

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

脳保護剤（フリーラジカルスカベンジャー）

処方せん医薬品

ラジカット[®]注30mg

ラジカット[®]点滴静注バッグ30mg

RADICUT[®] inj. 30mg

RADICUT[®] BAG for I.V. Infusion 30mg

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）			
規格・含量	ラジカット注30mg：1管（20mL）中エダラボン30mg含有 ラジカット点滴静注バッグ30mg：1袋（100mL）中エダラボン30mg含有			
一般名	和名：エダラボン 洋名：Edaravone			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	販売名	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	ラジカット注30mg	2001年4月4日	2001年6月1日	2001年6月1日
	ラジカット点滴静注 バッグ30mg	2010年1月15日	2010年4月23日	2010年5月19日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/			

本IFは2011年6月改訂（ラジカット注30mg）及び2011年6月改訂（ラジカット点滴静注バッグ30mg）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 7

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 8
2. 一般名…………… 8
3. 構造式又は示性式…………… 8
4. 分子式及び分子量…………… 8
5. 化学名(命名法) …… 9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 9
7. CAS 登録番号…………… 9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 10
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 11
3. 有効成分の確認試験法…………… 11
4. 有効成分の定量法…………… 11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 12
2. 製剤の組成…………… 12
3. 注射剤の調製法…………… 13
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 13
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 13
6. 溶解後の安定性…………… 17
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 17
8. 生物学的試験法…………… 17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 17
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 17
11. 力価…………… 17
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 18
14. その他…………… 18

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 19
2. 用法及び用量…………… 19
3. 臨床成績…………… 19

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 27
2. 薬理作用…………… 27

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 29
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 32
3. 吸収…………… 32
4. 分布…………… 33
5. 代謝…………… 34
6. 排泄…………… 35
7. 透析等による除去率…………… 35

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 36
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 36
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 36
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 36
5. 慎重投与内容とその理由…………… 36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 37
7. 相互作用…………… 38
8. 副作用…………… 39
9. 高齢者への投与…………… 48
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 49
11. 小児等への投与…………… 49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 50
13. 過量投与…………… 50
14. 適用上の注意…………… 50
15. その他の注意…………… 51

16. その他	52
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	53
2. 毒性試験	55

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	58
2. 有効期間又は使用期限	58
3. 貯法・保存条件	58
4. 薬剤取扱い上の注意点	58
5. 承認条件等	58
6. 包装	58
7. 容器の材質	59
8. 同一成分・同効薬	59
9. 国際誕生年月日	59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59
11. 薬価基準収載年月日	59
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	59
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	59
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	60
16. 各種コード	60
17. 保険給付上の注意	60

X I. 文献

1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	63

X III. 備考

その他の関連資料	64
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1984年より、三菱油化薬品(株)(現：田辺三菱製薬(株))は、フェノール系化合物が強いフリーラジカル消去作用を有することに着目し、各種スクリーニングを経てエダラボンを見出した。

次いで *in vitro* においてフリーラジカル消去作用、脂質過酸化抑制作用及び血管内皮細胞障害抑制作用を、また、ラット虚血性脳血管障害モデルにおいて、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遅発性神経細胞死に対する抑制作用を確認した。これら基礎検討を経た後、脳梗塞(脳血栓症、脳塞栓症)急性期に対する有効性及び安全性の検証を目的とする一連の臨床試験を、以下のスケジュールにより実施した*。

- ・ 第Ⅰ相試験：1987年12月～1988年11月
- ・ 前期第Ⅱ相試験：1988年12月～1991年8月
[全国 21 施設]
- ・ 後期第Ⅱ相試験(二重盲検用量検討試験)：1991年10月～1993年9月
[全国 93 施設]
- ・ 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験：1993年12月～1996年3月
[全国 108 施設]
- ・ 臨床薬理試験：後期第Ⅱ相、第Ⅲ相試験と並行して実施
 - (1) MRS による特異的神経細胞マーカーに対する作用の検討
 - (2) SPECT による局所脳血流量に対する作用の検討
 - (3) 健康成人及び健康高齢者における反復投与試験

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

これらの結果より、2001年4月に「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」を効能・効果として承認を取得し、2001年6月より「ラジカット注 30mg」として販売を開始した。

「ラジカット注 30mg」はアンプル製剤であり、使用時には適量の生理食塩液等で用時希釈する必要がある。このことから、日本神経救急学会等の医療現場より、脳梗塞を発症した場合には可能な限り早く治療を開始することが機能予後改善には重要であることや、脳梗塞は救急疾患であり限られた時間内にSCU (Stroke Care Unit)などの特別な治療室で看護師や薬剤師などを含めたチーム医療が必須であることなどを踏まえて、速やかな投与開始を目的とした、より利便性の高いバッグ製剤の開発について要望がなされた。こうした医療現場からのニーズに応えるべく、あらかじめ「ラジカット注 30mg」1管(アンプル 20mL)を生理食塩液で希釈し、輸液バッグに充てんした製剤として「ラジカット点滴静注バッグ 30mg」の開発を行い、2010年1月に承認を取得し、2010年5月より販売を開始した。

なお、「ラジカット注 30mg」の発売後、3,961 例の使用成績調査、134 例の特定使用成績調査(小児に対する調査)及び製造販売後臨床試験(既存治療薬オザグレルナトリウムとの比較試験)を実施し、2009 年 7 月に再審査申請を行った結果、2011 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本邦開発、世界初の脳保護剤(フリーラジカルスカベンジャー^{※1})である。
- (2) ラジカット点滴静注バッグ 30mg は調製作業の時間短縮と簡便化、緊急時の使用性の向上など、利便性が向上した。
- (3) 脳梗塞急性期^{※2}に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害を改善する^{※3}。
- (4) 脳梗塞急性期治療において
 - ・ ischemic penumbra^{※4}における therapeutic time window の延長^{※5}が期待できる^{※6}。
 - ・ 治療法の選択肢が拡大する。
- (5) フリーラジカル消去作用(*in vitro* 及びラット)により、細胞膜脂質の過酸化を抑制する(*in vitro*)。
- (6) 虚血性脳血管障害モデルにおいて、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遅発性神経細胞死を抑制する(ラット)。
- (7) 重大な副作用として、急性腎不全、ネフローゼ症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、血小板減少、顆粒球減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性肺障害、横紋筋融解症及びショック、アナフィラキシー様症状が報告されている。

※1. フリーラジカル消去剤

※2. 本剤の承認された用法・用量の抜粋：「発症後 24 時間以内に投与を開始」

※3. 脳血栓症と脳塞栓症のいずれにも有効性が認められている。

※4. Astrup らにより、“電気的には静止しているが、エネルギー代謝障害やイオン・ポンプ障害に陥らず、再灌流により回復可能な脳虚血の状態”と定義された、虚血中心部(梗塞巣)の周辺部に存在する不完全虚血領域のこと。

※5. 虚血による神経細胞死の機序に働き、神経細胞の不可逆的変化(細胞死)を起こすまでの時間を延長させ、梗塞への移行を遅らせる、あるいは阻止するような作用を意味する。

※6. 臨床でそのような効果が期待できる可能性が提唱されている。なお一連の基礎実験において、それらを示唆すると思われる成績が得られている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ラジカット注 30mg

ラジカット点滴静注バッグ 30mg

(2) 洋名：

RADICUT inj.30mg

RADICUT BAG for I.V. Infusion30mg

(3) 名称の由来：

フリーラジカルをカット(消去)するに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

エダラボン(JAN※)

※1997年5月にJANはメフェラベン(Meferaven)からエダラボン(Edaravone)に変更された。

(2) 洋名(命名法)：

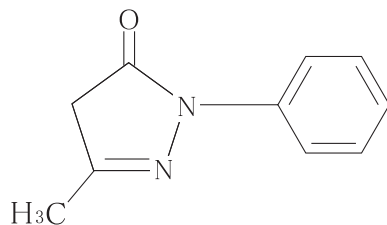
Edaravone (JAN※, INN)

※1997年5月にJANはメフェラベン(Meferaven)からエダラボン(Edaravone)に変更された。

(3) ステム：

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₀H₁₀N₂O

分子量：174.20

5. 化学名(命名法)

3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : MCI-186 (MY-7906)

別名 : meferaven

7. CAS 登録番号

89-25-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

溶媒	溶媒量* (mL/g)	日局による表現
酢酸(100)	3	溶けやすい
メタノール	9	溶けやすい
エタノール(99.5)	9	溶けやすい
水	500	溶けにくい
ジエチルエーテル	300	溶けにくい

*エダラボン 1g を溶かすに要する溶媒量

(3) 吸湿性：

室温で約 0%RH, 約 64%RH, 約 93%RH 及び 40℃, 75%RH の条件下で 38 日間保存したが, いずれも重量変化はなく, 吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：127～131℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa=7.0

(6) 分配係数：

pH	分配係数[1-オクタノール/緩衝液]
2.0	12.3 [92.5/7.5]
4.0	16.9 [94.4/5.6]
6.0	17.2 [94.5/5.5]
8.0	2.8 [74.0/26.0]
10.0	0.1 [8.9/91.1]

(7) その他の主な示性値：

吸光度

溶媒	吸収極大波長 (nm)	比吸光度(E _{1cm} ^{1%})
水	239.7	696.5
エタノール(95)	245.3	818.4
メタノール	244.0	805.9
0.1mol/L HCl	233.8	831.3
0.1mol/L NaOH	246.3	712.9

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		ポリエチレン袋	3年	わずかな色の変化が認められたが、その他の項目は変化なし
苛酷試験	温度	50℃	ポリエチレン袋	3ヵ月	わずかな色の変化が認められたが、その他の項目は変化なし
	湿度	40℃, 75%RH	シャーレ開放	6ヵ月	わずかな色の変化が認められたが、その他の項目は変化なし
	光	1,000lx	シャーレ開放	4週	変化なし

試験項目：性状, 確認試験, pH, 融点, 純度試験, 乾燥減量, 含量

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

販売名	ラジカット注 30mg	ラジカット点滴静注バッグ 30mg
区別	注射剤(水溶液)	
規格	1 管(20mL)中に エダラボン 30mg 含有	1 袋(100mL)中に エダラボン 30mg 含有
性状	無色澄明の水溶液	

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

販売名	ラジカット注 30mg	ラジカット点滴静注バッグ 30mg
pH	3.0 ~ 4.5	3.5 ~ 4.5
浸透圧比*1	約 1	約 1
性状	無色澄明の水溶液	

*1. 生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

ラジカット注 30mg : 窒素

ラジカット点滴静注バッグ : 窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

販売名		ラジカット注 30mg	ラジカット点滴静注 バッグ 30mg
有効成分		1 管(20mL)中に エダラボン 30mg 含有	1 袋(100mL)中に エダラボン 30mg 含有
添加物	亜硫酸水素ナトリウム	20mg	20mg
	L-システイン塩酸塩水和物	10mg	10mg
	塩化ナトリウム	135mg	855mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
	リン酸	適量	適量

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(3) 電解質の濃度 :

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

(5) その他 :

該当しない

3. 注射剤の調製法

◆ラジカット注 30mg

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

◆ラジカット注 30mg, ◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

- (1) 高カロリー輸液, アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。〔混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。〕
- (2) 抗痙攣薬の注射液(ジアゼパム, フェニトインナトリウム等)と混合しないこと。〔白濁することがある。〕
- (3) カンレノ酸カリウムと混合しないこと。〔白濁することがある。〕

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

◆ラジカット注 30mg

(1) 長期保存試験

ラジカット注 30mg の長期保存試験結果は次頁の表のとおりであり, 無色ガラスアンプルで通常の条件下で保存した場合には, 3 年間安定であることが確認された。

保存条件：25℃

包装形態：ガラスアンプル(無色)

測定項目		保存期間							
		試験開始時	6ヵ月	1年	1年6ヵ月	2年	2年6ヵ月	3年	
性状(外観)		無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
確認試験	紫外吸収スペクトル	適合	適合			適合		適合	
pH		3.8～4.2	3.7～4.0	3.7～4.0	3.6～4.0	3.5～3.9	3.7～4.0	3.7～3.9	
純度試験<類縁物質>	液体クロマトグラフィー(1)(%)	分解物ピーク	0.02～0.04(注1)	0.01～0.03(注1)	0.01～0.03(注1)	0.02～0.03(注1)	0.02～0.03(注1)	0.01～0.06(注1)	0.06～0.07(注1)
	液体クロマトグラフィー(2)(%)	分解物P1	0.04～0.06	0.17～0.22	0.21～0.25	0.24～0.29	0.14～0.18	0.21～0.24	0.25～0.28
		分解物P2	0.01	0.01	0.00～0.01	0.01～0.02	0.00～0.01	0.02～0.04	0.03～0.07
		その他のピーク	0.02～0.03(注1)	0.01～0.02(注1)	0.01～0.03(注1)	0.02(注1)	0.02～0.03(注1)	0.05～0.07(注1)	0.05～0.08(注1)
薄層クロマトグラフィー		標準より濃くない	標準より濃くない	標準と同等	標準より濃くない	標準より濃くない	標準より濃くない	標準より濃くない	
不溶性異物検査		適合(異物を認めない)	適合(異物を認めない)	適合(異物を認めない)	適合(異物を認めない)	適合(異物を認めない)	適合(異物を認めない)	適合(異物を認めない)	
含量(%)		99.7～101.1	99.1～99.6	99.8～101.1	99.3～100.4	99.9～100.9	99.5～99.8	100.5～101.2	

注1：各ロットの最大のピークについて記載した。

(2) 加速試験, 苛酷試験

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃, 75%RH		無色ガラスアンプル	6ヵ月	化合物 a, 分解物 P1, 分解物 P2 の生成(それぞれ 0.23%, 0.27%, 0.05%)が認められたが, 他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度	50℃	無色ガラスアンプル	3ヵ月	分解物 P1, 分解物 P2 の生成(それぞれ 0.43%, 0.09%)が認められた。
	光	25℃, 白色蛍光灯(2,000lx)	無色ガラスアンプル	4週	変化なし

試験項目：性状, 確認試験, pH, 純度試験, 不溶性異物検査, 含量

◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

(1) 長期保存試験

ラジカット点滴静注バッグ 30mg の長期保存試験結果は、下表のとおりである。

保存条件：25℃，40%RH^{注)}

包装形態：ポリプロピレン製水性注射剤容器，ゴム栓＋ポリビニルアルコール系包材(脱酸素剤及び酸素検知剤共存)

