# ラジカット内用懸濁液 2.1%
# 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

# ラジカット内用懸濁液 2.1%

# 製造販売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

略語・略号一覧 ..... 3
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
1.5.2　開発の経緯 ..... 4
1.5.2.1　品質に関する試験 ..... 6
1.5.2.1.1　原薬 ..... 6
1.5.2.1.2　製剤 ..... 6
1.5.2.1.3　添加剤（シメチコンエマルション） ..... 6
1.5.2.2　非臨床試験 ..... 6
1.5.2.2.1　薬理試験 ..... 6
1.5.2.2.2　薬物動態試験 ..... 7
1.5.2.2.3　毒性試験 ..... 7
1.5.2.3　臨床試験 ..... 8
1.5.2.3.1　ALS 患者対象の長期安全性試験（MT-1186-A01 試験） ..... 8
1.5.2.3.2　国内臨床試験 ..... 8
1.5.2.3.3　既承認薬を用いた QT/QTc 試験（MCI-186-J25 試験） ..... 9
1.5.3　治験相談の経緯 ..... 9
1.5.3.1 [redacted] ..... 9
1.5.3.2 [redacted] ..... 9
1.5.3.3 [redacted]相談[redacted] ..... 9
1.5.3.4 [redacted]相談[redacted] ..... 10
1.5.4　申請効能・効果及び用法・用量 ..... 10

# 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） |
|---|---|---|
| AIS | acute ischemic stroke | 脳梗塞急性期 |
| ALS | amyotrophic lateral sclerosis | 筋萎縮性側索硬化症 |
| C | [redacted] | [redacted] |
| DDI | drug-drug interaction | 薬物間相互作用 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GLP | good laboratory practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IND | Investigational new drug | 新薬臨床試験開始届 |
| A | impurity A , degradation product A , or Impurity A | 不純物 A ， 分解物 A 又は Impurity A |
| B | impurity B , degradation product B , or Impurity B | 不純物 B ， 分解物 B 又は Impurity B |
| PK | pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PMDA | Pharmaceutical and Medical Devices Agency | 医薬品医療機器総合機構 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 心拍数で補正した QT 間隔 |
| TK | toxicokinetic(s) | トキシコキネティクス |
| USP | United States Pharmacopeia | 米国薬局方 |



＊新薬承認情報提供時に置き換え

# 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

MT-1186（一般名：エダラボン，以下，本剤）は，田辺三菱製薬株式会社（以下，申請者）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―1）．エダラボンは，脳梗塞急性期（以下，AIS）に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善を適応症として，2001 年 4 月にラジカット注 30 mg，2010 年 1 月にラジカット点滴静注バッグ 30 mg の製造販売承認を取得した（治験成分記号：MCI-186，以下，既承認薬）．その後，製造販売承認事項一部変更申請により，2015 年 6 月には筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）の治療薬として承認された．現在では日本のみならず，海外においても製造販売承認を取得している．本剤は，ALS を適応症（予定）とする内用懸濁液であり，2022 年 5 月に米国で承認を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月現在，スイス及びカナダで承認申請中である．

本剤を開発した根拠は，2.5.1 及び 2.5.6 に記す．

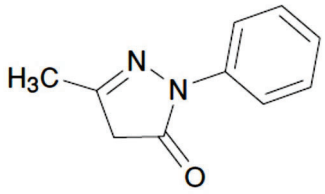



図 1.5.1－1　MT-1186 の構造式

## 1.5.2　開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.2―1 に示す．

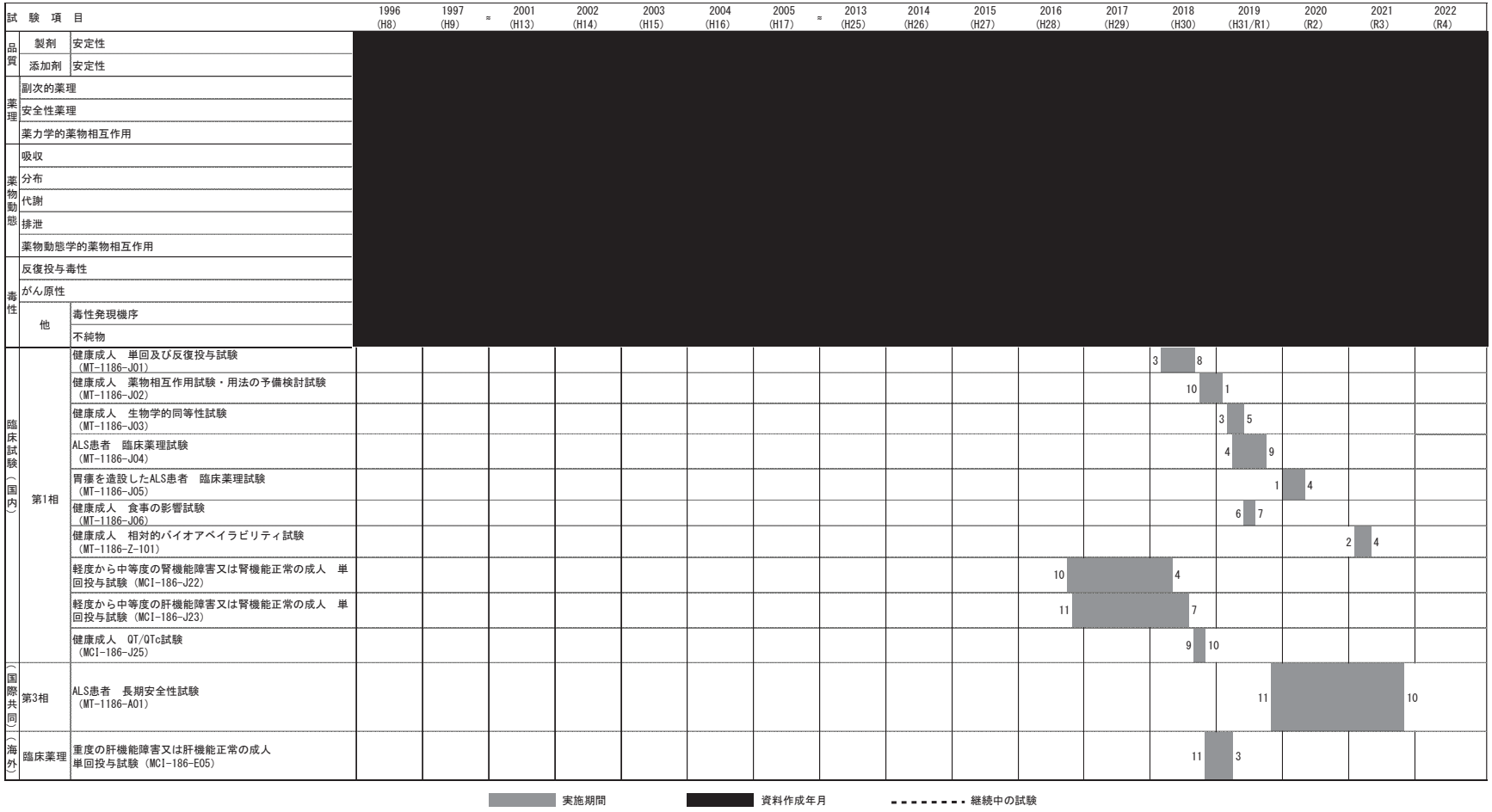



図 1.5.2－1　開発の経緯図

#### 1.5.2.1　品質に関する試験

##### 1.5.2.1.1　原薬

本剤では，有効成分としてラジカット注 30 mg 及びラジカット点滴静注バッグ 30 mg と同じ原薬（日局「エダラボン」，田辺三菱製薬工場株式会社製）を使用することから，本申請に際し，原薬の安定性試験は実施していない．（2.3.S.7）

##### 1.5.2.1.2　製剤

本剤の安定性試験は，医薬品規制調和国際会議（以下，ICH）の安定性試験ガイドライン（Q1A（R2））及び新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン（Q1B）に準拠して，長期保存試験，加速試験，光安定性試験，苛酷試験及び使用時の安定性試験を，20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した．また安定性試験におけるデータの評価は，ICH の安定性データの評価に関するガイドライン（Q1E）に従って行った．安定性試験の結果より，本剤の貯法及び有効期間を 2～8°C 保存，24 箇月と設定した．なお，長期保存試験は[redacted]箇月まで継続して実施する予定である．（2.3.P.8）

##### 1.5.2.1.3　添加剤（シメチコンエマルション）

本剤に用いるシメチコンエマルションは，[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]で構成される，[redacted]であり，[redacted]の添加剤である．シメチコンエマルションの安定性試験は，ICH Q1A(R)に準拠し，長期保存試験及び加速試験を，20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した．その結果，長期保存試験[redacted]箇月及び加速試験[redacted]箇月において明確な品質の変化を認めず，経時的な変化及び変動を示さなかった．[redacted]はリテスト期間[redacted]，[redacted][redacted]箇月間継続して安定性試験を実施する[redacted]．[redacted]の品質・製造方法に係る情報は，[redacted][redacted]により[redacted]されている[redacted]（2.3.A.3）

#### 1.5.2.2　非臨床試験

##### 1.5.2.2.1　薬理試験

エダラボンの効力を裏付ける試験は全て初回申請（AIS）と一部変更申請（ALS）時に提出済みの内容である．一部変更承認（ALS）以降，新規の効力を裏付ける薬理試験は実施していない．また，エダラボンの安全性薬理試験については，初回申請（AIS）時に報告済みである．ただし，*in vitro* 試験のヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子チャネル電流評価試験については，20[redacted]年に実施したため，本申請で新規提出する．

更に，本剤の臨床使用をサポートするための新規提出する試験は下記のとおりである．副次的薬理試験として，エダラボン並びに 2 種の代謝物（エダラボンの硫酸抱合体及びエダラボンのグルクロン酸抱合体）の 79 の各種受容体，チャネル及びトランスポーターへの結合性を検討した．また，薬力学的薬物相互作用試験として，エダラボンの脂質過酸化抑制及びラジカル消去作用へのヘパリン及びアスピリン併用の影響を検討した．

薬理試験結果の概略は，2.4.2 のとおりである．

#### 1.5.2.2.2　薬物動態試験

エダラボンの非臨床薬物動態に関する試験成績は初回申請（AIS）と一部変更申請（ALS）時に提出済みである．新投与経路医薬品として本剤の承認申請を行うにあたり，一部追加試験を実施した．新規に提出する非臨床薬物動態試験，並びにヒト由来試料を用いた *in vitro* 代謝及び薬物間相互作用（DDI）試験の結果については，それぞれ 2.6.4 及び 2.7.2 に示す．ヒト由来試料を用いた *in vitro* 試験を除き，本申請にて新規提出する薬物動態試験の概要表は 2.6.5 に示す．分析バリデーション試験は 2.6.5 及び 2.7.1 に示す．

エダラボンの吸収，分布，代謝，排泄及び DDI に関する特性を明らかにするため，げっ歯類（マウス，ラット），非げっ歯類（イヌ，サル）及びヒトを含む生体由来試料を用いて非臨床薬物動態（以下，PK）試験を実施した．これらの試験では，非臨床毒性試験及び薬理試験で用いた動物種及び系統を使用した．すなわち，追加試験としてエダラボンをサルに静脈内投与したときの PK 試験，イヌの経口投与 PK 試験，ラット及びイヌにエダラボンを経口並びに静脈内投与したときの血漿中代謝物プロファイルの比較，反復経口投与時のラット及びイヌのトキシコキネティクス（以下，TK）試験，神経毒性評価に関連する TK 試験，主要代謝物の *in vitro* たん白結合率，排泄における動物種間の比較，*in vitro* 代謝及び薬物トランスポーターに関する評価を実施した．なお，[redacted]に関しては，20[redacted]年[redacted]月実施[redacted]相談[redacted] 1.13.2.1）での指摘を受けて実施した．

薬物動態試験結果の概略は，2.4.3 のとおりである．

#### 1.5.2.2.3　毒性試験

主な毒性試験は，ICHM3 (R2) ガイドライン及びその他安全性評価に関する ICH ガイドラインに従い，GLP を遵守して実施した．

AIS の治療を目的とした日本での製造販売承認をサポートするために実施した主要な毒性試験は，GLP を適用し，マウス，ラット，モルモット，ウサギ，イヌ及びサルを用いて実施した．それらの試験結果は初回申請（AIS）時に報告済みである．

加えて，AIS の治療薬としてエダラボンが 2001 年に日本で最初に承認された後，欧州において AIS 用の新たな投与レジメンを開発するため，ラット，イヌ及びサルを用いた持続静注

による非臨床試験を実施した．イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験で神経系の毒性学的変化がみられたため，サルを用いた 28 日間反復投与毒性試験及びイヌを用いた神経毒性に関する検討試験を，20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月にかけて実施した．これらの試験結果の概要は研究報告にて報告済みである．

本剤の臨床使用をサポートするため，ラットで最長 26 週間，イヌで最長 39 週間の反復経口投与毒性試験を実施した．また，製剤中に含まれる可能性のある不純物 A，B 及び[redacted]（C）の毒性試験を実施した．[redacted]については[redacted]相談[redacted]を実施し，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）より，申請者の説明について受入れ可能との見解を得ている．（1.13.2.3）

更に，初回申請（AIS）及び一部変更申請（ALS）時には，エダラボンのがん原性に関する情報として，米国国立がん研究所が実施したエダラボンの混餌投与によるがん原性試験結果を報告していたが，ラジカット点滴静注バッグ 30 mg の米国承認時（2017 年 5 月）の Approval letter における米国食品医薬品局（以下，FDA）からの要請（POSTMARKETING REQUIREMENTS）の一環として，CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いたエダラボンの 26 週間反復経口投与がん原性試験及びラットを用いたエダラボンの 104 週間反復経口投与がん原性試験を実施した．

毒性試験結果の概略は，2.4.4 のとおりである．

### 1.5.2.3　臨床試験

評価資料とした，本剤を用いた ALS 患者対象の長期安全性試験（MT-1186-A01 試験），国内臨床試験（臨床薬理試験）7 試験（MT-1186-J01，MT-1186-J02，MT-1186-J03，MT-1186-J04，MT-1186-J05，MT-1186-J06 及び MT-1186-Z-101 試験），既承認薬を用いた QT/QTc 試験（MCI-186-J25 試験）の実施期間を以下に示す．なお，経緯の詳細は，2.5.1.4 のとおりである．また，既承認薬を用いたその他の臨床薬理試験 3 試験（MCI-186-J22，J23，及び E05 試験）は参考資料とした．

#### 1.5.2.3.1　ALS 患者対象の長期安全性試験（MT-1186-A01 試験）

[redacted]との[redacted]の結果，[redacted]相談（[redacted]）の結果を踏まえ，ALS 患者を対象に，48 週間にわたる本剤の長期安全性及び忍容性を検討することを目的とした長期安全性試験（MT-1186-A01 試験）を，2019 年 11 月～2021 年 10 月に実施した．なお，申請時には 24 週間の結果を提出し，48 週間の結果は申請後に提出した．試験結果の概略は 2.7.6.12 のとおりである．

#### 1.5.2.3.2　国内臨床試験

第 I 相試験として，健康成人男性被験者を対象とした単回及び反復投与試験（MT-1186-J01

試験），健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験（MT-1186-J02 試験），健康成人被験者を対象としたエダラボンの経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験（MT-1186-J03 試験），ALS 患者を対象とした臨床薬理試験（MT-1186-J04 試験），胃瘻を造設した ALS 患者を対象とした胃瘻投与の臨床薬理試験（MT-1186-J05 試験），健康成人被験者を対象とした食事の影響試験（MT-1186-J06 試験），健康成人被験者を対象とした経口投与及び経鼻胃管投与したエダラボン経口懸濁剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（MT-1186-Z-101 試験）を実施した．これらの試験結果の概略は 2.7.6.1，2.7.6.2，2.7.6.3，2.7.6.4，2.7.6.8，2.7.6.9，2.7.6.10 のとおりである．

#### 1.5.2.3.3　既承認薬を用いた QT/QTc 試験（MCI-186-J25 試験）

ラジカット点滴静注バッグ 30 mg の米国承認時（2017 年 5 月）の Approval letter における FDA からの要請（POSTMARKETING REQUIREMENTS）を受け，健康成人被験者を対象とした QT/QTc 試験（MCI-186-J25 試験）を，2018 年 9 月～2018 年 10 月に実施した．試験結果の概略は 2.7.6.11 のとおりである．

### 1.5.3　治験相談の経緯

本剤の開発に際し，[redacted] と以下の相談を実施した．

#### 1.5.3.1 [redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted] と[redacted]を実施し，[redacted]ついて相談した．相談の詳細は 2.5.1.4.2.1 のとおりである．

#### 1.5.3.2 [redacted]

20[redacted]年[redacted] 月に[redacted] と[redacted]を実施し，[redacted]について相談した．相談の詳細は 2.5.1.4.2.2 のとおりである．

#### 1.5.3.3 [redacted]相談[redacted]

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した．相談の詳細は 2.5.1.4.2.3 のとおりである．

#### 1.5.3.4 [redacted]相談[redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談[redacted]を実施し，[redacted]について相談した．相談の詳細は 2.5.1.4.2.4 のとおりである．

### 1.5.4　申請効能・効果及び用法・用量

以上の結果を踏まえ，以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うこととした．

<効能・効果（案）>

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）>

通常，成人に 1 回 5 mL（エダラボンとして 105 mg）を起床時に 1 日 1 回経口投与する．投与後 1 時間は水以外の飲食は避ける．

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．

# ラジカット内用懸濁液 2.1%

# 製造販売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

# 目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 ..... 3
1.6.1　外国における使用状況 ..... 3
1.6.2　米国添付文書 ..... 4
1.6.2.1　米国添付文書　原文 ..... 4
1.6.2.2　米国添付文書　和訳概要 ..... 19

# 1.6　外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1　外国における使用状況

本剤は，米国において 2022 年 5 月に承認を取得している．また 20[redacted] 年[redacted] 月現在，スイス及びカナダで承認申請中である．静脈内投与製剤の海外の承認状況を，表 1.6－1 に示す．

表 1.6－1　エダラボン静脈内投与製剤　ALS 海外承認状況

| 国名 | 製剤 | 承認日 | 効能・効果 |
|---|---|---|---|
| 韓国 | 30mg/20mL アンプル | 2015 年 12 月 18 日 | Delaying progression of functional disorder in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) |
| 米国 | 30mg/100mL バッグ | 2017 年 5 月 5 日 | Treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) |
| カナダ | 30mg/100mL バッグ | 2018 年 10 月 3 日 | RADICAVA (edaravone) is indicated to slow the loss of function in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), as measured by the ALS Functional Rating Scale - Revised (ALSFRS-R). |
| スイス | 30mg/100mL バッグ | 2019 年 1 月 31 日 | Treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) |
| インドネシア | 30mg/20mL アンプル | 2020 年 7 月 8 日 | Slowing of progression of functional impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) |
| タイ | 30mg/20mL アンプル | 2021 年 4 月 8 日 | Delaying progression of functional disorder in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) not more than grade 2 with normal lung function |
| マレーシア | 30mg/20mL アンプル | 2021 年 12 月 13 日 | RADICAVA (edaravone) is indicated to slow the loss of function in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) |

### 1.6.2　米国添付文書

米国における最新（2022 年 5 月版）の添付文書の原文と和訳を添付する.

#### 1.6.2.1　米国添付文書　原文

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**
**These highlights do not include all the information needed to use RADICAVA or RADICAVA ORS safely and effectively. See full prescribing information for RADICAVA and RADICAVA ORS.**

**RADICAVA® (edaravone) injection, for intravenous use**
**RADICAVA ORS® (edaravone) oral suspension**
**Initial U.S. Approval: 2017**

**---------- RECENT MAJOR CHANGES----------**

| | |
|---|---|
| Indications and Usage (1) | 5/2022 |
| Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.4) | 5/2022 |
| Contraindications (4) | 5/2022 |
| Warnings and Precautions (5.1, 5.2) | 5/2022 |

**---------- INDICATIONS AND USAGE ----------**

RADICAVA and RADICAVA ORS are indicated for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). (1)

**---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------**

- RADICAVA: The recommended dosage is 60 mg administered as an intravenous infusion over 60 minutes. (2.1)
- RADICAVA ORS: The recommended dosage is 105 mg (5 mL) taken orally or via feeding tube in the morning after overnight fasting. Food should not be consumed for 1 hour after administration except water. (2.1, 2.3)
- For RADICAVA and RADICAVA ORS:
  - Initial treatment cycle: daily dosing for 14 days followed by a 14-day drug-free period (2.1)
  - Subsequent treatment cycles: daily dosing for 10 days out of 14-day periods, followed by 14-day drug-free periods (2.1)

**---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------**

- Injection: 30 mg/100 mL in a single-dose polypropylene bag (3)
- Oral suspension: 105 mg/5 mL in a multi-dose amber glass bottle (3)

**---------- CONTRAINDICATIONS ----------**

Patients with a history of hypersensitivity to edaravone or any of the inactive ingredients in RADICAVA and/or RADICAVA ORS (4)

**---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------**

- Hypersensitivity Reactions: Advise patients to seek immediate medical care. (5.1)
- Sulfite Allergic Reactions: RADICAVA and RADICAVA ORS contain sodium bisulfite,which may cause allergic type reactions, including anaphylactic symptoms and asthmatic episodes in susceptible people. (5.2)

**---------- ADVERSE REACTIONS ----------**

Most common adverse reactions (at least 10% of patients treated with RADICAVA and greater than placebo) arecontusion, gait disturbance, and headache. (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc. at 1-888-292-0058 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.**

**---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------**

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.**

**Revised: 5/2022**

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***


**1 INDICATIONS AND USAGE**
**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
2.1 Dosage Information
2.2 Preparation and Administration Information for RADICAVA Injection
2.3 Preparation and Administration Information for RADICAVA ORS Oral Suspension
2.4 Switching from RADICAVA to RADICAVA ORS
**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
**4 CONTRAINDICATIONS**
**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Sulfite Allergic Reactions
**6 ADVERSE REACTIONS**
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
**11 DESCRIPTION**
**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
**14 CLINICAL STUDIES**
**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**


*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

**FULL PRESCRIBING INFORMATION**

## 1 INDICATIONS AND USAGE

RADICAVA and RADICAVA ORS are indicated for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Dosage Information

The recommended dosage of RADICAVA and RADICAVA ORS is as follows:

- RADICAVA: an intravenous infusion of 60 mg administered over a 60-minute period
- RADICAVA ORS: 105 mg (5 mL) taken orally or via feeding tube in the morning after overnight fasting *[see Dosage and Administration (2.3)]*

Administer RADICAVA or RADICAVA ORS according to the following schedule:

- An initial treatment cycle with daily dosing for 14 days, followed by a 14-day drug-free period
- Subsequent treatment cycles with daily dosing for 10 days out of 14-day periods, followed by 14-day drug-free periods

### 2.2 Preparation and Administration Information for RADICAVA Injection

RADICAVA is for intravenous infusion only.

