

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤 形	フィルムコーティング錠
規 格 ・ 含 量	1錠中リルゾールを 50 mg 含有
一 般 名	和名：リルゾール（JAN） 洋名：Riluzole（JAN, r-INN）
製造販売承認年月日	承認年月日：1998年（平成10年）12月25日
薬価基準収載 ・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：1999年（平成11年）2月19日 発売年月日：1999年（平成11年）3月25日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先 ・ 電話番号・FAX 番号	

本 I F は 2012 年 10 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

I F 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋名(命名法)…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法)…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4
7. CAS登録番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 5
2. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
4. 有効成分の確認試験法…………… 7
5. 有効成分の定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別及び性状…………… 8
 - (2) 製剤の物性…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 8
 - (2) 添加物…………… 8
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 溶出試験…………… 10
7. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 10
8. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
9. 容器の材質…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床効果…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 12
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 12
 - (4) 検証的試験…………… 12
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 12
 - 2) 比較試験…………… 13
 - 3) 安全性試験…………… 13
 - 4) 患者・病態別試験…………… 13
 - (5) 治療的使用…………… 13
 - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験…………… 13
 - 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…………… 15

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…………… 17
2. 薬理作用…………… 17
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 17
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 18
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 18
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 18
 - (3) 通常用量での血中濃度…………… 18
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度…………… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 21
 - (1) 吸収速度定数…………… 21
 - (2) バイオアベイラビリティ…………… 21
 - (3) 消失速度定数…………… 21
 - (4) クリアランス…………… 21
 - (5) 分布容積…………… 21
 - (6) 血漿蛋白結合率…………… 21
3. 吸収…………… 22
4. 分布…………… 22
 - (1) 血液-脳関門通過性…………… 22
 - (2) 胎児への移行性…………… 22
 - (3) 乳汁中への移行性…………… 22
 - (4) 髄液への移行性…………… 23
 - (5) その他の組織への移行性…………… 23
5. 代謝…………… 24
 - (1) 代謝部位及び代謝経路…………… 24

(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	25
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	25
6. 排泄	25
(1) 排泄部位	25
(2) 排泄率	25
(3) 排泄速度	25
7. 透析等による除去率	25
(1) 腹膜透析	25
(2) 血液透析	25
(3) 直接血液灌流	25

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	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能・効果に關連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法・用量に關連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 相互作用	28
(1) 併用禁忌とその理由	28
(2) 併用注意とその理由	28
8. 副作用	29
(1) 副作用の概要	29
1) 重大な副作用と初期症状	29
2) その他の副作用	30
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	31
(3) 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	37
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	39
9. 高齢者への投与	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39
11. 小児等への投与	39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40

13. 過量投与	40
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	40
15. その他の注意	40
16. その他	40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	41
2. 毒性	43
(1) 単回投与毒性試験	43
(2) 反復投与毒性試験	44
(3) 生殖発生毒性試験	44
(4) その他の特殊毒性	45

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	46
2. 貯法・保存条件	46
3. 薬剤取扱い上の注意点	46
4. 承認条件	46
5. 包装	46
6. 同一成分・同効薬	46
7. 国際誕生年月日	46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
9. 薬価基準収載年月日	46
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	47
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
12. 再審査期間	47
13. 長期投与の可否	47
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	47
15. 保険給付上の注意	48

XI. 文献

1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	49

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	50
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	51
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リルテック（一般名：リルゾール）は、フランス ローヌ・プーラン ローラー社（現 サノフィ社）において開発された、神経細胞保護作用を有するベンゾチアゾール系の合成化合物であり、グルタミン酸作動性神経においてグルタミン酸伝達を抑制する。

本剤の薬理学的作用は1980年代初頭から検討され、海外での第Ⅰ相、また、筋萎縮性側索硬化症（ALS：amyotrophic lateral sclerosis）を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の成績を評価・検討した結果、本剤の有効性と安全性が認められた。

本邦においては1993年より第Ⅰ相に引き続き第Ⅲ相試験が開始され、同年11月に ALS を対象とした希少疾病医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受け、1998年12月に ALS の治療、ALS の病勢進展の抑制を効能・効果とした輸入承認を得て、ローヌ・プーラン ローラー株式会社（現 サノフィ株式会社）より発売するに至った。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 世界で初めての筋萎縮性側索硬化症（ALS）の適応症を有する薬剤である。
リルテックは世界60カ国以上で発売されている。（2011年6月現在）
2. ALS 患者に対し、生存期間やレスピレータ装着までの期間を延長させた（プラセボとの比較）。（海外データ）
海外第Ⅲ相試験では本剤100mg/日において投与開始12ヵ月後の生存率は73.7%（プラセボ62.8%）、18ヵ月後の生存率は56.8%（プラセボ50.4%）であった。国内第Ⅲ相試験ではプラセボとの有意差は認められなかった。
「ALS」と「ALS の病勢進展の抑制」に対する国内特定使用成績調査において、プライマリ・エンドポイントを死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着時としたイベント非発生率は、18ヵ月時点64.9%であった（n=781）。
3. リルテックはグルタミン酸による興奮毒性を抑え、神経細胞保護作用を有する薬剤である。（*in vitro*）（薬効・薬理）
4. ALS の病勢進展を抑制する薬剤で、症状の軽減、改善は認められていない。
5. 副作用は82.1%（669/815例、本邦及び海外の第Ⅲ相試験）に認められた。
主な副作用は、無力感131例（16.1%）、悪心128例（15.7%）、めまい78例（9.6%）、便秘72例（8.8%）、腹痛48例（5.9%）、下痢45例（5.5%）、食欲不振41例（5.0%）であった。また本邦での試験における臨床検査値の異常変動は、臨床検査値を測定した総症例98例中、主なものは ALT（GPT）上昇29例（29.6%）、AST（GOT）上昇24例（24.5%）、 γ -GTP 上昇15例（15.3%）、赤血球減少15例（15.3%）、ヘモグロビン減少14例（14.3%）、ヘマトクリット値減少11例（11.2%）等であった。（承認時）
使用成績調査において、安全性解析対象症例1,997例中、567例（28.4%）に副作用（臨床検査

I. 概要に関する項目

値異常を含む)が認められ、主な副作用は ALT (GPT) 上昇138例 (6.9%)、AST (GOT) 上昇132例 (6.6%)、悪心、 γ -GTP 上昇各75例 (各3.8%) 等であった。また、18ヵ月を超えて投与した485例において、副作用発現率は、20.2%であった。(再審査終了時)

特別調査において、安全性解析対象症例826例中、232例 (28.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は ALT (GPT) 上昇89例 (10.8%)、AST (GOT) 上昇79例 (9.6%)、 γ -GTP 上昇36例 (4.4%)、悪心35例 (4.2%) 等であった。また、18ヵ月を超えて投与した233例において、副作用発現率は、26.6%であった。(再審査終了時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は承認時までの国内臨床試験、使用成績調査及び特別調査の結果を合わせて算出した。

重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、好中球減少、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リルテック[®]錠50

(2) 洋名

RILUTEK[®]50mg Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

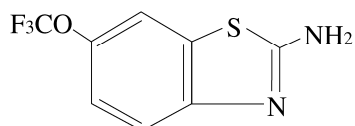
(1) 和名 (命名法)

リルゾール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Riluzole (JAN, r-INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₈H₅F₃N₂OS

分子量 : 234.20

5. 化学名 (命名法)

2-Amino-6-(trifluoromethoxy) benzothiazole (JAN, r-INN)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：RP 54274

7. CAS 登録番号

1744-22-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬、処方せん医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

リルゾールの各種溶媒に対する溶解性（測定温度：20±5℃）

表Ⅲ－1

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	本品 1g を溶かすのに 必要な溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
アセトン	1500	0.67	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1500	0.67	極めて溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1500	0.67	極めて溶けやすい
メタノール	1500	0.67	極めて溶けやすい
アセトニトリル	1250	0.8	極めて溶けやすい
エタノール (95)	1000	1	溶けやすい
ジエチルエーテル	500	2	溶けやすい
ジクロロメタン	200	5	溶けやすい
0.1mol/L 塩酸試液	20	50	やや溶けにくい
希水酸化ナトリウム試液	0.3	3333.3	極めて溶けにくい
水	0.3	3333.3	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

室温/70%RH 及び35℃/90%RH において、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約117～120℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.8±0.1 (*I*-オクタノールー水系)

(6) 分配係数

log P=3.5 (*I*-オクタノールー水系)

(7) その他の主な示性値

pH：測定不可（水に極めて溶けにくい）

日局紫外吸収スペクトル：本品のメタノール溶液（9.96mg/L）は、波長223nm 及び263nm 付近に吸収の極大を示した。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－２. 各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果（性状、確認試験、融点、溶状、類縁物質、水分、定量）	
苛酷試験	温度	35℃遮光	ポリエチレン袋 紙器入り	24ヵ月	12ヵ月で外観の変化、18ヵ月で溶状の変化、24ヵ月で0.1%を超える類縁物質1個を認めた。その他の項目に変化は認められなかった。
		50℃遮光	ポリエチレン袋 紙器入り	24ヵ月	3ヵ月で外観、溶状の変化、18ヵ月で0.1%を超える類縁物質1個を認めた。その他の項目に変化は認められなかった。
	湿度	35℃90%RH 遮光	ポリエチレン袋 紙器入り	12ヵ月	すべての試験項目に変化は認められなかった。
	光	白色灯下 (6,500 lx)	無色ガラス瓶 (ふた開放)	184時間 31分*	約107万 lx・hr で規格範囲内のわずかな着色が認められた。その他の項目には変化は認められなかった。
加速試験	30℃/60%RH 遮光	ポリエチレン袋 紙器入り	12ヵ月	すべての試験項目に変化は認められなかった。	
	40℃/75%RH 遮光	ポリエチレン袋 紙器入り	6ヵ月	6ヵ月で3ロット中1ロットの溶状が規格を外れたが、その他の項目に変化は認められなかった。	
長期保存試験	25℃/60%RH 遮光	ポリエチレン袋 紙器入り	24ヵ月	すべての試験項目に変化は認められなかった。	

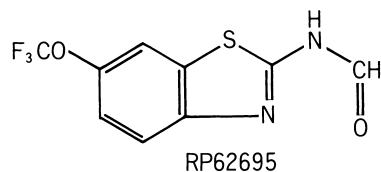
*：総照度 約120万 lx・hr

強制分解による生成物

苛酷試験、溶液状態、及び強制劣化条件下で認められた主な分解生成物は、次の2種である。

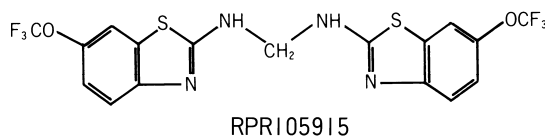
①化学名：N-(6-trifluoromethoxy-2-benzothiazolyl) formamide

