58 名) 31 件, 副作用は M-M 群 6.2% (4/65 名) 6 件, P-M 群 5.2% (3/58 名) 4 件に認められた。

重篤な副作用は認められず, 死亡に至った有害事象は M-M 群 3.1% (2/65 名) 2 件, P-M 群 6.9% (4/58 名) 6 件で認められたが, いずれも担当医師は治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判定した。M-M 群及び P-M 群での有害事象発現率, 肝機能及び腎機能を含む臨床検査値の変動において特筆すべき事項はなく, 本剤の安全性で特に問題となるものはないと考えた。

また, 本治験の重要な有害事象として, 処置 (治験薬投与中止, 休薬を含む) を必要とした有害事象, 並びに製造販売承認取得後の安全性情報に基づき肝機能障害及び腎機能障害に関係する有害事象を検討した結果, 両群において同程度の発現率であった。また, 中止基準として「クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下となった場合」を設定していたが, 該当する中止はなかった。

非臨床試験において神経毒性所見を認めたために感覚検査を行い, その変動を検討したところ, 二重盲検期では MCI-186 群はプラセボ群と比較して大きな違いはなく, 実薬期においても, M-M 群及び P-M 群で SOC「神経系障害」に該当し「合理的な可能性あり」と担当医師が判定した有害事象は認められなかった。また, 臨床検査値の変動を検討した結果, 臨床的意義のある変動はいずれの投与群においても認められないと考えた。

1.8.2.3 まとめ

エダラボン 60 mg 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、MCI186-19 試験では主要評価項目である ALSFRS-R にて本剤 60 mg 群の有効性が検証された。また、同試験において ALSFRS-R スコア変化量の経時変化から本剤群はプラセボ群に比べて病勢の進行を遅らせ、6 ヶ月で約 2 ヶ月分の病勢進展の抑制が期待できると考えられた。

急激に病状が進行する疾患である ALS に対して病勢進展を抑制し、患者 QOL の低下を抑制することが示され、安全性で特筆すべき問題もなかったことから、治療法が極めて乏しい ALS 治療における新たな選択肢になりうると考えられた。

以上の検討結果から、ALS 患者における機能障害を評価するための指標である ALSFRS-R にて有効性が検証されたことより、本剤は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て有用性が期待でき、また、安全性は特に問題となるものはないと考えられたことから、本剤の効能・効果（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した。

1.8.2.4 引用文献

- 1) 永井真貴子, 西山和利. 筋萎縮性側索硬化症の病態解明と治療戦略. 北里医学. 2012;42:85-93. [資料番号 : 4.3-03]
- 2) Parakh S, Spencer DM, Halloran MA, Soo KY, Atkin JD. Redox regulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:408681. doi: 10.1155/2013/408681. Epub 2013 Feb 25. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/408681/>. [資料番号 : 4.3-04]
- 3) D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical Perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:509-27. [資料番号 : 4.3-05]
- 4) Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends Neurosci*. 2014;37:433-42. [資料番号 : 4.3-06]
- 5) Beal MF, Ferrante RJ, Browne SE, Matthews RT, Kowall NW, Brown RH Jr. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1997;42:644-54. [資料番号 : 4.3-12]

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

【ラジカット注 30mg】1. 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 30 mg）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。

2. 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 60 mg）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】1. 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 30 mg）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。

2. 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 60 mg）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。

（下線部：変更箇所）

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回投与とした経緯

既に脳梗塞急性期で承認されている用法・用量は，通常，成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30 mg）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 回の点滴静注を行い，投与期間は 14 日以内とされている。

ALS の用量については，本疾患は希少疾病のため，至適用量の検討は非常に困難であると考え，用量設定試験は実施しなかったが，MCI186-12 試験で，本疾患での安全性を確認する目的で脳梗塞急性期の 1 日用量である 60 mg/日群とその半量の 30 mg/日群を設定し，探索的な試験を実施した。

MCI186-12 試験の主要評価項目である ALSFRS-R の累積差に基づく判定による抑制率は，

30 mg/日群で 20.0% (1/5 名), 60 mg/日群で 50.0% (7/14 名) であった。また, 60 mg/日群における「投与開始前 6 ヶ月の ALSFRS-R スコアの変化量」に対する「投与開始 6 ヶ月の ALSFRS-R スコア変化量」の差 (抑制量) は 2.4 ± 3.5 ($p=0.035$) であり, 機能障害の進行抑制が示された。60 mg/日群における%予想努力性肺活量 (percent-predicted forced vital capacity, 以下, %FVC) の第 1 クール投与前と第 6 クール投与終了後との差は, -4.5 ± 12.3 であった。ALS を対象とした他剤の臨床試験では, 約 6 ヶ月の評価期間でいずれも -10 を超える %FVC の低下が認められていることに鑑みると, 当該成績は, 本剤投与により呼吸機能障害が抑制される可能性を示唆するものと考えられた。

