

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

本態性・起立性・透析時低血圧治療剤

アメジニウムメチル硫酸塩錠

リズミック[®]錠10mg
RISUMIC[®]Tablets

剤形	白色の割線入り素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	リズミック錠 10mg：1錠中アメジニウムメチル硫酸塩 10mg
一般名	和名：アメジニウムメチル硫酸塩 洋名：Amezinium Metilsulfate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1991年 6月28日 薬価基準収載年月日：1991年 8月23日 販売開始年月日：1991年 11月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2024年2月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11

VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14
4. 吸収	15
5. 分布	15
6. 代謝	15
7. 排泄	16
8. トランスポーターに関する情報	16
9. 透析等による除去率	16
10. 特定の背景を有する患者	17
11. その他	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
7. 相互作用	20
8. 副作用	20
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
10. 過量投与	23
11. 適用上の注意	23
12. その他の注意	23
IX. 非臨床試験に関する項目	24
1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間	26
3. 包装状態での貯法	26
4. 取扱い上の注意	26
5. 患者向け資材	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	26
9. 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	26
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
11. 再審査期間	26
12. 投薬期間制限に関する情報	26
13. 各種コード	26
14. 保険給付上の注意	27
XI. 文献	28
1. 引用文献	28

2. その他の参考文献	28
XII. 参考資料	29
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29
XIII. 備考	30
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	30
2. その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アメジニウムメチル硫酸塩は 1969 年西ドイツ BASF 社で合成され、Knoll 社で開発された交感神経刺激剤に分類される低血圧症治療剤である。

本剤は pyridazine 骨格を基本とし、従来の低血圧症治療剤とは異なる構造式を有している。

昇圧作用が確実で、速効性かつ持続性のある低血圧治療剤の研究の中から生まれた薬剤が本剤で、1981 年 9 月より、西ドイツで発売された。本邦においても、1982 年 4 月より基礎実験が、その後臨床試験が開始された。その結果、本剤は交感神経の末梢神経内に選択的に取り込まれ、内因性ノルアドレナリンの不活性化を抑制することにより交感神経系を刺激し、臨床的にも低血圧患者の循環動態を改善し、本態性低血圧、起立性低血圧、透析時低血圧に対して有用性が確認され、1991 年 6 月に承認を得て、発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

(1)本剤は、ノルアドレナリンと競合して末梢の神経終末に取り込まれ、ノルアドレナリンの神経終末への再取り込みを抑制するとともに、神経終末においてノルアドレナリンの不活性化を抑制し、交感神経機能を亢進させる。（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2)本態性低血圧を対象とした二重盲検比較試験で、本剤はエチレフリン塩酸塩よりも有意に高い改善率を示した。（「V-5-(4)検証的試験」の項参照）

(3)起立性低血圧を対象とした二重盲検比較試験で、本剤はエチレフリン塩酸塩に対して最終全般改善度では有意差を認めなかったが、有用性判定では有意に高い有用率を示した。（「V-5-(4)検証的試験」の項参照）

(4)透析時低血圧を対象とした二重盲検比較試験で、本剤はプラセボよりも有意に高い改善率、有用率を示した。（「V-5-(4)検証的試験」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リズムミック錠 10mg

(2) 洋名

RISUMIC Tablets

(3) 名称の由来

“rhythm”と“music”の合成語。音楽のリズムのように **rhythmical**（軽やかな、調子のよい）ということから朝起き不良、めまい、立ちくらみなどの低血圧に伴う多彩な愁訴を改善して、日常生活をリズムカルに過ごすことができるという意味合いを込めている。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アメジニウムメチル硫酸塩（JAN）

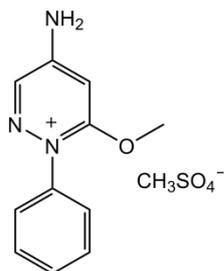
(2) 洋名（命名法）

Amezinium Metilsulfate（JAN、r-INN）

(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：C₁₂H₁₅N₃O₅S

分子量：313.33

5. 化学名（命名法）又は本質

4-amino-6-methoxy-1-phenylpyridazinium methylsulfate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：LU-1631

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～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

水又はメタノールにやや溶けにくく、酢酸（100）又はエタノール（95）に溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶媒	日本薬局方の溶解度表記	本薬1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)
水	やや溶けにくい	32～35
メタノール	やや溶けにくい	35～39
酢酸（100）	溶けにくい	120～160
エタノール（95）	溶けにくい	150～170
アセトン	極めて溶けにくい	1250～2000
クロロホルム	極めて溶けにくい	1050～1750
酢酸エチル	ほとんど溶けない	10000以上
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない	10000以上
ヘキサン	ほとんど溶けない	10000以上

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 178℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

0.01（クロロホルム/水系溶媒、pH7.2、室温）

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル (λ_{\max}) : 223nm、289nm（水、pH7.0）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

（試験項目：性状、含量、類縁物質、乾燥減量、硫酸塩）

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	室温	無色ガラス瓶 （密栓）	36ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラス瓶 （密栓）	6ヵ月	変化なし
		50℃		3ヵ月	
	湿度	30℃ 90%RH	褐色ガラス瓶 （開栓）	3ヵ月	変化なし
	光	蛍光灯 (5,000lx)	シャーレ	240万lx・hr	性状：帯黄白色 に外観変化

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1)日局 定性反応（芳香族アミン，第一）
- (2)日局 定性反応（硫酸塩）
- (3)日局 紫外可視吸光度測定法
- (4)日局 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

日局 紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リズミック錠 10mg		
色・剤形	白色の割線入り素錠		
外形			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 6.5	約 2.3	約 100

(3) 識別コード

P915 [本体、PTP、ボトルに記載]

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リズミック錠 10mg
有効成分	1錠中アメリジニウムメチル硫酸塩 10mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

5-amino-2-phenyl-3(2H)-pyridazinone

6. 製剤の各種条件下における安定性

(試験項目：性状、含量、類縁物質)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	室温	PTP包装 (シリカゲル入り、アルミラッピング)	36ヵ月	変化なし	
		ポリエチレン瓶 (シリカゲル入り、密栓)		変化なし	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (シリカゲル入り、アルミラッピング)	6ヵ月	変化なし	
		ポリエチレン瓶 (シリカゲル入り、密栓)		変化なし	
		ポリエチレン瓶 (開栓)	2ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	PTP包装	3ヵ月	変化なし
		50℃	PTP包装	1ヵ月	変化なし
			ポリエチレン瓶 (密栓)		変化なし

