

脳保護剤 (フリーラジカルスカベンジャー)

処方せん医薬品^{注)}

ラジカット[®]注30mg

エダラボン注射剤

RADICUT[®] inj. 30mg

貯 法: 室温保存

使用期限: 外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある.〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 〔1管(20mL)中〕	エダラボン	30mg
添加物 〔1管(20mL)中〕	亜硫酸水素ナトリウム	20mg
	L-システイン塩酸塩一水和物	10mg
	塩化ナトリウム	135mg
	水酸化ナトリウム リン酸	適量 適量
性状・剤形	無色澄明・水性注射剤	
pH	3.0~4.5	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

脳梗塞急性期に伴う神経症候, 日常生活動作障害, 機能障害の改善

【用法・用量】

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害, 脱水のある患者〔急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある。特に投与前のBUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕
- (2) 感染症のある患者〔全身状態の悪化により急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕
- (4) 心疾患のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。また, 腎機能障害があらわれるおそれがある。〕
- (5) 高度な意識障害(Japan Coma Scale 100以上: 刺激しても覚醒しない)のある患者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕

- (6) 高齢者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は, 本剤に関する十分な知識及び脳梗塞の治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと。
- (2) 投与に際しては, 患者又はそれに代わり得る適切な者に対して, 本剤の副作用等について十分な説明を行うこと。
- (3) 急性腎不全又は腎機能障害の増悪, 重篤な肝障害, 播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれ, 致命的な経過をたどることがある。これらの症例では, 腎機能障害, 肝機能障害, 血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。
 - 1) 検査値の急激な悪化は, 投与開始初期に発現することが多いので, 投与前又は投与開始後速やかにBUN, クレアチニン, AST(GOT), ALT(GPT), LDH, CK(CPK), 赤血球, 血小板等の腎機能検査, 肝機能検査及び血液検査を実施すること。本剤投与中も, 腎機能検査, 肝機能検査及び血液検査を頻回に実施し, 検査値の異常や乏尿等の症状が認められた場合には, 直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。また, 投与後も継続して十分な観察を行うこと。
 - 2) 投与前にBUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では, 致命的な経過をたどる例が多く報告されているので, 投与に際し全身管理を徹底すること。
 - 3) 投与中に感染症等の合併症を発症し, 抗生物質を併用した場合には, 投与継続の可否を慎重に検討し, 投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること。また, 投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと。〔「相互作用」の項参照〕
 - 4) 投与中に腎機能障害が発現した場合は, 直ちに投与を中止し, 腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。
 - 5) 感染症を合併した患者, 高度な意識障害(Japan Coma Scale 100以上)のある患者においては, 致命的な経過をたどる例が多く報告されているので, 投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。
 - 6) 特に高齢者においては, 致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 (セファゾリンナトリウム, セフォチアム塩酸塩, ピペラシリンナトリウム等)	腎機能障害が増悪するおそれがあるので, 併用する場合には頻回に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	機序は不明であるが, 本剤は主として腎臓から排泄されるため, 腎排泄型の抗生物質との併用により, 腎臓への負担が増強する可能性が考えられる。

4. 副作用

承認時までの調査(承認時)

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

**承認後における調査(再審査終了時)

使用成績調査：3,882例中報告された副作用は431例(11.10%)709件であった。主な副作用は肝障害・肝機能異常160件(4.12%)、AST(GOT)上昇79件(2.04%)、ALT(GPT)上昇59件(1.52%)、LDH上昇34件(0.88%)、 γ -GTP上昇33件(0.85%)、ALP上昇24件(0.62%)、腎機能障害22件(0.57%)等であった。
製造販売後臨床試験：194例中報告された副作用は20例(10.31%)30件であった。主な副作用は肝障害・肝機能障害5件(2.58%)、不眠症2件(1.03%)、発熱2件(1.03%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は194例中52例(26.80%)に認められ、主なものはAST(GOT)上昇17件(8.76%)、ALT(GPT)上昇12件(6.19%)、血清尿酸上昇10件(5.15%)、クレアチニン上昇9件(4.64%)等であった。