構造式：



②化学名：(6-trifluoromethoxy-2-benzothiazolyl)-(6-trifluoromethoxy-2-benzothiazolylaminomethyl) amine

構造式：



Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法

日局「赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法」による。

5. 有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー」により定量する。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：256nm）

カラム：内径約4.6mm、長さ約25cm のステンレス管に5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液（750：500：1）（試料注入後から35分まで）

アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸混液（1875：625：2）（35～55分）

水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液（750：500：1）（55分以降）


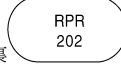

流 量：毎分1mL

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

錠（フィルムコーティング錠）

販売名	色調	平面		側面
リルテック®錠 50	白色	表 	裏 	
		重量：約0.20g	長径：約10.1mm	短径：約5.1mm

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

RPR 202

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中リルゾールを50mg含有

(2) 添加物

無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、
軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. 各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果（性状、純度試験、水分、硬度、重量偏差試験、溶出試験、定量）	
苛酷試験	温度	35℃	無色透明 PTP	6ヵ月	全ての試験項目に変化は認められなかった。
		45℃	無色透明 PTP	6ヵ月	全ての試験項目に変化は認められなかった。
	湿度	22℃/80%RH	無色透明 PTP	6ヵ月	全ての試験項目に変化は認められなかった。
		35℃/90%RH	無色透明 PTP	6ヵ月	全ての試験項目に変化は認められなかった。
	光	白色灯下 (7700 lx)	未包装	7日	外観が黄色に着色し、分解物*を0.04%認めたが、その他の項目に変化は認められなかった。
		白色灯下 (7000 lx)	無色透明 PTP	6時間	外観が黄色に着色したが、その他の項目に変化は認められなかった。
	乳白色 PTP		6時間	全ての試験項目に変化は認められなかった。	
加速試験	40℃/75%RH	乳白色 PTP	6ヵ月	全ての試験項目に変化は認められなかった。	
長期保存試験	25℃/60%RH	乳白色 PTP	24ヵ月	全ての試験項目に変化は認められなかった。	

*: RPR105915（「III-3. 有効成分の各種条件下における安定性」②の項参照）

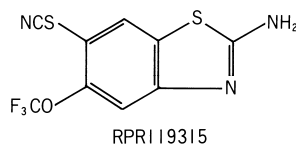
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

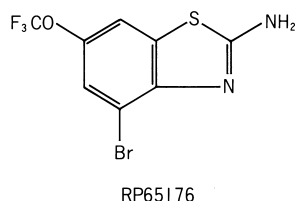
5. 混入する可能性のある夾雑物

合成工程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

- ① 6-thiocyanato-5-trifluoromethoxybenzothiazol-2-amine



- ② 4-bromo-6-trifluoromethoxybenzothiazol-2-amine



分解生成物については、「III-3. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

IV. 製剤に関する項目

6. 溶出試験

日局「溶出試験法第2法（パドル法）」により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 0.1mol/L 塩酸試液900mL

規格：30分間の溶出率が80%以上

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

「Ⅲ－4. 有効成分の確認試験法」を準用する。

8. 製剤中の有効成分の定量法

「Ⅲ－5. 有効成分の定量法」を準用する。

9. 容器の材質

PTP：片面乳白色不透明のポリ塩化ビニルフィルム、片面アルミ箔

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢進展の抑制

2. 用法及び用量

通常、成人には本剤を1回1錠、1日2回（朝及び夕食前）、リルゾールとして1日量100mg（本剤2錠）を経口投与する。

食前投与の理由：海外の健康成人男子16例を対象とした試験¹⁾より、空腹時に比して高脂肪食後は本剤の吸収率が低下し、本剤の吸収は食事の影響を受けることから設定した。（「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3)」20頁参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1. 国内臨床試験²⁾

全国48施設で実施された第Ⅲ相二重盲検試験（総投与例数：リルゾール100mg/日投与群101例、プラセボ投与群99例）において、プライマリ・エンドポイントである「一定の病勢進展」又は「死亡」までの期間について、プラセボに対する本剤の有効性は検証されなかった（本剤の臨床試験期間（18ヵ月）において、プライマリ・エンドポイントを「死亡」とした場合の生存率は、本剤群63.3%、プラセボ群70.1%；層別 Logrank 検定、両側 $p=0.216$ ）。

2. 海外臨床試験

海外では、「死亡」あるいは「レスピレータ装着のための挿管又は気管切開」までの期間（生存期間）をプライマリ・エンドポイントとした、2つの pivotal な試験が実施された。

2ヵ国（フランス及びベルギー）、7施設で実施された第Ⅱ相二重盲検試験（総症例数：リルゾール100mg/日投与群77例、プラセボ投与群78例）の結果、生存期間の中央値は全症例に対して本剤群502日、プラセボ群は469日（層別 Logrank 検定、両側 $p=0.131$ ）、球発症型症例に対してそれぞれ476日、239日（Logrank 検定、両側 $p=0.072$ ）であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤投与群の生存期間が長かった³⁾。

7ヵ国（米国、フランス、カナダ、イギリス、ベルギー、ドイツ、スペイン）、31施設で実施された第Ⅲ相二重盲検試験（総症例数：リルゾール50mg/日投与群237例、100mg/日投与群236例、200mg/日投与群244例、プラセボ投与群242例）の結果、18ヵ月後もしくは試験打ち切り日における生存率は本剤50mg 群55.3%、100mg 群56.8%、200mg 群57.8%、プラセボ群50.4%であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤100mg 群はプラセボ群よりも生存率が高かった（層別 Logrank 検定、両側 $p=0.076$ ）。また、本剤の全投与量群を合わせた生存率は56.6%であり、プラセボ群との間に有意な差が認められた（層別 Logrank 検定、両側 $p=0.048$ ）⁴⁾。

注）本剤の筋萎縮性側索硬化症に対し承認されている用法及び用量は100mg/日、1日2回である。

V. 治療に関する項目

3. 使用成績調査及び特別調査

(1) 使用成績調査

観察期間18ヵ月の使用成績調査（有効性解析対象症例1,513例）において、「死亡」又は「気管切開を伴うレスピレータ装着」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は54.6%であった。また、「死亡」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は63.2%であった。

(2) 特別調査

海外第Ⅲ相二重盲検試験の被験者と同様の患者^{注2)}を対象とした観察期間18ヵ月の特別調査（有効性解析対象症例781例）において、「死亡」又は「気管切開を伴うレスピレータ装着」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は64.9%であった。また、「死亡」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は73.6%であった。

注2) 下記、①～⑤を満たす患者

- ①18歳以上75歳以下であること
- ②World Federation of Neurology の基準（他の原因によって進行性萎縮となった場合は除く）で、“definite”又は“probable”であること
- ③罹病期間が5年未満であること
- ④調査開始時点より2ヵ月以内の努力性肺活量が理論正常値の60%以上であること
- ⑤気管切開未実施例であること

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験^{5,6)}

健康成人男子各群8例に本剤50mg、100mg、200mg を単回投与、また、健康成人男子各群9例に本剤50mg、100mg、200mg/日を反復投与し、自覚症状、生理学的検査（血圧、脈拍数、体温および体重）、心電図検査等を行った。その結果、本剤の単回投与及び反復投与において、頭痛、下痢、めまい感等の副作用が認められたが、特に、重篤な症状は認められなかった。また、試験期間中、臨床上問題となる臨床検査値異常は発現しなかった。

[丁 宗鉄 他：臨床医薬 12(5)：795-807, 1996]

[丁 宗鉄 他：臨床医薬 12(5)：809-827, 1996]

注) 本剤の筋萎縮性側索硬化症に対し承認されている用法及び用量は100mg/日、1日2回である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験³⁾

2ヵ国（フランス及びベルギー）、7施設で実施された第Ⅱ相二重盲検試験（総症例数：リルゾール100mg/日投与群77例、プラセボ投与群78例）の結果、生存期間の中央値は全症例に対して本剤群502日、プラセボ群は469日（層別 Logrank 検定、両側 $p=0.131$ ）、球発症型症例に対してそれぞれ476日、239日（Logrank 検定、両側 $p=0.072$ ）であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤投与群の生存期間が長かった。

[Bensimon G. et al. : N. Engl. J. Med. 330(9) : 585-591, 1994]

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験⁴⁾

欧米31施設で実施された第Ⅲ相二重盲検試験（総症例数：リルゾール50mg/日投与群237例、100mg/日投与群236例、200mg/日投与群244例、プラセボ投与群242例）の結果、投与開始12ヵ月後の生存率は本剤50mg 群70.5%、100mg 群73.7%、200mg 群72.5%及びプラセボ群62.8%であり、リルゾール投与100mg 群及び200mg 群でプラセボ群と比べ統計学的に有意な差が認められた（層別 Logrank 検定、 $p=0.019$ 、 $p=0.021$ ）。

また、投与開始18ヵ月後もしくは試験打ち切り日における生存率はリルゾール50mg 群55.3%、100mg 群56.8%、200mg 群57.8%、プラセボ群50.4%であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤100mg 群はプラセボ群よりも生存率が高くなった（層別 Logrank 検定、両側 $p=0.076$ ）。なお、本剤の全投与量群を合わせた生存率は56.6%であり、プラセボ群との間に有意な差が認められた（層別 Logrank 検定、両側 $p=0.048$ ）。

[Lacomblez L. et al. : Lancet **347**(9013) : 1425-1431, 1996]

注) 本剤の筋萎縮性側索硬化症に対し承認されている用法及び用量は100mg/日、1日2回である。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

1. 使用成績調査

安全性

収集された2,342例のうち、345例を除外した1,997例を解析対象とした。

副作用発現症例率は28.39%（567例）であり、承認時までの副作用発現症例率68.37%と比べて低かった。

器官別大分類別の副作用は、「臨床検査」13.52%（270例）が最も多く認められ、以下、「胃腸障害」8.01%（160例）、「全身障害および投与局所様態」4.21%（84例）の順であった。また、副作用の種類別では、主に ALT 増加6.91%（138件）、AST 増加6.61%（132件）、 γ -GTP 増加と悪心の各3.76%（75件）、食欲減退3.56%（71件）、Hb 減少2.8%（56件）、RBC 数減少2.75%（55件）、無力症2.60%（52件）及び Ht 減少2.55%（51件）であった。

