

—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—

適正使用のお願い

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」

～重大な副作用の防止について～

2021年2月

(使用上の注意改訂に伴う用語
修正及び最終頁DI面の改訂)

ニプロ株式会社

エダラボン製剤は、平成14年10月に急性腎不全に関する緊急安全性情報が発出されており、その後も致命的な経過をたどる症例、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重篤な症例や、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。

本剤のご使用にあたっては、重大な副作用を早期に発見し、重篤化を回避するために、特に以下の事項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。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。また、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、投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行ってください。

2. 次の患者には慎重に投与してください。

- ・ 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
- ・ 感染症を合併した患者
- ・ 肝機能障害及び心疾患のある患者
- ・ 高度な意識障害*のある患者

※Japan Coma Scale (以下「JCS」という。)100以上(刺激しても覚醒しない状態)

- ・ 高齢者

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の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。

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に説明してください。

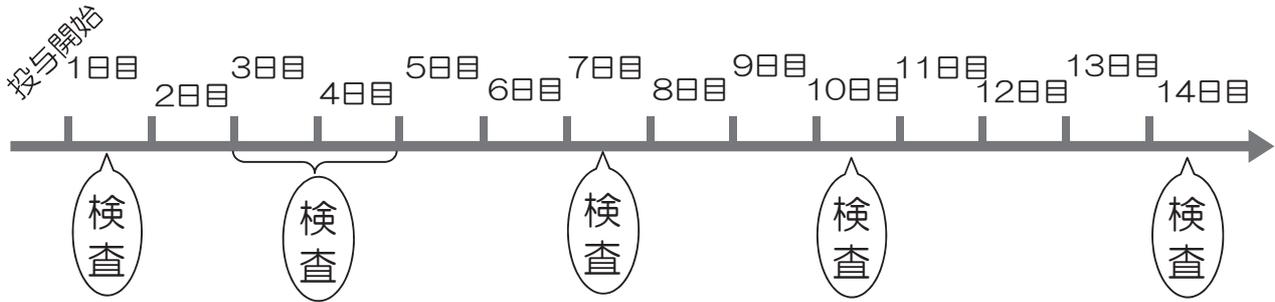
(注) 本剤の使用にあたっては、添付文書をよくご確認ください。

臨床検査実施間隔の目安

本剤投与時には、以下の検査間隔を目安にして、腎機能検査、肝機能検査、血液検査の頻回な実施をお願いいたします。

「頻回」に検査

投与開始時を含め、週に3回又はおおむね2日おきの頻度



また、感染症を合併し抗生物質を使用している患者、高度な意識障害のある患者などでは、以下の検査間隔を目安にして、検査のより頻回な実施をお願いいたします。

「特に頻回」に検査

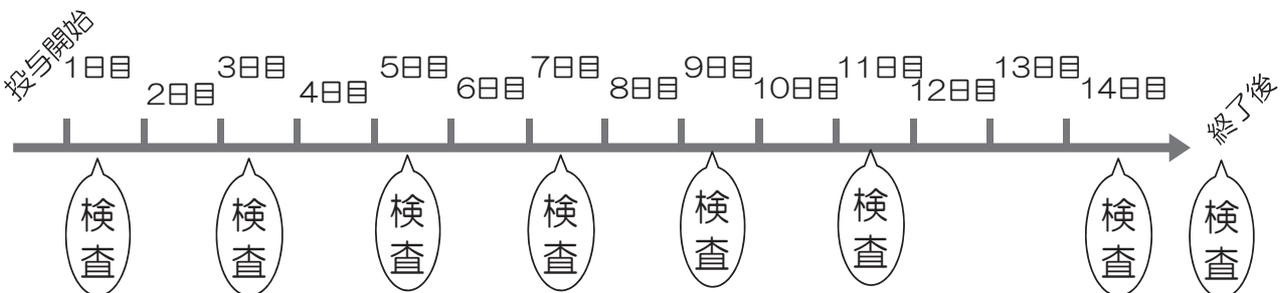
投与開始時を含め、1日おき又はそれ以上の頻度

◆「特に頻回」な検査を要する患者

- ・感染症を合併し抗生物質を使用している患者
- ・高度な意識障害(JCS100以上)のある患者

◆必要に応じて「特に頻回」な検査を要する患者

- ・投与前のBUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態の認められた患者
- ・「頻回」な検査で異常が認められた患者など、医師が必要と判断した患者