無包装状態の安定性は以下のとおりである。

(試験項目：①性状、硬度、溶出性 ②性状、含量)

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	40℃、遮光	気密容器	3ヵ月	変化なし ^{①②}
湿度	25℃、75%RH 遮光	開放	3ヵ月	硬度低下 (規格内*) ^{①②}
光	蛍光灯 (8,000lx)	気密容器	120万lx・hr	変化なし ^①
	—	気密容器	60万lx・hr	変化なし ^②

*硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上

各試験は、異なる試験項目で 2 回に分けて実施した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

局外規「アメリジニウムメチル硫酸塩錠」に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

リズムック錠 10mg : 100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]
500錠 [10錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]
500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン（乾燥剤付き）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
本態性低血圧、起立性低血圧、透析施行時の血圧低下の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈透析施行時の血圧低下の改善〉
透析中に血圧が低下したために透析の継続が困難となることが確認されている慢性腎不全患者のみを対象とすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈本態性低血圧、起立性低血圧〉
通常、成人にはアメジニウムメチル硫酸塩として、1日20mgを1日2回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
〈透析施行時の血圧低下の改善〉
通常、成人にはアメジニウムメチル硫酸塩として、透析開始時に1回10mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

25～56歳の健康成人男性24例に本剤5～40mgを1回経口投与したところ、20mg投与までは自覚症状が認められなかったが、40mg投与では全例で顔面のこわばり、冷汗、頭痛等の自覚症状が発現した。血圧に対しては20mg投与から有意な上昇を示し、投与2時間後から6時間後まで持続した。いずれの投与量においても臨床検査値には影響を及ぼさなかった¹⁾。

また、29～45歳の健康成人男性5例に本剤10mgを1日3回7日間反復経口投与したところ、第2回投与から有意な血圧上昇が見られ、減弱することなく7日目にも有意な血圧上昇が見られたが、自覚症状の発現は認められなかった²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、本態性低血圧、起立性低血圧は1日20mgを1日2回分割経口投与、透析施行時の血圧低下の改善は透析開始時に1回10mg経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

18～74歳の本態性低血圧ならびに起立性低血圧患者41例に本剤10mg/日又は20mg/日を2週間経口投与したところ、立ちくらみ、頭痛、朝起き不良、肩こり等の自覚症状に改善が認められた。用量間の比較では、全般改善度で「改善」以上が10mg/日65.0%、20mg/日75.0%と20mg/日で高い改善率が得られた³⁾。

また、30例の透析時低血圧患者に本剤を5mg、10mg各1回又はプラセボを経口投与したところ、全般改善度の「改善」以上が5mg投与群で80%、10mg投与群で90%、プラセボ群で10%と5mg投与群、10mg投与群いずれもプラセボ群に比して有意に高い改善率を示した。用量比較では、最大血圧下降幅が15mmHg以上の症例で検討した結果、5mg投与群が「改善」以上77.8%、10mg投与群が同じく90%と10mg投与群で高い改善率が得られた⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、本態性低血圧、起立性低血圧は1日20mgを1日2回分割経口投与、透析施行時の血圧低下の改善は透析開始時に1回10mg経口投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本態性低血圧ならびに起立性低血圧患者216例を対象に、本剤20mg/日又はエチレフリン塩酸塩15mg/日を2週間投与した結果、最終全般改善度で「改善」以上が本剤投与群59.4%、エチレフリン塩酸塩投与群53.4%であり、両群間に有意差は認められなかったが、診断名別最終全般改善度では、本態性低血圧で「改善」以上が本剤投与群59.5%、エチレフリン塩酸塩投与群48.1%と、本剤投与群はエチレフリン塩酸塩投与群に比べ有意に高い改善率を示した⁵⁾。

起立性低血圧患者143例を対象に、本剤20mg/日又はエチレフリン塩酸塩15mg/日を2週間投与した結果、最終全般改善度で「改善」以上が本剤投与群74.2%、エチレフリン塩酸塩投与群59.7%であり、両群間に有意差は認められなかったが、有用性判定では、「有用」以上が本剤投与群73.0%、エチレフリン塩酸塩投与群55.6%と、本剤投与群はエチレフリン塩酸塩投与群に比べ有意に高い有用率を示した⁶⁾。

透析時低血圧患者111例を対象に、本剤10mg/回又はプラセボを4週間投与した結果、最終全般改善度で「改善」以上が本剤投与群60.0%、プラセボ群で25.9%と、本剤投与群はプラセボ群に比べ有意に高い改善率を示した。また、有用性判定でも、「有用」以上が本剤投与群58.2%、プラセボ群25.9%と、本剤投与群はプラセボ群に比べ有意に高い有用率を示した⁴⁾。

2) 安全性試験

透析時低血圧を示す14例に本剤10~20mg/日を4~46週間長期経口投与したところ、4週及び6週投与の2例に腹痛、動悸の軽度の副作用が見られたのみで、40週以上投与された5例においては全く副作用が見られなかった。また、臨床検査値異常も全例で見られなかった⁷⁾。

注) 本剤の透析施行時の血圧低下の改善に対して承認されている用法及び用量は透析開始時に1回10mgである。

(5) 患者・病態別試験

起立性調節障害の小児23例に本剤5~10mg/日を経口投与した試験で、有効率は60.9%を示し、投与方法別では5mg1日2回投与が44.4%、10mg1日1回投与が71.4%と10mg1日1回投与で高い有効率を示した⁸⁾。

注) 本剤で承認されている効能又は効果は、本態性低血圧、起立性低血圧、透析施行時の血圧低下の改善であり、また、承認されている用法及び用量は、成人に対するものである。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

本態性・起立性低血圧における有効性解析対象は4153例で、改善率は本態性低血圧が65.3%、起立性低血圧が67.0%であった。一方、安全性解析対象は4267例で、副作用発現割合は2.39%であった。種類別では動悸が16例と最も多く、頭痛9例、嘔気、胃不快感、排尿障害各6例が主なもので、重篤な副作用はなかった。

