

エダラボン点滴静注液 30 mg 「日医工」・バッグ 30 mg 「日医工」の 使用成績調査の結果

日医工株式会社

井 黒 ひとみ¹⁾ 千 種 康 恵²⁾ 高 瀬 宏 樹²⁾
脇 坂 賢 昇²⁾ 松 浦 正 明²⁾

緒 言

エダラボンはフリーラジカルスカベンジャーであり、日本で開発された世界初の脳梗塞急性期に対する脳保護剤である^{1)~3)}。本剤は、脳血管や神経細胞の障害因子であるフリーラジカルを消去することにより、脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善の効能・効果で使用され、「脳卒中治療ガイドライン2009」でも、脳保護薬として脳梗塞（血栓症・塞栓症）患者の治療法として推奨されている（グレードB）⁴⁾。

日医工株式会社（以下、「日医工」）では、2011年6月にエダラボン注射液（先発製剤：ラジカット[®]注）の後発医薬品としてエダラボン点滴静注液 30 mg 「日医工」・バッグ 30 mg 「日医工」（以下、「試験製剤」）を販売開始した。

エダラボン製剤については、2002年10月に急性腎不全に関する緊急安全性情報、12月に急性腎不全、播種性血管内凝固症候群（DIC）および心疾患に関する安全性情報、2003年12月に急性腎不全等の重大な副作用防止に関する安全性情報が発出されている。このようにエダラボン製剤についてこれまで3回の適正使用等に係る安全対策が行われてきた。このような状況から後発医薬品が発売されるに当たり、2011年6月17日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「エダラボン製剤に係る製造販売後安全対策について」が発出され、後発医薬品も

安全対策を実施している。

そこで、本剤が適正使用情報に従い、適正に使用されていることを確認するために、脳梗塞急性期の患者を対象に使用成績調査を実施したので、その結果を報告する。

I. 対象および方法

1. 調査対象

脳梗塞急性期の患者を対象とした。

2. 調査方法

調査施設は試験製剤が採用された全国の医療機関を対象に文書にて契約を締結後、中央登録方式とするプロスペクティブな調査を実施した。登録期間は2013年1月～9月、調査期間は2012年12月～2013年10月とし、調査目標症例数は300症例とした。

3. 投与方法

通常、成人に1回1袋（管）（エダラボンとして30 mg）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。

4. 調査項目

1) 患者背景

患者イニシャル（名・姓）、性別、生年月日、身長、体重、入院・外来、診断名、既往歴、アレルギー歴、合併症、投与開始時の意識障害レベル（Japan Coma Scale：「脳卒中治療ガイドライン2009」より）、梗塞部位、梗塞巣の大きさ等

1) 製品企画部 2) 安全管理部

表1 患者背景 (n = 236)

項目	症例数 (%)
性別	男 141 (59.75) 女 95 (40.25)
年齢	65歳未満 44 (18.64) 65歳以上 190 (80.51) 不明 2 (0.85) 平均±標準偏差 74.5±12.2歳 中央値 75.0 (32~96)歳
診断名	アテローム血栓性脳梗塞 79 (33.47) 心原性脳塞栓症 68 (28.81) ラクナ梗塞 58 (24.58) 鑑別困難 20 (8.47) その他 11 (4.66)
既往歴 (※内訳重複集計)	なし 81 (34.32) あり 153 (64.83) 脳血管障害 脳梗塞 80 (33.90) 57 (24.15) 脳出血 7 (2.97) くも膜下出血 6 (2.54) 一過性脳虚血発作 1 (0.42) その他 4 (1.69) 不明 2 (0.85)
アレルギー歴	なし 219 (92.80) あり 10 (4.24) 不明 7 (2.97)
合併症 (※内訳重複集計)	なし 52 (22.03) あり 183 (77.54) 高血圧 135 (57.20) 心疾患 54 (22.88) 糖尿病 52 (22.03) 感染症 2 (0.85) 肝機能障害 3 (1.27) 腎機能障害 1 (0.42) その他 56 (23.73) 不明 1 (0.42)
投与開始時の 意識障害レベル (JCS)	0 118 (50.00) 1~3 77 (32.63) 10~30 27 (11.44) 100~300 12 (5.08) 不明 2 (0.85)
投与開始時の 梗塞部位 (※内訳重複集計)	穿通枝領域 104 (44.07) 皮質枝領域 75 (31.78) 穿通枝+皮質枝領域 29 (12.29) その他 12 (5.08) 不明 18 (7.63)
投与開始時の 梗塞巣の大きさ	小 (実測 1.5 cm 以下) 109 (46.19) 中 84 (35.59) 大 (一葉の 1/2 以上) 27 (11.44) 不明 16 (6.78)

