＊2023年 4 月改訂（第 2 版） D13
2022年 3 月改訂（第 1 版）

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

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、16.6.2、16.6.3 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

〈効能共通〉
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］

〈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〉

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、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。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。

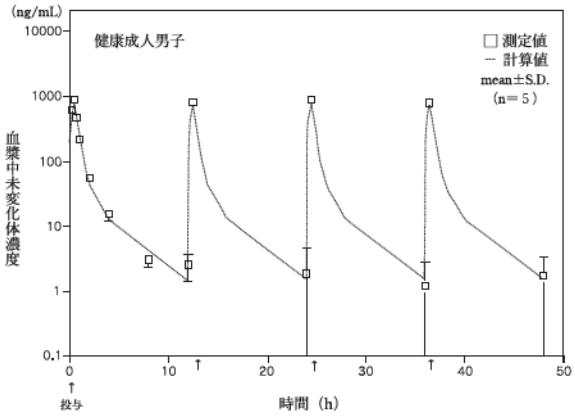
＊15.2 非臨床試験に基づく情報

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、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

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 (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]。

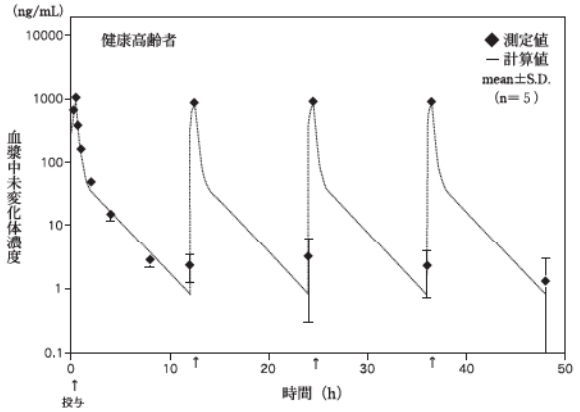
16.5 排泄

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 (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。

＊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[3]。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	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	腎機能正常
C_{max}（ng/mL）	545.4±92.59	593.2±115.4	475.9±95.32
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	771.0±153.6	826.4±149.4	644.9±153.1
$t_{1/2}$（h）	5.38±6.04	7.31±5.83	2.87±0.38

(mean±S.D.)

注）ALSで承認された1回用量は60mgである。
軽度：eGFRが60～89mL/分/1.73m²、中等度：eGFRが30～59mL/分/1.73m²、正常：eGFR≧90mL/分/1.73m²

＊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[4]。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
$AUC_{0-\infty}$（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）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[4]。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	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	肝機能正常
C_{max}（ng/mL）	538.1±182.3	533.4±88.57	429.0±44.36
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	727.6±262.0	751.5±148.3	654.3±107.2
$t_{1/2}$（h）	3.14±0.58	4.37±1.90	4.70±6.92

(mean±S.D.)

注）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

〈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 発症後72時間以内に投与を開始	64.8% (81例/125例)	32.0% (40例/125例)
発症後24時間以内に投与を開始	73.8% (31例/42例)	25.6% (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[7]。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[5)～9)]。

※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[10)]。[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[11)]。[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[12)]。[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[8]。

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[9]。

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[13)、15) ～18)]。

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[14)]。

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[19)、20)]（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[13)、14)]。

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[21)]（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[22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エダラボン（Edaravone）

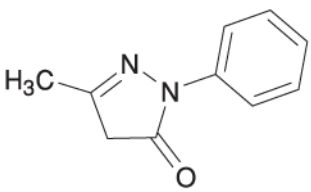
化学名：5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one

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) Nakamaru Y, et al.：Clin Ther. 2020 Sep；42（9）：1699-1714
4) Nakamaru Y, et al.：Clin Ther. 2020 Aug；42（8）：1467-1482.e4
5) 大友英一, 他：Ther Res. 1998；19（4）：1311-1332
6) MCI-186脳梗塞急性期研究会：医学のあゆみ. 1998；185（11）：841-863
7) Otomo E, et al.：Cerebrovasc Dis. 2003；15（3）：222-229
8) Houkin K, et al.：J Stroke Cerebrovasc Dis. 1998；7（5）：315-322
9) 三森研自, 他：Ther Res. 1998；19（4）：1333-1345
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) Abe K, et al.：Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014；15（7-8）：610-617
12) 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）
13) Mizuno A, et al.：Gen Pharmacol. 1998；30（4）：575-578
14) Yamamoto T, et al.：Brain Res. 1997；762（1-2）：240-242
15) Abe K, et al.：Stroke. 1988；19（4）：480-485
16) 高松康雄, 他：薬理と治療. 1997；25（Suppl.7）：1785-1791
17) Kawai H, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1997；281（2）：921-927
18) Nishi H, et al.：Stroke. 1989；20（9）：1236-1240
19) 渡辺俊明, 他：薬理と治療. 1997；25（Suppl.7）：1691-1698
20) Yamamoto Y, et al.：Redox Rep. 1996；2（5）：333-338
21) Watanabe T, et al.：Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1988；33（1）：81-87
22) 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

＊2023年 4 月改訂（第 2 版） D18
2022年 3 月改訂（第 1 版）

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

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、16.6.2、16.6.3 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

〈効能共通〉

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］

エーザイ株式会社

〈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〉

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、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。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。