透析時低血圧における有効性解析対象は 520 例で、改善率は 62.3%であった。一方、安全性解析対象は 620 例で、副作用発現割合は 5.48%であった。種類別では動悸 9 例、高血圧 5 例、頭痛 4 例が主なもので、重篤な副作用はなかった。

②特別調査

本態性低血圧及び起立性低血圧で 8 週以上の投与を要した 15 歳以上 65 歳以下の患者 161 例を対象に、QOL (Quality of Life) の調査が行われた結果、有効性解析対象 80 例での総合全般改善度で「改善」以上は 57.5%であった。また、安全性解析対象 158 例での副作用発現割合は 5.70%で、種類別では熱感 3 例、嘔気 2 例が主なものであり、重篤な副作用は見られなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

一般臨床試験及び二重盲検比較試験における本剤の有効性評価症例数は 435 例で、これらの臨床成績は次のとおりである。

対象疾患	改善率
本態性低血圧	61% (113/186)
起立性低血圧	69% (87/127)
透析施行時の血圧低下	70% (85/122)

また、二重盲検比較試験での改善率は、本態性低血圧⁵⁾ (対照薬：エチレフリン塩酸塩) 60% (47/79)、起立性低血圧⁶⁾ (対照薬：エチレフリン塩酸塩) 74% (46/62)、透析施行時の血圧低下⁴⁾ (対照薬：プラセボ) 60% (33/55) であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ミドドリン塩酸塩

ドロキシドパ

エチレフリン塩酸塩

ほか交感神経刺激薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ノルアドレナリンと競合して末梢の神経終末に取り込まれ、ノルアドレナリンの神経終末への再取り込みを抑制するとともに、神経終末においてノルアドレナリンの不活性化を抑制し、交感神経機能を亢進させる⁹⁻¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血圧上昇作用

本剤は、1回経口投与で用量依存的に収縮期血圧と拡張期血圧を同程度上昇させる¹³⁾（ラット、イヌ）。反復投与では安定した血圧上昇がみられ、耐性は認められない¹³⁾（ラット、イヌ）。

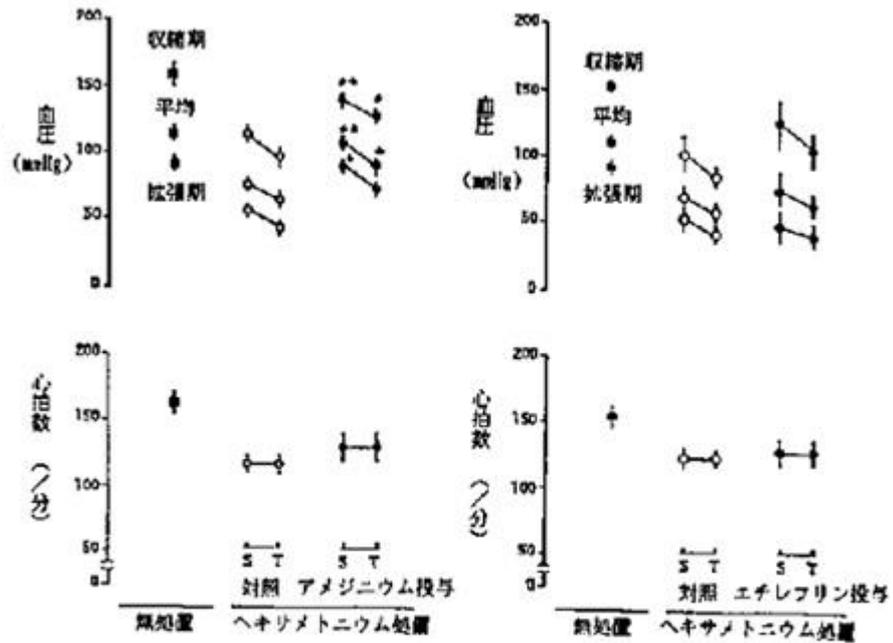
本剤は、全末梢血管抵抗の増加及び心拍出量の増加により血圧を上昇させる¹⁴⁾（イヌ）。全末梢血管抵抗の増加は、主に皮膚及び骨格筋の血管系の抵抗増大によるものと考えられる^{14,15)}。

2) 実験的起立性低血圧に対する作用

麻酔イヌに自律神経節遮断薬（塩化ヘキサメトニウム）を投与した上で体軸変換し、起立性低血圧を生じさせ、このモデルに対するアメジニウムメチル硫酸塩とエチレフリン塩酸塩の効果を調べた。

アメジニウムメチル硫酸塩は、体軸変換による血圧低下度を変化させなかったが、自律神経節遮断により低下した血圧を上昇させて、体軸変換後の血圧を有意に高く保持した。一方、エチレフリン塩酸塩では有意な血圧上昇を認めなかった¹⁶⁾。

アメジニウムメチル硫酸塩 (0.3mg/kg) エチレフリン塩酸塩 (0.1mg/kg)



S : 仰臥位 (水平位置)

T : 30° 1分間のlead up 体軸変換

Sはsupine (仰臥位) の頭文字,

Tはtilt (傾斜) の頭文字

各値は6例の平均値±標準誤差

* p < 0.05, ** p < 0.01

(塩化ヘキサメトニウム前投与対照との比較)

実験的起立性低血圧に対するアメジニウムメチル硫酸塩とエチレフリン塩酸塩静脈内投与の作用

(3) 作用発現時間・持続時間

「V-5-(2) 臨床薬理試験」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）

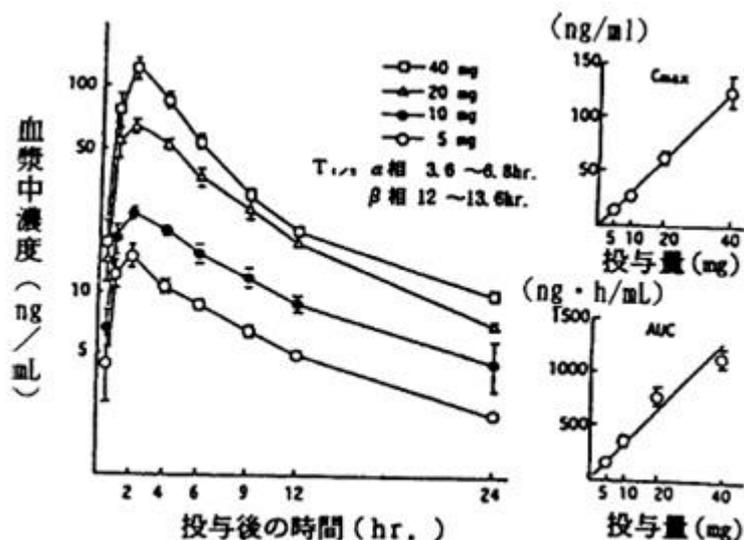
健康成人男性志願者各 6 例に本剤 5、10、20、40mg を 1 回経口投与し、経時的に未変化体の血漿中濃度を測定した。なお、ヒトでは血漿中に代謝物を認めていない。