Preparation

Do not use if the oxygen indicator has turned blue or purple before opening the package *[see How Supplied/Storage and Handling (16.1, 16.2)]*. Once the overwrap package is opened, use within 24 hours *[see Storage and Handling (16.2)]*.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Administration

Administer each 60 mg dose of RADICAVA injection as two consecutive 30 mg intravenous infusion bags over a total of 60 minutes (infusion rate approximately 1 mg per minute [3.33 mL per minute]).

Promptly discontinue the infusion upon the first observation of any signs or symptoms consistent with a hypersensitivity reaction *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Other medications should not be injected into the infusion bag or mixed with RADICAVA.

### 2.3 Preparation and Administration Information for RADICAVA ORS Oral Suspension

See the Instructions for Use for further preparation and administration details.

Preparation

Prior to opening the bottle, turn it upside down (invert) and shake vigorously up and down for at least 30 seconds.

Administration

RADICAVA ORS can be administered by mouth or via feeding tube *(see Feeding Tube Administration)*.

RADICAVA ORS should be taken in the morning on an empty stomach after overnight fasting. Food should not be consumed for 1 hour after administration except water *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. See Table 1 for specific fasting conditions.

**Table 1: RADICAVA ORS Administration Relative to Type of Food Consumption**

| Type of food/caloric supplement consumed | Fasting time before and after RADICAVA ORS dose administration with regards to meal type |
|---|---|
| High-fat meal (800-1,000 calories, 50% fat) | 8 hours before administration and one hour after administration |
| Low-fat meal (400-500 calories, 25% fat) | 4 hours before administration and one hour after administration |
| Caloric supplement (250 calories, e.g., protein drink) | 2 hours before administration and one hour after administration |

Administer RADICAVA ORS using a 5 mL oral syringe that comes with the product. A household teaspoon is not an adequate measuring device.

Dispose of any RADICAVA ORS that is not used within 15 days after opening the bottle or within the 30 days from the date of shipment indicated on the carton pharmacy label, which ever happens first.

*Feeding Tube Administration*

- Nasogastric (NG) tubes or percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes made of silicone, polyvinyl chloride (PVC), or polyurethane can be used
- Before and after administration, use a catheter-tip syringe to flush the tube with at least 1 ounce (30 mL) of water

### 2.4 Switching from RADICAVA to RADICAVA ORS

Patients treated with 60 mg of RADICAVA intravenous infusion may be switched to 105 mg (5 mL) RADICAVA ORS using the same dosing frequency. Upon switching to RADICAVA ORS, patients should follow RADICAVA ORS dosing recommendations with regards to food consumption *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

RADICAVA is supplied for intravenous infusion in a single-dose polypropylene bag containing 30 mg of edaravone in 100 mL of clear, colorless aqueous solution.

RADICAVA ORS is supplied as an oral suspension in a multi-dose amber glass bottle 105 mg/5 mL of white to off-white color.

## 4 CONTRAINDICATIONS

RADICAVA and RADICAVA ORS are contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to

edaravone or any of the inactive ingredients in this product. Hypersensitivity reactions and anaphylactic reactions have occurred *[see Warningsand Precautions (5.1, 5.2)]*.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions (redness, wheals, and erythema multiforme) and cases of anaphylaxis (urticaria, decreased blood pressure, and dyspnea) have been reported in spontaneous postmarketing reports with RADICAVA.

Patients should be monitored carefully for hypersensitivity reactions. If hypersensitivity reactions occur, discontinue RADICAVA and/or RADICAVA ORS, treat per standard of care, and monitor until the condition resolves *[see Contraindications (4)]*.

### 5.2 Sulfite Allergic Reactions

RADICAVA and RADICAVA ORS contain sodium bisulfite, a sulfite that may cause allergic type reactions, including anaphylactic symptoms and life-threatening or less severe asthmatic episodes in susceptible people. The overall prevalence of sulfite sensitivity in the general population is unknown. Sulfite sensitivity occurs more frequently in asthmatic than non-asthmatic people.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Sulfite Allergic Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In randomized, placebo-controlled trials, 184 ALS patients were administered RADICAVA 60 mg in treatment cycles for 6 months. The population consisted of Japanese patients who had a median age of 60 years (range 29-75) and were 59% male. Most (93%) of these patients were living independently at the time of screening.

Most Common Adverse Reactions Observed During Clinical Studies

Table 1 lists the adverse reactions that occurred in ≥ 2% of patients in the RADICAVA-treated group and that occurred at least 2% more frequently than in the placebo-treated group in randomized placebo-controlled ALS trials. The most common adverse reactions that occurred in ≥10% of RADICAVA-treated patients were contusion, gait disturbance, and headache.

**Table 1: Adverse Reactions from Pooled Placebo-Controlled Trials[a] that Occurred in ≥ 2% of RADICAVA-Treated Patients and ≥ 2% More Frequently than in Placebo Patients**

| Adverse Reaction | RADICAVA (N=184) % | Placebo (N=184) % |
|---|---|---|
| Contusion | 15 | 9 |
| Gait disturbance | 13 | 9 |
| Headache | 10 | 6 |
| Dermatitis | 8 | 5 |
| Eczema | 7 | 4 |
| Respiratory failure, respiratory disorder, hypoxia | 6 | 4 |
| Glycosuria | 4 | 2 |
| Tinea infection | 4 | 2 |

[a] Pooled placebo-controlled studies include two additional studies with 231 additional patients, all using the same treatment regimen *[see Clinical Studies (14)]*.

Additional Adverse Reactions with RADICAVA ORS

In an open-label study in patients with ALS (n=185) who were treated with RADICAVA ORS for 6 months, fatigue was observed in 7.6% of patients.

### 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of RADICAVA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

*Skin and subcutaneous tissue disorders: Hypersensitivity reactions and anaphylaxis [see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)].*

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of RADICAVA or RADICAVA ORS in pregnant women. In animal studies, administration of edaravone to pregnant rats and rabbits resulted in adverse developmental effects (increased mortality, decreased growth, delayed sexual development, and altered behavior) at clinically relevant doses. Most of these effects occurred at doses that were also associated withmaternal toxicity (*see Animal Data*).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk for major birth defects and miscarriage in patients with ALS is unknown.

Data

*Animal Data*

In rats, intravenous administration of edaravone (0, 3, 30, or 300 mg/kg/day) throughout the period of organogenesis resulted in reduced fetal weight at all doses. In dams allowed to deliver naturally, offspring weight was reduced at the highest dose tested. Maternal toxicity was also observed at the highest dose tested. There were no adverse effects on reproductive function in the offspring. A no-effect dose for embryofetal developmental toxicity was not identified; the low dose is less than the recommended human dose of 60 mg for RADICAVA, on a body surface area ($mg/m^2$) basis.

In rabbits, intravenous administration of edaravone (0, 3, 20, or 100 mg/kg/day) throughout the period of organogenesis resulted in embryofetal death at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. The higher no-effect dose for embryofetal developmental toxicity is approximately 6 times the recommended human dose (RHD) for RADICAVA on a body surface area ($mg/m^2$) basis.

The effects on offspring of edaravone (0, 3, 20, or 200 mg/kg/day), administered by intravenous injection to rats from GD 17 throughout lactation, were assessed in two studies. In the first study, offspring mortality was observed at the high dose and increased activity was observed at the mid and high doses. In the second study, there was an increase in stillbirths, offspring mortality, and delayed physical development (vaginal opening) at the highest dose tested. Reproduction function in offspring was not affected in either study. Maternal toxicity was evident in both studies at all but the lowest dose tested. The no-effect dose for developmental toxicity (3 mg/kg/day) is less than the RHD on a $mg/m^2$ basis.

Reproductive and developmental toxicology studies of edaravone using the oral route have not been conducted.

### 8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of edaravone in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Edaravone and its metabolites are excreted in the milk of lactating rats. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for RADICAVA and RADICAVA ORS and any potential adverse effects on the breastfed infant from RADICAVA and RADICAVA ORS or from the underlying maternal condition.

### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of RADICAVA or RADICAVA ORS in pediatric patients have not been established.

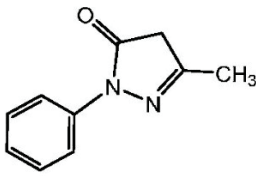
### 8.5 Geriatric Use

Of the 184 patients with ALS who received RADICAVA in 3 placebo-controlled clinical trials, a total of 53 patients were 65 years of age and older, including 2 patients 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

## 11 DESCRIPTION

The active ingredient in RADICAVA and RADICAVA ORS is edaravone, which is a member of the substituted 2-pyrazolin-5-oneclass. The chemical name of edaravone is [3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one]. The molecular formula is $C_{10}H_{10}N_2O$ and the molecular weight is 174.20.

The chemical structure is:



Edaravone is a white crystalline powder with a melting point of 129.7°C. It is freely soluble in acetic acid, methanol, or ethanol and slightly soluble in water or diethyl ether.

RADICAVA injection is a clear, colorless liquid provided as a sterile solution.

RADICAVA injection is supplied for intravenous infusion in a polypropylene bag containing 30 mg edaravone in 100 mL isotonic, sterile, aqueous solution, which is further overwrapped with polyvinyl alcohol (PVA) secondary packaging. The overwrapped package also contains an oxygen absorber and oxygen indicator to minimize oxidation. Each bag contains the following inactive ingredients: L-cysteine hydrochloride hydrate (10 mg), sodium bisulfite (20 mg). Sodium chloride is added for isotonicity, and phosphoric acid and sodium hydroxide are added to adjust to pH 4.

RADICAVA ORS (edaravone) oral suspension is a white to off-white color, opaque, homogenous suspension containing 105 mg of edaravone per 5 mL of suspension.

RADICAVA ORS contains the following inactive ingredients: L-cysteine hydrochloride hydrate, polyvinyl alcohol, simethicone emulsion, sodium bisulfite, sorbitol, and xanthan gum. Phosphoric acid and sodium hydroxide are added to adjust to pH 4.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The mechanism by which RADICAVA and RADICAVA ORS exert their therapeutic effect in patients with ALS is unknown.

### 12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At exposures at least 5 times higher than that of the recommended doses of RADICAVA and RADICAVA ORS, edaravone does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

### 12.3 Pharmacokinetics

RADICAVA is administered by IV infusion. The maximum plasma concentration ($C_{max}$) of edaravone was reached by the end of infusion. There was a trend of more than dose-proportional increase in area under the concentration-time curve (AUC) and $C_{max}$ of edaravone. With multiple-dose administration, edaravone does not accumulate in plasma.

RADICAVA ORS administered orally at the dose of 105 mg, under fasted conditions, was shown to demonstrate an equivalent AUC with RADICAVA (60 mg administered intravenously for 60 min) and $C_{max}$ not less than that of RADICAVA. RADICAVA ORS demonstrated similar pharmacokinetics following administration via feeding tubes and oral administration.

In healthy subjects, RADICAVA ORS does not accumulate with once-daily administration, and the maximum plasma concentration ($C_{max}$) and area under the concentration-time curve (AUC) of edaravone is more than dose-proportional over the dose range of 30 to 300 mg (approximately 0.3 and 3 times the recommended dosage, respectively).

Absorption

RADICAVA ORS has a median time to maximum concentration ($T_{max}$) occurring at approximately 0.5 hour (range, 0.25 to 0.75 hours) after fasted oral administration. The absolute oral bioavailability is about 57% because of first pass effect when comparing RADICAVA ORS (105 mg oral suspension) and RADICAVA (60 mg intravenous formulation).

*Effect of Food*

Following oral administration RADICAVA ORS to healthy subjects 1 hour before or 8 hours after high-fat meals (800-1000 calories, 50% fat), 4 hours after low-fat meals (400-500 calories, 25% fat), or 2 hours after caloric supplement (250 calories, e.g., protein drink), the $C_{max}$ and AUC did not decrease significantly (less than 20% and 10% changes in $C_{max}$ and AUC, respectively) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Following oral administration of RADICAVA ORS to healthy subjects, the $C_{max}$ decreased by 82%, and the AUC decreased by 61% with a high-fat meal compared to fasted conditions. Following administration of RADICAVA ORS 4 hours after high-fat meals, the $C_{max}$ and AUC decreased by 44% and 24%, respectively. Following administration of RADICAVA ORS 2 hours after low-fat meals, the $C_{max}$ and AUC decreased by 45% and 21%, respectively.

Distribution

Edaravone is bound to human serum proteins (92%), mainly to albumin, with no concentration dependence in the range of 0.1 to 50 micromol/L. Edaravone has a mean volume of distribution after intravenous administration of 63.1 L.

Elimination

The mean terminal elimination half-life of edaravone is approximately 4.5 to 9 hours. The half-lives of its metabolites are 3 to 6 hours. Following intravenous administration, the total clearance of edaravone is estimated to be 35.9 L/h.

*Metabolism*

Edaravone is metabolized to a sulfate conjugate and a glucuronide conjugate, which are not pharmacologically active. The glucuronide conjugation of edaravone involves multiple uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) isoforms (UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, and UGT2B17). In human plasma, edaravone is mainly detected as the sulfate conjugate, which is

presumed to be formed by sulfotransferases. RADICAVA ORS results in 1.3- and 1.7-fold higher exposures for both sulfate and glucuronide metabolites, respectively, when compared to RADICAVA because of first pass metabolism.

*Excretion*

In Japanese and Caucasian healthy volunteer studies, edaravone was excreted mainly in the urine as its glucuronide conjugate (60-80% of the dose up to 48 hours). Approximately 6-8% of the dose was recovered in the urine as the sulfate conjugate, and < 1% of the dose was recovered in the urine as the unchanged drug. *In vitro* studies suggest that the sulfate conjugate of edaravone is hydrolyzed back to edaravone, which is then converted to the glucuronide conjugate in the kidney before excretion into the urine.

Specific Populations

*Geriatric Patients*

No age effect on edaravone pharmacokinetics has been found *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

*Patients with Renal Impairment*

Following single IV infusion of 30 mg edaravone (half the recommended dosage of RADICAVA) over 60 minutes, mean $C_{max}$ and $AUC_{0-\infty}$ of unchanged edaravone were 1.15 and 1.20-fold greater in the subjects with mild renal impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.73m$^2$), and were 1.25 and 1.29-fold greater in the subjects with moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73m$^2$) when compared to subjects with normal renal function, respectively. These changes in exposures are not considered to be clinically significant and therefore no dosageadjustments are necessary in patients with mild to moderate renal impairment. The effects of severe renal impairment on the pharmacokinetics of edaravone have not been studied.

*Patients with Hepatic Impairment*

Following single IV infusion of 30 mg edaravone (half of the recommended dose of RADICAVA) over 60 minutes, mean $C_{max}$ and $AUC0_{-\infty}$ of unchanged edaravone were 1.20 and 1.07-fold greater in the subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 or 6), were 1.24 and 1.14-fold greater in the subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 9), and were 1.20 and 1.19-fold greater in the subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh score 10 to 14) when compared to subjects with normal hepatic function, respectively. These changes in exposures are not considered to be clinically significant and therefore no dosage adjustments are necessary in patients with hepatic impairment.

*Male and Female Patients*

No gender effect on edaravone pharmacokinetics has been found.

*Racial or Ethnic Groups*

There were no significant racial differences in $C_{max}$ and AUC of edaravone between Japanese and Caucasian subjects.

Drug Interaction Studies

The pharmacokinetics of edaravone is not expected to be significantly affected by inhibitors of cytochrome P450 (CYP) enzymes, UGTs or major transporters. Concomitant oral administration of edaravone 120 mg (higher than the recommended dose of 105 mg for ORS) with sildenafil (CYP3A4 substrate), rosuvastatin (BCRP substrate), and furosemide (OAT3 substrate) did not produce any changes in $C_{max}$ and AUC of these

drugs.

*In vitro* studies demonstrated that, at the recommended dosage, edaravone and its metabolites are not expected to significantly inhibit CYP enzymes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A), conjugating enzymes UGT1A1 and UGT2B7, or other transporters (P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE1, and MATE2-K) in humans. Edaravone and its metabolites are not expected to induce CYP1A2, or CYP2B6, at the recommended dosage of edaravone.

*In vitro* data indicated that edaravone was not a substrate of OATP1B1 or OATP1B3.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

In a 26-week carcinogenicity study in male and female transgenic (Tg rasH2) mice, oral administration of edaravone (0 (water control), 0 (vehicle control), 100, 150, or 350 mg/kg) resulted in no increase in tumors.

In a 2-year carcinogenicity study in rats, oral administration of edaravone (0, 50, 100, or 200 mg/kg in males; 0, 50, 100, or 250 mg/kg in females) resulted in no increase in tumors.

Carcinogenicity studies of edaravone using the intravenous route have not been conducted.

Mutagenesis

Edaravone was negative in *in vitro* (bacterial reverse mutation and Chinese hamster lung chromosomal aberration) and *in vivo* (mouse micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

Intravenous administration of edaravone (0, 3, 20, or 200 mg/kg) prior to and throughout mating in male and female rats and continuing in females to gestation day 7 had no effect on fertility; however, disruption of the estrus cycle and mating behavior was observed at the highest dose tested. No effects on reproductive function were observed at the lower doses, which are up to approximately 3 times the RHD for RADICAVA (60 mg) on a body surface area ($mg/m^2$) basis.

Fertility studies of edaravone using the oral route have not been conducted.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Oral administration of edaravone (0, 10, 30, 100, or 300 mg/kg/day) in dogs for 39 weeks resulted in neurotoxicity, characterized by white matter vacuolation in the spinal cord and vacuolation and nerve fiber atrophy in the sciatic nerve, at the two highest doses tested. The microscopic findings were accompanied by gait abnormalities, loss of patellar reflex, and inability to rise. Plasma edaravone exposures ($C_{max}$ and AUC) at the higher no-effect dose for neurotoxicity (30 mg/kg/day) were approximately 2 times those in humans at the recommended human dose of RADICAVA ORS (105 mg).

## 14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of RADICAVA ORS is based on a bioavailability study comparing RADICAVA and RADICAVA ORS *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The efficacy of RADICAVA for the treatment of ALS was established in a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study conducted in Japanese patients with ALS who were living independently and met

the following criteria at screening:

1. Functionality retained most activities of daily living (defined as scores of 2 points or better on each individual item of the ALS Functional Rating Scale – Revised [ALSFRS-R; described below])
2. Normal respiratory function (defined as percent-predicted forced vital capacity values of [%FVC] ≥ 80%)
3. Definite or Probable ALS based on El Escorial revised criteria
4. Disease duration of 2 years or less

The study enrolled 69 patients in the RADICAVA arm and 68 in the placebo arm. Baseline characteristics were similar between these groups, with over 90% of patients in each group being treated with riluzole.

RADICAVA was administered as an intravenous infusion of 60 mg given over a 60-minute period according to the following schedule:

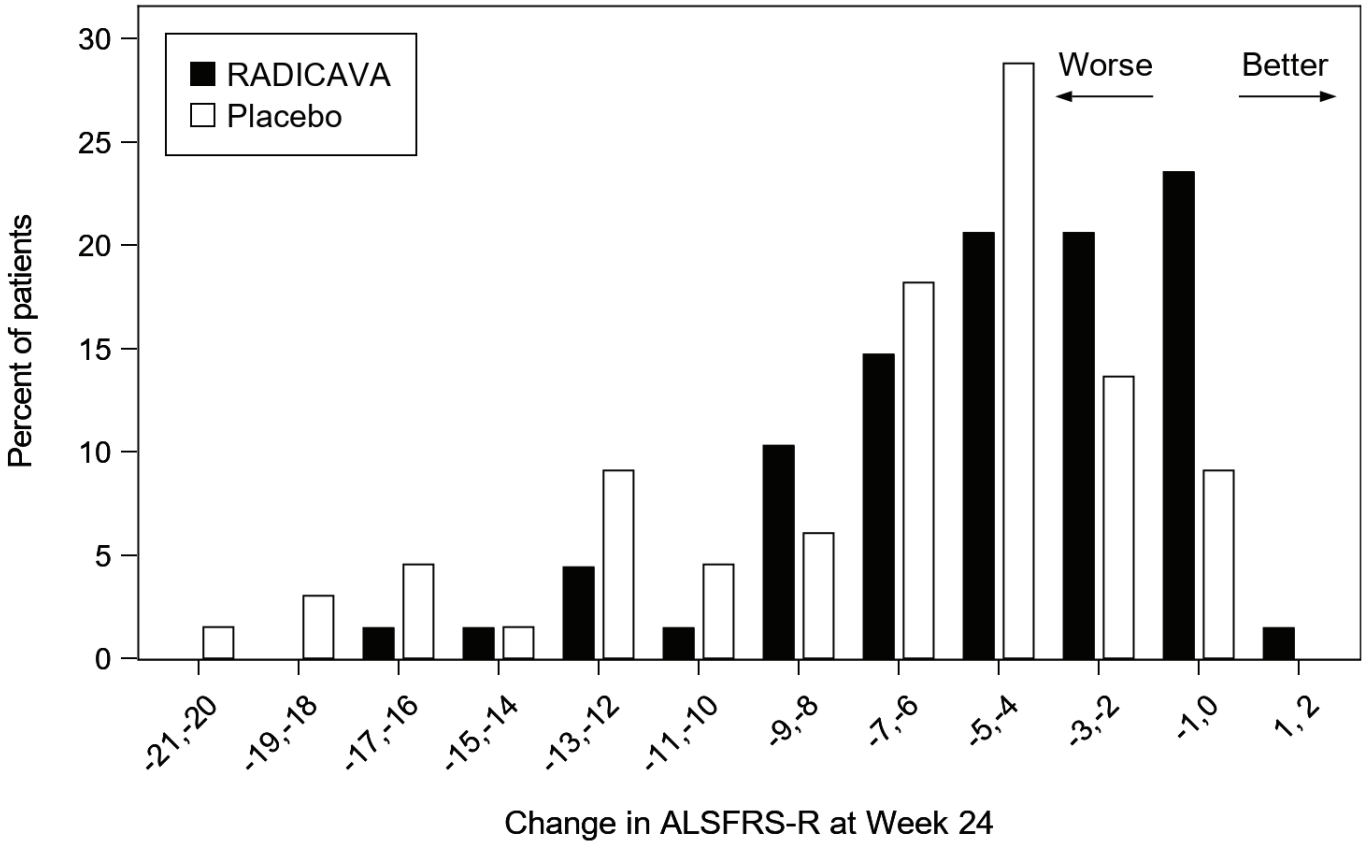
- An initial treatment cycle with daily dosing for 14 days, followed by a 14-day drug-free period (Cycle 1)
- Subsequent treatment cycles with daily dosing for 10 days out of 14-day periods, followed by 14-day drug-free periods (Cycles 2-6).