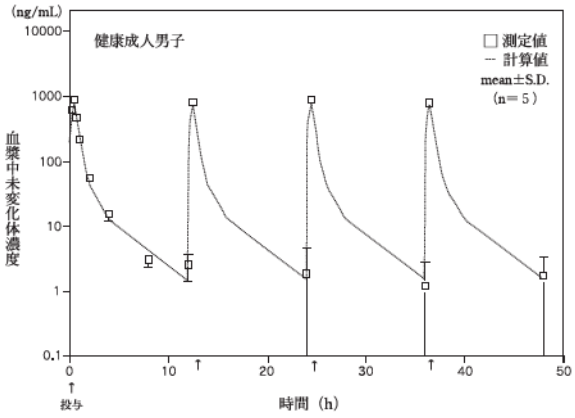
＊15.2 非臨床試験に基づく情報

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、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

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 (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]。

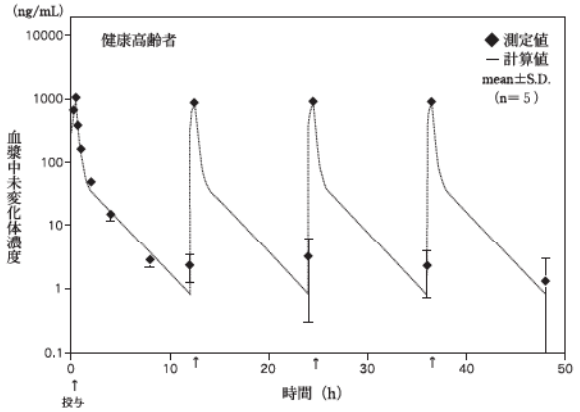
16.5 排泄

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 (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。

＊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[3]。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	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	腎機能正常
C_{max}（ng/mL）	545.4±92.59	593.2±115.4	475.9±95.32
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	771.0±153.6	826.4±149.4	644.9±153.1
$t_{1/2}$（h）	5.38±6.04	7.31±5.83	2.87±0.38

(mean±S.D.)

注）ALSで承認された1回用量は60mgである。
軽度：eGFRが60～89mL/分/1.73m²、中等度：eGFRが30～59mL/分/1.73m²、正常：eGFR≧90mL/分/1.73m²

＊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[4]。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
$AUC_{0-\infty}$（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）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[4]。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	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	肝機能正常
C_{max}（ng/mL）	538.1±182.3	533.4±88.57	429.0±44.36
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	727.6±262.0	751.5±148.3	654.3±107.2
$t_{1/2}$（h）	3.14±0.58	4.37±1.90	4.70±6.92

(mean±S.D.)

注）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

〈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[7]。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[5)～9)]。

※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[10)]。[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[11)]。[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[12)]。[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[8]。

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[9]。

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[13)、15) ～18)]。

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[14)]。

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[19)、20)]（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[13)、14)]。

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[21)]（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[22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エダラボン（Edaravone）

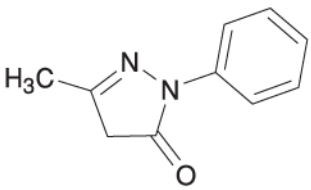
化学名：5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one

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) Nakamaru Y, et al.：Clin Ther. 2020 Sep；42（9）：1699-1714
4) Nakamaru Y, et al.：Clin Ther. 2020 Aug；42（8）：1467-1482.e4
5) 大友英一, 他：Ther Res. 1998；19（4）：1311-1332
6) MCI-186脳梗塞急性期研究会：医学のあゆみ. 1998；185（11）：841-863
7) Otomo E, et al.：Cerebrovasc Dis. 2003；15（3）：222-229
8) Houkin K, et al.：J Stroke Cerebrovasc Dis. 1998；7（5）：315-322
9) 三森研自, 他：Ther Res. 1998；19（4）：1333-1345
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) Abe K, et al.：Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014；15（7-8）：610-617
12) 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）
13) Mizuno A, et al.：Gen Pharmacol. 1998；30（4）：575-578
14) Yamamoto T, et al.：Brain Res. 1997；762（1-2）：240-242
15) Abe K, et al.：Stroke. 1988；19（4）：480-485
16) 高松康雄, 他：薬理と治療. 1997；25（Suppl.7）：1785-1791
17) Kawai H, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1997；281（2）：921-927
18) Nishi H, et al.：Stroke. 1989；20（9）：1236-1240
19) 渡辺俊明, 他：薬理と治療. 1997；25（Suppl.7）：1691-1698
20) Yamamoto Y, et al.：Redox Rep. 1996；2（5）：333-338
21) Watanabe T, et al.：Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1988；33（1）：81-87
22) 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

＊2022年12月改訂（第１版）

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
87119

承認番号	21000AMY00286
販売開始	1999年３月

RILTeL01

筋萎縮性側索硬化症用剤
リルゾール製剤
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

リルテック®錠50
RILUTEK® Tablets

RILUTEK®
sanofi

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な肝機能障害のある患者［8.2、9.3.1、11.1.4 参照］
2.2 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［9.5 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分（1錠中）	リルゾール50mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

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

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。
5.2 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

6. 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。

8. 重要な基本的注意
8.1 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。
・国内第３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。［17.1.1 参照］
・国内第３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３相二重盲検試験と同程度であった。［17.1.1、17.2.1 参照］
8.2 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、ALT、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の上昇がみられた場合には、より頻回にALT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。［2.1、9.3.1、9.3.2、11.1.4 参照］
8.3 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。
8.4 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。
8.5 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。