用法については, エダラボン 30 mg を 1 日 2 回投与する脳梗塞急性期の用法から, 60 mg 1 日 1 回投与とすることで, 外来投与が可能となり, 患者の入院による束縛を最小限にし, 患者の負担が少なくできること, ヒトに本剤 60 mg/60 分を 1 日 1 回点滴静注した際の曝露量 (健康成人高齢者における予測 C_{max} : 1023 ng/mL 及び AUC: 1538 ng·h/mL) は, 本剤 30 mg/30 分を 1 日 2 回点滴静注した際の曝露量 (健康成人高齢者における実測 C_{max} : 1041 ng/mL 及び AUC: 1450 ng·h/mL) と大きく差はないと予測されることから, エダラボン 60 mg を 1 日 1 回, 60 分かけて点滴静注することとした。

1.8.3.2.2 投与期間

MCI186-12 試験では, 第 1 クールは脳梗塞急性期の投与可能最大日数である 14 日間投与とし, その後, 14 日間の観察期間を置き, 安全性の確認を行った。第 2 クール以降は, 外来での投与における被験者の来院の負担を考慮し, 1 日 1 回, 週 5 日, 2 週間 (合計 10 日間) 投与を行い, その後 14 日間の観察期間を繰り返す投与方法とした。

本試験では 30 mg/日群で 100% (5/5 名), 60 mg/日群で 92.9% (13/14 名) の有害事象が認められた。そのうち副作用は 60 mg/日群で 7.1% (1/14 名) に認められた, 既承認の適応 (脳梗塞急性期) における本剤の副作用発現率は, 承認時の集計にて 4.57% (26/569 名) に認められている。本治験の副作用発現率は 7.1% であり, 脳梗塞急性期と比較し, 同程度の頻度であったため, 第 III 相試験以降は, 本投与方法を選択して有効性・安全性を検討した。

1.8.3.2.3 第 III 相検証的試験 2 (MCI186-19 試験) の結果

MCI186-12 試験等での検討結果に基づき, ALS 患者に MCI-186 60 mg 又は MCI-186 プラセボを二重盲検並行群間比較法により 1 日 1 回投与し, 投与開始後 24 週間の ALSFRS-R スコアの変化を比較し, 有効性を検証した。また, MCI-186 の ALS 患者に対する安全性をあわせて検討した。投与期間はプラセボを対照とした 24 週間の二重盲検期 (第 1 クール～第 6 クール) に引き続き, 希望する被験者に実薬を投与する 24 週間の実薬期 (第 7 クール～第 12 クール) の 2 つの期間を設定した。第 1 クールでは 1 日 1 回 2 週間 (14 日間) 点滴静注後, 2 週間の観察期間を置いた。第 2 クール以降は, 1 日 1 回, 週 5 日, 2 週間 (計 10 日) 点滴

静注後、2 週間の観察期間を置く投与スケジュールを繰り返した。その結果について以下に示す。

ALS 患者の日常生活機能を把握するために作成された臨床評価尺度である有効性主要評価項目 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 3 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）、LS Mean±S.E.は MCI-186 群：-5.01±0.64、プラセボ群：-7.50±0.66、投与群間差の LS Mean±S.E.とその 95%信頼区間は 2.49±0.76 (0.99～3.98) であり、群間に統計学的に有意な差が認められ（ $p=0.0013$ ）、MCI-186 60 mg/日で病勢の進行を抑制する可能性が示された。

有害事象は、二重盲検期では MCI-186 群 84.1%、プラセボ群 83.8%、実薬期では M-M 群 81.5%、P-M 群 82.8%といずれの期間においても両群とも 8 割近い被験者で発現した。いずれかの群で 10 件以上みられた有害事象は、二重盲検期では挫傷、嚥下障害、実薬期では嚥下障害であり、第 II 相及び第 III 相試験、又は製造販売承認取得後の安全性情報より予測可能な事象であった。二重盲検期で死亡に至った有害事象はなく、実薬期における死亡に至った有害事象は M-M 群 3.1%、P-M 群 6.9%で認められたが、いずれも担当医師は治験薬との因果関係を「合理的な可能性なし」と判定した。

また、本治験の重要な有害事象として、処置（治験薬中止、休薬を含む）を必要とした有害事象、並びに製造販売承認取得後の安全性情報に基づき肝機能障害及び腎機能障害に係る有害事象を検討した結果、両群において同程度の発現率であった。更に中止基準として「クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下となった場合」を設定していたが、該当する中止はなかった。

非臨床試験において神経毒性所見を認めたために感覚検査の変動を検討したところ、MCI-186 群はプラセボ群と比較して大きな違いはなく、実薬期においても、M-M 群及び P-M 群で SOC「神経系障害」に該当し「合理的な可能性あり」と担当医師が判定した有害事象は認められなかった。また、臨床検査の結果、臨床的意義のある変動は認められなかった。