有効性

安全性解析対象症例から484例を除いた1,513例を解析対象とした。

18ヵ月時点のイベント*非発生率は54.6%であった。承認時までの試験（以下、国内第Ⅲ相試験）では、18ヵ月時点のイベント非発生率は50.0%であり、本調査におけるイベント非発生率は国内第Ⅲ相試験と同程度であった。

*死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着

V. 治療に関する項目

2. 特定使用成績調査（特別調査）

欧米で実施した海外第Ⅲ相試験の患者背景を有する症例を対象に有効性と安全性を調査した。

対象：症例登録時、本剤の投与について症例本人（もしくは代諾者）の同意が得られ、調査開始時点にて以下の規定に合致する ALS の症例で、かつリルゾールによる治療歴がない症例。

- ①18～75歳以下であること
- ②World Federation of Neurology の基準（他の原因によって進行性筋萎縮となった場合は除く）で、「definite」または「probable」であること
- ③罹病期間が5年未満であること
- ④調査開始時点より2ヵ月以内の努力性肺活量が理論正常値の60%以上であること
- ⑤気管切開未実施例であること

安全性

収集された1,093例のうち、267例を除外した826例を解析対象とした。

副作用発現症例率は28.09%（232例）であった。

器官別大分類別の副作用は、「臨床検査」15.13%（125例）が最も多く認められ、以下、「胃腸障害」9.08%（75例）、「神経系障害」3.63%（30例）の順であった。

また、副作用の種類別では、主に ALT 増加10.77%（89件）、AST 増加9.56%（79件）、 γ -GTP 増加4.36%（36件）、悪心4.24%（35件）、食欲減退2.66%（22件）、浮動性めまいと Hb 減少の各2.54%（21件）、RBC 数減少2.42%（20件）及び Ht 減少2.06%（17件）であった。

有効性評価：プライマリ・エンドポイントは死亡または気管切開を伴うレスピレータ装着。

有効性

安全性解析対象症例から45例を除いた781例を解析対象とした。

18ヵ月時点でのイベント非発生率は64.9%であった。承認時までの試験（以下、国内第Ⅲ相試験）では、18ヵ月時点のイベント非発生率は50.0%であり、本調査におけるイベント非発生率は国内第Ⅲ相試験に比べ高い結果であった。

V. 治療に関する項目

3. 市販後臨床試験

日本人及び白人健康成人男子を対象に薬物動態を比較検討した。

対象：日本人及び白人健康男子（日本人16例、白人17例）

方法：本剤1回1錠を1日2回8日間反復投与した時の未変化体と主要活性代謝物 RPR112512 の薬物動態を比較検討した。

結果：日本人16例、白人16例を薬物動態の解析対象とした。

血漿中リルゾールトラフ濃度は日本人及び外国人ともに投与後2日以降はほぼ平坦に推移した。投与8日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人及び外国人ともに30分から2時間で最高血漿中濃度に達した。投与8日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人と外国人ではほぼ同様に推移した。

表V-1. リルゾール 50mg 反復経口投与における薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2Z} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (hr・ng/mL)	CL/F (L/hr)
日本人	179.2±71.5	1.0±0.6	51.5±20.2	733.1±273.0	75.5±22.7
外国人	207.9±78.3	0.9±0.4	42.7±19.7	833.8±381.8	71.3±29.9

mean±S. D.

安全性：日本人16例、白人17例を解析対象とした。有害事象発現症例率は、日本人75.0%（12/16例、29件）、白人35.3%（6/17例、14件）で、日本人で高かった（p=0.037）。

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

[承認条件]

1. 再審査期間中は、市販後調査において、全症例登録として毎年集計結果を報告し、承認事項の見直し等を行うこと。また、欧米で有効性が示唆されている Class I の患者を対象として特別調査を行い、有効性及び安全性に関する成績を集積し、毎年集計結果を報告すること。ただし、必要に応じて市販後臨床試験を実施すること。

実施内容

全例登録方式による使用成績調査及び欧米で有効性が示唆されている海外第Ⅲ相二重盲検比較試験の被験者と同様な患者を対象とした特別調査を実施した。これらの調査の集計結果については、1999年9月提出の第1回安全性定期報告書から安全性定期報告書の提出期限毎に当局報告を行うと共に承認事項の見直しの必要性を検討した。なお、調査結果の検討の結果、承認事項の見直し等を行う必要があると判断する事項は認められなかった。

[試験の概要]

- (5) - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験の「1. 使用成績調査」、「2. 特定使用成績調査」を参照。

V. 治療に関する項目

2. 本邦で実施された第Ⅲ相臨床試験において、本薬の有効性が確認できなかったこと、及び安全性は18ヵ月の期間で確認されたものであること等を添付文書等に記載すること。
また、本薬を投与する場合は本薬の有効性及び安全性にかかるこれらの事項について、患者若しくは患者に十分な同意の能力がない場合は代諾者に十分説明し、本薬投与にあたっての同意を取得すること。さらに、本薬の納入にあたっては、患者選択が適切であること、及び同意が取得されていること等を確認すること。

実施内容

添付文書の「臨床成績」に国内第Ⅲ相試験の成績を記載するとともに、本剤の投与にあたっては、医師による患者登録を依頼した。また、本剤を使用する際には、適切な患者選択をした上で事前に患者もしくは代諾者に本剤の有効性及び安全性に係る事項について十分説明を行ない、使用に対する同意を取得しなければならないことを「投与予定患者登録票」に明記し、周知徹底に努力した。併せて、納入業者より医療機関に本剤が納品される際は、納品前に「新規納品情報連絡票」を FAX にて企業に連絡いただくこととし、企業は、医療機関から FAX された「投与予定患者登録票」にて同意取得の有無及び患者選択の適切性を確認した後、納入業者に「患者登録完了連絡書」にて納品を依頼する手順とした（現在は本対応は不要）。

3. 海外における治験情報や海外及び本邦における本薬の有効性及び安全性に関する情報を速やかに医療現場に提供すること。

実施内容

使用成績調査の収集症例が500例を超えた第5回安全性定期報告（平成14年3月提出）より安全性及び有効性に関する情報を抜粋し、第12回安全性定期報告（平成20年3月提出）まで、計8回にわたり当該情報を提供した。

また、患者もしくは代諾者への同意取得に関しては、今後も継続する必要があると考え、使用上の注意を改訂することとした。

4. 日本人と白人との間の本薬の薬物動態を比較するための市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

実施内容

日本人及び白人健康成人男子を対象に、本剤1回1錠を1日2回8日間反復投与した時の未変化体と主要活性代謝物 RPR112512 の薬物動態を比較検討するための試験を非盲検非対象試験として実施した。

[試験の概要]

- (5)－1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験の「3. 市販後臨床試験」を参照。

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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の作用機序は完全には解明されていないが、各種 *in vitro*、*in vivo* の試験において、グルタミン酸遊離阻害、興奮性アミノ酸受容体との非競合的な阻害、電位依存性 Na⁺チャンネルの阻害等の作用を有しており、これらが単独あるいは複合して神経細胞保護作用を発現するものと考えられる⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(1) ALS 病態に関連した試験

- 1) 培養ニューロンを ALS 患者の脳脊髄液とインキュベートすると神経細胞死が認められ、この脳脊髄液中に運動ニューロン変性に関与する内因性毒性因子が含まれる可能性が示唆されている。ラット大脳皮質ニューロンを、ALS 患者の脳脊髄液にリルゾール存在下で24時間曝露した *in vitro* 試験において、リルゾール非投与群と比べ、神経細胞死を有意に抑制した⁸⁾。
- 2) 家族性 ALS の原因遺伝子の1つとして、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD1) の突然変異が同定されている。リルゾールは変異ヒト SOD1遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックマウスの生存期間を延長した⁹⁾。

(2) 神経細胞保護作用

ALS では運動ニューロン死に対し興奮性アミノ酸の関与が示唆されている。グルタミン酸は、中枢神経系において興奮性神経伝達物質として働く興奮性アミノ酸の一つであるが、ある条件下では神経細胞の過剰興奮を惹起し、神経細胞を破壊する興奮毒性という現象が関与していることが知られている。そこで、数々の条件で惹起した実験的興奮毒性に対するリルゾールの神経細胞保護作用を検討した。

- 1) 培養ラット脊髄運動ニューロンを用いた *in vitro* 試験において、リルゾールはグルタミン酸及びグルタミン酸取り込み阻害剤による神経細胞壊死を抑制した^{10,11)}。
- 2) ラット脳海馬スライスを用いた *in vitro* 試験において、リルゾールは興奮性アミノ酸受容体アゴニストの NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 又は電位依存性 Na⁺チャンネルアゴニストのベラトリジンによる神経細胞死を抑制した¹²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

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

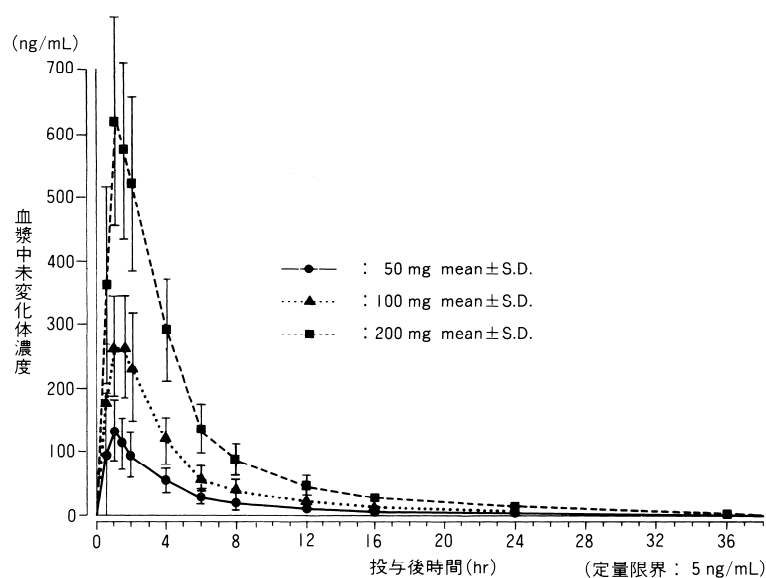
投与後約1時間（健康成人男子各群8例の50～200mg 空腹時単回経口投与）

(3) 通常用量での血中濃度

1. 健康成人

(1) 単回投与試験

健康成人男子各群8例に本剤50mg、100mg、200mg を空腹時単回経口投与したとき、最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び $AUC_{0\sim\infty}$ は投与量依存的に増加した（HPLC により測定）⁵⁾。