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 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。［11.1.2 参照］

9.2 腎機能障害患者
腎機能が低下している患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。［2.1、8.2、11.1.4 参照］
9.3.2 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（重篤な肝機能障害のある患者を除く）
肝機能を悪化させるおそれがある。本剤は主として肝で代謝される。［8.2、11.1.4 参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。［2.3 参照］

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。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。

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
副作用の発現に注意すること。一般に生理機能（肝機能等）が低下していることが多い。

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
CYP1A2阻害剤 テオフィリン、カフェイン、クロミプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、ジクロフェナク、ニューキノロン系薬剤のエノキサシン水和物等	慎重に投与	ヒト肝ミクロソームを用いた*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[1]。

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 アナフィラキシー（頻度不明）
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。

11.1.2 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。[9.1.1 参照]

11.1.3 間質性肺炎（0.1%）
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。

11.1.4 肝機能障害（0.2%）、黄疸（0.1%）
AST、ALT、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。[2.1、8.2、9.3.1、9.3.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上[注1)]	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
肝　臓	AST上昇、ALT上昇	γ-GTP上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇			
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛	味覚障害、膵炎[注2)]、アミラーゼ上昇		
精神神経系		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	そう痒		
循環器				頻脈	
筋・骨格系			筋痙攣、背部痛		関節炎
その他		無力感	頭痛、倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、頭重	体重減少

注1）発現頻度は承認時までの臨床試験、使用成績調査、及び特別調査を合わせて算出したものである。
注2）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すること。

13. 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。

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
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ある。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 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。

15.1.2 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。

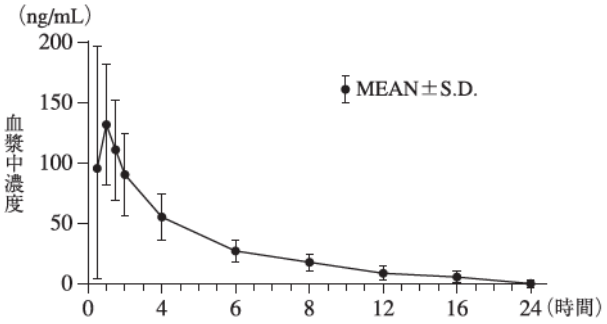
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 動物実験（イヌ）において溶血性貧血が報告されている。

15.2.2 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。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
日本人健康成人男子8例にリルゾール50mg[注)]を空腹時単回経口投与した時の最高血漿中濃度（C_{max}）などは下表のとおりであった[2)]。

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

C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC（ng･hr/mL）
149.46±63.37	0.81±0.26	5.64±2.23	613.12±263.52

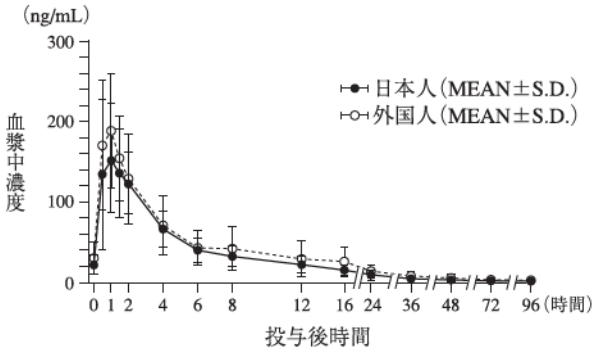


リルゾール50mgを空腹時単回経口投与した際の血漿中リルゾール濃度推移

16.1.2 反復投与
日本人健康成人男子16例及び外国人健康成人男子16例にリルゾール50mg[注)]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

	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2Z}$（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



リルゾール50mgを反復経口投与した際の血漿中リルゾール濃度推移

16.5 排泄

日本人健康成人男子9例にリルゾール50mg[注)]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[3]。

また、海外健康成人男子16例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[4]。

注）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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相臨床試験

全国48施設で実施された第3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Log-rank検定、両側p=0.216）[5]。

安全性について、98例中67例（68.4%）に副作用がみとめられた。主な副作用はALT増加29件（29.6%）、AST増加（24.5%）、γ-GTP増加及び赤血球数減少各15件（15.3%）であった。[8.1 参照]

17.1.2 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2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Log-rank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（Log-rank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[6]。

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3相二重盲検試験（総症例数：リルゾール50mg/日投与[注1)]群237例、100mg/日投与群236例、200mg/日投与[注1)]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Log-rank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Log-rank検定、両側p=0.048）[7]。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 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。

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上昇138件（6.9%）、AST上昇132件（6.6%）、悪心、γ-GTP上昇各75件（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。[8.1 参照]

17.2.2 特別調査

海外第3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。

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上昇89件（10.8%）、AST上昇79件（9.6%）、γ-GTP上昇36件（4.4%）、悪心35件（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。

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。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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[8]。

18.2 薬理作用

18.2.1 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[9]。

(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[10]。

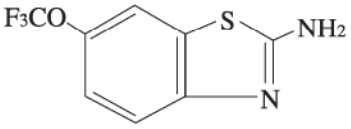
18.2.2 神経細胞保護作用

(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[11, 12]。

(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[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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
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。
化学構造式：