本治験から、MCI-186 群での有害事象、並びに肝機能、腎機能を含む臨床検査値の変動は二重盲検期ではプラセボ群と同程度、実薬期では特筆すべき問題はなく ALS 患者で本剤の安全性で特に問題となるものはないと考えられた。

1.8.3.2.4 ALS 患者での統合解析対象集団における安全性の検討

本剤の ALS 患者に対する安全性は第 II 相非対照試験 1 試験（MCI186-12 試験）、第 III 相プラセボ対照比較試験 4 試験（MCI186-16 試験, MCI186-17 試験, MCI186-18 試験, MCI186-19 試験）の 5 試験で評価した。安全性統合解析 2 対象集団は、本剤を一度でも投与された被験者の集団とし、ALS に対して使用された場合の安全性を広範に検討した。

安全性統合解析 2 対象集団における有害事象発現率は 93.1%（325/349 名）、副作用発現率は 11.7%（41/349 名）であった。これらの有害事象のうち、最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎 23.2%（81/349 名）であり、次いで歩行障害 21.5%（75/349 名）であった。副作用内

訳のうち、発現率が 2%以上の副作用は認められず、最も多く発現した副作用は発疹 1.4% (5/349 名) であった。

本剤の市販品における国内自発報告有害事象の既承認の脳梗塞急性期に対する使用時に発現した有害事象と、安全性統合解析 2 対象集団における有害事象内訳を比較したところ、ALS と脳梗塞急性期で発現した有害事象及び副作用に大きな違いを認めなかった。

また、検証的試験及びその継続試験である MCI186-16, 17 及び 19 試験で本剤を一度でも投与された被験者の集団における副作用発現率は 11.7% (37/317 名) であり、主な副作用の内訳は発疹及び肝障害がそれぞれ 1.3% (4/317 名)、高血圧、 γ -GTP 増加及び尿中ブドウ糖陽性がそれぞれ 0.9% (3/317 名) であった。

以上のことから、本剤を ALS 患者に投与した際の安全性について、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た。

1.8.3.3 まとめ

エダラボン 60 mg 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 60 mg 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 60 mg 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 60 mg 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・用量（案）を 1.8.3.1 のとおり設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

ラジカット注 30mg 及びラジカット点滴静注バッグ 30mg の使用上の注意案及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合、「重要な基本的注意」の項(3)-(3).4)参照〕 (2)本剤に対し過敏症の既往歴のある患者	(1) 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) 現行のとおりの。
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合 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（【臨床成績】の項参照）。 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。	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や試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性について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。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 脳梗塞急性期の患者に使用する場合 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。	ALS の効能追加により記載を整備した。
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、脱水のある患者〔急性腎不全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。（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (2)感染症のある患者〔全身状態の悪化により急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (3)肝機能障害がある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (4)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。〕 (5)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〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (6)高齢者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕	現行のとおりの。
2. 重要な基本的注意 (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。 (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。 (3)急性腎不全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。	(1) ALS に対しても本剤に関する十分な知識と治療経験を持つ医師との連携のもとで行う必要があるため、記載を整備した。 (2) 現行のとおりの。

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 (GOT)、ALT (GPT)、LDH、CK (CPK)、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、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、適切な処置を行うこと。また、投与後も継続して十分な観察を行うこと。 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ので、投与に際し全身管理を徹底すること。 3) <u>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。</u> 4) <u>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。</u> 5)投与中に腎機能障害が発現した場合は、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。 6)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。（「相互作用」の項参照） 7)感染症を合併した患者、高度な意識障害（Japan Coma Scale 100 以上）のある患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、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。 8)特に高齢者においては、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) 1), 2), 7), 8) 現行のとおり。 (3) 3), 4) 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。 (3) 5), 6) 適切な順番へ記載を整備した。						
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>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）</td><td>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。（「重要な基本的注意」の項参照）</td><td>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。</td></tr></table>	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）	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。（「重要な基本的注意」の項参照）	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。	現行のとおり。
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）	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。（「重要な基本的注意」の項参照）	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。					