血漿中未変化体の T_{max} は 1.7~2.7 時間、 C_{max} は各々 15.4、25.3、65.8、124.3ng/mL、 $t_{1/2}$ は見かけの α 相が 3.6~6.8 時間、 β 相が 12.0~13.6 時間であった。また、 C_{max} と AUC は用量とほぼ比例関係にあった¹⁾。

(健康成人 6 例、空腹時 10mg 1 回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ)¹⁾

T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)
2.7±0.4	25.3±1.4	6.4±1.1	13.6±2.5

平均値±標準偏差



ヒト単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

透析患者、20mg 1 回（承認範囲外用量）投与^{17,18)}：

(透析患者 5 例、20mg 1 回^{注)} 経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ)^{17,18)}

測定日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
非透析日	4.4±0.7	82.0±4.9	25.9±3.9
透析日 ^{※)}	3.6±0.7	70.7±5.7	19.2±2.7

平均値±標準偏差

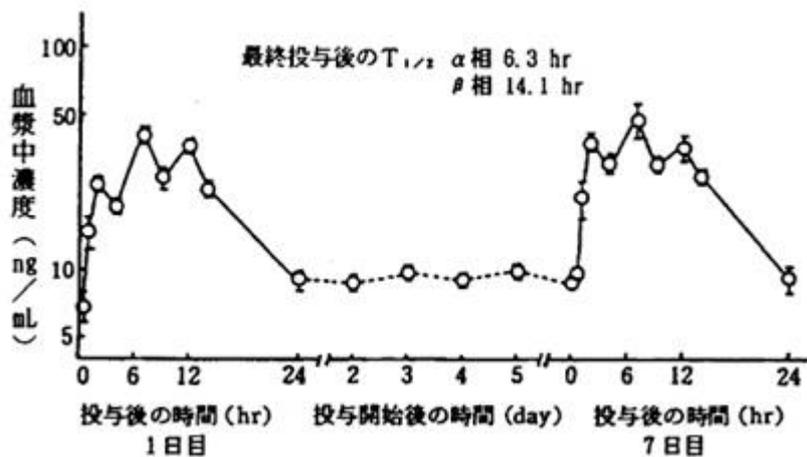
※) 透析日は透析直前投与

注) 本剤の承認された用法及び用量は、本態性低血圧、起立性低血圧は 1 日 20mg を 1 日 2 回分割経口投与、透析施行時の血圧低下の改善は透析開始時に 1 回 10mg 経口投与である。

2) 反復投与 (健康成人)

健康成人男性志願者 6 例に本剤 10mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与し、未変化体の血漿中濃度を 1 日目と 7 日目は経時的に、2～6 日目は 1 日 1 回朝の投与前に測定した。

2 日目以降、血漿中濃度はほぼ一定で、7 日目の最終投与後の $t_{1/2}$ は α 相が 6.3 時間、 β 相が 14.1 時間と 1 回投与時の成績とほぼ一致しており、反復投与による血漿中濃度への影響は認められなかった²⁾。



ヒト反復経口投与 (10mg×3/日) 時の血漿中未変化体濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 吸収

胃を除く消化管全域から吸収される。

(2) バイオアベイラビリティ

53% (外国人データ)¹⁹⁾

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠ラットに ¹⁴C-標識体 20mg/kg を経口投与後 3 時間の胎仔中放射活性濃度は母体血漿中濃度の約 1/10 程度であった²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳ラットに ¹⁴C-標識体 20mg/kg を経口投与した乳汁中放射能濃度は投与後 3 時間に 0.87μg 当量/mL に達し、以後半減期 8.2 時間で消失した²⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

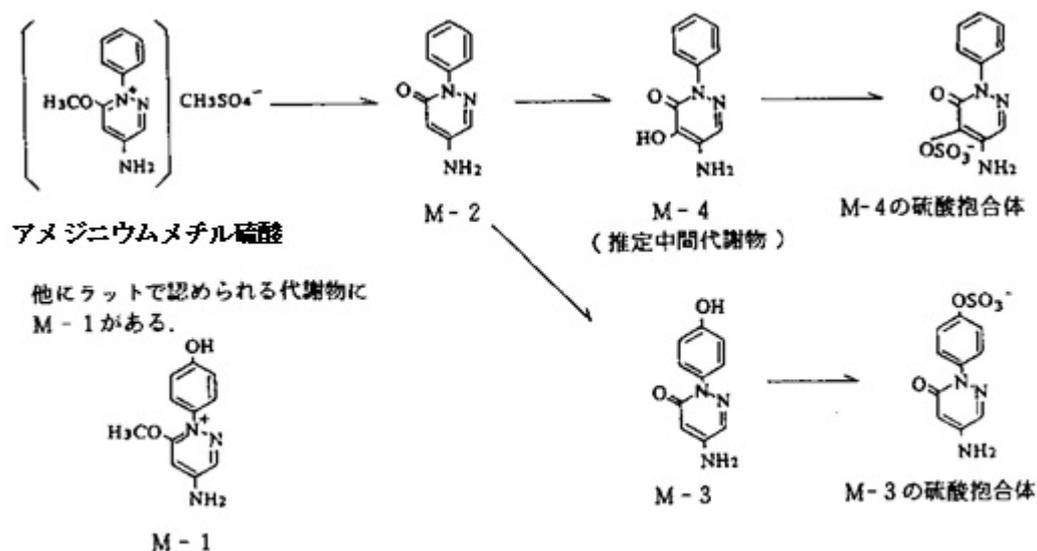
20.7% (健康成人、10mg 1 回投与 2 時間後、限外ろ過法)²¹⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：ごく一部がピリダジノン体となり、硫酸抱合される²²⁾。