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

(1) 重大な副作用

- **1) **急性腎不全**(0.27%^{注1)}、**ネフローゼ症候群**(0.02%^{注1)}：急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと。腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- **2) **劇症肝炎**(頻度不明)、**肝機能障害**(0.25%^{注1)}、**黄疸**(頻度不明)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- **3) **血小板減少**(0.08%^{注1)}、**顆粒球減少**(頻度不明)：血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、頻回に血液検査を実施し観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- **4) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**(0.08%^{注1)}：播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **急性肺障害**(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う急性肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) **横紋筋融解症**(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **ショック、アナフィラキシー様症状**(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}			発疹、発赤、腫脹、膨疹、痒感		紅斑(多形滲出性紅斑等)
血液			赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少		
注射部位			注射部発疹、注射部発赤腫脹		
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇		総ビリルビン値上昇、ウロビリノーゲン陽性、ビリルビン尿		
** 腎臓			BUN上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇 ^{注1)}		
** 消化器			嘔気	嘔吐 ^{注1)}	
** その他			発熱、熱感、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(CPK)上昇、CK(CPK)低下、血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清カリウム上昇 ^{注1)}	頭痛 ^{注1)}	

**副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。

**注1) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果を含めて頻度を算出した。

注2) このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に高齢者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

**7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

8. 適用上の注意

(1) アンプルカット時：

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

(2)調製時：

- 1)本剤は原則として生理食塩液で希釈すること。〔各種糖を含む輸液と混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。〕
- 2)高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。〔混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。〕
- 3)抗痙攣薬の注射液（ジアゼパム、フェニトインナトリウム等）と混合しないこと。〔白濁することがある。〕
- 4)カンレノ酸カリウムと混合しないこと。〔白濁することがある。〕

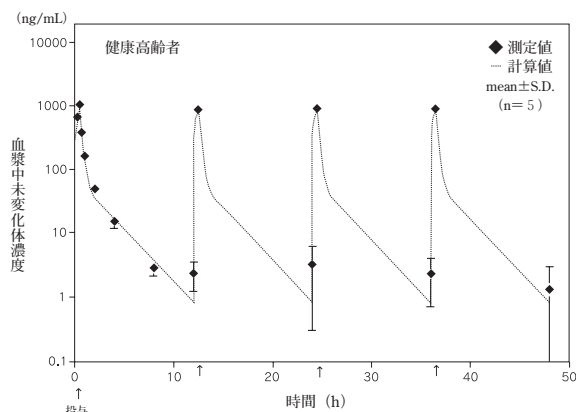
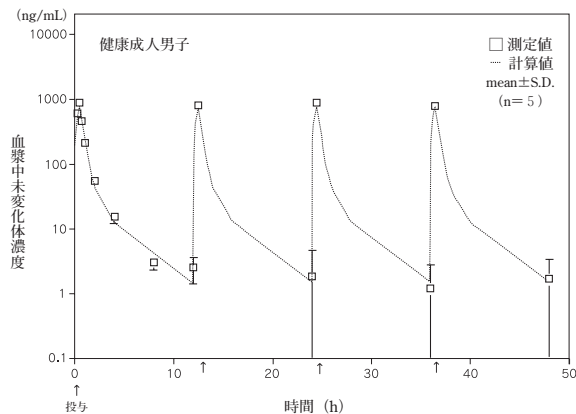
9. その他の注意

- (1)本剤投与中あるいは投与後に、脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある。
- (2)24時間持続静注によるイヌ28日間投与毒性試験において、60mg/kg/日以上用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄(背索)の神経線維変性が観察されたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人男子(5例)及び65歳以上の健康高齢者(5例)に本剤を体重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。
(注)本剤の承認された1回用量は30mgである。



(mean ± S.D.)