うこと。 7)ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。				脳梗塞急性期及び ALS にて発現したその他の副作用の結果を踏まえて修正した。																															
(2)その他の副作用																																			
<table><tr><th>頻度 種類</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症^{注)}</td><td>発疹</td><td>発赤、腫脹、膨疹、<u>痒感</u></td><td>紅斑（多形滲出性紅斑等）</td></tr><tr><td>血液</td><td>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</td><td></td><td></td></tr><tr><td>注射部位</td><td></td><td>注射部発疹、注射部発赤腫脹</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>総ビリルビン値上昇、ウロビリノーゲン陽性、<u>AST (GOT) 上昇</u>、<u>ALT (GPT) 上昇</u>、<u>LDH 上昇</u>、<u>ALP 上昇</u>、<u>γ-GTP 上昇</u></td><td><u>ビリルビン尿</u></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>BUN 上昇、血清尿酸上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇</td><td><u>血清尿酸低下</u></td><td>多尿</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気、嘔吐</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱、血清コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK (CPK) 上昇、CK (CPK) 低下、血清カリウム低下、血清カリウム上昇、尿中ブドウ糖陽性</td><td><u>熱感</u>、<u>血圧上昇</u>、<u>血清コレステロール低下</u>、<u>血清カルシウム低下</u>、<u>頭痛</u></td><td></td></tr></table>	頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満		頻度不明	過敏症 ^{注)}	発疹	発赤、腫脹、膨疹、 <u>痒感</u>	紅斑（多形滲出性紅斑等）	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	総ビリルビン値上昇、ウロビリノーゲン陽性、 <u>AST (GOT) 上昇</u> 、 <u>ALT (GPT) 上昇</u> 、 <u>LDH 上昇</u> 、 <u>ALP 上昇</u> 、 <u>γ-GTP 上昇</u>	<u>ビリルビン尿</u>		腎臓	BUN 上昇、血清尿酸上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	<u>血清尿酸低下</u>	多尿	消化器		嘔気、嘔吐		その他	発熱、血清コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK (CPK) 上昇、CK (CPK) 低下、血清カリウム低下、血清カリウム上昇、尿中ブドウ糖陽性	<u>熱感</u> 、 <u>血圧上昇</u> 、 <u>血清コレステロール低下</u> 、 <u>血清カルシウム低下</u> 、 <u>頭痛</u>			
頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																
過敏症 ^{注)}	発疹	発赤、腫脹、膨疹、 <u>痒感</u>	紅斑（多形滲出性紅斑等）																																
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	総ビリルビン値上昇、ウロビリノーゲン陽性、 <u>AST (GOT) 上昇</u> 、 <u>ALT (GPT) 上昇</u> 、 <u>LDH 上昇</u> 、 <u>ALP 上昇</u> 、 <u>γ-GTP 上昇</u>	<u>ビリルビン尿</u>																																	
腎臓	BUN 上昇、血清尿酸上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	<u>血清尿酸低下</u>	多尿																																
消化器		嘔気、嘔吐																																	
その他	発熱、血清コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK (CPK) 上昇、CK (CPK) 低下、血清カリウム低下、血清カリウム上昇、尿中ブドウ糖陽性	<u>熱感</u> 、 <u>血圧上昇</u> 、 <u>血清コレステロール低下</u> 、 <u>血清カルシウム低下</u> 、 <u>頭痛</u>																																	
発現頻度は脳梗塞急性期患者を対象とした国内臨床試験、承認後の調査結果及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象とした国内臨床試験（効能追加承認時）に基づき算出した。																																			
注）このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。																																			
5. 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。特に高齢者においては、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。（「重要な基本的注意」の項参照）				現行のとおり。																															
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕				現行のとおり。																															
7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔 <u>脳梗塞急性期</u> ：使用経験が少ない、 <u>ALS</u> ：使用経験がない。〕				ALS では小児等への使用経験がないため、記載を整備した。																															
8. 適用上の注意 【ラジカット注 30mg】 (1)アンプルカット時： 本剤の容器はワンポイントカットアンプルを使用しているので、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるためエタノール綿等で清拭しカットすること。 (2)調製時：				現行のとおり。																															

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。〕 2)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。〕 3)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。〕 4)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。〕 【ラジカット点滴静注バッグ 30mg】 投与時： 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。〕 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。〕	
9. その他の注意 (1)本剤投与中あるいは投与後に、脳梗塞の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある。 (2)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、60 mg/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。	現行のとおり。

ラジカット[®]注 30mg
ラジカット[®]点滴静注バッグ 30mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9 一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として、WHO Drug Information, Vol.10, No.3, 1996, List 36 (p.145)に以下のとおり示された。

r-INN : edaravone

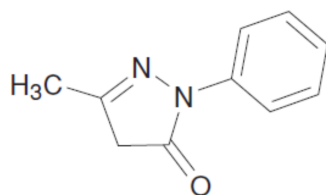
化学名 : 5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one

1.9.2 JAN

本邦における医薬品一般的名称 (JAN) は、「医薬品の一般的名称について (平成 6 年 10 月 3 日付 薬研第 5 号 厚生省薬務局研究開発振興課長通知)」により、以下のとおり定められた。

JAN (日本名) : メフェラベン

JAN (英名) : meferaven



WHO の決定を受けて JAN 変更願を平成 9 年 1 月 29 日に提出し、「医薬品の一般的名称について (平成 9 年 5 月 23 日付 薬研第 32 号 厚生省薬務局研究開発振興課長通知)」により、既に通知された一般的名称などの変更として通知された。