融　　点：117～120℃

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊22. 包装

28錠［14錠(PTP)×2］

23. 主要文献

1) Sanderink, G-J., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997：282(3), 1465-1472
2) 丁　宗鉄　他：臨床医薬 1996：12(5), 795-807
3) 丁　宗鉄　他：臨床医薬 1996：12(5), 809-827
4) Le Liboux, A., et al.：J. Clin. Pharmacol. 1997：37(9), 820-827
5) 柳澤信夫　他：医学のあゆみ 1997：182(11), 851-866
6) Lacomblez, L., et al.：Lancet 1996：347(9013), 1425-1431
7) Bensimon, G., et al.：N. Engl. J. Med. 1994：330(9), 585-591
8) Doble, A.：Rev. Contemp. Pharmacother. 1997：8(4), 213-225
9) Couratier, P., et al.：Neuro Report 1994：5(8), 1012-1014
10) Gurney, M.E., et al.：Ann. Neurol. 1996：39(2), 147-157
11) Rothstein, J.D., et al.：J. Neurochem. 1995：65(2), 643-651
12) Estevez, A.G., et al.：Eur. J. Pharmacol. 1995：280(1), 47-53
13) Malgouris, C., et al.：Neurosci. Lett. 1994：177(1-2), 95-99

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

最新の添付文書を参照すること

202X 年 X 月作成

日本標準商品分類番号
87119

承認番号	
販売開始	年　月

貯　　法：室温保存
有効期間：5 年

筋萎縮性側索硬化症用剤
メコバラミン製剤

処方箋医薬品[注)]

ロゼバラミン®筋注用 25 mg　（案）

Rozebalamin® for Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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

販売名		ロゼバラミン筋注用 25mg	
成分・分量（1 バイアル中の分量）[注)]	有効成分	メコバラミン	28.75mg
	添加剤	乳糖水和物	143.75mg
		リン酸二水素ナトリウム水和物	4.485mg
		水酸化ナトリウム	適量

注）バイアルからの採取容量を考慮して 15%過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤
性状	赤色の塊又は粉末
pH	6.4～7.0[注)]
浸透圧比	約 2[注)]（生理食塩液に対する比）

注）本剤 1 バイアルを日局生理食塩液 2.3mL で溶解したとき。

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

臨床試験に組み入れられた患者の罹病期間、ALS 重症度、呼吸機能等の背景及び試験結果を熟知し、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 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、メコバラミンとして 50mg を 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に注射する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。また、適用にあたっては、以下の点に注意すること。

8.1.1 自己投与の適用については、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

8.1.2 患者又はその家族に対し、本剤の投与により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。

8.1.3 適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己注射の継続が困難な場合には、直ちに自己注射を中止させるなど適切な処置を行うこと。

8.1.4 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないよう指導すること。

8.1.5 すべての器具及び使用後の残液の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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 アナフィラキシー（頻度不明）

血圧降下、呼吸困難等のアナフィラキシーを起こすことがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	
血液	白血球数増加		
その他	注射部位反応	頭痛	発熱感、発汗

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解には、日本薬局方生理食塩液を用い、完全に溶解したことを確認すること。

14.1.2 本剤1バイアルあたり生理食塩液2.3mLで溶解し、そのうち2.0mLを投与すること。

14.1.3 光分解を受けやすいので、遮光に留意した上で開封後直ちに使用することとし、生理食塩液にて溶解後は最大60分以内に投与すること。60分以内に投与されない場合は、廃棄すること。

14.1.4 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は筋肉内注射のみに使用し、静脈内投与又は皮下投与は行わないこと。

14.2.2 筋肉内注射時

組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

(1)同一部位への反復注射は避けること。

(2)神経走行部位を避けるよう注意すること。

(3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.3 薬剤交付時の注意

光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れ遮光した状態で保管すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の投与により、赤色の着色尿があらわれることがある。[本剤及び代謝物の尿中排泄による。]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

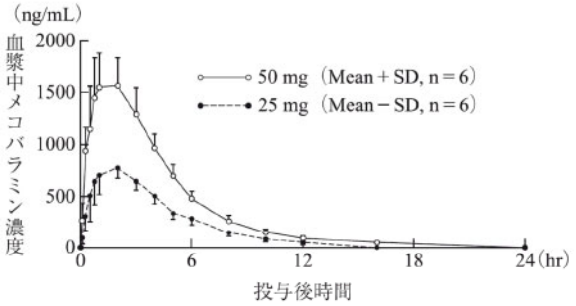
16.1.1 単回投与

日本人健康成人男子にメコバラミン25mg[注)]及び50mgを単回筋肉内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである[1)]。

単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
25 mg[注)]	6	834±133	2.0 0.8、2.0	4270±531	3.1±1.0
50 mg	6	1660±309	1.0 0.8、2.0	8450±1070	2.8±0.4

平均値±標準偏差、a)上段：中央値、下段：最小値、最大値



健康成人に単回筋肉内投与したときの血漿中濃度

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男子にメコバラミン25mg[注)]及び50mgを1日1回7日間筋肉内投与したときの7日目の薬物動態パラメータは下記のとおりである[2)]。

反復投与7日目の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/日)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	$AUC_{(0-24hr)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
25 mg[注)]	6	934±196	1.0 0.8、2.0	4320±519	2.6±0.6
50 mg	6	1580±257	1.0 0.8、2.0	8840±653	2.8±0.3