The primary efficacy endpoint was a comparison of the change between treatment arms in the ALSFRS-R total scores from baseline to Week 24. The ALSFRS-R scale consists of 12 questions that evaluate the fine motor, gross motor, bulbar, and respiratory function of patients with ALS (speech, salivation, swallowing, handwriting, cutting food, dressing/hygiene, turning in bed, walking, climbing stairs, dyspnea, orthopnea, and respiratory insufficiency). Each item is scored from 0-4, with higher scores representing greater functional ability. The decline in ALSFRS-R scores from baseline was significantly less in the RADICAVA-treated patients as compared to placebo (see Table 2). The distribution of change in ALSFRS-R scores from baseline to Week 24 by percent of patients is shown in Figure 1.

**Table 2: Analysis of Change from Baseline to Week 24 in ALSFRS-R Scores**

| Treatment | Change from Baseline LS Mean ± SE (95% CI) | Treatment Difference (RADICAVA – placebo [95% CI]) | *p*-value |
|---|---|---|---|
| RADICAVA 60mg | −5.01±0.64 | 2.49 (0.99, 3.98) | 0.0013 |
| Placebo | −7.50±0.66 | | |

**Figure 1: Distribution of Change from Baseline to Week 24 in ALSFRS-R Scores**




## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

RADICAVA

RADICAVA is supplied as a 30 mg/100 mL (0.3 mg/mL) clear, colorless, sterile solution for intravenousinfusion in single-dose polypropylene bags, each overwrapped with polyvinyl alcohol (PVA) secondary packaging containing an oxygen absorber and oxygen indicator, which should be pink to reflect appropriate oxygen levels *[see Dosage and Administration (2.2) and How Supplied/Storage and Handling (16.2)]*. These are supplied in cartons as listed below.

NDC 70510-2171-1 30 mg/100 mL (0.3 mg/mL) single-dose bag
NDC 70510-2171-2 2 bags per carton

RADICAVA ORS

RADICAVA ORS is supplied in a white to off-white suspension in multi-dose child resistant 60 mL amber glass bottle which is supplied as two configurations:

- RADICAVA ORS Starter Kit (14-day treatment cycle), including two (2) inner cartons, each containing one (1) bottle of 735 mg/35mL (105 mg/5 mL dose), two oral dosing syringes and one bottle adapter.
- RADICAVA ORS Kit (10-day treatment cycle), including one (1) bottle of 1050 mg/50 mL (105 mg/5 ml dose) with two oral dosing syringes and one bottle adapter.

These are supplied in cartons as listed below:

| Unit of sale | NDC number | Package configuration |
|---|---|---|
| RADICAVA ORS Starter Kit | NDC 70510-2321-1 | Carton of One (1) bottle of 35mL (105 mg/5 mL dose) |
| | NDC 70510-2321-2 | Carton of two (2) NDC 70510-2321-1 |
| RADICAVA ORS Kit | NDC 70510-2322-1 | Carton of One (1) bottle of 50 mL (105 mg/5 ml dose) |

### 16.2 Storage and Handling

RADICAVA

Store RADICAVA at up to 25°C (77°F). Excursions permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from light. Store in overwrapped package to protect from oxygen degradation until time of use. The oxygen indicator will turn blue or purple if the oxygen has exceeded acceptable levels. Once the overwrap package is opened, use within 24 hours.

RADICAVA ORS

*Pharmacy*

Store RADICAVA ORS refrigerated between 2ºC to 8 ºC (36°F to 46°F) and protect from light. Do not freeze. Store upright.

*Patient*

Store RADICAVA ORS upright at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Protect from light. Discard 15 days after opening bottle or if unopened 30 days from date of shipment indicated on the carton pharmacy label.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Hypersensitivity Reactions

Advise patients to seek immediate medical care if they experience signs or symptoms of a hypersensitivity reaction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Sulfite Allergic Reactions

Advise patients about potential for sulfite sensitivity. Inform patients that RADICAVA and RADICAVA ORS contain sodium bisulfite, which may cause allergic type reactions including anaphylactic symptoms and life-threatening or less severe asthmatic episodes, and to seek immediate medical care if they experience these signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Pregnancy and Breastfeeding

Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during RADICAVA or RADICAVA ORS therapy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise patients to notify their healthcare provider if they intend to breastfeed or are breastfeeding an infant *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

RADICAVA ORS Administration

Advise patients to take RADICAVA ORS in the morning on an empty stomach. Instruct patients to fast 8 hours before each dose if they consume a high-fat meal, 4 hours before each dose if they consume a low-fat meal, or 2 hours before each dose if they consume a caloric supplement *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Also instruct patients to not to consume food for 1 hour after each dose.

Advise caregivers, if administering RADICAVA ORS via feeding tube, to use a catheter-tip syringe and flush the feeding tube with approximately 1 ounce (30 mL) of water before and after use *(see Instructions for Use)*.

Marketed and distributed by:
Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc., a US subsidiary of Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
Jersey City, NJ 07310

RADICAVA and RADICAVA ORS are registered trademarks of Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
© 2022 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
Iss. 5/2022

### 1.6.2.2　米国添付文書　和訳概要

**処方情報の重要事項**
**これらの重要事項は，RADICAVA 又は RADICAVA ORS を安全かつ有効に使用するために必要な情報をすべて含むわけではない．**
**RADICAVA 及び RADICAVA ORS の全処方情報を参照のこと．**

**RADICAVA®（エダラボン）注，点滴静注用**
**RADICAVA ORS®（エダラボン）内用懸濁液**
**米国での初回承認：2017**

**----------最近の主な変更点----------**

| | |
|---|---|
| 効能・効果 (1) | 2022/5 |
| 用法・用量 (2.1，2.3，2.4) | 2022/5 |
| 禁忌 (4) | 2022/5 |
| 警告及び使用上の注意 (5.1，5.2) | 2022/5 |

**----------効能・効果----------**
RADICAVA 及び RADICAVA ORS は筋萎縮性側索硬化症（ALS）を適応とする．(1)

**----------用法・用量----------**
- RADICAVA：通常，60 mg を 60 分かけて点滴静注する．(2.1)
- RADICAVA ORS：通常，一晩絶食後の朝に 105 mg（5 mL）を経口又はチューブを用いて投与する．投与後 1 時間は水以外の飲食は避ける．(2.1, 2.3)
- RADICAVA 及び RADICAVA ORS：
  - 第 1 クールでは，14 日間投与した後，14 日間休薬する．(2.1)
  - 第 2 クール以降は，14 日間のうち 10 日間投与し，14 日間休薬する．(2.1)

**----------剤型及び含量----------**
- 注射液：30 mg/100 mL，単回投与用ポリプロピレン製バッグ (3)
- 内用懸濁液：105 mg/5 mL，多回投与用褐色ガラス瓶 (3)

**----------禁忌----------**
RADICAVA 及び／又は RADICAVA ORS に含有されるいずれかの添加物又はエダラボンに過敏症の既往歴がある患者 (4)

**----------警告及び使用上の注意----------**
- 過敏症反応：直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること．(5.1)
- 亜硫酸塩アレルギー反応：RADICAVA 及び RADICAVA ORS は亜硫酸水素ナトリウムを含有し，感受性の高い患者でアナフィラキシー症状や喘息発作などのアレルギー型反応を引き起こす場合がある．(5.2)

**----------副作用----------**
主な副作用（RADICAVA の投与を受けた患者の 10%以上に発現し，プラセボの投与を受けた患者より発現率が高い）は挫傷，歩行障害及び頭痛であった．(6.1)

**副作用の疑いは，Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc.（1-888-292-0058）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること．**

**----------特別な集団における使用----------**
- 妊婦：動物データに基づき，胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある．(8.1)

**患者に伝えるべき情報及び FDA に承認された患者用ラベリングについては，セクション 17 を参照のこと．**

**改訂：5/2022**

---

**全処方情報：目次***


**1 効能・効果**
**2 用法・用量**
2.1 投与に関する情報
2.2 RADICAVA 注の調製及び投与に関する情報
2.3 RADICAVA ORS 内用懸濁液の調製及び投与に関する情報
2.4 RADICAVA から RADICAVA ORS への切り替え
**3 剤型及び含量**
**4 禁忌**
**5 警告及び使用上の注意**
5.1 過敏症反応
5.2 亜硫酸塩アレルギー反応
**6 副作用**
6.1 臨床試験成績
6.2 市販後の使用経験
**8 特別な集団における使用**
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等
8.5 高齢者
**11 組成・性状**
**12 臨床薬理**
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
**13 非臨床毒性**
13.1 発がん性，変異原性，受胎能障害
13.2 動物における毒性及び／又は薬理
**14 臨床試験**
**16 包装・貯法及び取扱い上の注意**
16.1 包装
16.2 貯法及び取扱い
**17 患者に伝えるべき情報**


* 全処方情報より省略されているセクション及びサブセクションは記載していない．

全処方情報

## 1　効能・効果

RADICAVA 及び RADICAVA ORS は筋萎縮性側索硬化症（ALS）を適応とする．

## 2　用法・用量

### 2.1　投与に関する情報

RADICAVA 及び RADICAVA ORS の推奨用量は以下のとおりである．

- RADICAVA：60 mg を 60 分かけて点滴静注する．
- RADICAVA ORS：一晩絶食後の朝に 105 mg（5 mL）を経口又はチューブを用いて投与する［*用法・用量（2.3）参照*］．

以下のスケジュールに従い，RADICAVA 又は RADICAVA ORS を投与する．

- 第 1 クールでは，14 日間連日投与した後，14 日間休薬する．
- 第 2 クール以降は，14 日間のうち 10 日間投与する投与期間の後，14 日間休薬する．

### 2.2　RADICAVA 注の調製及び投与に関する情報

RADICAVA の投与経路は点滴静注のみである．

調製

開封前に酸素検知剤が青色又は紫色になっている場合は使用しないこと［*包装・貯法及び取扱い上の注意（16.1，16.2）参照*］．外袋を開封した場合，24 時間以内に使用すること［*貯法及び取扱い（16.2）参照*］．

注射液は，投与前に溶液や容器の確認が可能な場合，粒子状物質や変色がないか，目視で確認する．

投与

RADICAVA 注 30 mg の静注バッグ 2 つを連続して，1 回 60 mg を計 60 分かけて投与する［投与速度：約 1 mg／分（3.33 mL／分）］．

過敏症反応と一致する徴候又は症状が最初に観察された時点で，直ちに投与を中止する［*警告及び使用上の注意（5.1，5.2）参照*］．

他の薬剤を点滴バッグに注入したり，RADICAVA と混合してはならない．

### 2.3　RADICAVA ORS 内用懸濁液の調製及び投与に関する情報

調製及び投与の詳細については，使用説明書を参照すること．

調製

ボトル開封前に，ボトルを逆さまにし（倒立），30 秒以上，上下によく振とうする．



参照 ID：4982904

投与

RADICAVA ORS は経口又はチューブを用いて投与する*（チューブを用いた投与を参照）*．

RADICAVA ORS は，一晩絶食後，朝の空腹時に服用する．投与後 1 時間は水以外の飲食は避ける*［臨床薬理（12.3）参照］*．具体的な絶食条件については表 1 を参照のこと．

**表 1： 食事の種類ごとの RADICAVA ORS の投与**

| **摂取した食事／カロリー補助食品の種類** | **食事の種類ごとの RADICAVA ORS 投与前後の絶食時間** |
|---|---|
| 高脂肪食（800～1,000 カロリー，脂肪 50%） | 投与前 8 時間及び投与後 1 時間 |
| 低脂肪食（400～500 カロリー，脂肪 25%） | 投与前 4 時間及び投与後 1 時間 |
| カロリー補助食品（250 カロリー，たん白質飲料など） | 投与前 2 時間及び投与後 1 時間 |

付属の 5 mL 経口シリンジを用いて RADICAVA ORS を投与する．家庭用ティースプーンは適切な測定器具ではない．

ボトル開封後 15 日以内，又は外箱の薬剤ラベルに記載された発送日から 30 日以内のどちらか早い方に RADICAVA ORS を使用しなかった場合は廃棄すること．

*チューブを用いた投与*

- 経鼻胃（NG）チューブ又は経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）チューブ［シリコン，ポリ塩化ビニル（PVC），又はポリウレタン製］が使用できる．
- 投与前後に，カテーテルチップシリンジを使用して，1 オンス（30 mL）以上の水でチューブを洗い流す．

### 2.4 RADICAVA から RADICAVA ORS への切り替え

RADICAVA 点滴静注液 60 mg の投与を受けた患者は，同様の投与頻度で RADICAVA ORS 105 mg（5 mL）に切り替えてもよい．RADICAVA ORS に切り替える場合，RADICAVA ORS 投与の食事に関する推奨事項に従うこと*［用法・用量（2.3）参照］*．

## 3 剤型及び含量

RADICAVA は，単回投与用ポリプロピレン製バッグに充填された無色澄明の溶液 100 mL 中にエダラボン 30 mg を含有する点滴静注液として供給される．

RADICAVA ORS は，多回投与用褐色ガラス瓶に充填された白色から灰白色の 105 mg/5 mL 内用懸濁液として供給される．

## 4 禁忌



参照 ID：4982904

エダラボン又はRADICAVA及びRADICAVA ORSの添加物に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である．過敏症反応及びアナフィラキシー反応が発現している*［警告及び使用上の注意（5.1，5.2）参照］*．

## 5　警告及び使用上の注意

### 5.1　過敏症反応

RADICAVAの市販後自発報告で過敏症反応（発赤，膨疹，多形紅斑）及びアナフィラキシー（蕁麻疹，血圧低下，呼吸困難）が報告されている．

過敏症反応について患者を注意深く観察すること．過敏症反応が発現した場合は，RADICAVA及び／又はRADICAVA ORSの投与を中止し，標準治療に従って治療を行い，症状が消失するまで観察すること*［禁忌（4）参照］*．

### 5.2　亜硫酸塩アレルギー反応

RADICAVA及びRADICAVA ORSは亜硫酸水素ナトリウムを含有し，亜硫酸塩は感受性の高い患者でアナフィラキシー症状や生命を脅かす又はより軽度の喘息発作などのアレルギー型反応を引き起こす場合がある．一般集団における全体的な亜硫酸塩感受性保有率は不明である．喘息患者は，他に比べて亜硫酸塩感受性が高い．

## 6　副作用

以下の重篤な副作用は，添付文書の別の箇所に記載されている．

- 過敏症反応［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］
- 亜硫酸塩アレルギー反応*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*

### 6.1　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない．また，認められた発現率が実際の発現率と一致しない可能性もある．

無作為化プラセボ対照試験では，ALS患者184例にRADICAVA 60 mgを投与クールにて6ヵ月間投与した．試験対象集団は日本人患者であり，年齢中央値60歳（範囲：29～75歳），59%が男性であった．これらの患者の大部分（93%）は，スクリーニングの時点で自立して生活していた．

臨床試験で認められた主な副作用

無作為化プラセボ対照ALS試験において，RADICAVA群で2%以上の患者に発現し，かつプラセボ群と比較して2%以上発現率の高かった副作用を表1に示す．RADICAVA群の10%以上に発現した主な副作用は挫傷，歩行障害及び頭痛であった．



参照ID：4982904

**表 1：併合プラセボ対照試験[a]において，RADICAVA 群で 2%以上の患者に発現し，かつ発現率がプラセボ群より 2%以上高かった副作用**

| 副作用 | RADICAVA (N=184) % | プラセボ (N=184) % |
|---|---|---|
| 挫傷 | 15 | 9 |
| 歩行障害 | 13 | 9 |
| 頭痛 | 10 | 6 |
| 皮膚炎 | 8 | 5 |
| 湿疹 | 7 | 4 |
| 呼吸不全／呼吸障害，低酸素症 | 6 | 4 |
| 糖尿 | 4 | 2 |
| 白癬感染 | 4 | 2 |

[a] 併合プラセボ対照試験には，さらに患者 231 例を組み入れた 2 件の試験が含まれており，いずれの試験も同じ投与レジメンを使用した*［臨床試験（14）参照］*．

RADICAVA ORS のその他の副作用

ALS 患者（185 例）に RADICAVA ORS を 6 ヵ月間投与した非盲検試験では，7.6%の患者に疲労が認められた．

### 6.2 市販後の使用経験

RADICAVA の承認後の使用において，以下の副作用が認められている．これらの副作用は規模が明らかではない集団からの自発報告に基づいているため，発現頻度の推定及び薬剤曝露との因果関係の判定は必ずしも可能ではない．

*皮膚及び皮下組織障害：過敏症反応及びアナフィラキシー［警告及び使用上の注意（5.1，5.2）参照］．*

## 8 特別な集団における使用

### 8.1 妊婦

リスクの要約

妊婦への RADICAVA 又は RADICAVA ORS 投与に関連した発達上のリスクについては，十分なデータが得られていない．動物試験では，妊娠したラット及びウサギへ臨床で用いられる用量のエダラボン投与により，胚・胎児及び出生児の発育に対する悪影響（死亡率上昇，発育低下，性的発育遅延，行動変化）が認められた．これらの作用の大部分は，母体毒性が認められた用量でみられた*（動物データ参照）*．

米国の一般集団において，重大な先天性異常の背景リスクは，臨床的に認識された妊娠の 2～4%，流産の背景リスクは 15～20%に認められる．ALS 患者における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である．

*データ*

*動物データ*



参照 ID：4982904

ラットでは，器官形成期を通じてエダラボン（0，3，30 又は 300 mg/kg/日）を静脈内投与したところ，すべての用量で胎児重量の減少が認められた．自然分娩させた母動物では，検討した最高用量で出生児の体重が減少した．また，検討した最高用量で母体毒性が認められた．出生児の生殖機能に対する有害作用は認められなかった．胚・胎児発生毒性に対する無影響量は特定されなかった．低用量は，体表面積（mg/m$^2$）換算で RADICAVA のヒト推奨用量（RHD）である 60 mg 未満であった．

ウサギでは，器官形成期を通じてエダラボン（0，3，20 又は 100 mg/kg/日）を静脈内投与したところ，検討した最高用量で母体毒性に関連する胚・胎児死亡が認められた．胚・胎児発生毒性に対する最大無影響量の高用量は，体表面積（mg/m$^2$）換算で RADICAVA の RHD（60 mg）の約 6 倍であった．

エダラボン（0，3，20 又は 200 mg/kg/日）をラットに妊娠 17 日目から授乳期間を通して静脈内投与したときの出生児に対する影響を 2 つの試験で評価した．最初の試験では，高用量で出生児の死亡が認められ，中用量及び高用量で活動性の増加が認められた．2 つ目の試験では，検討した最高用量で死産，出生児の死亡及び身体的発達の遅延（膣開口）が増加した．いずれの試験でも，出生児の生殖機能に影響は認められなかった．母体毒性は，両試験の最低用量を除くすべての用量で認められた．発生毒性の無影響量（3 mg/kg/日）は，体表面積（mg/m$^2$）換算で RADICAVA の RHD（60 mg）未満であった．

エダラボンの経口投与による生殖発生毒性試験は実施していない．

### 8.2　授乳婦

リスクの要約

エダラボンのヒトでの母乳への移行，授乳された乳児に対する影響，及び乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない．授乳中のラットでは，エダラボン及びその代謝物が乳汁中に移行する．授乳による発育上及び健康上のベネフットについては，母親への RADICAVA 及び RADICAVA ORS 投与の臨床的必要性，及び乳児に対して RADICAVA 及び RADICAVA ORS 又は母親の原疾患からもたらされる可能性のあるあらゆる有害な影響と併せて検討する必要がある．

### 8.4　小児等

小児患者に対する RADICAVA 又は RADICAVA ORS の安全性及び有効性は確立されていない．

### 8.5　高齢者

プラセボ対照臨床試験 3 件で RADICAVA を投与した ALS 患者 184 例のうち，75 歳以上の 2 例を含む計 53 例が 65 歳以上であった．これらの患者と若年患者との間で安全性又は有効性に全体的な差は認められなかったが，一部の高齢者で感受性が高い可能性は否定できない．