JAN (日本名) : エダラボン

JAN (英名) : edaravone

ラジカット[®]注 30mg
ラジカット[®]点滴静注バッグ 30mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

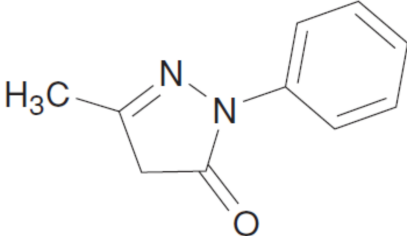
第 1 部（モジュール 1）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (別名：エダラボン) 及びその製剤																																								
構造式																																									
効能・効果	【ラジカット注 30mg, 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																																								
用法・用量	【ラジカット注 30mg】 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。 【ラジカット点滴静注バッグ 30mg】 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。																																								
劇薬等の指定	原体・製剤ともに指定無し。																																								
市販名及び有効成分・分量	ラジカット注 30mg (1 管 (20mL) 中にエダラボン 30mg 含有) ラジカット点滴静注バッグ 30mg (1 袋 (100mL) 中, エダラボン 30mg 含有)																																								
毒性	【急性】 LD ₅₀ 値 (mg/kg) <table border="1" data-bbox="400 1328 1163 1509"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>性</th><th>経口</th><th>皮下</th><th>静脈内</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">マウス</td><td>♂</td><td>1683</td><td>886</td><td>588</td></tr> <tr> <td>♀</td><td>1900</td><td>691</td><td>602</td></tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td><td>♂</td><td>1915</td><td>1140</td><td>631</td></tr> <tr> <td>♀</td><td>2193</td><td>1101</td><td>800</td></tr> </tbody> </table> 概略致死量 (mg/kg) <table border="1" data-bbox="400 1543 1163 1653"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>性</th><th>経口</th><th>皮下</th><th>静脈内</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td><td>♂</td><td>—</td><td>—</td><td>> 600</td></tr> <tr> <td>♀</td><td>—</td><td>—</td><td>600</td></tr> </tbody> </table>				動物種	性	経口	皮下	静脈内	マウス	♂	1683	886	588	♀	1900	691	602	ラット	♂	1915	1140	631	♀	2193	1101	800	動物種	性	経口	皮下	静脈内	イヌ	♂	—	—	> 600	♀	—	—	600
動物種	性	経口	皮下	静脈内																																					
マウス	♂	1683	886	588																																					
	♀	1900	691	602																																					
ラット	♂	1915	1140	631																																					
	♀	2193	1101	800																																					
動物種	性	経口	皮下	静脈内																																					
イヌ	♂	—	—	> 600																																					
	♀	—	—	600																																					

毒性（続き）	【亜急性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大 無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	30 日	静脈	10, 30, 100, 300	10	30 mg/kg/日以上：瞬き，流涙，体重増加抑制，摂餌量の減少， 100 mg/kg/日以上：半眼，よろめき歩行，うずくまり，血中総コレステロールの低値 300 mg/kg/日：正向反射の消失，溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（骨髄，脾臓），血中アルブミン値，A/G 比とリン脂質の低値，血中 K の高値，尿比重の低値
	イヌ	30 日	静脈	10, 30, 100, 300	30	100 mg/kg/日以上：流涎，鎮静，瞬き，くしゃみ，後肢脱力 300 mg/kg/日：体重増加抑制，溶血性貧血とそれに対応した造血性の変化（骨髄，脾臓）
	ラット	26 週	静脈	10, 30, 100	10	30 mg/kg/日以上：瞬き，流涎，首振り，洗顔行動，半眼，流涙，体重増加抑制，摂餌量の減少，尿中ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲンの陽性例増加，肝臓重量の低値 100 mg/kg/日：自発運動量の減少，よろめき歩行，プロトロンビン時間延長，ALP の上昇，血中総コレステロール，中性脂肪，リン脂質の低値
	イヌ	26 週	静脈	10, 30, 100	30	100 mg/kg/日：鎮静，歩行失調，縮瞳，よろめき歩行，嗜眠，流涎，体重増加軽度抑制，貧血傾向
副作用	副作用発現率 29 例/569 例=4.6% 副作用の種類 件数 肝機能障害 16 件 発疹 4 件 発熱 2 件 臨床検査値異常 122 例/569 例=21.4% 臨床検査値異常の種類 ALT（GPT）値の上昇 46 件 AST（GOT）値の上昇 43 件 LDH 値の上昇 40 件 γ-GTP 値の上昇 35 件 Al-P 値の上昇 29 件 等					
会社	田辺三菱製薬株式会社					

(変更)