(2)代謝に関する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物 M-2 に活性は認められていない（ラット）。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

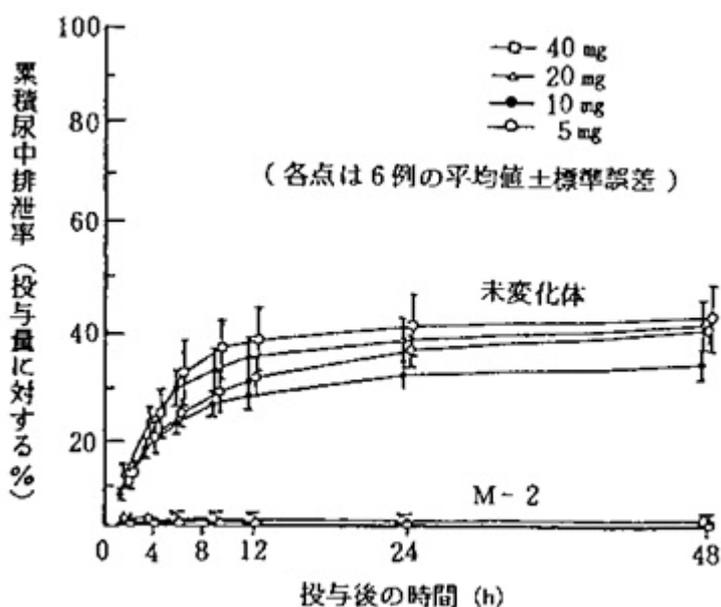
主として尿中。

(2)排泄率

投与後 48 時間までの尿中には、投与量の 33~40%が未変化体として、1~2%が代謝物 M-2 として排泄された¹⁾（健康成人、空腹時アメジニウムメチル硫酸塩 10~20mg 1回^{注)}投与）。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、本態性低血圧、起立性低血圧は 1 日 20mg を 1 日 2 回分割経口投与、透析施行時の血圧低下の改善は透析開始時に 1 回 10mg 経口投与である。

(3)排泄速度



健康成人にアメジニウムメチル硫酸塩 5、10、20 及び 40mg を 1 回経口投与時の未変化体、代謝物 M-2 の累積尿中排泄率

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

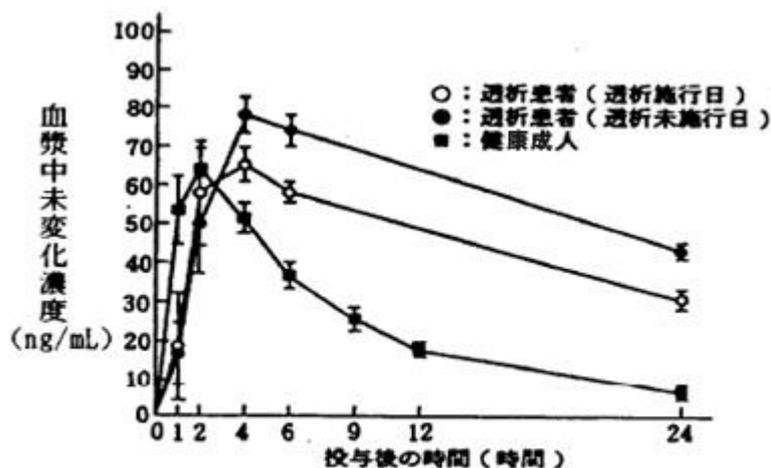
透析患者にアメジニウムメチル硫酸塩 10mg を 1 回経口投与し、経時的に血漿中及び透析液中未変化体濃度を測定した。透析器通過後の血漿中未変化体濃度は、通過前の約 1/2 であり、透析によって一部が除去され、透析液への移行がみられた²³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、本態性低血圧、起立性低血圧は1日20mgを1日2回分割経口投与、透析施行時の血圧低下の改善は透析開始時に1回10mg経口投与である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 単回投与 (腎透析患者)

透析患者の透析未施行日及び透析施行日に、アメジニウムメチル硫酸塩 20mg を1回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移及び薬動学的パラメータを健康成人でのデータとの比較で下に示す。透析施行日における C_{max} 及び AUC は、透析 (本薬投与後5時間透析実施) によって、透析未施行日よりもそれぞれ14%、20%低下したが、健康成人よりも高い値であった^{17,18)}。



透析患者は5例の、健康成人は6例の平均値±標準誤差。

透析患者及び健康成人におけるアメジニウムメチル硫酸塩 20mg 1回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

(透析患者6例、10mg 1回投与)²³⁾

投与後の時間	血漿中未変化体濃度 (ng/mL)	
	動脈血漿 (透析器通過前)	静脈血漿 (透析器通過後)
1h	1.9±1.4	0.9±0.9
2h	9.7±2.0	5.6±1.3
3h	19.6±3.8	9.9±1.8
4h	26.6±5.8	14.8±4.0

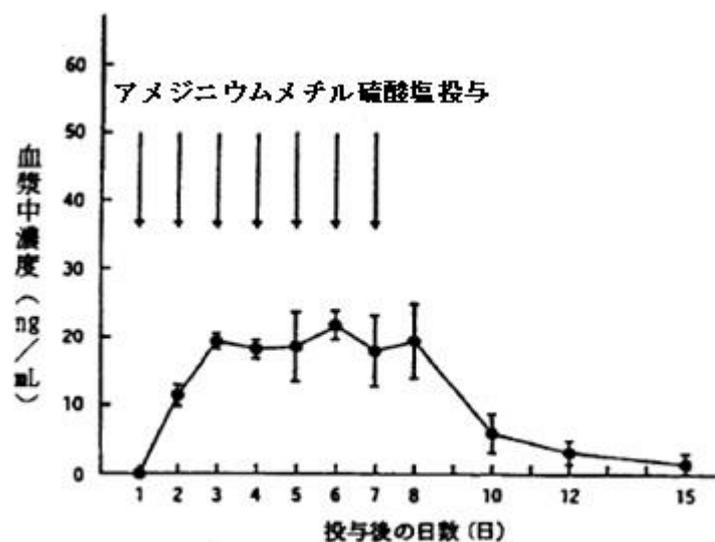
平均値±標準誤差

注) 本剤の承認された用法及び用量は、本態性低血圧、起立性低血圧は1日20mgを1日2回分割経口投与、透析施行時の血圧低下の改善は透析開始時に1回10mg経口投与である。