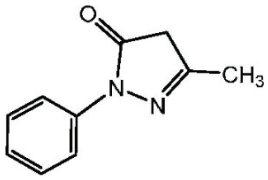
## 11　組成・性状

RADICAVA 及び RADICAVA ORS の有効成分は，置換 2-pyrazolin-5-one クラスに属するエダラボンである．エダラボンの化学名は[3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5- one]である．分子式は $C_{10}H_{10}N_2O$，分子量は 174.20 である．



参照 ID：4982904

化学構造式：



エダラボンは白色の結晶性の粉末であり，融点は 129.7°C である．酢酸，メタノール又はエタノールに溶けやすく，水又はジエチルエーテルに溶けにくい．

RADICAVA 注は無色澄明の無菌溶液である．

RADICAVA 注は，ポリプロピレン製バッグに充填された滅菌等張水溶液 100 mL 中にエダラボン 30 mg を含有する点滴静注液として供給される．このポリプロピレン製バッグは，ポリビニルアルコール（PVA）製の外袋に包まれている．外袋には，酸化を最小限に抑えるための脱酸素剤及び酸素検知剤が封入されている．各バッグは添加剤として L-システイン塩酸塩水和物（10 mg），亜硫酸水素ナトリウム（20 mg）を含有する．等張化のため塩化ナトリウムを添加し，pH 4 に調整するためリン酸及び水酸化ナトリウムが添加されている．

RADICAVA ORS は，懸濁液 5 mL 中にエダラボン 105 mg を含有する白色から灰白色の不透明かつ均質な内用懸濁液である．

RADICAVA ORS は添加剤として L-システイン塩酸塩水和物，ポリビニルアルコール，シメチコンエマルション，亜硫酸水素ナトリウム，ソルビトール，キサンタンガムを含有する．pH 4 に調整するためリン酸及び水酸化ナトリウムが添加されている．

## 12　臨床薬理

### 12.1　作用機序

RADICAVA 及び RADICAVA ORS が ALS 患者に治療効果を示す機序は不明である．

### 12.2　薬力学

心臓電気生理学

RADICAVA 及び RADICAVA ORS の推奨用量の 5 倍以上の曝露量においても，エダラボンは臨床的に意味のある QT 間隔の延長を示さない．



参照 ID：4982904

### 12.3　薬物動態

RADICAVA は点滴静注で投与する．エダラボンは点滴静注終了時に最高血漿中濃度（$C_{max}$）に達した．エダラボンの濃度-時間曲線下面積（AUC）及び $C_{max}$ は，用量比を上回る増加傾向を示した．反復投与によるエダラボンの血漿中への蓄積は認められなかった．

RADICAVA ORS 105 mg を絶食下で経口投与したとき，RADICAVA（60 mg を 60 分かけて静脈内投与）と AUC は同程度，$C_{max}$ は RADICAVA と同程度以上であった．RADICAVA ORS は，経管投与と経口投与で同様の薬物動態を示した．

健康被験者において RADICAVA ORS は 1 日 1 回投与にて蓄積を示さず，エダラボンの $C_{max}$ 及び AUC は 30 mg～300 mg の用量範囲（それぞれ推奨用量の約 0.3 倍及び 3 倍）で用量比を上回った．

吸収

絶食下での RADICAVA ORS 経口投与後の最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）の中央値は約 0.5 時間（範囲：0.25～0.75 時間）である．RADICAVA ORS（105 mg 内用懸濁液）と RADICAVA（60 mg 点滴静注液）を比較すると，経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは初回通過効果により約 57%である．

*食事の影響*

健康被験者を対象に，高脂肪食の 1 時間前若しくは 8 時間後（800～1000 カロリー，脂肪 50%），低脂肪食の 4 時間後（400～500 カロリー，脂肪 25%）又はカロリー補助食品の 2 時間後（250 カロリー，たん白質飲料など）に RADICAVA ORS を経口投与したとき，$C_{max}$ 及び AUC は有意に低下しなかった（$C_{max}$ 及び AUC の変化はそれぞれ 20%及び 10%未満）*［用法・用量（2.3）参照］*．

健康被験者に RADICAVA ORS を高脂肪食摂取後に経口投与したとき，絶食下投与と比較して $C_{max}$ が 82%低下し，AUC が 61%低下した．高脂肪食摂取 4 時間後に RADICAVA ORS を投与したとき，$C_{max}$ が 44%低下し，AUC が 24%低下した．低脂肪食摂取 2 時間後に RADICAVA ORS を投与したとき，$C_{max}$ が 45%低下し，AUC が 21%低下した．

分布

エダラボンは，ヒト血清たん白質と結合し（92%），結合は主にアルブミンであり，0.1～50 micromol/L の範囲で濃度依存性を示さなかった．エダラボンの静脈内投与後の平均分布容積は 63.1 L である．

消失

エダラボンの末端消失相の半減期は平均で約 4.5～9 時間である．代謝物の半減期は 3～6 時間である．静脈内投与後のエダラボンの全身クリアランスは 35.9 L/h と推定される．

*代謝*

エダラボンは，薬理活性のない硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝される．エダラボンのグルクロン酸抱合には，複数のウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）アイソフォーム（UGT1A1，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B7 及び UGT2B17）が関与する．ヒト血漿中では，エダラボンは主に硫酸抱合体として検出され，これは硫酸転移酵素により生成されると推定される．RADICAVA ORS は，初回通過代謝により，RADICAVA と比較して，硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の曝露量はそれぞれ 1.3 倍及び 1.7 倍高くなる．

*排泄*

日本人及び白人の健康被験者を対象とした試験において，エダラボンはグルクロン酸抱合体とし

て主に尿中に排泄された（48 時間までに投与量の 60%～80%）．尿中では投与量の約 6%～8%が硫酸抱合体として回収され，投与量の 1%未満が未変化体として回収された．*In vitro* 試験により，エダラボンの硫酸抱合体は加水分解されてエダラボン未変化体に戻り，その後に腎臓でグルクロン酸抱合体に変換されてから尿中に排泄されることが示唆される．

特別な集団における使用

*高齢者*

エダラボンの薬物動態に対する年齢の影響は認められていない*［特別な集団における使用（8.5）参照］*．

*腎機能障害患者*

エダラボン 30 mg（RADICAVA の推奨用量の半量）を 60 分かけて単回静脈内点滴投与したとき，エダラボン未変化体の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は，腎機能正常者に比べて，軽度腎機能障害者（eGFR 60～89 mL/min/1.73 $m^2$）ではそれぞれ 1.15 倍及び 1.20 倍であり，中等度腎機能障害者（eGFR 30～59 mL/min/1.73 $m^2$）ではそれぞれ 1.25 倍及び 1.29 倍であった．これらの曝露量の変化は臨床的に顕著ではないと考えられるため，軽度から中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は必要ない．エダラボンの薬物動態に対する重度の腎機能障害の影響については検討していない．

*肝機能障害患者*

エダラボン 30 mg（RADICAVA の推奨用量の半量）を 60 分かけて単回静脈内点滴投与したとき，エダラボン未変化体の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は，肝機能正常者に比べて，軽度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 5 又は 6）ではそれぞれ 1.20 倍及び 1.07 倍であり，中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 7～9）ではそれぞれ 1.24 倍及び 1.14 倍，重度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 10～14）ではそれぞれ 1.20 倍及び 1.19 倍であった．これらの曝露量の変化は臨床的に顕著ではないと考えられるため，肝機能障害患者に対する用量調節は必要ない．

*男性及び女性患者*

エダラボンの薬物動態に対する性別の影響は認められていない．

*人種又は民族集団*

日本人被験者と白人被験者の間でエダラボンの $C_{max}$ 及び AUC に有意な人種差は認められなかった．

薬物相互作用試験

エダラボンの薬物動態は，シトクロム P450（CYP）分子種，UGT，又は主要なトランスポーターの阻害剤によって顕著な影響を受けないと予想される．エダラボン 120 mg（ORS の推奨用量 105 mg より高用量）を，シルデナフィル（CYP3A4 の基質），ロスバスタチン（BCRP の基質）及びフロセミド（OAT3 の基質）と併用経口投与したとき，これらの薬剤の $C_{max}$ 及び AUC に変化はみられなかった．

*In vitro* 試験から，推奨用量のエダラボン及びその代謝物は，ヒトの CYP 酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4），抱合酵素（UGT1A1 及び UGT2B7）及びその他のトランスポーター（P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）を，大きく阻害しないと考えられる．エダラボン及びその代謝物は，エダラボンの推奨用量では CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導しないと考えられる．



参照 ID：4982904

*In vitro* データから，エダラボンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された．

## 13　非臨床毒性

### 13.1　発がん性，変異原性，受胎能障害

発がん性

トランスジェニック（Tg rasH 2）マウスの雌雄を用いた 26 週間がん原性試験において，エダラボン［0（水対照），0（溶媒対照），100，150 又は 350 mg/kg］の経口投与による腫瘍の増加は認められなかった．

ラット 2 年間がん原性試験において，エダラボン（雄：0，50，100，200 mg/kg，雌：0，50，100，250 mg/kg）の経口投与による腫瘍の増加は認められなかった．

エダラボンの静脈内投与によるがん原性試験は実施していない．

変異原性

エダラボンは，*in vitro* 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験，チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（マウス小核試験）で変異原性が陰性であった．

受胎能障害

エダラボンを雌雄ラットの交配前及び交配期間中並びに雌ラットの妊娠 7 日目まで静脈内投与（0，3，20 又は 200 mg/kg）したとき，受胎能に対する影響は認められなかった．しかし，検討した最高用量では，性周期及び交尾行動の異常が認められた．中低用量では生殖機能に影響は認められなかった．無影響量（3 mg/kg/日）は，体表面積（mg/m$^2$）換算で RADICAVA の RHD（60 mg）の約 3 倍であった．

エダラボンの経口投与による受胎能試験は実施していない．

### 13.2　動物における毒性及び／又は薬理

エダラボンをイヌに 39 週間経口投与（0，10，30，100 又は 300 mg/kg/日）したとき，検討した 2 つの最高用量において，脊髄白質の空胞化，坐骨神経の空胞化及び神経線維萎縮を特徴とする神経毒性が認められた．これらの病理組織学的所見は，歩行異常，膝蓋腱反射の消失及び起立不能を伴っていた．神経毒性の最高無影響量（30 mg/kg/日）におけるエダラボンの血漿中曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は，RADICAVA ORS のヒト推奨用量（105 mg）でのヒト曝露量の約 2 倍であった．

## 14　臨床試験

RADICAVA ORS の有効性は，RADICAVA と RADICAVA ORS を比較したバイオアベイラビリティ試験に基づいている*［臨床薬理（12.3）参照］*．

ALS 治療に対する RADICAVA の有効性は，自立して生活し，スクリーニング時に以下の基準を満たした日本人 ALS 患者を対象とした 6 ヵ月間の無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験で確立された．

1. ほとんどの日常生活動作を維持している［改訂版 ALS 機能評価スケール（ALSFRS-R，以下に記載）各項目のスコアが 2 点以上と定義］
2. 正常な呼吸機能［%予測努力性肺活量（%FVC）が 80%以上と定義］
3. El Escorial 改訂基準による ALS 確実（definite ALS）又は ALS 可能性高し（probable ALS）
4. 罹病期間 2 年以下



参照 ID：4982904

本試験は，RADICAVA 群に 69 例，プラセボ群に 68 例を組み入れた．ベースライン特性はこれらの群間で類似しており，各群の 90%を超える患者がリルゾールの投与を受けていた．

以下のスケジュールで RADICAVA 60 mg を 60 分かけて点滴静注した．

- 第 1 クールでは，14 日間連日投与した後，14 日間休薬する（第 1 クール）．
- 第 2 クール以降は，14 日間のうち 10 日間投与する投与期間の後，14 日間休薬する（第 2～6 クール）．

主要有効性評価項目は，ベースラインから 24 週目までの ALSFRS-R 総スコアの変化量の投与群間比較とした．ALSFRS-R スケールは，ALS 患者の微細運動，粗大運動，球症状及び呼吸機能を評価する 12 の質問（発話，流涎，嚥下，書字，食器の使用，着衣／衛生，寝返り，歩行，階段上り，呼吸困難，起坐呼吸及び呼吸不全）からなる．各項目のスコアは 0～4 であり，スコアが高いほど機能的能力が高いことを示す．ベースラインからの ALSFRS-R スコアの低下は，RADICAVA 群がプラセボ群に比べ有意に少なかった（表 2 参照）．ベースラインから 24 週目までの ALSFRS-R スコアの変化の患者割合の分布を図 1 に示す．

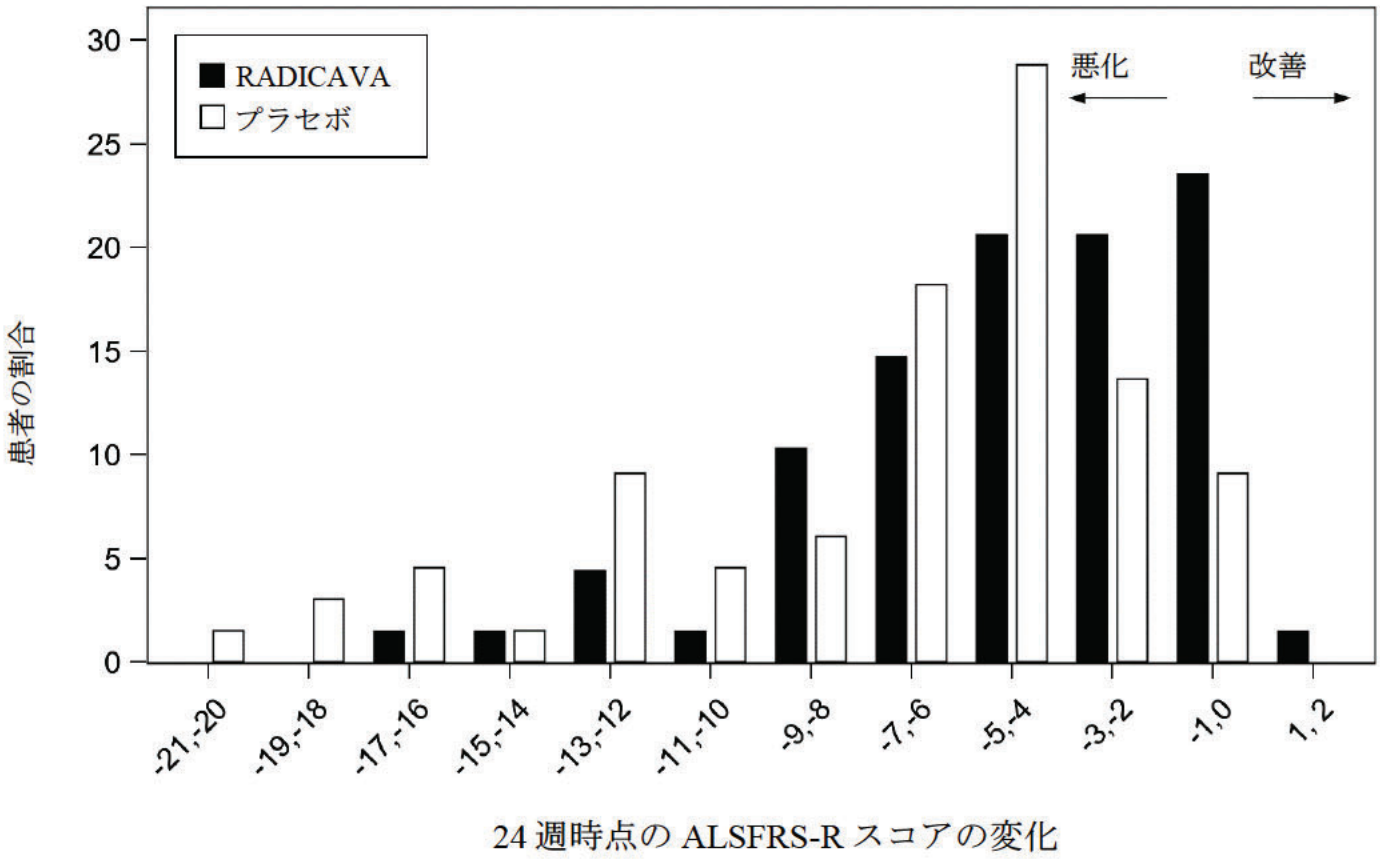
**表 2：　ALSFRS-R スコアのベースラインから 24 週目までの変化量の解析**

| **投与** | **ベースラインからの変化量の LS Mean ± SE（95% CI）** | **投与群間差［RADICAVA – プラセボ（95% CI）］** | ***p* 値** |
|---|---|---|---|
| RADICAVA 60 mg | −5.01±0.64 | 2.49 (0.99, 3.98) | 0.0013 |
| プラセボ | −7.50±0.66 | | |



参照 ID：4982904

**図 1：ALSFRS-R スコアのベースラインから 24 週目までの変化の分布**




## 16　包装・貯法及び取扱い上の注意

### 16.1　包装

RADICAVA

RADICAVA は，単回投与用ポリプロピレン製バッグに充填された無色透明の点滴静注用無菌溶液 30 mg/100 mL（0.3 mg/mL）として供給される．各バッグは，脱酸素剤及び酸素検知剤が封入されたポリビニルアルコール（PVA）製の外袋に包まれており，適切な酸素濃度を示すピンクでなければならない*［用法・用量（2.2）及び包装・貯法及び取扱い上の注意（16.2）参照］*．これらは以下のようなカートンで供給される．

NDC 70510-2171-1　30 mg/100 mL（0.3 mg/mL）単回投与用バッグ
NDC 70510-2171-2　1 カートンあたり 2 バッグ

RADICAVA ORS

RADICAVA ORS は 60 mL の多回投与用チャイルドレジスタンス機能付き褐色ガラス瓶に充填された白色～灰白色の懸濁液で，2 種類の形態で供給される．

- RADICAVA ORS スターターキット（14 日間の投与クール）：2 カートンからなり，それぞれ 735 mg/35 mL（105 mg/5 mL の用量）のボトル 1 本，経口投与用シリンジ 2 本，ボトルアダプター1 本を含む．
- RADICAVA ORS キット（10 日間の治療クール）：1050 mg/50 mL（105 mg/5 mL の用量）のボトル 1 本，経口投与用シリンジ 2 本，ボトルアダプター1 本を含む．

これらは以下のようなカートンで供給される.

| 販売単位 | NDC 番号 | 包装形態 |
|---|---|---|
| RADICAVA ORS スターターキット | NDC 70510-2321-1 | 35 mL（105 mg/5 mL の用量）ボトル 1 本を含むカートン |
| | NDC 70510-2321-2 | NDC 70510-2321-1 が 2 本入ったカートン |
| RADICAVA ORS キット | NDC 70510-2322-1 | 50 mL（105 mg/5 mL 用量）ボトル 1 本を含むカートン |

## 16.2 貯法及び取扱い

RADICAVA

RADICAVA は 25°C（77°F）までで保存する．15～30°C（59～86°F）の範囲での逸脱は許容される［USP Controlled Room Temperature を参照］．遮光すること．使用時まで，酸化から保護するために包装した外袋のまま保管すること．酸素が許容レベルを超えた場合，酸素検知剤が青色又は紫色になる．外袋を開封した場合，24 時間以内に使用すること.

RADICAVA ORS

*薬局*

RADICAVA ORS は 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存し，遮光すること．凍結させないこと．直立した状態で保管すること.

*患者*

RADICAVA ORS は直立させた状態で，20～25°C（68～77°F）の室温で保存すること．遮光すること．ボトルを開封してから 15 日後，又は未開封の場合は外箱の薬剤ラベルに記載された発送日から 30 日後に廃棄すること.

## 17 患者に伝えるべき情報

FDA に承認された患者用ラベリング（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう患者に指導すること.

過敏症反応

過敏症反応の徴候又は症状を呈した場合は，直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*.

亜硫酸塩アレルギー反応

亜硫酸塩感受性の可能性について患者に指導すること．RADICAVA 及び RADICAVA ORS は亜硫酸水素ナトリウムを含有し，アナフィラキシー症状や生命を脅かす又はより軽度の喘息発作などのアレルギー型反応を引き起こす場合があり，このような症状を呈した場合には，直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*.

妊娠及び授乳

RADICAVA 又は RADICAVA ORS の投与期間に妊娠した場合又は妊娠を希望する場合は，担当医に知らせるよう指導すること*［特別な集団における使用（8.1）参照］*.

乳児への授乳の予定がある場合又は授乳している場合は，担当医に知らせるよう指導すること*［特別な集団における使用（8.2）参照］*.