化学名・別名											
構造式											
効能・効果	【ラジカット注 30mg, ラジカット点滴静注バッグ 30mg】 1. 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 2. 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・用量	【ラジカット注 30mg】 1. 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。 2. 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】 1. 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。 2. 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。										
劇薬等の指定											
市販名及び有効成分・分量											
毒性											
副作用	ALS 患者での臨床試験における副作用発現率 37 例/317 例=11.7% <table> <tr> <td>副作用の種類</td><td>件数</td></tr> <tr> <td>発疹</td><td>4 件</td></tr> <tr> <td>肝障害</td><td>4 件</td></tr> <tr> <td>高血圧</td><td>3 件</td></tr> <tr> <td>γ-GTP 上昇</td><td>3 件</td></tr> </table>	副作用の種類	件数	発疹	4 件	肝障害	4 件	高血圧	3 件	γ-GTP 上昇	3 件
副作用の種類	件数										
発疹	4 件										
肝障害	4 件										
高血圧	3 件										
γ-GTP 上昇	3 件										

	尿中ブドウ糖陽性	3 件 等
会社	田辺三菱製薬株式会社	

ラジカット[®]注30mg
ラジカット[®]点滴静注バッグ30mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.12 添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書

該当する資料なし

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.1-1	Effects of MCI-186 in superoxide dismutase (SOD) transgenic rats (amyotrophic lateral sclerosis model)		20 年 月 日 (報告書署名日)	 (国内)	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当する資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当する資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし

4.2.2 薬物動態試験

該当する資料なし

4.2.3 毒性試験

該当する資料なし

4.3 参考文献

資料番号	表題, 著者名, 出典	モジュール番号	文献番号
4.3-01	Ito H, Wate R, Zhang J, Ohnishi S, Kaneko S, Ito H, et al. Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice. <i>Exp Neurol</i> . 2008;213:448-55.	2.4, 2.6.2	2, 13
4.3-02	Nagai M, Aoki M, Miyoshi I, Kato M, Pasinelli P, Kasai N, et al. Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: associated mutations develop motor neuron disease. <i>J Neurosci</i> . 2001;21:9246-54.	2.4, 2.6.2	3, 12
4.3-03	永井真貴子, 西山和利. 筋萎縮性側索硬化症の病態解明と治療戦略. 北里医学. 2012;42:85-93.	2.4, 2.6.2	4, 1
4.3-04	Parakh S, Spencer DM, Halloran MA, Soo KY, Atkin JD. Redox regulation in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Oxid Med Cell Longev</i> . 2013;2013:408681. doi: 10.1155/2013/408681. Epub 2013 Feb 25. Available from: http://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/408681/ .	2.6.2	2
4.3-05	D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. <i>Free Radic Biol Med</i> . 2013;65:509-27.	2.6.2	3
4.3-06	Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. <i>Trends Neurosci</i> . 2014;37:433-42.	2.6.2	4
4.3-07	Garbuzova-Davis S, Rodrigues MCO, Hernandez-Ontiveros DG, Louis MK, Willing AE, Borlongan CV, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurovascular disease. <i>Brain Res</i> . 2011;1398:113-25.	2.6.2	5
4.3-08	Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. <i>Nat Rev Neurosci</i> . 2013;14:248-64.	2.6.2	6
4.3-09	Philips T, Rothstein JD. Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Exp Neurol</i> . 2014; In press.	2.6.2	7
4.3-10	Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, Simko EAJ, Shaw PG, Kim MS, et al. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. <i>Nature</i> . 2014;507:195-200.	2.6.2	8
4.3-11	Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. <i>Nature</i> . 1993;362:59-62.	2.6.2	9
4.3-12	Beal MF, Ferrante RJ, Browne SE, Matthews RT, Kowall NW, Brown RH Jr. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. <i>Ann Neurol</i> . 1997;42:644-54.	2.6.2	10
4.3-13	Dennis JS, Citron BA. Wobbler mice modeling motor neuron disease display elevated transactive response DNA binding protein. <i>Neurosci</i> . 2009;158:745-50.	2.6.2	14
4.3-14	Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M. Treatment of wobbler mice with free radical scavenger. In: Abe K, editor. <i>Molecular Mechanisms and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis</i> . Elsevier Science B.V.; 2001. p. 335-9	2.6.2	15
4.3-15	Hisano K, Watanabe M, Morimoto Y. Protective effects of the free radical scavenger edaravone against glutamate neurotoxicity in nearly pure neuronal culture. <i>J Anesth</i> . 2009;23:363-9.	2.6.2	16