平均値±標準偏差、a)上段：中央値、下段：最小値、最大値

16.3 分布

メコバラミン（30～3000ng/mL）のヒト血漿タンパク結合率は、25.0～35.8%であった（*in vitro*）[3)]。

16.4 代謝

メコバラミンはほとんど代謝されない。

16.5 排泄

メコバラミンは主に未変化体として尿中に排泄される。日本人健康成人男子にメコバラミン25～75mg[注)]を単回筋肉内投与したとき、投与後72時間までの尿中未変化体総排泄量は、投与量の93%以上であった[1)]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、メコバラミンとして50mgを1日1回、週2回、筋肉内に注射する。」である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ALS患者8例の腎機能を血清中シスタチンC濃度で補正した糸球体濾過量によって、正常（≥90mL/min/1.73m^2）、軽度腎機能障害(60～89mL/min/1.73m^2)及び中等度腎機能障害(30～59mL/min/1.73m^2)に分類した。メコバラミン50mgを1日1回、週2回筋肉内投与を長期継続した際の薬物動態パラメータは下記のとおりである[4)]。

腎機能正常患者及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 (1 例)	軽度 (4 例)	中等度 (3 例)
投与量 (mg)	50	50	50
C_{max} (ng/mL)	1440	1830±616	2160±879
t_{max}[a] (hr)	2.0	1.5 0.5、2.0	2.0 1.0、4.0
$AUC_{(0-8hr)}$ (ng･hr/mL)	6780	8290±3170	10600±1930
$t_{½}$ (hr)	2.71	2.91±0.568	3.25[b]
CL/F (L/hr)	6.21	5.45±1.68	4.42[b]

平均値±標準偏差、a)上段：中央値、下段：最小値、最大値、b)n=1

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験（国内 763 試験：治療期）

ALS 患者（罹病期間 1 年以内で、Updated Awaji 基準において、definite、probable、probable-laboratory supported に該当し、ALS 重症度基準 1 度又は 2 度、投与前 12 週間で改訂 ALS 機能評価尺度（ALSFRS-R）合計点数が 1 点又は 2 点低下し、努力性肺活量（%FVC）が 60%を超える）130 例を対象に、メコバラミン 50mg 又はプラセボを週 2 回、16 週間筋肉内投与する二重盲検比較試験を実施した。

主要評価項目である観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量は下表のとおりであり、メコバラミン 50mg のプラセボに対する優越性が検証された。副作用の発現頻度はプラセボ群で 1.6%（1/64 例）、メコバラミン 50mg 群で 7.7%（5/65 例）であった。メコバラミン 50mg 群で認められた副作用は、便秘、注射部位疼痛、発熱、心電図 QT 延長及び発疹が各 1.5%（1/65 例）であった[5]。[5.参照]

治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数及び変化量（FAS）

投与群	観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数[a]	16 週時 ALSFRS-R 合計点数[a]	観察期終了時から 16 週時の変化量 [95%信頼区間][b]	観察期終了時から 16 週時の変化量の群間差 [95%信頼区間][b]	p 値[c]
プラセボ群	42.3±2.7 (64 例)	37.5±5.9 (63 例)	-4.6 [-5.8, -3.4]		
本剤 50mg 群	42.4±2.6 (65 例)	39.3±4.5 (63 例)	-2.7 [-3.9, -1.5]	2.0 [0.4, 3.5]	0.012

a)平均値±標準偏差
b)観察期終了時の合計点数を共変量、病型、観察期終了時の ALS 重症度、初発から観察期開始までの期間、観察期終了時の%FVC、エダラボン投与歴、投与群、時点、時点と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果として含む混合効果モデルにより算出された。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし、共分散構造は Unstructured とされた。
c)両側 5%

17.1.2 国内第 III 相試験（国内 763 試験：治療期及び継続投与期）

国内 763 試験治療期を完了し、継続投与期に移行した症例を対象にメコバラミン 50mg を週 2 回筋肉内投与した。全期間（治療期及び継続投与期（2022 年 6 月 28 日データカットオフ））における ALSFRS-R 合計点数の推移は下表のとおりであった。全期間における本剤投与例の副作用発現率は 7.9%（10/126 例）であった。2 例以上に認められた副作用はなかった。

全期間における ALSFRS-R 合計点数の推移（FAS）

投与群	評価時期[a]	16 週[c]	24 週	48 週	96 週	144 週	192 週
治療期プラセボ群	例数	63	48	34	17	7	2
	実測値[b]	37.5 ±5.9	32.1 ±8.5	29.4 ±9.0	26.3 ±10.7	24.3 ±10.3	11.5 ±0.7
治療期 50mg 群	例数	63	54	39	26	14	5
	実測値[b]	39.3 ±4.5	34.1 ±8.1	31.7 ±9.6	28.3 ±10.6	24.8 ±10.9	20.4 ±14.0

a)観察期終了時
b)平均値±標準偏差
c)治療期 16 週（継続投与期投与開始前）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ALS に対する作用機序の詳細は解明されていない。メコバラミンは、活性型ビタミンB_{12}であり、ホモシステインからメチオニンを合成するメチオニン合成酵素の補酵素として働く。ホモシステインは神経変性に関わると考えられており、メコバラミンは、ホモシステインによる神経変性を抑制すると考えられる。また、メチオニンとアデノシンの縮合により S-アデノシルメチオニン（SAM）が生成し、タンパク質のダメージの修復時にメチル基供与体として働く。メコバラミンは、SAM を介して神経変性を修復すると考えられる[6)～8)]。