RADICAVA ORS の投与

RADICAVA ORS は朝の空腹時に服用するよう指導すること．高脂肪食を摂取する場合は各投与前 8 時間，低脂肪食を摂取する場合は各投与前 4 時間，カロリー補助食品を摂取する場合は各投与前 2 時間に絶食するよう患者に指示すること［*用法・用量（2.3）及び臨床薬理（12.3）参照*］．また，各投与後 1 時間は食事を摂取しないよう患者に指導すること．

チューブから RADICAVA ORS を投与する場合，介護者には，使用の前後に，カテーテルチップシリンジを使用し，チューブを約 1 オンス（30 mL）の水で洗い流すよう指示すること（*使用説明書を参照*）．

製造販売元：
Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc.（田辺三菱製薬株式会社の米国子会社），Jersey City，NJ 07310

RADICAVA 及び RADICAVA ORS は田辺三菱製薬株式会社の登録商標である
© 2022 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
Iss.5/2022

# ラジカット内用懸濁液 2.1%

# 製造販売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

## 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主な薬剤を以下に記載した．

| 販売名 | ラジカット内用懸濁液 2.1% | ラジカット点滴静注バッグ 30 mg | ラジカット注 30 mg | リルテック錠 50 |
|---|---|---|---|---|
| 一般名 | エダラボン | エダラボン | エダラボン | リルゾール |
| 会社名 | 田辺三菱製薬株式会社 | 田辺三菱製薬株式会社 | 田辺三菱製薬株式会社 | サノフィ株式会社 |
| 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 | 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<br>2．筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制 | 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<br>2．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<br>筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢進展の抑制 |
| 添付文書改訂日 | 2022 年 3 月（作成） | 2022 年 3 月改訂（第 1 版） | 2022年 3 月改訂（第 1 版） | 2012 年 10 月改訂（第 13 版） |
| 備考 | — | — | — | — |

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87119 |

**貯法**：室温保存
**有効期間**：3年
**規制区分**
処方箋医薬品注）

フリーラジカルスカベンジャー
日本薬局方　エダラボン注射液

# ラジカット®点滴静注バッグ30mg

RADICUT® BAG for I.V. Infusion

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

| 承認番号 | 22200AMX00224 |
|---|---|
| 販売開始 | 2010年 5 月 |

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**
**2.1** 重篤な腎機能障害のある患者［9.2.1 参照］、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合［8.3.2、8.3.3 参照］
**2.2** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| | |
|---|---|
| 有効成分<br>（1袋（100mL）中） | 日局　エダラボン　30mg |
| 添加剤<br>（1袋（100mL）中） | 亜硫酸水素ナトリウム　20mg<br>L-システイン塩酸塩水和物　10mg |

### 3.2 製剤の性状

| | |
|---|---|
| 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） |

## 4. 効能又は効果

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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

**〈筋萎縮性側索硬化症（ALS）〉**
**5.1** 臨床試験に組み入れられた患者のALS重症度分類、呼吸機能等の背景及び試験ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3-17.1.5 参照］
**5.2** ALS重症度分類4度以上の患者及び努力性肺活量が理論正常値の70%未満に低下している患者における本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に本剤を投与することについては、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。

## 6. 用法及び用量

**〈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。

## 8. 重要な基本的注意

**〈効能共通〉**
**8.1** 本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及び適応疾患の治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと。
**8.2** 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うこと。
**8.3** 急性腎障害又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。これらの症例では、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。
**8.3.1** 検査値の急激な悪化は、投与開始初期に発現することが多いので、投与前又は投与開始後速やかにBUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、CK、赤血球、血小板等の腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を実施すること。本剤投与中も、腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を頻回に実施し、投与後も継続して十分な観察を行うこと。［9.1.1-9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.3、11.1.1-11.1.4、11.1.6 参照］
**8.3.2** 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者では、病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認める可能性があるため、一時点の血清クレアチニン値を基準値と比較するのではなく、血清クレアチニン値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。また、BUN値は体内水分量等により変動するため、一時点のBUN値を基準値と比較するのではなく、BUN値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。［2.1 参照］
**8.3.3** 筋萎縮のある患者では、投与開始前及び投与中定期的に、血清クレアチニン値・BUN値の測定に加えて、血清シスタチンCによる推定糸球体ろ過量の算出や、蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等、筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること。［2.1 参照］
**8.3.4** 投与中に感染症等の合併症を発症し、抗生物質を併用した場合には、投与継続の可否を慎重に検討し、投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること。また、投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと。［9.1.2、10.2 参照］
**〈脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善〉**
**8.4** 症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。

## 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。BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。［8.3.1、11.1.1 参照］

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

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

**9.1.4 高度な意識障害（Japan Coma Scale 100以上：刺激しても覚醒しない）のある患者**
投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。致命的な経過をたどる例が多く報告されている。［11.1.1 参照］

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者**

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

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

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

**9.3 肝機能障害患者**

肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.3.1 参照]

**9.5 妊婦**

投与しないことが望ましい。

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において本剤の乳汁移行が認められている。

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

**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**（0.26%）、**ネフローゼ症候群**（0.02%）

腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[8.3.1、9.1.1-9.1.4、9.2.2 参照]

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

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、ALP、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**（0.08%）、**顆粒球減少**（頻度不明）

[8.3.1 参照]

**11.1.4 播種性血管内凝固症候群（DIC）**（0.08%）

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

**11.1.5 急性肺障害**（頻度不明）

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

**11.1.6 横紋筋融解症**（頻度不明）

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

**11.1.7 ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）

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

**11.2 その他の副作用**

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 過敏症 | | 発疹、腫脹、紅斑（多形滲出性紅斑等） | 発赤、膨疹、そう痒感 |
| 血液 | | 赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少 | |
| 注射部位 | | 注射部発疹、注射部発赤腫脹 | |
| 肝臓 | ALT上昇 | 総ビリルビン値上昇、AST上昇、LDH上昇、ALP上昇、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 | | 嘔気 | 嘔吐 |
| その他 | | 発熱、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK上昇、CK低下、血清カリウム低下、尿中ブドウ糖陽性、熱感、血圧上昇、血清カルシウム低下 | 血清カリウム上昇、頭痛 |

注）発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤調製時の注意**

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

**14.1.2** カンレノ酸カリウムと混合しないこと。白濁することがある。

**14.2 薬剤投与時の注意**

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

**15. その他の注意**

**15.1 臨床使用に基づく情報**

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

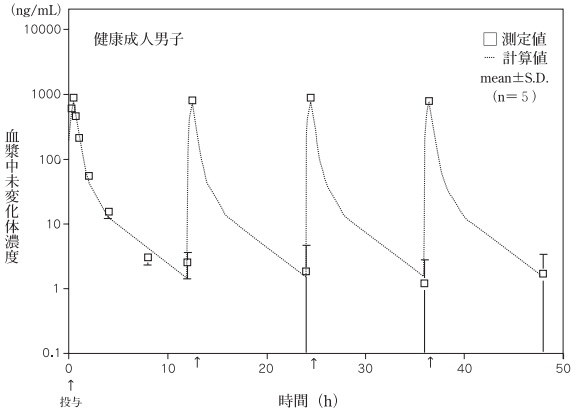
**15.2 非臨床試験に基づく情報**

24時間持続静注によるイヌ28日間投与毒性試験において、60mg/kg/日以上の用量で、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。

**16. 薬物動態**

**16.1 血中濃度**

健康成人男子5例に本剤を体重1kg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。蓄積性は認められなかった[1)]。



| 薬物動態パラメータ | 健康成人男子<br>（5例） |
|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 888±171 |
| $t_{1/2\alpha}$（h） | 0.27±0.11 |
| $t_{1/2\beta}$（h） | 2.27±0.80 |

（mean±S.D.）

### 16.3 分布

#### 16.3.1 蛋白結合率

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[2]（in vitro）。

### 16.4 代謝

健康成人男子及び健康高齢者における本剤の主要代謝部位は肝臓と推定され、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[1]。

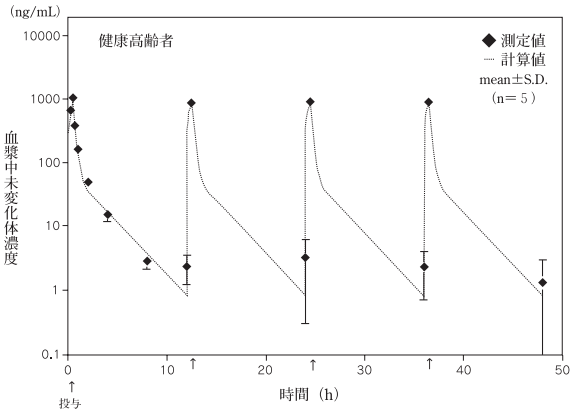
### 16.5 排泄

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[1]。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 高齢者

65歳以上の健康高齢者5例に本剤を体重1kg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。血漿中未変化体濃度は健康成人男子とほぼ同様に消失し、蓄積性は認められなかった[1]。




| 薬物動態パラメータ | 健康高齢者<br>（5例） |
|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 1041±106 |
| $t_{1/2\alpha}$（h） | 0.17±0.03 |
| $t_{1/2\beta}$（h） | 1.84±0.17 |

（mean±S.D.）

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

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳梗塞急性期〉

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者※1を対象に本剤30mg又はプラセボを1日2回14日間投与した、プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において、本剤群は神経症候、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、順位和検定で本剤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

| | 本剤群 | 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、本剤群とプラセボ群の間に順位和検定で有意な差が認められ、「全く症状なし」の率において本剤群がプラセボ群を上回った（本剤群：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」の率は本剤群：34.1%（14例/41例）、プラセボ群：2.9%（1例/35例）であった。

副作用発現頻度は本剤群で7.2%（9/125例）及びプラセボ群で11.2%（14/125例）であった。本剤群の主な副作用は、発疹1.6%（2/125例）、肝機能障害3.2%（4/125例）であった[5]。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。

#### 17.1.2 国内臨床試験

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[3]～[7]。

※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、承認された用法及び用量においては「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の承認された用法及び用量の抜粋：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。

〈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。

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：検証的試験2回目）

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。

副作用発現頻度は本剤群で2.9%（2/69例）及びプラセボ群で7.4%（5/68例）であった。本剤群の副作用の内訳は、腹部不快感、湿疹及び肝機能検査異常いずれも1.4%（1/69例）であった[8]。［5.1 参照］

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[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週後又は中止時（LOCF）
d）調整済平均値±標準誤差
e）投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、El Escorial改訂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

**17.1.4 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：検証的試験1回目）**

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。

副作用発現頻度は本剤群で13.7%（14/102例）及びプラセボ群で19.2%（20/104例）であった。本剤群の主な副作用は尿中ブドウ糖陽性2.0%（2/102例）であった[9]。［5.1 参照］

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[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週後又は中止時（LOCF）
d）調整済平均値±標準誤差
e）投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、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

**17.1.5 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）**

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。

副作用発現頻度は本剤群で23.1%（3/13例）及びプラセボ群で8.3%（1/12例）であった。本剤群の副作用の内訳は、筋力低下、冷感及び発疹いずれも7.7%（1/13例）であった[10]。［5.1 参照］

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) e)] | 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 | 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週後又は中止時（LOCF）
d）調整済平均値±標準誤差
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）。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。

### 18.2 脳梗塞急性期に対する作用

**18.2.1 脳神経保護作用**

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、$^{1}$H-MRS（magnetic resonance spectroscopy）により測定したところ、梗塞巣中心部のNAAは、第28病日においてコントロール群に比し有意に保持されていた[6]。

**18.2.2 梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用**

脳梗塞急性期患者8例に本剤を投与し、$^{133}$Xe-SPECT（シングルフォトン断層法）により局所脳血流量を測定したところ、機能予後（modified Rankin Scale）の良好例5例では、梗塞周辺領域の局所脳血流量低下に対して抑制作用が認められた[7]。

### 18.3 脳虚血モデルに対する脳保護作用

**18.3.1 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[11)、13) ～16)]。

**18.3.2 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[12)]。

### 18.4 フリーラジカル消去作用

**18.4.1 フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用**

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ル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[17)、18)]（in vitro）。

**18.4.2 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[11)、12)]。

**18.4.3 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**

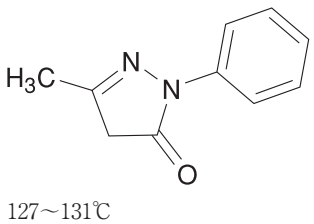
1μMから15-HPETE（hydroperoxyeicosatetraenoic acid）による培養血管内皮細胞傷害を抑制した[19)]（in vitro）。

### 18.5 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態に関連した試験

家族性ALSの原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）を導入したトランスジェニックラットに対し、エダラボン3mg/kg/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[20)]。

## 19. 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-3*H*-pyrazol-3-one
**分子式**：$C_{10}H_{10}N_2O$
**分子量**：174.20
**性　状**：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。
**構造式**：




**融　点**：127～131℃

**20. 取扱い上の注意**

**20.1** 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているので、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。

**20.2** 外包装内に挿入している酸素検知剤の色が、ピンク以外になっている場合は使用しないこと。

**20.3** 外箱開封後は遮光して保存すること。

**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**

100mL×10袋（脱酸素剤入り）

**23. 主要文献**


1）横田愼一, 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（3）：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）（2015年6月26日承認、CTD2.7.6.1）
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）（2015年6月26日承認、CTD2.7.6.4）
11）Mizuno A, et al.：Gen Pharmacol. 1998；30（4）：575-578
12）Yamamoto T, et al.：Brain Res. 1997；762（1-2）：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）（2015年6月26日承認、CTD2.6.2.2.3）


**24. 文献請求先及び問い合わせ先**


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


**26. 製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**


田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87119 |

**貯法**：室温保存
**有効期間**：3年
**規制区分**
処方箋医薬品注）

フリーラジカルスカベンジャー
日本薬局方　エダラボン注射液

# ラジカット®注30mg
# RADICUT® injection

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

| 承認番号 | 21300AMZ00377 |
|---|---|
| 販売開始 | 2001年 6 月 |

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**
**2.1** 重篤な腎機能障害のある患者［9.2.1 参照］、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に使用する場合［8.3.2、8.3.3 参照］
**2.2** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状
### 3.1 組成

| | |
|---|---|
| 有効成分<br>（1管（20mL）中） | 日局　エダラボン　30mg |
| 添加剤<br>（1管（20mL）中） | 亜硫酸水素ナトリウム　20mg<br>L-システイン塩酸塩水和物　10mg |

### 3.2 製剤の性状

| | |
|---|---|
| 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） |

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

## 5. 効能又は効果に関連する注意
**〈筋萎縮性側索硬化症（ALS）〉**
**5.1** 臨床試験に組み入れられた患者のALS重症度分類、呼吸機能等の背景及び試験ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3-17.1.5 参照］
**5.2** ALS重症度分類4度以上の患者及び努力性肺活量が理論正常値の70%未満に低下している患者における本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に本剤を投与することについては、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。

## 6. 用法及び用量
**〈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。

## 8. 重要な基本的注意
**〈効能共通〉**
**8.1** 本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及び適応疾患の治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと。
**8.2** 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うこと。
**8.3** 急性腎障害又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。これらの症例では、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。
**8.3.1** 検査値の急激な悪化は、投与開始初期に発現することが多いので、投与前又は投与開始後速やかにBUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、CK、赤血球、血小板等の腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を実施すること。本剤投与中も、腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を頻回に実施し、投与後も継続して十分な観察を行うこと。［9.1.1-9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.3、11.1.1-11.1.4、11.1.6 参照］
**8.3.2** 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者では、病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認める可能性があるため、一時点の血清クレアチニン値を基準値と比較するのではなく、血清クレアチニン値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。また、BUN値は体内水分量等により変動するため、一時点のBUN値を基準値と比較するのではなく、BUN値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。［2.1 参照］
**8.3.3** 筋萎縮のある患者では、投与開始前及び投与中定期的に、血清クレアチニン値・BUN値の測定に加えて、血清シスタチンCによる推定糸球体ろ過量の算出や、蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等、筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること。［2.1 参照］
**8.3.4** 投与中に感染症等の合併症を発症し、抗生物質を併用した場合には、投与継続の可否を慎重に検討し、投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること。また、投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと。［9.1.2、10.2 参照］
**〈脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善〉**
**8.4** 症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。

## 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。BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。［8.3.1、11.1.1 参照］
**9.1.2 感染症のある患者**
投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。致命的な経過をたどる例が多く報告されている。全身状態の悪化により急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。［8.3.1、8.3.4、11.1.1 参照］
**9.1.3 心疾患のある患者**
心疾患が悪化するおそれがある。また、腎機能障害があらわれるおそれがある。［8.3.1、11.1.1 参照］

**9.1.4 高度な意識障害（Japan Coma Scale 100以上：刺激しても覚醒しない）のある患者**

投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。致命的な経過をたどる例が多く報告されている。［11.1.1 参照］

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者**

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

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

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

**9.3 肝機能障害患者**

肝機能障害が悪化するおそれがある。［8.3.1 参照］

**9.5 妊婦**

投与しないことが望ましい。

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において本剤の乳汁移行が認められている。

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

**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**（0.26%）、**ネフローゼ症候群**（0.02%）

腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。［8.3.1、9.1.1-9.1.4、9.2.2 参照］

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

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、ALP、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**（0.08%）、**顆粒球減少**（頻度不明）

［8.3.1 参照］

**11.1.4 播種性血管内凝固症候群（DIC）**（0.08%）

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

**11.1.5 急性肺障害**（頻度不明）

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

**11.1.6 横紋筋融解症**（頻度不明）

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

**11.1.7 ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）

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

**11.2 その他の副作用**

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 過敏症 | | 発疹、腫脹、紅斑（多形滲出性紅斑等） | 発赤、膨疹、そう痒感 |
| 血液 | | 赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少 | |
| 注射部位 | | 注射部発疹、注射部発赤腫脹 | |
| 肝臓 | ALT上昇 | 総ビリルビン値上昇、AST上昇、LDH上昇、ALP上昇、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 | | 嘔気 | 嘔吐 |
| その他 | | 発熱、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK上昇、CK低下、血清カリウム低下、尿中ブドウ糖陽性、熱感、血圧上昇、血清カルシウム低下 | 血清カリウム上昇、頭痛 |

注）発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤調製時の注意**

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

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

**14.1.3** カンレノ酸カリウムと混合しないこと。白濁することがある。

**14.2 薬剤投与時の注意**

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

**15. その他の注意**

**15.1 臨床使用に基づく情報**

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

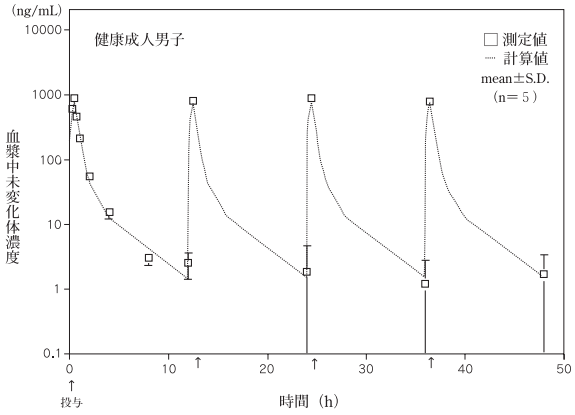
**15.2 非臨床試験に基づく情報**

24時間持続静注によるイヌ28日間投与毒性試験において、60mg/kg/日以上の用量で、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。

**16. 薬物動態**

**16.1 血中濃度**

健康成人男子5例に本剤を体重1kg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。蓄積性は認められなかった[1)]。




| 薬物動態パラメータ | 健康成人男子<br>（5例） |
|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 888±171 |
| $t_{1/2\alpha}$（h） | 0.27±0.11 |
| $t_{1/2\beta}$（h） | 2.27±0.80 |

（mean±S.D.）

### 16.3 分布

#### 16.3.1 蛋白結合率

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[2]（in vitro）。

### 16.4 代謝

健康成人男子及び健康高齢者における本剤の主要代謝部位は肝臓と推定され、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[1]。

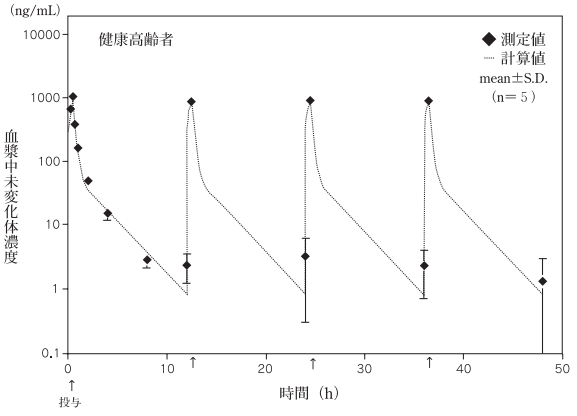
### 16.5 排泄

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[1]。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 高齢者

65歳以上の健康高齢者5例に本剤を体重1kg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。血漿中未変化体濃度は健康成人男子とほぼ同様に消失し、蓄積性は認められなかった[1]。




| 薬物動態パラメータ | 健康高齢者<br>（5例） |
|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 1041±106 |
| $t_{1/2\alpha}$（h） | 0.17±0.03 |
| $t_{1/2\beta}$（h） | 1.84±0.17 |

（mean±S.D.）

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

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳梗塞急性期〉

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者※1を対象に本剤30mg又はプラセボを1日2回14日間投与した、プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において、本剤群は神経症候、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、順位和検定で本剤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

| | 本剤群 | 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、本剤群とプラセボ群の間に順位和検定で有意な差が認められ、「全く症状なし」の率において本剤群がプラセボ群を上回った（本剤群：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」の率は本剤群：34.1%（14例/41例）、プラセボ群：2.9%（1例/35例）であった。

副作用発現頻度は本剤群で7.2%（9/125例）及びプラセボ群で11.2%（14/125例）であった。本剤群の主な副作用は、発疹1.6%（2/125例）、肝機能障害3.2%（4/125例）であった[5]。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。

#### 17.1.2 国内臨床試験

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[3)～7)]。

※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、承認された用法及び用量においては「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及び用量の抜粋：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。

〈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。

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：検証的試験2回目）

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。

副作用発現頻度は本剤群で2.9%（2/69例）及びプラセボ群で7.4%（5/68例）であった。本剤群の副作用の内訳は、腹部不快感、湿疹及び肝機能検査異常いずれも1.4%（1/69例）であった[8]。［5.1 参照］

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[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週後又は中止時（LOCF）
d）調整済平均値±標準誤差
e）投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、El Escorial改訂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

**17.1.4 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：検証的試験1回目）**

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。

副作用発現頻度は本剤群で13.7%（14/102例）及びプラセボ群で19.2%（20/104例）であった。本剤群の主な副作用は尿中ブドウ糖陽性2.0%（2/102例）であった[9)]。［5.1 参照］

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[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週後又は中止時（LOCF）
d）調整済平均値±標準誤差
e）投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、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

**17.1.5 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）**

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。

副作用発現頻度は本剤群で23.1%（3/13例）及びプラセボ群で8.3%（1/12例）であった。本剤群の副作用の内訳は、筋力低下、冷感及び発疹いずれも7.7%（1/13例）であった[10)]。［5.1 参照］

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) e)] | 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 | 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週後又は中止時（LOCF）
d）調整済平均値±標準誤差
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）。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。

### 18.2 脳梗塞急性期に対する作用

#### 18.2.1 脳神経保護作用

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、$^{1}$H-MRS（magnetic resonance spectroscopy）により測定したところ、梗塞巣中心部のNAAは、第28病日においてコントロール群に比し有意に保持されていた[6)]。