図VII-1. 本剤50mg, 100mg, 200mg を空腹時単回投与した際の血漿中リルゾール濃度推移

投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng·hr/mL)
50mg	0.81±0.26	149.46±63.37	5.64±2.23	613.12±263.52
100mg	1.25±0.60	285.16±66.75	5.76±0.94	1330.19±409.54
200mg	1.19±0.46	663.08±144.79	5.98±1.17	3011.91±655.77

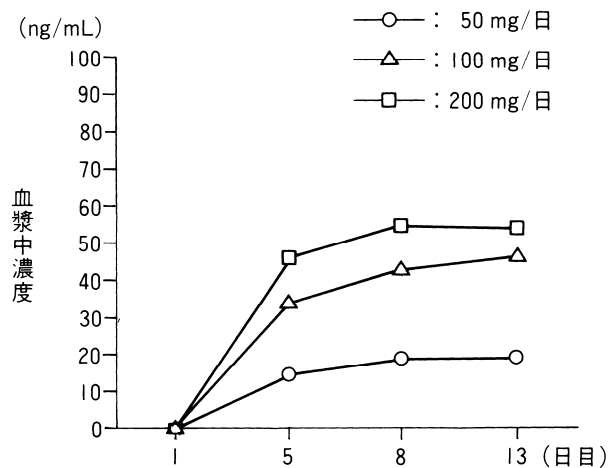
mean±S. D.

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 反復投与試験

1) 日本人健康成人

健康成人男子各群9例に本剤50mg、100mg、200mg/日の3用量を1日2回（朝空腹時、夕食後）に分け10日間反復投与し（投与3日目～12日目）、その前後（投与1日目及び13日目）には各投与量を単回投与した。本剤投与直前のリルゾールの血漿中濃度（ C_{min} ）から、投与8日目以降定常状態に達したことから本剤の連続投与による蓄積は少ないと考えられる⁶⁾。



図VII-2. 本剤投与直前のリルゾール血漿中濃度(C_{min})推移

2) 日本人健康成人及び外国人健康成人

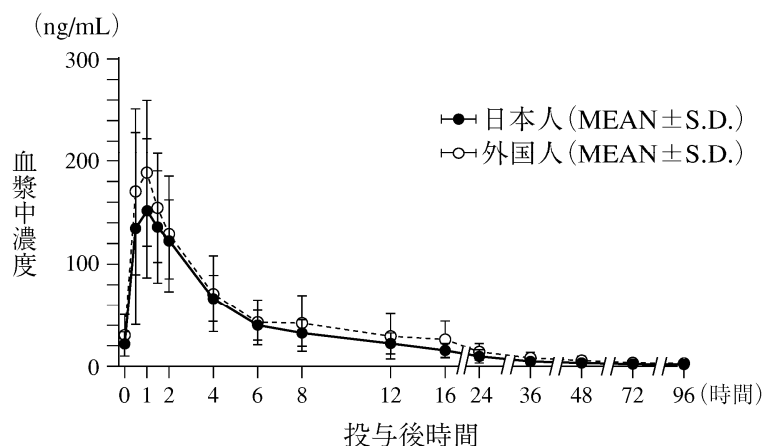
日本人健康成人男子16名及び外国人健康成人男子16名に本剤50mgを1日2回8日間反復経口投与（8日目は1日1回投与）した。血漿中リルゾールトラフ濃度は日本人及び外国人ともに投与後2日以降はほぼ平坦に推移した。投与8日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人及び外国人ともに30分から2時間で最高血漿中濃度に達した。投与8日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人と外国人でほぼ同様に推移した。

表VII-1. リルゾール 50mg 反復経口投与における薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2Z}$ (hr)	AUC_{0-12} (hr·ng/mL)	CL/F (L/hr)
日本人	179.2±71.5	1.0±0.6	51.5±20.2	733.1±273.0	75.5±22.7
外国人	207.9±78.3	0.9±0.4	42.7±19.7	833.8±381.8	71.3±29.9

mean±S. D.

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-3. 本剤 50mg を反復経口投与した際の血漿中リルゾール濃度推移

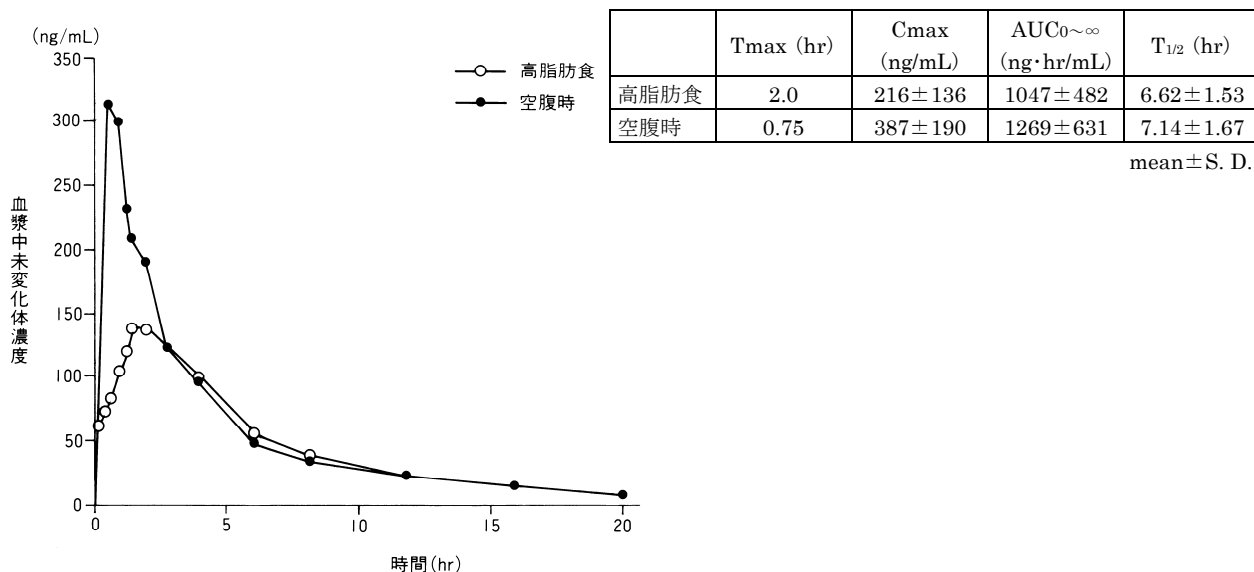
社内資料

(3) 食事の影響

高脂肪食による影響¹⁾

外国人健康成人男子16例に本剤100mg を空腹時および高脂肪食摂取後5分以内に単回経口投与した時の血中濃度推移 (HPLC により測定) を検討したところ、本剤は高脂肪食により AUC が低下した。

高脂肪食の内容：卵 2 個/バター10g/ソーセージ 100g/パン 60g/チーズ 55g
調理方法：電子レンジで調理



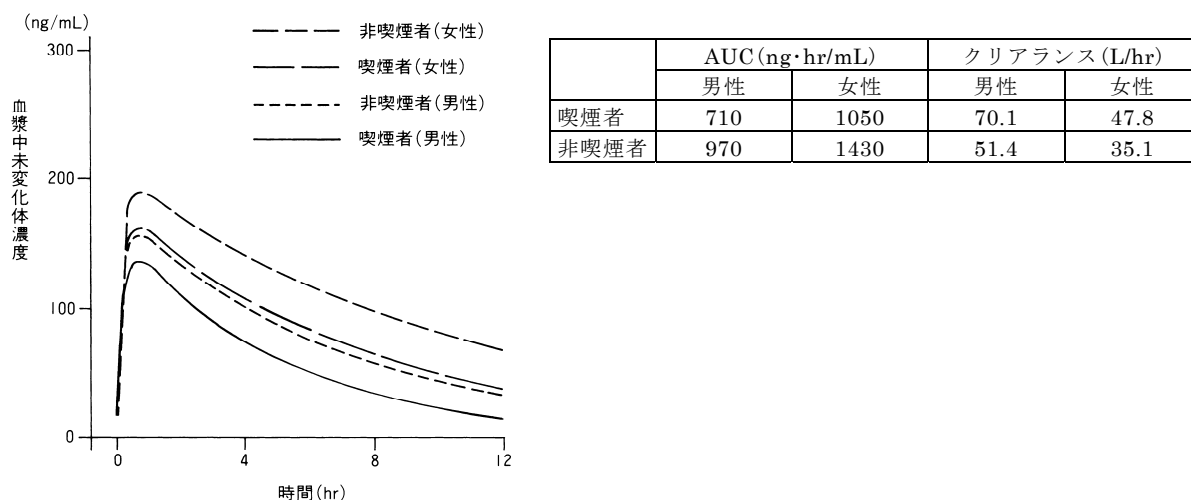
図VII-4. 本剤100mg を空腹時および高脂肪食摂取後単回投与した際の血漿中未変化体濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

2. 患者における検討

喫煙による影響¹³⁾

外国人 ALS 患者100例にリルテック錠100mg/日を投与し、非喫煙者と喫煙者に分け血中濃度推移を検討したところ、喫煙者にて AUC の低下が認められた。喫煙は CYP1A2 を誘導することが知られている。



図VII-5. 本剤100mg/日の血漿中未変化体濃度推移

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

$K_a = 5 \text{ hr}^{-1}$ (海外の成人 ALS 患者100例)¹³⁾

(2) バイオアベイラビリティ

63.1% (海外の健康成人男子16例の単回投与：経口 AUC/静注 AUC)¹⁾

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

$5.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ (海外の健康成人男子16例の単回投与)¹⁾

(5) 分布容積

893.5L (海外の健康成人男子16例の単回投与)¹⁾

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清に *in vitro* で添加した¹⁴C-リルゾールの蛋白結合率 (平衡透析法) は約97%であった¹⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

SD ラット雄 (n=5) に¹⁴C-リルゾール2mg/kg を単回投与し48時間までの胆汁中排泄量、尿中排泄量、糞中排泄量および体内残存量を測定し吸収率を検討したところ、投与量の93%であった。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

