医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

エダラボン「NP」を適正にご使用いただくために

# 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

# 適正使用ガイド

フリーラジカルスカベンジャー

日本薬局方 エダラボン注射液

処方箋医薬品 注）

## エダラボン点滴静注 30mg「NP」
## エダラボン点滴静注液 30mg バッグ「NP」

Edaravone I. V. Infusion

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 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

# 目 次


適正使用のお願い …… 1

1. 投与スケジュール …… 2

2. 投与に際して …… 3

2.1 投与患者の選択…… 4

2.2 投与方法……27

2.3 調製時の注意……29

2.4 投与中の注意……30

3. 副作用 …… 32

3.1 注意を要する副作用 ……32

3.2 先発医薬品における臨床試験での副作用 ……40

4. 難病医療費助成制度 …… 44

4.1 制度概要……44

4.2 ALS本制度対象患者 ……45

4.3 指定医……49

4.4 指定医療機関……50

【参考資料】 …… 51

Ⅰ 症状等チェックシート……52

Ⅱ エダラボン製剤安全性情報 ……54

Ⅲ 血清シスタチンCについて ……57

Ⅳ 先発医薬品における国内臨床試験 部分集団解析結果 ……58

Ⅴ 先発医薬品における国内臨床試験 ALSFRS-R項目別、スコア悪化被験者数割合…64

【付　録】 …… 70

# 適正使用のお願い

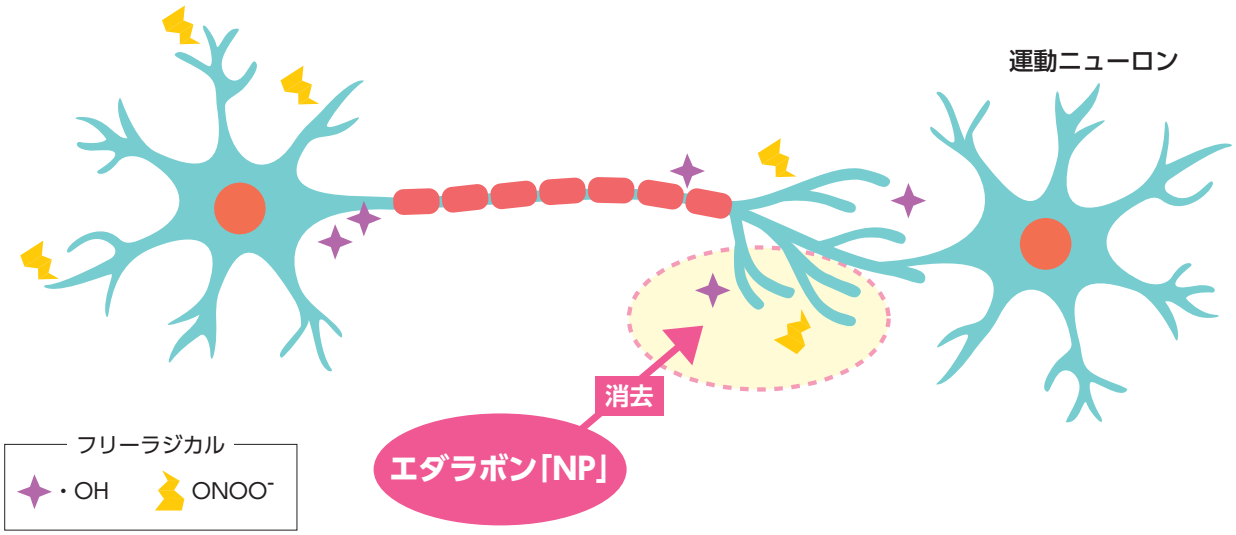


本冊子では、エダラボン点滴静注30mg「NP」およびエダラボン点滴静注液30mgバッグ「NP」(以下、エダラボン「NP」)を筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療に適正に使用いただくため、対象患者の選択、エダラボン「NP」投与時の注意、発現のおそれのある注意すべき副作用とその対策などについて解説しています。
ALS患者での副作用だけでなく、脳梗塞急性期患者での副作用も含めて掲載しています。
最新の製品電子添文とあわせて本冊子をご熟読いただき、内容を十分にご理解いただいた上でエダラボン「NP」を適正にご使用ください。

## 【ALSとエダラボン「NP」の作用】

ALSは、主に中年期以降に発症し、一次(上位)運動ニューロンと二次(下位)運動ニューロンが選択的かつ系統的に変性・脱落し、呼吸筋を含む全身の筋萎縮が進行性に起こる原因不明の神経変性疾患です。
ALS病態の発症や進行には様々な原因が報告されており、フリーラジカルによる酸化ストレスの関与もその一つです。家族性ALS、孤発性ALSともに脳脊髄液中や血漿中等の3-Nitrotyrosineや4-Hydroxy-2-nonenalの上昇が確認されています[1-3]。これらの発生はヒドロキシルラジカル(・OH)や過酸化亜硝酸($ONOO^-$)等のフリーラジカルによるDNAやたん白質、脂質の酸化反応亢進によるものと考えられ、細胞に傷害を与え細胞死へ導く要因となっている可能性があります。
エダラボン「NP」は、フリーラジカルを消去し、過酸化脂質の発生を抑え、神経細胞を保護する作用を有します。したがって、ALS病態で上昇するフリーラジカルの発生を抑制して運動ニューロンを保護し、筋萎縮の進行を遅らせる効果が期待されます。

### ALSの病態(酸化ストレスの関与)




1)Parakh S et al.: Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013: 408681. doi: 10. 1155/ 2013/408681.
2)D'Amico E et al.: Free Radic Biol Med. 2013; 65: 509- 527.
3)Beal MF et al.: Ann Neurol. 1997; 42: 644- 654.

# 1. 投与スケジュール

エダラボン「NP」の投与にあたっては、有効性と安全性、そして患者背景を十分に考慮した上で、投与の可否を判断してください。



| | | |
|---|---|---|
| 投与前日まで | | 投与に際し、以下の事項を確認してください。<br>**【難病医療費助成制度】→ p.44**<br>**【投与患者の選択】→ p.4**<br>■効能・効果<br>■先発医薬品の臨床試験における主な選択・除外基準<br>■禁忌（次の患者には投与しないこと）<br>■特定の背景を有する患者に関する注意<br>■相互作用/併用注意（併用に注意すること）<br>■患者及びその家族への事前説明 |
| 第1クール（1ヵ月目） | 投与前 | **【投与方法】→ p.27**<br>■用法・用量<br>■点滴時間<br>■投与を行う施設等について |
| | 投与時・投与中 | **【調製時の注意】→ p.29**<br>■薬剤取扱い上の注意<br>■調製方法<br>■配合不可の薬剤<br>**【投与中の注意】→ p.30**<br>■検査スケジュール・患者の観察<br>■血液検査項目<br>■その他、注意すべき事項<br>**【副作用】→ p.32**<br>■注意を要する副作用 |
| | 休薬期間 | |
| 第2クール以降（2ヵ月目以降） | | **【投与方法】→ p.27**<br>■投与例（第2クール以降） |

# 2. 投与に際して

**①本剤に関する十分な知識及びALSの治療経験を持つ医師（専門医*）が投与すること**

*十分なALSに対する治療経験を有し、ALSの診断が可能である医師。
原則として日本神経学会、あるいは日本神経治療学会に所属していること。
また、難病指定医であることが望ましい。

**②専門医の所属する医療施設での投与が困難な場合は、専門医との連携**のもと、投与の必要性や安全確保について、当該専門医と十分に協議・確認した上で、投与すること**

**「連携」の具体的な条件

- ●専門医は、在宅医に対して患者のこれまでの治療内容等、必要な情報を提供する
- ●専門医は、本剤投与継続の是非など、治療方針についてアドバイスを行う
- ●専門医は、血液検査等の実施回数など、安全確保に関してアドバイスを行う
- ●有害事象など患者の状態が変化した場合には、専門医が相談に応じ、入院などの処置を引き受ける
  （なお、緊急時に連携先の専門医施設での患者受け入れが困難な場合は、別途、引き受け可能な施設を確保しておくこと）

**③ただし、第1クールについては、必ず専門医の所属する医療施設で投与を行い、頻回な血液検査を実施すること**

**注意事項等情報**

**8. 重要な基本的注意（抜粋）**

8.1 本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及び適応疾患の治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと。

## 投与前 2. 1 投与患者の選択

### ■効能・効果（抜粋）

**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・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。[17.1.3-17.1.5 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。

注）先発医薬品においてALSの効能が追加された時点では、当該患者に対する投与経験はほとんどなく、エダラボン製剤投与のベネフィットを科学的に明確にすることはできておりません。また、エダラボン製剤投与のリスクとして腎機能障害、肝機能障害、血液障害等が知られていますが、当該患者でのリスクは明確になっておりません。しかしながら、ごく少数例ではありますが、治験期間中に病勢が進行した症例のデータを本冊子の参考資料Ⅳ「先発医薬品における国内臨床試験　部分集団解析結果」p.58～63に記載しておりますので、これらの患者へ投与する場合には適宜ご参照いただき、投与の可否について慎重にご判断をお願いします。

### 参考 【ALS重症度分類】

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

厚生労働省指定難病一覧　2 筋萎縮性側索硬化症 概要、診断基準等

## ■先発医薬品の臨床試験における主な選択・除外基準

| | プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験2回目） | プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験1回目） | ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 |
|---|---|---|---|
| El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 | 「Definite」「Probable」 | 「Definite」「Probable」「Probable-laboratory-supported」 | 「Definite」「Probable」「Probable-laboratory-supported」 |
| ALS重症度分類 | 1度又は2度 | 1度又は2度 | 3度 |
| 努力性肺活量（%FVC） | 80%以上 | 70%以上 | 60%以上 |
| 気管切開 | 除外 | 除外 | 除外 |
| 罹病期間 | 2年以内 | 3年以内 | 3年以内 |
| ベースラインのALSFRS-Rスコア* | 全項目が2点以上 | 設定なし | 設定なし |

*参照「本資材　付録」p.70～71

ラジカット:ALS適正使用ガイド（2025年12月作成版）

先発医薬品の臨床成績を以下に掲載します。

## ■臨床成績

### － 国内臨床試験におけるラジカットの有効性及び安全性について －

参考資料Ⅳ「先発医薬品における国内臨床試験　部分集団解析結果」p.58～63も参考としてください。

### ①プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験2回目）（第Ⅲ相）

ラジカット:ALS適正使用ガイド（2025年12月作成版）

#### ■試験概要

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

**対　象：** ALS患者137名（ラジカット群69名、プラセボ群68名）

**選択基準**

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

**除外基準**

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

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

**主な中止基準：治験期間中に以下の中止基準に該当した患者は、治験を中止した。**

- 気管切開が必要となった場合
- 1日中呼吸補助装置が必要となった場合
- 努力性肺活量が50%以下で、血液ガスの$PaCO_2$が45mmHg以上となった場合
- 血清クレアチニン値より算出されるCcr値が50mL/min以下となった場合

4. 効能・効果（抜粋）:筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

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

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

第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬した。

**評価項目：** 主要評価項目:ALSFRS-Rスコア（検証的な解析項目）
副次評価項目:死亡又は一定の病勢進展までの期間、ドメインごとのALSFRS-Rスコア、努力性肺活量、Modified Norris Scale*1スコア、ALSAQ-40*2スコア等

*1:参照「本資材　付録」p.72、*2:参照「本資材　付録」p.74〜75

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

- 共変量:「前観察期開始時のALSFRS-Rスコアと前観察期終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」、「El Escorial改訂 Airlie House診断基準」、「年齢」

## ■結果

### 1. 患者背景

(%)

| 投与群 | | | ラジカット群 (n=69) | プラセボ群 (n=68) | 検定 |
|---|---|---|---|---|---|
| 項目 | 性別（男性／女性） | | 38/31 (55.1/44.9) | 41/27 (60.3/39.7) | p=0.6051 (Fisherの正確検定) |
| | 年齢（歳） | Mean±S.D. | 60.5±10.1 | 60.1±9.6 | p=0.8111 (2標本t検定) |
| | 体重（kg） | Mean±S.D. | 57.9±12.9 | 57.8±9.3 | p=0.9749 (2標本t検定) |
| | 罹病期間（年） | Mean±S.D. | 1.13±0.46 | 1.06±0.47 | p=0.3980 (2標本t検定) |
| | | 1年未満 | 27（39.1） | 33（48.5） | p=0.3037 (Fisherの正確検定) |
| | | 1年以上〜2年以内 | 42（60.9） | 35（51.5） | |
| | 初発症状 | 球症状 | 16（23.2） | 14（20.6） | p=0.8368 (Fisherの正確検定) |
| | | 四肢症状 | 53（76.8） | 54（79.4） | |
| | ALS診断名 | 孤発性 | 68（98.6） | 66（97.1） | p=0.6195 (Fisherの正確検定) |
| | | 家族性 | 1（1.4） | 2（2.9） | |
| | 診断基準 | Definite | 28（40.6） | 27（39.7） | p=1.0000 (Fisherの正確検定) |
| | | Probable | 41（59.4） | 41（60.3） | |
| | ALS重症度分類 | 1度 | 22（31.9） | 16（23.5） | p=0.3408 (Fisherの正確検定) |
| | | 2度 | 47（68.1） | 52（76.5） | |
| | リルゾール併用 | 無 | 6（8.7） | 6（8.8） | p=1.0000 (Fisherの正確検定) |
| | | 有 | 63（91.3） | 62（91.2） | |

## 2. 安全性

**【有害事象及び副作用】**

有害事象発現率は、ラジカット群で84.1%(58/69名)、プラセボ群で83.8%(57/68名)であった。
主な有害事象は、ラジカット群で挫傷18.8%(13/69名)、便秘11.6%(8/69名)、嚥下障害11.6%(8/69名)であり、プラセボ群で嚥下障害14.7%(10/68名)、挫傷13.2%(9/68名)、便秘11.8%(8/68名)であった。
主な重篤な有害事象は、ラジカット群で嚥下障害8名、呼吸障害2名、細菌感染1名、会話障害1名であり、プラセボ群で嚥下障害8名、呼吸障害2名、誤嚥性肺炎2名、会話障害2名、細菌感染1名、うつ病1名、呼吸困難1名、下部消化管出血1名、薬物性肝障害1名、筋骨格障害1名、挫傷1名であった。
投与中止に至った有害事象はラジカット群では認められず、プラセボ群で呼吸障害1名、発疹1名であった。
死亡に至った有害事象は、認められなかった。
副作用の発現状況は、下記に示す通りであった。



**副作用**

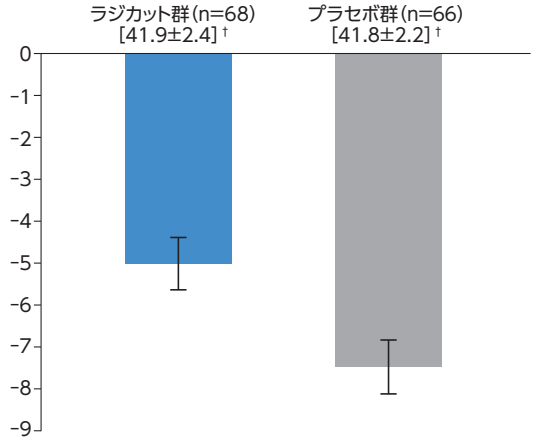
| 投与群 | ラジカット群 | プラセボ群 |
|---|---|---|
| 症例数 | n=69 | n=68 |
| MedDRA ver.17.0 | 例数(%) | 例数(%) |
| 計 | 2(2.9) | 5(7.4) |
| 神経系障害 | | 1(1.5) |
| 浮動性めまい | | 1(1.5) |
| 胃腸障害 | 1(1.4) | 1(1.5) |
| 腹部不快感 | 1(1.4) | |
| 便秘 | | 1(1.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1(1.4) | 1(1.5) |
| 湿疹 | 1(1.4) | |
| 発疹 | | 1(1.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 1(1.5) |
| ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | | 1(1.5) |
| 臨床検査 | 1(1.4) | 3(4.4) |
| 血中ビリルビン増加 | | 1(1.5) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | 1(1.5) |
| 肝機能検査異常 | 1(1.4) | 1(1.5) |

## 3. 有効性

### ①ALSFRS-Rスコア（主要評価項目）

**−ALSFRS-Rスコアの「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時（LOCF）」までの変化量（検証的な解析項目）−**

ALSFRS-Rスコアの変化量（LSMean±S.E.）は、ラジカット群（68名）:−5.01±0.64、プラセボ群（66名）:−7.50±0.66であった。投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は2.49±0.76（0.99〜3.98）であり、投与群間で統計学的に有意な差を認めた（p=0.0013、共分散分析）。以上より、ラジカット群のプラセボ群に対する優越性が検証された。



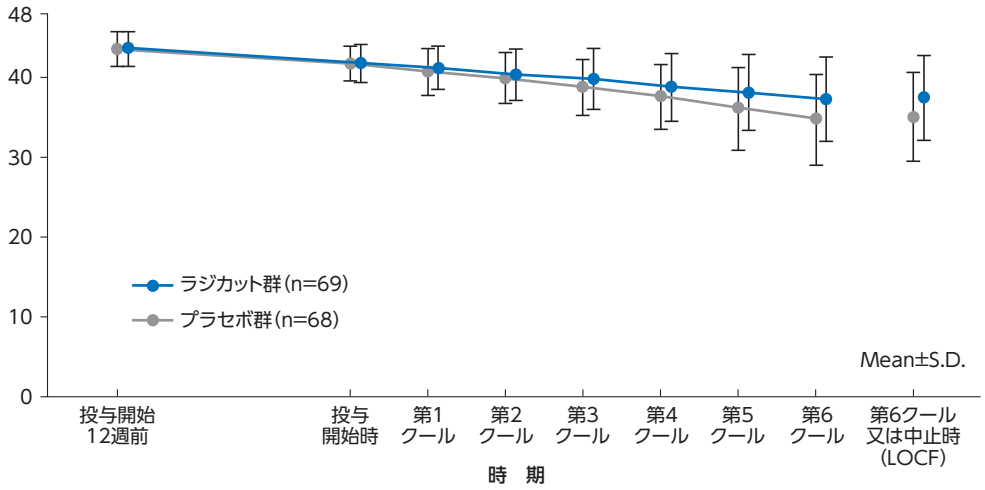

†「第1クール投与開始前」のALSFRS-Rスコアの要約統計量（Mean±S.D.）

| 投与群間差 | |
|---|---|
| LSMean±S.E. | 2.49±0.76 |
| 95%信頼区間 | 0.99〜3.98 |
| p値（共分散分析） | 0.0013 |

共変量:「前観察期開始時のALSFRS-Rスコアと前観察期終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」、「El Escorial改訂 Airlie House診断基準」、「年齢」

**−ALSFRS-Rスコアの推移−**

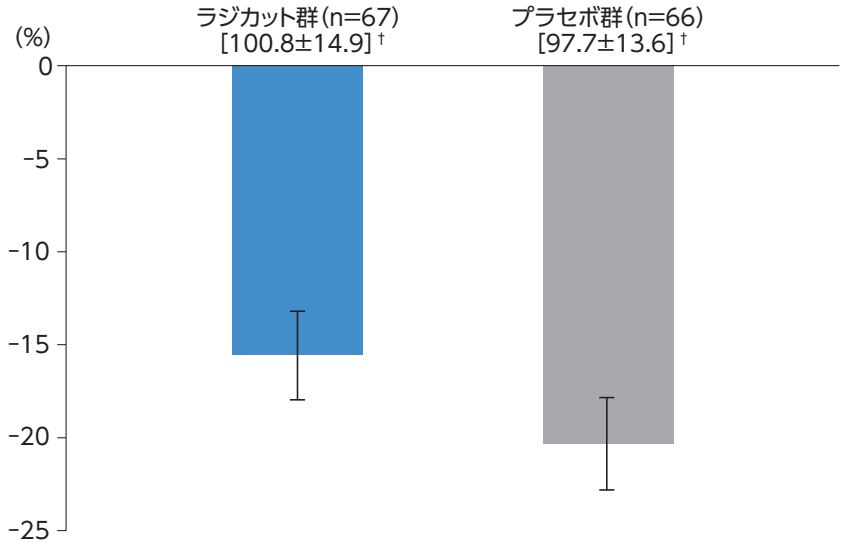
ラジカット又はプラセボを6クール投与したときのALSFRS-Rスコアの推移を、投与群ごとに下図に示した。



### ②努力性肺活量（副次評価項目）

努力性肺活量の「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時（LOCF）」までの変化量（LSMean±S.E.）は、ラジカット群（67名）：−15.61±2.41%、プラセボ群（66名）：−20.40±2.48%であった。投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は4.78±2.84%（−0.83〜10.40%）であり、投与群間で統計学的に有意な差を認めなかった（p=0.0942*、共分散分析）。

**ー努力性肺活量の変化量ー**




†「第1クール投与開始前」の努力性肺活量の要約統計量（Mean±S.D.）

| 投与群間差 | |
|---|---|
| LSMean±S.E. | 4.78±2.84 |
| 95%信頼区間 | −0.83〜10.40 |
| p値*（共分散分析） | 0.0942 |

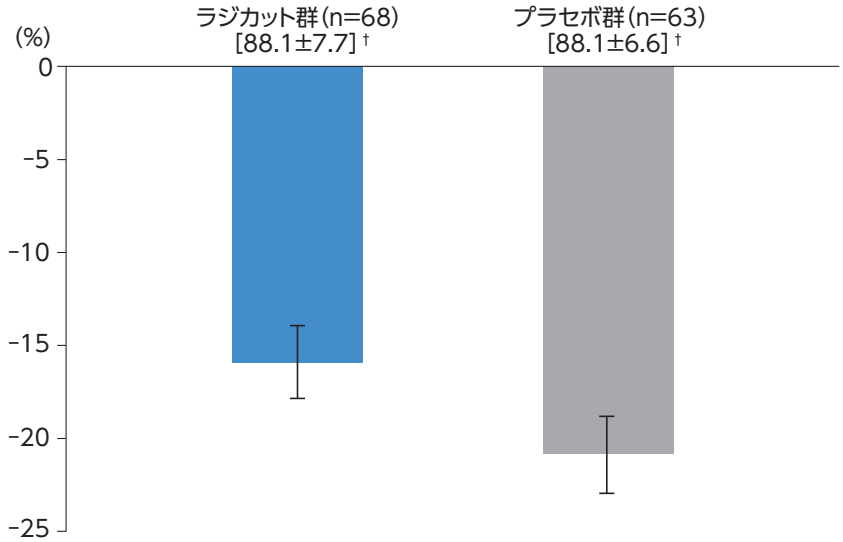
共変量：「前観察期開始時のALSFRS-Rスコアと前観察期終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」、「El Escorial改訂 Airlie House診断基準」、「年齢」

*名目上のp値

### ③Modified Norris Scale（合計）スコア（副次評価項目）

Modified Norris Scale（合計）スコアの「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時（LOCF）」までの変化量（LSMean±S.E.）は、ラジカット群（68名）：−15.91±1.97、プラセボ群（63名）：−20.80±2.06であった。投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は4.89±2.35（0.24～9.54）であり、投与群間で統計学的に有意な差を認めた（p=0.0393*、共分散分析）。

**ーModified Norris Scale（合計）スコアの変化量ー**




注）Modified Norris Scaleスコアが小さいほど、身体機能は低下。
†「第1クール投与開始前」のModified Norris Scaleスコアの要約統計量（Mean±S.D.）

| 投与群間差 | |
|---|---|
| LSMean±S.E. | 4.89±2.35 |
| 95%信頼区間 | 0.24～9.54 |
| p値*（共分散分析） | 0.0393 |

共変量：「前観察期開始時のALSFRS-Rスコアと前観察期終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」、「El Escorial改訂 Airlie House診断基準」、「年齢」

*名目上のp値

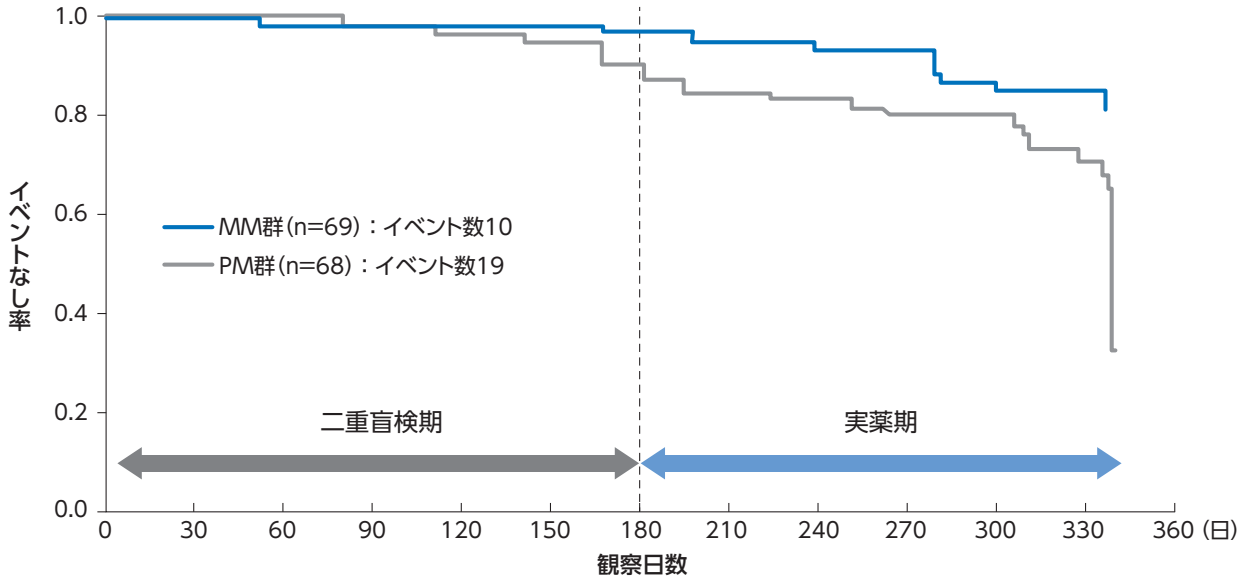
**参考情報**

### ④死亡又は一定の病勢進展までの期間（副次評価項目）

「二重盲検期」のFASを対象として、「死亡、独立歩行不能、上肢機能の廃絶、気管切開、レスピレータ装着、経管栄養補給、実用的会話の喪失」のいずれかの状態になった場合をイベント、それ以外を打ち切りと定義し、Kaplan-Meier曲線を示した。