18.2 ALS モデル動物における効果

Wobbler マウスにおいて、前肢の握力低下を抑制し、二頭筋重量、筋皮神経線維数を増加させた[9)]。G93A 変異ヒト SOD1 トランスジェニックマウスにおいて、生存日数等の延長・増加傾向を示した[10)]。

18.3 神経細胞保護効果

18.3.1 ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）から分化させた運動神経を用いた *in vitro* 試験において、酸化ストレスによる神経突起傷害に対して抑制効果を示した[11)]。

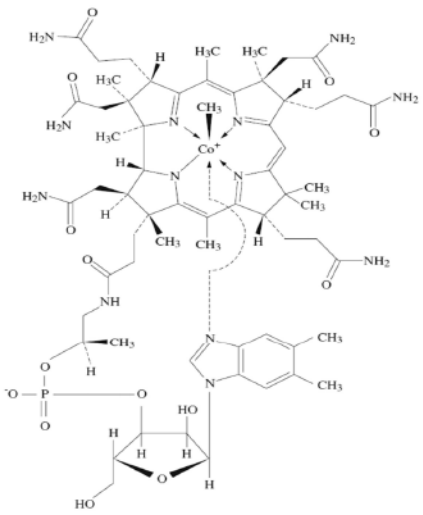
18.3.2 ラット培養網膜神経細胞及び大脳皮質神経細胞を用いた *in vitro* 試験において、グルタミン酸及びニトロプルシドナトリウム誘発神経細胞死を抑制した[6)、7)]。

18.3.3 マウス運動神経様細胞株 NSC-34D を用いた *in vitro* 試験において、ホモシステイン誘発アポトーシスを抑制した[8)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：メコバラミン（Mecobalamin）
化学名：*Co*α-[α-(5,6-Dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)]-*Co*β-methylcobamide

分子式：$C_{63}H_{91}CoN_{13}O_{14}P$
分子量：1344.38
性　状：メコバラミンは暗赤色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。
本品は光によって分解する。
構造式：



20. 取扱い上の注意

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

8バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験（202X年X月XX承認、CTD2.7.2.2.2.1）［xxx-xxxx］
2）社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした用量漸増反復投与試験（202X年X月XX承認、CTD2.7.2.2.2.2）［xxx-xxxx］
3）社内資料：血漿タンパク結合率（202X年X月XX承認、CTD2.7.2.2.1）［xxx-xxxx］
4）社内資料：ALS患者を対象とした763試験の継続投与期のサブスタディ（202X年X月XX承認、CTD2.7.2.2.2.3）［xxx-xxxx］
5）Oki R. et al.：JAMA Neurol.，2022；79(6)：575-583［xxx-xxxx］
6）Kikuchi M. et al.：Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.，1997；38(5)：848-854［xxx-xxxx］
7）Akaike A. et al.：Eur. J. Pharmacol.，1993；241(1)：1-6［xxx-xxxx］
8）Hemendinger R.A. et al.：Toxicol. Appl. Pharmacol.，2011；251(3)：217-225［xxx-xxxx］
9）Ikeda K. et al.：J. Neurol. Sci.，2015；354（1-2）：70-74［xxx-xxxx］
10）社内資料：ALSモデル動物G93A変異SOD1 Tgマウスにおける延命効果（202X年X月XX承認、CTD2.6.2.2.7）［xxx-xxxx］
11）社内資料：酸化ストレスによる運動神経突起傷害に対する抑制効果（202X年X月XX承認、CTD2.6.2.2.1）［xxx-xxxx］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088　東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

【効能・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

【効能・効果の設定根拠】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位及び下位運動ニューロンの障害により進行性に骨格筋力が低下して種々の症状を呈し，呼吸機能を含む自発的な運動機能を完全に喪失するまで進展する原因不明の難治性神経変性疾患である。呼吸筋の麻痺による呼吸不全が主たる原因であり，人工呼吸器を装着しなければ発症後約 3～6 年以内に死に至るとされている。

1990 年代より，厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業の神経変性疾患に関する研究班において，ALS 患者に対する高用量メコバラミンの臨床研究が行われ，メコバラミン（シグマ社製）25～50 mg/回の筋肉内投与による成績が報告され，高用量のメコバラミンが ALS 患者に対して臨床効果を示す可能性が示唆された。この結果を踏まえ，ALS 患者に対する高用量メコバラミンの用量反応性の検討及び，有効性，安全性を評価するため，プラセボ対照二重盲検試験として国内 761 試験を実施し，さらにその結果を踏まえ，プラセボ対照二重盲検第 3 相試験である国内 763 試験を医師主導治験として実施した。効能・効果は，国内 763 試験の有効性の結果，並びに国内 763 試験，国内 761 及び国内 762 試験の安全性の結果をもとに設定した。

(1)国内 763 試験における有効性の検証

国内 763 試験は，発症後 1 年以内の孤発性 ALS 又は家族性 ALS 患者を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験である。本試験は，徳島大学病院を中心とした医師主導治験として実施された。高用量メコバラミンを筋肉内投与した際のプラセボに対する優越性を検証し，安全性を評価することを目的として実施された。ALS 患者における機能障害・病態進行を評価するスケールとして確立している日本語版改訂 ALSFRS-R（以下，ALSFRS-R）を用い，ベースラインから治療期 16 週目までの合計点数の変化量を主要有効性評価項目とした。その結果を図 1.8.2-1 に示す。ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量の最小二乗平均（以下，LS Mean）は両群とも低下が認められ，その程度はプラセボ群より 50 mg 群で小さかった。群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）は 2.0（0.4～3.5；*P*=0.012）で，50 mg のプラセボに対する優越性が検証された。さらに，治療期を通じ，ALSFRS-R 合計点数の変化量の LS Mean は両群とも経時的に低下し，4 週，8 週，16 週のいずれの評価時期でも 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度が有意に小さかった。