測定項目			保存期間							
			試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	1 年	1 年 3 ヶ月	1 年 6 ヶ月	2 年
性状(外観)			無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	紫外吸収 スペクトル		適合	△	△	△	適合	△	△	適合
浸透圧比			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
pH			3.9	3.9	4.0	4.0	4.0～ 4.1	4.1	4.1	4.2
純度試験 <類縁 物質>	液体クロ マトグラ フィー (1)(%)	分解物 ピーク	< 0.02	< 0.02	0.03～ 0.04*	0.07*	0.09～ 0.12*	0.13～ 0.15*	0.15～ 0.17*	0.24～ 0.27*
	液体クロ マトグラ フィー (2)(%)	分解物 P1	0.02	0.10～ 0.11	0.13～ 0.15	0.14～ 0.16	0.15～ 0.16	0.14～ 0.15	0.15～ 0.16	0.15～ 0.17
		分解物 P2	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03
		その他の ピーク	< 0.02	< 0.02	0.04*	0.07*	0.09～ 0.10*	0.12～ 0.13*	0.14～ 0.16*	0.23～ 0.26*
エンドトキシン(EU/mL)			< 1.0	△	△	△	< 1.0	△	△	< 1.0
採取容量(mL)			106.2～ 106.6	△	△	△	105.2～ 105.9	△	△	104.2～ 105.2
不溶性異物検査			適合(異物 を認めな い)	適合(異物 を認めな い)	適合(異物 を認めな い)	適合(異物 を認めな い)	適合(異物 を認めな い)	適合(異物 を認めな い)	適合(異物 を認めな い)	適合(異物 を認めな い)
不溶性微粒子試験 (個/mL)	10μm 以上		0	0	0	0	0	0	0	0～1
	25μm 以上		0	0	0	0	0	0	0	0
無菌試験			適合	△	△	△	適合	△	△	適合
含量(%)			100.0～ 100.7	100.9～ 101.0	101.1～ 101.5	100.6～ 100.7	101.9～ 102.2	101.8～ 102.3	101.5～ 101.8	103.2～ 103.6
水分損失(%)			△	0.3	0.6～0.7	0.9～1.0	1.2～1.3	1.5～1.6	1.8～1.9	2.4～2.5

*分解物 P3

注) 本剤は半透過性容器入りであるため、低湿度条件での安定性試験を実施

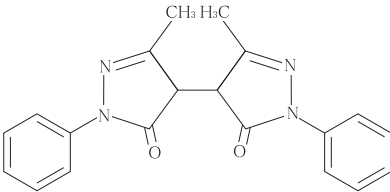
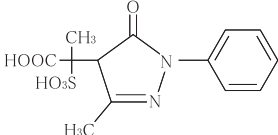
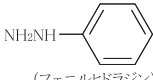
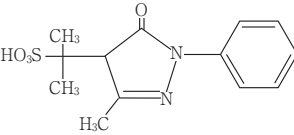
(2) 加速試験, 苛酷試験

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験*1	40°C, 20%RH ^注		ポリプロピレン製 水性注射剤容器, ゴム栓+ポリビニ ルアルコール系包 材(脱酸素剤及び 酸素検知剤共存)	6 ヶ月	分解物 P1, 分解物 P2, 分 解物 P3 の生成(それぞれ 0.18%, 0.05%, 0.19%) が認められたが, 他の試験 項目は変化なし。
苛酷試験*2	光	25°C, D65 ランプ (2,000lx)	ポリプロピレン製 水性注射剤容器, ゴム栓	120 万 lx・h	分解物 P1, 分解物 P3 の 生成(それぞれ 0.10%, 0.02%)が認められた。
			ポリプロピレン製 水性注射剤容器, ゴム栓+ポリビニ ルアルコール系包 材(脱酸素剤及び 酸素検知剤共存)	120 万 lx・h	分解物 P1, 分解物 P2 の 生成(それぞれ 0.10%, 0.02%)が認められた。

*1.試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧比, pH, 純度試験, エンドトキシン, 採取容量, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 無菌試験, 含量, 水分損失

*2.試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧比, pH, 純度試験, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 含量

注) 本剤は半透過性容器入りであるため, 低湿度条件での安定性試験を実施

構造式
化合物 a 
分解物 P1 
分解物 P2  <p>(フェニルヒドラジン)</p>
分解物 P3 

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

(1) pH 変動試験

試験方法は幸保の方法^{a)}に従った。

◆ラジカット注 30mg

酸性側及びアルカリ性側とも外観変化は認めない。

規格 pH	試料 pH	添加液 (10mL)	最終 pH	移動 指数	変化所見 (外観)
3.0 ~ 4.5	3.94	0.1mol/L HCl	1.48	2.46	なし
	4.00	0.1mol/L NaOH	12.36	8.36	なし

(2) 他剤との配合変化

「XIII.備考」を参照すること。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造時の副生成物としては、化合物(a)が考えられる。また、原薬には検出されないが、製剤を長期保存中に混入する可能性のある分解物としては、分解物 P1、P2 及び P3 が考えられる。[化合物(a)、分解物 P1、P2 及び P3 については、IV-5 「製剤の各種条件下における安定性」の項参照のこと。]

※分解物の安全性について

分解物 P1、P2 及び P3 の生成量は、アンプル製剤は使用期限内、バッグ製剤は安定試験期間内(加速試験 6 ヶ月間及び長期保存試験 18 ヶ月間)の実測値において、いずれも ICH/Q3b の安全性確認が必要な閾値(0.33%)を超えなかった。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

ポリプロピレン製水性注射剤容器の容量は次のとおりである。

製品の液量(表示量) : 100mL 空間容量約 20mL

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

脳梗塞急性期に伴う神経症候, 日常生活動作障害, 機能障害の改善

2. 用法及び用量

◆ラジカット注 30mg

通常, 成人に 1 回 1 管(エダラボンとして 30mg)を適当量の生理食塩液等
で用時希釈し, 30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。

発症後 24 時間以内に投与を開始し, 投与期間は 14 日以内とする。

◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

通常, 成人に 1 回 1 袋(エダラボンとして 30mg)を, 30 分かけて 1 日朝夕 2
回の点滴静注を行う。

発症後 24 時間以内に投与を開始し, 投与期間は 14 日以内とする。

〈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。

〈解説〉

臨床試験は 14 日間投与で実施され効果が確認されていることから, 投与期間は
原則として 14 日間である。しかし, 少数例ではあるが, 投与期間 14 日未満で投
与を終了した症例があり, これらの中にも改善例が認められたことから, 設定し
た。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果^{1~3, 7, 8)} :

◆ラジカット注 30mg の臨床成績

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

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

また、全症例における 3 ヶ月以内の退院日(入院中の場合は 3 ヶ月後)に評価した機能予後(modified Rankin Scale)に関し、エダラボン群とプラセボ群の間に順位和検定で有意な差が認められ、「全く症状なし」の率においてエダラボン群がプラセボ群を上回った(エダラボン群：22.3% (27 例/121 例), プラセボ群：10.0% (12 例/120 例))。この内、発症後 24 時間以内に投与を開始した患者において、「全く症状なし」の率はエダラボン群：34.1% (14 例/41 例), プラセボ群：2.9% (1 例/35 例)であった。

なお、両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している。上記を含む承認時までの全臨床試験における 1 回 30mg 投与症例の全般改善度の改善率(改善以上)は、発症後 72 時間以内の患者※においては 65.9% (178 例/270 例)であったが、発症後 24 時間以内の患者においては 70.3% (71 例/101 例)と効果はより顕著であった。

※ラジカット注 30mg 開発時の臨床試験は主として発症後 72 時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施された。この全症例を対象にした解析において有効性が認められたが、層別解析の結果、発症後 24 時間以内に投与を開始した症例において効果がより顕著であったため、承認された用法・用量においては「発症後 24 時間以内に投与を開始」と設定された。

注) ラジカット注 30mg の承認された用法・用量の抜粋：

発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

- 1) 大友英一 他：Ther.Res. 19 (4)：1311-1332
- 2) MCI-186 脳梗塞急性期研究会：医学のあゆみ 1998；185 (11)：841-863
- 3) Otomo, E. et al.: Cerebrovasc. Dis. 2003；15：222-229
- 7) Houkin, K. et al.: J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 1998；7 (5)：315-322
- 8) 三森研自 他：Ther. Res. 1998；19 (4)：1333-1345

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

◆ラジカット注 30mg の臨床成績

- 1) 健康成人男子を対象(各ステップ 7 例, うち 2 例プラセボ)にエダラボンの単回投与試験及び反復投与試験を次の要領で実施した⁴⁾。

ステップ I：投与方法 0.2mg/kg/200mL/40 分の単回点滴静注

ステップ II：投与方法 0.5mg/kg/200mL/40 分の単回点滴静注

ステップ III：投与方法 1.0mg/kg/200mL/40 分の単回点滴静注

ステップ IV：投与方法 1.5mg/kg/200mL/40 分の単回点滴静注

ステップ V：投与方法 1.0mg/kg/200mL/40 分/日で 7 日間反復投与

ステップ VI：投与方法 2.0mg/kg/200mL/3 時間で単回点滴静注

観察及び測定項目

○ 一般症状：他覚所見(打診, 聴診, 視診), 自覚症状

○ 理学的検査： 血圧(臥位, 立位), 心拍数, 呼吸数, 体温, 体重, 心電図, 眼底所見, 脳波

○ 臨床検査：

血液学的検査： 赤血球数, 網状赤血球数, 白血球数, 白血球分類, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 血小板数, 血沈

血液生化学検査： AST(GOT), ALT(GPT), LDH, Al-P, γ -GTP, コリンエステラーゼ, 総コレステロール, トリグリセリド, 総蛋白, 蛋白分画, 血糖, アミラーゼ, 総胆汁酸, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca
血清過酸化脂質

尿検査： 色調, 混濁, 比重, pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 沈渣, 潜血

糞便検査： 潜血

<結果>

0.2mg/kg 投与試験において, 総ビリルビンの軽度上昇が, 0.5mg/kg 投与試験において, 血小板数の軽度低下が各 1 例認められたが, 事後検査で正常範囲に回復し, 他の項目で臨床上問題となる変動は認められなかった。

4) 柴田久雄 他：臨床薬理 1998 ; 29 (6) : 863-876

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

◆ラジカット注 30mg の臨床成績

前期第Ⅱ相試験として, 脳梗塞急性期患者を対象にエダラボン 20mg 又は 30mg を 1 日朝夕 2 回, 14 日間投与する第 1 段階の試験を封筒法により実施した。解析対象 50 例の投与開始 14 日後の全般改善度の改善率(「改善以上」の率)は 20mg 群が 52%, 30mg 群が 64%であった。副作用は 20mg 群 25 例中 1 例に認められ, 30mg 群には認められなかった。

続いて有効投与量の上限を探る目的で, 60mg を 1 日 2 回 14 日間投与する第 2 段階の試験を実施した。解析対象 33 例の投与 14 日後の全般改善度の改善率は 64%であり, 副作用は 33 例中 2 例に認められ, 臨床検査値については肝機能検査値異常変動が第 1 段階よりやや多かったが重篤なものはなかった。

以上より, エダラボンの脳梗塞急性期に対する有効性及び安全性が示唆された¹⁾。

1) 大友英一 他：Ther.Res. 19 (4) : 1311-1332

後期第Ⅱ相試験として, 10mg 群(L群), 30mg 群(M群)及び 45mg 群(H群)の 3 群比較による 1 日 2 回, 14 日間投与の二重盲検群間比較試験を実施した。その結果, 選択解析対象 318 例の最終全般改善度の改善率は L 群が 47%, M 群が 67%, H 群が 68%であり, M-L 群間及び H-L 群間に有意な差が, また 3 群間に用量反応性が認められた。

投与開始 28 日後の症状全般改善度より神経症候, 日常生活動作障害が本薬の標的症狀であることが示された。副作用は L 群 4 例, M 群 3 例, H 群 7 例に認められた。

肝機能障害が L 群 4 例, M 群 2 例, H 群 5 例に認められたが, 用量反応性はなかった。臨床検査値の異常変動は肝機能検査値の上昇が主であったが, 用量反応性はみられなかった。

以上よりエダラボンの脳梗塞急性期に対する適正用量は M 群 (30mg 群) であると判断した²⁾。

2) MCI-186 脳梗塞急性期研究会 : 医学のあゆみ 1998 ; 185 (11) : 841-863

(5) 検証的試験 :

1) 無作為化並行用量反応試験 :

該当資料なし

2) 比較試験 :

◆ラジカット注 30mg の臨床成績

○臨床第Ⅲ相試験 : プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験
脳梗塞急性期に対するエダラボンの臨床上的有用性を確認するため, プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験を実施した^{3,5)}。

① 包括解析対象のうち, 発症後 24 時間以内に投与を開始した症例はエダラボン群 (M 群) 42 例, プラセボ群 (P 群) 39 例であった。患者背景因子では性, 年齢, 投薬前概括重症度など, 特に両群間で偏りはみられなかった。

② 発症後 24 時間以内の症例 (包括解析対象) では以下の成績が得られた。

- ・ 最終全般改善度においては M 群, P 群の改善率がそれぞれ 73.8%, 25.6% であり, Wilcoxon 順位和検定で M 群が P 群に比べ有意に優れていた ($p=0.0002$)。改善率の差 (M 群 - P 群) は 48.2% で, 95% 信頼区間は 26.6 ~ 69.7% であった。
- ・ 概括安全度では安全率が M 群, P 群それぞれ 85.7%, 76.9% で両群間に差は認められなかった。
- ・ 全般改善度と概括安全度を総合した有用度は, M 群, P 群の有用率がそれぞれ 69.0%, 20.5% であり, Wilcoxon 順位和検定で M 群が P 群に比べ有意に優れていた ($p=0.0004$)。
- ・ 項目別症状改善度では, 神経症候, 日常生活動作障害において M 群が P 群に比べ明らかに優れる成績であり, これらが全般改善度の成績に寄与していたと考えられる。
- ・ 3 ヶ月以内の退院日 (入院中の場合は 3 ヶ月後) に評価した機能予後 (modified Rankin Scale) に関し, 「全く症状なし」の率は M 群, P 群それぞれ 34.1%, 2.9% であり, Wilcoxon 順位和検定で M 群が P 群に比べ有意に優れていた ($p=0.0004$)。

③副作用の発現例は、安全性評価対象とした M 群 125 例、P 群 125 例中、M 群 9 例(7.20%)、P 群 14 例(11.20%)であり、薬剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動発現例は M 群 31 例(24.80%)、P 群 37 例(29.60%)であった。