(注) 14日以内に投与中止又は終了した場合は、中止又は終了時に検査する。終了後の検査は医師が必要なしと判断するまで継続観察する。

【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) 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(エダラボン製剤と因果関係が否定できない死亡症例を含む)が報告されていることから設定した。
- (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ことから設定した。

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害、脱水のある患者〔急性腎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。(「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障害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>

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、高度な意識障害(JCS 100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。

※JCS 100以上: 刺激しても覚醒しない

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) 急性腎障害又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれ、致命的な経過をたどることがある。これらの症例では、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。
 - 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よう設定した。
- (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よう設定した。
- (3) エダラボン製剤投与に伴い腎機能障害、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) 急性腎障害はエダラボン製剤投与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、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よう設定した。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よう設定した。
 - 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、特に全身管理を徹底するよう設定した。

- 3) エダラボン製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、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よう設定した。
- 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よう設定した。
- 5) 感染症を合併した患者、高度な意識障害(JCS 100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よう設定した。

(参考資料②) エダラボン製剤の適正使用等に係る安全対策について

エダラボン製剤の適正使用等に係る主な安全対策の流れについては以下のとおり。

年	月	注意喚起等
2001年	4月	エダラボン製剤（先発医薬品）の製造販売承認
	6月	エダラボン製剤販売開始
	10月	「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「血小板減少」「肝機能障害」を記載
2002年	6月	「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「急性腎不全」「黄疸」を追記
	10月	「緊急安全性情報（ドクターレター）」投与中又は投与後の急性腎不全について
	12月	「安全性情報（ブルーレター）」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
2003年	4月	「使用上の注意」に「相互作用」を新設し、併用注意として抗生物質を追記
	12月	「安全性情報（ブルーレター）」急性腎不全等の重大な副作用の防止について 致命的な転帰をたどる症例、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、肝機能検査値、血小板数等の検査値の急激な悪化を来した症例が報告された。

添付文書の使用上の注意

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 腎機能障害、脱水のある患者〔急性腎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。〕（「2. 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障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。〕（「2. 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。〕（「2. 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。〕（「2. 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。〕（「2. 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) 急性腎障害又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。これらの症例では、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。
 - (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、投与に際しては十分な観察を徹底すること。
 - (3) 投与中に感染症等の合併症を併発し、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。（「3. 相互作用」の項参照）
 - (4) 投与中に腎機能障害が発現した場合は、直ちに投与を中止し、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。
 - (5) 感染症を合併した患者、高度な意識障害（Japan Coma Scale 100以上）のある患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。
 - (6) 特に高齢者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 ・セフトゾリンナトリウム ・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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	機序は不明であるが、本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎排泄型の抗生物質との併用により、腎臓への負担が増強する可能性が考えられる。

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

(1) 急性腎障害、ネフローゼ症候群

急性腎障害、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと。腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(2) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(3) 血小板減少、顆粒球減少

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。（「2. 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）

播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 急性肺障害

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

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

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

2) その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、発赤、腫脹、膨疹、そう痒感、紅斑（多形滲出性紅斑等）
血液	赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少
注射部位	注射部発疹、注射部発赤腫脹
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン値上昇、ウロビリノーゲン陽性、ビリルビン尿
腎臓	BUN上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇、多尿
消化器	嘔気、嘔吐
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、頭痛、尿中ブドウ糖陽性

注2) このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 適用上の注意

1) 投与前

バッグ製品は分割投与しないこと。

2) 調製時（アンプル製品）

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。〕

3) 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、フェン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) アンブルカット時（アンプル製品）

本剤は、ワンポイントカットアンプルを使用しているため、アンブル頭部のマークを上にして反対側（下の方向）に軽く力を加えてカットすること。なお、アンブルカット時の異物混入を避けるため、首部の周りをエタノール綿等で清拭すること。

9. その他の注意

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