このとき、打ち切り日は観察終了日（「二重盲検期」を完了し「実薬期」に参加しなかった被験者は第6クール投与終了2週間後、「実薬期」を完了した被験者は第12クール投与終了2週間後、中止した被験者は最終投与2週間後）とし、第1クールから第12クールまでに発現したイベントについて解析した。複数のイベントが発現した被験者については、最初のイベントが発現した日をイベント発現日とした。

**ー死亡又は一定の病勢進展をイベントとしたKaplan-Meier曲線ー**




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

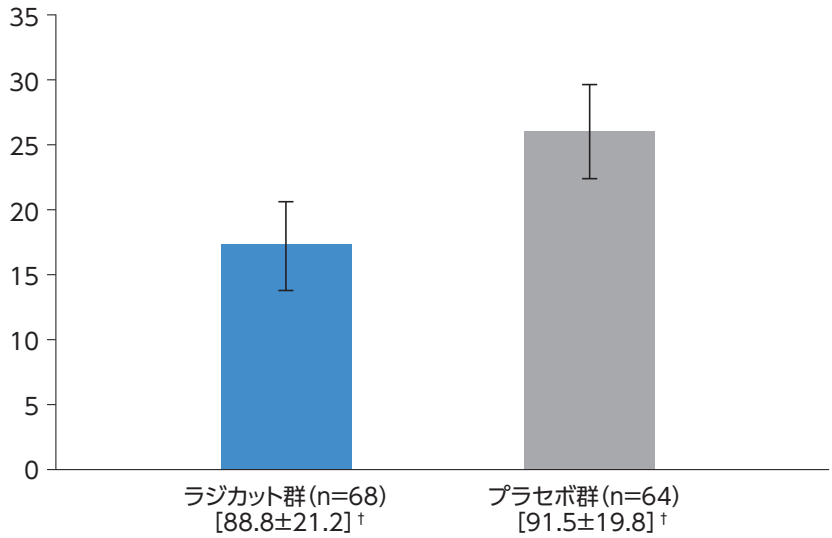
| | プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験2回目） | |
|---|---|---|
| | 第1～6クール（二重盲検期） | 第7～12クール（実薬期） |
| MM群 | ラジカット60mg投与 | ラジカット60mg投与 |
| PM群 | プラセボ投与 | |

注）本剤の臨床試験は、臨床的イベントに対する影響を確認することを目的とした試験ではないため、発現したイベント数が限られており、現時点でその影響は明確ではありません。

### ⑤ALSAQ-40スコア（副次評価項目）

ALSAQ-40スコアの「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時（LOCF）」までの変化量（LSMean±S.E.）は、ラジカット群（68名）：17.25±3.39、プラセボ群（64名）：26.04±3.53であった。投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は−8.79±4.03（−16.76～−0.82）であり、投与群間で統計学的に有意な差を認めた（p=0.0309*、共分散分析）。

**ーALSAQ- 40スコアの変化量ー**




注）ALSAQ-40スコアが大きいほど、QOLは低下。
†「第1クール投与開始前」のALSAQ-40スコアの要約統計量（Mean±S.D.）

| 投与群間差 | |
|---|---|
| LSMean±S.E. | −8.79±4.03 |
| 95%信頼区間 | −16.76～−0.82 |
| p値*（共分散分析） | 0.0309 |

共変量：「前観察期開始時のALSFRS-Rスコアと前観察期終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」、「El Escorial改訂 Airlie House診断基準」、「年齢」

*名目上のp値

## ②プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験1回目）（第Ⅲ相）

ラジカット:ALS適正使用ガイド（2025年12月作成版）

### ■試験概要

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

**対　象：** ALS患者205名（ラジカット群101名、プラセボ群104名）

**選択基準**

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

**除外基準**

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

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

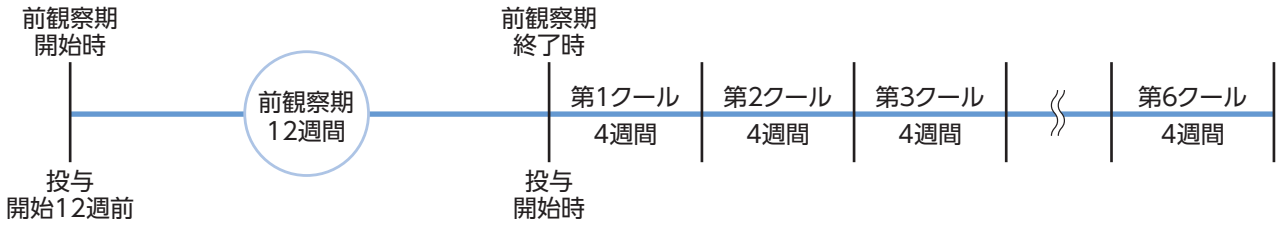
**主な中止基準:治験期間中に以下の中止基準に該当した患者は、治験を中止した。**

- 気管切開が必要となった場合
- 血清クレアチニン値より算出されるCcr値が50mL/min以下となった場合

4. 効能・効果（抜粋）:筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

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

- 「前観察期開始時と終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」（−1、−2/−3、−4）
- 「初発症状」（球症状/四肢症状）
- 「リルゾール併用」（有/無）




第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬した。

**評価項目：**主要評価項目:ALSFRS-Rスコア（検証的な解析項目）
副次評価項目:死亡又は一定の病勢進展までの期間等

**解析計画：**ALSFRS-Rスコアについては、主要解析としてa)、b)の解析を実施した。いずれかの解析で投与群間に有意な差を認めたとき、本剤の有効性が検証されたものとした。

a)「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時（LOCF）」までの変化量について、動的割付に用いた因子を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。

b)各時期※のスコアについて、投与群、時期、投与群と時期の交互作用効果を要因とし、「第1クール投与開始前」と動的割付に用いた因子を共変量とした反復測定分散分析を実施し、群間比較を行った。

※仮登録前、第1クール投与開始前、各クール投与終了2週間後、第6クール投与終了2週間後又は中止時

## ■結果

### 1. 患者背景

(%)

| 投与群 | | | ラジカット群 (n=101) | プラセボ群 (n=104) | 検定 |
|---|---|---|---|---|---|
| 項目 | 性別(男性／女性) | | 63/38 (62.4/37.6) | 69/35 (66.3/33.7) | p=0.5633 (Fisherの正確検定) |
| | 年齢(歳) | Mean±S.D. | 57.9±9.8 | 57.7 ±10.2 | p=0.8973 (2標本t検定) |
| | 体重(kg) | Mean±S.D. | 58.3±9.8 | 59.0±12.1 | p=0.6175 (2標本t検定) |
| | 罹病期間(年) | Mean±S.D. | 1.44±0.63 | 1.30±0.63 | p=0.1041 (2標本t検定) |
| | | 1年未満 | 29(28.7) | 37(35.6) | p=0.0876 (2標本Wilcoxon検定) |
| | | 1年以上～2年未満 | 49(48.5) | 54(51.9) | |
| | | 2年以上～3年以内 | 23(22.8) | 13(12.5) | |
| | 初発症状 | 球症状 | 18(17.8) | 20(19.2) | p=0.8583 (Fisherの正確検定) |
| | | 四肢症状 | 83(82.2) | 84(80.8) | |
| | ALS診断名 | 孤発性 | 100(99.0) | 100(96.2) | p=0.3691 (Fisherの正確検定) |
| | | 家族性 | 1(1.0) | 4(3.8) | |
| | 診断基準 | Definite | 29(28.7) | 21(20.2) | p=0.3070 ($\chi^2$検定) |
| | | Probable | 52(51.5) | 54(51.9) | |
| | | Probable-laboratory-supported | 20(19.8) | 28(26.9) | |
| | | Possible | 0(0.0) | 1(1.0) | |
| | ALS重症度分類 | 1度 | 36(35.6) | 40(38.5) | p=0.7725 (Fisherの正確検定) |
| | | 2度 | 65(64.4) | 64(61.5) | |
| | リルゾール併用 | 無 | 11(10.9) | 12(11.5) | p=1.0000 (Fisherの正確検定) |
| | | 有 | 90(89.1) | 92(88.5) | |

## 2. 安全性

**【有害事象及び副作用】**

有害事象発現率は、ラジカット群で89.2%(91/102名)、プラセボ群で88.5%(92/104名)であった。
主な有害事象は、ラジカット群で鼻咽頭炎21.6%(22/102名)、歩行障害19.6%(20/102名)、便秘12.7%(13/102名)、挫傷11.8%(12/102名)、不眠症8.8%(9/102名)、嚥下障害7.8%(8/102名)、頭痛7.8%(8/102名)、筋力低下6.9%(7/102名)、湿疹6.9%(7/102名)、尿中ブドウ糖陽性5.9%(6/102名)であり、プラセボ群で鼻咽頭炎21.2%(22/104名)、便秘16.3%(17/104名)、歩行障害15.4%(16/104名)、嚥下障害11.5%(12/104名)、不眠症9.6%(10/104名)、筋力低下8.7%(9/104名)であった。
主な重篤な有害事象は、ラジカット群で嚥下障害8名、呼吸障害4名、歩行障害3名、筋骨格障害3名であり、プラセボ群で嚥下障害11名、呼吸不全5名、筋骨格障害3名であった。
投与中止に至った有害事象は、ラジカット群で呼吸障害1名、呼吸不全1名、中毒性皮疹1名であり、プラセボ群で呼吸不全4名、肝機能異常1名、うつ病1名、薬疹1名、胃癌1名であった。
死亡に至った有害事象は、ラジカット群で呼吸障害2名、呼吸不全1名、プラセボ群で呼吸不全2名が認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。
副作用の発現状況は、以下に示す通りであった。

**副作用**

| 投与群 | ラジカット群 | | プラセボ群 | |
|---|---|---|---|---|
| 症例数 | n=102 | | n=104 | |
| MedDRA ver.11.1 | 例数(%) | 件数 | 例数(%) | 件数 |
| 計 | 14(13.7) | 17 | 20(19.2) | 22 |
| 胃腸障害 | 1(1.0) | 1 | 3(2.9) | 3 |
| 下痢 | | | 1(1.0) | 1 |
| 便秘 | 1(1.0) | 1 | 2(1.9) | 2 |
| 感染症および寄生虫症 | 1(1.0) | 1 | 1(1.0) | 1 |
| 帯状疱疹 | | | 1(1.0) | 1 |
| 中耳炎 | 1(1.0) | 1 | | |
| 肝胆道系障害 | 2(2.0) | 3 | 4(3.8) | 4 |
| 肝機能異常 | 1(1.0) | 1 | 4(3.8) | 4 |
| 肝障害 | 1(1.0) | 1 | | |
| 脂肪肝 | 1(1.0) | 1 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1(1.0) | 1 | | |
| 四肢不快感 | 1(1.0) | 1 | | |
| 血液およびリンパ系障害 | | | 1(1.0) | 1 |
| 貧血 | | | 1(1.0) | 1 |

| 投与群 | ラジカット群 | | プラセボ群 | |
|---|---|---|---|---|
| 症例数 | n=102 | | n=104 | |
| MedDRA ver.11.1 | 例数(%) | 件数 | 例数(%) | 件数 |
| 血管障害 | 2(2.0) | 2 | | |
| 高血圧 | 1(1.0) | 1 | | |
| 本態性高血圧症 | 1(1.0) | 1 | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1(1.0) | 1 | | |
| 低酸素症 | 1(1.0) | 1 | | |
| 耳および迷路障害 | | | 1(1.0) | 1 |
| 回転性めまい | | | 1(1.0) | 1 |
| 神経系障害 | | | 1(1.0) | 1 |
| 振動覚消失 | | | 1(1.0) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1(1.0) | 1 | | |
| 頻尿 | 1(1.0) | 1 | | |
| 生殖系および乳房障害 | 1(1.0) | 1 | | |
| 女性化乳房 | 1(1.0) | 1 | | |
| 全身障害および投与局所様態 | 1(1.0) | 1 | 2(1.9) | 2 |
| 注射部位静脈炎 | | | 1(1.0) | 1 |
| 発熱 | | | 1(1.0) | 1 |
| 浮腫 | 1(1.0) | 1 | | |
| 代謝および栄養障害 | | | 1(1.0) | 1 |
| 高カリウム血症 | | | 1(1.0) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1(1.0) | 1 | 1(1.0) | 1 |
| 中毒性皮疹 | 1(1.0) | 1 | | |
| 薬疹 | | | 1(1.0) | 1 |
| 臨床検査 | 4(3.9) | 4 | 6(5.8) | 7 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | 1(1.0) | 1 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | | | 1(1.0) | 1 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1(1.0) | 1 | | |
| 肝機能検査異常 | 1(1.0) | 1 | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | | 1(1.0) | 1 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2(2.0) | 2 | 1(1.0) | 1 |
| 尿中蛋白陽性 | | | 1(1.0) | 1 |
| 白血球数減少 | | | 2(1.9) | 2 |

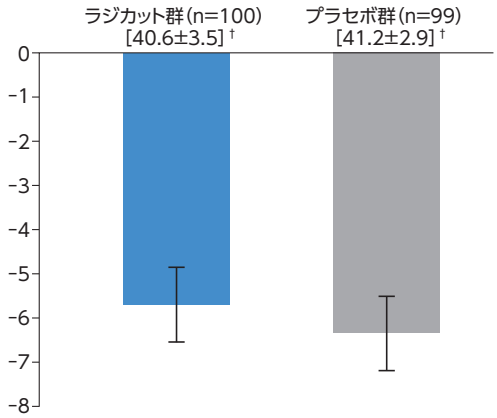
## 3. 有効性

### ○ALSFRS-Rスコア（主要評価項目）

**a）ALSFRS-Rスコアの「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時（LOCF）」までの変化量（検証的な解析項目）**

ALSFRS-Rスコアの変化量（LSMean±S.E.）は、ラジカット群（100名）：−5.70±0.85、プラセボ群（99名）：−6.35±0.84であった。投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は0.65±0.78（−0.90～2.19）であり、ラジカット群のプラセボ群に対する優越性が検証されなかった（p=0.4108、共分散分析）。

**ーALSFRS-Rスコアの変化量ー**




†「第1クール投与開始前」のALSFRS-Rスコアの要約統計量（FAS）（Mean±S.D.）

| 投与群間差 | |
|---|---|
| LSMean±S.E. | 0.65±0.78 |
| 95%信頼区間 | −0.90～2.19 |
| p値（共分散分析） | 0.4108 |

共変量：「前観察期開始時と終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」、「初発症状」、「リルゾール併用」

**b）ALSFRS-Rスコア（各時期※のスコアの反復測定分散分析）**

ALSFRS-Rスコア（LSMean±S.E.）は、ラジカット群（104名）：38.08±0.47、プラセボ群（101名）：37.43±0.46であった。投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は0.65±0.44（−0.22～1.52）であり、投与群間で有意な差を認めなかった（p=0.1415、反復測定分散分析）。

※仮登録前、第1クール投与開始前、各クール投与終了2週間後、第6クール投与終了2週間後又は中止時

## ③ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（第Ⅲ相）

ラジカット:ALS適正使用ガイド（2025年12月作成版）

### ■試験概要

**目　的：** ALS重症度分類3度のALS患者を対象に、二重盲検並行群間比較法により、ラジカット60mgを6クール投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを対照として検討した。

**対　象：** ALS重症度分類3度のALS患者25名（ラジカット群13名、プラセボ群12名）

**選択基準**

| El Escorial改訂<br>Airlie House診断基準 | ALS<br>重症度分類 | 努力性<br>肺活量 | 罹病期間 | 前観察期<br>ALSFRS-Rスコア変化 | 年齢 |
|---|---|---|---|---|---|
| 「Definite」<br>「Probable」<br>「Probable-laboratory-supported」 | 3度 | 60%以上 | 3年以内 | −1〜 −4点 | 満20歳以上<br>75歳以下 |

**除外基準**

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

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

**主な中止基準:治験期間中に以下の中止基準に該当した患者は、治験を中止した。**

- 気管切開が必要となった場合
- 血清クレアチニン値より算出されるCcr値が50mL/min以下となった場合

**投与方法：** 投与開始12週前の前観察期の後、被験者をラジカット群又はプラセボ群に二重盲検下で割付け、点滴静脈内投与を6クール行った。この際、薬効評価に影響すると考えた以下の1因子で最小化法を用いて動的割付を行った。

- 「前観察期開始時と終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」（−1、−2/−3、−4）

第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬した。

4. 効能・効果（抜粋）:筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

**評価項目：**ALSFRS-Rスコア等

**解析計画：**ALSFRS-Rスコアについては、以下a)、b)の解析を実施した。

a)「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時(LOCF)」までの変化量について、動的割付に用いた因子を共変量とした解析を実施し、群間比較を行った。

b)各時期※のスコアについて、投与群、時期、投与群と時期の交互作用効果を要因とし、「第1クール投与開始前」と動的割付に用いた因子を共変量とした反復測定分散分析を実施し、群間比較を行った。

※仮登録前、第1クール投与開始前、各クール投与終了2週間後、第6クール投与終了2週間後又は中止時



## ■結果

### 1. 患者背景

(%)

| 投与群 | | | ラジカット群 (n=13) | プラセボ群 (n=12) | 検定 |
|---|---|---|---|---|---|
| 項目 | 性別(男性／女性) | | 7/6 (53.8/46.2) | 6/6 (50.0/50.0) | p=1.0000 (Fisherの正確検定) |
| | 年齢(歳) | Mean±S.D. | 57.5±7.1 | 59.8±7.6 | p=0.4462 (2標本t検定) |
| | 体重(kg) | Mean±S.D. | 53.4±10.9 | 55.0±8.2 | p=0.6816 (2標本t検定) |
| | 罹病期間(年) | Mean±S.D. | 1.75±0.59 | 2.05±0.59 | p=0.2115 (2標本t検定) |
| | | 1年未満 | 0(0.0) | 1(8.3) | p=0.3081 (2標本Wilcoxon検定) |
| | | 1年以上～2年未満 | 9(69.2) | 4(33.3) | |
| | | 2年以上～3年以内 | 4(30.8) | 7(58.3) | |
| | 初発症状 | 球症状 | 3(23.1) | 0(0.0) | p=0.2200 (Fisherの正確検定) |
| | | 四肢症状 | 10(76.9) | 12(100.0) | |
| | ALS診断名 | 孤発性 | 13(100.0) | 11(91.7) | p=0.4800 (Fisherの正確検定) |
| | | 家族性 | 0(0.0) | 1(8.3) | |
| | 診断基準 | Definite | 7(53.8) | 2(16.7) | p=0.1302 ($\chi^2$検定) |
| | | Probable | 4(30.8) | 8(66.7) | |
| | | Probable-laboratory-supported | 2(15.4) | 2(16.7) | |
| | リルゾール併用 | 無 | 3(23.1) | 1(8.3) | p=0.5930 (Fisherの正確検定) |
| | | 有 | 10(76.9) | 11(91.7) | |

## 2. 安全性

**【有害事象及び副作用】**

有害事象発現率は、ラジカット群で92.3%(12/13名)、プラセボ群で100.0%(12/12名)であった。
主な有害事象は、ラジカット群で歩行障害30.8%(4/13名)、下痢23.1%(3/13名)、上気道の炎症23.1%(3/13名)、頭痛23.1%(3/13名)、そう痒症15.4%(2/13名)であり、プラセボ群で口内炎25.0%(3/12名)、排便障害25.0%(3/12名)、頭痛16.7%(2/12名)、歩行障害8.3%(1/12名)、そう痒症8.3%(1/12名)、下痢8.3%(1/12名)、上気道の炎症8.3%(1/12名)であった。
重篤な有害事象は、ラジカット群で嚥下障害2名、筋骨格障害1名、呼吸困難1名、呼吸不全1名、歩行障害1名であり、プラセボ群で筋骨格障害1名、骨盤静脈血栓症1名であった。
投与中止に至った有害事象は、ラジカット群で呼吸不全1名であった。
死亡に至った有害事象は、ラジカット群で呼吸不全1名が認められたが、被験薬との因果関係は否定された。
副作用の発現状況は、以下に示す通りであった。

**副作用**

| 投与群 | ラジカット群 | | プラセボ群 | |
|---|---|---|---|---|
| 症例数 | n=13 | | n=12 | |
| MedDRA ver.11.1 | 例数(%) | 件数 | 例数(%) | 件数 |
| 計 | 3(23.1) | 3 | 1(8.3) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1(7.7) | 1 | | |
| 筋力低下 | 1(7.7) | 1 | | |
| 全身障害および投与局所様態 | 1(7.7) | 1 | | |
| 冷感 | 1(7.7) | 1 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1(7.7) | 1 | 1(8.3) | 1 |
| 発疹 | 1(7.7) | 1 | | |
| 皮下出血 | | | 1(8.3) | 1 |

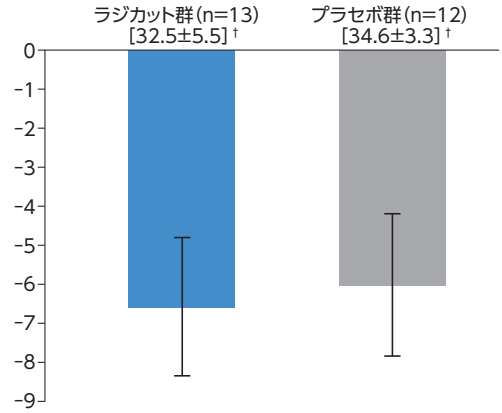
## 3. 有効性

### ○ALSFRS-Rスコア（主要評価項目）

**a）ALSFRS-Rスコアの「第1クール投与開始前」から「第6クール投与終了2週間後又は中止時（LOCF）」までの変化量**

ALSFRS-Rスコアの変化量（LSMean±S.E.）は、ラジカット群（13名）：−6.52±1.78、プラセボ群（12名）：−6.00±1.83であった。投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は−0.52±2.46（−5.62～4.58）であり、投与群間で統計学的に有意な差を認めなかった（p=0.8347*、共分散分析）。

**ーALSFRS-Rスコアの変化量ー**




†「第1クール投与開始前」のALSFRS-Rスコアの要約統計量（Mean±S.D.）

| 投与群間差 | |
|---|---|
| LSMean±S.E. | −0.52±2.46 |
| 95%信頼区間 | −5.62～4.58 |
| p値*（共分散分析） | 0.8347 |

共変量：「前観察期開始時と終了時（12週間後）のALSFRS-Rスコアの変化量（差）」

**b）ALSFRS-Rスコア（各時期※のスコアの反復測定分散分析）**

ALSFRS-Rスコア（LSMean±S.E.）は、ラジカット群（13名）：30.32±0.78、プラセボ群（12名）：30.39±0.78であった。投与群間差のLSMean±S.E.とその95%信頼区間は−0.08±1.08（−2.32～2.17）であり、投与群間で有意な差を認めなかった（p=0.9449*、反復測定分散分析）。

*名目上のp値

※仮登録前、第1クール投与開始前、各クール投与終了2週間後、第6クール投与終了2週間後又は中止時

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

[設定根拠]
(1)エダラボン製剤投与中又は投与後に重篤な腎機能障害があらわれた症例(エダラボンと因果関係が否定できない死亡症例を含む)が報告されている。
(2)一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。

| 特定の背景を有する患者に関する注意 | | |
|---|---|---|
| 合併症・既往歴等のある患者 | 脱水のある患者 | 投与に際し全身管理を徹底すること。急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。 |
| | 感染症のある患者 | 投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。致命的な経過をたどる例が多く報告されている。全身状態の悪化により急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。 |
| | 心疾患のある患者 | 心疾患が悪化するおそれがある。また、腎機能障害があらわれるおそれがある。 |
| 腎機能障害患者 | 重篤な腎機能障害のある患者 | 投与しないこと。腎機能障害が悪化するおそれがある。 |
| | 腎機能障害のある患者(重篤な腎機能障害のある患者を除く) | 投与に際し全身管理を徹底すること。急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。特に投与前のBUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。 |
| 肝機能障害患者 | | 肝機能障害が悪化するおそれがある。 |
| 妊婦 | | 投与しないことが望ましい。 |
| 授乳婦 | | 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。 |
| 小児等 | | 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 |
| 高齢者 | | 副作用があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下しており、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]
エダラボン製剤の発売後に報告された重篤な腎機能障害を発現した症例の中には、もともと腎機能障害のある患者だけでなく、合併症として脱水、感染症、肝機能障害、心疾患を有する患者が多く認められていること及び高齢者では致命的な経過をたどる例が多く報告されたことから設定した。また、肝機能障害のある患者及び心疾患のある患者は、それぞれ肝機能障害及び心疾患が悪化するおそれがあることから設定した。

| 相互作用/併用注意(併用に注意すること) | |
|---|---|
| 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) | 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]
エダラボン製剤と抗生物質(特にセフェム系抗生物質)との併用例において急性腎不全等の重篤な腎機能障害発現例が多く報告されている。併用する場合には、頻回に腎機能検査を実施すること。乏尿や腎機能低下所見等が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。

**注）ALS患者に使用する場合、以下に注意して腎機能評価を行ってください。**

- ALS患者では、病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認める可能性があるため、一時点の血清クレアチニン値を基準値と比較するのではなく、血清クレアチニン値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認してください。また、BUN値は体内水分量等により変動するため、一時点のBUN値を基準値と比較するのではなく、BUN値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認してください。
- 筋萎縮のある患者では、投与開始前及び投与中定期的に、血清クレアチニン値・BUN値の測定に加えて、血清シスタチンCによる推定糸球体濾過量の算出や、蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等、筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施してください。
  また、脱水については、筋量によって血清クレアチニン値が変動することから、BUN/クレアチニン比のみではなく、総蛋白やヘマトクリット値等の血液検査所見、皮膚や粘膜の乾燥等の身体所見、患者の自覚症状等を総合的に評価し、慎重に判断してください。