以上より、本試験においてエダラボンはプラセボに対し明らかに優れた成績を示し、重篤な副作用もみられず、脳梗塞急性期に対する有用性が認められた。

3) Otomo, E. et al.: Cerebrovasc. Dis. 2003 ; 15 : 222-229

5) 大友英一：脳の科学 2001 ; 23 (9) : 783-788

<参考>ラジカット注 30mg の臨床成績

脳梗塞急性期における発症後 72 時間以内の症例を対象に集計した成績^{3,5)}

	全症例 発症後 72 時間以内に投与を開始		発症後 24 時間以内 に投与を開始	
	M 群	P 群	M 群	P 群
最終全般改善度 「改善」以上	64.8% (81 例/125 例)	32.0% (40 例/125 例)	73.8% (31 例/42 例)	25.6% (10 例/39 例)
有用度 「有用」以上	60.0% (75 例/125 例)	27.2% (34 例/125 例)	69.0% (29 例/42 例)	20.5% (8 例/39 例)
機能予後* 「全く症状なし」	22.3% (27 例/121 例)	10.0% (12 例/120 例)	34.1% (14 例/41 例)	2.9% (1 例/35 例)

※ 退院時評価：3 ヶ月以内の退院日(入院中の場合 3 ヶ月後)

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

注) 本剤の承認された用法・用量の抜粋：

発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

○ 製造販売後臨床試験：エダラボンとオザグレルナトリウムの比較試験(EDO 試験)

脳梗塞急性期に対するエダラボンの臨床的有効性を検証するため、急性非心原塞栓性虚血性脳卒中患者を対象に、オザグレルナトリウム(オザグレル)を対照とした多施設共同非盲検並行群間ランダム化比較試験を実施した⁹⁾。

① 投与 3 ヶ月後の機能予後(modified Rankin Scale : mRS)を評価した結果、「グレード 0-1」の割合(有効率)はエダラボン投与群(ED 群) 57.1% (109/191 例)、オザグレル投与群(OZ 群) 50.3% (98/195 例)であった。群間差(95%信頼区間)は 6.8% (-3.1%~16.7%)であり、信頼区間の下限が-11.4% (予め設定した許容される差 Δ)を下回らなかったことから、エダラボンのオザグレルに対する非劣性が示された。

②副作用の発現症例率は ED 群 32.0% (62/194 例), OZ 群 37.9% (75/198 例)であり,有意な差は認められなかった(χ^2 検定)。

9)Shinohara, Yukito. et al. : Cerebrovasc. Dis. 2009 ; 27 : 485-492

3) 安全性試験 :

該当資料なし

4) 患者・病態別試験 :

◆ラジカット注 30mg の臨床成績

○高齢者

「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」(平成 5 年 12 月 2 日薬新薬第 104 号)に準拠し,健康高齢者並びに健康成人男子(各 7 例,うち 2 例プラセボ)における反復投与試験を次の要領で実施した⁶⁾。

投与方法 : 0.5mg/kg/100mL/30 分/回で 1 日 2 回(朝・晩) 2 日間連続投与

観察及び測定項目

- ・ 一般症状 : 自覚症状,他覚症状(問診,視診,聴診,打診,触診)
- ・ 理学的検査 : 血圧,脈拍数,体温,体重,心電図,眼底所見,脳波
- ・ 臨床検査 :

血液学的検査 : 白血球数,赤血球数,ヘモグロビン量,ヘマトクリット値,平均赤血球容積,平均赤血球血色素量,平均赤血球色素濃度,血小板数,白血球分類

血液生化学的検査 : 総蛋白,アルブミン,総ビリルビン,AST(GOT), ALT(GPT), Al-P, コリンエステラーゼ, γ -GTP, LDH, CK(CPK), グルコース, 総コレステロール, トリグリセリド, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca, 無機リン

尿検査 : 尿定性(比重, pH, 蛋白, 糖, 血液, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 亜硝酸塩), 尿沈渣

<結果>

高齢者,成人男子で安全性に差異はなく,臨床上特に問題となる所見も認められなかった。

6)横田愼一 他 : 臨床薬理 1997 ; 28 (3) : 693-702

○小児

小児に対する調査として特定使用成績調査を実施した。「3.臨床成績(6)治療的使用」の項参照。

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験
(市販後臨床試験)：

◆ラジカット注 30mg

○使用成績調査

2001年10月から2004年9月の3年間に438施設を対象に調査を実施した。安全性集計対象3,882例の副作用発現症例率は11.10%(431/3,882例)であり、承認時までの調査における副作用発現症例率4.57%(26/569例)に比し高かった。その理由として、承認時までの調査では臨床検査値異常変動は副作用集計と分けて集計している事、承認時までの調査では「JCS100～300」の重症症例が含まれていない事が要因と考えられた。器官別大分類の「臨床検査」に該当する副作用を差し引いた「JCS0～30」の患者層の副作用発現率は6.49%(239/3,681例)であり、承認時までの調査の結果4.57%(26/569例)とほぼ同様の結果であった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意)等に関する項目」参照。安全性集計対象から適応外使用、有効性評価プロトコル違反(3ヵ月+14日以内の評価*1がない)等の除外症例767例を除いた3,115例を有効性集計対象とし、3ヵ月後の評価(3ヵ月±14日)がない1,176例を除いた1,939例について層別集計解析を行った。mRS(modified Rankin Scale: グレード0～6)について、機能予後良好とされるmRSグレード0(全く症候がない)及びグレード1(症候はあっても明らかな障害はない)を「有効」として集計した結果、有効性集計対象3,115例の最終評価(投与開始3ヵ月以内の最終評価*2)による有効率、投与3ヵ月後の評価による有効率は、それぞれ45.1%(1,405/3,115例)、48.7%(945/1,939例)であった。

*1. 脳梗塞急性期の治療の有効性評価は長期機能予後に重点が置かれており、通常、発症後3ヵ月で評価されていることより、使用成績調査及び市販後臨床試験についても本剤に係るプライマリーエンドポイントは3ヵ月後のmRSとした。

*2. ただし、投与開始から3ヵ月以内の脳梗塞再発症例については、再発以前のデータに基づく評価を採用した。

有効率に有意な差を認めた患者背景要因は、性、年齢、病型、投与開始時JCS、梗塞(領域、梗塞巣の大きさ)、合併症(有無、腎機能障害)、既往歴、投与期間、併用薬、併用療法(有無、リハビリテーション)、発作から本剤投与までの時間、神経症候であった。このうち、投与開始時JCSが高度であるほど有効率が低かった。

背景因子		有効率	P 値 χ^2 検定
投与開始時 JCS	0	71.4% (677/948)	P<0.0001
	1～3	37.1% (228/614)	
	10～30	13.1% (33/252)	
	100～300	5.6% (7/124)	
	不明・未記載	— (0/1)	

○ 特定使用成績調査(小児に対する調査)

小児脳梗塞への使用実態下における本剤の有効性及び安全性を調査する目的で、2001年4月から2006年7月までの間に本剤が使用された小児脳梗塞患者を対象に、レトロスペクティブに調査を実施した。

副作用発現症例率は4.24% (5/118例)であった。発現した副作用の種類に承認時までの調査及び使用成績調査と異なった傾向は認められず、また、小児に特異的な副作用は認められなかった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意)等に関する項目」参照。

小児脳梗塞での有効性の評価は、成人とは異なり確率された評価基準がないことより、神経症候、自他覚所見の推移等を参考に医師に一任することとし、有効、無効、判定不能^(注)の3段階にて行った。「有効」を有効例とした有効率は67.8% (80/118例)であった。

注) 一般に小児は成人とは異なり脳組織の可塑性が高いため、脳梗塞急性期における症状の改善が得られても、担当医師が本剤による効果か否かを判定できない場合は「有効とはいえない」と評価される可能性があることから、本調査では担当医師により判定不能として評価された症例も分母に含め有効率を検討した。

○ 製造販売後臨床試験

エダラボンとオザグレルナトリウムの比較試験(EDO試験)を実施した結果、エダラボンのオザグレルナトリウムに対する非劣性が示された。詳細は、「3.臨床成績-(5)-2)比較試験」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フリーラジカル消去作用を有する薬物：メサラジン製剤

過酸化脂質生成抑制作用を有する薬物：トコフェロール製剤

脳浮腫抑制作用を有する薬物：濃グリセリン・果糖製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：脳梗塞発症後の虚血部位, 虚血再開通部位における①血管内, ②血管内皮細胞及び③脳神経細胞と推定される。

作用機序：エダラボンが生理条件下でアニオンとなり, その電子を供与することによって, $\cdot\text{OH}$ (ハイドロキシラジカル) を消去し, 脂質過酸化を抑制する。これにより脳細胞(血管内皮細胞・神経細胞)を酸化的障害及び様々な虚血性脳血管障害から保護する。すなわち, 脳梗塞急性期に作用し, 脳浮腫, 脳梗塞, 神経症候, 遅発性神経細胞死などの虚血性脳血管障害の発現及び進展(増悪)を抑制することにより脳保護作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

脳梗塞急性期に対する作用

1) 脳神経保護作用⁷⁾

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

2) 梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用⁸⁾

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

脳虚血モデルに対する脳保護作用

1) 脳浮腫及び脳梗塞抑制作用, 神経症候軽減作用^{10~16)}

虚血性脳血管障害モデル(ラット)において, 虚血後もしくは虚血再開通後の静脈内投与(3mg/kg)は, 脳浮腫及び脳梗塞の進展を抑制し, 随伴する神経症候を軽減した。

2) 遅発性神経細胞死抑制作用¹⁷⁾

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

フリーラジカル消去作用

1) フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用(*in vitro*)^{15, 18, 19)}

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

2) 脳虚血モデルに対するフリーラジカル消去作用^{10, 17)}

ラット脳虚血モデルに対し脳保護作用を示した用量(3mg/kg)の静脈内投与は,虚血周辺部位及び虚血再開通部位におけるハイドロキシラジカルの増加を抑制した。

3) フリーラジカルによる血管内皮細胞障害に対する抑制作用(*in vitro*)²⁰⁾

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

(3) 作用発現時間・持続時間:

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

◆ラジカット注 30mg の薬物動態

本項には承認された用法・用量以外の記載がある。

ラジカット注 30mg の承認された用法・用量の抜粋：

通常、成人に 1 回 1 管(エダラボンとして 30mg)を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

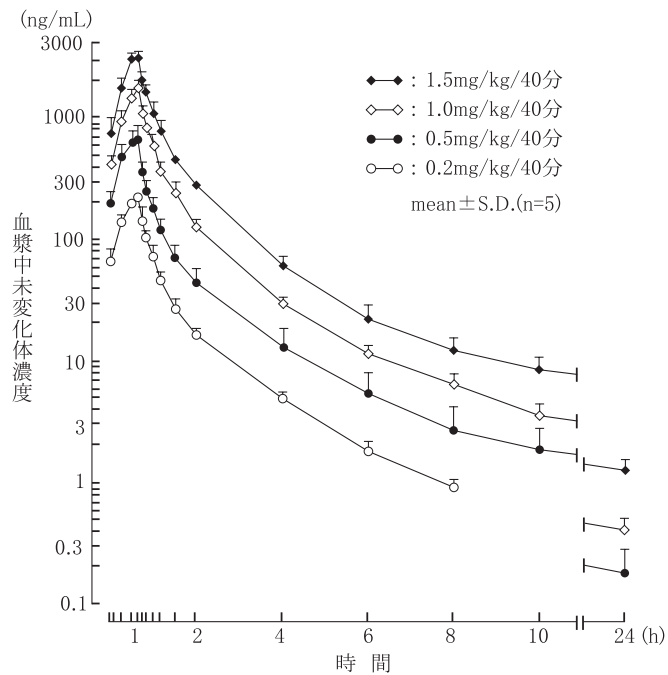
(2) 最高血中濃度到達時間：

本剤の 40 分間点滴静注時のデータによれば、エダラボン血漿中未変化体濃度は点滴開始後速やかに上昇し、おおむね点滴終了時に最高血中濃度を示していることから、最高血中濃度到達時間≒点滴終了時間と判断される(VII-1- (3)「通常用量での血中濃度」の項参照のこと)。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

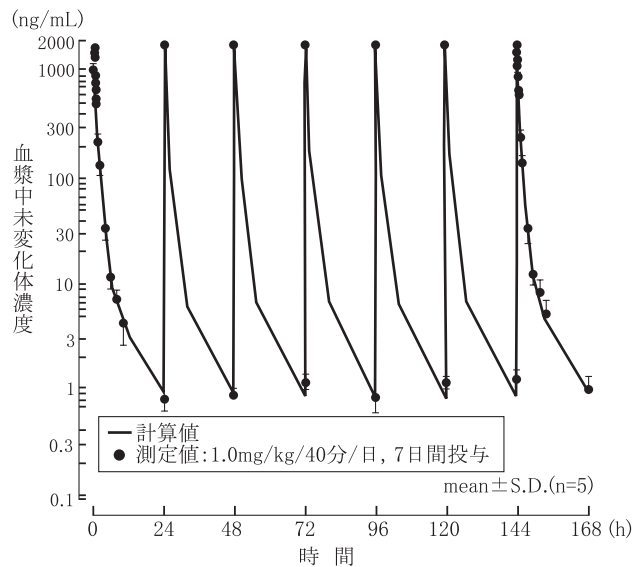
1) 単回投与⁴⁾

健康成人 5 例に本剤(0.2, 0.5, 1, 1.5mg/kg)を 40 分間かけて点滴静注したところ、エダラボン血漿中未変化体濃度は点滴終了時にほぼピークに達した。投与終了後の消失半減期は 0.15 ~ 0.17 時間[α 相]、0.81 ~ 1.45 時間[β 相]及び 4.50 ~ 5.16 時間[γ 相](1.0mg/kg, 1.5mg/kg 投与時)であり、2 相性あるいは 3 相性の消失パターンを示した。