(2) 反復投与 (腎透析患者)

透析患者にアメジニウムメチル硫酸塩 5mg を1日1回7日間 (透析は1、3、5日目の投薬後5時間施行) 反復経口投与し、各日投与前の血漿中未変化体濃度を測定した。

血漿中未変化体濃度は、投与3日目以降約20ng/mLとほぼ一定となり、8日目以降の測定値から求めた $t_{1/2}$ は18.9時間で1回投与後の値 (透析施行日) である19.2時間とよく一致しており、蓄積性は示唆されなかった¹⁸⁾。



各値は3例の平均値±標準誤差。

透析は1, 3, 5, 8, 10, 12日目の0～5時間を実施

透析患者にアメジニウムメチル硫酸塩 5mg 1日1回7日間
反復投与時の各日投与前の血漿中未変化体濃度推移

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 高血圧症の患者〔高血圧症を悪化させる。〕
- 2.2 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症を悪化させる。〕
- 2.3 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者〔急激な昇圧発作を起こすおそれがある。〕
- 2.4 閉塞隅角緑内障の患者〔急激な眼圧上昇をきたすおそれがある。〕
- 2.5 残尿を伴う前立腺肥大のある患者〔尿閉をきたすおそれがある。〕

（解説）

- 2.1 本剤は血圧を上昇させる薬剤であるため、高血圧症を悪化させるおそれがある。
- 2.2 甲状腺機能亢進症では交感神経系の活性亢進がみられるため、交感神経系を刺激する本剤を投与すると、甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。
- 2.3 褐色細胞腫又はパラガングリオーマはカテコールアミンを産生する腫瘍であるため、交感神経系を刺激する本剤を投与すると、急激な昇圧発作を起こすおそれがある。
- 2.4 本剤の持つ α 刺激作用、 β 刺激作用によりそれぞれ散瞳、眼房水の産生増大が起こり、急激な眼圧上昇をきたすおそれがある。
- 2.5 本剤の持つ α 刺激作用、 β 刺激作用によりそれぞれ尿道括約筋の収縮、排尿筋の弛緩が起こり、尿の出がさらに悪くなるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心臓障害のある患者

本剤の交感神経機能亢進作用を介する心臓刺激作用により、心臓障害が悪化するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

「Ⅶ-5-(3)乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

乳児及び幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与に際しては少量から開始するなど用量に留意すること。生理機能（腎機能、肝機能）が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
ドロキシドパ	血圧の異常上昇をきたすことがある。	ドロキシドパから変換したノルアドレナリンの末梢神経終末における再取り込みと不活性化が、本剤により抑制される。
ノルアドレナリン		ノルアドレナリンの末梢神経終末における再取り込みと不活性化が、本剤により抑制される。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、湿疹、じん麻疹	
循環器	動悸、頻脈、血圧変動、不整脈（期外収縮、心房細動等）、ほてり感、のぼせた感じ	胸部不快感、息苦しさ、浮腫、胸内苦悶感	四肢冷感
精神神経系	めまい、立ちくらみ、頭痛、頭重、気分不良	ふらつき、全身倦怠感、焦燥感、情緒不安定、不眠、眠気、全身のしびれ、耳鳴	
消化器	嘔気・嘔吐、腹痛	胸やけ、食欲不振、腹部膨満、下痢、便秘、口渇感	
肝臓	AST、ALTの上昇等の肝機能異常		
その他	排尿障害	白血球減少、発熱、全身熱感、頸部痛、下肢痛、視力障害、歩行障害の悪化、構語障害の悪化	

注) 発現頻度は市販後の調査を含む。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	市販後調査	合計
評価例数	693	5,045	5,738
副作用発現症例数	61	145	206
副作用発現件数	86	191	277
副作用発現割合 (%)	8.80	2.87	3.59

副作用の種類	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
皮膚・付属器障害	3(0.43)	7(0.14)	10(0.17)
蕁麻疹	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
陰部癢痒症	0	1(0.02)	1(0.02)
癢痒感	0	2(0.04)	2(0.03)
発汗	0	1(0.02)	1(0.02)
発疹	1(0.14)	3(0.06)	4(0.07)
顔面湿疹	1(0.14)	0	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	15(2.16)	29(0.57)	44(0.77)
もうろう状態	0	1(0.02)	1(0.02)
振戦	0	1(0.02)	1(0.02)
頭痛	5(0.72)	14(0.28)	19(0.33)
頭重(感)	1(0.14)	5(0.10)	6(0.10)
めまい	3(0.43)	3(0.06)	6(0.10)
立ちくらみ	1(0.14)	6(0.12)	7(0.12)
四肢しびれ(感)	0	1(0.02)	1(0.02)
歩行障害	1(0.14)	0	1(0.02)
構音障害	1(0.14)	0	1(0.02)
ふらつき(感)	2(0.29)	3(0.06)	5(0.09)
自律神経系障害	19(2.74)	50(0.99)	69(1.20)
高血圧	1(0.14)	9(0.18)	10(0.17)
血圧上昇	0	6(0.12)	6(0.10)
心悸亢進	0	1(0.02)	1(0.02)
心拍数増加	0	2(0.04)	2(0.03)
動悸	14(2.02)	26(0.52)	40(0.70)
唾液分泌亢進	0	1(0.02)	1(0.02)
潮紅(フラッシング)	0	1(0.02)	1(0.02)
血圧低下	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
血圧変動	1(0.14)	0	1(0.02)
頻脈	2(0.29)	6(0.12)	8(0.14)
インポテンス	0	1(0.02)	1(0.02)
視覚障害	1(0.14)	0	1(0.02)
視力障害	1(0.14)	0	1(0.02)
聴覚・前庭障害	0	3(0.06)	3(0.05)
耳鳴	0	2(0.04)	2(0.03)
車酔い	0	1(0.02)	1(0.02)
精神障害	5(0.72)	6(0.12)	11(0.19)
無気力	0	1(0.02)	1(0.02)
鈍重	1(0.14)	0	1(0.02)
焦躁感	1(0.14)	0	1(0.02)
情緒不安	1(0.14)	0	1(0.02)
眠気	0	2(0.04)	2(0.03)
不眠(症)	2(0.29)	2(0.04)	4(0.07)
浮遊感	0	1(0.02)	1(0.02)
消化管障害	13(1.88)	30(0.59)	43(0.75)
嘔吐	2(0.29)	2(0.04)	4(0.07)
嘔気	4(0.58)	10(0.20)	14(0.24)
悪心	0	1(0.02)	1(0.02)
下痢	0	2(0.04)	2(0.03)
軟便	1(0.14)	0	1(0.02)
口渇	0	1(0.02)	1(0.02)
口渇感	1(0.14)	2(0.04)	3(0.05)
食欲不振	1(0.14)	2(0.04)	3(0.05)
腹痛	1(0.14)	4(0.08)	5(0.09)
胃不快感	0	6(0.12)	6(0.10)
胃重圧感	1(0.14)	0	1(0.02)
胸やけ	1(0.14)	0	1(0.02)
腹部不快感	0	1(0.02)	1(0.02)
便秘	0	4(0.08)	4(0.07)
腹部膨満	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)