表2 併用薬・併用薬剤数および併用療法 (n = 236)

項 目		症例数 (%)
併用薬 (※内訳重複集計)	なし	9 (3.81)
	あり	227 (96.19)
	アルガトロバン	80 (33.90)
	オザグレルナトリウム	58 (24.58)
	ヘパリン	49 (20.76)
	血栓溶解剤	15 (6.36)
	アスピリン	75 (31.78)
	クロピドグレル	51 (21.61)
	その他	138 (58.47)
併用薬剤数*	1剤	55 (24.23)
	2剤	61 (26.87)
	3剤以上	111 (48.90)
併用療法	なし	155 (65.68)
	あり	43 (18.22)
	不明	38 (16.10)

*: n = 227

2) 薬剤の使用状況

試験薬剤の投与状況, 併用薬の投与状況, 併用療法

3) 適正使用情報に関連した項目

患者等への説明, 臨床検査の頻度

4) 投与終了および中止

5) 有害事象

有害事象の有無, 有害事象名, 発現日, 重篤性, 試験薬剤との因果関係, 処置, 転帰, 試験薬剤以外の要因等

5. 解析方法

安全性について, 有害事象のうち因果関係「なし」以外を副作用として取り扱い, 副作用の有無, 副作用の種類について集計した。

II. 結 果

1. 症例構成および患者背景

1) 症例構成

全国27施設より243症例が登録され, 調査期間中の調査票収集不能症例7例を除いた236症例の調査票を収集した。この236症例を集計対象とした。

2) 患者背景

調査票収集症例236例の患者背景を表1に示す。性別は男性59.75%, 女性40.25%であった。年齢は65歳以上の高齢者が80.51%で, 平均年齢は

74.5±12.2歳(平均値±標準偏差), 中央値は75.0歳であった。診断名は「アテローム血栓性脳梗塞」が33.47%, 「心原性脳塞栓症」が28.81%, 「ラクナ梗塞」が24.58%, 「鑑別困難」が8.47%, 「その他」が4.66%であった。既往歴は「あり」が64.83%であり, その内訳は「脳梗塞」が24.15%, 「脳出血」が2.97%, 「くも膜下出血」が2.54%であった。合併症は「あり」が77.54%であり, その内訳は「高血圧」が57.20%, 「心疾患」が22.88%, 「糖尿病」が22.03%であった。投与開始時の意識障害レベル(Japan Coma Scale: JCS)は, 「0」が50.00%, 「1~3」が32.63%, 「10~30」が11.44%, 「100~300」が5.08%であった。梗塞部位は「穿通枝領域」が44.07%, 「皮質枝領域」が31.78%, 「穿通枝領域+皮質枝領域」が12.29%であった。梗塞巣の大きさは, 「小」が46.19%, 「中」が35.59%, 「大」が11.44%であった。

3) 併用薬・併用療法と試験薬剤の使用状況について

併用薬・併用薬剤数および併用療法を表2に示す。併用薬は「あり」が96.19%であり, その内訳は「アルガトロバン」が33.90%, 「オザグレルナトリウム」が24.58%, 「ヘパリン」が20.76%, 「血栓溶解剤」が6.36%, 「アスピリン」が31.78%, 「クロピドグレル」が21.61%であった。併用薬剤数は「1剤」が24.23%, 「2剤」が26.87%,

表3 試験製剤の使用状況 (n = 236)