#### 18.2.2 梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用

脳梗塞急性期患者8例に本剤を投与し、$^{133}$Xe-SPECT（シングルフォトン断層法）により局所脳血流量を測定したところ、機能予後（modified Rankin Scale）の良好例5例では、梗塞周辺領域の局所脳血流量低下に対して抑制作用が認められた[7)]。

### 18.3 脳虚血モデルに対する脳保護作用

#### 18.3.1 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[11)、13) ～16)]。

#### 18.3.2 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[12)]。

### 18.4 フリーラジカル消去作用

#### 18.4.1 フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用

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ル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[17)、18)]（in vitro）。

#### 18.4.2 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[11)、12)]。

#### 18.4.3 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

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[19)]（in vitro）。

### 18.5 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態に関連した試験

家族性ALSの原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）を導入したトランスジェニックラットに対し、エダラボン3mg/kg/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[20)]。

**19. 有効成分に関する理化学的知見**

**一般名**：エダラボン（Edaravone）

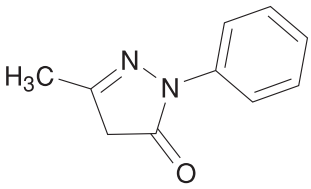
**化学名**：5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one

**分子式**：$C_{10}H_{10}N_2O$

**分子量**：174.20

**性　状**：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

**構造式**：




**融　点**：127～131℃

**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**

20mL×10管

**23. 主要文献**


1）横田愼一, 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（3）：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）（2015年6月26日承認、CTD2.7.6.1）
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）（2015年6月26日承認、CTD2.7.6.4）
11）Mizuno A, et al.：Gen Pharmacol. 1998；30（4）：575-578
12）Yamamoto T, et al.：Brain Res. 1997；762（1-2）：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）（2015年6月26日承認、CTD2.6.2.2.3）


**24. 文献請求先及び問い合わせ先**


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


**26. 製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**


田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

**2012年10月改訂（第13版）
*2012年４月改訂

貯　　法：遮光して室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

筋萎縮性側索硬化症用剤

# リルテック®錠50

RILUTEK®

リルゾール製剤



| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87119 |

| | |
|---|---|
| 承認番号 | 21000AMY00286 |
| 薬価収載 | 1999年２月 |
| 販売開始 | 1999年３月 |
| 国際誕生 | 1995年12月 |
| *再審査結果 | 2012年３月 |

0715-00214　D0181114


SANOFI

**【 禁忌（次の患者には投与しないこと）】**
1. 重篤な肝機能障害のある患者［「**1. 慎重投与**」、「**2. 重要な基本的注意**」及び「**4. 副作用**」の項参照］
2. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］

## 【 組成・性状 】

| | |
|---|---|
| 販　売　名 | リルテック錠50 |
| 有効成分（１錠中） | リルゾール50mg |
| 添　加　物 | 無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン |
| 色・剤形 | 白色のフィルムコーティング錠 |
| 外　　形 |   |
| 大きさ(mm) | 長径：約10.1、短径：約5.1 |
| 厚さ(mm) | 約3.2 |
| 重　量(g) | 約0.20 |
| 識別コード | RPR 202 |

## 【 効能又は効果 】

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

## 【 用法及び用量 】

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 】

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

(1)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。］

(2)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。］

(3)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)本剤を投与する場合は本剤の有効性及び安全性にかかる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。［「**4. 副作用**」、**【臨床成績】**の項参照］

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。［**【臨床成績】**の項参照］

(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。**【禁忌】**、「**1. 慎重投与**」及び「**4. 副作用**」の項参照］

(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。［「**1. 慎重投与**」及び「**4. 副作用**」の項参照］

(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）[1)]

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<br>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*in vitro*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[2, 3)]

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ヵ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ヵ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）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は承認時までの国内臨床試験、使用成績調査及び特別調査の結果を合わせて算出した。

### ＊(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

| | 5%以上又は頻度不明※ | 1～5%未満 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 |
|---|---|---|---|---|
| **肝　臓**[注1)] | AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇 | γ-GTP上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇 | | |
| **消化器**[注2)] | | 悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛 | 味覚障害、膵炎[注3)]、アミラーゼ上昇 | |
| **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 |
| **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、尿蛋白上昇 | |
| **皮　膚** | | 発疹 | 瘙痒 | |
| **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 |

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）膵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膵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、投薬中止等の適切な処置を行うこと。[「**4. 副作用**」の項参照]

**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（15mg/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。

**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。]

**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ー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。

## 【 薬物動態 】

**1. 血漿中濃度**

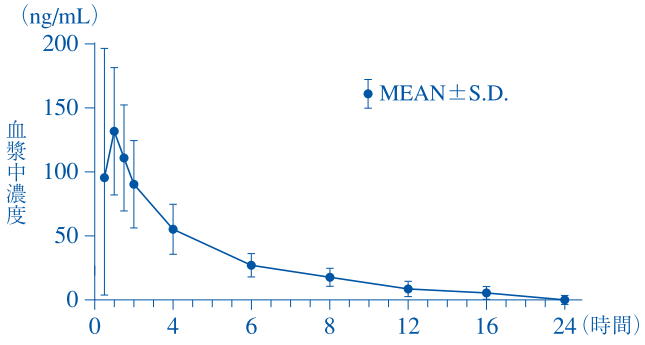
**＊(1)単回投与（日本人健康成人）**[4, 5]

健康成人男子８名にリルゾール50mgを空腹時単回経口投与した時の最高血漿中濃度（Cmax）などは下表のとおりであった。

リルゾール50mg空腹時単回経口投与における薬物動態パラメータ

| Cmax(ng/mL) | $t_{max}$(hr) | $t_{½}$(hr) | AUC(ng・hr/mL) |
|---|---|---|---|
| 149.46±63.37 | 0.81±0.26 | 5.64±2.23 | 613.12±263.52 |

空腹時単回投与した際の血漿中リルゾール濃度推移



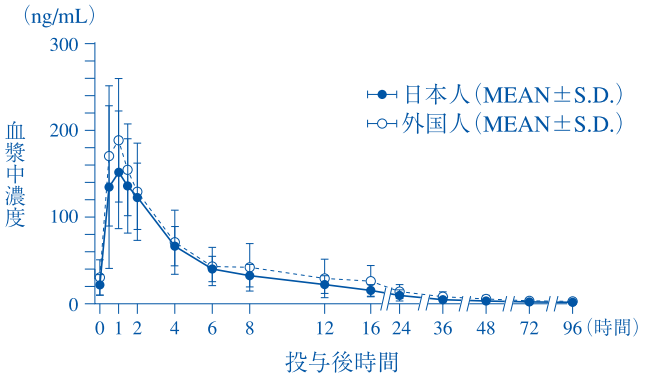

**＊(2)反復投与（日本人健康成人及び外国人健康成人）**

日本人健康成人男子16名及び外国人健康成人男子16名にリルゾール50mgを１日２回８日間反復経口投与（８日目は１日１回投与）した時、血漿中リルゾールトラフ濃度は日本人及び外国人ともに投与後２日以降はほぼ平坦に推移した。投与８日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人及び外国人ともに30分から２時間で最高血漿中濃度に達した。投与８日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人と外国人でほぼ同様に推移した。

リルゾール50mg反復経口投与における薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | $t_{max}$(hr) | $t_{½Z}$(hr) | $AUC_{0\text{-}12}$ (hr・ng/mL) | CL/F (L/hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 日本人 | 179.2±71.5 | 1.0±0.6 | 51.5±20.2 | 733.1±273.0 | 75.5±22.7 |
| 外国人 | 207.9±78.3 | 0.9±0.4 | 42.7±19.7 | 833.8±381.8 | 71.3±29.9 |

反復経口投与した際の血漿中リルゾール濃度推移




**2. 吸収・分布・代謝・排泄**

健康成人男子９名にリルゾール50mgを１日２回13日間反復経口投与（１日及び13日目は１日１回、３～12日目は１日２回、２日目は休薬、合計22回投与）した時の尿中排泄率は、未変化体として１～２％、未変化体及びそのグルクロン酸抱合体として20～25％（最終投与後48時間）であった。[5]

また、海外健康成人男子16名を対象にリルゾール100mgを単回経口投与した時の絶対生物学的利用率は約63％であった。[6]

## 【 臨床成績 】[2, 3, 7]

**＊1. 国内臨床試験**

全国48施設で実施された第Ⅲ相二重盲検試験（総投与例数：リルゾール100mg/日投与群101例、プラセボ投与群99例）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（本剤の臨床試験期間（18ヵ月）において、プライマリ・エンドポイントを「死亡」とした場合の生存率は、本剤群63.3％、プラセボ群70.1％；層別Logrank検定、両側p＝0.216）。

**＊2. 海外臨床試験**

海外では、「死亡」あるいは「レスピレータ装着のための挿管又は気管切開」までの期間（生存期間）をプライマリ・エンドポイントとした、２つのpivotalな試験が実施された。

２ヵ国（フランス及びベルギー）、７施設で実施された第Ⅱ相二重盲検試験（総症例数：リルゾール100mg/日投与群77例、プラセボ投与群78例）の結果、生存期間の中央値は全症例に対して本剤群502日、プラセボ群は469日（層別Logrank検定、両側p＝0.131）、球発症型症例に対してそれぞれ476日、239日（Logrank検定、両側p＝0.072）であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤投与群の生存期間が長かった。

７ヵ国（米国、フランス、カナダ、イギリス、ベルギー、ドイツ、スペイン）、31施設で実施された第Ⅲ相二重盲検試験（総症例数：リルゾール50mg/日投与群237例、100mg/日投与群236例、200mg/日投与群244例、プラセボ投与群242例）の結果、18ヵ月後もしくは試験打ち切り日における生存率は本剤50mg群55.3%、100mg群56.8%、200mg群57.8%、プラセボ群50.4%であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤100mg群はプラセボ群よりも生存率が高かった（層別Logrank検定、両側p＝0.076）。また、本剤の全投与量群を合わせた生存率は56.6%であり、プラセボ群との間に有意な差が認められた（層別Logrank検定、両側p＝0.048）。

注１）本剤の筋萎縮性側索硬化症に対し承認されている用法・用量は100mg/日、１日２回である。

### ＊3. 使用成績調査及び特別調査

(1)使用成績調査

観察期間18ヵ月の使用成績調査（有効性解析対象症例1,513例）において、「死亡」又は「気管切開を伴うレスピレータ装着」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は54.6%であった。また、「死亡」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は63.2%であった。

(2)特別調査

海外第Ⅲ相二重盲検試験の被験者と同様の患者[注2)]を対象とした観察期間18ヵ月の特別調査（有効性解析対象症例781例）において、「死亡」又は「気管切開を伴うレスピレータ装着」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は64.9%であった。また、「死亡」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は73.6%であった。

注２）下記、①～⑤を満たす患者

①18歳以上75歳以下であること

②World Federation of Neurologyの基準（他の原因によって進行性萎縮となった場合は除く）で、“definite”又は“probable”であること

③罹病期間が５年未満であること

④調査開始時点より２ヵ月以内の努力性肺活量が理論正常値の60%以上であること

⑤気管切開未実施例であること

## 【 薬効薬理 】

### 1. 薬理作用

(1)ALS病態に関連した試験

1)培養ラット大脳皮質ニューロンを用いた*in vitro*試験において、リルゾールはALS患者の脳脊髄液への曝露による神経細胞死を抑制することが示された。[8)]

2)家族性ALSの原因遺伝子の１つとして、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD1）の突然変異が同定されている。リルゾールは変異ヒトSOD1遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックマウスの生存期間を延長した。[9)]

(2)神経細胞保護作用

1)培養ラット脊髄運動ニューロンを用いた*in vitro*試験において、リルゾールはグルタミン酸及びグルタミン酸取り込み阻害剤による神経細胞死を抑制した。[10, 11)]

2)ラット脳海馬スライスを用いた*in vitro*試験において、リルゾールは興奮性アミノ酸受容体アゴニストのNMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）又は電位依存性$Na^+$チャネルアゴニストのベラトリジンによる神経細胞死を抑制した。[12)]

### 2. 作用機序[13)]

本剤の作用機序は完全には解明されていないが、各種*in vitro*、*in vivo*の試験において、グルタミン酸遊離阻害、興奮性アミノ酸受容体との非競合的な阻害、電位依存性$Na^+$チャネルの阻害等の作用を有しており、これらが単独あるいは複合して神経細胞保護作用を発現するものと考えられる。

## 【 有効成分に関する理化学的知見 】

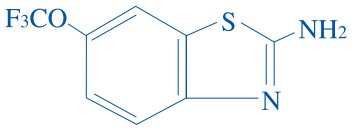
**一般名**：リルゾール（Riluzole）

**化学名**：2-Amino-6-(trifluoromethoxy)benzothiazole

**分子式**：$C_8H_5F_3N_2OS$

**分子量**：234.20

**構造式**：




**性　状**：本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール又はアセトニトリルに極めて溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

本品は希水酸化ナトリウム試液に溶けない。

**融　点**：117～120℃

## 【 包　装 】

28錠［14錠(PTP)×２］、56錠［14錠(PTP)×４］

## 【 主要文献 】


1）Sanderink, G-J., et al.：J. Pharmacol. Exp.Ther., **282**(3), 1465, 1997 [RIL0014]

2）柳澤信夫　他：医学のあゆみ, **182**(11), 851, 1997 [RIL0002]

3）Lacomblez, L., et al.：Lancet, **347**(9013), 1425, 1996 [RIL0003]

4）丁　宗鉄　他：臨床医薬, **12**(5), 795, 1996 [RIL0010]

5）丁　宗鉄　他：臨床医薬, **12**(5), 809, 1996 [RIL0011]

6）Le Liboux, A., et al.：J. Clin. Pharmacol., **37**(9), 820, 1997 [RIL0001]

7）Bensimon, G., et al.：N. Engl. J. Med., **330**(9), 585, 1994 [RIL0015]

8）Couratier, P., et al.：Neuro Report, **5**(8), 1012, 1994 [RIL0005]

9）Gurney, M. E., et al.：Ann. Neurol., **39**(2), 147, 1996 [RIL0006]

10）Rothstein, J. D., et al.：J. Neurochem., **65**(2), 643, 1995 [RIL0007]

11）Estevez, A. G., et al.：Eur. J. Pharmacol., **280**(1), 47, 1995 [RIL0008]

12）Malgouris, C., et al.：Neurosci. Lett., **177**(1-2), 95, 1994 [RIL0009]

13）Doble, A.：Rev. Contemp. Pharmacother., **8**, 213, 1997 [RIL0004]


## ＊＊【 文献請求先 】


サノフィ株式会社

コールセンター　くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番２号

フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010



＊＊製造販売：

**サノフィ株式会社**

〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

# ラジカット内用懸濁液 2.1%

# 製造販売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）

＊添付文書（案）は審査段階のものであるため、
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

略語・略号一覧 ..... 3
1.8　添付文書（案） ..... 4
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 ..... 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） ..... 4
1.8.1.2　設定根拠 ..... 4
1.8.1.2.1　作用機序 ..... 4
1.8.1.2.2　臨床成績 ..... 4
1.8.1.3　まとめ ..... 10
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 ..... 11
1.8.2.1　用法及び用量（案） ..... 11
1.8.2.2　用法の設定根拠 ..... 11
1.8.2.2.1　食事の影響 ..... 11
1.8.2.3　用量の設定根拠 ..... 12
1.8.2.4　まとめ ..... 12
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 ..... 13
1.8.3.1　禁忌（案）及びその設定根拠 ..... 13
1.8.3.2　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 ..... 13
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 ..... 13
1.8.3.4　重要な基本的注意（案）及びその設定根拠 ..... 14
1.8.3.5　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠 ..... 15
1.8.3.5.1　合併症・既往歴等のある患者 ..... 15
1.8.3.5.2　腎機能障害患者 ..... 16
1.8.3.5.3　肝機能障害患者 ..... 16
1.8.3.5.4　妊婦 ..... 17
1.8.3.5.5　授乳婦 ..... 17
1.8.3.5.6　小児等 ..... 17
1.8.3.5.7　高齢者 ..... 17
1.8.3.6　相互作用（案）及びその設定根拠 ..... 18
1.8.3.7　副作用（案）及びその設定根拠 ..... 18
1.8.3.8　適用上の注意（案）及びその設定根拠 ..... 20
1.8.3.9　その他の注意（案）及びその設定根拠 ..... 20
1.8.4　添付文書（案） ..... 22

# 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） |
|---|---|---|
| ADR | Adverse drug reaction | 副作用 |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALS | Amyotrophic lateral sclerosis | 筋萎縮性側索硬化症 |
| ALSFRS-R | Revised ALS functional rating scale | 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改定版 |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-\infty}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity | 投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BUN | Blood urea nitrogen | 血中尿素窒素 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CK | Creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration after administration | 最高血漿中濃度 |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| γ-GTP | γ-Glutamyl transpeptidase | ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ |
| LDH | Lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LS | least-squares | 最小二乗 |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| SE | Standard error | 標準誤差 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| TEAE | Treatment-emergent adverse event | 治験治療下で発現した有害事象 |
| TESAE | Treatment-emergent serious adverse event | 治験治療下で発現した重篤な有害事象 |

# 1.8　添付文書（案）

## 1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.1.1　効能又は効果（案）

| |
|---|
| 4. 効能又は効果<br>筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制 |

### 1.8.1.2　設定根拠

ラジカット内用懸濁液 2.1%（以下，本剤）と同一の有効成分エダラボンを含有するラジカット静注剤（以下，既承認薬）は，2015 年 6 月に「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」の効能又は効果で一部変更承認されている．本剤は MT-1186-J03 試験において，血漿中濃度-時間曲線下面積（以下，AUC）が既承認薬と同等であること及び最高血漿中濃度（以下，$C_{max}$）が既承認薬を下回らないことが示され，MT-1186-A01 試験における有効性評価項目である筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）機能評価スケール改定版（以下，ALSFRS-R）の成績を既承認薬と比較した結果，ほぼ同程度の有効性を示したことから，本剤の効能又は効果は既承認薬と同様に「筋萎縮性側索効果症（ALS）における機能障害の進行抑制」が適切と考えた.

#### 1.8.1.2.1　作用機序

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

フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンは，ヒドロキシルラジカル（･OH）の消去作用を有し，脂質過酸化を抑制する．また，酸化ストレスによる内皮細胞及び神経細胞傷害をエダラボンが抑制する. これらより，エダラボンは神経細胞の保護に加えて，アストロサイト，オリゴデンドロサイト，及び内皮細胞を酸化ストレスによる障害から保護できることを示している．したがって，ALS 病態で上昇したフリーラジカルを消去して，運動ニューロンを保護し，筋萎縮の進行を遅らせる効果が期待される.

#### 1.8.1.2.2　臨床成績

既承認薬の申請時に提出した臨床試験結果と，既承認薬と本剤を比較した薬物動態（以下，PK）プロファイルにおいて AUC が既承認薬と同等で，$C_{max}$ が既承認薬を下回らないことが示され，更に，第 III 相の国際共同臨床試験（MT-1186-A01）にて探索的に有効性を評価した結果

より効能又は効果を設定した．PK の評価については 2.5.3 に，有効性の評価については 2.5.4 に，安全性の評価については 2.5.5 に記載した．

#### 1.8.1.2.2.1　薬物動態

健康成人被験者を対象とした第 I 相，非盲検，単回投与，クロスオーバー試験である MT-1186-J03 試験において，本剤と既承認薬の生物学的同等性を検討した．日本人健康被験者 42 名を対象に，エダラボン 105 mg を含有する本剤の経口投与と既承認薬の 60 mg/60 分静脈内投与を比較し，既承認薬の静脈内投与時と同等の曝露が得られる経口投与量を検証した（2.7.2.2.2.3 を参照）．その結果，本剤の経口投与時の投与開始から無限大時間までの AUC（以下，$AUC_{0-\infty}$）は，既承認薬の 60 mg/60 分静脈内投与時と同等であることが示された[最小二乗（以下，LS）幾何平均値の比｛90% 信頼区間（以下，CI）｝: 0.977｛0.917, 1.041｝]．60 mg/60 分静脈内投与の既承認薬に対する本剤の $C_{max}$ の LS 幾何平均値の比及びその 90% CI の下限値は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内にあったが，90% CI の上限値は計画時の想定どおり 1.25 を上回っていた｛LS 幾何平均値の比（90% CI）: 1.217（1.090，1.359）｝．

MT-1186-J03 試験の結果に基づき，本剤は既承認薬と PK プロファイルが類似しており，血漿中曝露量が同じであることから，本剤は ALS 患者に対して，既承認薬と同程度の有効性が予測された．

#### 1.8.1.2.2.2　有効性

##### 1.8.1.2.2.2.1　MT-1186 内用懸濁液の長期安全性試験（MT-1186-A01）

生活及び機能が自立している ALS 患者を対象に，本剤の長期安全性及び忍容性を評価し，探索的に有効性を評価した（2.7.3.2.2 を参照）．

ALS 患者を対象に，本剤を 185 名（日本人 65 名を含む）に既承認薬の用法（第 1 クールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後，14 日間休薬，第 2 クール以降は投与期 14 日間のうち 10 日間 1 日 1 回投与後，14 日間休薬する．この 4 週間を 1 クールとして繰り返す）で，48 週間投与した．本剤の投与量は，既承認薬（60 mg/60 分間の静脈内投与）と同等の曝露量となる投与量（1 回 5 mL，エダラボンとして 105 mg）とした．

探索的有効性評価項目である ALS 機能評価スケール改定版（以下，ALSFRS-R）合計スコアにおけるベースラインから 24 週時点までの変化量の平均値 ± 標準偏差及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−5.2 ± 4.9 及び−4.0（−20，5）であった．

ベースラインから 48 週時点までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量の平均値 ± 標準偏差及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−9.9 ± 6.9 及び−9.0（−31，2）であった．24 週から 48 週にかけての変化量は 24 週までの変化量と大きな違いはなく，試験期間を通じて本剤の効果の減弱はなかった．

#### 1.8.1.2.2.2　ラジカット静注剤の有効性検証試験（MCI186-19 試験）

「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」の効能又は効果は，既承認薬の申請時に提出した臨床試験結果に基づいている（MCI186-19 試験）｛一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1｝.