2) 反復投与⁴⁾

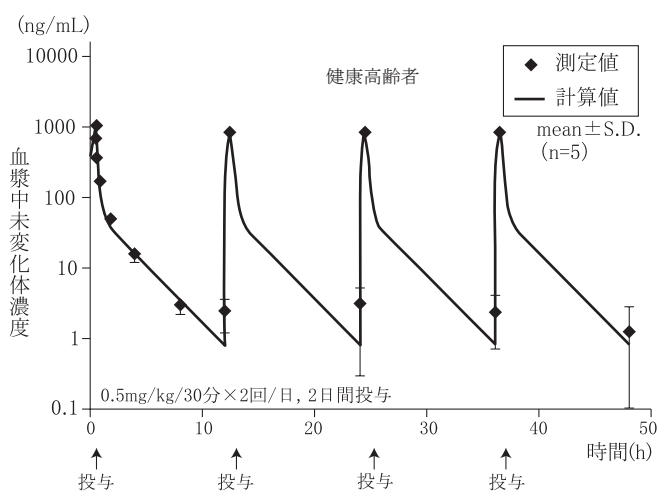
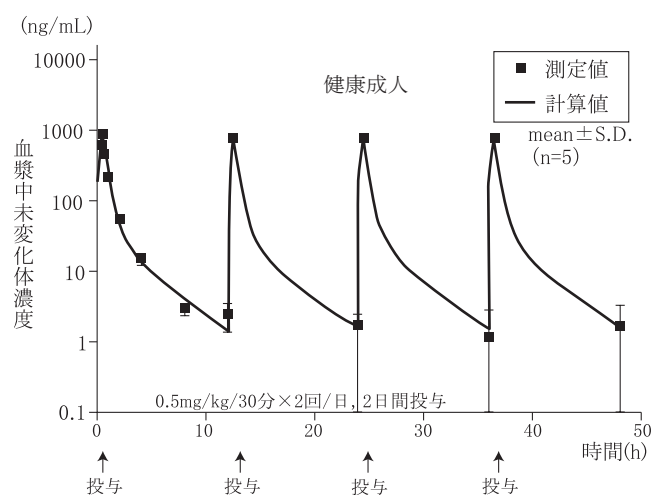
健康成人 5 例に本剤 1.0mg/kg を 40 分間かけて 1 日 1 回 7 日間点滴静注したところ、投与期間中、持続投与開始時のエダラボン血漿中未変化体濃度は 0.7 ~ 1.2ng/mL で、持続投与終了時では 1,616 ~ 1,819ng/mL でほぼ一定の推移を示した。最終回投与終了後の消失半減期は 0.14 時間[α 相]、0.78 時間[β 相]及び 5.71 時間[γ 相]であり 3 相性の消失パターンを示し、初回投与時の推移と同様であった。



3) 高齢者における血漿中濃度⁶⁾

健康成人及び健康高齢者に本剤を 1 日 2 回 2 日間反復静脈内持続投与 (0.5mg/kg/30 分 \times 2 回/日) したところ、健康成人の血漿中濃度は反復投与時の血漿中濃度とほぼ同様な推移を示し、1 日 2 回の反復投

与により大きく変化しなかった。健康高齢者の初回投与後及び反復投与時の血漿中未変化体濃度推移は健康成人の濃度推移とほぼ同様であった。また、初回投与後の血漿中未変化体濃度推移の pharmacokinetic parameters は以下のとおりである。



Parameter	健康成人男子	健康高齢者
Cmax (ng/mL)	888 ± 171	1,041 ± 106
t _{1/2α} (h)	0.27 ± 0.11	0.17 ± 0.03
t _{1/2β} (h)	2.27 ± 0.80	1.84 ± 0.17
AUC _{0→∞} (ng · h/mL)	742 ± 95	725 ± 74
CL (mL/kg/h)	683 ± 98	695 ± 64
Vdss (L/kg)	0.93 ± 0.20	0.86 ± 0.10

(mean ± S.D. n=5)

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当しない(本剤は静注用製剤である)

(3) バイオアベイラビリティ：

該当しない(本剤は静注用製剤である)

(4) 消失速度定数：

健康成人に本剤(0.5mg/kg/30分)を1日2回2日間点滴静注したときの血中濃度推移の平均値より算出した⁶⁾。

$$\alpha=3.70\text{h}^{-1}$$

$$\beta=0.44\text{h}^{-1}$$

(5) クリアランス：

健康成人に本剤(0.5mg/kg/30分)を1日2回2日間点滴静注したときの血中濃度推移の平均値より算出した⁶⁾。

$$\text{クリアランス}=683\text{mL/kg/h}$$

(6) 分布容積：

健康成人に本剤(0.5mg/kg/30分)を1日2回2日間点滴静注したときの血中濃度推移の平均値より算出した⁶⁾。

$$V_d=930\text{mL/kg}$$

(7) 血漿蛋白結合率：

エダラボン(1 μ M)のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率²¹⁾

ヒト血清蛋白：91.9%

ヒト血清アルブミン：94.1%

3. 吸収

該当しない(本剤は静注用製剤である)

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ(イヌ) ²²⁾

イヌにエダラボンを 1mg/kg/h の速度で 3 時間点滴静注したとき、血漿及び脳脊髄液中のエダラボン濃度は投与開始とともに上昇し、血漿中濃度に対する脳脊髄液濃度の比は、投与 15 分後から 3 時間後まで 50 ～ 65% の割合で移行した。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ(ラット) ²³⁾

妊娠 14 日目及び 19 日目のラットに ¹⁴C-エダラボンを単回静脈内投与(2mg/kg)した。

妊娠 14 日目のラットの投与後 5 分における胎児中放射能濃度は、母獣血漿中濃度の 1/23 と低値であった。妊娠 19 日目のラットの投与後 5 分における胎児中放射能濃度は、母獣血漿中濃度の 1/9.9 であった。胎児の中では消化管＞腎臓＞肝臓＞脳の順で高い放射能が認められた。

投与後 24 時間における胎児全身及び胎児消化管中の放射能濃度は母獣血漿中濃度のそれぞれ 2 倍及び 11 倍高値であった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ(ラット) ²³⁾

哺乳ラットに ¹⁴C-エダラボンを単回静脈内投与(2mg/kg)したとき、乳汁中放射能濃度は投与 15 分後に最高値(0.71 μ g/mL)を示した後、消失半減期($t_{1/2}$) 11.3 時間で血漿中濃度よりもやや緩徐に消失し、エダラボンの乳汁中への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

＜参考＞

VII-4- (1)「血液－脳関門通過性」の項参照のこと。

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

＜参考 1＞動物でのデータ(ラット) ²⁴⁾

ラットに ¹⁴C-エダラボンを単回又は反復静脈内投与(2mg/kg)したとき、エダラボンは速やかに全身に分布したが、組織内濃度は腎臓、血管で血漿中濃度よりも高値を示した。脳、精巣、精囊、子宮及び卵巣への移行はわず

かであった。組織内放射能濃度は血管を除き、血漿中濃度と同様に速やかに低下した。

<参考 2>動物でのデータ(ラット,イヌ) ²¹⁾

血球移行

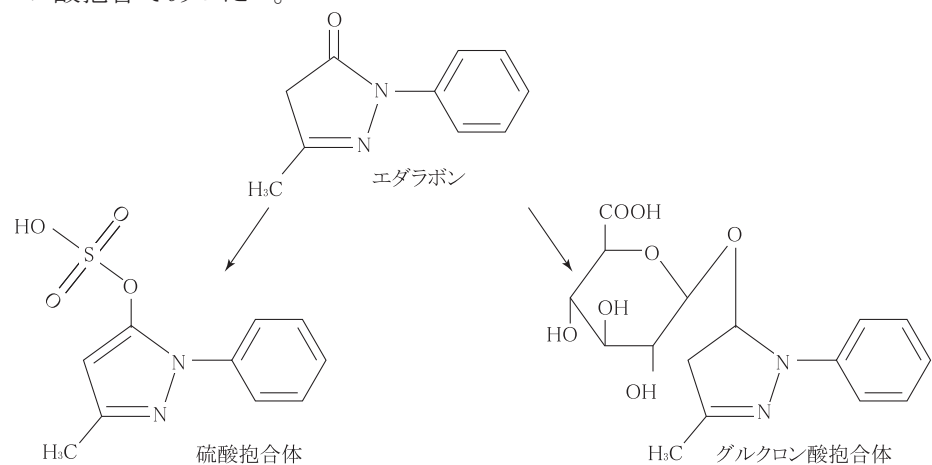
雌雄ラット及び雄性イヌに ¹⁴C-エダラボンを単回静脈内投与(2mg/kg)したとき,いずれの動物においても投与後 5 分における血球移行率は 6.5 ~ 14%と低値であったが,経時的に徐々に上昇し,投与後 24 時間には 45 ~ 57%に達した。また血球移行率は反復投与により上昇を示し,雄性ラットに 21 日間反復静脈内投与(2mg/kg/day)後 24 時間及び 96 時間の血球移行率は 87%及び 95%であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

ヒトにおけるエダラボンの主要代謝部位は肝臓と推定される。

健康成人に本剤を 1.0mg/kg を 40 分間点滴静注したとき,投与後 24 時間までに尿中には 0.68%が未変化体, 6.58%が硫酸抱合体, 83.17%がグルクロン酸抱合体として排泄された。投与後 24 時間までの尿中への未変化体,代謝物の総排泄率は 90.43%であった。主たる代謝経路はグルクロン酸抱合であった ⁴⁾。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

エダラボンの代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体にはエダラボンの主薬効であるフリーラジカル消去作用,脂質過酸化抑制作用,脳虚血保護作用は認められなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

活性代謝物は見出されていない。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

尿及び糞中(主に尿)

(2) 排泄率 :

健康成人に本剤 1.0mg/kg を 40 分間点滴静注したとき, 投与後 24 時間までに尿中には 0.68% が未変化体, 6.58% が硫酸抱合体, 83.17% がグルクロン酸抱合体として排泄された。投与後 24 時間までの尿中への未変化体, 代謝物の総排泄率は 90.43% であった⁴⁾。

また, 健康成人と健康高齢者に本剤を 1 日 2 回 2 日間反復静脈内持続投与(0.5mg/kg/30 分×2 回/日)したとき, 健康成人及び健康高齢者のいずれにおいても尿中排泄は未変化体が 0.7 ~ 0.9%, 硫酸抱合体が 3.7 ~ 5.7%, グルクロン酸抱合体が 66.4 ~ 75.8% で⁶⁾, 既に実施した健康成人での試験結果(上記参照)とほぼ一致した。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

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

<解説>

- (1) 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(本剤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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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

<解説>

本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、高度な意識障害(JCS100 以上※)を有する患者が多く認められていること及び高齢者(70 歳以上)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。

※JCS100 以上：刺激しても覚醒しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

<解説>

- (1) 脳梗塞急性期患者の治療に際しては、全身管理や合併症への対応が必要であり、また本剤投与との関連性が否定できない急性腎障害等の発現に対する適切な処置が致命的な転帰を回避するために必要である。このように多様な状況に対応できるよう、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投与すること。
- (2) 使用に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者(家族など)に対して、起こり得る急性腎障害等の副作用や頻回な検査の必要性について十分な説明を行うこと。
- (3) 本剤投与に伴ない腎機能障害、肝機能障害、血液障害等の複数の臓器障害を同時に発現した重篤な症例が報告されているので、以下の点に十分注意すること。
 - 1) 急性腎障害は本剤投与4日目をピークに7日以内に、また検査値の急激な悪化及び複数の臓器障害は投与初期に多くみられたことから、投与前又は投与開始後速やかに腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を実施し、本剤投与中も腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を頻回に実施すること。また、投与終了/中止時に検査値の悪化傾向を認めた患者では、その後に急激な悪化を示す症例もあることから、投与終了後も継続して十分な観察を行うこと。
 - 2) 投与前にBUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた場合は、全身管理を徹底すること。
 - 3) 本剤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症例において急性腎障害が多く報告されていることから、本剤投与継続の可否を慎重に検討すること及び投与継続の場合には特に頻回に検査を実施すること、また、投与終了後も頻回の検査を実施して十分な観察を行うこと。
 - 4) 本剤投与との関連性が疑われる急性腎障害が発現した場合は、的確に対応することが致命的な経過をたどることを回避するために必要と考えられることから、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。
 - 5) 感染症を合併した患者、高度な意識障害(JCS100以上)のある患者では、致命的な経過をたどる例が多く報告されていることから、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

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

<解説>

本剤と抗生物質(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。

8. 副作用

アンプル製剤のデータを以下に示す。

(1) 副作用の概要：

承認時までの調査(承認時)

総症例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。

(2) 重大な副作用と初期症状：

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

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

<解説>

- 1) これまでに本剤投与との関連性が否定できない重篤な「急性腎不全」(「腎機能障害」等を含む)、「ネフローゼ症候群」を来したとする症例が報告されている。
- 2) これまでに本剤投与との関連性が否定できない重篤な「劇症肝炎」、「肝機能障害」、「黄疸」が報告されている。

- 3) これまでに本剤投与との関連性が否定できない重篤な「血小板減少」,
「顆粒球減少」が報告されている。
- 4) これまでに本剤投与との関連性が否定できない重篤な「播種性血管内
凝固症候群(DIC)」が報告されている。
- 5) これまでに本剤投与との関連性が否定できない重篤な「急性肺障害」
が報告されている。
- 6) これまでに本剤投与との関連性が否定できない重篤な「横紋筋融解
症」が報告されている。
- 7) これまでに本剤投与との関連性が否定できない重篤な「ショック」,
「アナフィラキシー様症状」が報告されている。

(3) その他の副作用：

頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}		発疹, 発赤, 腫脹, 膨 疹, 痒痒感		紅斑(多形滲出 性紅斑等)
血液		赤血球減少, 白血球 増多, 白血球減少, ヘマトクリット値 減少, ヘモグロビン 減少, 血小板増加, 血小板減少		
注射部位		注射部発疹, 注射部 発赤腫脹		
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, LDH 上昇, Al-P 上昇, γ-GTP 上昇	総ビリルビン値上 昇, ウロビリノーゲ ン陽性, ビルルビン 尿		
腎臓		BUN 上昇, 血清尿 酸上昇, 血清尿酸低 下, 蛋白尿, 血尿, ク レアチニン上昇 ^{注1)}		
消化器		嘔気	嘔吐 ^{注1)}	
その他		発熱, 熱感, 血圧上 昇, 血清コレステロ ール上昇, 血清コレ ステロール低下, ト リグリセライド上 昇, 血清総蛋白減少, CK(CPK)上昇, CK(CPK)低下, 血 清カリウム低下, 血 清カルシウム低下, 血清カリウム上昇 ^{注1)}	頭痛 ^{注1)}	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。