項 目		症例数 (%)
投与までの 時 間	3 時間以内	24 (10.17)
	3 時間超 6 時間以内	60 (25.42)
	6 時間超 12 時間以内	64 (27.12)
	12 時間超 24 時間以内	45 (19.07)
	24 時間超	28 (11.86)
	不 明	15 (6.36)
総投与量	180 mg 以内	25 (10.59)
	180 mg 超 420 mg 以内	86 (36.44)
	420 mg 超 600 mg 以内	48 (20.34)
	600 mg 超 840 mg 以内	74 (31.36)
	840 mg 超	1 (0.42)
	不 明	2 (0.85)
	平均値 ± 標準偏差	496.8 ± 235.9 (30 ~ 870) mg
投与日数	3 日以内	23 (9.75)
	3 日超 7 日以内	86 (36.44)
	7 日超 11 日以内	52 (22.03)
	11 日超 14 日以内	74 (31.36)
	14 日超	1 (0.42)
	平均 ± 標準偏差	8.7 ± 3.9 (1 ~ 15) 日
	中 央 値	8.0 日

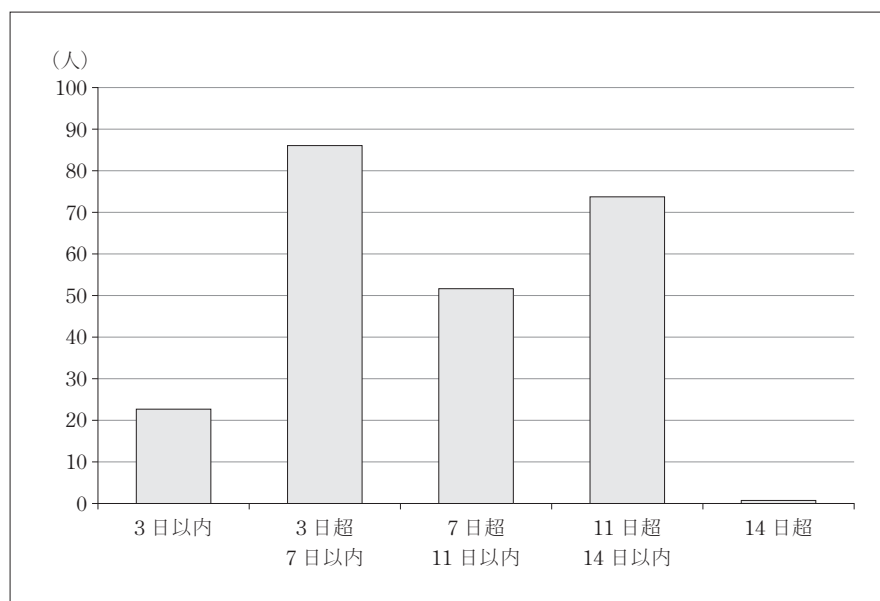


図1 試験製剤の投与日数

「3 剤以上」が 48.90%であった。

併用療法は「あり」が 18.22%であった。

試験製剤の使用状況を表3に示す。試験製剤投与までの時間は「3時間以内」が 10.17%、「3時間超 6時間以内」が 25.42%、「6時間超 12時間以内」が 27.12%、「12時間超 24時間以内」が 19.07%、

「24時間超」が 11.86%であった。24時間以内に投与が開始された症例は 193 症例で 81.78%であり、ほぼ添付文書に準じて試験製剤が使用されていた。

試験製剤の投与日数を表3および図1に示す。「3日超 7日以内」が 36.44%で最も多く、続いて「11日超 14日以内」が 31.36%であり、2つのピークに

表4 適正使用に関連した項目 (n = 236)

項 目	症例数 (%)	
患者等への説明 ※内訳重複集計	なし	78 (33.05)
	あり	158 (66.95)
	本人	85 (36.02)
	代理人	69 (29.24)
	不明	15 (6.36)
説明に用いた 資 料*	なし	146 (92.41)
	あり	8 (5.06)
	患者向け説明資料	2 (1.27)
	その他	2 (1.27)
	不明	4 (2.53)
投与開始後の 臨床検査回数	0回	2 (0.85)
	1回	42 (17.80)
	2回	78 (33.05)
	3回	41 (17.37)
	4回以上	73 (30.93)
	不明	0 (0.00)
	平均値 ± 標準偏差	3.0 ± 1.9 (0 ~ 14) 回