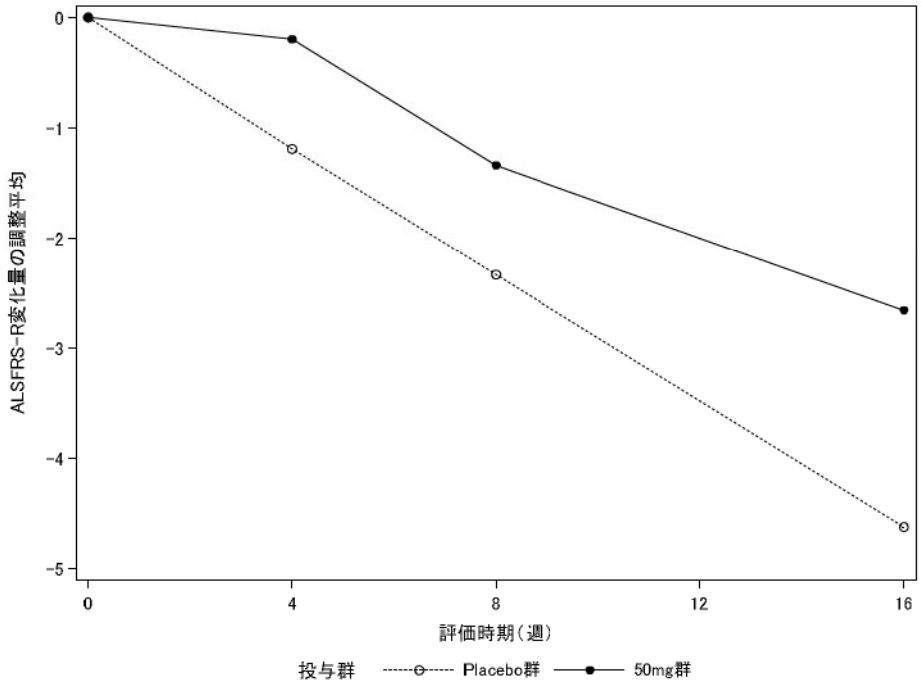


図 1.8.2-1 ALSFRS-R 合計点数変化量の LS Mean の推移（FAS）

LS Mean：観察期終了時（ベースライン）からの変化量を応答変数，ベースライン値を共変量，最小化因子（病型，ベースラインの ALS の重症度，初発から観察期開始までの期間，ベースラインの%FVC，エダラボン投与歴），投与群，時点，時点と投与群の交互作用を母数効果，被験者を変量効果に含む混合効果モデルにより算出した。
自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

(2)国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験における安全性

国内 763 試験の安全性解析対象集団において，ベースラインから治療期 16 週目までの有害事象発現率は，プラセボ群 65.6%（42/64 例），50 mg 群 61.5%（40/65 例）であり，副作用発現率は，プラセボ群 1.6%（1/64 例），50 mg 群 7.7%（5/65 例）であった。プラセボ群，50 mg 群の有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

また，全期間（治療期及び継続投与期）の全例における有害事象発現率は 89.7%（113/126 例）であり，副作用発現率は 7.9%（10/126 例）であった。臨床検査値，バイタルサイン及び心電図について臨床的に問題となるような変動は認められず，50 mg を筋肉内に長期投与した時の安全性に問題がないことが示された。

国内 761 試験の安全性解析対象集団において，有害事象発現率は，プラセボ群 99.2%（122/123 例），25 mg 群 97.6%（121/124 例），50 mg 群 98.4%（121/123 例）であり，副作用発現率は，プラセボ群 4.1%（5/123 例），25 mg 群 7.3%（9/124 例），50 mg 群 5.7%（7/123 例）であった。すなわち，プラセボ群，25 mg 群及び 50 mg 群の有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められず，本薬を筋肉内投与したときの安全性に問題は認められなかった。

国内 762 試験（GCP 違反 3 例を除外）における有害事象及び副作用の発現率は 97.9%（141/144 例）及び 4.9%（7/144 例）であり，ALS 患者を対象に 50 mg を筋肉内に長期投与した際の安全性に特に問題は認められなかった。

以上より，本薬は ALS 患者に対する新たな治療の選択肢として医療に貢献できると考え，国内 763 試験の有効性結果に基づき，効能・効果（案）を「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」と設定した。

また，以下の理由から，本薬の効能・効果（案）において投与期間の制限及び診断時期，疾患の進行等に基づく対象患者の制限を設けることは，限られた治療法しかない ALS において，メコバラミン投与で効果を認める一部の ALS 患者の利益を損ねる可能性があるため適切ではないと考え，本薬の効能・効果（案）において対象患者の制限を設けないこととした。