## 参考情報

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

患者背景（合併症、併用薬剤、治療経過等）、腎機能検査値等の31項目を説明変数として死亡（理由不問）に影響を及ぼす要因についてロジスティック解析を試みたところ、「高度な意識障害（JCS100以上又は準じる状態）」「感染症の合併」「セフェム系抗生物質の併用」「投与開始時BUN/クレアチニン比15倍以上」「発現時BUN 25mg/dL以上」が死亡のリスクを有意に増加させる危険因子として選択されました。

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

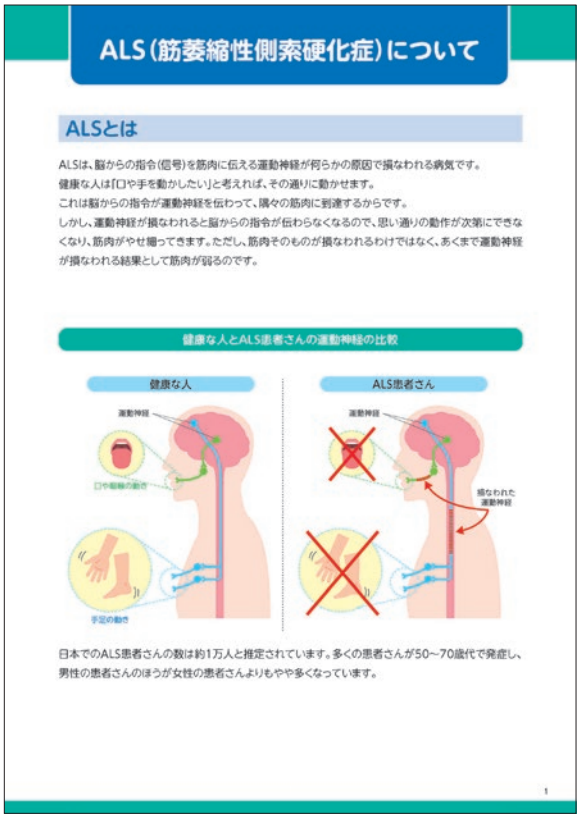
注）説明変数の選択はステップワイズ法で実施（取り込み条件p<0.3）
*1:投与開始時　*2:乏尿・無尿発現の翌日以降に投与終了・中止　*3:2.0mg/dL以上
*4:15倍以上　*5:25mg/dL以上

2003年12月「ラジカット注30mg安全性情報」より

## ■患者及びその家族への事前説明

治療を開始する患者やその家族には、投与前に有効性、安全性などについて十分な説明を行ってください。
患者用資材として、下記をご用意していますので、患者指導にご活用ください。

- **適正使用ガイド（患者向け）**
  「エダラボン「NP」による筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療を受けられる患者さんとご家族の方へ」



## 投与前 2. 2 投与方法

### ■用法・用量(ALS)

**〈エダラボン点滴静注30mg「NP」〉**

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。

**〈エダラボン点滴静注液30mgバッグ「NP」〉**

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。

### ■投与例(第2クール以降)

第2クール以降は**14日間のうち10日間**の投与です。

次クールの投与開始日は前クール投与開始日の28日後になります。

**投与例①** 10日連日投与例

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

**投与例②** 間歇投与例1(平日のみ投与した場合)

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

● 投与日、 — 休薬日、 休薬期間、 次クール

**投与例③** 間歇投与例2(その他の場合)

| | | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第2クール以降 | 1週目 | ● | ● | ― | ● | ● | ● | ― |
| | 2週目 | ● | ● | ● | ― | ― | ● | ● |
| | 3週目 | | | | | | | |
| | 4週目 | | | | | | | |
| 次クール | 1週目 | ● | ― | ● | ● | ● | ● | ― |

● 投与日、 ― 休薬日、 休薬期間、 次クール

## 参考:先発医薬品の臨床試験における投与期間及び休薬期間の許容範囲

- 第2クール以降は、10日間の投与を17日間以内に実施しました。
- 次クールの投与開始日の許容範囲は±3日間としました。

ラジカット:ALS適正使用ガイド(2025年12月作成版)

## ■点滴時間

60分

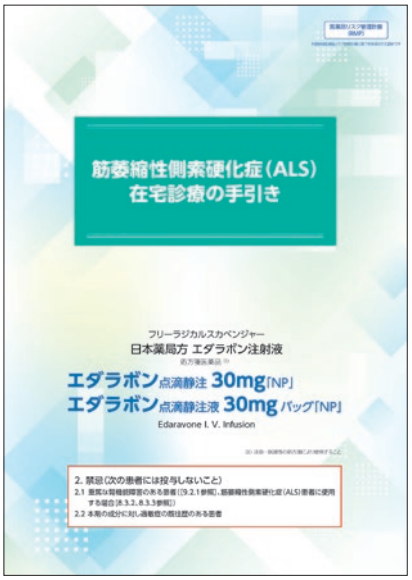
## ■投与を行う施設等について

本剤は医療施設での投与を原則としていますが、身体状況や生活環境により通院困難な患者については在宅投与という選択肢があります。ただし、その場合も第1クールは医療施設において投与する必要があります。

第2クール以降、在宅投与となる場合は、在宅投与時の注意点について、ニプロ株式会社の担当MRによる説明を受けた上で、「筋萎縮性側索硬化症(ALS)在宅診療の手引き(以下、「在宅診療の手引き」)」をご熟読いただき、内容を十分にご理解いただいたのち、エダラボン「NP」を適切に処方してください。

なお、「在宅診療の手引き」は、下記または担当MRまでお問い合わせください。

**【お問い合わせ先】**
ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898




「在宅診療の手引き」

## 投与時 2. 3 調製時の注意

### ■薬剤取扱い上の注意

〈エダラボン点滴静注液30mgバッグ「NP」〉

- 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入していますので、外袋は使用直前まで開封しないでください。また、開封後は速やかに使用してください。
- 以下の場合には使用しないでください。
  - 外袋が破損しているときや内容液が漏出しているとき。
  - インジケーター(ピンクの錠剤)が青紫～青色に変色しているとき。
  - 内容液に混濁、析出物など異常が認められたとき。
  - ゴム栓部のシールがはがれているとき。
- インジケーター(ピンクの錠剤)を正常に働かせるため直射日光にさらさないでください。

### ■調製方法

〈エダラボン点滴静注30mg「NP」〉

- 1日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てください。

注)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ります。

### ■配合不可の薬剤

- 高カロリー輸液、アミノ酸製剤(同一経路からの点滴も含む)
- 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)
- カンレノ酸カリウム

# 投与中 2. 4 投与中の注意

## ■検査スケジュール・患者の観察

### 初回投与時（第1クール）

- 脳梗塞急性期使用時に発現した腎機能障害は、投与開始後比較的早期（ピークは4日目）に多く発生していることから、初回投与時は、腎機能、肝機能及び血液学的検査項目を含む血液検査の頻回な実施をお願いします。
- 通院にて投与を受ける患者には、帰宅後等にチェックシート（本資材p.31及びp.53）を用いた症状等のチェックを行うよう指導してください。

**参 考** **先発医薬品におけるALS国内臨床試験の検査頻度**

● 検査日

| 投与1日目 | 投与2日目 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ●（投与前） | — | ● | — | — | — | ● | — | — | — | — | — | — | ● |

### 休薬期間中（第1クール）

- チェックシート（本資材p.31及びp.52～53）を用いた症状等のチェックを行うよう、関係する医療スタッフ、患者及びその家族に指導してください。
- 異常がみられた場合はすぐに連絡できる体制をとり、適切な検査及び処置を行ってください。

### 第2クール以降

- 各クールの投与開始前に、禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意、併用注意（本資材p.24～25）への該当性を慎重に判断してください。
- 各クールの投与開始時に腎機能、肝機能及び血液学的検査項目を含む血液検査を行ってください。投与開始後も、定期的に検査を実施するなど、継続して十分な観察を行ってください。
- チェックシートを用いた症状等のチェックを継続して行ってください。

**腎機能のモニタリングについて**

ALS患者に使用する場合、以下に注意して腎機能評価を行ってください（p.25もご参照ください）。

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

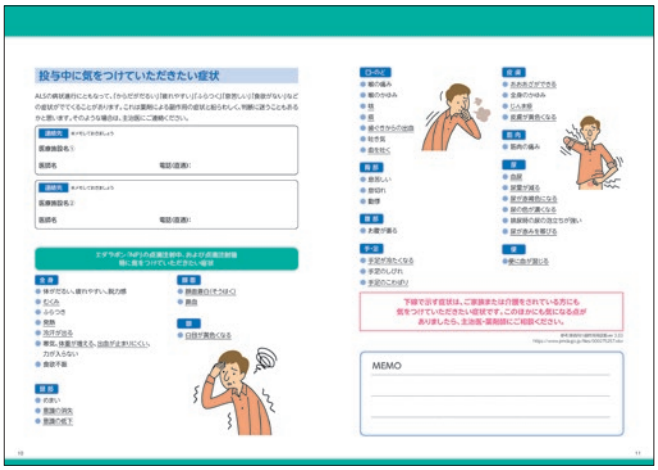
## 「チェックシート」

本剤投与中（休薬期間含む）は、下記チェックシートを用いた症状等のチェックを行ってください。

**医療スタッフ用チェックシート**

**本冊子**　参考資料p.52

**患者及びその家族用チェックシート**




**適正使用ガイド（患者向け）**

エダラボン「NP」による筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療を受けられる患者さんとご家族の方へp.10～p.11

## ■血液検査項目

| 検査項目 | 異常値の判定 | 考えられる副作用 |
|---|---|---|
| BUN | 上昇 | 腎機能障害 |
| クレアチニン | | |
| シスタチンC※ | | |
| AST | 著しい上昇 | 肝機能障害（黄疸等） |
| ALT | | |
| ALP | | |
| γ-GTP | | |
| LDH | | |
| ビリルビン | | |
| 血小板 | 減少 | 血小板減少、播種性血管内凝固症候群 |
| 顆粒球 | 減少 | 顆粒球減少 |
| 赤血球 | 減少 | 赤血球減少 |
| 赤血球沈降速度（血沈） | 減少 | 播種性血管内凝固症候群 |
| フィブリノゲン分解産物 | 上昇 | |
| D-dimer | | |
| CK | 上昇 | 横紋筋融解症 |
| ミオグロビン | | |

※必要に応じて測定

## ■その他、注意すべき事項

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

# 3. 副作用

エダラボン「NP」の使用にあたって、発現する可能性のある注意すべき副作用について解説します。
また、適正使用ガイドに記載されている副作用以外にも最新の電子添文を熟読の上、十分に注意してください。
なお、必ず事前に患者及びその家族への説明を行ってください。

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

## 3. 1 注意を要する副作用

脳梗塞急性期患者に使用した場合、急性腎障害の増悪、重篤な肝機能障害、播種性血管内凝固症候群があらわれ、致命的な経過をたどることがあります。
特に初回投与時は、投与前又は投与後速やかに腎機能、肝機能及び血液学的検査項目を含む血液検査を実施してください。(2.4:投与中の注意p.30を参照してください)

ALSの病状が進行するに伴い、呼吸困難、全身倦怠感、筋肉痛や脱力感などの症状が発現しますので、副作用との鑑別が困難な場合もあります。専門医に相談の上、注意して判断してください。
また、目安として各クール投与開始前に肺活量や$SpO_2$(経皮的動脈血酸素飽和度)等を測定し、呼吸機能の状態を確認してください。
呼吸機能が悪い患者へ投与する場合は注意深く観察を行ってください。
そのほか、ALSでは経口摂取困難による脱水症状が起こり、腎機能障害につながるおそれがありますので、十分な水分補給を行うよう、患者及びその家族に指導してください。

## 重要な特定されたリスク

### 1. 腎機能障害(急性腎不全・ネフローゼ症候群)

#### 発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

▶検査値の急激な悪化は、投与4日目をピークに投与開始初期に多く発現すると報告されています。

▶先発医薬品の使用成績調査において、22件の腎機能障害が報告されています。

(電子添文より抜粋)

11.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%)

#### 症　状

●乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等

【臨床検査】

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

※必要に応じて測定

#### リスクを軽減するための注意事項

**◆事前チェック**

□**重篤な腎機能障害がないか。【禁忌】**

腎機能障害が悪化するおそれがあります。

□**BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態がないか。【特定の背景を有する患者に関する注意】**

特に投与前のBUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されています。
ALSでは経口摂取困難による脱水症状を起こしている可能性があることに留意してください。

□**感染症を合併していないか。【特定の背景を有する患者に関する注意】**

エダラボン製剤と抗生物質との併用例において急性腎不全等の重篤な腎機能障害発現例が報告されています。併用する場合には、頻回に腎機能検査を実施してください。

□**心疾患はないか。【特定の背景を有する患者に関する注意】**

心疾患が悪化するおそれがあります。また、腎機能障害があらわれるおそれがあります。

**◆検査(2.4:投与中の注意p.30参照)**

▶頻回な腎機能検査(BUN、クレアチニン等)を実施してください。

**◆観察**

▶症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

▶投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

**◆検査値の異常や乏尿等の症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで、適切な処置を行ってください。**

## 2. 肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）

### 発現状況

〔脳梗塞急性期患者の場合〕

▶検査値の急激な悪化は、投与開始初期に発現することが多く、劇症肝炎等の重篤な肝炎が報告されています。

▶先発医薬品において、承認時までの国内臨床試験では、肝機能障害が16件、承認後の使用成績調査では肝障害・肝機能異常が160件、製造販売後臨床試験では、肝障害・肝機能障害が5件、小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査では、肝障害・肝機能異常が4件報告されています。

（電子添文より抜粋）

11.重大な副作用

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

〔ALS患者の場合〕

▶先発医薬品において、承認時までの国内臨床試験では、肝障害が4件報告されています。



### 症　状

●全身症状（倦怠感、発熱、黄疸）

●消化器症状

（食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛）

●皮膚症状（皮疹、掻痒感）　等

【臨床検査】

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

### リスクを軽減するための注意事項

**◆事前チェック**

□**肝機能障害がないか。【特定の背景を有する患者に関する注意】**

肝機能障害が悪化するおそれがあります。

**◆検査（2.4:投与中の注意p.30参照）**

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

**◆観察**

▶症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

▶投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

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

**◆検査値の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、肝機能障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで、適切な処置を行ってください。**

## 3. 血小板減少・顆粒球減少

### 発現状況

**〔脳梗塞急性期患者の場合〕**

(電子添文より抜粋)

11.重大な副作用

11.1.3 血小板減少(0.08%)、顆粒球減少(頻度不明)

### 症　状

●皮下・粘膜の出血症状(血小板減少)

●発熱、悪寒、咽頭痛等(顆粒球減少)

**【臨床検査】**

| | 検査項目 | 異常値の判定 |
|---|---|---|
| **血液検査** | 血小板 | 減少 |
| | 顆粒球 | |

### リスクを軽減するための注意事項

**◆検査(2.4:投与中の注意p.30参照)**

▶頻回な血液検査を実施してください。

**◆観察**

▶症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

▶投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

**◆血小板数の低下、顆粒球数の低下があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

## 4. 播種性血管内凝固症候群

### 発現状況

**〔脳梗塞急性期患者の場合〕**

(電子添文より抜粋)

11.重大な副作用

11.1.4 播種性血管内凝固症候群(DIC) (0.08%)

### 症　状

●出血症状

●血栓症状
(意識障害、めまい、呼吸困難、乏尿、黄疸、全身倦怠感等)

**【臨床検査】**

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

### リスクを軽減するための注意事項

**◆検査**

▶定期的に血液検査を実施してください。

**◆観察**

▶症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

▶投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

**◆播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

**播種性血管内凝固症候群**

播種性血管内凝固症候群(DIC)は、体内のいたるところで血が固まり(血栓)、同時に血が止まらなくなる(出血)状態です。血栓は体中にばらまかれ、全身に生じます。血栓により血のめぐりが遮断され血管が詰まることにより、脳、肺、肝臓、腎臓など重要な臓器がダメージを受けます。

そのため意識障害、呼吸困難、黄疸、尿量減少などの症状が出現します。そして、本来血を固め止血するための要素(血小板や凝固因子というたんぱく質)が血栓をつくることに使用され減少することと、血栓を溶かす作用が生じることにより血を止めることができなくなります。つまり血栓ができると同時に出血しやすくなり、皮膚のあざや点状出血、鼻血、口の中や歯ぐきの出血、脳出血、吐血、喀血などが生じます。血栓、出血いずれの症状も重篤であり、ときに命を脅かします。ただし、DICはがん、白血病、重症の感染症など非常に重い病気の患者さんで、状態が悪くなるとともに発症します。ですのでDICの発症は通常の医薬品による副作用の発症とは異なります。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル　播種性血管内凝固」平成19年6月(令和3年4月改定)より
https://www.pmda.go.jp/files/000240128.pdf
(2025年10月アクセス)

## 5. 急性肺障害

### 発現状況

**〔脳梗塞急性期患者の場合〕**

(電子添文より抜粋)

11.重大な副作用

11.1.5 急性肺障害(頻度不明)

### 症　状

●発熱、咳嗽、呼吸困難等

### リスクを軽減するための注意事項

**◆観察**

▶症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

▶投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

**◆急性肺障害の症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行ってください。**

## 6. 横紋筋融解症

### 発現状況

**〔脳梗塞急性期患者の場合〕**

(電子添文より抜粋)

11.重大な副作用

11.1.6 横紋筋融解症(頻度不明)

**【臨床検査】**

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

### 症　状

●筋肉痛、脱力感

### リスクを軽減するための注意事項

**◆観察**

▶症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

▶投与終了後の休薬期間中も継続して十分な観察を行ってください。

**◆筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

**横紋筋融解症**

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

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル　横紋筋融解症」平成18年11月より
https://www.pmda.go.jp/files/000143227.pdf
(2025年10月アクセス)

## 7. ショック・アナフィラキシー

### 発現状況

**〔脳梗塞急性期患者の場合〕**

(電子添文より抜粋)

11.重大な副作用

11.1.7 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

### 症　状

●蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等

### リスクを軽減するための注意事項

**◆事前チェック**

□**エダラボン「NP」の成分に対し過敏症の既往歴がないか。【禁忌】**

一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性があります。

**◆観察**

▶症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

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

## 重要な潜在的リスク

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

*動物試験で見られているが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象

### 神経線維変性

#### 発現状況

**エダラボンの神経線維変性への影響(動物種:イヌ・サル)**

▶イヌに5日間以上又はサルに28日間連続して、エダラボンを24時間かけて持続注射したとき、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脳脊髄での神経線維変性が観察されました(無毒性量:イヌ30mg/kg/日、サル100mg/kg/日)。イヌに39週間連続して、エダラボンを1日1回経口投与したとき、16日目以降に同様の変化が観察されました(無毒性量:イヌ30mg/kg/日)。

#### 症　状

●しびれ感、ふらつき等

#### リスクを軽減するための注意事項

**◆神経線維変性を疑うしびれ感、ふらつき、振動覚の低下などの症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

**◆観察**

▶症状等チェックシートを用いたチェックを行ってください。

## 重要な不足情報

### ALS重症度分類※3度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与

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

※重症度についてはp.4の「参考:ALS重症度分類」をご参照ください。

## 3. 2 先発医薬品における臨床試験での副作用

【ALS】

**承認時までの国内臨床試験（効能追加承認時）**

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

ラジカット:ALS適正使用ガイド（2025年12月作成版）

**参考**

【脳梗塞急性期】

**承認時までの国内臨床試験（承認時）**

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

**承認後における調査（再審査終了時）**

【使用成績調査】

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

【製造販売後臨床試験】

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

【小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査】

118例中報告された副作用は5例（4.24%）6件であり、主な副作用は肝障害・肝機能異常4件（3.39%）であった。

## 副作用一覧

| | ALS | 【参考】脳梗塞急性期 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 効能追加承認時 | 承認時 | 使用成績調査 | 特定使用成績調査<br>小児の脳梗塞 | 製造販売後<br>臨床試験 |
| 調査症例数 | 317 | 569 | 3,882 | 118 | 194 |
| 副作用等の発現症例数 | 37 | 26 | 431 | 5 | 20 |
| 副作用等の発現件数 | 46 | 30 | 709 | 6 | 30 |
| 副作用等の発現症例率(%) | 11.7 | 4.57 | 11.10 | 4.24 | 10.31 |
| 副作用等の種類 | 発現件数(%) | 発現件数(%) | | | |
| | 効能追加承認時 | 承認時 | 使用成績調査 | 特定使用成績調査<br>小児の脳梗塞 | 製造販売後<br>臨床試験 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | |
| 化膿性胆管炎 | | | 1(0.03) | | |
| 肺炎 | | | 2(0.05) | | |
| 腎盂腎炎 | | | 1(0.03) | | |
| 急性腎盂腎炎 | | | | | 1(0.52) |
| 尿路感染 | | | | | 1(0.52) |
| 硬膜外腫瘍 | | | 1(0.03) | | |
| 中耳炎 | 1(0.3) | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | |
| 貧血 | 1(0.3) | | 7(0.18) | | 1(0.52) |
| 凝血異常 | | | 1(0.03) | | |
| 播種性血管内凝固 | | | 4(0.10) | | |
| 血小板減少症 | | | 2(0.05) | | |
| 耳および迷路障害 | | | | | |
| 耳鳴 | 1(0.3) | | | | |
| 回転性めまい | 1(0.3) | | | | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | |
| 食欲不振 | | | 1(0.03) | | |
| 脱水 | | | 1(0.03) | | |
| 痛風 | | | 1(0.03) | | |
| 高カリウム血症 | | | 2(0.05) | | |
| 高ナトリウム血症 | | | 1(0.03) | | |
| 高尿酸血症 | | | 4(0.10) | | |
| 低血糖症 | | | | | 1(0.52) |
| 低カリウム血症 | | | 1(0.03) | | 1(0.52) |
| 低ナトリウム血症 | | | 4(0.10) | | |
| 低蛋白血症 | | | 3(0.08) | | |
| 精神障害 | | | | | |
| 不眠症 | | | | | 2(1.03) |
| 神経系障害 | | | | | |
| 小脳梗塞 | | | 1(0.03) | | |
| 大脳動脈塞栓症 | | | 1(0.03) | | |
| 脳出血 | | | 2(0.05) | | |
| 脳梗塞 | | | 2(0.05) | | |
| 出血性脳梗塞 | | | 11(0.28) | | |
| 頭痛 | | | | | 1(0.52) |
| 片麻痺 | | | 1(0.03) | | |
| 感覚鈍麻 | | | 1(0.03) | | |
| 一過性脳虚血発作 | | | 1(0.03) | | |
| 脳浮腫 | | | 1(0.03) | | |
| 血管性認知症 | | | 1(0.03) | | |
| 視床出血 | | | 1(0.03) | | |
| 脳幹症候群 | | | 1(0.03) | | |
| 心臓障害 | | | | | |
| 狭心症 | | | 1(0.03) | | |
| 心不全 | | | 3(0.08) | | |
| 頻脈 | | | | | 1(0.52) |
| 心室性期外収縮 | | | | | 1(0.52) |
| 心室性頻脈 | | | 2(0.05) | | |
| 不整脈 | 1(0.3) | | | | |
| 血管障害 | | | | | |
| 静脈炎 | | | 1(0.03) | | |
| 本態性高血圧症 | 1(0.3) | | | | |
| 高血圧 | 3(0.9) | | | | |