SD ラット雌雄 (各 n=4) に¹⁴C-リルゾール2mg/kg を単回経口投与し、脳への移行性を検討したところ、投与72時間後までに投与量の5.4% (雄)、6% (雌) が脳へ移行した。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠13及び18日目の SD ラットに¹⁴C-リルゾール27mg/kg を単回投与し、胎児への移行性を検討したところ、胎児においても放射能が検出され本剤の胎盤通過性が示唆された。妊娠18日目の胎児では母動物血漿中放射能濃度を超える高い放射能濃度が、肝臓、腎臓及び脳に認められ、肺及び心臓では母動物血漿中放射能濃度と同程度であった。

表VII-2. 胎児への移行性

臓器・組織		妊娠 13 日目			妊娠 18 日目		
		0.5 時間	3 時間	24 時間	0.5 時間	3 時間	24 時間
母動物 (n=4)	血漿	2.08	4.15	4.01	1.85	2.04	2.92
胎児 (n=6)	全胎児	2.43	3.99	3.31	4.39	4.06	5.69
	脳	ND	ND	ND	4.80	5.01	8.87
	心臓	ND	ND	ND	5.14	4.53	5.50
	肺	ND	ND	ND	4.32	4.14	5.29
	肝臓	ND	ND	ND	7.71	5.22	6.74
腎臓	ND	ND	ND	5.13	4.35	6.29	

ND：検出限界以下 単位：μg eq./mL あるいはμg eq./g

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後10あるいは11日目の授乳期のラット (各 n=1) に¹⁴C-リルゾール15mg/kg を単回投与し、乳汁中への移行性について検討したところ、本剤の乳汁移行性が示唆された。

乳汁中の放射能濃度は常に血漿中より高く、乳汁/血漿比は投与0.5時間後には1.7、6時間後に最大4.1となった。その後減少し投与72時間後には1.8であった¹³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

<参考>

SD ラット雄に¹⁴C-リルゾール2mg/kg を1日1回3週間連日経口投与し、反復投与後の臓器・組織中濃度について検討した。ほとんどの臓器・組織中の放射能は7日目以降明らかな上昇は認められなかった。高濃度の放射能が認められたのは、ハーダー腺、甲状腺、肝臓、皮膚、腎臓、小腸壁及び副腎であった。最終投与後の放射能は、ほとんどの臓器・組織中で投与後3時間に最大を示し、その後急速に減少した¹⁴⁾。

表VII-3. 雄性ラットに¹⁴C-リルゾール2mg/kg 反復最終経口投与後における臓器・組織中放射能濃度

組織・臓器	0.5 時間	3 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血液	0.823±0.079	1.159±0.163	0.322±0.005	0.251±0.006	0.118±0.007
血漿	0.545±0.036	0.710±0.094	0.208±0.004	0.128±0.017	0.016±0.002
大脳	1.587±0.293	2.173±0.392	0.276±0.018	0.173±0.034	0.057±0.003
脊髄	2.221±0.449	3.120±0.533	0.416±0.032	0.249±0.053	0.081±0.001
脳下垂体	1.173±0.164	1.603±0.313	0.340±0.029	0.228±0.034	N. T.
眼球	0.549±0.063	0.813±0.154	0.205±0.013	0.130±0.018	0.036±0.005
ハーダー腺	3.897±0.215	4.559±0.621	1.753±0.053	0.886±0.137	0.199±0.041
顎下腺	1.326±0.277	1.718±0.334	0.298±0.021	0.211±0.034	0.059±0.003
リンパ節	1.120±0.131	1.483±0.183	0.327±0.072	0.209±0.043	0.089±0.005
甲状腺	1.930±0.563	1.313±0.261	1.351±0.822	0.396±0.039	0.403±0.166
胸腺	0.810±0.175	1.022±0.192	0.228±0.023	0.165±0.038	0.077±0.002
膵臓	1.347±0.321	2.136±0.470	0.417±0.098	0.386±0.015	0.126±0.023
脾臓	0.962±0.099	1.253±0.157	0.339±0.037	0.268±0.039	0.163±0.010
心臓	1.319±0.207	1.786±0.293	0.304±0.015	0.217±0.040	0.063±0.006
肺	1.355±0.192	1.758±0.227	0.508±0.044	0.412±0.098	0.159±0.005
副腎	3.053±0.518	3.744±0.508	0.775±0.233	0.789±0.199	0.416±0.040
腎臓	3.048±0.294	4.055±0.533	0.989±0.031	0.670±0.051	0.215±0.006
肝臓	3.130±0.212	4.387±0.722	1.225±0.072	0.816±0.108	0.380±0.145
胃壁	11.314±1.314	3.885±0.414	0.631±0.241	0.382±0.074	0.074±0.002
小腸壁	3.423±0.277	4.611±1.391	0.897±0.161	0.369±0.008	0.089±0.005
大腸壁	1.144±0.094	1.839±0.532	0.485±0.090	0.295±0.012	0.063±0.007
膀胱	1.818±1.079	4.910±3.660	0.662±0.028	0.289±0.025	0.082±0.010
褐色脂肪	1.984±0.628	2.636±0.512	0.432±0.054	0.339±0.087	0.179±0.012
白色脂肪	1.103±0.080	2.596±0.582	0.201±0.027	0.198±0.063	0.088±0.016
骨格筋	0.825±0.222	1.041±0.156	0.395±0.047	0.281±0.092	0.101±0.016
動脈	1.234±0.383	1.538±0.329	0.371±0.008	0.255±0.060	0.129±0.008
骨髄	0.830±0.124	1.045±0.273	0.234±0.016	0.157±0.046	0.059±0.002
睾丸	0.756±0.203	1.247±0.215	0.551±0.057	0.386±0.136	0.122±0.013
精巣上部	0.884±0.034	1.428±0.115	0.368±0.045	0.219±0.014	0.069±0.013
前立腺	1.976 ¹⁾	3.931±0.738	0.361±0.063	0.198±0.031	0.056±0.005
皮膚	1.261±0.096	1.963±0.116	1.055±0.144	0.957±0.041	0.325±0.033

mean±S. D. (n=3) 単位: µg eq./mL あるいはµg eq./g N. T.: 測定せず

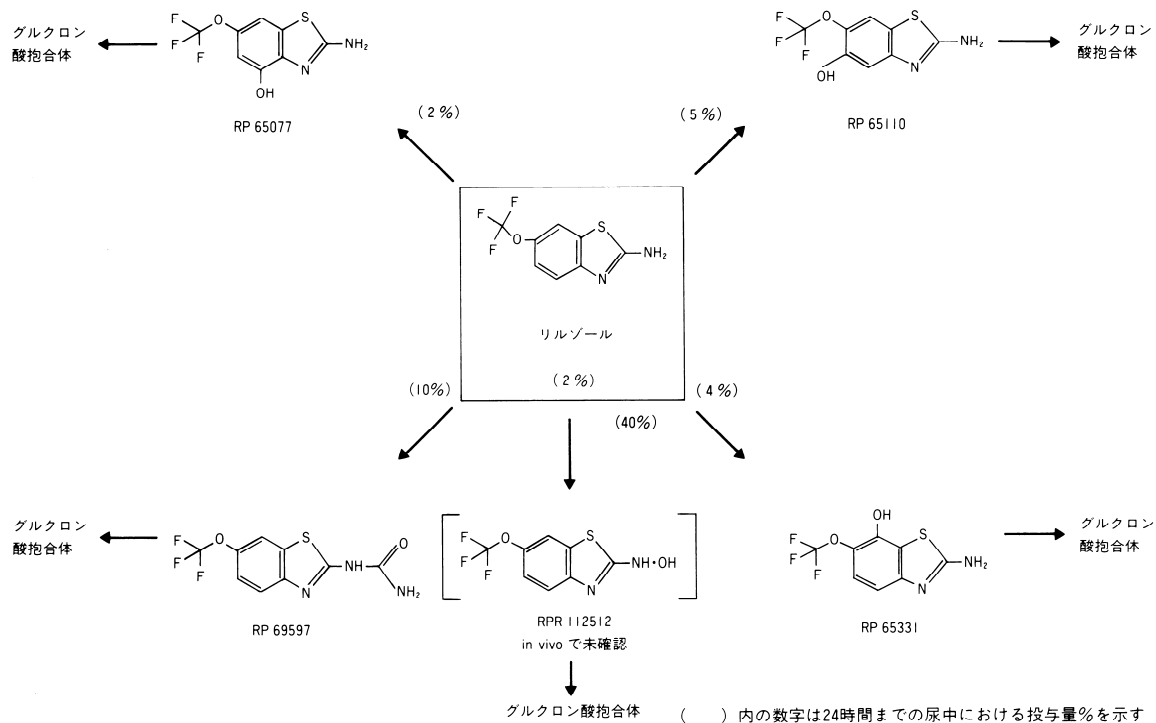
1) n=2の平均

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

リルゾールの代謝は主としてチトクロム P-450を介する酸化及び抱合からなると考えられる。海外の健康成人男子6例に¹⁴C-リルゾール150mg を単回経口投与し、血漿中、尿中代謝物をHPLCにより測定した。投与1時間後で血漿中放射能の57%、6時間後で44%が未変化体であり、リルゾールあるいはRPR 112512のグルクロン酸抱合体が主要代謝物であった¹⁴⁾。



図VII-6. リルゾールのヒト推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

<参考>

マウス (n=12) 及びラット (n=8) 雌雄にリルゾールを10又は30mg/kg を1日1回3日間経口投与し、肝薬物代謝酵素系に対する影響を検討した。AH (アニリン水酸化活性)、APD (アミノピリン N-脱メチル化活性)、P-450のうち、高用量において AH の低下、ミクロソーム蛋白量の上昇が認められた。イヌ (30mg/kg/日×3日) においてはAH、APD、P-450、UDGT (ウリジンジホスホグルクロニルトランスフェラーゼ活性) のどれも影響は認められなかった。

イースト菌にヒト CYP1A1、1A2及び3A4を発現させた系において、CYP1A2では RPR 112512のみが検出され、CYP1A1ではRPR 112512、RP 65110、RPR 109792が認められた。(in vitro)¹⁵⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ヒトの尿中排泄率は90.9%、糞中排泄率は4.7%、バイオアベイラビリティは63.1%というデータから、初回通過効果はあると考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

表VII-4. 海外健康成人男子における血漿中代謝物の割合 (%) (n=6)¹⁴⁾

血漿中代謝物	0.5時間	0.75時間	1時間	1.5時間	2時間	2.5時間	3時間	4時間	6時間
リルゾール	72	58	57	25	36	36	30	27	44
RP 65077	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8	ND	ND
RP 65331	9	9	9	13	5	ND	6	7	8
RP 65110	ND	ND	ND	14	ND	6	4	6	ND