ALS 患者を対象にメコバラミンの用量反応性の検討，プラセボに対する優越性の検証，及び本薬の安全性について検討したプラセボ対照二重盲検比較試験である国内 761 試験は，投与期間が 182 週間（3.5 年）の試験であり，発症から 3 年以内の患者を登録したため，一般的な ALS 患者の全イベントを確認し得る，メコバラミンの長期投与の有効性を確認する試験となった。主要有効性評価項目はイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間及び ALSFRS-R の 2 つとした。主要評価項目について，50 mg 群又はメコバラミン群合計（25 mg 群及び 50 mg 群の合計）でプラセボに対する優越性を検証したところ，50 mg 群，メコバラミン群合計のいずれにおいてもプラセボ群に対する優越性を示すことはできなかったが，いずれの評価項目においてもプラセボを上回る効果が認められた（表 2.7.3-13）。

ALS 発症から初回診察までの期間が長い患者は短い患者と比べ，その後の生存期間が有意に長かったとする疫学研究が多数報告されており（Traxinger K, et al., 2013; 桃井浩樹，ほか，2004），発症から初回診断までの期間は予後因子として知られている。初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者を含む国内 761 試験においても，進行が緩徐な患者が含まれ，進行に対する薬剤の抑制効果を適切に評価することが難しい集団であった可能性がある。このような知見と考察をもとに，予後不良集団として「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団を設定し，追加解析を実施した。その結果，治療期登録からイベント発生までの期間の延長及び ALSFRS 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（表 2.7.3-22）。

また，国内 761 試験の継続長期投与試験である国内 762 試験においても，生存率及び累積イベント発生率，ALSFRS-R，%FVC の結果から，メコバラミンの ALS 進行に対する抑制効果が維持されていることが示唆された。

これらの結果から，メコバラミンの ALS に伴う機能障害対する抑制効果は長期に維持されていることが示唆された。

さらに，国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験において安全性についての懸念は認められていない。国内 763 試験継続投与期間及び国内 762 長期継続投与試験に登録された症例には診断から年次が経過し，疾患が進行した ALS 患者が少なからず含まれていると考えられ，これらの患者に対し，最長 8 年以上におよぶメコバラミン投与で安全性に問題が無かった結果が確認された。

以上より，メコバラミンの投与期間に関する制限は不要と考えた。

一方，国内 762 試験において投与前の ALS 重症度基準 1，2 度及び 3，4，5 度の集団に対し，投与前から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量について部分集団解析を実施した。ALS 重症度基準が 1 度又は 2 度の被験者（21/144 例，14.6%）は，3 度，4 度又は 5 度の被験者（123/144 例，85.4%）と比較して例数が少なかったため比較は困難であるが，中央値（最小値，最大値）は各々–2.0（–17，0），–1（–17，3）であり，両集団間に明確な差は認められなかった。安全性評価においても ALS 重症度基準 1，2 度及び 3，4，5 度の有害事象発現率，副作用発現率とも明確な差は認められなかった（表 2.7.3-74）。

また，国内 763 試験は発症後 1 年以内の ALS 患者を対象とした試験ではあるが，ALS は進行性の疾患であり，発症から 1 年後に突然病態が変化する疾患ではない。したがって，より早期の ALS 患者においてメコバラミンの有効性がより顕著に認められるとしても，ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者において，突如その効果が無くなる事は科学的，理論的に考え難い。先に述べたように，ALS 発症から初回診断までの期間は予後因子として知られているが，初回診察までの期間が 12 ヵ月超の進行が緩徐な患者が含まれていた国内 761 試験においてもメコバラミン投与による有効性の傾向が認められており，メコバラミン投与のベネフィットを受ける患者が存在していた可能性は高く，発症から 12 ヵ月超の ALS 患者において，突如その効果が無くなるわけでは無いとの理論を支持する結果と考えられる。

Castrillo-Viguera 等は，ALS 診療・研究に従事する臨床医師を対象に，ALSFRS-R の臨床的に意味のある変化量について調査を実施した。調査に参加した 93%の医師が，ALS 患者における機能障害の進行について，ALSFRS-R 合計点数の低下を 50%抑制すれば「臨床的に著しく意味のある効果（very clinically meaningful）」と評価すると回答したとする結果を得ている（Castrillo-Viguera C, et al., 2010）。

本調査に基づいて，国内 761 試験における「ALS 発症から 12 ヵ月超」のプラセボ群のベースラインからの ALSFRS-R 合計点数の平均変化量を，「発症から 12 ヵ月超」の ALS 患者での平均的機能障害の進行と捉え，国内 761 試験の「ALS 発症から 12 ヵ月超」の 50mg 群において，ALSFRS-R 合計点数の低下が，対応する時点のプラセボ群の平均変化量に対して 50%抑制された被験者（50% responder）について確認したところ，52 週で 22/61 例（36.1%），100 週で 12/44 例（27.3%），160 週で 8/21 例（38.1%），182 週で 7/20 例（35.0%）存在することが分かった。また，50 mg 群の 50% responder の割合（50% responder rate）は，何れの評価時点においてもプラセボ群の 50% responder rate を上回った。

すなわち，国内 761 試験では ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者の全体集団として，プラセボ群とメコバラミン群との群間に有意な差は認められなかったが，個別の症例においては，ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者の中にはメコバラミン投与による効果を認める患者がいることが示された。

以上の結果から，メコバラミンは，ALS 患者の機能障害の進行に対し，投与早期から臨床的に意味のある抑制をもたらすことが検証されており，長期投与による有効性の維持と ALS 重症度に関わらない有効性を示唆する結果が認められている。さらに，発症から 12 ヵ月超の ALS 患者においても，その効果を認める可能性のある症例が存在することが示唆されており，予後不