## 副作用一覧

| 副作用等の種類 | ALS | 【参考】脳梗塞急性期 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数(%) | 発現件数(%) | | | |
| | 効能追加承認時 | 承認時 | 使用成績調査 | 特定使用成績調査<br>小児の脳梗塞 | 製造販売後<br>臨床試験 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | |
| 間質性肺疾患 | | | 1(0.03) | | |
| 嚥下性肺炎 | | | 1(0.03) | | |
| 喘鳴 | | | | | 1(0.52) |
| 低酸素症 | 1(0.3) | | | | |
| 胃腸障害 | | | | | |
| 便秘 | 1(0.3) | | 1(0.03) | | 1(0.52) |
| 腸炎 | | | 1(0.03) | | |
| 胃潰瘍 | | | 1(0.03) | | |
| 胃腸出血 | | | 2(0.05) | | |
| メレナ | | | 1(0.03) | | |
| 腸間膜閉塞 | | | 1(0.03) | | |
| 口腔内出血 | | | 1(0.03) | | |
| 悪心 | | 1(0.18) | 1(0.03) | | 1(0.52) |
| 口内炎 | | | | | 1(0.52) |
| 嘔吐 | | | 2(0.05) | | |
| 腹部不快感 | 1(0.3) | | | | |
| 軟便 | 1(0.3) | | | | |
| 肝胆道系障害 | | | | | |
| 胆嚢炎 | | | 2(0.05) | | |
| 急性胆嚢炎 | | | 1(0.03) | | |
| 肝機能異常 | 1(0.3) | 16(2.81) | 139(3.58) | 3(2.54) | 3(1.55) |
| 肝炎 | | | 1(0.03) | | |
| 黄疸 | | | 1(0.03) | | |
| 肝障害 | 4(1.3) | | 21(0.54) | 1(0.85) | 2(1.03) |
| 脂肪肝 | 1(0.3) | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | |
| 薬疹 | | | 1(0.03) | | 1(0.52) |
| 湿疹 | 1(0.3) | | | | 1(0.52) |
| 紅斑 | | 1(0.18) | | | |
| そう痒症 | | 1(0.18) | 1(0.03) | | |
| 発疹 | 4(1.3) | 4(0.70) | 4(0.10) | 1(0.85) | 1(0.52) |
| そう痒性皮疹 | 1(0.3) | | | | 1(0.52) |
| 蕁麻疹 | | 1(0.18) | 2(0.05) | | |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1(0.3) | | | | |
| 中毒性皮疹 | 1(0.3) | | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | |
| 関節痛 | | | 1(0.03) | | |
| 関節炎 | | | 1(0.03) | | |
| 背部痛 | 1(0.3) | | | | |
| 四肢不快感 | 1(0.3) | | | | |
| 腎および尿路障害 | | | | | |
| 高窒素血症 | | | 1(0.03) | | |
| 血尿 | | | 4(0.10) | | |
| ネフローゼ症候群 | | | 1(0.03) | | |
| 頻尿 | 2(0.6) | | | | 1(0.52) |
| 蛋白尿 | | | 4(0.10) | | |
| 腎障害 | | | 1(0.03) | | |
| 腎不全 | | | 4(0.10) | | |
| 急性腎不全 | | | 2(0.05) | | |
| 腎機能障害 | | | 22(0.57) | | |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | |
| 性器出血 | | | | | 1(0.52) |
| 女性化乳房 | 1(0.3) | | | | |

| 副作用等の種類 | ALS | 【参考】脳梗塞急性期 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数(%) | 発現件数(%) | | | |
| | 効能追加承認時 | 承認時 | 使用成績調査 | 特定使用成績調査<br>小児の脳梗塞 | 製造販売後<br>臨床試験 |
| 全身障害および投与局所様態<br>(一般・全身障害および投与部位の状態) | | | | | |
| 熱感 | | 1(0.18) | | | |
| 高熱 | | | 1(0.03) | | |
| 注射部位紅斑 | | 1(0.18) | | | |
| 注射部位発疹 | | 1(0.18) | | | |
| 末梢性浮腫 | | | 1(0.03) | | |
| 発熱 | | 2(0.35) | 6(0.15) | 1(0.85) | 2(1.03) |
| 腫脹 | | 1(0.18) | | | |
| 注入部位紅斑 | | | | | 1(0.52) |
| 穿刺部位出血 | | | 1(0.03) | | |
| 浮腫 | 1(0.3) | | | | |
| 臨床検査 | | | | | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | | | 59(1.52) | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | 79(2.04) | | |
| 血中ビリルビン増加 | | | 18(0.46) | | |
| 血中クロール減少 | | | 4(0.10) | | |
| 血中クロール増加 | | | 1(0.03) | | |
| 血中コレステロール減少 | | | 1(0.03) | | |
| 血中コレステロール増加 | | | 3(0.08) | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | | 7(0.18) | | |
| 血中クレアチニン減少 | | | 1(0.03) | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | 9(0.23) | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | 34(0.88) | | |
| 血中カリウム減少 | | | 2(0.05) | | |
| 血中カリウム増加 | | | 2(0.05) | | |
| 血圧低下 | | | 3(0.08) | | |
| 血圧上昇 | | | | | 1(0.52) |
| 血中ナトリウム減少 | | | 3(0.08) | | |
| 血中トリグリセリド増加 | | | 7(0.18) | | |
| 血中尿素増加 | | | 9(0.23) | | |
| 血中尿酸減少 | | | 3(0.08) | | |
| 血中尿酸増加 | | | 5(0.13) | | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3(0.9) | | 33(0.85) | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 3(0.9) | | 2(0.05) | | |
| ヘマトクリット減少 | | | 5(0.13) | | |
| 尿中血陽性 | 2(0.6) | | 14(0.36) | | |
| ヘモグロビン異常 | | | 1(0.03) | | |
| ヘモグロビン減少 | | | 3(0.08) | | |
| 臨床検査異常 | | | 1(0.03) | | |
| 肝機能検査異常 | 2(0.6) | | 3(0.08) | | |
| 血小板数減少 | | | 9(0.23) | | |
| 総蛋白減少 | | | 3(0.08) | | |
| 赤血球数減少 | | | 3(0.08) | | |
| 白血球数減少 | 1(0.3) | | 4(0.10) | | |
| 白血球数増加 | 1(0.3) | | 10(0.26) | | |
| 尿中ビリルビン増加 | | | 1(0.03) | | |
| 血小板数増加 | | | 6(0.15) | | |
| 尿中蛋白陽性 | 1(0.3) | | 13(0.33) | | |
| 尿中ウロビリン陽性 | | | 11(0.28) | | |
| トランスアミナーゼ上昇 | | | 1(0.03) | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | | 24(0.62) | | |
| 肝酵素上昇 | | | 4(0.10) | | |
| 便潜血陽性(潜血陽性) | | | | | 1(0.52) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | | | 3(0.08) | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | |
| 脳ヘルニア | | | 1(0.03) | | |

ラジカット適正使用ガイド(2025年12月作成版)等

# 4. 難病医療費助成制度

## 4. 1 制度概要

平成27年1月1日付けで「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、難病患者の医療費を助成する法律に基づく制度が始まりました。
指定難病に該当し、一定の基準を満たしているとして認定されると、認定された疾病に係る医療費の自己負担の一部、または全額が公費で助成されます。月額の自己負担は所得に応じて定められており、受診した複数の指定医療機関での自己負担をすべて合計して適用されます。
医療費の助成を受けるには、所定の手続きを行い、「特定医療費（指定難病）受給者証」の交付を受けることが必要です。

注）医療費の助成は、都道府県知事又は指定都市市長の指定を受けた指定医療機関（病院、診療所、薬局など）が行う保健医療に限られます。

**【制度のポイント】**

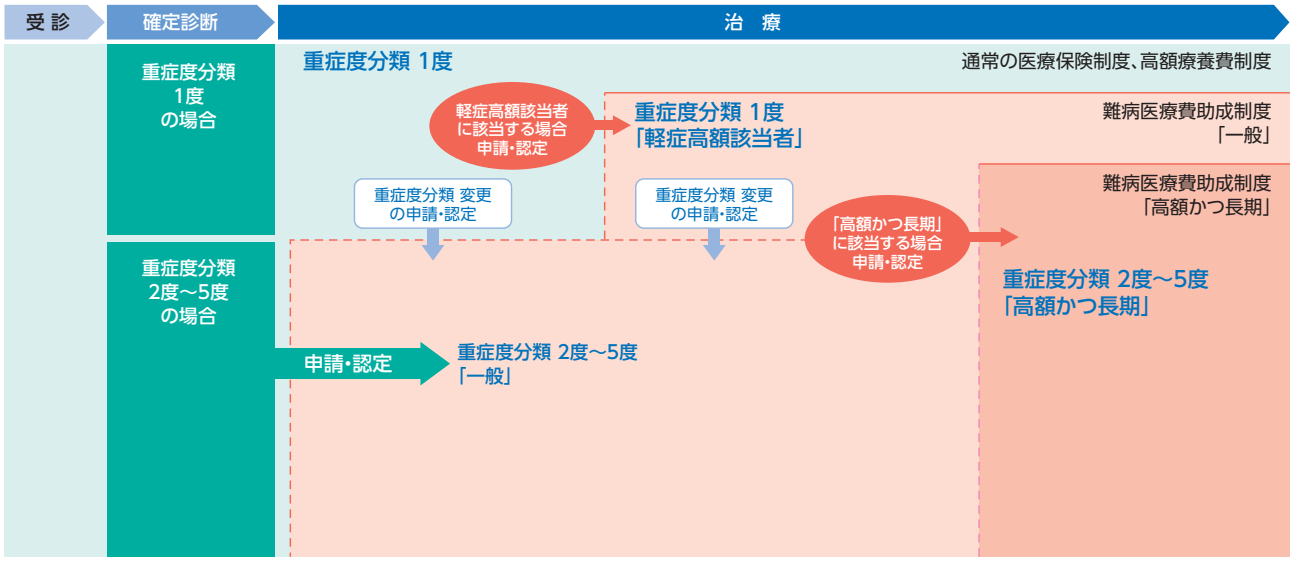
| | |
|---|---|
| ●自己負担の割合:指定難病の医療費の自己負担割合が制度の利用により3割から2割に引き下げられる | ●軽症高額該当者:軽症者であっても高額な医療※2を継続することが必要な者は、医療費助成の対象とする |
| ●自己負担の限度額（月額）<br>外来・入院の区別を設定しない<br>受診した複数の医療機関等※1の自己負担をすべて合算した上で、自己負担限度額を適用 | ●所得を把握する単位:医療保険における世帯<br>●所得を把握する基準:市町村民税（所得割）の課税額 |
| ●入院時の標準的な食事療養にかかる負担:<br>患者負担 | ●同一世帯に複数の対象患者がいる場合:<br>世帯内の対象患者の人数で負担限度額を按分 |

※1 薬局での保険調剤及び医療保険における訪問看護ステーションが行う訪問看護を含む。
※2 月ごとの医療費総額が33,330円を超える月が年間3回以上ある場合とする。

出典:厚生労働省ホームページ
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/nanbyou/index.html)
(2025年10月アクセス)

## 4. 2 ALS本制度対象患者

重症度分類が一定程度以上、あるいは高額な医療費を継続する必要のある患者さんが対象で都道府県知事又は指定都市市長の指定を受けている「指定医療機関」で治療を受けていることが条件です。




**【ALS重症度分類】**

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

厚生労働省指定難病一覧　2 筋萎縮性側索硬化症 概要、診断基準等
厚生労働省ホームページ(https://www.nanbyou.or.jp/entry/214)
(2025年10月アクセス)

### ■適用される自己負担割合

| | 難病医療費助成制度の対象区分 | 69歳以下 | 70～74歳 | | 75歳以上 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 一般・低所得者 | 現役並み所得者 | 一般・低所得者 | 現役並み所得者 |
| 重症度分類1度 | なし(助成対象外) | 3割 | 2割 | 3割 | 1割(一定以上の所得者※3は2割) | 3割 |
| | 軽症高額該当者※1(申請により助成対象) | 2割 | 2割 | 2割 | 1割 | 2割 |
| 重症度分類2度～5度 | 一般 | 2割 | 2割 | 2割 | 1割 | 2割 |
| | 高額かつ長期※2 | 2割 | 2割 | 2割 | 1割 | 2割 |

※1:「軽症高額該当者」の申請条件:当該申請以前の12ヵ月以内に医療費総額が33,330円を超える月が3回以上あること。
※2:「高額かつ長期」の申請条件:当該申請以前の12ヵ月以内に医療費総額が50,000円を超える月が6回以上あること。
※3:課税所得が28万円以上かつ「年金収入+その他の合計所得金額」が単身世帯の場合200万円以上、複数世帯の場合合計320万円以上の方は、窓口負担割合が2割となる。

■:難病医療費助成対象外(各自己負担の上限額は、高額療養費の上限が適用される)
■:難病医療費助成対象(各自己負担の上限額は、所得に応じて異なる)

## ■自己負担上限額

**【ALS重症度分類1度】**

### 高額療養費制度

### 〈70歳以上の場合〉

| 適用区分 | | 外来(個人ごと) | ひと月の上限額(世帯(※1)ごと) | 多数回該当の場合(※2) |
|---|---|---|---|---|
| 現役並み | 年収約1,160万円～<br>標報83万円以上<br>課税所得690万円以上 | 252,600円+(医療費−842,000円)×1% | | 140,100円 |
| | 年収約770万円～約1,160万円<br>標報53万円以上<br>課税所得380万円以上 | 167,400円+(医療費−558,000円)×1% | | 93,000円 |
| | 年収約370万円～約770万円<br>標報28万円以上<br>課税所得145万円以上 | 80,100円+(医療費−267,000円)×1% | | 44,400円 |
| 一般 | 年収156万～約370万円<br>標報26万円以下<br>課税所得145万円未満(※3) | 18,000円<br>〔年14万4千円(※4)〕 | 57,600円 | 44,400円 |
| 非課税等 住民税 | Ⅱ 住民税非課税世帯(※5) | 8,000円 | 24,600円 | − |
| | Ⅰ 住民税非課税世帯<br>(年金収入80万円以下など)(※5) | | 15,000円 | − |

注)1つの医療機関等での自己負担(院外処方代を含みます。)では上限額を超えないときでも、同じ月の別の医療機関等での自己負担を合算することができます。この合算額が上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となります。

### 〈69歳以下の場合〉

| 適用区分 | ひと月の上限額(世帯(※1)ごと) | 多数回該当の場合(※2) |
|---|---|---|
| 年収約1,160万円～<br>健保:標報83万円以上<br>国保:旧ただし書き所得901万円超 | 252,600円+<br>(医療費−842,000円)×1% | 140,100円 |
| 年収約770～約1,160万円<br>健保:標報53万～79万円<br>国保:旧ただし書き所得600万～901万円 | 167,400円+<br>(医療費−558,000円)×1% | 93,000円 |
| 年収約370～約770万円<br>健保:標報28万～50万円<br>国保:旧ただし書き所得210万～600万円 | 80,100円+<br>(医療費−267,000円)×1% | 44,400円 |
| ～年収約370万円<br>健保:標報26万円以下<br>国保:旧ただし書き所得210万円以下 | 57,600円 | 44,400円 |
| 住民税非課税者 | 35,400円 | 24,600円 |

注)1つの医療機関等での自己負担(院外処方代を含みます。)では上限額を超えないときでも、同じ月の別の医療機関等での自己負担(69歳以下の場合は2万1千円以上であることが必要です。)を合算することができます。この合算額が上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となります。

(※1)同じ世帯で同じ保険者に属する者。

(※2)過去12ヵ月以内に3回以上、上限額に達した場合は、4回目から「多数回」該当となり、上限額が下がります。

(※3)世帯収入の合計額が520万円未満(1人世帯の場合は383万円未満)の場合や、「旧ただし書き所得」の合計額が210万円以下の場合も含みます。

(※4)1年間のうち一般区分又は住民税非課税区分であった月の外来の自己負担額の合計額について、14.4万円の上限を設けます。

(※5)住民税非課税世帯の方については、従来どおり、限度額適用・標準負担額減額認定証を発行します。

出典:厚生労働省ホームページ
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryouhoken/juuyou/kougakuiryou/index.html)
(2025年10月アクセス)

## ■自己負担上限額

【ALS重症度分類2-5度、軽症高額該当者】

### 難病医療費助成制度

### 自己負担上限額(月額)

| 階層区分 | 階層区分の基準<br>(( )内の数字は、夫婦2人世帯の場合における年収の目安) | | 自己負担上限額<br>(患者負担割合:2割、外来+入院) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 原則 | | |
| | | | 一般 | 高額かつ長期※ | 人工呼吸器等装着者 |
| 生活保護 | − | | 0 | 0 | 0 |
| 低所得Ⅰ | 市町村民税<br>非課税<br>(世帯) | 本人年収<br>~80万円 | 2,500円 | 2,500円 | 1,000円 |
| 低所得Ⅱ | | 本人年収<br>80万円超~ | 5,000円 | 5,000円 | |
| 一般所得Ⅰ | 市町村民税<br>課税以上7.1万円未満<br>(約160万円~約370万円) | | 10,000円 | 5,000円 | |
| 一般所得Ⅱ | 市町村民税<br>7.1万円以上25.1万円未満<br>(約370万円~約810万円) | | 20,000円 | 10,000円 | |
| 上位所得 | 市町村民税25.1万円以上<br>(約810万円~) | | 30,000円 | 20,000円 | |
| 入院時の食費 | | | 全額自己負担 | | |

平成27年1月1日施行

※「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある方です。
(例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上)。

出典:厚生労働省ホームページ
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/nanbyou/index.html)
(2025年10月アクセス)

## ■エダラボン「NP」による治療を受けた場合の自己負担額の例

注）一例です。年齢、年収（同一保険での世帯収入）、重症度分類などによって異なります。

本来、重症度分類1度の場合は助成対象外ですが、エダラボン「NP」投与等によって高額な医療費（月ごとの医療費総額が33,330円を超える）を年に3回負担した場合、「軽症高額該当者」の申請・認定によって医療費助成が受けられるようになります。
さらに、エダラボン「NP」投与を継続した場合、「高額かつ長期（月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年6回以上継続）」に該当するため、申請・認定により自己負担の上限額が減額されます。

### ケース① 68歳、女性、年収300万円、ALS重症度分類1度

| 57,600円/月×3回<br>（44,400円/月×3回） | 10,000円/月×6回 | 5,000円/月 |
|---|---|---|
| 助成対象外（高額療養費適用） | 助成対象（軽症高額該当者） | 助成対象（高額かつ長期） |

※（44,400円/月×3回）は、高額療養費の多数該当に当たる場合。

### ケース② 75歳、男性、年収200万円、ALS重症度分類2度

| 10,000円/月×6回 | 5,000円/月 |
|---|---|
| 助成対象（一般） | 助成対象（高額かつ長期） |

## 4. 3 指定医

●新規認定の際に必要な診断書の作成は「難病指定医」が行います。

●「協力難病指定医」は、新規認定診断書の作成はできませんが、更新認定診断書の作成を行うことができます。

### ■役割

- 難病の医療費助成の支給認定申請に必要な診断書（臨床調査個人票）を作成する。
- 患者データ（診断書の内容）を登録管理システムに登録する。

### ■要件

| | 要件 | 患者の新規の認定の際に必要な診断書の作成 | 患者の更新の認定の際に必要な診断書の作成 |
|---|---|---|---|
| (1) 難病指定医 | ①診断又は治療に5年以上従事した経験があり、申請時点において、関係学会の専門医の資格を有していること。<br>②診断又は治療に5年以上従事した経験があり、一定の研修(※)を修了していること。<br>※1～2日程度の研修 | ○ | ○ |
| (2) 協力難病指定医 | ③診断又は治療に5年以上従事した経験があり、一定の研修(※※)を修了していること。<br>※※1～2時間程度の研修 | × | ○ |

### ■申請・指定

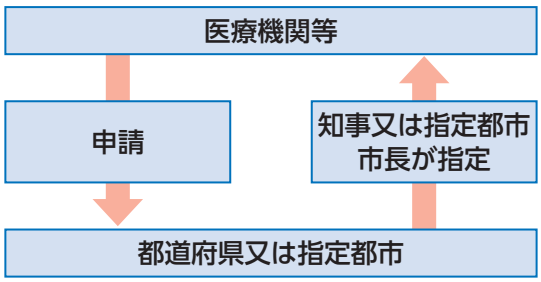
医師が各都道府県又は指定都市に申請を行い、都道府県知事又は指定都市市長が指定を行う。

### ■指定の有効期間

5年ごとの更新制

## 4. 4　指定医療機関

●都道府県知事又は指定都市市長の指定を受けた指定医療機関が行う医療に限り、難病患者が本制度の助成を受けることができます。
●指定医療機関の指定を受けるためには、申請手続きが必要です。




### ■責務

・指定医療機関の診療方針は健康保険の診療方針の例によるほか、指定医療機関は、難病医療費助成に関し、良質かつ適切な医療を行わなければならない。

### ■都道府県知事の指導

・指定医療機関は、難病医療費助成に係る医療の実施に関し、知事の指導を受けなければならない。

### ■指定要件

**【要件】**

(1)次の医療機関等であること。

●保険医療機関
●保険薬局
●健康保険法第88条第1項に規定する指定訪問看護事業者
●介護保険法第41条第1項に規定する指定居宅サービス事業者(同法第8条第4項に規定する訪問看護を行う者に限る)
●介護保険法第53条第1項に規定する指定介護予防サービス事業者(同法第8条の2第4項に規定する介護予防訪問看護を行う者に限る)

(2)難病法第14条第2項で定める欠格事項に該当していないこと。

### ■申請・指定

病院、診療所、薬局、訪問看護事業所等の開設者が、各都道府県又は指定都市に申請を行い、都道府県知事又は指定都市市長が指定を行う。

### ■指定の有効期間

6年ごとの更新制

# 参考資料

## Ⅰ:症状等チェックシート

■医療スタッフ用チェックシート
「エダラボン[NP]治療中に気をつける事項」
■患者及びその家族用チェックシート
適正使用ガイド(患者向け)
「エダラボン[NP]による筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療を受けられる患者さんとご家族の方へ」

## Ⅱ:エダラボン製剤安全性情報

■「緊急安全性情報」平成14年10月
■「ラジカット注30mg安全性情報」2002年12月
■「ラジカット注30mg安全性情報」2003年12月

## Ⅲ:血清シスタチンCについて

## Ⅳ:先発医薬品における国内臨床試験　部分集団解析結果

①プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)におけるEl Escorial 改訂Airlie House 診断基準別([Definite]及び[Probable]/[Probable-laboratory-supported])のALSFRS-Rスコア変化量及び有害事象発現状況
②プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)における罹病期間別(2年以内/2年超3年以内)のALSFRS-Rスコア変化量及び有害事象発現状況
③プラセボ対照二重盲検比較試験(継続投与試験)(第7～12クール)におけるALS重症度分類(1～3度/4度/5度)別のALSFRS-Rスコア変化量及び有害事象発現状況
④プラセボ対照二重盲検比較試験(継続投与試験)(第13～15クール)におけるALS重症度分類(1～4度/5度)別のALSFRS-Rスコア変化量及び有害事象発現状況
⑤プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)における努力性肺活量(80%)別のALSFRS-Rスコア変化量、努力性肺活量変化量及び有害事象発現状況
⑥プラセボ対照二重盲検比較試験(継続投与試験)(第7～12クール)における努力性肺活量(60%、70%)別のALSFRS-Rスコア変化量、努力性肺活量変化量及び有害事象発現状況

## Ⅴ:先発医薬品における国内臨床試験　ALSFRS-R項目別、スコア悪化被験者数割合

①ALSFRS-Rの各項目における投与前スコアごとの投与前スコアから悪化が認められた被験者数割合
- プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験2回目)(二重盲検期、FAS)
- ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(FAS)
- プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)(FAS)

②ALSFRS-Rの各項目における投与前スコア(1点～4点)から悪化が認められた被験者数割合
- プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験2回目)(二重盲検期、FAS)
- ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(FAS)
- プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)(FAS)

## I:症状等チェックシート

### ■医療スタッフ用チェックシート

**エダラボン「NP」治療中に気をつける事項**

ALSの病状が進行するに伴い、呼吸困難、全身倦怠感、筋肉痛や脱力感などの症状が発現しますので、副作用との鑑別が困難な場合もあります。専門医に相談の上、注意して判断してください。
また、目安として各クール投与開始前に肺活量や$SpO_2$(経皮的動脈血酸素飽和度)等を測定し、呼吸機能の状態を確認してください。
呼吸機能が悪い患者へ投与する場合は注意深く観察を行ってください。
そのほか、ALSでは経口摂取困難による脱水症状※1が起こり、腎機能障害につながるおそれがありますので、十分な水分補給を行うよう、患者及びその家族に指導してください。

脳梗塞急性期患者に使用した際には、重大な副作用として下記の副作用が報告されています。
異常がみられた場合にはすぐに適切な検査及び処置が行えるよう、連絡体制等を事前に確保してください。

**【報告及び緊急時連絡先】**
施設名：　　医師名：
電　話：

確認者 施設名：　　医 師 名：
施設名：　　看護師名：

患者氏名：　　(生年月日:　　年　　月　　日生、　　歳)
確 認 日:　　年　　月　　日(　　時)　確認場所：

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

※2:ALSの病状進行により発現する症状でもあります。

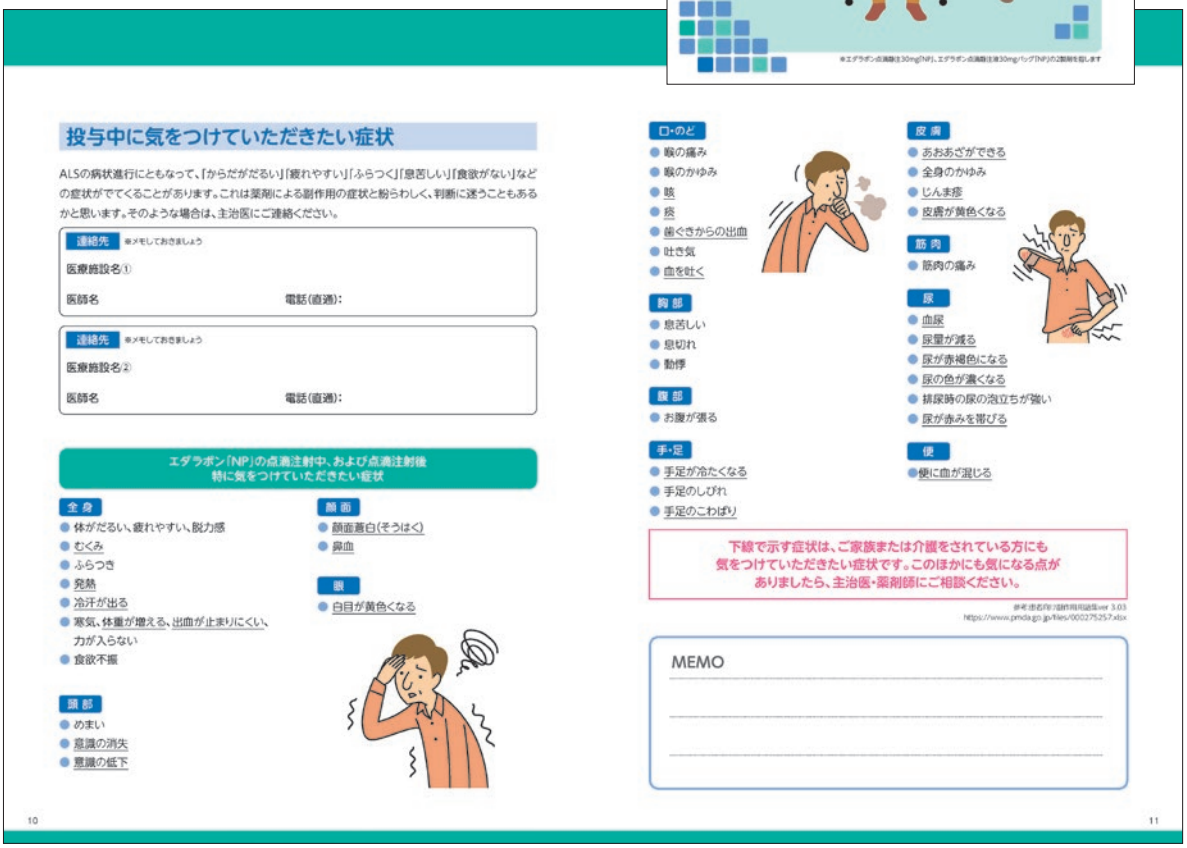
※1:脱水症状の所見

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

【注意等】
・エダラボン「NP」と抗生物質との併用を行う場合には、投与継続の可否を慎重に検討し、投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施してください。