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

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

2. 血清蛋白結合率²⁾

エダラボン(5μM及び10μM)のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率は、92%及び89~91%であった(in vitro)。

3. 代謝¹⁾

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

4. 排泄¹⁾

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

(注)本剤の承認された1回用量は30mgである。

【臨床成績】^{3~7)}

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

	エダラボン群	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、エダラボン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」の率においてエダラボン群がプラセボ群を上回った(エダラボン群：22.3%(27例/121例)、プラセボ群：10.0%(12例/120例))。この内、発症後24時間以内に投与を開始した患者において、「全く症状なし」の率はエダラボン群：34.1%(14例/41例)、プラセボ群：2.9%(1例/35例)であった。

なお、両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している。

上記を含む承認時までの全臨床試験における1回30mg投与症例の全般改善度の改善率(改善以上)は、発症後72時間以内の患者*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。

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

(注)本剤の承認された用法・用量の抜粋：
発症後24時間以内に投与を開始し、投与期間は14日以内とする。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ハイドロキシラジカル($\cdot\text{OH}$)等のフリーラジカルが虚血に伴う脳血管障害の主要な1因子であることは数多く報告されており、虚血ないし虚血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障害ひいては脳機能障害を引き起こす。

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)の酸化的障害を抑制する。

すなわち、脳梗塞急性期に作用し、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。

2. 脳梗塞急性期に対する作用

(1) 脳神経保護作用⁶⁾

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

(2) 梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用⁷⁾

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

3. 脳虚血モデルに対する脳保護作用⁸⁻¹³⁾

(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(3 mg/kg)は、脳浮腫及び脳梗塞の進展を抑制し、随伴する神経症候を軽減した。

(2) 遅発性神経細胞死抑制作用

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

4. フリーラジカル消去作用^{8, 9, 14-16)}

(1) フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用 (in vitro)

エダラボンは、ハイドロキシラジカル消去作用を示した。また、ハイドロキシラジカルによるリノール酸の過酸化及び脳ホモジネートの脂質過酸化を濃度依存的に抑制した。更に、水溶性及び脂溶性ペルオキシラジカルによる人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化を抑制した。

(2) 脳虚血モデルに対するフリーラジカル消去作用

ラット脳虚血モデルに対し脳保護作用を示した用量(3 mg/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ハイドロキシラジカルの増加を抑制した。

(3) フリーラジカルによる血管内皮細胞障害に対する抑制作用 (in vitro)

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

【有効成分に関する理化学的知見】

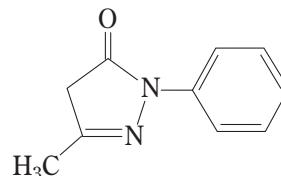
一般名：エダラボン, Edaravone

化学名：3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

分子式：C₁₀H₁₀N₂O

分子量：174.20

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末。メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はジエチルエーテルに溶けにくい。

融点：127～131℃

分配係数：17.2[94.5/5.5]

(pH6.0, 1-オクタノール/緩衝液)

【包装】

ラジカット注30mg：20mL×10管

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 横田慎一 他：臨床薬理 1997; **28**(3):693-702
- 2) 山本美奈子 他：薬理と治療 1997; **25**(Suppl.7):1755-1763
- 3) 大友英一 他：Ther. Res. 1998; **19**(4):1311-1332
- 4) MCI-186脳梗塞急性期研究会：医学のあゆみ 1998; **185**(11):841-863
- 5) Otomo, E. et al.: Cerebrovasc. Dis. 2003; **15**:222-229
- 6) Houkin, K. et al.: J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 1998; **7**(5):315-322
- 7) 三森研自 他：Ther. Res. 1998; **19**(4):1333-1345
- 8) Mizuno, A. et al.: Gen. Pharmacol. 1998; **30**(4):575-578
- 9) Yamamoto, T. et al.: Brain Res. 1997; **762**:240-242
- 10) Abe, K. et al.: Stroke 1988; **19**(4):480-485
- 11) 高松康雄 他：薬理と治療 1997; **25**(Suppl.7):1785-1791
- 12) Kawai, H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; **281**(2):921-927
- 13) Nishi, H. et al.: Stroke 1989; **20**(9):1236-1240
- 14) 渡辺俊明 他：薬理と治療 1997; **25**(Suppl.7):1691-1698
- 15) Yamamoto, Y. et al.: Redox Rep. 1996; **2**(5):333-338
- 16) Watanabe, T. et al.: Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1988; **33**(1):81-87

* 2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

*



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18