ND : 検出限界以下

<参考>

in vitro のベラトリジン誘発 [³H] -ドパミン遊離阻害作用では3つの代謝物 (RP 65077、RP 65110、RPR 112512) が活性を示し、そのうち2つ (RP 65110、RPR 112512) は *in vivo* のグルタミン酸誘発痙攣抑制作用 (SD ラット) においてもリルゾールと同等の薬理活性を示した。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

主に尿中排泄

(2) 排泄率

尿中排泄率 : 90.9% (海外健康成人男子6例の投与168時間までのデータ)¹⁴⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な肝機能障害のある患者 [「5. 慎重投与」の項(1)、 「6. 重要な基本的注意」の項(2) 及び「8. 副作用」の項(1)参照]
2. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<解説>

1. 本剤は主として肝臓で代謝され、肝機能を悪化させる可能性があり、注意を喚起する必要があると考え記載した。
海外での ALS 患者717例を対象とした試験³⁾では、ALT（GPT）について約8%に正常値上限の3倍以上、約2%に正常値上限の5倍以上の上昇がみられ、国内²⁾においても、AST（GOT）上昇が24.5%（プラセボ17.5%）、ALT（GPT）上昇が29.6%（プラセボ20.6%）に認められた。
2. 臨床試験において発疹等過敏症状の報告例があることより記載した。
3. 現在までの臨床試験において、妊婦に投与された経験がなく、安全性が確立していないことから記載した。

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) 肝機能異常の既往歴のある患者又は肝機能障害のある患者 [本剤は主として肝で代謝され、肝機能を悪化させるおそれがある。]
- (2) 発熱を有し、感染症が疑われる患者 [好中球減少があらわれることがある。]
- (3) 腎機能が低下している患者 [安全性が確立していない。]

<解説>

- (1) 「2. 禁忌」の項(1)参照
- (2) 感染症が疑われる患者において、本剤投与での好中球減少により感染症が悪化する可能性があるため、記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外では、約4,000例中3例に顕著な好中球減少（500/mm³未満）がみられたとの報告がある。（「6. 重要な基本的注意」の項(3)参照）

- (3)腎機能障害患者を対象とした臨床試験は行われていなく、安全性が確立されていないことから記載した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1)本剤を投与する場合は本剤の有効性及び安全性にかかる以下の事項について、患者又は患者に十分な同意の能力がない場合は代諾者に説明し、本剤投与にあたっての同意を得ること。
- 1)国内第Ⅲ相二重盲検試験における安全性は18ヵ月の期間で確認された。〔「8. 副作用」、「V. 治療に関する項目 3.-(5)」の項参照〕
 - 2)国内第Ⅲ相二重盲検試験において、プライマリ・エンドポイントである「一定の病勢進展」又は「死亡」までの期間について、プラセボに対する本剤の有効性は検証されなかった。また、観察期間18ヵ月の使用成績調査における生存率は、国内第Ⅲ相二重盲検試験と同程度であった。〔「V. 治療に関する項目 3.-(5)」の項参照〕
- (2)本剤は肝疾患の既往歴のない患者でも血清トランスアミナーゼ等（AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン等）を上昇させることがあるので、本剤の投与に際しては、適応患者の選択を適切に行うこと。なお、本剤投与前及び投与中はALT（GPT）を含むトランスアミナーゼを定期的に測定することが望ましく、また、ALT（GPT）の上昇がみられた場合には、より頻回にALT（GPT）を測定し、必要ならば、投与中止を検討すること。〔海外でのALS患者約800例を対象とした試験より、ALT（GPT）については約8%に正常値上限の3倍以上、約2%に正常値上限の5倍以上の上昇がみられた。【2. 禁忌】の項(1)、「5. 慎重投与」の項(1)及び「8. 副作用」の項(2)参照〕
- (3)好中球減少があらわれることがあるので、発熱を有し、感染症が疑われる患者には慎重に投与し、本剤の投与により好中球数が減少した患者には投与を中止すること。〔「5. 慎重投与」の項(2)及び「8. 副作用」の項(1)参照〕
- (4)赤血球数の減少がみられることがあるので、本剤投与前及び投与中は赤血球数を測定することが望ましい。
- (5)増量しても効果の増強は期待できず、また副作用の頻度及び程度が増大する恐れがあるので、定められた用量を守ること。
- (6)本剤の投与中に、めまい又は眠気が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。
- (7)努力性肺活量が理論正常値の60%未満に低下している患者では効果が期待できないので、投与を行わないこと。
- (8)米国神経学会の勧告では、下記の1)～4)を満たす患者への適用を推奨するとされている。
- 1)World Federation of Neurology (WFN；世界神経学会)の基準（他の原因によって進行性筋萎縮となった場合は除く）で“definite”または“probable”であること
 - 2)罹病期間が5年未満であること
 - 3)努力性肺活量が理論正常値の60%以上であること
 - 4)気管切開未実施例であること

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- 1) 本剤を投与する場合の患者又は代諾者への同意取得に関しては、承認条件削除後も継続する必要があるため追記した。
- 2) 同意取得にあたっては、国内第Ⅲ相試験結果だけでなく、再審査期間中に実施した調査等から得られた結果の提供も重要なため市販後調査結果を追記した。
4. 本邦の臨床試験²⁾において、赤血球減少がプラセボ群に比べて有意に高頻度に発現していることから定期的な赤血球の測定を実施することが望ましいと考え記載した。
5. 海外で実施された用量設定試験³⁾において、有効性が認められた100mg/日群と200mg/日群では増量に伴う効果の増強は認められなかったこと、及び副作用の頻度及び程度が上昇する恐れがあることから記載した。
6. 本邦及び海外の第Ⅲ相試験でめまいが9.6%、傾眠が2.3%に認められたことから、他の中枢神経系薬剤に準じて記載した。
7. ほとんどの症例にて60%未満の肺活量であった海外の臨床試験において、本剤の有効性が認められず、また、漫然な本剤投与を避けることを考慮に入れ、投与中止規定として記載した。
8. 本剤の投与を行い効果が認められた海外の臨床試験^{3,15)}において、この1)～4)を満たす患者を対象としていたため、米国神経学会では本剤の推奨患者基準とした。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)¹⁵⁾

リルゾールと他剤との相互作用を評価する臨床試験は行われていない。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤 テオフィリン、カフェイン、クロミプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、ジクロフェナク、ニューキノロン系薬剤のエノキサシン水和物等	慎重に投与	ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験においてチトクローム P-450 の分子種である CYP1A2 はリルゾールの酸化代謝を伴う主要な酵素であることが示唆されており、これらの薬剤は、本剤の排泄を遅延させる可能性がある。

<解説>

in vitro の試験結果¹⁵⁾に基づき記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤を投与した総症例数（本邦及び海外の第Ⅲ相試験）815例中副作用が報告されたのは669例であった。主な副作用は、無力感131例（16.1%）、悪心128例（15.7%）、めまい78例（9.6%）、便秘72例（8.8%）、腹痛48例（5.9%）、下痢45例（5.5%）、食欲不振41例（5.0%）であった。また本邦での試験における臨床検査値の異常変動は、臨床検査値を測定した総症例98例中、主なものは ALT（GPT）上昇29例（29.6%）、AST（GOT）上昇24例（24.5%）、 γ -GTP 上昇15例（15.3%）、赤血球減少15例（15.3%）、ヘモグロビン減少14例（14.3%）、ヘマトクリット値減少11例（11.2%）等であった。（承認時）

使用成績調査において、安全性解析対象症例1,997例中、567例（28.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は ALT（GPT）上昇138例（6.9%）、AST（GOT）上昇132例（6.6%）、悪心、 γ -GTP 上昇各75例（各3.8%）等であった。また、18ヵ月を超えて投与した485例において、副作用発現率は、20.2%であった。（再審査終了時）

特別調査において、安全性解析対象症例826例中、232例（28.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は ALT（GPT）上昇89例（10.8%）、AST（GOT）上昇79例（9.6%）、 γ -GTP 上昇36例（4.4%）、悪心35例（4.2%）等であった。また、18ヵ月を超えて投与した233例において、副作用発現率は、26.6%であった。（再審査終了時）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は承認時までの国内臨床試験、使用成績調査及び特別調査の結果を合わせて算出した。

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状…アナフィラキシー様症状（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血管浮腫、呼吸困難、喘鳴、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 好中球減少…重篤な好中球減少（0.1%未満）の報告があるので、発熱が認められた場合には直ちに白血球数を測定し、好中球減少が認められた場合には投与を中止すること。
- 3) 間質性肺炎…間質性肺炎（0.1%）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸苦等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害、黄疸（0.3%）…AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。

表Ⅷ－1. 重大な副作用と初期症状

重大な副作用	初期症状
アナフィラキシー様症状	口内異常感、そう痒感、紅潮・熱感、くしゃみ、しびれ感、悪心、嘔吐、尿意、便意、喘鳴など。さらに進行すると、血圧低下、チアノーゼ、眼前暗黒感、痙攣、気道浮腫、呼吸困難など
好中球減少	咽頭痛、発熱、悪寒、口内炎、全身倦怠感など
間質性肺炎	呼吸困難、乾性咳嗽、発熱など
肝機能障害、黄疸	発熱、発疹、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、下痢、皮膚・白目の黄色化など

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) その他の副作用

(2) その他の副作用				
	5%以上又は 頻度不明※	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満
肝臓 ^{注1)}	AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇	γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン 上昇		
消化器 ^{注2)}		悪心・嘔吐、食欲不 振、便秘、下痢、腹痛	味覚障害、膵炎 ^{注3)} 、 アミラーゼ上昇	
精神神経系 ^{注2)}		めまい	口内・舌のしびれ 感、傾眠、不眠症、 うつ、口周囲感覚異 常、筋緊張亢進	不安
血液		赤血球減少、ヘモグ ロビン減少、ヘマト クリット値減少		
腎臓			BUN 上昇、尿蛋白上 昇	
皮膚		発疹	掻痒	
循環器				頻脈
筋・骨格系	関節炎※		筋痙攣、背部痛	
その他	体重減少※	無力感	頭痛、倦怠感、発 熱、浮腫	疼痛、頭重

注1) 本剤投与中は肝機能検査を行い、異常が認められた場合には休薬、投与中止等の適切な処置をとること。
 注2) 症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 注3) 膵炎があらわれるとの報告があるので、突然の激しい腹痛があらわれた場合には膵酵素値の上昇に注意し、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。
 ※：海外で認められた副作用のため頻度不明