ALS 患者を対象に，エダラボン 60 mg/60 分点滴静注投与を，第 1 クールは 1 日 1 回 14 日間連日投与後，14 日間休薬，第 2 クール以降は投与期 14 日間のうち 10 日間 1 日 1 回投与後，14 日間休薬した．この 4 週間を 1 クールとして 6 クール（24 週間）繰り返し投与した．被験者数は静注エダラボン群 69 名，静注プラセボ群 68 名であった．その結果，主要評価項目である ALSFRS-R 合計スコアの投与前後の変化量｛LS Mean± 標準誤差（以下，SE)｝は静注エダラボン群：−5.01 ± 0.64，静注プラセボ群：−7.50 ± 0.66 であった．各群の投与前後差の群間差（LS Mean ± SE）とその 95% CI は 2.49 ± 0.76 であり，統計学的に有意な差が認められ（p=0.0013），ALS の病勢の進行を抑制することが示された.

#### 1.8.1.2.2.3　本剤と既承認薬との有効性の比較

MT-1186-A01 試験において，探索的に ALSFRS-R 合計スコアの 24 週時点のベースラインからの変化量（-5.2 ± 4.9）について傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる解析で評価した結果，既承認薬で有効性を検証した MCI186-19 試験の静注エダラボン群（-4.4 ± 3.8）と顕著な差はなく，MCI186-19 試験の静注プラセボ群（-6.9 ± 5.1）より小さかった.

また，48 週時点のベースラインからの ALSFRS-R 合計スコアの変化量（−9.9± 6.9）を同様に評価した結果，24 週から 48 週にかけての変化量は 24 週までの変化量と大きな違いはなく，本剤の効果の減弱はなかった.

以上より，本剤は既承認薬と同様に ALS に対する有効性が期待できると考える.

#### 1.8.1.2.3　安全性

##### 1.8.1.2.3.1　MT-1186 内用懸濁液の長期安全性試験（MT-1186-A01）

本剤の長期安全性試験（MT-1186-A01）において，24 週までの投与期間中に 146/185 名（78.9%）に計 573 件の治験治療下で発現した有害事象（以下，TEAE）が認められた．このうち，治験薬との因果関係が否定できない軽度又は中等度の TEAE が 36 名（19.5%）に 60 件，重度な TEAE は 17 名（9.2%）に 30 件，治験薬の投与中止に至った TEAE は 11 名（5.9%）に 17 件，死亡に至った TEAE は 6 名（3.2%）に 6 件，治験治療下で発現した重篤な有害事象（以下，TESAE）は 21 名（11.4%）に計 24 件報告された.

重度又は重篤な TEAE で治験薬との因果関係が否定できない事象はなかった（2.7.6 を参照）.

主な TEAE｛発現割合 5%以上，器官別大分類（以下，SOC）別｝は，筋骨格系および結合組織障害｛66 名（35.7%)｝，傷害，中毒および処置合併症｛49 名（26.5%)｝，胃腸障害｛48 名（25.9%)｝，神経系障害｛40 名（21.6%)｝，呼吸器，胸郭および縦郭障害｛32 名（17.3%)｝，一

般・全身障害および投与部位の状態｛30 名（16.2%)｝であった．主な TEAE（発現割合 5%以上，基本語別）は，筋力低下｛30 名（16.2%)｝，転倒｛29 名（15.7%)｝，疲労｛14 名（7.6%)｝，便秘｛13 名（7.0%)｝，背部痛｛13 名（7.0%)｝，頭痛｛11 名（5.9%)｝，呼吸困難｛10 名（5.4%)｝であった．

本剤の長期安全性試験（MT-1186-A01）における 48 週までの結果を次に示す．

48 週時点までに 175/185 名（94.6%）に計 961 件の TEAE が認められた．このうち治験薬の因果関係が否定できない軽度又は中等後の TEAE が 46 名（24.9%）に 79 件，重度な TEAE は 34 名（18.4%）に 58 件，治験薬の投与中止に至った TEAE は 16 名（8.6%）に 22 件，死亡に至った TEAE は 12 名（6.5%）に 13 件，TESAE は 48 名（25.9%）に 62 件報告された．重度又は重篤な TEAE で治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（2.7.6 を参照）．

主な TEAE（発現割合 5%以上，SOC 別）は，筋骨格系および結合組織障害｛90 名（48.6%)｝，胃腸障害｛78 名（42.2%)｝，傷害，中毒および処置合併症｛70 名（37.8%)｝，神経系障害｛60 名（32.4%)｝，呼吸器，胸郭および縦郭障害｛54 名（29.2%)｝，一般・全身障害および投与部位の状態｛52 名（28.1%)｝，皮膚および皮下組織障害｛42 名（22.7%)｝，精神障害｛38 名（20.5%)｝であった．主な TEAE（発現割合 5%以上，PT 別）は，転倒｛41 名（22.2%)｝，筋力低下｛39 名（21.1%)｝，便秘｛33 名（17.8%)｝，呼吸困難｛20 名（10.8%)｝，嚥下障害｛19 名（10.3%)｝，背部痛｛19 名（10.3%)｝，不眠症｛16 名（8.6%)｝，挫傷｛15 名（8.1%)｝，疲労｛14 名（7.6%)｝，筋萎縮性側索硬化症｛13 名（7.0%)｝，頭痛｛13 名（7.0%)｝，筋痙縮｛13 名（7.0%)｝，流涎過多｛11 名（5.9%)｝，うつ病｛10 名（5.4%)｝，発疹｛10 名（5.4%)｝，筋骨格痛｛10 名（5.4%)｝であった．

#### 1.8.1.2.2.3.2　本剤と既承認薬との安全性の比較

ALS 患者における本剤の安全性プロファイルは，MT-1186-A01 試験（24 週時点の中間データ）と，既承認薬の 3 つの第 III 相臨床試験｛MCI186-16，MCI186-18 及び MCI186-19（24 週目：第 6 クールまで)｝から構成される統合データセットを比較することで検討した．上記既承認薬の 3 試験の安全性の統合データを安全性統合解析集団 1（静注エダラボン及び静注プラセボ）とし，これに MT-1186-A01 試験のデータを統合し，安全性評価集団とした．この安全性評価集団を用いて本剤（経口エダラボン)，静注エダラボン，静注プラセボを比較し，本剤の安全性プロファイルを評価した．なお，試験間の TEAE の取り扱いの違いを解消するため，MT-1186-A01 試験においては「ALS の通常の進行」ではない又は ALS の通常の進行か否かが不明と医師が判断した TEAE を，安全性統合解析集団 1 の TEAE と比較した（2.7.4 を参照）．

24 週間の投与期間中に試験を中止した被験者は，経口エダラボン群で 13.0%（24/185 名)，静注エダラボン群で 8.2%（15/184 名)，静注プラセボ群で 12.0%（22/184 名）であった．

経口エダラボン群で 2%以上の頻度で報告された副作用（以下，ADR）は，浮動性めまい（経口エダラボン群 2.7%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 0.5%)，疲労（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 0%）及び頭痛（経口エダラボン群 2.2%，静

注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 0%）であった．

経口エダラボン群で発現割合が 2%以上であった TEAE のうち，安全性統合解析集団 1 の 2 つのいずれかの投与群より経口エダラボン群で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，疲労（経口エダラボン群 4.9%，静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0%），悪心（経口エダラボン群 3.2%，静注エダラボン群 2.2%，静注プラセボ群 0.5%），浮動性めまい（経口エダラボン群 3.8%，静注エダラボン群 1.6%，静注プラセボ群 2.2%），新型コロナウイルス感染症（以下，COVID-19）（経口エダラボン群 2.7%，静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0%），うつ病（経口エダラボン群 2.7%，静注エダラボン群 0.5%，静注プラセボ群 1.1%），食欲減退（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0.5%，静注プラセボ群 0%）及び皮膚乾燥（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0.5%，静注プラセボ群 0%）であった．これら 7 つの TEAE（疲労，悪心，浮動性めまい，COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥）のうち，4 つの TEAE（COVID-19，うつ病，食欲減退及び皮膚乾燥）は，いずれの投与群においても ADR として報告されなかった（2.7.4.2.1.2.3 を参照）．浮動性めまいの ADR は，経口エダラボン群では 2.7%（5/185 名）に報告されたが，静注エダラボン群では報告なし（0/184 名），静注プラセボ群では 0.5%（1/184 名）に報告された．悪心及び疲労の ADR は，経口エダラボン群のみ 1.6%（3/185 名）及び 2.2%（4/185 名）に報告された（2.7.4.2.1.2.3 を参照）．

経口エダラボン群で TEAE（ALS の通常の進行を除く）の SOC 別の発現割合を検討したところ，心臓障害 SOC については経口エダラボン群で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群より 2%以上の差をもって高かった．心臓障害 SOC に分類される TEAE の発現割合は，経口エダラボン群 4.9%，静注エダラボン群 1.1%，静注プラセボ群 0%であった．経口エダラボン群の 9 名（4.9%）に心臓 TEAE が発現し，内訳は，心房細動が 2 名（1.1%），心不全，洞性不整脈，洞性頻脈，上室性頻脈，頻脈性不整脈，頻脈，心室性期外収縮，心筋梗塞の心電図（以下，ECG）所見及び心室肥大の ECG 所見が各 1 名（0.5%）であった．心不全の 1 件を除き，これらの心臓に関する事象は ECG 所見から確認されており，心臓 TEAE に認められた群間差は，安全性統合解析集団 1 の既承認薬の 3 試験で ECG 評価が行われていなかったことが原因と考えられる．

以上より，本剤は既承認薬と比較して新たな安全性の懸念はなかった．

#### 1.8.1.2.2.3.3　長期安全性

本剤の長期安全性は，MT-1186-A01 試験の試験開始から 48 週時点までの安全性データを用いて評価した．既承認薬の 3 つの第 III 相臨床試験（MCI186-16，MCI186-17 及び MCI186-19 試験の 3 試験において第 12 クールまでの間で実薬が継続した投与された被験者）の統合データセットを安全性統合解析集団 2 とし，これに MT-1186-A01 試験のデータを統合し，長期安全性評価集団とした．MT-1186-A01 試験の 48 週までの安全性評価対象の全被験者（以下，長期経口エダラボン群全体）と安全性統合解析集団 2 の安全性評価対象の全被験者（以

下，長期静注エダラボン群）との比較を主として評価した．各解析は，24 週時点までと同様な解析方法を用いた．

48 週間の投与期間中に中止した被験者は，長期経口エダラボン群全体で 24.9%（46/185 名），安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 23.0%（29/126 名）であった．

長期経口エダラボン群全体で 2%以上の頻度で報告された ADR は，浮動性めまい（長期経口エダラボン群全体 2.7%，長期静注エダラボン群 0%），頭痛（長期経口エダラボン群全体 2.2%，長期静注エダラボン群 0%），疲労（長期経口エダラボン群全体 2.2%，長期静注エダラボン群 0%）であり，いずれも 24 週時点までに発現した事象であった．

長期経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であった TEAE のうち，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より長期経口エダラボン群全体で 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は，背部痛（経口エダラボン群 8.6%，静注エダラボン群 6.3%），発疹（経口エダラボン群 5.4%，静注エダラボン群 2.4%），疲労（経口エダラボン群 4.9%，静注エダラボン群 0%），筋骨格痛（経口エダラボン群 4.3%，静注エダラボン群 0.8%），食欲減退（経口エダラボン群 3.8%，静注エダラボン群 0.8%），うつ病（経口エダラボン群 3.8%，静注エダラボン群 0%），高血圧（経口エダラボン群 3.8%，静注エダラボン群 1.6%），咳嗽（経口エダラボン群 3.8%，静注エダラボン群 1.6%），胃食道逆流性疾患（経口エダラボン群 3.8%，静注エダラボン群 0%），COVID-19（経口エダラボン群 3.2%，静注エダラボン群 0%），皮膚乾燥（経口エダラボン群 3.2%，静注エダラボン群 0.8%），偶発的過量投与（経口エダラボン群 3.2%，静注エダラボン群 0%），転倒（経口エダラボン群 3.2%，静注エダラボン群 0%），不安（経口エダラボン群 2.7%，静注エダラボン群 0%），尿路感染（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0%），腹痛（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0%），口内乾燥（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0%），尿閉（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0%），末梢性浮腫（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0%），末梢腫脹（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0%），AST 増加（経口エダラボン群 2.2%，静注エダラボン群 0%）であった（2.7.4.7.2.1.2 を参照）．

これらの TEAE のうち，24 週時点の安全性評価集団において，経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 1 より 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された事象は，COVID-19，食欲減退，うつ病，皮膚乾燥及び疲労であったが，いずれの事象も 48 週の長期安全性データにおいて，発現割合に経時的な増加傾向は認められなかった．24 週時点以降では疲労は新たに認められておらず，経口エダラボンで長期の安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった．

これらの TEAE のうち，24 週時点以降に新たに認められた事象は，尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，偶発的過量投与及び転倒であった．

MT-1186-A01 試験では，被験者が治験実施計画書に規定された用量よりも高頻度又は過量に服用した場合，過量投与の量や随伴症状の有無に関係なく，TEAE として報告することとした．よって，偶発的過量投与の群間差は，TEAE として報告の仕方及び投与経路の違いが原因と考

えられた．偶発的過量投与の TEAE を発現した 6 名のうち，服薬率が 120%を超えた被験者はなく，重症度はいずれも軽度であった．偶発的過量投与による新たな TEAE や症状は認められなかった．

更に，偶発的過量投与を除いて，長期経口エダラボン群全体で新たに認められた 9 つの TEAE（尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加及び転倒）のうち，重度の TEAE 及び TESAE は転倒のみ（それぞれは 2 名，1.1%）であり，死亡に至った TEAE はなかった．

SOC では，長期経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より 2%以上の差をもって高かった SOC は心臓障害，血管障害，代謝および栄養障害及び精神障害であった．

心臓 TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 6.5%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 1.6%であった．長期経口エダラボン群全体で 24 週以降に新たに発現した心臓 TEAE は，上室性頻脈，徐脈，洞性徐脈及び心筋梗塞の ECG 所見の 4 事象であり，このうち，治験薬と関連ありと判定された事象は 1 件（心筋梗塞の ECG 所見，軽度かつ非重篤）で，TESAE は 1 件（上室性頻脈，中等度，因果関係なし）であった．24 週時点の中間解析と同様に，心臓 TEAE における群間差は，評価項目の設定の違いによって生じた可能性があると考えた．血管障害 TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 7.0%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 4.0%であった．血管障害 TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体で複数の被験者で報告された TEAE は高血圧（7 名，3.8%）及びほてり（2 名，1.1%）であり，いずれの事象も経時的に増加傾向は認められず，重度の TEAE や TESAE はなかった（2.7.4.7.2.1.2）．代謝および栄養障害 TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 7.0%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 4.0%であった．代謝および栄養障害 TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体で複数の被験者で報告された TEAE は食欲減退（7 名，3.8%）及び低ナトリウム血症（2 名，1.1%）であったが，いずれも軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係がないと評価された．精神障害 TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 15.7%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 13.5%であった．精神障害 TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体で複数の被験者で報告された事象は不眠症，うつ病及び不安であり，いずれの事象も経時的に発現割合の増加は認められなかった．精神障害 TEAE の群間差は，MT-1186-A01 試験期間中には COVID-19 パンデミックがあったことなどの環境が精神障害 SOC の群間差の原因である可能性が考えられた．

#### 1.8.1.3　まとめ

MT-1186-J03 試験において，本剤 105 mg の経口投与は既承認薬の 60 mg/60 分の静脈内投与と AUC が同等で，$C_{max}$ が既承認薬を下回らない PK プロファイルが得られたことから，ALS に対して，本剤は既承認薬と同程度の有効性が期待されると考えた．探索的に評価した MT-1186-A01 試験の有効性評価において，既承認薬と ALSFRS-R 合計スコアの変化量に顕著な違

いはなかった．MT-1186 の臨床試験において，安全性について臨床的に問題となる事象は認められず，既承認薬と比較して，新たな懸念は認められなかった．

以上のことから，本剤の効能又は効果（案）を 1.8.1.1 のとおり「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」とした．

### 1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1　用法及び用量（案）

| |
|---|
| 6. 用法及び用量<br>通常，成人に 1 回 5 mL（エダラボンとして 105mg）を空腹時に 1 日 1 回経口投与する．<br>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． |

#### 1.8.2.2　用法の設定根拠

MT-1186-J03 試験において，本剤 105 mg の経口投与は既承認薬の 60 mg/60 分の静脈内投与と AUC は同等であることが検証された．一方で，$C_{max}$ の LS 幾何平均値の比及びその 90% CI の下限は 0.80～1.25 の範囲内であったが，90% CI の上限は 1.25 を超えていた．この結果を受けて，MT-1186-A01 試験で本剤 105 mg を用いて既承認薬と同様の用法で安全性，有効性を検討した結果，既承認薬と比較して有効性で顕著な差はなく，24 週時点で安全性に新たな懸念は認められなかった．また，48 週までの結果を更に評価した結果，長期安全性においても新たな懸念は認められなかった．

以上より，ALS 患者に対する本剤の用法は既承認薬どおりとした．

##### 1.8.2.2.1　食事の影響

食事の影響について，MT-1186-J01 試験，MT-1186-J02 試験，及び MT-1186-J06 試験において検討した．高脂肪食摂取 30 分後にエダラボン 200 mg を [redacted] に懸濁させて投与したところ，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（MT-1186-J01 試験）．高脂肪食摂取 4 時間後にエダラボン 100 mg を含む内用懸濁液を経口投与したとき及び低脂肪食摂取 2 時間後にエダラボン 105 mg を含む本剤を経口投与したとき，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（MT-1186-J02 試験，MT-1186-J06 試験）．エダラボン 105 mg を含む本剤を，高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 4 時間又は軽食（カロリー補給溶液）摂取後 2 時間に経口投与したときの PK を空腹時投与と比較したところ，違いは認められなかった（MT-1186-J06 試験）．したがって，空腹時の投与が必要であると考えた．

高脂肪食摂取の 1 時間前に 100 mg のエダラボンを含む内用懸濁液を経口投与したところ，空腹時と比較して $C_{max}$ 及び AUC 値がわずかに低くなった（MT-1186-J02 試験）が，エダラボン未変化体の血漿中濃度は食事摂取の前に既に $t_{max}$ に達していたことから，このような所見は食事の影響ではなく，PK データのばらつきに起因している可能性が高いと考えられた．

以上の結果から食事の影響を回避するために，空腹時に投与する用法は妥当であると考えた．

#### 1.8.2.3　用量の設定根拠

1.8.2.2 に記載したとおり，本剤 105 mg 経口投与と既承認薬 60 mg/60 分の静脈内投与の PK プロファイルは類似していた（MT-1186-J03 試験）．ALS 患者に対して本剤 105 mg を経口投与した結果，24 週時点で安全性で新たな懸念は認められず，有効性においても既承認薬と顕著な違いは認められなかった（MT-1186-A01 試験）．

以上より，1 回 5 mL（エダラボンとして 105 mg）が妥当であると考えた．

#### 1.8.2.4　まとめ

MT-1186-J03 試験の結果，本剤の 1 日 1 回，5 mL（エダラボンとして 105 mg）投与により，既承認薬と類似の PK プロファイルが認められた．しかしながら，$C_{max}$ の LS 幾何平均値の比及びその 90% CI の下限は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であったが，90% CI の上限は 1.25 を超えていた．そのため，MT-1186-A01 試験を実施し，本剤の長期安全性を確認した．探索的に検討した有効性においても，既承認薬と顕著な違いは見られなかった．安全性については 1.8.2.2 に記載のとおり，24 週時点での安全性に新たな懸念は認められず，良好な忍容性を示した．48 週までの結果を更に評価した結果，長期安全性においても新たな懸念は認められなかった．

食事の影響については 1.8.2.2.1 に記載のとおり，食事の種類又は摂取カロリーに応じて，本剤の投与時を起点とした食事のタイミングが重要であると考えられた．高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 4 時間，軽食摂取後 2 時間を経過してからの投与は，空腹時と比較したところ違いは認められなかった．また，高脂肪食摂取 1 時間前の投与でも食事の影響は認められなかった．

以上のことから，本剤の用法及び用量（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した．

### 1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1　禁忌（案）及びその設定根拠

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

【設定根拠】

重篤な腎機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず,既承認薬の申請以降の新たな安全性検討事項は認められなかった．また，過敏症に対しても新たな安全性検討事項は認められなかったことから，既承認薬と同様に設定した．

#### 1.8.3.2　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

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．

【設定根拠】

既承認薬と同等の有効性が認められ，安全性で新たなリスクがなかったことから，既承認薬と同様に設定した．

#### 1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

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]

【設定根拠】

1.8.2.2.1 に記載したとおり，本剤は食事の影響を受け，本剤の PK に対する食事の影響は，食事の種類又は摂取カロリーに応じた投与時を起点とした食事のタイミングが重要であることが示された．高脂肪食摂取 1 時間前に最終製剤と同じ組成の処方でエダラボン 100 mg を投与した場合の $C_{max}$ 及び AUC 値は，空腹下の $C_{max}$ 及び AUC 値と比較してわずかに小さかったが，食事の影響ではなく，PK データのばらつきによる可能性が高いと考えられた．また，高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 4 時間又は軽食（カロリー補給用液）摂取後 2 時間に本剤を投与した結果，空腹時投与と比較し違いは認められなかった．