資料番号	表題, 著者名, 出典	モジュール番号	文献番号
4.3-16	Zhao ZY, Luan P, Huang SX, Xiao SH, Zhao J, Zhang B, et al. Edaravone protects HT22 Neurons from H ₂ O ₂ -induced apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway. CNS Neurosci Ther. 2013;19:163-9.	2.6.2	17
4.3-17	Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). Amyotroph Lateral Scler. 2006;7:247-51.	2.6.2	18
4.3-18	Fan J, Long H, Li Y, Liu Y, Zhou W, Li Q, et al. Edaravone protects against glutamate-induced PERK/EIF2 α /ATF4 integrated stress response and activation of caspase-12. Brain Res. 2013;1519:1-8.	2.6.2	19
4.3-19	Garbuzova-Davis S, Hernandez-Ontiveros DG, Rodrigues MCO, Haller E, Frisina-Deyo A, Mirtyl S, et al. Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. Brain Res. 2012;1469:114-28.	2.6.2	20
4.3-20	Winkler EA, Sengillo JD, Sagare AP, Zhao Z, Ma Q, Zuniga E, et al. Blood-spinal cord barrier disruption contributes to early motor-neuron degeneration in ALS-model mice. Proc Natl Acad Sci. 2014;111:E1035-42.	2.6.2	21
4.3-21	Lee BJ, Egi Y, van Leyen K, Lo EH, Arai K. Edaravone, a free radical scavenger, protects components of the neurovascular unit against oxidative stress in vitro. Brain Res. 2010;1307:22-7.	2.6.2	22
4.3-22	Miyamoto N, Maki T, Pham LDD, Hayakawa K, Seo JH, Mandeville ET, et al. Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice. Stroke. 2013;44:3516-21.	2.6.2	23
4.3-23	Bioassay of 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone for possible carcinogenicity, NCI-CG-TR-141, DHEW Publication No. (NIH) 78-1396, 1978	2.4	1

5.2 全臨床試驗一覽表

5.3.1 生物藥劑学試験報告書

該当する資料なし

該当する資料なし

該当する資料なし

該当する資料なし

5.3.2.1 血漿蛋白結合試驗報告書

該当する資料なし

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.2.2-1	Drug Interaction of MCI-186 on Human Serum Protein Binding <i>In Vitro</i> -Effect of Test Drugs on MCI-186 Protein Binding- [E-1251]		2011年11月～ 2012年11月	(国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-2	Drug Interaction of MCI-186 on Human Serum Protein Binding <i>In Vitro</i> -Effect of MCI-186 on Protein Binding of Concomitant Drugs- [E-1104]		2011年11月～ 2012年11月	(国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-3	Pharmacokinetic Studies of MCI-186 -Effect of MCI-186 on the Specific Activities of Human Cytochrome P450 Isoforms- [E-0579]		2011年11月～ 2012年11月	(国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-4	<i>In Vitro</i> Metabolism Study of MCI-186: Identification of Human UGT Isoforms Involved in Glucuronidation and Determination of Pharmacokinetic Parameters (Km and Vmax) Using Microsomes from Insect Cells Expressing Human UGT Enzymes [AE-4187-G]		2011年11月～ 2012年11月	(国内)	社内資料	評価

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当する資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当する資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当する資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.1-1	筋萎縮性側索硬化症を対象としたMCI-186の二重盲検並行群間比較による検証的試験2（第Ⅲ相）（治験実施計画書番号：MCI186-19）における治験総括報告書 [MCI186-19]	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-2	筋萎縮性側索硬化症を対象としたMCI-186の二重盲検並行群間比較による検証的試験（第Ⅲ相）（治験実施計画書番号：MCI186-16）における治験総括報告書（第2版） [MCI186-16]	■■■■	2006年5月8日～ 2008年9月9日	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-3	筋萎縮性側索硬化症を対象としたMCI-186の二重盲検並行群間比較による継続投与試験（第Ⅲ相）（治験実施計画書番号：MCI186-17）における治験総括報告書 [MCI186-17]	■■■■	20■■年■■月■■日～ 2009年5月12日	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-4	筋萎縮性側索硬化症（重症度分類：3度）を対象としたMCI-186の二重盲検並行群間比較による探索的試験（治験実施計画書番号：MCI186-18）における治験総括報告書 [MCI186-18]	■■■■	2006年12月21日 ～2008年7月29日	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.2-1	MCI-186（エダラボン）の筋萎縮性側索硬化症に対する探索的試験（第Ⅱ相）（治験実施計画書番号：MCI186-12）における治験総括報告書 [MCI186-12]		2001年11月1日～ 2002年11月8日	三菱ウェルファーマ (株)（国内）	社内資料	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.3-1	MCI-186の筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした安全性の統合解析（二重盲検期）解析計画書及び解析報告書		20 年 月 日 (報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-1	MCI-186の筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした安全性の統合解析（二重盲検期）追加解析報告書		20 年 月 日 (報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-2	MCI-186の筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした安全性の統合解析 解析計画書及び解析報告書		20 年 月 日 (報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当する資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.6-1	再審査申請資料概要 ラジカット注30mg	田辺三菱製薬（株）	2009年7月	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	—	—	—
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—
5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—
5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	—	—	—