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

注2) このような場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

- ・過敏症：承認時までの臨床試験において皮膚症状として、発疹 4 件 (0.70%)、発赤、腫脹、膨疹及び痒痒感各 1 件 (0.18%) が認められた。また、市販後に本剤投与との関連性が否定できない紅斑 (多形滲出性紅斑等を含む) が報告されている。
- ・血液：承認時までの臨床試験において赤血球減少、白血球増多及び減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少並びに血小板増加及び減少が認められた。
- ・注射部位：承認時までの臨床試験において注射部発疹及び注射部発赤腫脹各 1 件 (0.18%) が認められた。
- ・肝臓：承認時までの臨床試験において副作用として肝機能障害が 16 件 (2.81%) 報告され、89 例に AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常が認められた。
- ・腎臓：承認時までの臨床試験において BUN 上昇、血清尿酸上昇及び低下、尿蛋白陽性、尿潜血陽性並びに市販後に本剤投与との関連性が否定できないクレアチニン上昇が認められた。
- ・消化器：承認時までの臨床試験において嘔気を 1 件 (0.18%) 認めた。また、市販後に本剤投与との関連性が否定できない嘔吐が報告されている。
- ・その他：承認時までの臨床試験において発熱 2 件 (0.35%) 及び熱感 1 件 (0.18%) を認めた。また、臨床検査値異常変動として血圧上昇、血清コレステロール上昇及び低下、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK(CPK)上昇及び低下、血清カリウム低下並びに血清カルシウム低下を認めた。市販後に、本剤投与との関連性が否定できない頭痛、血清カリウム上昇が認められた。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

1) 副作用一覧(アンプル製剤のデータ)

	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験
調査症例数	569	3,882	118	194
副作用等の発現症例数	26	431	5	20
副作用等の発現件数	30	709	6	30
副作用等の発現症例率 (%)	4.57	11.10	4.24	10.31
副作用等の種類	発現件数 (%)			
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 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)
硬膜外膿瘍		1 (0.03)		

副作用等の種類	発現件数(%)			
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験
血液およびリンパ系障害				
貧血		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)		
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)		
血管障害				
静脈炎		1 (0.03)		
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)
胃腸障害				
便秘		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)

副作用等の種類	発現件数(%)			
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験
口内炎 嘔吐		2 (0.05)		1 (0.52)
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	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		21 (0.54)	1 (0.85)	2 (1.03)
皮膚および皮下組織障害				
薬疹		1 (0.03)		1 (0.52)
湿疹				1 (0.52)
紅斑	1 (0.18)			
癢痒症	1 (0.18)	1 (0.03)		
発疹	4 (0.70)	4 (0.10)	1 (0.85)	1 (0.52)
癢痒性皮疹				1 (0.52)
蕁麻疹	1 (0.18)	2 (0.05)		
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)		
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				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)
全身障害および投与局所様態				
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)		
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)		

副作用等の種類	発現件数(%)			
	承認時	使用成績調査	特定使用成績調査 小児の脳梗塞	製造販売後 臨床試験
血中乳酸脱水素酵素増加		34 (0.88)		1 (0.52)
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				
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		33 (0.85)		
尿中ブドウ糖陽性		2 (0.05)		
ヘマトクリット減少		5 (0.13)		
尿中血陽性		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		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		4 (0.10)		
白血球数増加		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		13 (0.33)		
尿中ウロビリルビン陽性		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)				
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)		1 (0.52)

2) 臨床検査値異常変動(アンプル製剤のデータ)

	承認時	製造販売後 臨床試験
調査症例数	569	194
副作用等の発現症例数	122	52*
副作用等の発現件数	278	114
副作用等の発現症例率(%)	21.44	26.80

臨床検査値の種類	発現件数(%)	
	承認時	製造販売後 臨床試験
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	46 / 559 (8.23)	12 (6.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43 / 558 (7.71)	17 (8.76)
血中ビリルビン増加	4 / 534 (0.75)	2 (1.03)
血中カルシウム減少	2 / 428 (0.47)	1 (0.52)
血中コレステロール減少	1 / 510 (0.20)	1 (0.52)
血中コレステロール増加	2 / 510 (0.39)	2 (1.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 / 417 (1.92)	5 (2.58)
血中クレアチニン増加		9 (4.64)
血中乳酸脱水素酵素増加	40 / 549 (7.29)	8 (4.12)
血中カリウム減少	1 / 555 (0.18)	
血中カリウム増加		1 (0.52)
血圧低下		1 (0.52)
血圧変動	1 / 566 (0.18)	
血圧上昇	1 / 566 (0.18)	1 (0.52)
血中ナトリウム減少		1 (0.52)
血中トリグリセリド増加	10 / 446 (2.24)	3 (1.55)
血中尿素増加	4 / 556 (0.72)	5 (2.58)
血中尿酸減少	1 / 480 (0.21)	
血中尿酸増加	9 / 480 (1.88)	10 (5.15)
体温上昇	3 / 558 (0.54)	1 (0.52)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 / 519 (6.74)	5 (2.58)
ヘマトクリット減少	6 / 561 (1.07)	1 (0.52)
尿中血陽性	1 / 459 (0.22)	5 (2.58)
ヘモグロビン減少	5 / 562 (0.89)	1 (0.52)
血小板数減少	3 / 561 (0.53)	1 (0.52)
総蛋白減少	1 / 546 (0.18)	3 (1.55)
総蛋白増加		1 (0.52)
尿蛋白		1 (0.52)
赤血球数減少	5 / 562 (0.89)	1 (0.52)
白血球数減少	2 / 562 (0.36)	2 (1.03)
白血球数増加	8 / 562 (1.42)	2 (1.03)
尿中ビリルビン増加	1 / 424 (0.24)	
血小板数増加	1 / 561 (0.18)	
尿中蛋白陽性	2 / 470 (0.43)	1 (0.52)
尿中ウロビリリン陽性	2 / 467 (0.43)	1 (0.52)
血中アルカリホスファターゼ増加	29 / 526 (5.51)	7 (3.61)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 / 417 (0.24)	2 (1.03)

* うち、10例は自他覚副作用と重複

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

1) 承認時(アンプル製剤のデータ)

性別副作用発現率

	全症例	男	女
副作用発現率(%)	4.57 (26/569 例)	4.07 (15/369 例)	5.50 (11/200 例)

年齢別副作用発現率

	65 歳未満	65 歳以上
副作用発現率(%)	5.48 (12/219 例)	4.00 (14/350 例)

2) 使用成績調査(アンプル製剤のデータ)

背景要因		症例数	発現 症例数	発現 症例率(%)
性	男	2,356	284	12.05
	女	1,525	147	9.64
	不明・未記載	1	0	—
年齢	15 歳未満	1	0	0.00
	15 歳以上 64 歳以下	974	114	11.70
	65 歳以上 79 歳以下	1,957	219	11.19
	80 歳以上	949	98	10.33
	不明・未記載	1	0	—
病型	脳血栓症(ラクナ梗塞含む)	2,570	232	9.03
	脳塞栓症	978	157	16.05
	鑑別困難	238	33	13.87
	その他	70	7	10.00
	不明・未記載	26	2	—
投与開始時 JCS	0	1,963	178	9.07
	1 ~ 3	1,248	154	12.34
	10 ~ 30	470	67	14.26
	100 ~ 300	191	32	16.75
	不明・未記載	10	0	—

3) 特定使用成績調査(小児に対する調査)(アンプル製剤のデータ)

背景要因		症例数	発現 症例数	発現症 例率(%)
性別	男	68	2	2.94
	女	49	3	6.12
	不明・未記載	1	0	—
年齢	1 歳未満	17	0	0.00
	1 歳以上 5 歳以下	50	2	4.00
	6 歳以上 15 歳以下	51	3	5.88
脳梗塞の原因	もやもや病	35	1	2.86
	外傷性	10	0	0.00
	その他	42	4	9.52
	原因不明	31	0	0.00

背景要因		症例数	発現症例数	発現症例率(%)	
病型	血栓・塞栓性	45	3	6.67	
	血栓・塞栓性 (詳細)	血栓	19	1	5.26
		塞栓性	13	2	15.38
		判定不能	13	0	0.00
	鑑別困難	37	0	0.00	
不明・未記載	36	2	—		
投与開始時 JCS	0	40	2	5.00	
	1～3	32	1	3.13	
	10～30	16	1	6.25	
	100～300	19	1	5.26	
	不明・未記載	11	0	—	
投与開始時 GCS	15	30	3	10.00	
	14～7	26	0	0.00	
	6～3	12	0	0.00	
	不明・未記載	50	2	—	
投与開始時 神経症候 上肢, 下肢の運動 のスコアの大きい 方を選択	0	8	1	12.50	
	1	15	0	0.00	
	2	19	1	5.26	
	3	25	1	4.00	
	4	34	2	5.88	
	不明・未記載	17	0	—	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌(次の患者には投与しないこと)＜抜粋＞

(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用＜抜粋＞

7) ショック, アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)：ショック, アナフィラキシー様症状(蕁麻疹, 血圧低下, 呼吸困難等)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

その他の副作用＜抜粋＞

種類	頻度			
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹, 発赤, 腫脹, 膨疹, 痒感		紅斑(多形滲出性紅斑等)

注) このような場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 副作用があらわれた場合は投与を中止し, 適切な処置を行うこと。特に高齢者においては, 致命的な経過

をたどる例が多く報告されているので注意すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

<解説>

一般に高齢者では加齢に伴う生理機能の低下が認められている。本剤の投与中又は投与後に発現した重篤な腎機能障害について検討したところ、特に80歳以上の患者において重篤な腎機能障害が発現し、致命的な経過をたどった症例が多く報告されたことから設定し、その後の集積症例を分析した結果、70歳代を含む高齢者全般への注意喚起に改訂した。

なお、アンプル製剤承認時までの高齢者(65歳以上)の副作用発現症例率は4.00%(14/350例)であり、非高齢者(65歳未満)の発現症例率5.48%(12/219例)と差はみられなかった。しかしながら、統計学的に有意ではないものの高齢者では分布容積の低下、クレアチニンクリアランスの低下が認められたことに基づき、本項の注意喚起の内容を設定した。

市販後の使用成績調査(アンプル製剤)における高齢者(65歳以上)の占める割合は74.9%(2,906/3,882例)であった。副作用発現症例率は高齢者で10.91%(317/2,906例)、非高齢者(65歳未満)で11.69%(114/975例)であり、高齢者と非高齢者において副作用発現症例率、副作用の種類に差は認められなかった。

年齢別副作用発現症例率の詳細は「8.副作用(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項参照。

10. 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。]

<解説>

- (1) アンプル製剤承認時までの臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、使用経験はなかったこと、動物実験のデータでは高用量投与群で出生児や胎児に影響が認められたこと、また、本剤が緊急用医薬品であること等を考慮し、設定した。
- (2) ¹⁴C-エダラボンを用いたラットの乳汁中移行性実験において、乳汁中への移行が認められた。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

<解説>

小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査において、本剤の使用実態をレトロスペクティブに調査し、その結果を踏まえ「使用経験が少ない」と設定した。

<参考>小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査(アンプル製剤)
副作用発現症例率は4.24% (5/118例)であった。発現した副作用の種類に、承認時までの調査及び使用成績調査と異なった傾向は認められず、また、小児に特異的な副作用は認められなかった。

用法・用量については、小児に対し設定されていないことから成人用量を参考に投与量を決定された症例が80.5%を占め、体重当りの1日投与量は平均 $1.2 \pm 0.4 \text{mg/kg/day}$ (平均値±標準偏差)、中央値 1.2mg/kg/day であった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

◆ラジカット注 30mg

(1) アンプルカット時：

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

(2) 調製時：

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

<解説>

(1) アンプル入り注射剤であることから、アンプルカット時の異物混入を避けるための注意である。

(2) 本剤との併用が予想される輸液又は注射剤との配合変化試験を、幸保の方法⁶⁾に従い実施し、その結果に基づき、設定した。

なお、「調製時の注意」は、本剤の用法が「用時希釈、1回30分の点滴静注」である点を考慮している。

- 1) 糖を含む輸液との配合変化試験の結果、ヘスパンダー及びアクチット注では配合3時間後に本剤の含量が95%を下回った。また、高張糖液(大塚糖液50%、ハイカリック液-1号、2号)では本剤の含量が低下傾向を示した。

- 2) アミノ酸輸液単独との配合では、本剤含量は大きな低下を認めなかったが、アミノ酸輸液と高カロリー輸液(ハイカリック液-1号、2号)との混合系では、本剤の含量は配合3時間後で約90%に低下した。
- 3) ホリゾン(ジアゼパム)注射液 10mg 及びアレビアチン(フェニトインナトリウム)注射液との配合直後に白濁した。
- 4) ソルダクトン(カンレノ酸カリウム) 200mg との配合直後に白濁した。

◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

投与時：

- 1) 高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。[混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。]
- 2) 抗痙攣薬の注射液(ジアゼパム、フェニトインナトリウム等)と混合しないこと。[白濁することがある。]
- 3) カンレノ酸カリウムと混合しないこと。[白濁することがある。]

<解説>

上記「ラジカット注 30mg」の解説参照。

15. その他の注意

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

<解説>

- (1) 本剤投与中あるいは投与後に、脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある。
- (2) 海外における新たな用法・用量開発のため、ラット及びイヌを用いた「24時間持続静注による28日間投与毒性試験(投与量：30, 60, 120及び200mg/kg/日)を実施した結果、イヌにおいて、60mg/kg/日以上用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄(背索)の神経線維変性が認められた。
なお、この四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄(背索)の神経線維変性は、現在の承認効能である「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」の承認申請の際に実施したラット及びイヌの急速静注及び2時間点滴静注による毒性試験*では認められていない。

*ラット：1日1回急速静注による30日間投与毒性試験

[投与量：10, 30, 100, 300mg/kg/日, 無毒性量：10mg/kg/日]

1日1回急速静注による26週間投与毒性試験

[投与量：10, 30, 100mg/kg/日, 無毒性量：10mg/kg/日]
イヌ：1日1回急速静注による30日間投与毒性試験
[投与量：10, 30, 100, 300mg/kg/日, 無毒性量：30mg/kg/日]
1日1回急速静注による26週間投与毒性試験
[投与量：10, 30, 100mg/kg/日, 無毒性量：30mg/kg/日]
1日2時間点滴静注による28日間投与毒性試験
[投与量：10, 30, 100mg/kg/日, 無毒性量：100mg/kg/日]

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

各種実験動物を用いたエダラボンの一般薬理試験の概要は以下のとおりである。

一般薬理試験におけるエダラボンの用量は、静脈内投与では 100mg/kg (薬効発現量 : 1.5mg/kg, 薬効十分量 : 3.0mg/kg の約 30 ~ 60 倍量) を最高用量とし、*in vitro* 試験では 10^{-4} M (内皮細胞障害抑制最小有効濃度 : 10^{-6} M の約 100 倍濃度) を最高濃度とした。