副作用の種類	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
肝臓・胆管系障害	2(0.29)	9(0.18)	11(0.19)
肝機能障害	0	2(0.04)	2(0.03)
肝機能悪化	1(0.14)	0	1(0.02)
肝障害	0	2(0.04)	2(0.03)
血清AST上昇	1(0.14)	3(0.06)	4(0.07)
血清ALT上昇	0	2(0.04)	2(0.03)
γ-GTP上昇	0	2(0.04)	2(0.03)
心・血管障害	0	1(0.02)	1(0.02)
心胸比増大	0	1(0.02)	1(0.02)
心拍数・心リズム障害	3(0.43)	5(0.10)	8(0.14)
心室性期外収縮	2(0.29)	1(0.02)	3(0.05)
不整脈	0	1(0.02)	1(0.02)
心房細動	0	1(0.02)	1(0.02)
上室性不整脈	1(0.14)	0	1(0.02)
上室性期外収縮	0	2(0.04)	2(0.03)
呼吸器系障害	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
息苦しい	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
白血球・網内系障害	1(0.14)	2(0.04)	3(0.05)
白血球減少(症)	1(0.14)	0	1(0.02)
白血球増多(症)	0	3(0.06)	3(0.05)
血小板・出血凝固障害	0	1(0.02)	1(0.02)
皮下出血斑	0	1(0.02)	1(0.02)
泌尿器系障害	2(0.29)	6(0.12)	8(0.14)
排尿障害	2(0.29)	6(0.12)	8(0.14)
女性生殖(器)障害	0	1(0.02)	1(0.02)
月経異常	0	1(0.02)	1(0.02)
一般的全身障害	21(3.03)	21(0.42)	42(0.73)
悪寒	0	1(0.02)	1(0.02)
胸痛	0	1(0.02)	1(0.02)
胸内苦悶感	0	3(0.06)	3(0.05)
胸部圧迫感	0	2(0.04)	2(0.03)
胸部不快感	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
発熱	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
浮腫	1(0.14)	0	1(0.02)
全身熱感	1(0.14)	0	1(0.02)
頸部痛	1(0.14)	0	1(0.02)
下肢痛	1(0.14)	0	1(0.02)
気分不良	0	5(0.10)	5(0.09)
全身倦怠(感)	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
ほてり	9(1.30)	2(0.04)	11(0.19)
熱感	0	3(0.06)	3(0.05)
のぼせ(感)	5(0.72)	1(0.02)	6(0.10)

承認時+再審査終了時(1999年3月)

◆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
 使用成績調査では、患者年齢区分別、肝機能障害の有無別、腎機能障害の有無別、循環器系障害の有無別それぞれの副作用発現割合に有意差は認められなかった。

年齢区分による層別解析

年齢区分	本態性・起立性低血圧				透析時低血圧			
	総症例数	副作用発現例数	副作用発現割合	検定	総症例数	副作用発現例数	副作用発現割合	検定
12～14歳	300	3	1.0%	P=0.100				
15歳以上	3,961	99	2.5%					
64歳以下	3,164	71	2.2%	P=0.283	382	26	6.8%	P=0.069
65歳以上	1,097	31	2.8%		237	8	3.4%	

合併症による層別解析

合併症	本態性・起立性低血圧				透析時低血圧			
	総症例数	副作用発現例数	副作用発現割合	検定	総症例数	副作用発現例数	副作用発現割合	検定
肝機能障害なし	4,132	101	2.4%	P=0.351	589	34	5.7%	P=0.269
肝機能障害あり	100	1	1.0%		20	0	0%	
腎機能障害なし	4,179	102	2.4%	P=0.249				
腎機能障害あり	53	0	0%					
循環器系障害なし	4,126	97	2.4%	P=0.118	575	33	5.7%	P=0.490
循環器系障害あり	106	5	4.7%		34	1	2.9%	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

【中枢神経系に対する作用】

10及び30mg/kgの経口投与でマウスの移動覚醒を上昇させたが、ラットでは100mg/kgの経口投与で立毛、瞳孔散大を認めたのみであった。また、マウスあるいはラットの運動量、マウスの協調運動能及び不動化ネコの自発皮質脳波に対しては著明な影響を及ぼさなかった²⁴⁾。

【自律神経系に対する作用】

麻酔ネコで昇圧作用を示す0.3mg/kgの静脈内投与で、ノルアドレナリンの昇圧反応を増強したが、アセチルコリン、迷走神経電気刺激ならびに両側頸動脈閉塞による血圧及び心拍数反応に対しては影響を及ぼさなかった²⁴⁾。

【呼吸・循環器系に対する作用】

1及び3mg/kgの静脈内投与で麻酔ネコの血圧を上昇させ、心拍数を増加させた。心拍数の増加に一致して心電図のRR間隔とQT間隔を短縮させたが、QT間隔を心拍数で補正したQTcは変化しなかった。10mg/kgでは、投与直後に血圧を一過性に上昇させた後に下降させ、その後持続的に上昇させた。心拍数は投与直後より持続的に増加した。心電図上、RR間隔とQT間隔の短縮に加え、R波及びT波の減高とST電位の下降が認められた²⁵⁾。

【消化器系及び平滑筋に対する作用】

ラット胃排出能を30mg/kgの経口投与で抑制した。マウス小腸炭末輸送能、ラット胃酸分泌に対しては100mg/kgの経口投与でも影響を与えず、また、モルモット摘出回腸自動収縮抑制作用は 10^{-4} g/mL以上でのみ認められた²⁴⁾。