5.4 参考文献

資料番号	表題, 著者名, 出典	モジュール番号	文献番号
5.4-01	Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2009;65 Suppl 1:S3-9.	2.5	1
5.4-02	Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurosci. 2013;14:248-64. (資料番号 : 4.3-08)	2.5	2
5.4-03	永井真貴子, 西山和利. 筋萎縮性側索硬化症の病態解明と治療戦略. 北里医学. 2012;42:85-93. (資料番号 : 4.3-03)	2.5	3
5.4-04	Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 1993;362:59-62. (資料番号 : 4.3-11)	2.5	4
5.4-05	Kwak S, Kawahara Y. Deficient RNA editing of GluR2 and neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis. J Mol Med (Berl). 2005;83:110-20.	2.5	5
5.4-06	DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. Neuron. 2011;72:245-56.	2.5	6
5.4-07	Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 2010;465:223-6.	2.5	7
5.4-08	Parakh S, Spencer DM, Halloran MA, Soo KY, Atkin JD. Redox regulation in amyotrophic lateral sclerosis. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:408681. (資料番号 : 4.3-04)	2.5	8
5.4-09	D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Free Radic Biol Med. 2013;65:509-27. (資料番号 : 4.3-05)	2.5	9
5.4-10	筋萎縮性側索硬化症 (公費対象). 難病情報センター[Internet]. 東京:公益財団法人 難病医学研究財団. 1997 [cited 2014 Aug 25]. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/214	2.5	10
5.4-11	Qureshi M, Schoenfeld DA, Paliwal Y, Shui A, Cudkowicz ME. The natural history of ALS is changing: improved survival. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10:324-31.	2.5	11
5.4-12	リルテック錠50添付文書.	2.5 2.7.2	12 2
5.4-13	大橋靖雄, 田代邦雄, 糸山泰人, 中野今治, 祖父江元, 中村重信, 他. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂ALS Functional Rating Scaleの検討. 脳神経. 2001;53:346-55.	2.5 2.7.3	13 3
5.4-14	Gordon PH, Moore DH, Miller RG, Florence JM, Verheijde JL, Doorish C, et al. Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. Lancet Neurol. 2007;6:1045-53.	2.5 2.7.3	14 4
5.4-15	Miller R, Bradley W, Cudkowicz M, Hubble J, Meininger V, Mitsumoto H, et al. Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS. Neurology. 2007;69:776-84.	2.5 2.7.3	15 5

資料番号	表題, 著者名, 出典	モジュール番号	文献番号
5.4-16	Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. J Neurol Sci. 1999;169:13-21.	2.5 2.7.3	16 6
5.4-17	日本神経学会, 監修. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013. 東京: 南江堂; 2013.	2.5 2.7.3	17 7
5.4-18	柳澤信夫, 田代邦雄, 東儀英夫, 水野美邦, 古和久幸, 木村淳, 他. 日本における筋萎縮性側索硬化症患者に対する Riluzole の二重盲検比較試験. 医学のあゆみ. 1997;182:851-66.	2.5 2.7.3	18 8
5.4-19	日本神経学会治療ガイドラインAd Hoc委員会. ALS治療ガイドライン2002. 臨床神経学. 2002;42:669-719.	2.5 2.7.3	19 9
5.4-20	山口拓洋, 大生定義, 斎藤真梨, 伊藤陽一, 森若文雄, 田代邦雄, 他. ALS特異的QOL尺度ALSAQ-40日本語版—その妥当性と臨床応用にむけて—. 脳神経. 2004;56:483-94.	2.5 2.7.3	20 10
5.4-21	小田英世, 大橋靖雄, 田代邦雄, 水野美邦, 古和久幸, 柳澤信夫. ALS患者の身体機能評価尺度の信頼性と因子構造. 脳神経. 1996;48:999-1007.	2.5 2.7.3	21 11
5.4-22	The BDNF Study Group(Phase III). A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS. Neurology. 1999;52:1427-33.	2.5 2.7.3	22 12
5.4-23	Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitumoto H, Mora JS, Ludolph A, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2013;12:1059-67.	2.5	23
5.4-24	Beghi E, Pupillo E, Bonito V, Buzzi P, Caponnetto C, Chiò A, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013;14:397-405.	2.5	24
5.4-25	Kaufmann P, Levy G, Thompson JLP, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. The ALSFRS predicts survival time in an ALS clinic population. Neurology. 2005;64:38-43.	2.5	25
5.4-26	Leigh PN, Swash M, Iwasaki Y, Ludolph A, Meininger V, Miller RG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a consensus viewpoint on designing and implementing a clinical trial. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004;5:84-98.	2.5	26
5.4-27	Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11:178-80.	2.5	27
5.4-28	Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, The ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med. 1994;330:585-91.	2.5	28
5.4-29	Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10:310-23.	2.5	29