1) 一般症状及び行動に対する影響(動物種 : マウス, ラット) ²⁵⁾

エダラボンは 10mg/kg においては一般症状及び行動には影響を及ぼさなかったが、30mg/kg 以上の用量で眼瞼下垂、流涙、鼻汁の症状を呈し活動性が低下した。30mg/kg で観察された諸症状は投与 5 ~ 15 分後において認められ投与 30 分後には消失した。100mg/kg での症状変化は 30mg/kg 投与時よりはやや遅れるものの、マウスでは 60 分後に、ラットでは 120 分後に消失した。

2) 中枢神経系に対する影響(動物種 : マウス, ラット, ウサギ, ネコ) ²⁵⁾

エダラボンは 30mg/kg 以上の用量で自発運動を抑制し、痛覚に対する影響として 10 ~ 30mg/kg で酢酸 writhing を抑制し、100mg/kg において体温を下降させたが、これ以外には中枢への影響は認められなかった。

エダラボンによる自発運動の抑制は、回転籠法及び open field 法で投与 30 分以内に認められ、Animex 法では認められなかった。エダラボンは酢酸 writhing を抑制したが、Haffner 法及び tail flick 法による鎮痛作用は認められず、モルヒネの鎮痛効果にも影響を及ぼさなかったことから、エダラボンの鎮痛作用の発現機序はモルヒネとは異なるものであった。エダラボンによる体温下降は、マウスにおいて 100mg/kg の用量で認められたが、投与 60 分後には対照群とは差を認めない一過性かつ可逆的な変化であった。

3) 体性神経系に対する影響(動物種 : マウス, ラット, ウサギ) ²⁵⁾

エダラボンには 100mg/kg の用量においても神経筋接合部には作用がなく、筋弛緩作用も認められなかった。また局所麻酔作用も認められなかった。

- 4) 自律神経系・平滑筋に対する影響(動物種：モルモット, ラット) ²⁵⁾
エダラボンは 10^{-4}M の濃度においてモルモット摘出回腸のアセチルコリン誘発収縮, ヒスタミン誘発収縮, BaCl_2 誘発収縮並びにラット摘出子宮運動に影響を及ぼさなかった。
- 5) 呼吸・循環器系に対する影響(動物種：イヌ, モルモット) ²⁵⁾
エダラボンは $1 \sim 100\text{mg/kg}$ の用量で呼吸及び心電図に影響を及ぼさなかった。エダラボンの 30mg/kg 以上の用量で一過性に平均血圧が下降し, 心拍数, 総頸動脈血流量, 大腿動脈血流量及び心拍出量が増加した。更に 100mg/kg では上記作用に加えて冠動脈血流量が増加した。また左心室内圧最大変化率(max dP/dt)は一過性に減少後増加する二相性の変化を示した。エダラボンはモルモット摘出心房標本において 10^{-4}M の濃度でも作用を示さなかったことから, *in vivo* 標本で観察された循環パラメータの変化は心臓直接的なものではなく, 血圧低下によって心臓興奮性の反射が起こり心拍数, max dP/dt が増加し, その結果, 総頸動脈血流量, 大腿動脈血流量, 心拍出量及び冠動脈血流量が増加したと考えられた。
- 6) 消化器系に対する影響(動物種：マウス, ラット, ウサギ) ²⁵⁾
エダラボンは 30mg/kg 以上の用量で腸管内輸送能を抑制し, 生体位胃腸管運動を減弱ないし抑制したが, この作用は軽微であった。なお, エダラボンは 10^{-4}M においても摘出回腸のアセチルコリン, ヒスタミン及び BaCl_2 で惹起した収縮に対する反応性に影響を及ぼさなかった。
- 7) 水及び電解質代謝に対する影響(動物種：ラット) ²⁵⁾
エダラボンは, 有意ではないものの用量依存的に尿量を増加させた。 Na^+/K^+ 比は 10mg/kg において有意に増大したが用量依存性はなかった。 100mg/kg では尿中電解質排泄が増加した。
- 8) その他の薬理作用(動物種：ラット, ウサギ) ²⁵⁾
エダラボンは血液凝固及び血小板凝集への影響は認められなかった。エダラボンは 100mg/kg において空腹時血糖値を増加させた。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

【LD₅₀ 値】²⁶⁾

(mg/kg)

動物種	性	静脈内	皮下	経口
マウス	♂	588	886	1683
	♀	602	691	1900
ラット	♂	631	1140	1915
	♀	800	1101	2193
イヌ*	♂	>600		
	♀	600		

※イヌは概略致死量

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性

エダラボンの 10, 30, 100 及び 300mg/kg/日を Wistar 系ラット, ビーグル犬に 30 日間静脈内投与した。

① ラットにおいては 30mg/kg 以上の群で瞬きと流涙, 100mg/kg 以上の群で半眼, よろめき歩行, うずくまり等の症状が認められた。これらの症状は, 投与直後に生じる一過性の変化であった。また, 30mg/kg 以上の群で体重増加抑制と摂餌量の減少が, 300mg/kg 群で貧血とそれに対応した造血性の変化が骨髄及び脾臓で認められた。毒性学的無影響量は 10mg/kg であった²⁷⁾。

② ビーグル犬においては 100mg/kg 以上の群で流涎, 瞬き, くしゃみ, 後肢脱力等の症状が投与直後に一過性に認められ, 300mg/kg 群では体重増加抑制と貧血性変化も認められた。毒性学的無影響量は 30mg/kg であった²⁸⁾。

2) 慢性毒性

エダラボンの 10, 30 及び 100mg/kg/日を Wistar 系ラット, ビーグル犬に 26 週間静脈内投与した。

① ラットにおいては 30mg/kg 以上の群で亜急性毒性試験でみられた変化と同様な症状が観察され, また, 尿中ケトン体, ビリルビン及びウロビリノーゲンの陽性例の増加, 肝臓重量の低値, 100mg/kg 群でプロトロンビン時間の延長, Al-P の高値, 血清中総コレステロール, 中性脂肪とリン脂質の低値が認められた。これらの諸変化は休薬により回復もしくは回復傾向を示した。毒性学的無影響量は 10mg/kg であった²⁹⁾。

② ビーグル犬においては 100mg/kg 群で, 30 日間投与試験の 300mg/kg 群と同様な変化が認められ, その他に, 腎臓の対体重比の高値, 腎尿細管上皮での色素顆粒の沈着が認められた。これらの

諸変化は5週間の休薬により回復もしくは回復傾向を示した。毒性的無影響量は30mg/kgであった³⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前・妊娠初期

エダラボン 3, 20, 200mg/kg を Wistar 系ラットに静脈内投与した場合、20mg/kg 以上の群でラットの反復投与試験と同様な症状が、また、20mg/kg 以上の群で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。生殖機能への影響としては、200mg/kg 群で性周期の延長、交尾率の低下が認められたが、胚・胎児の発生には影響はなかった³¹⁾。

2) 器官形成期

エダラボン 3, 30, 300mg/kg を Wistar 系ラットに、また、3, 20, 100mg/kg をニュージーランドホワイト種ウサギに静脈内投与した。

① Wistar 系ラットの場合、30mg/kg 以上の群でラット反復投与試験と同様な症状が、300mg/kg 群で死亡が2母体に観察され、生存例では摂餌量の減少と継続した低体重推移が観察された。次世代においては、生存胎児の低体重と出生児の発育分化の遅延が認められたが、催奇形性と胚・胎児致死性は認められなかった³²⁾。

② ニュージーランドホワイト種ウサギの場合、100mg/kg 群で流涙、呼吸異常等の症状変化、投与部位の浮腫、変色、炎症又は壊死が認められた。胎児への影響としては、100mg/kg 群で胚・胎児死亡の増加が認められたが、催奇形性及び子宮内発達遅延作用は認められなかった³³⁾。

3) 周産期・授乳期

エダラボン 3, 20, 200mg/kg を Wistar 系ラットに静脈内投与した場合、20mg/kg 以上の群でラットの反復投与毒性試験と同様な症状が、200mg/kg 群で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。出生児では、オープンフィールド検査において20mg/kg 以上の群の雄で、区画移動数の高値が認められた³⁴⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性³⁵⁾

エダラボンの抗原性をウサギ、モルモット及びマウスを用いて検討した。間接赤血球凝集反応、能動的全身アナフィラキシー反応、Schultz-Dale 反応、同種及び異種受身皮膚アナフィラキシー反応は全て陰性結果であった。一方、モルモットの皮下に投与した場合、遅延型皮膚アレルギー反応がみられたが、ヒトの臨床適用経路である静脈内投与では同反応は認められなかった。

2) 変異原性³⁶⁾

S. typhimurium 及び *E. coli* を用いて復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター肺由来の線維芽細胞を用いて染色体異常試験、マウス

を用いて小核試験を実施し、エダラボンの変異原性の有無を検討したが、変異原性作用は認められなかった。

3) がん原性

ヒトでの臨床投与期間が14日間であることから、がん原性試験は実施しなかった。本薬は変異原性を有さず、化学構造的に既知のがん原物質との類似構造を持たないことが判明している。また、ラット及びイヌの26週間投与試験で腫瘍性変化あるいはその前駆病変の増加は認められなかった。

4) 依存性^{37, 38)}

エダラボンの依存性を検討するため、ラットで薬剤混合飼料投与による身体依存性試験を、サルで静脈内連続自己投与による精神依存性試験を実施した。

身体依存性試験においては退薬症候は観察されず、身体依存性はないと判断された。精神依存性試験においては、生理食塩液より高いレベルでの本薬の摂取が、4頭中3頭で散発的に、4頭中1頭で連続的に3週間認められた。しかし、後者でも、その後の摂取は継続しなかった。これらのことから、本薬には強化効果があることが示唆されたが、その強さは弱いと考えられた。

5) 溶血性

ラジカット注30mg（エダラボン注射剤）を5%ウサギ赤血球浮遊液と1:1及び9:1の容量比で混合し、溶血性を検討した。いずれの容量比においても溶血性は認められなかった³⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：処方せん医薬品^注
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること
(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

- ◆ラジカット注 30mg
使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)
- ◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg
有効期間：2年(承認内容及び安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

ラジカット点滴静注バッグ 30mg

- 1) 製品の安全性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、プラスチックバッグの外包装は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
- 2) 外包装内に挿入している酸素検知剤の色が、ピンク以外になっている場合は使用しないこと。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ラジカット注 30mg : 20mL×10 管
ラジカット点滴静注バッグ 30mg : 100mL×10 袋

7. 容器の材質

ラジカット注 30mg : 無色ガラス製アンプル+紙箱
ラジカット点滴静注バッグ 30mg : ポリプロピレン製水性注射剤容器, ゴム栓+
脱酸素剤, 酸素検知剤+ポリビニルアルコール系包材+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :

なし

同効薬 :

アルガトロバン水和物, オザグレルナトリウム

9. 国際誕生年月日

2001年4月4日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ラジカット注 30mg

承認年月日 : 2001年4月4日

承認番号 : 21300AMZ00377000

ラジカット点滴静注バッグ 30mg

承認年月日 : 2010年1月15日

承認番号 : 22200AMX00224000

11. 薬価基準収載年月日

ラジカット注 30mg : 2001年6月1日

ラジカット点滴静注バッグ 30mg : 2010年4月23日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 : 2011年3月25日

内容 : 薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

2001年4月4日～2009年4月3日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ラジカット注 30mg	113931003	1190401A1023	640451014
ラジカット点滴静注バッグ 30mg	119749501	1190401G1026	621974901

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 大友英一 他 : Ther.Res. 19 (4) : 1311-1332
- 2) MCI-186 脳梗塞急性期研究会 : 医学のあゆみ 1998 ; 185 (11) : 841-863
- 3) Otomo, E. et al. : Cerebrovasc. Dis. 2003 ; 15 : 222-229
- 4) 柴田久雄 他 : 臨床薬理 1998 ; 29 (6) : 863-876
- 5) 大友英一 : 脳の科学 2001 ; 23 (9) : 783-788
- 6) 横田慎一 他 : 臨床薬理 1997 ; 28 (3) : 693-702
- 7) Houkin, K. et al. : J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 1998 ; 7 (5) : 315-322
- 8) 三森研自 他 : Ther. Res. 1998 ; 19 (4) : 1333-1345
- 9) Shinohara, Yukito. et al. : Cerebrovasc. Dis. 2009 ; 27 : 485-492
- 10) Mizuno, A. et al. : Gen. Pharmacol. 1998 ; 30 (4) : 575-578
- 11) Abe, K. et al. : Stroke 1988 ; 19 (4) : 480-485
- 12) Nishi, H. et al. : Stroke 1989 ; 20 (9) : 1236-1240
- 13) Watanabe, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994 ; 271 (3) : 1624-1629
- 14) Kawai, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997 ; 281 (2) : 921-927
- 15) 渡辺俊明 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1691-1698
- 16) 高松康雄 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1785-1791
- 17) Yamamoto, T. et al. : Brain Res. 1997 ; 762 : 240-242
- 18) 渡邊和俊 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1699-1707
- 19) Yamamoto, Y. et al. : Redox Rep. 1996 ; 2 (5) : 333-338
- 20) Watanabe, T. et al. : Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1988 ; 33 (1) : 81-87
- 21) 山本美奈子 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1755-1763
- 22) 高松康雄 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1793-1797
- 23) 小松貞子 他 : 薬物動態 1996 ; 11 (5) : 492-498
- 24) 小松貞子 他 : 薬物動態 1996 ; 11 (5) : 463-480
- 25) 安東賢太郎 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1723-1753
- 26) 馬場伸之 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1517-1530
- 27) 岩瀬隆之 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1531-1548
- 28) 岩瀬隆之 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1549-1565
- 29) 岡崎修三 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1567-1588
- 30) Dan W. Dalgard et al. : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1589-1614
- 31) 岩瀬隆之 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1615-1623
- 32) 石田 茂 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1625-1639
- 33) 岩瀬隆之 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1641-1647
- 34) 石田 茂 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1649-1661
- 35) 川口浩之 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1673-1682

- 36) 岩瀬裕美子 他：薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1683-1697
- 37) 栗野秀人 他：薬理と治療 1997 ; 25 (Suppl.7) : s1663-1672
- 38) 若狭芳男 他：実中研・前臨床研究報 1995 ; 20 (2) : 89-98
- 39) 田辺三菱製薬(株) : MCI-186 製剤の溶血性試験(社内資料)