妊娠ウサギ摘出子宮では 3×10^{-6} g/mL以上で自動収縮張力を増強したが、妊娠あるいは非妊娠ラットの摘出子宮では、 3×10^{-4} g/mLでも作用を示さなかった²⁴⁾。

また、ラットの摘出輸精管で、 10^{-5} g/mL以上で自動収縮を惹起させたが、モルモット、イヌ及びサルスの摘出輸精管では、 10^{-3} g/mLにおいても自動収縮を誘発しなかった。このように、摘出子宮及び輸精管の反応に種属差が認められた²⁴⁾。

【血液系に対する作用】

10及び30mg/kgの経口投与で、血小板凝集能、血液凝固に対しては著明な影響を及ぼさなかった²⁴⁾。

【腎機能に対する作用】

10及び30mg/kgの経口投与で、生理食塩水負荷ラットの尿量及び尿中Na⁺、Cl⁻の排泄量を増加させたが、K⁺排泄量には影響を及ぼさなかった²⁴⁾。

(3) 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

動物種・性		投与経路			LD ₅₀ (mg/kg)
		静脈内	皮下	経口	
ラット ²⁶⁾ (SD)	♂	27.8	598	1330	
	♀	29.2	625	1470	
マウス ²⁶⁾ (ICR)	♂	24.1	282	1420	
	♀	26.9	298	1380	
イヌ (ビーグル)	♂・♀	—	—	200~400	

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験としては、雌雄ラット（SD、5週齢）に14、70、350、700mg/kg/日を1カ月間経口投与（1日1回）²⁷⁾及び雌雄イヌ（ビーグル、7カ月齢）に1、6、36mg/kg/日を13週間経口投与（1日1回）した。主な毒性所見としてラットでは交感神経系の興奮に伴う流涎、散瞳等が見られたが、組織障害性は殆ど見られず、また2週間の回復試験でこれらの毒性所見は消失した。イヌでは主な毒性所見として軽度の貧血、散瞳等が見られたが、5週間の回復試験でこれらの毒性所見は消失した。無影響量は、雄ラット14mg/kg/日、雌ラット70mg/kg/日、雌雄イヌ1mg/kg/日であった。

慢性毒性試験としては、雌雄ラット（SD、6週齢）に6、30、150mg/kg/日を52週間経口投与（1日1回）²⁸⁾及び雌雄イヌ（ビーグル、6カ月齢）に1、6、36mg/kg/日をそれぞれ1年間経口投与（1日1回）した。主な毒性所見としてラットでは流涎、体重増加抑制及び軽度の貧血が見られた。またイヌでは散瞳、嘔吐、体重減少及び心拍数の減少が見られたが、5週間の回復試験でこれらの毒性所見は消失した。無影響量は、雄ラット6mg/kg/日、雌ラット30mg/kg/日、雌雄イヌ6mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いたプレート法による試験と、チャイニーズハムスター肺由来CHL/IU細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験の結果、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験の結果、癌原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験²⁹⁾、胎仔の器官形成期投与試験³⁰⁾、周産期・授乳期投与試験³¹⁾の結果、雌の生殖に影響なく、催奇形性も認められなかった。しかしながら、精管収縮亢進によって雄ラットに形成された精子肉芽腫によると思われる着床率の低下が高用量で見られた³²⁾。また、ウサギにおける胎仔の器官形成期投与試験でも催奇形性は認められなかった³³⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ウサギ（IgG型抗体産生）、モルモット（全身アナフィラキシー反応、IgG型抗体産生、遅延型皮膚反応）及びマウス（IgE型抗体産生）による抗原性観察の結果、いずれにおいても抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：アメジニウムメチル硫酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー又は瓶開封後は吸湿に注意すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1981年3月19日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リズムック錠 10mg	1991年6月28日	20300AMZ00438	1991年8月23日	1991年11月13日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1999年3月3日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハマでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：1991年6月28日～1997年6月27日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
リズムック錠 10mg	2190022F1024	2190022F1024	103592601	612190292

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)中島光好ほか: 臨床医薬. 1988; 4: 495-507
- 2)中島光好ほか: 臨床医薬. 1988; 4: 509-520
- 3)長澤紘一ほか: 臨床医薬. 1988; 4: 1103-1122
- 4)斎藤 博ほか: 臨床医薬. 1990; 6: 973-994
- 5)筒井末春ほか: 臨床医薬. 1988; 4: 1123-1144
- 6)筒井末春ほか: 臨床医薬. 1990; 6: 995-1013
- 7)高橋幸雄ほか: 薬理と治療. 1991; 19: 3259-3266
- 8)阿部忠良ほか: 小児内科. 1988; 20: 945-955
- 9)古川 清ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1443-1453
- 10)畠野尚仁ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1433-1441
- 11)Lenke D., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1981; 31: 1558-1565 (PMID: 7197970)
- 12)Traut M., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1981; 31: 1566-1574 (PMID: 7197971)
- 13)湊 久夫ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1409-1420
- 14)能勢 勇ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1421-1431
- 15)Lehmann H. D., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1981; 31: 1544-1557 (PMID: 7197969)
- 16)社内資料: 実験的起立性低血圧に対する作用
- 17)金丸光隆ほか: 臨床医薬. 1988; 4: 1295-1310
- 18)社内資料: 透析患者における血漿中動態
- 19)Kaumeier S., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1981; 31: 1653-1657 (PMID: 7197980)
- 20)Nambu K., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1988; 38: 909-918 (PMID: 3207436)
- 21)社内資料: ヒトにおける蛋白結合
- 22)社内資料: ヒトにおける代謝
- 23)社内資料: 透析患者における血漿中及び透析液中濃度
- 24)中辻勝義ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1455-1469
- 25)社内資料: 麻酔ネコの血圧、心拍数、呼吸および心電図に対する作用
- 26)宮崎 譲ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1471-1480
- 27)加納正敏ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1481-1505
- 28)沖本一夫ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1507-1528
- 29)佐藤利和ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1529-1541
- 30)佐藤利和ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1557-1572
- 31)佐藤利和ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1581-1592
- 32)佐藤起代子ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1543-1556
- 33)佐藤利和ほか: 薬理と治療. 1988; 16: 1573-1579

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>