* : n = 158

分かれた。今回の症例全体における平均投与日数は 8.7 ± 3.9 日 (平均値 ± 標準偏差), 中央値は 8.0 日であった。

4) 適正使用情報に関連した項目

2011年6月17日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「エダラボン製剤に係る製造販売後安全対策について」(薬食安発0617第1号)が発出されたことにより, エダラボン製剤が適正に使用されているかどうかを確認するために, 患者等への説明の有無および投与開始後の臨床検査の回数について調査を行った。その結果を表4に示す。

患者等への説明については, 「あり」が 66.95% であった。試験製剤の適正使用に関連した事項が, 約 2/3 の症例で患者や代理人等に説明されていた。説明にあたって患者向け説明資料等が用いられることは少なく, 90%以上が口頭での説明のみであった。

また, 重篤な副作用を早期に発見し, 重篤化を回避するために, 試験製剤投与中の臨床検査の頻回実施が求められている。試験製剤の投与開始後の平均臨床検査回数は 3.0 ± 1.9 回であり, 1週間当たりの臨床検査実施頻度は 2.4 回であった。ほぼ 3 日に 1 回の頻度で臨床検査が行われており, 適正使用情

報に従い試験製剤が投与されていると考えられる。

2. 安全性に関する結果

1) 有害事象および副作用の発現率

有害事象と副作用の発現率を表5に示す。有害事象は 236 症例中 17 症例に発現し, 発現率は 7.20% であった。また, 副作用は 236 症例中 12 症例に発現し, 発現率は 5.08% であった。

2) 副作用の種類とその症例一覧

副作用の種類を表5に示す。前述のとおり 236 症例中 12 症例 (5.08%) に副作用が認められており, その内訳は「腎機能障害」3 症例, 「肝機能障害」2 症例, 「脱水」, 「発熱」, 「出血性梗塞」, 「脳内出血」, 「紅斑」各 1 症例, 臨床検査値異常では「血中クレアチニン増加」2 症例, 「BUN 増加」1 症例, 「AST (GOT) 増加」, 「ALT (GPT) 増加」各 1 症例, その他「CRP 増加」, 「白血球増加」各 1 症例であった。その中で重篤と判断された症例は 3 症例で, 「脳内出血」, 「出血性梗塞」, 「腎機能障害」の各 1 症例であった。

それらの症例の一覧を表6に示す。

3) 投与終了および中止の症例数とその理由

投与終了および中止の症例数とその理由を表7に示す。投与終了は 236 症例中 221 症例で 93.64% で

表5 有害事象と副作用の発現症例数と頻度および副作用一覧 (n = 236)

有害事象		症 例 件 数	17 (7.20%) 28
副 作 用		症 例 件 数	12 (5.08%) 17
副作用の 種 類	重 篤	脳内出血	1
		出血性梗塞	1
		腎機能障害	1
	非重篤	肝機能障害	2
		腎機能障害	2
		AST (GOT) 増加	1
		ALT (GPT) 増加	1
		血中クレアチニン増加	2
		BUN 増加	1
		白血球増加	1
		CRP 増加	1
		脱 水	1
		発 熱	1
		紅 斑	1

表6 副作用発現症例一覧

No	性別	年齢	投与日数 (日)	終了		中止		有害事象名 記載名	重篤性	因果関係	処置の 有無	転帰	試験製剤以外に 疑われる要因
				有無	理由	有無	理由						
1	女性	65	14	あり	投与期間終了	なし		脳内出血	重篤	多分関係なし	あり	死亡	あり
2	女性	87	9	あり	症状改善	なし		血中クレアチニン増加 脱水	非重篤 非重篤	多分関係なし 多分関係なし	あり あり	軽快 軽快	なし なし
3	女性	38	14	なし		あり	その他	腎機能障害	非重篤	多分関係なし	なし	未回復	あり
4	男性	72	14	あり	投与期間終了	なし		BUN 増加 血中クレアチニン増加	非重篤 非重篤	可能性あり 可能性あり	なし なし	未回復 未回復	なし なし
5	男性	88	13	あり	投与期間終了	なし		CRP 増加 白血球増加	非重篤 非重篤	多分関係なし 多分関係なし	なし なし	軽快 軽快	あり あり
6	男性	86	8	なし		あり	有害事象	腎機能障害	重篤	可能性あり	なし	死亡	不明
7	男性	69	2	なし		あり	有害事象	腎機能障害	非重篤	多分関係なし	なし	軽快	なし
8	女性	89	12	なし		あり	有害事象	紅斑	非重篤	可能性あり	あり	軽快	あり
9	女性	72	9	なし		あり	患者死亡	出血性梗塞 肝機能障害	重篤 非重篤	多分関係なし 可能性あり	あり なし	不明 不明	あり あり
10	女性	77	14	あり	投与期間終了	なし		発熱	非重篤	多分関係なし	あり	軽快	あり
11	男性	50	12	あり	症状改善	なし		腎機能障害	非重篤	可能性あり	なし	軽快	あり
12	男性	87	7	あり	投与期間終了	なし		AST (GOT) 増加 ALT (GPT) 増加	非重篤 非重篤	可能性あり 可能性あり	なし なし	回復 回復	なし なし