2. その他の参考文献

- a) 幸保文治：注射薬便覧, 南山堂 1976 ; 1-32
- b) 幸保文治：医薬ジャーナル 1990 ; 26 (5) : 997-1012

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売していない)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

〔配合変化試験〕

本資料は、ラジカット注 30mg 又はラジカット点滴静注バッグ 30mg と他剤を配合した時のラジカット注 30mg 又はラジカット点滴静注バッグ 30mg の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

ラジカット注 30mg 又はラジカット点滴静注バッグ 30mg の用法は「30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う」であり、30 分を超えて投与した場合の有効性について確認していない。配合試験を行った薬剤の中にはラジカット注 30mg 又はラジカット点滴静注バッグ 30mg と用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用に際しては各薬剤の添付文書を確認すること。

◆ラジカット注 30mg

注) 適用上の注意(抜粋)

調製時：

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

〈試験方法〉幸保の方法¹⁾に従った。

輸液との配合変化：輸液の 1 ボトル又は 1 バッグ容量とラジカット注 30mg の 1 アンプルを配合し、測定した。

市販注射剤との配合変化：市販注射剤 1 アンプル又は 1 バイアルとラジカット注 30mg の 1 アンプルを配合し、測定した。

測定項目と時間：pH 及び外観変化(肉眼的)は配合直後、0.5, 1, 3, 6, 24 時間後に観察した。また、含量は配合直後、0.5, 3, 6, 24 時間後に HPLC 法により測定した。

<結果>

	配合輸液/注射剤 (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
生理食塩水	大塚生食注 (100mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.10	4.10	4.10	4.09	4.10	4.06
		含量 (%)	100.0	99.9	/	100.2	100.3	100.7
	大塚生食注 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.55	4.74	4.75	4.72	4.71	4.66
		含量 (%)	100.0	100.1	/	101.1	100.7	100.3
ブドウ糖製剤	大塚糖液 5% (100mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.05	4.05	4.05	4.07	4.05	4.04
		含量 (%)	100.0	99.8	/	100.6	100.6	101.0
	大塚糖液 5% (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明
		pH	4.30	4.37	4.38	4.36	4.37	4.32
		含量 (%)	100.0	101.0	/	100.8	102.9	98.3
	大塚糖液 50% (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.92	3.92	3.59	3.45	3.58	3.81
		含量 (%)	100.0	100.6	/	98.5	96.4	88.3
血液代用剤	アクチット注 (500mL) [アセテート維持液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	微赤色澄明
		pH	5.36	5.36	5.35	5.37	5.35	5.34
		含量 (%)	100.0	98.6	/	94.9	91.8	84.3
	ヴィーン D 注※1 (500mL) [ブドウ糖加アセテート リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	極微黄色澄明	極微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄赤色澄明
		pH	5.34	5.36	5.33	5.34	5.34	5.31
		含量 (%)	100.0	98.8	/	95.5	91.3	75.6
	ヴィーン F 注※1 (500mL) [アセテートリンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.36	6.36	6.34	6.35	6.36	6.33
		含量 (%)	100.0	100.3	/	100.4	102.1	101.7
	クリニザルツ輸液 (500mL) [電解質・キシリトール 輸液(維持液)]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.63	5.59	5.60	5.63	5.58	5.60
		含量 (%)	100.0	101.2	/	100.9	100.1	100.1
	KN3号輸液※2 (500mL) [維持液(血液代用剤)]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.42	5.42	5.44	5.44	5.45	5.45
		含量 (%)	100.0	98.7	/	95.4	92.3	81.6
	サヴィオゾール輸液※3 [低分子デキストラン 加乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.88	6.88	6.89	6.89	6.90	6.88
		含量 (%)	100.0	98.6	/	95.6	93.8	87.3
ソリタ-T1号輸液※2 (500mL) [開始液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.05	5.07	5.11	5.06	5.05	5.14	
	含量 (%)	100.0	98.7	/	97.9	97.1	91.4	
ソリタ-T2号輸液※3 (500mL) [脱水補給液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.97	4.94	4.95	4.92	4.94	4.93	
	含量 (%)	100.0	99.9	/	99.2	98.5	95.5	

* わずかな析出物を目視にて確認 外観(-)：配合直後と比較して変化が認められなかった
[]：一般名

- ※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの
 ※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの
 ※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの
 ※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

	配合輸液/注射剤 (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
血液代用剤	ソリタ-T3号輸液 (500mL) [維持液 7.5%糖加]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	微赤色澄明
		pH	5.08	5.11	5.08	5.08	5.07	5.06
		含量 (%)	100.0	100.1	/	97.1	95.9	89.1
	ソルデム3A輸液※2 (500mL) [維持液 7.5%糖加]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.63	5.66	5.69	5.44	5.45	5.70
		含量 (%)	100.0	98.9	/	91.8	84.6	61.2
	低分子デキストラン L注(500mL) [低分子デキストラン 加乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	淡褐色澄明
		pH	5.35	5.35	5.35	5.35	5.35	5.33
		含量 (%)	100.0	98.7	/	95.7	94.5	80.6
	トリフリード輸液※2 (500mL) [維持液 10.5%糖加]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.89	4.88	4.87	4.85	4.76	4.90
		含量 (%)	100.0	99.7	/	97.5	95.1	84.0
	フィジオゾール3号 輸液※1 (500mL) [維持液 10%糖加]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微赤色澄明	微赤色澄明
		pH	4.74	4.73	4.75	4.80	4.74	4.67
		含量 (%)	100.0	98.7	/	96.5	94.4	82.6
	ヘスバンダー輸液 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	微赤色澄明
		pH	5.66	5.64	5.65	5.62	5.61	5.57
		含量 (%)	100.0	97.9	/	89.6	87.1	75.2
ポタコールR輸液※1 (250mL) [5% マルトース加乳 酸リンゲル液]	外観	無色澄明	析出物 あり*	その後 変化なし	その後 変化なし	その後 変化なし	その後 変化なし	
	pH	4.89	4.84	4.84	4.86	4.85	4.79	
	含量 (%)	100.0	100.0	/	99.4	98.1	94.7	
ラクテック注※1 (500mL) [乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.84	5.85	5.82	5.86	5.82	5.87	
	含量 (%)	100.0	99.9	/	100.0	100.5	98.8	
ラクテックD輸液※1 (500mL) [5% ブドウ糖加乳酸 リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.87	4.89	4.87	4.86	4.86	4.86	
	含量 (%)	100.0	99.2	/	98.2	97.1	92.1	
ラクテックG輸液 (500mL) [5% ソルビトール加 乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.77	5.77	5.76	5.77	5.76	5.78	
	含量 (%)	100.0	99.9	/	99.6	100.4	99.2	
たん 白 ア ミ ノ 酸 製 剤	アミカリック輸液※3 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.27	5.26	5.26	5.27	5.26	5.22
		含量 (%)	100.0	99.0	/	97.0	94.8	82.9
	アミグランド輸液※3 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.71	6.68	6.66	6.65	6.64	6.58
		含量 (%)	100.0	91.1	/	60.7	39.9	5.3

* わずかな析出物を目視にて確認 外観(-)：配合直後と比較して変化が認められなかった

[]：一般名

※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの

※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの

※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの

※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

配合輸液/注射剤 (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
アミノトリバ 1 号 輸液※1 (850mL)	外観	無色澄明	析出物あり*	その後 変化なし	その後 変化なし		
	pH	5.53	5.53	5.53	5.52		
	含量 (%)	100.0	91.5		78.4		
アミノトリバ 2 号 輸液※1 (900mL)	外観	無色澄明	析出物あり*	その後 変化なし	その後 変化なし		
	pH	5.51	5.51	5.52	5.51		
	含量 (%)	100.0	89.1		73.0		
アミノフリード 輸液※2 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.65	6.55	6.58	6.53	6.51	6.50
	含量 (%)	100.0	92.2		62.6	41.9	4.8
アミパレン輸液 (200mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.85	6.67	6.43	6.37	6.19	6.09
	含量 (%)	100.0	99.0		99.4	100.2	99.8
ネオパレン 1 号 輸液※3 (1000mL)	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.58	5.58	5.58	5.58	5.57	5.53
	含量 (%)	100.0	95.7		72.2	45.9	6.2
ビーフリード輸液※3 (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.65	6.65	6.66	6.65	6.65	6.65
	含量 (%)	100.0	87.9		54.4	32.9	3.1
フルカリック 1 号 輸液※3 (903mL)	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.05	5.05	5.05	5.04	5.04	5.02
	含量 (%)	100.0	99.3		91.8	80.4	35.8
フルカリック 2 号 輸液※3 (1003mL)	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.27	5.27	5.26	5.25	5.24	5.18
	含量 (%)	100.0	97.3		83.0	65.4	14.4
フルカリック 3 号 輸液※3 (1103mL)	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.46	5.44	5.44	5.42	5.40	5.35
	含量 (%)	100.0	93.9		73.3	52.7	8.7
プロテアミン12X 注射液(200mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.05	5.98	5.83	5.82	5.75	5.66
	含量 (%)	100.0	97.0		93.7	95.2	92.5

* わずかな析出物を目視にて確認 外観(-)：配合直後と比較して変化が認められなかった
[]：一般名

※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの

※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの

※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの

※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

配合輸液/注射剤 (容量)		項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
代謝性製剤	オキリコン注 80mg ^{※3} (2mL) [オザグレルナトリウム注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	6.44	6.43	6.40	6.36	6.29	6.38
		含量 (%)	100.0	99.7	/	97.7	95.0	91.9
	オザペンバッグ注 80mg ^{※3} (200mL) [オザグレルナトリウム注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.30	6.29	6.29	6.30	6.30	6.28
		含量 (%)	100.0	99.9	/	99.8	99.6	99.8
	オザグロン注 80 ^{※3} (4mL) [オザグレルナトリウム注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	淡黄色澄明
		pH	6.45	6.45	6.44	6.41	6.34	6.43
		含量 (%)	100.0	99.9	/	98.1	95.6	92.3
	キサンボン注射用 20mg ^{※1} (2mL) [注射用オザグレルナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.71	5.72	5.72	5.72	5.70	5.69
		含量 (%)	100.0	99.3	/	99.1	99.6	100.5
注射用カタクロット 20mg (2mL) [注射用オザグレルナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.62	5.60	5.62	5.59	5.59	5.55	
	含量 (%)	100.0	99.6	/	99.9	98.8	99.6	
糖類剤とその合剤	ハイカリック液-1号 (700mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.48	4.50	4.01	4.41	4.41	4.55
		含量 (%)	100.0	99.7	/	99.6	96.4	87.9
	ハイカリック液-2号 (700mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.47	4.48	3.95	4.38	4.40	4.54
		含量 (%)	100.0	95.2	/	98.2	94.1	84.8
	ハイカリック液-1号 (700mL) + プロテアミン12X 注射液 (200mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.99	5.01	4.92	4.90	4.90	5.10
		含量 (%)	100.0	97.4	/	92.5	89.5	72.4
	ハイカリック液-2号 (700mL) + プロテアミン12X 注射液 (200mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.00	5.01	4.90	4.73	4.85	5.07
		含量 (%)	100.0	96.4	/	92.6	86.3	63.4
ハイカリック液-1号 (700mL) + アミバレン輸液 (300mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.43	5.19	4.91	5.07	4.92	5.38	
	含量 (%)	100.0	96.1	/	90.5	86.1	59.8	
ハイカリック液-2号 (700mL) + アミバレン輸液 (300mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.24	5.10	4.83	4.83	4.81	5.29	
	含量 (%)	100.0	92.8	/	89.9	81.9	46.8	

* わずかな析出物を目視にて確認 外観(-)：配合直後と比較して変化が認められなかった
[]：一般名

- ※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの
 ※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの
 ※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの
 ※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

	配合輸液/注射剤 (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
循環器官用剤	エコナール点滴静注 液 5mg (2mL) [ニゾフェノンフマル 酸塩注]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.77	3.76	3.77	3.77	3.77	3.83
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.5	98.2	96.9
	カタボン Hi 注 600mg ^{**2} (200mL) [ドパミン塩酸塩注射 液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.68	3.80	3.85	3.83	3.78	3.22
		含量 (%)	100.0	100.0	/	99.8	99.1	100.9
	グリセオール注 (500mL) [濃グリセリン・果糖]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.93	3.92	3.93	3.92	3.92	3.90
		含量 (%)	100.0	98.3	/	99.2	97.5	90.1
	グルトパ注2400万 ^{**2} (2400万国際単位＋ 注射用水40mL) [アルテプラゼ(注 射液)]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	7.06	7.03	6.98	7.01	6.97	7.14
		含量 (%)	100.0	99.8	/	99.4	100.0	99.7
	注射用ルシドロール 250mg (10mL) [注射用メクロフェノ キサート塩酸塩]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.98	3.92	3.87	3.77	3.64	3.34
		含量 (%)	100.0	99.2	/	98.4	99.7	99.2
	ニコリン注射液 500mg ^{**2} (10mL) [シチコリン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.38	5.34	5.26	5.27	5.07	5.61
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.0	100.1	99.6
	ニコリンH注射液 1g (4mL) [シチコリン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.83	5.85	5.77	5.78	5.79	5.74
含量 (%)		100.0	99.7	/	100.1	98.9	99.7	
ノバスタン HI 注 10mg/2mL ^{**2} (2mL) [アルガトロバン水和 物注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	3.58	3.62	3.60	3.87	3.91	3.51	
	含量 (%)	100.0	100.1	/	100.3	99.8	99.5	
ノボ・ヘパリン注 1万単位/10mL ^{**1} (10mL) [ヘパリンナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.60	4.57	4.58	4.61	4.61	4.65	
	含量 (%)	100.0	103.1	/	103.2	102.4	103.6	
ハンプ注射用1000 ^{**2} (1000μg＋注射用水 10mL) [カルペリチド]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.29	4.31	4.33	4.01	3.96	4.30	
	含量 (%)	100.0	99.7	/	99.6	100.1	100.0	
ヘパリンナトリウム 注 1万単位/10mL 「味の素」 ^{**3} (10mL) [ヘパリンナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.88	4.88	4.88	4.88	4.87	4.86	
	含量 (%)	100.0	99.6	/	99.8	99.8	99.8	
ヘパリンナトリウム 注 1万単位/10mL 「タナベ」 ^{**3} (10mL) [ヘパリンナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.84	4.84	4.84	4.84	4.83	4.82	
	含量 (%)	100.0	100.0	/	100.1	100.2	99.6	