## ■患者及びその家族用チェックシート

適正使用ガイド（患者向け）
**「エダラボン「NP」による筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療を受けられる患者さんとご家族の方へ」p.10～p.11**



### 投与中に気をつけていただきたい症状

ALSの病状進行にともなって、「からだがだるい」「疲れやすい」「ふらつく」「息苦しい」「食欲がない」などの症状がでてくることがあります。これは薬剤による副作用の症状と紛らわしく、判断に迷うこともあるかと思います。そのような場合は、主治医にご連絡ください。

連絡先 ※メモしておきましょう
医療施設名①
医師名　　電話（直通）：

連絡先 ※メモしておきましょう
医療施設名②
医師名　　電話（直通）：

**エダラボン「NP」の点滴注射中、および点滴注射後 特に気をつけていただきたい症状**

**全身**
- 体がだるい、疲れやすい、脱力感
- むくみ
- ふらつき
- 発熱
- 冷汗が出る
- 寒気、体重が増える、出血が止まりにくい、力が入らない
- 食欲不振

**顔面**
- 顔面蒼白（そうはく）
- 鼻血

**眼**
- 白目が黄色くなる

**頭部**
- めまい
- 意識の消失
- 意識の低下



**口・のど**
- 喉の痛み
- 喉のかゆみ
- 咳
- 痰
- 歯ぐきからの出血
- 吐き気
- 血を吐く



**胸部**
- 息苦しい
- 息切れ
- 動悸

**腹部**
- お腹が張る

**手・足**
- 手足が冷たくなる
- 手足のしびれ
- 手足のこわばり

**皮膚**
- あおあざができる
- 全身のかゆみ
- じんま疹
- 皮膚が黄色くなる

**筋肉**
- 筋肉の痛み



**尿**
- 血尿
- 尿量が減る
- 尿が赤褐色になる
- 尿の色が濃くなる
- 排尿時の尿の泡立ちが強い
- 尿が赤みを帯びる

**便**
- 便に血が混じる

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

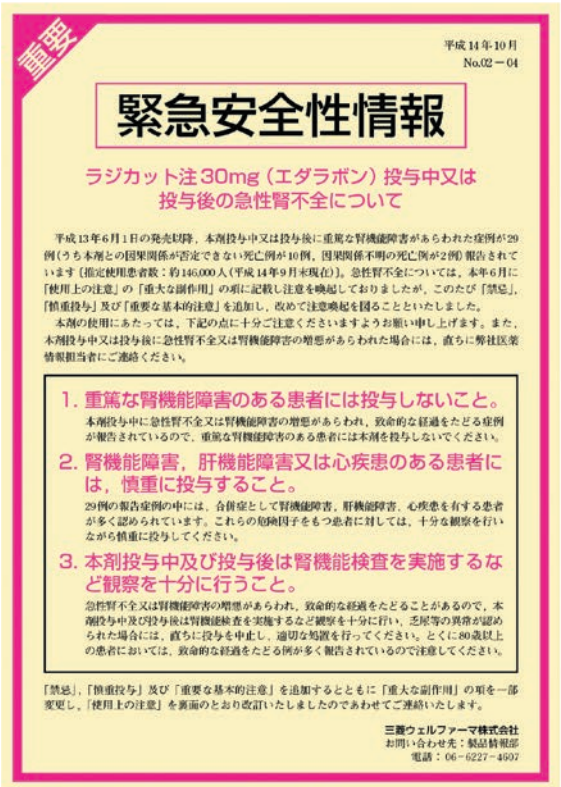
※患者向け資料利用時版ver 3.03
https://www.pmda.go.jp/files/000275257.xlsx

MEMO

10　　11

## Ⅱ:エダラボン製剤安全性情報

### ■「緊急安全性情報」平成14年(2002年)10月



重要

平成14年10月
No.02－04

# 緊急安全性情報

## ラジカット注30mg（エダラボン）投与中又は投与後の急性腎不全について

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

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

**1. 重篤な腎機能障害のある患者には投与しないこと。**

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

**2. 腎機能障害，肝機能障害又は心疾患のある患者には，慎重に投与すること。**

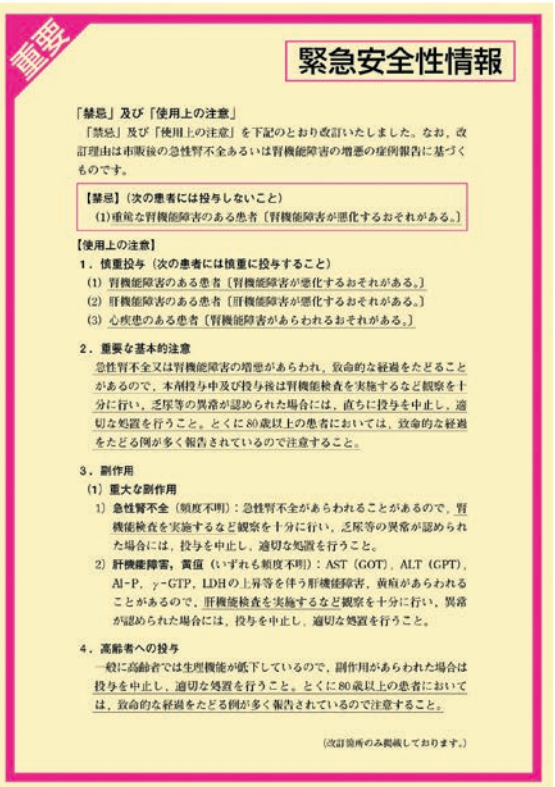
29例の報告症例の中には，合併症として腎機能障害，肝機能障害，心疾患を有する患者が多く認められています。これらの危険因子をもつ患者に対しては，十分な観察を行いながら慎重に投与してください。

**3. 本剤投与中及び投与後は腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。**

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

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

三菱ウェルファーマ株式会社
お問い合わせ先：製品情報部
電話：06－6227－4507



重要

# 緊急安全性情報

「禁忌」及び「使用上の注意」

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

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

【使用上の注意】

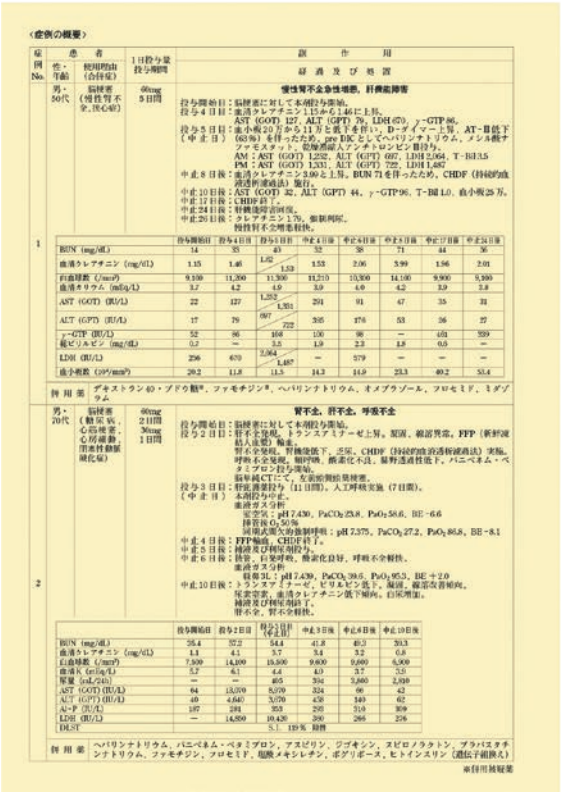
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 腎機能障害のある患者（腎機能障害が悪化するおそれがある。）
(2) 肝機能障害のある患者（肝機能障害が悪化するおそれがある。）
(3) 心疾患のある患者（腎機能障害があらわれるおそれがある。）

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

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

4．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，副作用があらわれた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。とくに80歳以上の患者においては，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。

（改訂箇所のみ掲載しております。）



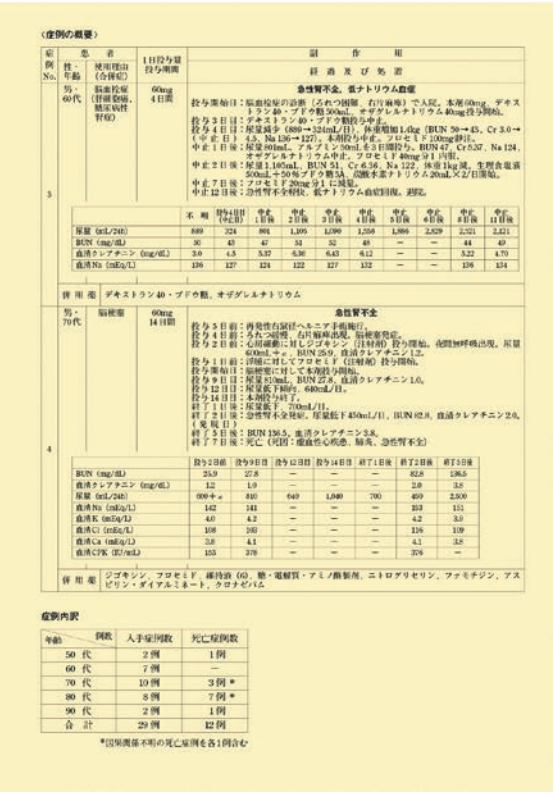
〈症例の概要〉

| 症例No. | 性・年齢 | 使用理由（合併症） | 1日投与量 投与期間 | 副作用 経過及び処置 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 男・50代 | 脳梗塞（慢性腎不全，CKD4期） | 60mg 5日間 | 慢性腎不全急性増悪，肝機能障害<br>投与開始日：脳梗塞に対して本剤投与開始。<br>投与4日目：血清クレアチニン1.15から1.46に上昇。AST（GOT）127，ALT（GPT）79，LDH 670，γ-GTP 86。<br>投与5日目：血小板20万から11万と低下を伴い，D-ダイマー上昇，AT-Ⅲ低下（63%）を伴ったため，pre DICとしてヘパリンナトリウム，メシル酸ナファモスタット，低分子量ヒアルロン酸投与。AM：AST（GOT）1,232，ALT（GPT）697，LDH 2,064，T-Bil 3.5<br>PM：AST（GOT）1,331，ALT（GPT）722，LDH 1,487<br>中止8日後：血清クレアチニン3.00と上昇，BUN 71を伴ったため，CHDF（持続的血液透析濾過法）施行。<br>中止10日後：AST（GOT）32，ALT（GPT）44，γ-GTP 96，T-Bil 1.0，血小板25万。<br>中止17日後：CHDF終了。<br>中止24日後：腎機能障害回復。<br>中止26日後：クレアチニン1.79，振戦消失。<br>慢性腎不全増悪軽快。 |
| 2 | 男・20代 | 脳梗塞（糖尿病，心筋梗塞，心房細動，頭蓋骨骨折硬化症） | 60mg 2日間<br>30mg 1日間 | 腎不全，肝不全，呼吸不全<br>投与開始日：脳梗塞に対して本剤投与開始。<br>投与2日目：肝不全発現，トランスアミナーゼ上昇。黄疸，褐部異常，FFP（新鮮凍結人血漿）輸血。<br>腎不全発現，腎機能低下，乏尿，CHDF（持続的血液透析濾過法）実施。<br>呼吸不全発現，頻呼吸，酸素化不良，緑膿透過性肺下，バニペネム・ベタミプロン投与開始。<br>脳単純CTにて，左前頭側頭葉梗塞。<br>投与3日目：肝性脳症投与（11日間）。人工呼吸実施（7日間）。<br>（中止日）本剤投与中止。<br>血液ガス分析<br>室空気：pH 7.430，$PaCO_2$ 23.8，$PaO_2$ 58.6，BE -6.6<br>陣容量 O2 50%<br>同期式強欠的換制呼吸：pH 7.375，$PaCO_2$ 27.2，$PaO_2$ 86.8，BE -8.1<br>中止4日後：FFP輸血，CHDF終了。<br>中止5日後：神経及び呼吸器改善。<br>中止6日後：肺管，自発呼吸，酸素化良好，呼吸不全軽快。<br>血液ガス分析<br>投容3L：pH 7.439，$PaCO_2$ 39.6，$PaO_2$ 95.3，BE +2.0<br>中止10日後：トランスアミナーゼ，ビリルビン低下，軽減，褥瘡改善傾向。<br>尿素窒素，血清クレアチニン低下傾向。白尿消失。<br>神経及び呼吸器軽快。<br>腎不全，肝不全軽快。 |

| | 投与開始日 | 投与2日目 | 投与3日目（中止日） | 中止3日後 | 中止4日後 | 中止10日後 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BUN（mg/dL） | 26.4 | 37.2 | 54.4 | 41.8 | 40.2 | 20.3 |
| 血清クレアチニン（mg/dL） | 1.1 | 1.1 | 1.7 | 1.4 | 1.2 | 0.8 |
| 白血球数（/mm³） | 7,100 | 14,100 | 18,100 | 9,900 | 9,000 | 6,900 |
| 血清K（mEq/L） | 3.7 | 4.1 | 4.4 | 4.0 | 3.7 | 3.5 |
| 尿量（mL/24h） | — | — | 405 | 504 | 3,060 | 2,010 |
| AST（GOT）（IU/L） | 64 | 15,000 | 8,070 | 324 | 60 | 42 |
| ALT（GPT）（IU/L） | 40 | 4,640 | 3,070 | 438 | 340 | 62 |
| Al-P（IU/L） | 197 | 281 | 353 | 260 | 310 | 309 |
| LDH（IU/L） | — | 14,800 | 10,100 | 290 | 266 | 226 |
| DIC | | | S.I. 119% 陽性 | | | |

併用薬：ヘパリンナトリウム，バニペネム・ベタミプロン，アスピリン，ジゴキシン，スピロノラクトン，プラバスタチンナトリウム，ファモチジン，フロセミド，塩酸メキシレチン，ポグリボース，ヒトインスリン（遺伝子組換え）

※併用被疑薬



〈症例の概要〉

| 症例No. | 性・年齢 | 使用理由（合併症） | 1日投与量 投与期間 | 副作用 経過及び処置 |
|---|---|---|---|---|
| 3 | 男・60代 | 脳血栓症（肝硬変症，糖尿病性腎症） | 60mg 4日間 | 急性腎不全，低ナトリウム血症<br>投与開始日：脳血栓症の診断（左内頸部，右片麻痺）で入院。本剤60mg，デキストラン40・ブドウ糖500mL，オザグレルナトリウム40mg投与開始。<br>投与3日目：デキストラン40・ブドウ糖投与中止。<br>投与4日目：尿量減少（889→320mL/日），体重増加1.6kg（BUN 59→43，Cr 3.0→（中止日）4.5，Na 136→127），本剤投与中止，フロセミド100mg静注。<br>中止1日後：尿量80mL，アルブミン50mL×5日間投与，BUN 47，Cr 5.57，Na 124，オザグレルナトリウム中止，フロセミド40mg分1内服。<br>中止2日後：尿量1,165mL，BUN 51，Cr 6.36，Na 122，体重1kg減，生理食塩液500mL＋50%ブドウ糖3A，高張木塩ナトリウム20mL×2/日開始。<br>中止7日後：フロセミド20mg分1に減量。<br>中止12日後：急性腎不全軽快，低ナトリウム血症回復，退院。 |

| | 本剤投与開始日（中止日） | 中止1日後 | 中止2日後 | 中止3日後 | 中止4日後 | 中止5日後 | 中止6日後 | 中止8日後 | 中止11日後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 尿量（mL/24h） | 889 | 324 | 884 | 1,105 | 1,290 | 1,256 | 1,886 | 2,529 | 2,521 | 2,421 |
| BUN（mg/dL） | 59 | 43 | 47 | 51 | 52 | 48 | — | — | 44 | 49 |
| 血清クレアチニン（mg/dL） | 3.0 | 4.5 | 5.37 | 6.36 | 6.43 | 6.12 | — | — | 5.22 | 4.70 |
| 血清Na（mEq/L） | 136 | 127 | 124 | 122 | 127 | 132 | — | — | 136 | 134 |

併用薬：デキストラン40・ブドウ糖，オザグレルナトリウム

| 症例No. | 性・年齢 | 使用理由（合併症） | 1日投与量 投与期間 | 副作用 経過及び処置 |
|---|---|---|---|---|
| 4 | 男・70代 | 脳梗塞 | 60mg 14日間 | 急性腎不全<br>投与3日前：再発性右側頭へルニア手術施行。<br>投与4日前：ふれつ症候，右片麻痺出現，脳梗塞発症。<br>投与2日前：心房細動に対しジゴキシン（注射液）投与開始。夜間無呼吸出現，尿量減少。<br>投与1日前：浮腫に対してフロセミド（注射液）投与開始。<br>投与当日：脳梗塞に対して本剤投与開始。<br>投与9日目：尿量515mL，BUN 27.6，血清クレアチニン1.0。<br>投与12日目：尿量低下傾向，680mL/日。<br>投与14日目：本剤投与終了。<br>終了1日後：尿量低下，700mL/日。<br>終了2日後：急性腎不全発症，尿量低下450mL/日，BUN 82.8，血清クレアチニン2.0。（家族同意）<br>終了5日後：BUN 136.5，血清クレアチニン3.8。<br>終了7日後：死亡（死因：重症性心疾患，肺炎，急性腎不全） |

| | 投与2日前 | 投与9日目 | 投与12日目 | 投与14日目 | 終了1日後 | 終了2日後 | 終了5日後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BUN（mg/dL） | 25.9 | 27.6 | — | — | — | 82.8 | 136.5 |
| 血清クレアチニン（mg/dL） | 1.2 | 1.0 | — | — | — | 2.0 | 3.8 |
| 尿量（mL/24h） | 600中止 | 810 | 640 | 1,040 | 700 | 450 | 2,300 |
| 血清Na（mEq/L） | 142 | 141 | — | — | — | 153 | 155 |
| 血清K（mEq/L） | 4.0 | 4.2 | — | — | — | 4.2 | 3.9 |
| 血清Cl（mEq/L） | 108 | 103 | — | — | — | 116 | 119 |
| 血清Ca（mEq/L） | 3.8 | 4.1 | — | — | — | 4.1 | 3.8 |
| 血清CPK（IU/mL） | 153 | 378 | — | — | — | 376 | — |

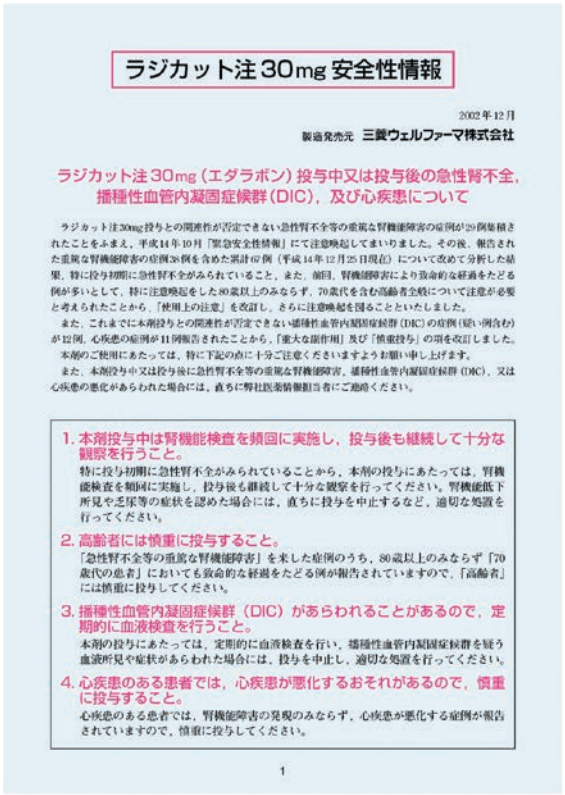
併用薬：ジゴキシン，フロセミド，輸液製（G），糖・電解質・アミノ酸製剤，ニトログリセリン，ファモチジン，アスピリン・ダイアルミネート，クロナゼパム

症例内訳

| 年齢 ＼ 例数 | 人工呼吸例数 | 死亡症例数 |
|---|---|---|
| 50代 | 2例 | 1例 |
| 60代 | 7例 | — |
| 70代 | 10例 | 3例* |
| 80代 | 8例 | 7例* |
| 90代 | 2例 | 1例 |
| 合計 | 29例 | 12例 |

*因果関係不明の死亡症例を各1例含む

## ■「ラジカット注30mg安全性情報」2002年12月



# ラジカット注30mg 安全性情報

2002年12月

製造発売元　三菱ウェルファーマ株式会社

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

ラジカット注30mg投与との関連性が否定できない急性腎不全等の重篤な腎機能障害の症例が29例集積されたことをふまえ，平成14年10月「緊急安全性情報」にて注意喚起してまいりました。その後，報告された重篤な腎機能障害の症例36例を含めた累計67例（平成14年12月25日現在）について改めて分析した結果，特に投与初期に急性腎不全がみられていること，また，前回，腎機能障害により致命的な経過をたどる例が多いとして，特に注意喚起をした80歳以上のみならず，70歳代を含む高齢者全般について注意が必要と考えられたことから，「使用上の注意」を改訂し，さらに注意喚起を図ることといたしました。

また，これまでに本剤投与との関連性が否定できない播種性血管内凝固症候群（DIC）の症例（疑い例含む）が12例，心疾患の症例が11例報告されたことから，「重大な副作用」及び「慎重投与」の項を改訂しました。

本剤のご使用にあたっては，特に下記の点に十分ご注意くださいますようお願い申し上げます。

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

**1. 本剤投与中は腎機能検査を頻回に実施し，投与後も継続して十分な観察を行うこと。**

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

**2. 高齢者には慎重に投与すること。**

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

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

本剤の投与にあたっては，定期的に血液検査を行い，播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行ってください。

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

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

1

1. 急性腎不全等の重篤な腎機能障害発現症例について

(1) 入手情報の概要

・腎機能障害・肝機能障害・心疾患の合併症をもつ患者は43例です。

・死亡症例29例のうち，17例が腎機能障害・肝機能障害・心疾患を合併しています。また，70歳以上の死亡が27例です。これまで「80歳以上の患者においては，致命的な経過をたどる例が多く報告されている」旨を注意喚起してきましたが，「70歳代の患者」においても致命的な経過をたどる例が報告されています。

・全67例のうち，発現までの日数の明らかな61例中38例（62%）が投与後7日以内に急性腎不全（腎機能障害含む）を発症しており，また死亡症例についても，7日以内の発現が約半数となっています。

(2) 性別及び合併症の有無

<全症例>

| | 計 | 死亡 | 性別 | | 合併症* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 男 | 女 | 有 | 無 |
| 40代 | 1 | — | 1 | — | 1 | — |
| 50代 | 5 | 2 | 4 | 1 | 4 | 1 |
| 60代 | 9 | — | 7 | 2 | 6 | 3 |
| 70代 | 22 | 10 | 15 | 7 | 16 | 6 |
| 80代 | 26 | 14 | 7 | 19 | 13 | 13 |
| 90代 | 4 | 3 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| 計 | 67 | 29 | 37 | 30 | 43 | 24 |

<死亡29例>

| | 計 | 性別 | | 合併症* | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 男 | 女 | 有 | 無 |
| 40代 | — | — | — | — | — |
| 50代 | 2 | 2 | — | 1 | 1 |
| 60代 | — | — | — | — | — |
| 70代 | 10 | 7 | 3 | 6 | 4 |
| 80代 | 14 | 3 | 11 | 8 | 6 |
| 90代 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| 計 | 29 | 14 | 15 | 17 | 12 |

*合併症は腎機能障害・肝機能障害・心疾患のいずれかを合併する患者です。

(3) 本剤投与から副作用発現までの日数

<全症例>

| 発現日 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 症例数 | 6 | 5 | 6 | 9 | 5 | 5 | 2 | 1 | 5 | 3 | 2 | 1 | | 1 |
| 小計 | 38 | | | | | | | | | 13 | | | | |

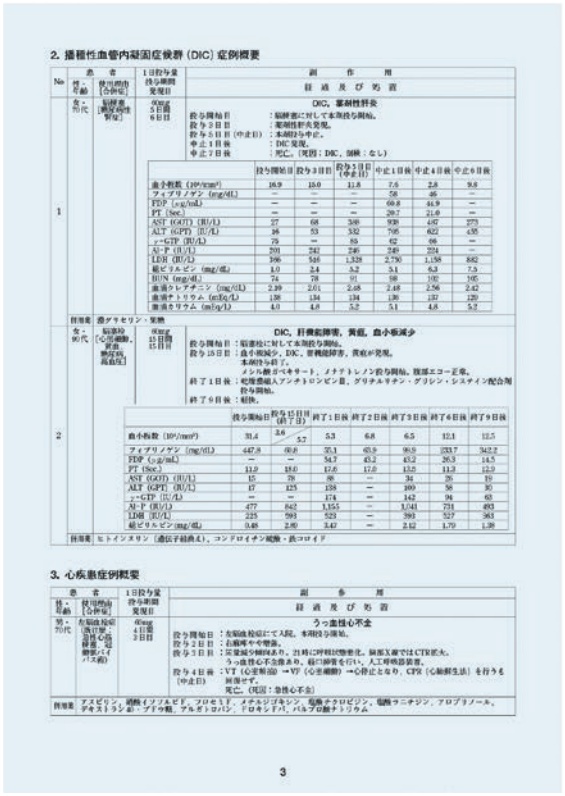
| 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 不明 | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 3 | 1 | | 1 | | | | 1 | | 1 | | 1 | 6 | 67 |
| 7 | | | | | | | | 3 | | | | | 6 | 67 |

<死亡29例>

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

| 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 不明 | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 2 | | | 1 | | | | | | 1 | | 1 | 2 | 29 |
| 5 | | | | | | | | | 2 | | | | 2 | 29 |