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－２. 副作用の種類別発現頻度一覧表

時期	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合計
調査施設数	48	662	710
調査症例数	98	1,997	2,095
副作用等の発現症例数	67	567	634
副作用等の発現件数	215	1,255	1,470
副作用等の発現症例率	68.37%	28.39%	30.26%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症		10 (0.50)	10 (0.48)
* 膀胱炎	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 感染	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 肺炎	-	6 (0.30)	6 (0.29)
* 膣感染	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 気道感染	-	1 (0.05)	1 (0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		1 (0.05)	1 (0.05)
* 多発性骨髄腫	-	1 (0.05)	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害		2 (0.10)	15 (0.72)
* 好酸球減少症	1 (1.02)	-	1 (0.05)
* 好酸球増加症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 白血球増加症	3 (3.06)	-	3 (0.14)
白血球減少症	4 (4.08)	-	4 (0.19)
* リンパ球減少症	3 (3.06)	-	3 (0.14)
* 単球増加症	1 (1.02)	-	1 (0.05)
好中球減少症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 好中球増加症	1 (1.02)	-	1 (0.05)
内分泌障害		1 (0.05)	1 (0.05)
* 抗利尿ホルモン不適合分泌	-	1 (0.05)	1 (0.05)
代謝および栄養障害		81 (4.06)	84 (4.01)
* 酵素異常	1 (1.02)	-	1 (0.05)
* 高血糖	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 高カリウム血症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 高尿酸血症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 低クロール血症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 低カリウム血症	-	2 (0.10)	2 (0.10)
* 低ナトリウム血症	-	4 (0.20)	4 (0.19)
* 低蛋白血症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 食欲減退	2 (2.04)	71 (3.56)	73 (3.48)
* 高脂血症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
高アマラーゼ血症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
精神障害		15 (0.75)	15 (0.72)
* 譫妄	-	1 (0.05)	1 (0.05)
抑うつ気分	-	1 (0.05)	1 (0.05)
うつ病	-	6 (0.30)	6 (0.29)
不眠症	-	6 (0.30)	6 (0.29)
落ち着きのなさ	-	1 (0.05)	1 (0.05)
神経系障害		64 (3.20)	79 (3.77)
* 大脳動脈塞栓症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 脳出血	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 意識レベルの低下	-	1 (0.05)	1 (0.05)
浮動性めまい	3 (3.06)	36 (1.80)	39 (1.86)
体位性めまい	-	1 (0.05)	1 (0.05)
味覚異常	-	4 (0.20)	4 (0.19)
* 構音障害	-	3 (0.15)	3 (0.14)
* 頭部不快感	-	1 (0.05)	1 (0.05)
頭部不快感	-	1 (0.05)	1 (0.05)
頭痛	8 (8.16)	5 (0.25)	13 (0.62)
筋緊張亢進	1 (1.02)	1 (0.05)	2 (0.10)
* 感覚鈍麻	-	6 (0.30)	6 (0.29)
味覚減退	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 反射減弱	1 (1.02)	-	1 (0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．副作用の種類別発現頻度一覧表（つづき）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
* 筋緊張低下	-	1 (0.05)	1 (0.05)
筋痙直	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 重症筋無力症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
傾眠	1 (1.02)	5 (0.25)	6 (0.29)
* 振戦	1 (1.02)	-	1 (0.05)
耳および迷路障害	-	2 (0.10)	2 (0.10)
* 耳鳴	-	1 (0.05)	1 (0.05)
頭位性回転性めまい	-	1 (0.05)	1 (0.05)
心臓障害	-	7 (0.35)	7 (0.33)
* 不整脈	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 心房細動	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 心不全	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 動悸	-	2 (0.10)	2 (0.10)
頻脈	-	2 (0.10)	2 (0.10)
血管障害	-	6 (0.30)	7 (0.33)
* 高血圧	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 血栓性静脈炎	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* ほてり	1 (1.02)	4 (0.20)	5 (0.24)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	11 (0.55)	14 (0.67)
* 窒息	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 喘息	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 咳嗽	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 呼吸困難	1 (1.02)	1 (0.05)	2 (0.10)
間質性肺疾患	1 (1.02)	2 (0.10)	3 (0.14)
* 嚥下性肺炎	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* ラ音	1 (1.02)	-	1 (0.05)
* 呼吸異常	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 呼吸性アシドーシス	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 上気道の炎症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 口腔咽頭痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
胃腸障害	-	160 (8.01)	162 (7.73)
腹部不快感	-	5 (0.25)	5 (0.24)
腹部膨満	-	5 (0.25)	5 (0.24)
腹痛	-	19 (0.95)	19 (0.91)
上腹部痛	-	3 (0.15)	3 (0.14)
便秘	-	26 (1.30)	26 (1.24)
下痢	-	20 (1.00)	20 (0.95)
* 消化不良	-	6 (0.30)	6 (0.29)
* 嚥下障害	1 (1.02)	3 (0.15)	4 (0.19)
* 胃潰瘍	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 胃炎	-	6 (0.30)	6 (0.29)
* 舌痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 血便排泄	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 麻痺性イレウス	-	1 (0.05)	1 (0.05)
悪心	1 (1.02)	75 (3.76)	76 (3.63)
急性膵炎	-	2 (0.10)	2 (0.10)
* 肛門周囲痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 口内炎	-	3 (0.15)	3 (0.14)
嘔吐	-	15 (0.75)	15 (0.72)
* 消化管運動過剰	-	1 (0.05)	1 (0.05)
心窩部不快感	-	1 (0.05)	1 (0.05)
口の感覚鈍麻	-	12 (0.60)	12 (0.57)
口の錯感覚	-	1 (0.05)	1 (0.05)
肝胆道系障害	-	5 (0.25)	5 (0.24)
肝機能異常	-	2 (0.10)	2 (0.10)
黄疸	-	1 (0.05)	1 (0.05)
胆汁うっ滞性黄疸	-	1 (0.05)	1 (0.05)
肝障害	-	2 (0.10)	2 (0.10)
皮膚および皮下組織障害	-	30 (1.50)	32 (1.53)
* ざ瘡	-	1 (0.05)	1 (0.05)
薬疹	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 皮膚乾燥	-	1 (0.05)	1 (0.05)
湿疹	-	2 (0.10)	2 (0.10)
* 紅斑	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 結節性紅斑	-	1 (0.05)	1 (0.05)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．副作用の種類別発現頻度一覧表（つづき）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
* 多汗症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
そう痒症	-	7 (0.35)	7 (0.33)
* 膿疱性乾癬	-	1 (0.05)	1 (0.05)
発疹	2 (2.04)	12 (0.60)	14 (0.67)
蕁麻疹	-	2 (0.10)	2 (0.10)
全身紅斑	-	1 (0.05)	1 (0.05)
全身性そう痒症	-	2 (0.10)	2 (0.10)
筋骨格系および結合組織障害	-	9 (0.45)	13 (0.62)
* 関節痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
背部痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
筋痙縮	3 (3.06)	1 (0.05)	4 (0.19)
筋力低下	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 筋肉痛	1 (1.02)	2 (0.10)	3 (0.14)
頸部痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 四肢痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 筋骨格硬直	-	1 (0.05)	1 (0.05)
腎および尿路障害	-	9 (0.45)	18 (0.86)
* アルブミン尿	6 (6.12)	-	6 (0.29)
* 着色尿	-	2 (0.10)	2 (0.10)
* 排尿困難	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 糖尿	3 (3.06)	-	3 (0.14)
* 血尿	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 神経因性膀胱	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 頻尿	-	1 (0.05)	1 (0.05)
蛋白尿	-	2 (0.10)	2 (0.10)
* 腎機能障害	-	1 (0.05)	1 (0.05)
生殖系および乳房障害	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 良性前立腺肥大症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 前立腺炎	-	1 (0.05)	1 (0.05)
全身障害および投与局所様態	-	84 (4.21)	92 (4.39)
無力症	5 (5.10)	52 (2.60)	57 (2.72)
* 胸部不快感	1 (1.02)	1 (0.05)	2 (0.10)
* 胸痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 死亡	-	5 (0.25)	5 (0.24)
* 不快感	-	1 (0.05)	1 (0.05)
顔面浮腫	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 異常感	-	2 (0.10)	2 (0.10)
局所腫脹	-	1 (0.05)	1 (0.05)
倦怠感	-	9 (0.45)	9 (0.43)
末梢性浮腫	1 (1.02)	1 (0.05)	2 (0.10)
疼痛	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 発熱	1 (1.02)	7 (0.35)	8 (0.38)
* 突然死	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 口渇	-	4 (0.20)	4 (0.19)
* 疾患進行	-	4 (0.20)	4 (0.19)
臨床検査	-	270 (13.52)	425 (20.29)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	29 (29.59)	138 (6.91)	167 (7.97)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (24.49)	132 (6.61)	156 (7.45)
血中アミラーゼ増加	-	2 (0.10)	2 (0.10)
血中ビリルビン増加	7 (7.14)	32 (1.60)	39 (1.86)
* 血中カルシウム減少	1 (1.02)	1 (0.05)	2 (0.10)
* 血中クロール減少	2 (2.04)	3 (0.15)	5 (0.24)
* 血中クロール増加	2 (2.04)	1 (0.05)	3 (0.14)
* 血中コリンエステラーゼ増加	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.04)	14 (0.70)	16 (0.76)
* 血中クレアチニン減少	3 (3.06)	5 (0.25)	8 (0.38)
* 血中クレアチニン増加	1 (1.02)	1 (0.05)	2 (0.10)
* 血中ブドウ糖増加	3 (3.06)	-	3 (0.14)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	-	13 (0.65)	13 (0.62)
* 血中カリウム減少	-	3 (0.15)	3 (0.14)
* 血中カリウム増加	2 (2.04)	3 (0.15)	5 (0.24)
* 血中ナトリウム減少	1 (1.02)	2 (0.10)	3 (0.14)
* 血中ナトリウム増加	-	1 (0.05)	1 (0.05)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-2. 副作用の種類別発現頻度一覧表（つづき）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
血中尿素増加	6 (6.12)	9 (0.45)	15 (0.72)
* 血中尿酸減少	2 (2.04)	-	2 (0.10)
* 血中尿酸増加	2 (2.04)	-	2 (0.10)
* C-反応性蛋白増加	1 (1.02)	5 (0.25)	6 (0.29)
* 好酸球数増加	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (15.31)	75 (3.76)	90 (4.30)
* 尿中ブドウ糖陽性	-	5 (0.25)	5 (0.24)
* グリコヘモグロビン増加	-	1 (0.05)	1 (0.05)
ヘマトクリット減少	11 (11.22)	51 (2.55)	62 (2.96)
* ヘマトクリット増加	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 尿中血陽性	-	2 (0.10)	2 (0.10)
ヘモグロビン減少	14 (14.29)	56 (2.80)	70 (3.34)
* ヘモグロビン増加	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	-	1 (0.05)	1 (0.05)
肝機能検査異常	1 (1.02)	-	1 (0.05)
* 好中球数増加	-	2 (0.10)	2 (0.10)
* 酸素飽和度低下	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 炭酸ガス分圧上昇	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 血小板数減少	-	3 (0.15)	3 (0.14)
* 総蛋白減少	1 (1.02)	4 (0.20)	5 (0.24)
赤血球数減少	15 (15.31)	55 (2.75)	70 (3.34)
* 赤血球数増加	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 白血球数減少	-	1 (0.05)	1 (0.05)
白血球数減少	-	9 (0.45)	9 (0.43)
* 白血球数増加	-	5 (0.25)	5 (0.24)
* 血小板数増加	2 (2.04)	-	2 (0.10)
* 好中球百分率増加	-	1 (0.05)	1 (0.05)
尿中蛋白陽性	-	2 (0.10)	2 (0.10)
* 尿中ウロビリルン陽性	1 (1.02)	1 (0.05)	2 (0.10)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (7.14)	39 (1.95)	46 (2.20)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ減少	-	1 (0.05)	1 (0.05)
傷害、中毒および処置合併症	-	1 (0.05)	1 (0.05)
* 大腿骨骨折	-	1 (0.05)	1 (0.05)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.13.0」に基づき分類した。