あった。その理由は「投与期間終了」が111症例、「症状改善」によるものが107症例、「その他」が5症例であった。

投与中止は236症例中15症例で6.36%であった。その理由は「臨床効果不十分」が4症例、「有害事象」によるもの3症例、「患者死亡」によるもの4症例、「転院・転科」によるもの1症例、「その他」3症例であった。

Ⅲ. 考 察

今回実施した使用成績調査の236症例の患者背景において、性別、年齢、投与開始時の意識障害レベル (JCS)、梗塞部位、梗塞巣の大きさの分布は、ラジカット®注で実施された使用成績調査⁵⁾の結果とほぼ同様であった。診断名については、「アテローム血栓性脳梗塞」が33.47%、「心原性脳塞栓症」が28.81%、「ラクナ梗塞」が24.58%であった。なお、ラジカット®注使用成績調査では「脳血

栓症(ラクナ梗塞を含む)が66.1%,「脳塞栓症」が25.2%,「鑑別困難」が6.1%,「その他」が1.9%であった。「脳卒中データバンク2009」⁶⁾では,「アテローム血栓性脳梗塞」が33.9%,「心原性脳塞栓症」が27.0%,「ラクナ梗塞」が31.7%,「その他の脳梗塞」が7.2%と報告されている。今回の使用成績調査の患者の病型と比較すると,「アテローム血栓性脳梗塞」と「心原性脳塞栓症」の割合はほぼ一致したが,「ラクナ梗塞」の割合は「脳卒中データバンク2009」の報告より若干低い割合であった。これは「鑑別困難」が8.47%と多く,その中にラクナ梗塞が含まれていた可能性が考えられる。以上より,今回の使用成績調査の患者背景は概ね,「脳卒中データバンク2009」およびラジカット[®]注使用成績調査と同様と考えられた。

使用成績調査対象症例における試験製剤の投与日数の平均は 8.7 ± 3.9 日であり,この平均投与日数は「脳卒中データバンク2009」で報告されている平均投与日数7.89~8.53日(ラクナ梗塞・アテローム血栓性脳梗塞・心原性脳塞栓症・その他の脳梗塞)とほぼ一致した。また,投与日数の分布は,「3日超7日以内」と「11日超14日以内」のピークに分かれた。これは,軽症の患者と重症の患者で投与日数が分かれているものと考えられる。

適正使用情報に関連した調査では,患者等への説明は2/3で行われ,試験製剤の投与開始後の平均臨床検査回数は 3.0 ± 1.9 回であり,1週間当たりの臨床検査実施頻度は2.4回であった。ほぼ3日に1回の頻度で臨床検査が行われており,適正使用情報に従い試験製剤が投与され,副作用の重篤化が防がれていると考えられる。

今回の使用成績調査で報告された有害事象の発現頻度は7.20%,副作用の発現頻度は5.08%であった。ラジカット[®]注では,承認時の副作用発現頻度は4.57%,使用成績調査では11.10%と報告され,今回の使用成績調査の副作用発現頻度はこれらのラジカット[®]注の結果とほぼ同程度と考えられる。また,副作用の種類においては,重篤な副作用と主治医が判断した「脳内出血」「出血性梗塞」はラジカット[®]注の使用成績調査でも報告された副作用である。その他の副作用についてもいずれもラジカット[®]注で報告されている副作用であり,適正に使用され,臨床検査により重篤化が防がれていたと考え