2



2. 播種性血管内凝固症候群（DIC）症例概要

| No | 患者 年齢 | 使用理由［合併症］ | 1日投与量 投与期間 発現日 | 副作用 経過及び処置 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 女・70代 | 脳梗塞［慢性腎機能障害］ | 90mg 5日間 6日目 | DIC，事前性肝炎<br>投与開始日：脳梗塞に対して本剤投与開始。<br>投与3日目：薬剤性肝炎発現。<br>投与5日目（中止日）：本剤投与中止。<br>中止1日後：DIC発現。<br>中止7日後：死亡。（死因：DIC，剖検：なし） |

| | 投与開始日 | 投与3日目 | 投与5日目（中止日） | 中止1日後 | 中止4日後 | 中止6日後 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 血小板数（10⁴/mm³） | 16.9 | 10.0 | 11.8 | 7.6 | 2.8 | 9.8 |
| フィブリノゲン（mg/dL） | — | — | — | 58 | 46 | — |
| FDP（μg/mL） | — | — | — | 60.8 | 84.9 | — |
| PT（Sec） | — | — | — | 20.7 | 21.0 | — |
| AST（GOT）（IU/L） | 27 | 68 | 346 | 939 | 447 | 275 |
| ALT（GPT）（IU/L） | 36 | 53 | 332 | 795 | 622 | 435 |
| γ-GTP（IU/L） | 79 | — | 85 | 62 | 66 | — |
| Al-P（IU/L） | 599 | 742 | 746 | 749 | 724 | — |
| LDH（IU/L） | 396 | 516 | 1,328 | 2,790 | 1,158 | 882 |
| 総ビリルビン（mg/dL） | 1.0 | 2.4 | 5.2 | 5.1 | 6.3 | 7.5 |
| BUN（mg/dL） | 74 | 78 | 91 | 98 | 102 | 105 |
| 血清クレアチニン（mg/dL） | 2.39 | 2.61 | 2.68 | 2.48 | 2.56 | 2.42 |
| 血清ナトリウム（mEq/L） | 138 | 134 | 134 | 136 | 137 | 139 |
| 血清カリウム（mEq/L） | 4.0 | 4.8 | 5.2 | 5.1 | 4.8 | 5.2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 女・90代 | 脳梗塞［心房細動，前立腺肥大症，高血圧］ | 60mg 15日間 15日目 | DIC，肝機能障害，黄疸，血小板減少<br>投与開始日：脳梗塞に対して本剤投与開始。<br>投与15日目：血小板減少，DIC，肝機能障害，黄疸が発現。<br>本剤投与終了。<br>メシル酸ガベキサート，メナテトレノン投与開始。腹部エコー正常。<br>終了1日後：乾燥濃縮人アンチトロンビンIII，グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤投与開始。<br>終了9日後：軽快。 |

| | 投与開始日 | 投与15日目（終了1日後） | 終了1日後 | 終了2日後 | 終了3日後 | 終了6日後 | 終了9日後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 血小板数（10⁴/mm³） | 31.4 | 3.6 | 5.3 | 6.8 | 6.5 | 12.1 | 12.5 |
| フィブリノゲン（mg/dL） | 447.8 | 60.8 | 50.1 | 65.9 | 96.9 | 233.7 | 342.2 |
| FDP（μg/mL） | — | — | 54.7 | 45.2 | 43.2 | 26.3 | 14.5 |
| PT（Sec） | 11.9 | 18.0 | 17.6 | 17.0 | 13.5 | 11.3 | 12.9 |
| AST（GOT）（IU/L） | 15 | 78 | 98 | — | 34 | 25 | 19 |
| ALT（GPT）（IU/L） | 17 | 125 | 158 | — | 100 | 58 | 30 |
| γ-GTP（IU/L） | — | — | 174 | — | 142 | 94 | 63 |
| Al-P（IU/L） | 477 | 842 | 1,155 | — | 1,141 | 731 | 493 |
| LDH（IU/L） | 225 | 593 | 523 | — | 593 | 527 | 363 |
| 総ビリルビン（mg/dL） | 0.48 | 2.80 | 3.47 | — | 2.12 | 1.79 | 1.38 |

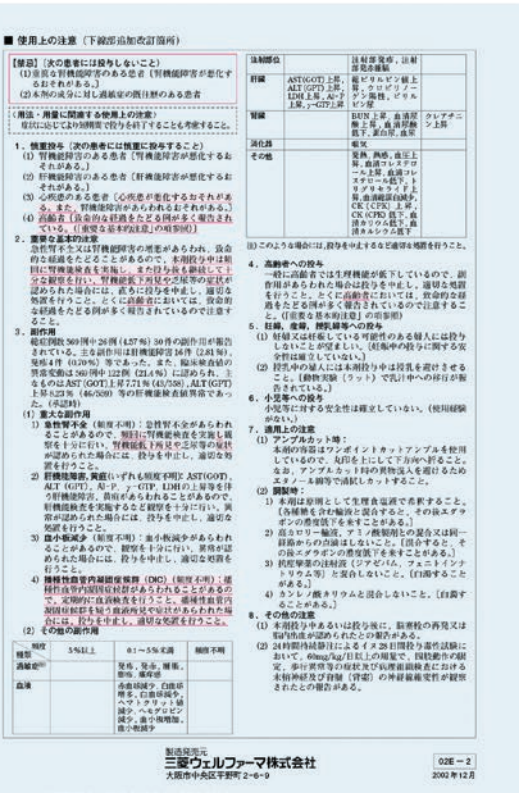
併用薬：セトイソヌリン（遺伝子組換え），コンドロイチン硫酸・鉄コロイド

3. 心疾患症例概要

| 患者 性・年齢 | 使用理由［合併症］ | 1日投与量 投与期間 発現日 | 副作用 経過及び処置 |
|---|---|---|---|
| 男・70代 | 左脳梗塞後遺症歩行障害，高血圧，心房細動，狭心症，陳旧性心筋梗塞，経皮的バイパス術後 | 60mg 4日間 3日目 | うっ血性心不全<br>投与開始日：左脳梗塞症状に入院。本剤投与開始。<br>投与2日目：右瞳孔やや明瞭。<br>投与3日目：完全覚醒状態あり，21時に呼吸困難発生。胸部X線では CTR拡大。うっ血性心不全徴あり，緩徐静脈を行い，人工呼吸器装着。<br>投与4日目（中止日）：VT（心室頻拍）→VF（心室細動）→心停止となり，CPR（心臓蘇生法）を行うも回復せず。死亡。（死因：急性心不全） |

併用薬：アスピリン，硝酸イソソルビド，プロセミド，メチルジゴキシン，塩酸ナファゾリン，塩酸ラニチジン，アロプリノール，アセトミトラン，ボニプラ軟，アルダクトン，ドロキシドパ，バルプロ酸ナトリウム

3



■ 使用上の注意（下線部追加改訂箇所）

【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

（用法・用量に関連する使用上の注意）
・症状に応じてより短時間で投与を終了することも考慮すること。

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 腎機能障害のある患者（腎機能障害が悪化するおそれがある。）
(2) 肝機能障害のある患者（肝機能障害が悪化するおそれがある。）
(3) 心疾患のある患者（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。）
(4) 高齢者（「急性腎不全等の重篤な腎機能障害」を来した症例のうち，80歳以上のみならず「70歳代の患者」においても致命的な経過をたどる例が報告されていますので，「高齢者」には慎重に投与してください。）（重要な基本的注意）の項参照）

2．重要な基本的注意
急性腎不全又は腎機能障害の増悪があらわれ，致命的な経過をたどることがあるので，本剤投与中は頻回に腎機能検査を実施し，また投与後も継続して十分な観察を行い，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，適切な処置を行うこと。とく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）

3．副作用
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。（承認時）

(1) 重大な副作用
1) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので，特注に腎機能検査を実施し観察を十分に行い，腎機能低下等の異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
2) 肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTP，LDHの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，肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
3) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少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。
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徴候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。
(2) その他の副作用

| 種類 頻度 | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 過敏症[注1] | | 発疹，発赤，蕁麻疹，瘙痒感 | |
| 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 | 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，クロピリノーゲン異常，ビリルビン尿 | |
| 腎臓 | | BUN上昇，血清尿酸上昇，血清尿酸クレアチニン比上昇，トリグリセライド上昇，血清総蛋白減少，CK（CPK）上昇，CK（CPK）低下，血清カリウム低下，血清ナトリウム低下 | クレアチニン上昇 |
| 消化器 | | 悪心 | |
| 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，血清ナトリウム低下 | |

[注1] 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。

4．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，副作用があらわれた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。とくに高齢者においては，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）

5．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。）

6．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。（使用経験がない。）

7．適用上の注意
(1) アンプルカット時：
本剤の薬品はワンポイントカットアンプルを使用しているので，毎回あたらしくて下向き折ること。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) 本剤は溶剤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まねくことがある。）
2) 高トロリー輸液，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まねくことがある。）
3) 抗症撃薬の注射液（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。）

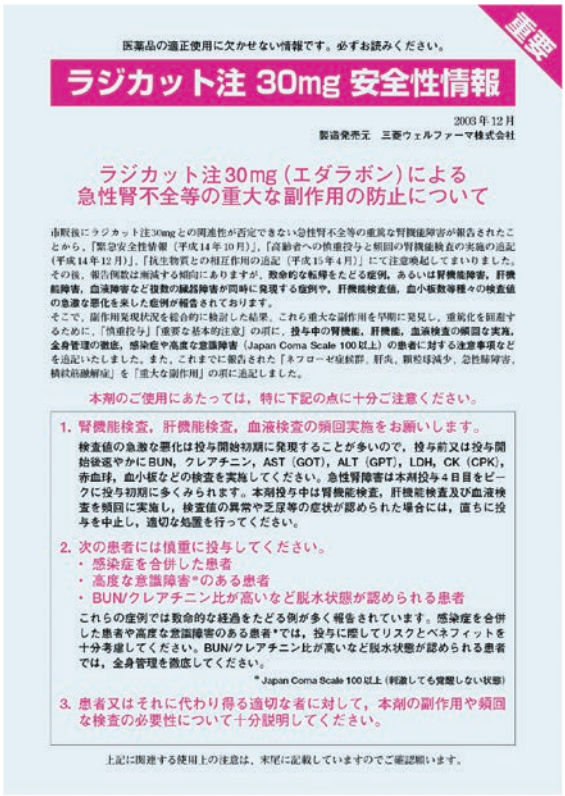
8．その他の注意
(1) 本剤投与中あるいは投与後に，脳梗塞の再発又は悪化等が認められたとの報告がある。
(2) 24時間持続静注による4匹28日間投与毒性試験において，60mg/kg/日以上の用量で，用量依存の傾向，歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄（脊索）の神経線維変性が観察されたとの報告がある。

製造発売元
三菱ウェルファーマ株式会社
大阪市中央区平野町2-6-9

02E－2
2002年12月

4

## ■「ラジカット注30mg安全性情報」2003年12月



医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

# ラジカット注 30mg 安全性情報

2003年12月
製造発売元　三菱ウェルファーマ株式会社

## ラジカット注30mg（エダラボン）による急性腎不全等の重大な副作用の防止について

市販後にラジカット注30mgとの関連性が否定できない急性腎不全等の重篤な腎機能障害が報告されたことから、「緊急安全性情報（平成14年10月）」、「高齢者への慎重投与と頻回の腎機能検査の実施の追記（平成14年12月）」、「抗生物質との相互作用の追記（平成15年4月）」にて注意喚起してまいりました。その後、報告例数は漸減する傾向にありますが、致命的な転帰をたどる症例、あるいは腎機能障害，肝機能障害，血液障害など複数の臓器障害が同時に発現する症例や，肝機能検査値，血小板数等種々の検査値の急激な悪化を来した症例が報告されております。

そこで，副作用発現状況を総合的に検討した結果，これら重大な副作用を早期に発見し，重症化を回避するために，「慎重投与」「重要な基本的注意」の項に，**投与中の腎機能，肝機能，血液検査の頻回な実施，全身管理の徹底，感染症や高度な意識障害**（Japan Coma Scale 100以上）の患者に対する**注意事項**などを追記いたしました。また，これまでに報告された「ネフローゼ症候群，肝炎，顆粒球減少，急性腎障害，横紋筋融解症」を「**重大な副作用**」の項に追記しました。

**本剤のご使用にあたっては，特に下記の点に十分ご注意ください。**

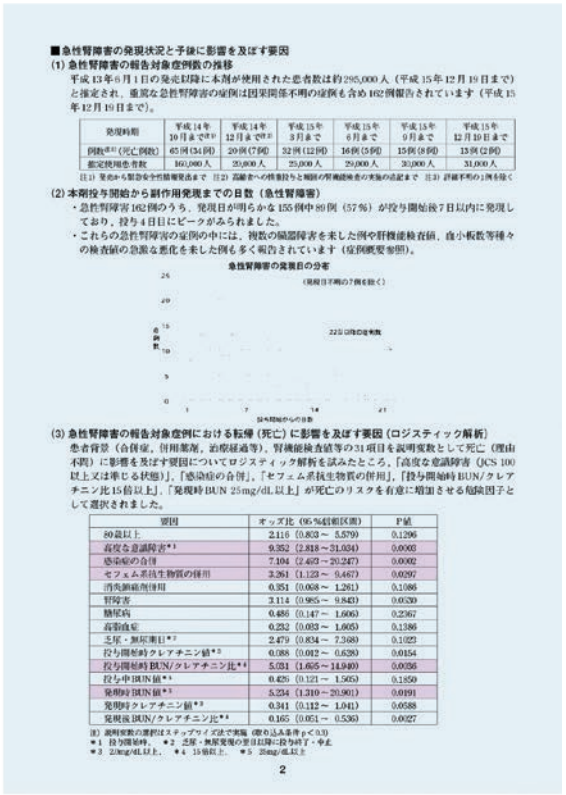
1. **腎機能検査，肝機能検査，血液検査の頻回実施をお願いします。**
   **検査値の急激な悪化は投与開始初期に発現することが多いので，投与前又は投与開始後速やかにBUN，クレアチニン，AST（GOT），ALT（GPT），LDH，CK（CPK），赤血球，血小板などの検査を実施してください。急性腎障害は本剤投与４日目をピークに投与初期に多くみられます。本剤投与中は腎機能検査，肝機能検査及び血液検査を頻回に実施し，検査値の異常や乏尿等の症状が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行ってください。**
2. **次の患者には慎重に投与してください。**
   - **感染症を合併した患者**
   - **高度な意識障害*のある患者**
   - **BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められる患者**

   **これらの症例では致命的な経過をたどる例が多く報告されています。感染症を合併した患者や高度な意識障害のある患者*では，投与に際してリスクとベネフィットを十分考慮してください。BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められる患者では，全身管理を徹底してください。**

   * Japan Coma Scale 100以上（刺激しても覚醒しない状態）
3. **患者又はそれに代わり得る適切な者に対して，本剤の副作用や頻回な検査の必要性について十分説明してください。**

上記に関連する使用上の注意は，末尾に記載していますのでご確認願います。





■急性腎障害の発現状況と予後に影響を及ぼす要因

(1) 急性腎障害の報告対象症例数の推移

平成13年6月1日の発売以降に本剤が使用された患者数は約295,000人（平成15年12月19日まで）と推定され，重篤な急性腎障害の症例は因果関係不明の症例を含め162例報告されています（平成15年12月19日まで）。

| 発現時期 | 平成14年10月まで[注1] | 平成14年12月まで[注2] | 平成15年3月まで | 平成15年6月まで | 平成15年9月まで | 平成15年12月19日まで |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 例数[注3]（死亡例数） | 65例（34例） | 20例（7例） | 32例（12例） | 16例（5例） | 15例（8例） | 13例（2例） |
| 推定使用患者数 | 160,000人 | 20,000人 | 25,000人 | 29,000人 | 30,000人 | 31,000人 |

（注1）発売から緊急安全性情報発出まで　（注2）高齢者への慎重投与と頻回の腎機能検査の実施の追記まで　（注3）詳細不明の1例を除く

(2) 本剤投与開始から副作用発現までの日数（急性腎障害）

- 急性腎障害162例のうち，発現日が明らかな155例中80例（57%）が投与開始後7日以内に発現しており，投与4日目にピークがみられました。
- これらの急性腎障害の症例の中には，複数の臓器障害を来した例や肝機能検査値，血小板数等種々の検査値の急激な悪化を来した例も多く報告されています（症例概要参照）。

急性腎障害の発現日の分布



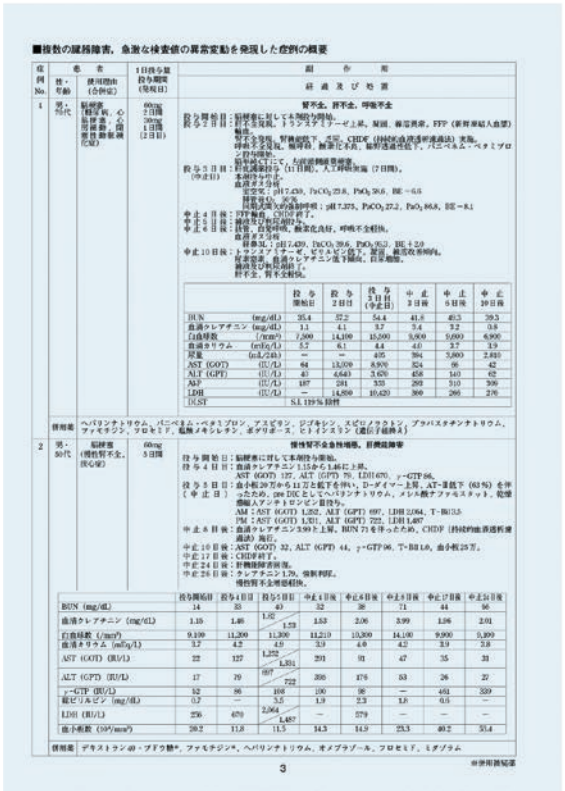

(3) 急性腎障害の報告対象症例における転帰（死亡）に影響を及ぼす要因（ロジスティック解析）

患者背景（合併症，併用薬剤，治療経過等），腎機能検査値等の31項目を説明変数として死亡（理由不問）に影響を及ぼす要因についてロジスティック解析を試みたところ，「高度な意識障害（JCS 100以上又は準じる状態）」，「感染症の合併」，「セフェム系抗生物質の併用」，「投与開始時 BUN/クレアチニン比15倍以上」，「発現時 BUN 25mg/dL以上」が死亡のリスクを有意に増加させる危険因子として選択されました。

| 要因 | オッズ比（95%信頼区間） | P値 |
|---|---|---|
| 80歳以上 | 2.116（0.803～5.579） | 0.1296 |
| 高度な意識障害*1 | 9.352（2.818～31.034） | 0.0003 |
| 感染症の合併 | 7.104（2.493～20.247） | 0.0002 |
| セフェム系抗生物質の併用 | 3.261（1.123～9.467） | 0.0297 |
| 消炎鎮痛剤併用 | 0.351（0.068～1.261） | 0.1086 |
| 腎障害 | 3.114（0.985～9.843） | 0.0530 |
| 糖尿病 | 0.486（0.147～1.606） | 0.2367 |
| 高脂血症 | 0.232（0.083～1.605） | 0.1386 |
| 乏尿・無尿発現*2 | 2.479（0.834～7.368） | 0.1023 |
| 投与開始時クレアチニン値*3 | 0.088（0.012～0.628） | 0.0154 |
| 投与開始時 BUN/クレアチニン比*4 | 5.031（1.605～14.940） | 0.0056 |
| 投与中BUN値*3 | 0.425（0.121～1.505） | 0.1850 |
| 発現時BUN値*3 | 5.254（1.319～20.961） | 0.0191 |
| 発現時クレアチニン値*3 | 0.341（0.132～1.041） | 0.0588 |
| 発現後BUN/クレアチニン比*3 | 0.165（0.051～0.536） | 0.0027 |

（注）説明変数の選択はステップワイズ法で実施（取り込み条件 p＜0.3）
*1 投与開始時，*2 乏尿・無尿発現の翌日以降に投与終了・中止
*3 2/mg/dL以上，*4 15倍以上，*5 25mg/dL以上





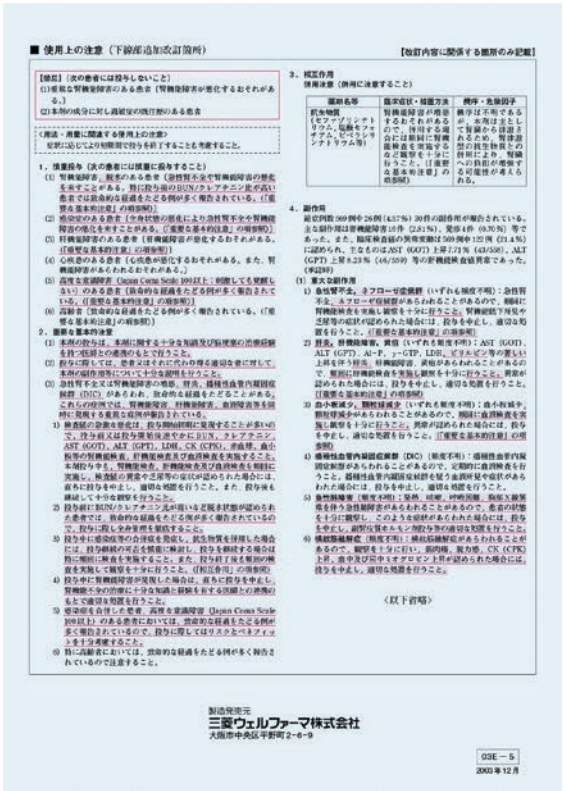
■複数の臓器障害，急激な検査値の異常変動を発現した症例の概要

| 症例No. | 年齢・性 | 併用薬剤（合併症） | 1日投与量 投与期間（発現日） | 経過及び処置 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 70代 男 | 脳梗塞（糖尿病，心筋梗塞，陳旧性脳梗塞，陳旧性腎嚢胞） | 60mg 2日間 30mg 1日間 （3日目） | 腎不全，肝不全，呼吸不全 投与開始日：脳梗塞に対する治療を開始。 投与3日目：肝不全発現，トランスアミナーゼ上昇，凝固，線溶異常，FFP（新鮮凍結人血漿）輸注。 呼吸不全発現，腎機能悪化，尿量，CPKの上昇傾向が認められた。 神経学的所見：傾眠傾向，瞳孔に不良，脳幹反射消失，バビンスキー，ベネトリゾロン投与開始。 投与4日目：肝性昏睡Ⅲ度（11日間），人工呼吸器装着（7日間）。 血液ガス分析 室温下：pH 7.430，$PaCO_2$ 29.8，$PaO_2$ 50.6，BE −0.5 酸素吸入：実施 （気管内挿管下の血液ガス分析：pH 7.375，$PaCO_2$ 27.2，$PaO_2$ 86.8，BE −0.1） 中止4日後：FFP輸血，CHDF終了。 中止5日後：補液及び利尿剤投与。 中止8日後：肝性，出血傾向，横紋筋融解，呼吸不全軽快。 中止10日後：トランスアミナーゼ，ビリルビン値上，腎症，横紋筋系軽快。 尿量安定，血清クレアチニン値下降傾向，回復傾向。 補液及び利尿剤終了。 肝不全，腎不全軽快。 |
| 2 | 50代 男 | 脳梗塞（慢性腎不全，尿心症） | 60mg 5日間 | 慢性腎不全急性増悪，肝機能障害 投与開始日：脳梗塞に対して本剤投与開始。 投与4日目：血清クレアチニン3.5mg%と上昇，AST（GOT）125，ALT（GPT）79，LDH 670，γ-GTP 56，血小板29万/mm³と低下を認めたが，ロータイマー上昇，AT-Ⅲ低下（63%）を呼吸不全発現，腎機能悪化，肝機能悪化，凝固異常，出血傾向，横紋筋融解症，呼吸不全軽快。 投与5日目：血小板20万/mm³と低下を認め，ロータイマー上昇，AT-Ⅲ低下（63%）を呼吸不全発現，腎機能悪化，肝機能悪化，凝固異常，出血傾向，横紋筋融解症，呼吸不全軽快。 （中止日）：ったため，pre DICとしてヘパリンナトリウム，メシル酸ナファモスタット，乾燥濃縮人アンチトロンビン製剤投与。 AM：AST（GOT）1,252，ALT（GPT）697，LDH 2,064，T−Bil 3.5 PM：AST（GOT）1,331，ALT（GPT）722，LDH 1,487 中止8日後：血清クレアチニン3.9mg%と上昇，BUN 71を呼吸不全発現，腎機能悪化，肝機能悪化，凝固異常，出血傾向，横紋筋融解症，呼吸不全軽快。 中止10日後：AST（GOT）32，ALT（GPT）44，γ-GTP 96，T−Bil 1.0，血小板25万。 中止17日後：CHDF終了。 中止24日後：肝機能障害回復。 中止26日後：クレアチニン1.29，傾斜利尿。 慢性腎不全増悪軽快。 |

| | 投与開始日 | 投与4日目 | 投与5日目 | 中止1日後 | 中止4日後 | 中止5日後 | 中止7日後 | 中止31日後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BUN（mg/dL） | 14 | 35 | 40 | 32 | 38 | 71 | 44 | 96 |
| 血清クレアチニン（mg/dL） | 1.15 | 1.46 | 1.82 / 1.73 | 1.53 | 2.06 | 3.99 | 1.96 | 2.01 |
| 白血球数（/mm³） | 9,100 | 11,200 | 11,300 | 11,210 | 10,300 | 14,100 | 9,900 | 9,400 |
| 血清ナトリウム（mEq/L） | 137 | 142 | 139 | 139 | 140 | 142 | 139 | 138 |
| AST（GOT）（IU/L） | 22 | 127 | 1,252 / 1,331 | 293 | 91 | 47 | 35 | 30 |
| ALT（GPT）（IU/L） | 17 | 79 | 697 / 722 | 356 | 176 | 53 | 26 | 27 |
| γ-GTP（IU/L） | 52 | 86 | 108 | 100 | 98 | — | 461 | 329 |
| 総ビリルビン（mg/dL） | 0.7 | — | 3.5 | 1.9 | 2.3 | 1.8 | 0.6 | — |
| LDH（IU/L） | 256 | 670 | 2,064 / 1,487 | — | 579 | — | — | — |
| 血小板数（$10^4$/mm³） | 26.2 | 11.8 | 11.3 | 14.3 | 14.9 | 23.3 | 40.2 | 35.4 |