以上より，投与時を起点とした食事のタイミングについて注意喚起するために設定した．

### 1.8.3.4　重要な基本的注意（案）及びその設定根拠

8. 重要な基本的注意

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

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

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

8.3.1 投与開始初期に検査値の異常が発現することがあるため，投与前に BUN，クレアチニン，AST，ALT，LDH，CK，赤血球，血小板等の腎機能検査，肝機能検査及び血液検査を実施すること．本剤投与中も，腎機能検査，肝機能検査及び血液検査を定期的に実施すること．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，血清シスタチン C による推定糸球体ろ過量の算出や，蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等，筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること．［2.1 参照］

8.3.4 投与中に感染症等の合併症を発症し，抗生物質を併用した場合には，投与継続の可否を慎重に検討し，投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること．また，投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと．［9.1.2，10.2 参照］

【設定根拠】

既承認薬の申請以降，新たな知見は無く，既承認薬の添付文書どおりの記載である．なお，8.2 については，本剤は経口投与製剤であり，静注剤とは異なり患者自身によって服用されること，経口製剤における投与期と休薬期を組み合わせた用法・用量の設定は一般的には少ないこと，本剤を誤って休薬せずに服用した場合に副作用のプロファイルが異なる可能性があると考えられることから，本剤投与期と休薬期を組み合わせた用法・用量であることの患者等への説明が必要なことを基本的注意として設定した．また，8.3 については，「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」は注射剤で報告されているという事実に基づき記載した．8.3.1 については，[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談[redacted]相談を踏まえ，MT-1186-A01 試験の臨床検査は 4 週目，12 週目，24 週目，36 週目，48 週目に加えて，投与開始早期に腎機能障害，肝機能障害，血液障害等の発現の有無を確認する必要性について検討するため，日本固有の設定として投与開始 8 日目にも実施した．その結果，投与開始 8 日目に，肝臓機能検査値，腎機能検査値，血液検査値，クレアチンキナーゼ（以下，CK）について基準範囲からの逸脱（異常値）を認めた被験者があり，TEAE と判断された事象の報告はあったが，TESAE の発現はなく，米国食品医薬品局（FDA）の定義に該当する臨床的に意味のある異常値の発現もなかった．また，投与 8 日目に発現した TEAE は，投与が継続されたままでほとんどの事象が回復していることから，4 週目の臨床検査を実施することで患者の安全性は確認できると考えられ，本剤の上市後の投与開始早期の臨床検査の実施は必須とする必要はないと考え，臨床検査は定期的に実施することとした．

### 1.8.3.5　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.5.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脱水のある患者

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

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］

【設定根拠】

既承認薬の添付文書に記載されていた高度の意識障害は ALS 患者においては該当しないため削除した．その他については，新たな知見は無く，既承認薬の添付文書と同様に設定した．9.1.1，9.1.2 については，「致命的な経過をたどる例」が注射剤で報告されているという事実に基づき記載した．

#### 1.8.3.5.2　腎機能障害患者

| |
|---|
| 9.2 腎機能障害患者<br>9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者<br>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］<br>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）<br>投与に際し全身管理を徹底すること．急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある．特に注射剤で，投与前の BUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている．［8.3.1，11.1.1，16.6.2 参照］ |

【設定根拠】

既承認薬の添付文書どおりの記載である．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，既承認薬と同様に設定した．9.2.2 については，「致命的な経過をたどる例」が注射剤で報告されているという事実に基づき記載した．

なお，既承認薬の PK プロファイルに対して，軽度及び中等度の腎機能障害による臨床的に意味のある影響は認められていない．したがって，これらの患者において用量調節は不要であると考えた．

#### 1.8.3.5.3　肝機能障害患者

| |
|---|
| 9.3 肝機能障害患者<br>肝機能障害が悪化するおそれがある．［8.3.1，16.6.3 参照］ |

【設定根拠】

既承認薬の添付文書どおりの記載である．新たな知見は無く，安全性が確立されていないことから，既承認薬と同様に設定した．

なお，既承認薬の PK プロファイルに対して，軽度，中等度及び重度の肝機能障害による臨床的に意味のある影響は認められていない．したがって，これらの患者において用量調節は不要であると考えた．

#### 1.8.3.5.4　妊婦

| |
|---|
| 9.5 妊婦<br>投与しないことが望ましい. |

【設定根拠】

既承認薬の添付文書どおりの記載である. 妊娠中におけるエダラボンの使用は検討しておらず, 新たな知見は無く, 安全性が確立されていないことから, 既承認薬と同様に設定した.

#### 1.8.3.5.5　授乳婦

| |
|---|
| 9.6 授乳婦<br>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. |

【設定根拠】

既承認薬の添付文書どおりの記載である. 授乳中におけるエダラボンの使用は検討しておらず，新たな知見は無く，安全性が確立されていないことから，既承認薬と同様に設定した．本添付文書は経口懸濁液の添付文書のため，動物実験（ラット）の結果が，静脈内投与における検討結果であることを明記した.

#### 1.8.3.5.6　小児等

| |
|---|
| 9.7 小児等<br>小児等を対象とした臨床試験は実施していない. |

【設定根拠】

小児等を対象とした臨床試験は実施していない事実に基づき記載した.

#### 1.8.3.5.7　高齢者

| |
|---|
| 9.8 高齢者<br>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. |

【設定根拠】

既承認薬の添付文書どおりの記載である．新たな知見は無く，安全性が確立されていないことから，既承認薬と同様に設定した．また，「致命的な経過をたどる例」が注射剤で報告されているという事実に基づき記載した．

### 1.8.3.6　相互作用（案）及びその設定根拠

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<br>（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）<br>［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． |

【設定根拠】

既承認薬の添付文書どおりの記載である．新たな知見は無く，安全性が確立されていないことから，既承認薬と同様に設定した．

### 1.8.3.7　副作用（案）及びその設定根拠

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．

【設定根拠】

既承認薬添付文書の記載に加え，「11.2 その他の副作用」には，MT-1186-A01 試験の日本人被験者に認められた副作用を記載した. MT-1186-A01 試験の日本人被験者に認められた副作用は，肝機能異常，下痢，倦怠感であった．但し，肝機能異常については，具体的な検査値の異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 増加）であったため，「ALT 上昇，AST 上昇」を記載した．なお，注射部位に関する事象は削除した.

### 1.8.3.8　適用上の注意（案）及びその設定根拠

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.

【設定根拠】

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 服用時

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

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

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

14.1.2 保存時

保存安定性試験実施結果に基づき設定した．また，冷蔵の温度を明記した.

### 1.8.3.9　その他の注意（案）及びその設定根拠

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

【設定根拠】

既承認薬添付文書の記載に加え，本剤申請のために新たに実施したイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験でも同様の所見が認められた事実に基づき記載した．

### 1.8.4　添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

20●●年●月作成（第1版）

# 添付文書（案）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87119 |

**貯法**：2～8℃保存
**有効期間**：24ヵ月
規制区分：処方箋医薬品[注)]

## 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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

| 承認番号 | |
|---|---|
| 販売開始 | 20●●年月 |

**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<br>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-ソルビトール、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］

**8. 重要な基本的注意**
**8.1** 本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及びALSの治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと。
**8.2** 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、本剤投与期と休薬期を組み合わせた用法及び用量であることを十分に説明すること。
**8.3** 急性腎障害又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。注射剤で、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。
**8.3.1** 投与開始初期に検査値の異常が発現することがあるため、投与前にBUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、CK、赤血球、血小板等の腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を実施すること。本剤投与中も、腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を定期的に実施すること。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、血清シスタチンCによる推定糸球体ろ過量の算出や、蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等、筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること。［2.1参照］
**8.3.4** 投与中に感染症等の合併症を発症し、抗生物質を併用した場合には、投与継続の可否を慎重に検討し、投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること。また、投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと。［9.1.2、10.2参照］

**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、16.6.2 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。

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

**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。

**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**

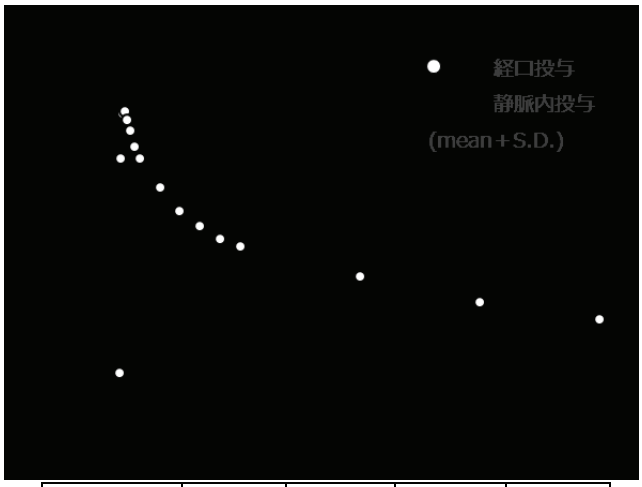
24 時間持続静注によるイヌ 28 日間投与毒性試験において、60mg/kg/日以上の用量で、イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験において、100mg/kg/日以上の用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄(背索)の神経線維変性が観察されたとの報告がある。

**16. 薬物動態**

**16.1 血中濃度**

### 16.1.1 単回投与

健康成人 42 例に本剤（エダラボンとして 105mg）を空腹時に単回経口投与及びエダラボン 60mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移及び濃度推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおりである [1]。点滴静脈内投与後に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は、$AUC_{0-\infty}$ で 0.977（0.917-1.041）、$C_{max}$ で 1.217（1.090-1.359）であった。




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

（mean±S.D.）

### 16.1.2 反復投与

健康成人 12 例にエダラボン 120 又は 200mg の懸濁液を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおりである [2]。

| 用量 | 評価時点 | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 120mg | 1 日目 | 0.42 ±0.13 | 1953 ±838 | 1917 ±383 | 4.60 ±0.41 |
| | 5 日目 | 0.42 ±0.13 | 2308 ±941 | 2189 ±516 | 8.66 ±3.24 |
| 200mg | 1 日目 | 0.38 ±0.14 | 3855 ±1676 | 4133 ±1260 | 4.20 ±0.23 |
| | 5 日目 | 0.42 ±0.13 | 4092 ±1716 | 4279 ±1166 | 12.35 ±1.89 |

（mean±S.D.）

注）本剤の ALS で承認された 1 回用量は 105mg である。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人において本剤の経口投与後の $AUC_{0-\infty}$ をエダラボン 60mg の静脈内投与と比較した場合、エダラボンのバイオアベイラビリティは 57.3%であった [1]。

### 16.2.2 食事の影響

健康成人男性 6 例に空腹時及び高脂肪食（1000 キロカロリー、50%脂肪）摂取 30 分後にエダラボン 200mg の懸濁液を経口投与したとき、高脂肪食摂取 30 分後の投与では空腹時投与と比較して $C_{max}$ が約 80%低下し、$AUC_{0-\infty}$ が約 60%低下した [2]。健康成人男性 9 例に空腹時、高脂肪食摂取 4 時間後、及び高脂肪食摂取の 1 時間前にエダラボン 100mg の懸濁液を経口投与したとき、高脂肪食摂取 4 時間後の投与では空腹時投与と比較して、$C_{max}$ が約 50%低下し、$AUC_{0-\infty}$ が約 25%低下したが、高脂肪食摂取の 1 時間前の投与では、空腹時投与と比較して顕著な食事の影響は見られなかった [3]。健康成人 16 例に空腹時、高脂肪食摂取 8 時間後、低脂肪（通常）食（400 キロカロリー、25%脂肪）摂取 4 時間後、低脂肪（通常）食摂取 2 時間後及び軽食（経腸栄養剤）（250 キロカロリー）摂取 2 時間後に本剤（エダラボンとして 105mg）を経口投与したとき、高脂肪食摂取 8 時間後、低脂肪（通常）食摂取 4 時間後、及び軽食摂取 2 時間後に本剤を経口投与したときの薬物動態パラメータは空腹時投与と比較して大きな違いは認められなかったが、低脂肪（通常）食摂取 2 時間後に本剤を経口投与したときでは空腹時投与と比較して、$C_{max}$ は約 50%低下し、$AUC_{0-\infty}$ は約 20%低下した [4]。［7.参照］

| 用量 | 食事条件 | $C_{max}$ (ng/mL) mean (S.D.)<br>最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) mean (S.D.)<br>最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] |
|---|---|---|---|
| 200 mg | 空腹時 | 4933 (1268) | 6313 (1246) |
| | 高脂肪食摂取 30 分後 | 899.0 (463.9)<br>0.175 [0.123-0.250] | 2466 (825)<br>0.387 [0.327-0.459] |
| 100 mg | 空腹時 | 1810 (849.8) | 1647 (433) |
| | 高脂肪食摂取 1 時間前 | 1502 (1272)<br>0.657 [0.379-1.137] | 1475 (658)<br>0.842 [0.697-1.017] |
| | 高脂肪食摂取 4 時間後 | 1012 (603.3)<br>0.522 [0.301-0.903] | 1247 (425)<br>0.737 [0.610-0.891] |
| 105 mg | 空腹時 | 2318 (1229) | 2165 (673) |
| | 高脂肪食摂取 8 時間後 | 2525 (1337)<br>1.083 [0.821-1.429] | 2209 (658)<br>1.025 [0.931-1.128] |
| | 低脂肪（通常）食摂取 4 時間後 | 2020 (1114)<br>0.872 [0.661-1.150] | 2073 (641)<br>0.959 [0.871-1.056] |
| | 軽食摂取 2 時間後 | 1898 (865.9)<br>0.820 [0.621-1.082] | 1955 (523)<br>0.910 [0.827-1.002] |
| | 低脂肪(通常)食摂取 2 時間後 | 1276 (805.6)<br>0.536 [0.362-0.794] | 1717 (463)<br>0.801 [0.712-0.901] |

最小二乗平均値の比は、空腹時投与に対する比として表示
注）本剤の ALS で承認された 1 回用量は 105mg である。

## 16.3 分布

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 [5]（*in vitro*）。

## 16.4 代謝

本剤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 [1]。

## 16.5 排泄

健康成人に本剤を経口投与したとき、投与 48 時間までに尿中に未変化体として 0.63%、代謝物としてグルクロン酸抱合体が 59.8%、硫酸抱合体が 6.58%排泄された [1]。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 高齢者

65 歳以上の健康高齢者 5 例にエダラボンを体重 1kg 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。血漿中未変化体濃度は同じ用量で投与した健康成人男子 5 例とほぼ同様に消失し、蓄積性は認められなかった [6]。

| 薬物動態パラメータ | 健康高齢者(5例) | 健康成人(5例) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1041±106 | 888±171 |
| $t_{1/2\alpha}$ (h) | 0.17±0.03 | 0.27±0.11 |
| $t_{1/2\beta}$ (h) | 1.84±0.17 | 2.27±0.80 |

(mean±S.D.)

注) 注射剤の ALS で承認された 1 回用量は 60mg である。

### 16.6.2 腎機能障害者

軽度腎機能障害者 (6 例)、中等度腎機能障害者 (8 例) 又は腎機能正常者 (8 例) にエダラボン 30mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータは次のとおりである [7]。腎機能障害の程度に伴い、$t_{1/2}$の平均値は延長する傾向が認められた。腎機能正常者に対する $C_{max}$、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比(90%信頼区間)はそれぞれ軽度腎機能障害患者で 1.150 (0.967-1.366)、1.202 (0.991-1.457)、中等度腎機能障害者で 1.247 (1.063-1.463)、1.294 (1.083-1.547) であった。[8.3.1、9.2.2 参照]

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

(mean±S.D.)

注) 注射剤の ALS で承認された 1 回用量は 60mg である。
軽度：eGFR が 60～89mL/分/1.73m$^2$、中等度：eGFR が 30～59mL/分/1.73m$^2$、正常：eGFR≧90mL/分/1.73m$^2$

### 16.6.3 肝機能障害者

(1) 重度肝機能障害者 (6 例) 又は肝機能正常者 (6 例) にエダラボン 30mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータは次のとおりである [8]。$C_{max}$及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比(90%信頼区間)はそれぞれ 1.203(0.819-1.766)及び 1.190(0.835-1.696)であった。[8.3.1、9.3 参照]

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

(mean±S.D.)

注) 注射剤の ALS で承認された 1 回用量は 60mg である。
重度：Child-Pugh 分類 C

(2) 軽度肝機能障害者 (8 例)、中等度肝機能障害者 (6 例) 又は肝機能正常者 (8 例) にエダラボン 30mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータは次のとおりである [8]。肝機能正常者に対する $C_{max}$、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ軽度肝機能障害患者で 1.203 (0.992-1.458)、1.065 (0.860-1.320)、中等度肝機能障害者で 1.235(1.003-1.521)、1.142(0.906-1.440)であった。[8.3.1、9.3 参照]

| 薬物動態パラメータ | 軽度<br>肝機能障害 | 中等度<br>肝機能障害 | 肝機能<br>正常 |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ | 538.1 | 533.4 | 429.0 |
| (ng/mL) | ±182.3 | ±88.57 | ±44.36 |
| $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) | 727.6<br>±262.0 | 751.5<br>±148.3 | 654.3<br>±107.2 |
| $t_{1/2}$(h) | 3.14<br>±0.58 | 4.37<br>±1.90 | 4.70<br>±6.92 |

(mean±S.D.)

注) 注射剤の ALS で承認された 1 回用量は 60mg である。
軽度：Child-Pugh 分類 A、中等度：Child-Pugh 分類 B

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

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。

### 17.1.1 国際共同第 III 相試験 (長期安全性試験)

ALS 患者 (El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の「Definite」、「Probable」、「Probable laboratory-supported」、「Possible」に該当し、%FVC が 70%以上及び罹病期間が 3 年以内) 185 例 (日本人 65 例を含む) を対象に、本剤 (1 回 5mL、エダラボンとして 105mg) を 48 週間 (12 クール※) 経口投与した。本剤は一晩絶食後に投与し、投与後は少なくとも 1～2 時間以上空けたあとに食事を摂取することとした。探索的な有効性評価項目である改訂 ALS 機能評価尺度 (ALSFRS-R) の投与前、投与 24 週時及び投与 48 週時のスコア (mean±S.D.) は、40.0±4.5、35.0±7.0 及び 30.6±8.5 であり、投与 24 週時及び投与 48 週時の投与前からの変化量は-5.2±4.9 及び-9.9±6.9 であった [9]。

投与開始から投与 48 週までの副作用 (ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く) の発現頻度は 20.0% (37/185 例) であり、主な副作用は、浮動性めまい 2.7% (5/185 例)、頭痛 2.2% (4/185 例)、疲労 2.2% (4/185 例) であった。[5.1 参照]

### 17.1.2 国内第 III 相試験 (プラセボ対照二重盲検試験：検証的試験 2 回目)

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、ALSFRS-R 全項目が 2 点以上、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、エダラボン 60mg 又はプラセボを 6 クール※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) の変化量には、投与群間で統計学的に有意な差が認められた。

副作用発現頻度はエダラボン群で 2.9% (2/69 例) 及びプラセボ群で 7.4% (5/68 例) であった。本剤群の副作用の内訳は、腹部不快感、湿疹及び肝機能検査異常いずれも 1.4% (1/69 例) であった [10]。[5.1 参照]

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) | ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との比較 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 |
| ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 | 66 | 41.9<br>±2.2 | 35.0<br>±5.6 | -7.50<br>±0.66 | 2.49<br>[0.99-3.98] | 0.0013 |
| ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ群 | 68 | 41.9<br>±2.5 | 37.5<br>±5.3 | -5.01<br>±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 週後又は中止時 (LOCF)
d) 調整済平均値±標準誤差

e) 投与群、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量、El Escorial 改訂 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

※ 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 11 回繰り返した（第 2 ～12 クール）。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ALS の発症及び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、運動神経細胞等の酸化的傷害を抑制することで病勢進展の遅延を示す。

### 18.2 フリーラジカル消去作用

#### 18.2.1 フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用

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ル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[11)12)]（*in vitro*）。

#### 18.2.2 フリーラジカルによる血管内皮細胞傷害に対する抑制作用

1μM から 15-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸による培養血管内皮細胞傷害を抑制した[13)]（in vitro）。

### 18.3 ALS の病態に関連した試験

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を導入したトランスジェニックラットに対し、エダラボン 3mg/kg/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[14)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エダラボン（Edaravone）

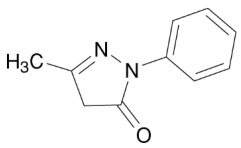
化学名：5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one

分子式：$C_{10}H_{10}N_2O$

分子量：174.20

性　状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

構造式：




融　点：127～131℃

## 20. 取扱い上の注意

ボトル開封前は冷蔵（2～8℃）で正立保存すること。

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

ボトル開封後は使用の都度必ず密栓し室温で正立保存すること。

ボトル開封後 15 日以内に使用していない本剤は廃棄すること。

## 21. 承認条件

## 22. 包装

ボトル：35mL、50mL

## 23. 主要文献


1) Shimizu H, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Oct; 10 (10): 1188-1197

2) 田辺三菱製薬(株): エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験(単回及び反復投与試験)(社内資料)(202Y 年 M 月 D 日承認、CTD2.7.2.2.2.1)

3) 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)(202Y 年 M 月 D 日承認、CTD2.7.2.2.2.2)

4) 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)(202Y 年 M 月 D 日承認、CTD2.7.2.2.2.4)

5) 山本美奈子, 他：薬理と治療 1997; 25 (Suppl.7) :1755-1763

6) 横田愼一, 他：臨床薬理 1997; 28 (3) :693-702

7) Nakamaru Y, et al.: Clin Ther. 2020 Sep; 42 (9): 1699-1714

8) Nakamaru Y, et al.: Clin Ther. 2020 Aug; 42 (8): 1467-1482.e4

9) 田辺三菱製薬(株): 長期安全性試験(社内資料)(202Y 年 M 月 D 日承認、CTD2.7.6.12)

10) 田辺三菱製薬(株): 検証的試験 2 回目(社内資料)(2015 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)

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

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

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

14) 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）(2015 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.3)


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


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


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3-2-10