* わずかな析出物を目視にて確認 外観(-)：配合直後と比較して変化が認められなかった

[]：一般名

※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの

※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの

※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの

※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

配合輸液/注射剤 (容量)		項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
循環器 官用剤	ペルジピン注射液 25mg ^{※3} (25mL) [ニカルジピン塩酸塩 注射液]	外観	微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.96	3.94	3.94	3.93	3.92	3.89
		含量 (%)	100.0	99.8	/	99.5	99.5	99.9
	ヘルベッサー注射用 10 ^{※3} (2 管 20mg + 生理食塩液 20mL) [ジルチアゼム塩酸塩 製剤]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.26	4.26	4.27	4.26	4.25	4.26
		含量 (%)	100.0	100.2	/	100.2	100.2	99.9
	マンニトールS注 射液 ^{※1} (500mL) [脳圧降下・浸透圧利尿剤]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.59	4.59	4.63	4.55	4.56	4.57
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.3	101.1	102.1
	20%マンニトール 注射液「コーワ」 (500mL) [D-マンニトール注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.63	4.63	4.61	4.66	4.61	4.68
		含量 (%)	100.0	100.0	/	99.6	98.0	99.9
ラシックス注 20mg ^{※2} (2mL) [フロセミド注射液]	外観	白色沈澱物 析出	/	/	/	/	/	
	pH	/	/	/	/	/	/	
	含量 (%)	/	/	/	/	/	/	
ステロ イド ホル モン 剤	水溶性プレドニン 20mg (5mL) [注射用プレドニゾン コハク酸エステルナトリ ウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.21	5.08	4.95	4.85	4.76	4.93
		含量 (%)	100.0	99.8	/	92.5	102.7	97.5
	デカドロン注射液 (1mL) [リン酸デキサメタゾン ナトリウム注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.55	5.46	5.36	5.28	5.21	5.46
		含量 (%)	100.0	98.7	/	101.1	98.7	99.4
リンデロン注 4mg (0.4%) (1mL) [ベタメタゾンリン酸エ ステルナトリウム注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.41	5.28	5.19	5.10	5.01	5.20	
	含量 (%)	100.0	99.8	/	99.7	100.0	100.4	
中枢 系用 剤	アレビアチン注 250mg (5mL) [フェニトインナトリ ウム注射液]	外観	白濁	実施せず				
		pH	/	実施せず				
		含量 (%)	/	実施せず				
	イノバン注 200mg ^{※2} (10mL) [ドパミン塩酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.71	3.72	3.73	3.58	3.81	3.79
		含量 (%)	100.0	100.2	/	100.1	100.2	99.7
	フェノバル注射液 100mg (1mL) [フェノバルピタール]	外観	白色結晶析出	/	/	/	/	/
		pH	6.33	/	/	/	/	/
		含量 (%)	/	/	/	/	/	/
	ホリゾン注射液 10mg (2mL) [ジアゼパム注射液]	外観	白濁	実施せず				
pH		/	実施せず					
含量 (%)		/	実施せず					
ラボナール注射用 0.3g (20mL) [注射用チオペンター ルナトリウム]	外観	白色結晶析出	/	/	/	/	/	
	pH	9.24	/	/	/	/	/	
	含量 (%)	/	/	/	/	/	/	

* わずかな析出物を目視にて確認 外観(-)：配合直後と比較して変化が認められなかった
[]：一般名

- ※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの
 ※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの
 ※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの
 ※4. ラジカット注 30mg10mL と配合

	配合輸液/注射剤 (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	
抗菌剤	セファメジンα 注射用 ^{※2} (2g + 生理食塩液 100mL) [注射用セファゾリン ナトリウム水和物]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明	
		pH	4.62	4.60	4.59	4.57	4.55	4.65	
		含量 (%)	100.0	99.8	/	98.7	97.6	92.2	
	バズクロス注 500 ^{※3} (100mL) [バズフロキサシンメ シル酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	3.49	3.49	3.49	3.48	3.46	3.46	
		含量 (%)	100.0	100.0	/	100.0	100.0	99.5	
	ユナシン-S 静注用 1.5g ^① ^{※2} (1.5g + 生理食塩液 100mL) [注射用スルバクタム ナトリウム・アンピ シリンナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明	(-)	
		pH	7.71	7.69	7.64	7.60	7.56	7.65	
		含量 (%)	100.0	98.9	/	94.2	86.5	55.1	
	ユナシン-S 静注用 1.5g ^② ^{※2/※4} (1.5g + 生理食塩液 50mL) [注射用スルバクタム ナトリウム・アンピ シリンナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明	
		pH	8.13	8.11	8.04	8.03	8.01	7.99	
		含量 (%)	100.0	98.0	/	87.2	75.2	21.4	
消化器系用剤	オメプラール注用 20 ^{※2} (20mg + 生理食塩液 20mL) [オメプラゾールナト リウム注射剤]	外観	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
		pH	5.66	5.60	5.54	5.55	5.72	5.42	
		含量 (%)	100.0	99.4	/	99.4	99.3	98.2	
	ソルコセリル注 4mL (4mL) [幼牛血液抽出注射剤]	外観	微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	5.32	5.40	5.37	5.40	5.40	5.34	
		含量 (%)	100.0	100.0	/	99.8	99.8	99.5	
	タガメット注射液 200mg ^{※2} (2mL) [シメチジン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	5.15	5.09	5.00	4.87	4.62	5.17	
		含量 (%)	100.0	99.9	/	100.0	100.1	99.8	
その他	大塚蒸留水 ^{※3} (500mL)	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.95	4.94	4.95	4.95	4.89	4.86	
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.3	100.0	100.1	
	ソルダクトン静注用 200mg (20mL) [注射用カンレノ酸カ リウム]	外観	白濁	実施せず					
		pH	7.07						
		含量 (%)	/						
	ビタメジン静注用 ^{※3} (1 管 + 生理食塩液 20mL) [リン酸チアミンジスル フィド・ピリドキシン塩 酸塩・シアノコバラミン]	外観	淡赤色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pH	4.69	4.84	4.91	4.96	4.95	4.91	
		含量 (%)	100.0	99.0	/	97.1	95.6	93.3	

* わずかな析出物を目視にて確認 外観(-) : 配合直後と比較して変化が認められなかった
[] : 一般名

- ※1. 承認後 2001 年 6 月以降に追加検討したもの
 ※2. 承認後 2005 年 7 月以降に追加検討したもの
 ※3. 承認後 2009 年 12 月以降に追加検討したもの
 ※4. ラジカット注 30mg/10mL と配合

◇ラジカット点滴静注バッグ 30mg

注)適用上の注意(抜粋)

投与時:

- 1) 高カロリー輸液, アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。[混合すると, その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。]
- 2) 抗癌薬の注射液(ジアゼパム, フェニトインナトリウム等)と混合しないこと。[白濁することがある。]
- 3) カンレノ酸カリウムと混合しないこと。[白濁することがある。]

<試験方法>幸保の方法²⁾に従った。

市販注射剤との配合変化: 市販注射剤 1 アンプル又は 1 バイアルとラジカット点滴静注バッグ 30mg の 1 バッグを配合し, 測定した。

測定項目と時間: pH 及び外観変化(肉眼的)は配合直後, 0.5, 1, 3, 6, 24 時間後に観察した。また, 含量は配合直後, 0.5, 3, 6, 24 時間後に HPLC 法により測定した。

<結果>

配合輸液/注射剤 (容量)		項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
血液代用剤	サヴィオゾール輸液* (500mL) [低分子デキストラン 加乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	ごく薄い黄色味を帯びた澄明
		pH	6.80	6.82	6.82	6.82	6.82	6.81
		含量 (%)	100.0	99.1	/	97.5	95.9	91.3
	低分子デキストラン L 注 (500mL) [低分子デキストラン 加乳酸リンゲル液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.40	5.42	5.40	5.38	5.34	5.33
		含量 (%)	100.0	99.9	/	97.2	97.0	93.9
代謝性製剤	オキリコン注 80mg* (2mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.40	6.40	6.39	6.40	6.40	6.38
		含量 (%)	100.0	100.0	/	99.8	99.7	100.0
	オザグロン注 80* (4mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.42	6.42	6.41	6.42	6.42	6.41
		含量 (%)	100.0	99.9	/	99.8	99.7	100.2
	オザベンバッグ注 80mg* (200mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	6.24	6.23	6.24	6.24	6.24	6.25
		含量 (%)	100.0	100.0	/	99.9	100.0	99.9
	カタクロット注射液 20mg (2.5mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.57	5.69	5.67	5.62	5.74	5.74
		含量 (%)	100.0	99.3	/	100.4	100.0	99.3
キサンボン S 注射液 20mg (2.5mL) [オザグレルナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.79	5.74	5.77	5.77	5.78	5.74	
	含量 (%)	100.0	100.2	/	100.0	100.1	100.6	

外観(-): 配合直後と比較して変化が認められなかった。 []: 一般名

*ラジカット点滴静注バッグ 30mg 承認後 2011 年 3 月以降に追加検討したもの

	配合輸液/注射剤 (容量)	項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
循環器 官用剤	エコナール点滴静注 液 5mg* (2mL) [ニゾフェノンフマル 酸塩注]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.98	3.97	3.98	3.97	3.98	3.98
		含量 (%)	100.0	99.9	/	99.9	99.9	100.3
	エリル点滴静注液 30mg* (2mL) [ファスジル塩酸塩水 和物注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.49	4.48	4.49	4.48	4.49	4.46
		含量 (%)	100.0	100.3	/	99.9	100.2	99.8
	グリセオール注 (500mL) [濃グリセリン・果糖]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.01	3.98	3.98	3.99	3.90	3.93
		含量 (%)	100.0	99.7	/	98.8	97.7	89.5
	グルトバ注2400万 (2400万国際単位+注 射用水40mL) [アルテプラーゼ(注 射液)]	外観	泡・白色 浮遊物	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	7.01	7.01	7.00	7.03	7.07	7.06
		含量 (%)	100.0	99.8	/	99.9	100.1	100.5
	ニコリン H 注射液 1g (4mL) [シチコリン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.76	5.75	5.75	5.75	5.77	5.76
		含量 (%)	100.0	100.4	/	100.1	99.9	102.2
	ノバスタン HI 注 10mg/2mL (2mL) [アルガトロバン水和 物注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.30	4.12	4.02	4.01	4.06	4.12
		含量 (%)	100.0	100.6	/	100.1	101.3	99.7
	ヘパリンナトリウム 注 1 万単位/10mL 「味の素」(10mL) [ヘパリンナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.82	4.80	4.77	4.78	4.77	4.73
含量 (%)		100.0	100.7	/	100.1	100.0	100.9	
ヘパリンナトリウム 注 1 万単位/10mL 「タナベ」(10mL) [ヘパリンナトリウム 注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.82	4.70	4.67	4.78	4.70	4.69	
	含量 (%)	100.0	100.0	/	100.3	100.5	99.8	
ベルジピン注射液 25mg* (25mL) [ニカルジピン塩酸塩 注射液]	外観	微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	3.94	3.95	3.94	3.94	3.95	3.96	
	含量 (%)	100.0	100.0	/	100.2	99.6	100.1	
ヘルベッサー注射用 10 (2 管 20mg + 生 理食塩液 20mL) [ジルチアゼム塩酸塩 製剤]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.10	4.11	4.14	4.18	4.20	4.21	
	含量 (%)	100.0	101.2	/	100.4	100.7	101.1	
20%マンニトール 注射液「YD」* (500mL) [D-マンニトール注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.60	4.60	4.60	4.60	4.60	4.55	
	含量 (%)	100.0	100.0	/	99.5	100.1	100.0	
抗菌 剤	スレパラゾンキット 静注用 1g* (100mL) [注射用スルバクタムナ トリウム・セフォペラ ゾンナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.94	4.93	4.91	4.87	4.82	4.60
		含量 (%)	100.0	99.9	/	99.3	99.1	99.3
	セファメジンα 注射 用 2g* (100mL) [注射用セファゾリン ナトリウム水和物]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.70	4.72	4.72	4.73	4.77	5.05
		含量 (%)	100.0	99.4	/	98.1	97.1	92.4

外観(-)：配合直後と比較して変化が認められなかった。[]：一般名
※ラジカット点滴静注バッグ 30mg 承認後 2011 年 3 月以降に追加検討したもの

配合輸液/注射剤 (容量)		項目	配合直後	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
抗菌剤	セフメタゾンキット 点滴静注用 1g* (100mL) [注射用セフメタゾールナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.48	4.43	4.40	4.32	4.22	4.00
		含量 (%)	100.0	99.1	/	97.6	95.7	87.6
	バズクロス注 500* (100mL) [バズフロキサシメシル酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	3.59	3.58	3.59	3.59	3.59	3.57
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.2	99.6	100.0
	パンスポリン静注用 1g バッグ S* (100mL) [注射用セフォチアム塩酸塩]	外観	無色澄明	(-)	(-)	ごく薄い黄色味を帯びた澄明	ごく薄い黄色味を帯びた澄明	微黄色澄明
		pH	6.05	6.04	6.04	6.02	5.98	5.79
		含量 (%)	100.0	96.7	/	92.7	88.3	58.3
	メロベン点滴用キット 0.5g* (100mL) [注射用メロペネム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	7.19	7.18	7.18	7.18	7.20	7.21
		含量 (%)	100.0	99.8	/	98.4	97.1	88.8
ユナシン-S 静注用 1.5g (1.5g + 生理食塩液 100mL) [注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	7.69	7.69	7.68	7.69	7.66	7.64	
	含量 (%)	100.0	98.3	/	93.7	89.2	60.6	
中枢神経系用剤	イノバン注 200mg* (10mL) [ドパミン塩酸塩注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	4.09	4.09	4.10	4.10	4.10	4.10
		含量 (%)	100.0	99.8	/	100.1	99.9	99.7
ヒルトニン 2mg 注射液* (1mL) [プロチレリン酒石酸塩水和物注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.24	4.23	4.22	4.22	4.22	4.21	
	含量 (%)	100.0	99.9	/	100.1	100.0	100.4	
消化性潰瘍用剤	ガスター注射液 20mg* (2mL) [ファモチジン注射液]	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pH	5.08	5.08	5.08	5.08	5.08	5.06
		含量 (%)	100.0	100.1	/	100.1	100.0	100.2

外観(-) : 配合直後と比較して変化が認められなかった。 [] : 一般名

※ラジカット点滴静注バッグ 30mg 承認後 2011 年 3 月以降に追加検討したもの