表7 投与終了および中止の症例数とその理由 (n=236)

項目		症例数 (%)
終了・中止	終了	221 (93.64)
	投与期間終了	111 (47.03)
	症状改善	107 (45.34)
	その他	5 (2.12)
	不明	0 (0.00)
	中止	15 (6.36)
	臨床効果不十分	4 (1.69)
	有害事象	3 (1.27)
	患者死亡	4 (1.69)
	転院・転科	1 (0.42)
その他	3 (1.27)	
不明	0 (0.00)	

られる。

投与を中止した症例は15症例であり,「患者死亡」により中止した4症例のうち,因果関係が否定されなかったNo.9の症例で,出血性梗塞,肝機能障害の副作用が発現しているが,死因は脳梗塞による死亡と判断されている。それ以外の3症例は試験製剤との因果関係は否定されている。

また,「有害事象」により中止されたのは3症例であり,No.6の症例は重篤な腎機能障害が発現したが,誤嚥性肺炎,高炭酸ガス血症を併発し,投与中止後,最終的に合併症であるじん肺による死亡と判断された症例である。No.7の症例は腎機能障害により投与を中止した症例であり,その後軽快している。No.8の症例は顔面,四肢,背部,臀部に紅斑が出現したため投与を中止した症例であり,その後軽快している。

「その他」の理由で中止した症例は3症例であり,No.3の症例は抗菌薬が併用されており,併用薬剤による腎機能の悪化が疑われたが,症状が安定したため投与を中止した症例であった。それ以外の症例の中止の理由は,適応疾患ではないことが判明した症例,採用薬剤の変更に伴う試験製剤の院内在庫切れによる症例であった。

以上より,エダラボン点滴静注液30mg「日医工」・バッグ30mg「日医工」は,実臨床において概ね適正使用情報に従い使用され,副作用の発現・重篤化が防がれており,副作用の発現率は先発製剤のラジカット[®]注とほぼ同程度であり,副作用の種類においてもほぼ同様の報告であった。これらの結

果より、エダラボン点滴静注液 30 mg「日医工」・バッグ 30 mg「日医工」は先発製剤のラジカット®注と同様に使用できると考えられる。

IV. ま と め

1. エダラボン点滴静注液 30 mg「日医工」・バッグ 30 mg「日医工」について、使用実態下での安全性および適正使用情報に関連した重大な副作用の早期発見と重篤化回避に関する対応がとられているかについて調査することを目的に、使用成績調査を行った。

2. 安全性については、これまでのラジカット®注での報告とほぼ一致する内容であった。

3. 重大な副作用の早期発見と重篤化回避のための適正使用情報に関連して、患者への説明や臨床検査の頻度を調査したところ、概ね適正使用情報に準じて使用されていた。

4. エダラボン点滴静注液 30 mg「日医工」・バッグ 30 mg「日医工」の使用成績調査より、試験製剤の安全性および使用実態下で試験製剤が適正に使用されていることが確認された。

謝 辞

本論文の投稿に当たりご指導いただきました岡山大学大

学院 脳神経内科学 教授 阿部康二先生ならびに本調査にご協力いただきました先生方に、厚く御礼申し上げます。

引 用 文 献

- 1) Abe K, Yuki S, Kogure K: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* **19**: 480-485, 1988.
- 2) Nishi H, Watanabe T, Sakurai H, et al: Effect of MCI-186 on brain edema in rats. *Stroke* **20**: 1236-1240, 1989.
- 3) Ohta Y, Takamatsu K, Fukushima T, et al: Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction. *Intern Med* **8**: 593-596, 2009.
- 4) 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本リハビリテーション医学会; 脳卒中合同ガイドライン委員会 編: 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 東京, 2009.
- 5) 山岡由美子, 森田明夫, 春木泰男, 他: 脳梗塞の病型別にみたエダラボンの投与日数と予後. 小林祥泰, 大櫛陽一 編: 脳卒中データバンク 2009, 108-110, 中山書店, 東京, 2009.
- 6) 景山元嗣, 鳥山哲志, 坪下明夫, 他: 脳保護剤ラジカット®注 30 mg (一般名: エダラボン) の脳梗塞急性期に対する使用成績調査結果. *新薬と臨床* **58**: 1212-1226, 2009.