併用薬：デキストラン40・ブドウ糖*，ファモチジン*，ヘパリンナトリウム，オメプラゾール，プロセミド，ミダゾラム





■ 使用上の注意（下線部追加改訂箇所）　【改訂内容に関係する箇所のみ記載】

【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

〈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。

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，既往のある患者（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，腎機能障害があるおそれがある。）
(5) 高度な意識障害（Japan Coma Scale 100以上）例（刺激しても覚醒しない）のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
(6) 高齢者（意識のある軽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，特に，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，血液検査等を頻繁に実施する等異常な徴候を早期に発見するよう注意すること。
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。本剤投与中は，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る患者では，致命的な経過をたどる例が多く報告されているので，投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。
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，投与終了後も観察の機会を失なうことに留意を十分に行うこと。（「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，腎機能不全の状態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，塩酸セファゾリン，ビ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，併用する場合には慎重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，本剤はもともて腎障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，腎機への負担が増悪する可能性が考えられる。 |

4．副作用
総症例数369例中26例（4.37%）30件の副作用が報告されている。主な副作用は腎機能障害15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509例中125例（21.4%）に認められ，主なものはAST（GOT）上昇7.1%（43/509），ALT（GPT）上昇4.23%（46/509）等の肝機能検査値異常であった。（承認時）

(1) 重大な副作用
1) 急性腎不全，ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）：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，初期に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと。腎機能低下等異常な症状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) 肝炎，肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）：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炎，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，顆粒球減少（いずれも頻度不明）：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）（頻度不明）：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) 急性腎障害（頻度不明）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常を伴う急性腎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など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。

〈以下省略〉

製造発売元
三菱ウェルファーマ株式会社
大阪市中央区平野町2-6-9

03E－5
2003年12月

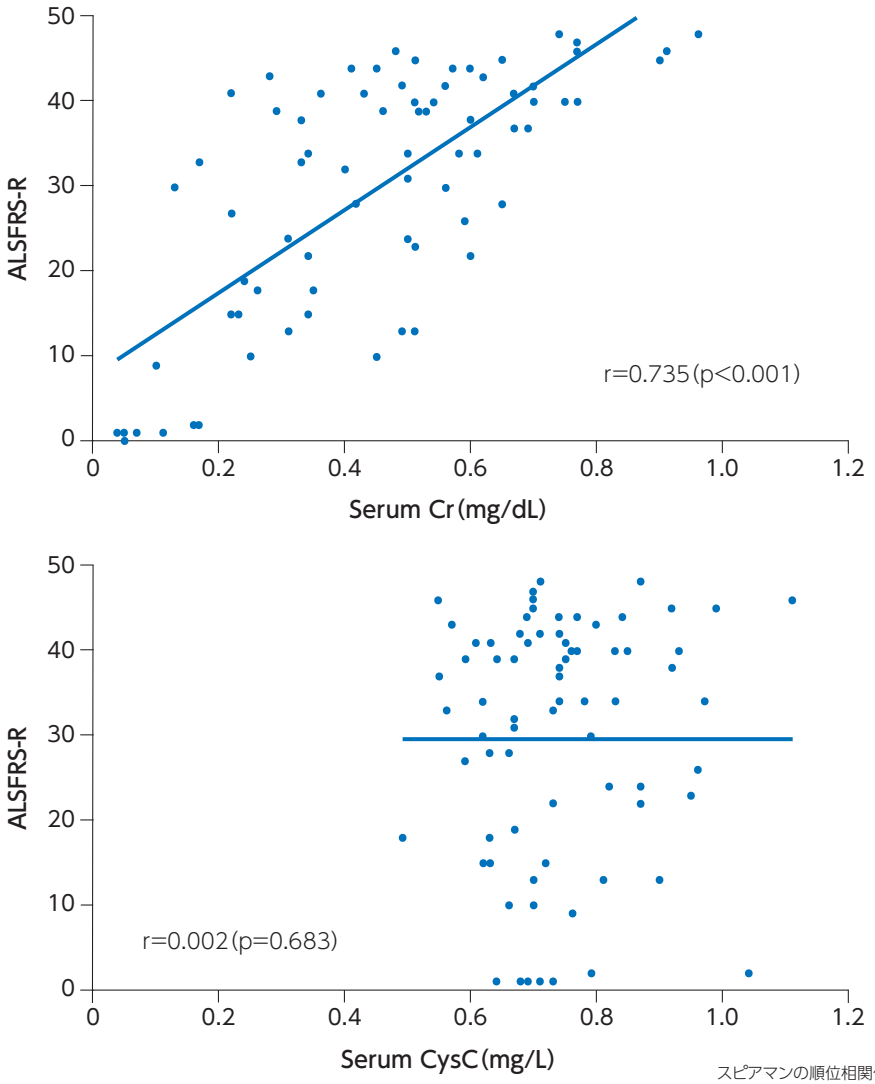
## Ⅲ:血清シスタチンCについて

血清シスタチンC値(Serum CysC)は筋肉量や食事、運動の影響を受けにくいため、血清クレアチニン値(Serum Cr)によるGFR推算式では評価が困難な場合に有用と思われます。
尿素窒素(BUN)またはクレアチニンにより腎機能低下が疑われた場合に、3月に1回限り算定が可能です。

(厚生労働省　令和元年度医科診療報酬点数表より)

### ●ALSFRS-RスコアとSerum Cr、Serum CysCの関係

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




スピアマンの順位相関係数

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

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

## Ⅳ:先発医薬品における国内臨床試験　部分集団解析結果

ラジカット:ALS適正使用ガイド(2025年12月作成版)

①プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)におけるEl Escorial改訂Airlie House診断基準別(「Definite」及び「Probable」/「Probable-laboratory-supported」)のALSFRS-Rスコア変化量及び有害事象発現状況

**【ALSFRS-Rスコア変化量】**

| El Escorial改訂 Airlie House診断基準 | 投与群 | 被験者数 | 調整済み平均値 | 調整済み平均値の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSMean±S.E. | LSMean±S.E. (95%信頼区間) | t値 | p値 |
| 「Definite」及び「Probable」 | ラジカット群 | 80 | −6.46±0.99 | 0.97±0.95 (−0.90, 2.84) | 1.03 | 0.3057 |
| | プラセボ群 | 71 | −7.43±0.98 | | | |
| 「Probable-laboratory-supported」 | ラジカット群 | 20 | −2.24±1.38 | 0.22±1.19 (−2.17, 2.62) | 0.19 | 0.8514 |
| | プラセボ群 | 27 | −2.47±1.41 | | | |

動的割付に用いた因子を共変量とした共分散分析

**【有害事象発現状況】**

| El Escorial改訂 Airlie House診断基準 | 投与群 | 被験者数 | 軽度 | | 中等度 | | 高度 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 |
| 「Definite」及び「Probable」 | ラジカット群 | 81 | 50.6 | 41 | 18.5 | 15 | 19.8 | 16 | 88.9 | 72 |
| | プラセボ群 | 75 | 52.0 | 39 | 16.0 | 12 | 18.7 | 14 | 86.7 | 65 |
| 「Probable-laboratory-supported」 | ラジカット群 | 20 | 55.0 | 11 | 35.0 | 7 | 0.0 | 0 | 90.0 | 18 |
| | プラセボ群 | 28 | 42.9 | 12 | 21.4 | 6 | 28.6 | 8 | 92.9 | 26 |

②プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験1回目)における罹病期間別(2年以内/2年超3年以内)のALSFRS-Rスコア変化量及び有害事象発現状況

**【ALSFRS-Rスコア変化量】**

| 罹病期間 | 投与群 | 被験者数 | 調整済み平均値 | 調整済み平均値の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSMean±S.E. | LSMean±S.E. (95%信頼区間) | t値 | p値 |
| 2年以内 | ラジカット群 | 80 | −6.40±0.95 | 0.32±0.86 (−1.37, 2.01) | 0.37 | 0.7088 |
| | プラセボ群 | 86 | −6.72±0.94 | | | |
| 2年超3年以内 | ラジカット群 | 20 | −2.47±2.45 | 0.73±2.01 (−3.39, 4.85) | 0.36 | 0.7184 |
| | プラセボ群 | 13 | −3.20±2.45 | | | |

動的割付に用いた因子を共変量とした共分散分析

**【有害事象発現状況】**

| 罹病期間 | 投与群 | 被験者数 | 軽度 | | 中等度 | | 高度 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 |
| 2年以内 | ラジカット群 | 82 | 52.4 | 43 | 20.7 | 17 | 17.1 | 14 | 90.2 | 74 |
| | プラセボ群 | 91 | 49.5 | 45 | 16.5 | 15 | 23.1 | 21 | 89.0 | 81 |
| 2年超3年以内 | ラジカット群 | 20 | 50.0 | 10 | 25.0 | 5 | 10.0 | 2 | 85.0 | 17 |
| | プラセボ群 | 13 | 53.8 | 7 | 23.1 | 3 | 7.7 | 1 | 84.6 | 11 |

③プラセボ対照二重盲検比較試験（継続投与試験）（第7～12クール）におけるALS重症度分類（1～3度/4度/5度）別のALSFRS-Rスコア変化量及び有害事象発現状況

**【ALSFRS-Rスコア変化量】**

| ALS重症度分類 | 投与群 | 被験者数 | 調整済み平均値 | 調整済み平均値の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSMean±S.E | LSMean±S.E.（95%信頼区間） | t値 | p値 |
| 1～3度 | MM群 | 43 | −4.11±0.69 | 1.19±0.97（−0.71, 3.10） | 1.24 | 0.2180 |
| | MP群 | 38 | −5.31±0.74 | | | |
| | PM群 | 71 | −5.27±0.55 | 0.03±0.87（−1.69, 1.76） | 0.04 | 0.9693 |
| 4度 | MM群 | 1 | −14.25±4.93 | −8.50±6.25（−22.63, 5.63） | −1.36 | 0.2068 |
| | MP群 | 3 | −5.75±3.12 | | | |
| | PM群 | 9 | −9.25±1.57 | −3.50±3.57（−11.58, 4.58） | −0.98 | 0.3529 |
| 5度 | MM群 | 0 | | | | |
| | MP群 | 0 | | | | |
| | PM群 | 0 | | | | |

動的割付に用いた因子を共変量とした共分散分析

**【有害事象発現状況】**

| ALS重症度分類 | 投与群 | 被験者数 | 軽度 | | 中等度 | | 高度 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 |
| 1～3度 | MM群 | 45 | 33.3 | 15 | 28.9 | 13 | 26.7 | 12 | 88.9 | 40 |
| | MP群 | 42 | 59.5 | 25 | 19.0 | 8 | 11.9 | 5 | 90.5 | 38 |
| | PM群 | 76 | 40.8 | 31 | 17.1 | 13 | 26.3 | 20 | 84.2 | 64 |
| 4度 | MM群 | 2 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 100.0 | 2 | 100.0 | 2 |
| | MP群 | 3 | 66.7 | 2 | 33.3 | 1 | 0.0 | 0 | 100.0 | 3 |
| | PM群 | 11 | 0.0 | 0 | 18.2 | 2 | 81.8 | 9 | 100.0 | 11 |
| 5度 | MM群 | 1 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 |
| | MP群 | 0 | | | | | | | | |
| | PM群 | 1 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 100.0 | 1 | 100.0 | 1 |

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

④プラセボ対照二重盲検比較試験（継続投与試験）（第13～15クール）におけるALS重症度分類（1～4度/5度）別のALSFRS-Rスコア変化量及び有害事象発現状況

**【ALSFRS-Rスコア変化量】**

| ALS重症度分類 | 投与群 | 被験者数 | 調整済み平均値 | 調整済み平均値の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSMean±S.E. | LSMean±S.E.（95%信頼区間） | t値 | p値 |
| 1～4度 | MM群 | 41 | −2.85±0.48 | | | |
| | MP群 | 37 | −2.45±0.51 | | | |
| | PM群 | 67 | −2.93±0.39 | | | |
| 5度 | MM群 | 0 | − | | | |
| | MP群 | 1 | −0.70±1.62 | | | |
| | PM群 | 7 | −2.30±0.63 | | | |

**【有害事象発現状況】**

| ALS重症度分類 | 投与群 | 被験者数 | 軽度 | | 中等度 | | 高度 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 |
| 1～4度 | MM群 | 44 | 38.6 | 17 | 6.8 | 3 | 22.7 | 10 | 68.2 | 30 |
| | MP群 | 40 | 20.0 | 8 | 30.0 | 12 | 10.0 | 4 | 60.0 | 24 |
| | PM群 | 67 | 37.3 | 25 | 13.4 | 9 | 14.9 | 10 | 65.7 | 44 |
| 5度 | MM群 | 0 | | | | | | | | |
| | MP群 | 1 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 100.0 | 1 | 100.0 | 1 |
| | PM群 | 8 | 25.0 | 2 | 12.5 | 1 | 37.5 | 3 | 75.0 | 6 |

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

⑤プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験1回目）における努力性肺活量（80%）別のALSFRS-Rスコア変化量、努力性肺活量変化量及び有害事象発現状況

**【ALSFRS-Rスコア変化量】**

| 努力性肺活量 | 投与群 | 被験者数 | 調整済み平均値 | 調整済み平均値の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSMean±S.E | LSMean±S.E.<br>(95%信頼区間) | t値 | p値 |
| 80%以上 | ラジカット群 | 79 | −4.82±0.86 | 1.11±0.77<br>(−0.42, 2.63) | 1.43 | 0.1548 |
| | プラセボ群 | 74 | −5.93±0.82 | | | |
| 80%未満 | ラジカット群 | 21 | −9.31±2.09 | −2.62±1.93<br>(−6.53, 1.28) | −1.36 | 0.1823 |
| | プラセボ群 | 25 | −6.69±2.26 | | | |

動的割付に用いた因子を共変量とした共分散分析

**【努力性肺活量変化量】**

| 努力性肺活量 | 投与群 | 被験者数 | 調整済み平均値 | 調整済み平均値の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSMean±S.E. | LSMean±S.E.<br>(95%信頼区間) | t値 | p値 |
| 80%以上 | ラジカット群 | 79 | −13.14±2.54 | 5.09±2.27<br>(0.60, 9.58) | 2.24 | 0.0266 |
| | プラセボ群 | 74 | −18.23±2.41 | | | |
| 80%未満 | ラジカット群 | 21 | −18.34±6.05 | −8.44±5.60<br>(−19.74, 2.86) | −1.51 | 0.1393 |
| | プラセボ群 | 25 | −9.90±6.53 | | | |

動的割付に用いた因子を共変量とした共分散分析

**【有害事象発現状況】**

| 努力性肺活量 | 投与群 | 被験者数 | 軽度 | | 中等度 | | 高度 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 |
| 80%以上 | ラジカット群 | 81 | 60.5 | 49 | 19.8 | 16 | 8.6 | 7 | 88.9 | 72 |
| | プラセボ群 | 79 | 53.2 | 42 | 15.2 | 12 | 21.5 | 17 | 89.9 | 71 |
| 80%未満 | ラジカット群 | 21 | 19.0 | 4 | 28.6 | 6 | 42.9 | 9 | 90.5 | 19 |
| | プラセボ群 | 25 | 40.0 | 10 | 24.0 | 6 | 20.0 | 5 | 84.0 | 21 |

⑥プラセボ対照二重盲検比較試験（継続投与試験）（第7～12クール）における努力性肺活量（60%、70%）別のALSFRS-Rスコア変化量、努力性肺活量変化量及び有害事象発現状況

**【ALSFRS-Rスコア変化量】**

| 努力性肺活量 | 投与群 | 被験者数 | 調整済み平均値 | 調整済み平均値の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSMean±S.E. | LSMean±S.E.（95%信頼区間） | t値 | p値 |
| 70%以上 | MM群 | 35 | −3.70±0.77 | 1.45±1.01<br>(−0.55, 3.45) | 1.43 | 0.1540 |
| | MP群 | 36 | −5.15±0.75 | | | |
| | PM群 | 58 | −5.05±0.60 | 0.10±0.90<br>(−1.68, 1.89) | 0.11 | 0.9098 |
| 70%未満 | MM群 | 9 | −6.66±1.63 | 0.75±2.79<br>(−4.93, 6.43) | 0.27 | 0.7900 |
| | MP群 | 5 | −7.41±2.24 | | | |
| | PM群 | 22 | −7.37±1.07 | 0.04±2.43<br>(−4.91, 5.00) | 0.02 | 0.9858 |
| 60%以上 | MM群 | 41 | −3.89±0.71 | 1.49±0.99<br>(−0.47, 3.46) | 1.50 | 0.1355 |
| | MP群 | 38 | −5.39±0.75 | | | |
| | PM群 | 72 | −5.36±0.55 | 0.02±0.89<br>(−1.73, 1.77) | 0.03 | 0.9783 |
| 60%未満 | MM群 | 3 | −9.96±2.11 | −2.08±3.02<br>(−8.82, 4.66) | −0.69 | 0.5068 |
| | MP群 | 3 | −7.88±2.36 | | | |
| | PM群 | 8 | −8.84±1.30 | −0.97±2.57<br>(−6.70, 4.76) | −0.38 | 0.7147 |

動的割付に用いた因子を共変量とした共分散分析

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

【努力性肺活量変化量】

| 努力性肺活量 | 投与群 | 被験者数 | 調整済み平均値 | 調整済み平均値の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSMean±S.E | LSMean±S.E.<br>(95%信頼区間) | t値 | p値 |
| 70%以上 | MM群 | 35 | −12.47±2.59 | −3.27±3.41<br>(−10.02, 3.47) | −0.96 | 0.3383 |
| | MP群 | 36 | −9.20±2.53 | | | |
| | PM群 | 58 | −13.30±2.02 | −4.10±3.05<br>(−10.13, 1.93) | −1.35 | 0.1807 |
| 70%未満 | MM群 | 9 | −15.45±4.37 | 0.27±7.50<br>(−15.04, 15.58) | 0.04 | 0.9714 |
| | MP群 | 5 | −15.72±6.03 | | | |
| | PM群 | 20 | −7.34±3.01 | 8.38±6.59<br>(−5.08, 21.83) | 1.27 | 0.2133 |
| 60%以上 | MM群 | 41 | −12.73±2.23 | −3.25±3.11<br>(−9.39, 2.89) | −1.05 | 0.2974 |
| | MP群 | 38 | −9.48±2.34 | | | |
| | PM群 | 72 | −12.45±1.72 | −2.97±2.77<br>(−8.44, 2.50) | −1.07 | 0.2851 |
| 60%未満 | MM群 | 3 | −20.18±9.67 | 3.22±13.94<br>(−28.93, 35.36) | 0.23 | 0.8233 |
| | MP群 | 3 | −23.39±11.11 | | | |
| | PM群 | 6 | −4.25±6.97 | 19.14±12.23<br>(−9.05, 47.34) | 1.57 | 0.1561 |

動的割付に用いた因子を共変量とした共分散分析

【有害事象発現状況】

| 努力性肺活量 | 投与群 | 被験者数 | 軽度 | | 中等度 | | 高度 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 | % | 発現被験者数 |
| 70%以上 | MM群 | 36 | 38.9 | 14 | 25.0 | 9 | 22.2 | 8 | 86.1 | 31 |
| | MP群 | 38 | 68.4 | 26 | 21.1 | 8 | 2.6 | 1 | 92.1 | 35 |
| | PM群 | 62 | 43.5 | 27 | 17.7 | 11 | 22.6 | 14 | 83.9 | 52 |
| 70%未満 | MM群 | 12 | 8.3 | 1 | 33.3 | 4 | 50.0 | 6 | 91.7 | 11 |
| | MP群 | 7 | 14.3 | 1 | 14.3 | 1 | 57.1 | 4 | 85.7 | 6 |
| | PM群 | 26 | 15.4 | 4 | 15.4 | 4 | 61.5 | 16 | 92.3 | 24 |
| 60%以上 | MM群 | 42 | 35.7 | 15 | 28.6 | 12 | 23.8 | 10 | 88.1 | 37 |
| | MP群 | 40 | 65.0 | 26 | 20.0 | 8 | 7.5 | 3 | 92.5 | 37 |
| | PM群 | 76 | 39.5 | 30 | 19.7 | 15 | 26.3 | 20 | 85.5 | 65 |
| 60%未満 | MM群 | 6 | 0.0 | 0 | 16.7 | 1 | 66.7 | 4 | 83.3 | 5 |
| | MP群 | 5 | 20.0 | 1 | 20.0 | 1 | 40.0 | 2 | 80.0 | 4 |
| | PM群 | 12 | 8.3 | 1 | 0.0 | 0 | 83.3 | 10 | 91.7 | 11 |

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

## V:先発医薬品における国内臨床試験 ALSFRS-R項目別、スコア悪化被験者数割合

ラジカット:ALS適正使用ガイド(2025年12月作成版)

①ALSFRS-Rの各項目における投与前スコアごとの投与前スコアから悪化が認められた被験者数割合

### ■プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験2回目)(二重盲検期、FAS)

| 項目 | 投与前スコア4点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア3点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア2点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア1点から悪化した被験者の割合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 |
| | % (被験者数)[a)] | % (被験者数)[a)] | % (被験者数)[a)] | % (被験者数)[a)] | % (被験者数)[a)] | % (被験者数)[a)] | % (被験者数)[a)] | % (被験者数)[a)] |
| 1.言語 | 7.7% (3/39) | 19.4% (7/36) | 33.3% (7/21) | 45.8% (11/24) | 62.5% (5/8) | 50.0% (3/6) | — (0/0) | — (0/0) |
| 2.唾液分泌 | 16.0% (8/50) | 36.2% (17/47) | 45.5% (5/11) | 64.3% (9/14) | 71.4% (5/7) | 20.0% (1/5) | — (0/0) | — (0/0) |
| 3.嚥下 | 13.0% (6/46) | 36.4% (16/44) | 35.7% (5/14) | 52.4% (11/21) | 25.0% (2/8) | 100.0% (1/1) | — (0/0) | — (0/0) |
| 4.書字 | 23.1% (9/39) | 38.7% (12/31) | 11.5% (3/26) | 9.1% (3/33) | 66.7% (2/3) | 0.0% (0/2) | — (0/0) | — (0/0) |
| 5.摂食動作 | 50.0% (13/26) | 51.9% (14/27) | 33.3% (7/21) | 87.0% (20/23) | 66.7% (14/21) | 50.0% (8/16) | — (0/0) | — (0/0) |
| 6.着衣、身の回りの動作 | 18.2% (2/11) | 46.7% (7/15) | 54.3% (19/35) | 64.5% (20/31) | 72.7% (16/22) | 75.0% (15/20) | — (0/0) | — (0/0) |
| 7.寝床での動作 | 35.0% (14/40) | 48.6% (18/37) | 45.8% (11/24) | 70.0% (14/20) | 25.0% (1/4) | 44.4% (4/9) | — (0/0) | — (0/0) |
| 8.歩行 | 19.4% (6/31) | 50.0% (15/30) | 37.0% (10/27) | 69.2% (18/26) | 40.0% (4/10) | 40.0% (4/10) | — (0/0) | — (0/0) |
| 9.階段登り | 19.2% (5/26) | 52.6% (10/19) | 25.0% (3/12) | 95.0% (19/20) | 63.3% (19/30) | 66.7% (18/27) | — (0/0) | — (0/0) |
| 10.呼吸(1)呼吸困難 | 16.2% (11/68) | 21.2% (14/66) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |
| 10.呼吸(2)起座呼吸 | 2.9% (2/68) | 12.1% (8/66) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |
| 10.呼吸(3)呼吸不全 | 0.0% (0/68) | 1.5% (1/66) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |

a)投与前スコアより悪化(最終評価時)した被験者数/該当被験者数(投与前スコア別)

□悪化の抑制傾向あり(悪化を認めた被験者数割合が、ラジカット群でプラセボ群よりも低かった項目)。
■悪化の抑制傾向なし(悪化を認めた被験者数割合が、ラジカット群でプラセボ群よりも高かった項目)。
■悪化の抑制傾向なし(悪化を認めた被験者数割合が、ラジカット群とプラセボ群で同じであった項目)。
■比較不可能な項目(ラジカット群及びプラセボ群のいずれか又は両方の母集団の被験者数が0であった項目)。

## ■ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（FAS）

| 項目 | 投与前スコア4点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア3点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア2点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア1点から悪化した被験者の割合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 |
| | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] |
| 1.言語 | 20.0% (1/5) | 50.0% (5/10) | 60.0% (3/5) | 0.0% (0/2) | 50.0% (1/2) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |
| 2.唾液分泌 | 11.1% (1/9) | 25.0% (3/12) | 0.0% (0/1) | — (0/0) | 0.0% (0/2) | — (0/0) | 100.0% (1/1) | — (0/0) |
| 3.嚥下 | 33.3% (3/9) | 60.0% (6/10) | 66.7% (2/3) | 0.0% (0/1) | 100.0% (1/1) | 0.0% (0/1) | — (0/0) | — (0/0) |
| 4.書字 | 50.0% (1/2) | 33.3% (1/3) | 16.7% (1/6) | 33.3% (1/3) | 100.0% (1/1) | 66.7% (2/3) | 33.3% (1/3) | 100.0% (1/1) |
| 5.摂食動作 | 0.0% (0/1) | 100.0% (1/1) | 50.0% (2/4) | 50.0% (2/4) | 50.0% (1/2) | 0.0% (0/2) | 100.0% (2/2) | 66.7% (2/3) |
| 6.着衣、身の回りの動作 | — (0/0) | — (0/0) | 33.3% (1/3) | 0.0% (0/1) | 0.0% (0/1) | 100.0% (3/3) | 60.0% (3/5) | 100.0% (5/5) |
| 7.寝床での動作 | — (0/0) | 0.0% (0/1) | 25.0% (1/4) | 100.0% (3/3) | 40.0% (2/5) | 50.0% (1/2) | 0.0% (0/3) | 33.3% (2/6) |
| 8.歩行 | 0.0% (0/1) | 100.0% (3/3) | 60.0% (3/5) | 50.0% (1/2) | 33.3% (1/3) | 33.3% (1/3) | 0.0% (0/3) | 0.0% (0/4) |
| 9.階段登り | — (0/0) | — (0/0) | 0.0% (0/1) | 80.0% (4/5) | 66.7% (2/3) | — (0/0) | 40.0% (2/5) | 0.0% (0/1) |
| 10.呼吸（1）呼吸困難 | 30.8% (4/13) | 16.7% (2/12) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |
| 10.呼吸（2）起座呼吸 | 23.1% (3/13) | 0.0% (0/12) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |
| 10.呼吸（3）呼吸不全 | 23.1% (3/13) | 0.0% (0/12) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |

a）投与前スコアより悪化（最終評価時）した被験者数/該当被験者数（投与前スコア別）

□悪化の抑制傾向あり（悪化を認めた被験者数割合が、ラジカット群でプラセボ群よりも低かった項目）。
■悪化の抑制傾向なし（悪化を認めた被験者数割合が、ラジカット群でプラセボ群よりも高かった項目）。
■悪化の抑制傾向なし（悪化を認めた被験者数割合が、ラジカット群とプラセボ群で同じであった項目）。
■比較不可能な項目（ラジカット群及びプラセボ群のいずれか又は両方の母集団の被験者数が0であった項目）。

■プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験1回目）（FAS）

| 項目 | 投与前スコア4点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア3点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア2点から悪化した被験者の割合 | | 投与前スコア1点から悪化した被験者の割合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 | ラジカット群 | プラセボ群 |
| | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] | % (被験者数)[a] |
| 1.言語 | 19.3% (11/57) | 17.7% (11/62) | 41.4% (12/29) | 38.5% (10/26) | 72.7% (8/11) | 62.5% (5/8) | 100.0% (3/3) | 0.0% (0/2) |
| 2.唾液分泌 | 18.9% (14/74) | 27.6% (21/76) | 45.5% (5/11) | 50.0% (6/12) | 50.0% (6/12) | 44.4% (4/9) | 66.7% (2/3) | 0.0% (0/2) |
| 3.嚥下 | 23.3% (14/60) | 24.6% (16/65) | 31.3% (10/32) | 51.6% (16/31) | 33.3% (2/6) | 50.0% (1/2) | 50.0% (1/2) | 0.0% (0/1) |
| 4.書字 | 36.4% (16/44) | 43.8% (21/48) | 29.5% (13/44) | 35.0% (14/40) | 50.0% (4/8) | 62.5% (5/8) | 0.0% (0/1) | 50.0% (1/2) |
| 5.摂食動作 | 48.6% (17/35) | 21.9% (7/32) | 38.2% (13/34) | 55.9% (19/34) | 61.9% (13/21) | 56.0% (14/25) | 60.0% (6/10) | 14.3% (1/7) |
| 6.着衣、身の回りの動作 | 40.0% (10/25) | 42.9% (9/21) | 61.1% (22/36) | 61.5% (24/39) | 69.7% (23/33) | 63.3% (19/30) | 60.0% (3/5) | 42.9% (3/7) |
| 7.寝床での動作 | 40.8% (20/49) | 38.5% (20/52) | 48.5% (16/33) | 65.8% (25/38) | 37.5% (6/16) | 44.4% (4/9) | 0.0% (0/2) | — (0/0) |
| 8.歩行 | 28.2% (11/39) | 34.8% (16/46) | 40.5% (17/42) | 46.9% (15/32) | 57.9% (11/19) | 33.3% (7/21) | — (0/0) | — (0/0) |
| 9.階段登り | 40.0% (14/35) | 45.0% (18/40) | 76.5% (13/17) | 64.7% (11/17) | 63.3% (19/30) | 72.0% (18/25) | 70.0% (7/10) | 61.5% (8/13) |
| 10.呼吸（1）呼吸困難 | 25.0% (25/100) | 20.2% (20/99) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |
| 10.呼吸（2）起座呼吸 | 9.0% (9/100) | 9.1% (9/99) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |
| 10.呼吸（3）呼吸不全 | 3.0% (3/100) | 8.1% (8/99) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) | — (0/0) |

a）投与前スコアより悪化（最終評価時）した被験者数/該当被験者数（投与前スコア別）

□悪化の抑制傾向あり（悪化を認めた被験者数割合が、ラジカット群でプラセボ群よりも低かった項目）。

■悪化の抑制傾向なし（悪化を認めた被験者数割合が、ラジカット群でプラセボ群よりも高かった項目）。

■比較不可能な項目（ラジカット群及びプラセボ群のいずれか又は両方の母集団の被験者数が0であった項目）。

②ALSFRS-Rの各項目における投与前スコア（1点～4点）から悪化が認められた被験者数割合

**■プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験2回目）（二重盲検期、FAS）**

| 項目 | ラジカット群<br>%<br>（被験者数）[a)] | プラセボ群<br>%<br>（被験者数）[a)] |
|---|---|---|
| 1.言語 | 22.1%<br>(15/68) | 31.8%<br>(21/66) |
| 2.唾液分泌 | 26.5%<br>(18/68) | 40.9%<br>(27/66) |
| 3.嚥下 | 19.1%<br>(13/68) | 42.4%<br>(28/66) |
| 4.書字 | 20.6%<br>(14/68) | 22.7%<br>(15/66) |
| 5.摂食動作 | 50.0%<br>(34/68) | 63.6%<br>(42/66) |
| 6.着衣、身の回りの動作 | 54.4%<br>(37/68) | 63.6%<br>(42/66) |
| 7.寝床での動作 | 38.2%<br>(26/68) | 54.5%<br>(36/66) |
| 8.歩行 | 29.4%<br>(20/68) | 56.1%<br>(37/66) |
| 9.階段登り | 39.7%<br>(27/68) | 71.2%<br>(47/66) |
| 10.呼吸（1）呼吸困難 | 16.2%<br>(11/68) | 21.2%<br>(14/66) |
| 10.呼吸（2）起座呼吸 | 2.9%<br>(2/68) | 12.1%<br>(8/66) |
| 10.呼吸（3）呼吸不全 | 0.0%<br>(0/68) | 1.5%<br>(1/66) |

a）投与前スコアより悪化（最終評価時）した 被験者数/該当被験者数（投与前スコア別）

■ALS重症度分類3度の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（FAS）

| 項目 | ラジカット群<br>%<br>（被験者数）[a)] | プラセボ群<br>%<br>（被験者数）[a)] |
|---|---|---|
| 1.言語 | 41.7%<br>(5/12) | 41.7%<br>(5/12) |
| 2.唾液分泌 | 15.4%<br>(2/13) | 25.0%<br>(3/12) |
| 3.嚥下 | 46.2%<br>(6/13) | 50.0%<br>(6/12) |
| 4.書字 | 33.3%<br>(4/12) | 50.0%<br>(5/10) |
| 5.摂食動作 | 55.6%<br>(5/9) | 50.0%<br>(5/10) |
| 6.着衣、身の回りの動作 | 44.4%<br>(4/9) | 88.9%<br>(8/9) |
| 7.寝床での動作 | 25.0%<br>(3/12) | 50.0%<br>(6/12) |
| 8.歩行 | 33.3%<br>(4/12) | 41.7%<br>(5/12) |
| 9.階段登り | 44.4%<br>(4/9) | 66.7%<br>(4/6) |
| 10.呼吸（1）呼吸困難 | 30.8%<br>(4/13) | 16.7%<br>(2/12) |
| 10.呼吸（2）起座呼吸 | 23.1%<br>(3/13) | 0.0%<br>(0/12) |
| 10.呼吸（3）呼吸不全 | 23.1%<br>(3/13) | 0.0%<br>(0/12) |

a）投与前スコアより悪化（最終評価時）した 被験者数/該当被験者数（投与前スコア別）

■プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験1回目）（FAS）

| 項目 | ラジカット群<br>%<br>（被験者数）[a)] | プラセボ群<br>%<br>（被験者数）[a)] |
|---|---|---|
| 1.言語 | 34.0%<br>(34/100) | 26.5%<br>(26/98) |
| 2.唾液分泌 | 27.0%<br>(27/100) | 31.3%<br>(31/99) |
| 3.嚥下 | 27.0%<br>(27/100) | 33.3%<br>(33/99) |
| 4.書字 | 34.0%<br>(33/97) | 41.8%<br>(41/98) |
| 5.摂食動作 | 49.0%<br>(49/100) | 41.8%<br>(41/98) |
| 6.着衣、身の回りの動作 | 58.6%<br>(58/99) | 56.7%<br>(55/97) |
| 7.寝床での動作 | 42.0%<br>(42/100) | 49.5%<br>(49/99) |
| 8.歩行 | 39.0%<br>(39/100) | 38.4%<br>(38/99) |
| 9.階段登り | 57.6%<br>(53/92) | 57.9%<br>(55/95) |
| 10.呼吸（1）呼吸困難 | 25.0%<br>(25/100) | 20.2%<br>(20/99) |
| 10.呼吸（2）起座呼吸 | 9.0%<br>(9/100) | 9.1%<br>(9/99) |
| 10.呼吸（3）呼吸不全 | 3.0%<br>(3/100) | 8.1%<br>(8/99) |

a)投与前スコアより悪化（最終評価時）した被験者数/該当被験者数（投与前スコア別）

# 付　録

## ALSFRS-R

ALS機能評価スケール改訂版(ALSFRS-R:The revised ALS Functional Rating Scale)は、ALS患者の日常生活を把握するために米国で作成された評価尺度で、言語、嚥下、身の回りの動作、歩行などの項目で構成されている。採点にかかる時間は10分程度のため、臨床的に簡便に用いることができる。また、経時的に計測をすることで、患者の病態進行の程度の把握や予後予測に用いることができる。

評価方法:患者への聞き取り及び実際の動作を観察して採点を行う。以下の12項目について、各項目を0-4の5段階で採点する。胃瘻を使用している場合は「5(2)指先の動作」について採点する。全ての項目の合計点数で評価する。

**ALSFRS-R(ALS functional rating scale)各項目で該当する数字ひとつに○をつけてください**

| | | |
|---|---|---|
| **1. 言語** | 4 | 会話は正常 |
| | 3 | 会話障害が認められる |
| | 2 | 繰り返し聞くと意味がわかる |
| | 1 | 声以外の伝達手段と会話を併用 |
| | 0 | 実用的会話の喪失 |
| **2. 唾液分泌** | 4 | 正常 |
| | 3 | 口内の唾液はわずかだが、明らかに過剰(夜間はよだれが垂れることがある) |
| | 2 | 中程度に過剰な唾液(わずかによだれが垂れることがある) |
| | 1 | 顕著に過剰な唾液(よだれが垂れる) |
| | 0 | 著しいよだれ(絶えずティッシュペーパーやハンカチを必要とする) |
| **3. 嚥下** | 4 | 正常な食事習慣 |
| | 3 | 初期の摂食障害(時に食物を喉に詰まらせる) |
| | 2 | 食物の内容が変化(継続して食べられない) |
| | 1 | 補助的なチューブ栄養を必要とする |
| | 0 | 全面的に非経口性または腸管性栄養 |
| **4. 書字** | 4 | 正常 |
| | 3 | 遅い、または書きなぐる(すべての単語が判読可能) |
| | 2 | 一部の単語が判読不可能 |
| | 1 | ペンは握れるが、字を書けない |
| | 0 | ペンが握れない |
| **5. 摂食動作:胃瘻の設置の有無により、(1)(2)いずれかの一方で評価する** | | |
| **(1)(胃瘻なし)食事用具の使い方** | | |
| | 4 | 正常 |
| | 3 | いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない |
| | 2 | フォーク・スプーンは使えるが、箸は使えない |
| | 1 | 食物は誰かに切ってもらわなければならないが、何とかフォークまたはスプーンで食べることができる |
| | 0 | 誰かに食べさせてもらわなければならない |
| **(2)(胃瘻あり)指先の動作** | | |
| | 4 | 正常 |
| | 3 | ぎこちないがすべての指先の作業ができる |
| | 2 | ボタンやファスナーをとめるのにある程度手助けが必要 |
| | 1 | 介護者にわずかに面倒をかける(身の回りの動作に手助けが必要) |
| | 0 | まったく指先の動作ができない |

| | | |
|---|---|---|
| **6. 着衣、身の回りの動作** | 4 | 障害なく正常に着る |
| | 3 | 努力を要するが(あるいは効率が悪いが)独りで完全にできる |
| | 2 | 時折、手助けまたは代わりの方法が必要 |
| | 1 | 身の回りの動作に手助けが必要 |
| | 0 | 全面的に他人に依存 |
| **7. 寝床での動作** | 4 | 正常 |
| | 3 | いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない |
| | 2 | 独りで寝返ったり、寝具を整えられるが非常に苦労する |
| | 1 | 寝返りを始めることはできるが、独りで寝返ったり、寝具を整えることができない |
| | 0 | 自分ではどうすることもできない |
| **8. 歩行** | 4 | 正常 |
| | 3 | やや歩行が困難 |
| | 2 | 補助歩行 |
| | 1 | 歩行は不可能 |
| | 0 | 脚を動かすことができない |
| **9. 階段をのぼる** | 4 | 正常 |
| | 3 | 遅い |
| | 2 | 軽度に不安定、疲れやすい |
| | 1 | 介助を要する |
| | 0 | のぼれない |
| **呼吸(呼吸困難、起坐呼吸、呼吸不全の3項目を評価)** | | |
| **10. 呼吸困難** | 4 | なし |
| | 3 | 歩行中に起こる |
| | 2 | 日常動作(食事、入浴、着替え)のいずれかで起こる |
| | 1 | 坐位あるいは臥床安静時のいずれかで起こる |
| | 0 | 極めて困難で補助呼吸装置を考慮する |
| **11. 起坐呼吸** | 4 | なし |
| | 3 | 息切れのため夜間の睡眠がやや困難 |
| | 2 | 眠るのに支えとする枕が必要 |
| | 1 | 坐位でないと眠れない |
| | 0 | まったく眠ることができない |
| **12. 呼吸不全** | 4 | なし |
| | 3 | 間欠的に補助呼吸装置(BiPAPなど)が必要 |
| | 2 | 夜間に継続的に補助呼吸装置(BiPAPなど)が必要 |
| | 1 | 1日中(夜間、昼間とも)補助呼吸装置(BiPAPなど)が必要 |
| | 0 | 挿管または気管切開による人工呼吸が必要 |

## ALSFRS-R評価日（　　/　　/　　）

| | 項目 | 点数 |
|---|---|---|
| 1 | 言語 | |
| 2 | 唾液分泌 | |
| 3 | 嚥下 | |
| 4 | 書字 | |
| 5 | 摂食動作（食事 / 指先） | |
| 6 | 着衣、身の回りの動作 | |
| 7 | 寝床での動作 | |
| 8 | 歩行 | |
| 9 | 階段をのぼる | |
| 10 | 呼吸困難 | |
| 11 | 起坐呼吸 | |
| 12 | 呼吸不全 | |

（48点満点）

大橋靖雄，田代邦雄，糸山泰人，他:筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂ALS Functional Rating Scaleの検討. 脳と神経. 2001; 53: 346– 355. より改変

## Modified Norris Scale

Modified Norris ScaleはALS患者の身体機能の評価尺度であり、Limb Norris Scale（四肢症状尺度）21項目、Norris Bulbar Scale（球症状尺度）13項目について0-3の4段階で採点する。
それぞれのスコアまたは合計で評価を行い、スコアが小さいほど身体機能の低下を示している。

### Limb Norris Scale（四肢症状尺度）

| | 普通にできる | いくぶん支障がある | 十分にはできない | まったくできない |
|---|---|---|---|---|
| 仰臥位で頭をあげる | 3 普通にできる。約60°屈曲を保持可能 | 2 床から約30°以上屈曲し保持できる | 1 床から30°以下だが屈曲できる | 0 床から頭を持ち上げられない |
| 寝返りをする | 3 普通にできる | 2 ひとりでできるが相当の努力と時間を要する | 1 人手をかりればできる。手摺のみでは困難 | 0 まったくできない |
| 仰臥位から坐位まで起き上がれる | 3 普通にできる | 2 ひとりでできるが相当の努力と時間を要する | 1 人手をかりなければできない | 0 まったくできない |
| 名前を書く | 3 普通にできる | 2 時間をかければボールペンで読める字を書ける | 1 太めのマジックであれば、何とか判読可能 | 0 まったくできない |
| シャツ・ブラウスを自分で着る | 3 普通にできる | 2 通常のものであれば時間をかければひとりでできる | 1 一部介助が必要 | 0 まったくできない |
| シャツのボタンをかける（ファスナーのあけしめができる） | 3 普通にできる | 2 時間をかければひとりでできる | 1 一部介助が必要。あるいは、一部のボタンしかかけられない | 0 まったくできない |
| ズボン・スカートを自分ではく | 3 普通にできる | 2 時間をかければひとりでできる（坐位か立位を明記…） | 1 時間がかかり過ぎて実用的ではない。かなりの介助が必要 | 0 まったくできない |
| 定規をあてて線を引く | 3 普通にできる | 2 線は何とか実用的に引ける | 1 線は引けるが実用性に欠ける。自助具を使えば線は引ける | 0 まったくできない |
| フォークまたはスプーンを握る | 3 普通にできる | 2 握る力は弱いが何とか実用的に握れる | 1 握る力は弱く実用性に欠ける（自助具を使うか、柄に布を巻き太くすることで何とか実用になる） | 0 まったくできない |
| 急須から茶碗にお茶を入れ、それを飲む | 3 普通にできる | 2 時間がかかるが実用的である | 1 自助具を使うか一部介助をすれば何とかできる | 0 まったくできない |
| 立ち上がってお辞儀をする | 3 普通にできる | 2 時間をかければできる | 1 立ち上がれないか、または頭を十分下げられない | 0 まったくできない |
| 髪をとかす（櫛が使える） | 3 普通にできる | 2 時間をかければできる | 1 自分の思うようにできない、または一部介助が必要 | 0 まったくできない |
| 歯ブラシを使う | 3 普通にできる | 2 時間がかかるが実用的である | 1 自助具を使うか一部介助をすれば何とかできる。電動歯ブラシしか使えない | 0 まったくできない |
| 本や盆を持ち上げる | 3 普通にできる | 2 筋力は弱いが軽いものなら持ち上げることはでき、実用的である | 1 空の盆または新書本程度なら持ち上げることができる | 0 まったくできない |
| 鉛筆やペンを持ち上げる | 3 普通にできる | 2 筋力は弱いが持ち上げることができ実用的である | 1 書字が可能な形で持ち上げるのは困難 | 0 まったくできない |
| 腕の位置をかえる | 3 普通にできる | 2 筋力は弱いが位置を変えることができ実用的である | 1 人手あるいは反対側の手による介助があればできる | 0 まったくできない |
| 階段を昇る | 3 普通にできる | 2 時間がかかるが実用的である。手摺があれば実用的に昇れる | 1 側に人がいれば何とか昇れる（手摺が必要） | 0 まったくできない |
| 50m 歩く | 3 普通にできる | 2 時間はかかるが歩ける | 1 50mまでは歩けない | 0 まったくできない |
| 独りで歩く | 3 普通にできる | 2 時間はかかるがどこでも行ける | 1 歩ける場所、距離は限られる（家のなか程度） | 0 歩けない |
| 介助（杖・歩行器・人手）により歩く | 3 介助なしで歩ける | 2 介助（杖、歩行器，人手）により歩ける。時間がかかるが実用的である | 1 介助（杖、歩行器、人手）により1mくらい歩ける | 0 介助があっても歩けない |
| 坐位より立ち上がる | 3 普通にできる | 2 時間をかければひとりでできる | 1 独りでは困難介助が必要 | 0 まったくできない |

## Norris Bulbar Scale（球症状尺度）

| | 普通にできる | いくぶん支障がある | 十分にはできない | まったくできない |
|---|---|---|---|---|
| **息を一気に吹き出す** | 3 普通にできる | 2 弱いが吹き出せる | 1 鼻にもれる | 0 まったくできない |
| **口笛を吹く（口とがらしができる）** | 3 普通にできる | 2 弱いが口笛らしく聞こえる | 1 口笛の形になるが音は出ない | 0 まったくできない |
| **頬をふくらます** | 3 普通にできる | 2 頬を押すと息が漏れる | 1 口唇は閉じるが頬はふくらまない | 0 口唇も閉じない |
| **顎を動かす** | 3 あらゆる方向に動かせる | 2 左右上下に動かせるが、ゆっくりで弱い | 1 極めてゆっくりで動く範囲も狭い | 0 まったくできない |
| **ラララと言う** | 3 普通にできる | 2 ゆっくりとなら言える | 1 ラの発音が不明瞭 | 0 まったくラとは言えない |
| **舌を突き出す** | 3 普通にできる | 2 口唇より外に出せる | 1 歯列まで出せる | 0 歯列を超えない |
| **舌を頬の内側につける** | 3 舌を頬の内側につけ強く舌を収縮できる | 2 つけることができるが収縮が弱い | 1 頬に触れることができるが収縮しない | 0 つく所までいかない |
| **舌を上顎につける** | 3 舌を上顎につけて強く押すことができる | 2 接触して維持できる | 1 上に向かって舌が動く | 0 舌はほとんど動かない |
| **咳払いをする** | 3 普通にできる | 2 痰が切れる程度にできる | 1 痰が切れる所まで行かない | 0 まったくできない |
| **流涎** | 3 なし | 2 下を向く、食事中、会話などにある | 1 食事、会話などをしなくとも時々ある。あるいは時々よだれを拭く必要がある | 0 絶えず流涎がある |
| **鼻声** | 3 なし | 2 少しはある | 1 はっきりわかる程度 | 0 話の内容がわからない程度 |
| **口ごもり、内容不明瞭** | 3 なし | 2 ときどき解らない言葉が混じる | 1 ときどき解る言葉が混じる | 0 ほとんどわからない |
| **食事内容** | 3 常食 | 2 軟食 | 1 きざみ食 | 0 半流動食 |

小田英世, 大橋靖雄, 田代邦雄, 他:ALS患者の身体機能評価尺度の信頼性と因子構造. 脳神経. 1996; 48: 999-1007. より一部改変

## ALSAQ-40

ALS(の40項目の)評価質問表(ALSAQ-40:ALS assessment questionnaire(40items))は、ALSに特異的なQOL尺度として使用される。各質問に対し被験者が1～5点(1点:まったくなかった、2点:ほとんどなかった、3点:ときどきあった、4点:しばしばあった、5点:まったくできない(まったく歩けない)/いつもそうだった)で回答し、合計スコアで評価を行う。スコアが大きいほど、QOL低下を示している。

次の1～10は、ここ2週間であなたが歩いているときに生じたかもしれない問題について説明したものです。
それぞれについてその状況がどれくらいあなたに起こったか、最もよくあてはまる番号にひとつだけ○印をつけて下さい。

1) たとえば家のまわりなど、短い距離を歩くのがむずかしかったことがある
2) 歩いている途中で、転んだことがある
3) 歩いていて、つまずいたり、よろけたりしたことがある
4) 歩いている途中で、バランスを失ったことがある
5) 歩くことに神経を集中しなければ歩けなかったことがある
6) 歩いていて、へとへとに疲れたことがある
7) 歩いていて、足に痛みを感じたことがある
8) 階段ののぼりおりがむずかしかったことがある
9) 立っているのがむずかしかったことがある
10) いすから立ち上がるのがむずかしかったことがある

次の11～20は、ここ2週間であなたに生じたかもしれない問題について説明したものです。
それぞれについてその状況がどれくらいあなたに起こったか、最もよくあてはまる番号にひとつだけ○印をつけて下さい。

11) 腕や手を動かすのがむずかしかったことがある
12) 寝床で寝がえりをうつのがむずかしかったことがある
13) ものをひろい上げることがむずかしかったことがある
14) 本や新聞をつかんだり、ページをめくったりすることがむずかしかったことがある
15) ものをはっきり書くことがむずかしかったことがある
16) 家事をすることがむずかしかったことがある
17) 自分で食事をすることがむずかしかったことがある
18) 髪をとかしたり、歯みがきをすることがむずかしかったことがある
19) 服を着ることがむずかしかったことがある
20) 洗面台で洗うことがむずかしかったことがある

次の21～30は、ここ2週間であなたに生じたかもしれない問題について説明したものです。
それぞれについてその状況がどれくらいあなたに起こったか、最もよくあてはまる番号にひとつだけ○印をつけて下さい。

21) 飲み込むことがむずかしかったことがある
22) 固形のものを食べることがむずかしかったことがある
23) 液体を飲むことがむずかしかったことがある
24) 会話に参加することがむずかしかったことがある
25) 自分が話したことが理解されにくかったと感じたことがある
26) 話している途中で言葉がはっきりしなくなったり、どもったりしたことがある
27) 非常にゆっくりとしか話せなかったことがある
28) 以前より話さなくなった
29) 思うように話せなくていらいらしたことがある
30) 話すときにまわりを気にしたことがある

次の31～40は、ここ2週間であなたに生じたかもしれない問題について説明したものです。
それぞれについてその状況がどれくらいあなたに起こったか、最もよくあてはまる番号にひとつだけ○印をつけて下さい。

31) さみしいと思ったことがある
32) 退屈だと思ったことがある
33) マナーと違うことをして、はずかしいと思ったことがある
34) 将来に希望がもてないと思ったことがある
35) 自分は他の人にとって負担になっているのではないかと心配したことがある
36) 自分はなぜ今の生活を続けているのかと思ったことがある
37) この病気のために腹を立てたことがある
38) ゆううつな気分になったことがある
39) 将来、この病気によってどのような影響を受けるのか心配になったことがある
40) 自分にはまったく自由がないのではないかと感じたことがある

脳神経. 2004; 56(6): 483- 494.

製造販売元
（資料請求先）
ニプロ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号
https://www.nipro.co.jp/

2026年3月作成（MW）
[審2603033243]