表VIII-3. 副作用発現状況一覧表（特別調査）

	特別調査の累計
調査施設数	307
調査症例数	826
副作用等の発現症例数	232
副作用等の発現件数	569
副作用等の発現症例率	28.09%
副作用等の種類	
感染症および寄生虫症	3 (0.36)
* 尿路感染	1 (0.12)
* 細菌感染	1 (0.12)
* 気道感染	1 (0.12)
血液およびリンパ系障害	6 (0.73)
貧血	1 (0.12)
* 好酸球増加症	1 (0.12)
* 白血球増加症	2 (0.24)
好中球減少症	1 (0.12)
* 正色素性正球性貧血	1 (0.12)
代謝および栄養障害	25 (3.03)
* 電解質失調	1 (0.12)
* 低アルブミン血症	1 (0.12)
* 低ナトリウム血症	1 (0.12)
食欲減退	22 (2.66)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-3. 副作用発現状況一覧表（特別調査）（つづき）

副作用等の種類	
精神障害	4 (0.48)
* 自殺既遂	1 (0.12)
不眠症	2 (0.24)
神経症	1 (0.12)
神経系障害	30 (3.63)
浮動性めまい	21 (2.54)
味覚異常	3 (0.36)
頭痛	4 (0.48)
* 眼振	1 (0.12)
傾眠	5 (0.61)
眼障害	1 (0.12)
* 緑内障	1 (0.12)
心臓障害	3 (0.36)
* 不安定狭心症	1 (0.12)
* 動悸	2 (0.24)
血管障害	3 (0.36)
* 高血圧	1 (0.12)
* ショック	1 (0.12)
* ほてり	1 (0.12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.48)
* 窒息	1 (0.12)
* 嚥下性肺炎	1 (0.12)
* 呼吸不全	1 (0.12)
* 痰貯留	1 (0.12)
胃腸障害	75 (9.08)
腹部不快感	2 (0.24)
腹部膨満	1 (0.12)
腹痛	4 (0.48)
上腹部痛	3 (0.36)
便秘	9 (1.09)
下痢	14 (1.69)
* 口内乾燥	1 (0.12)
* 消化不良	2 (0.24)
* 嚥下障害	1 (0.12)
* 胃潰瘍	1 (0.12)
* 胃炎	1 (0.12)
* イレウス	1 (0.12)
悪心	35 (4.24)
急性膵炎	1 (0.12)
* 出血性消化性潰瘍	1 (0.12)
* 口内炎	2 (0.24)
嘔吐	7 (0.85)
* 消化管運動低下	1 (0.12)
口の感覚鈍麻	6 (0.73)
口の錯感覚	2 (0.24)
肝胆道系障害	3 (0.36)
肝機能異常	2 (0.24)
黄疸	1 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	12 (1.45)
薬疹	1 (0.12)
湿疹	1 (0.12)
痒疹	1 (0.12)
そう痒症	3 (0.36)
発疹	7 (0.85)
* 中毒性皮疹	1 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.36)
* 関節痛	1 (0.12)
* 筋肉痛	2 (0.24)
頸部痛	1 (0.12)
* 全身性エリテマトーデス	1 (0.12)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-3. 副作用発現状況一覧表（特別調査）（つづき）

副作用等の種類	
腎および尿路障害	2 (0.24)
* 排尿困難	1 (0.12)
* 頻尿	1 (0.12)
蛋白尿	2 (0.24)
* 腎不全	1 (0.12)
全身障害および投与局所様態	26 (3.15)
無力症	11 (1.33)
* 胸部不快感	1 (0.12)
* 死亡	2 (0.24)
疲労	2 (0.24)
* 異常感	1 (0.12)
倦怠感	5 (0.61)
浮腫	1 (0.12)
末梢性浮腫	1 (0.12)
* 発熱	4 (0.48)
* 口渇	1 (0.12)
臨床検査	125 (15.13)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	89 (10.77)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	79 (9.56)
* 血中アルブミン減少	1 (0.12)
血中アミラーゼ増加	1 (0.12)
血中ビリルビン増加	16 (1.94)
* 血中クロール減少	1 (0.12)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.24)
* 血中クレアチニン増加	2 (0.24)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.48)
* 血中カリウム減少	1 (0.12)
* 血中カリウム増加	1 (0.12)
* 血中ナトリウム減少	3 (0.36)
血中尿素増加	5 (0.61)
* 白血球百分率数異常	1 (0.12)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	36 (4.36)
* 尿中ブドウ糖陽性	3 (0.36)
ヘマトクリット減少	17 (2.06)
ヘモグロビン減少	21 (2.54)
* リンパ球数減少	1 (0.12)
* 血小板数減少	1 (0.12)
* 総蛋白減少	4 (0.48)
* 総蛋白増加	1 (0.12)
赤血球数減少	20 (2.42)
白血球数減少	3 (0.36)
* 白血球数増加	2 (0.24)
* 血小板数増加	1 (0.12)
* 好酸球百分率増加	1 (0.12)
* リンパ球百分率増加	1 (0.12)
尿中蛋白陽性	1 (0.12)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (1.94)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.13.0」
に基づき分類した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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

表Ⅷ－４．背景因子別副作用発現頻度（使用成績調査）

要因	分類	症例数	(率)	副作用の発現 症例数	(率)	
使用成績調査計		1,997例	(100.0%)	567例	(28.4%)	
性別	男	1,142例	(57.2%)	321例	(28.1%)	
	女	854例	(42.8%)	246例	(28.8%)	
	不明・未記載	1例	(0.1%)	0例	(0.0%)	
年齢 min= 18 median= 65 max= 89 mean= 64.3 sd= 10.90	40歳未満	40例	(2.0%)	12例	(30.0%)	
	40歳以上50歳未満	157例	(7.9%)	52例	(33.1%)	
	50歳以上60歳未満	413例	(20.7%)	116例	(28.1%)	
	60歳以上70歳未満	687例	(34.4%)	207例	(30.1%)	
	70歳以上80歳未満	593例	(29.7%)	156例	(26.3%)	
	80歳以上	102例	(5.1%)	23例	(22.5%)	
	不明・未記載	5例	(0.3%)	1例	(20.0%)	
入院・外来	入院	298例	(14.9%)	74例	(24.8%)	
	外来	702例	(35.2%)	236例	(33.6%)	
	入院・外来	970例	(48.6%)	248例	(25.6%)	
	不明・未記載	27例	(1.4%)	9例	(33.3%)	
病型	球型	536例	(26.8%)	144例	(26.9%)	
	四肢型	1,359例	(68.1%)	398例	(29.3%)	
	球型・四肢型	76例	(3.8%)	19例	(25.0%)	
	不明・未記載	26例	(1.3%)	6例	(23.1%)	
WFN診断基準	definite	980例	(49.1%)	266例	(27.1%)	
	probable	478例	(23.9%)	132例	(27.6%)	
	possible	311例	(15.6%)	89例	(28.6%)	
	suspected	203例	(10.2%)	74例	(36.5%)	
	不明・未記載	25例	(1.3%)	6例	(24.0%)	
重症度	1度	132例	(6.6%)	37例	(28.0%)	
	2度	770例	(38.6%)	199例	(25.8%)	
	3度	774例	(38.8%)	226例	(29.2%)	
	4度	217例	(10.9%)	68例	(31.3%)	
	5度	57例	(2.9%)	24例	(42.1%)	
	不明・未記載	47例	(2.4%)	13例	(27.7%)	
家族歴	無	1,842例	(92.2%)	520例	(28.2%)	
	有	52例	(2.6%)	20例	(38.5%)	
	不明・未記載	103例	(5.2%)	27例	(26.2%)	
罹病期間 min= 0 median= 1 max= 34 mean= 2.1 sd= 3.21	1年未満	613例	(30.7%)	143例	(23.3%)	
	1年以上2年未満	597例	(29.9%)	166例	(27.8%)	
	2年以上3年未満	247例	(12.4%)	70例	(28.3%)	
	3年以上5年未満	252例	(12.6%)	79例	(31.3%)	
	5年以上	242例	(12.1%)	93例	(38.4%)	
	不明・未記載	46例	(2.3%)	16例	(34.8%)	
合併症	無	1,024例	(51.3%)	278例	(27.1%)	
	有	963例	(48.2%)	285例	(29.6%)	
	不明	10例	(0.5%)	4例	(40.0%)	
	肝疾患	無	1,848例	(92.5%)	514例	(27.8%)
		有	139例	(7.0%)	49例	(35.3%)
		不明・未記載	10例	(0.5%)	4例	(40.0%)
	腎疾患	無	1,968例	(98.5%)	558例	(28.4%)
		有	19例	(1.0%)	5例	(26.3%)
不明・未記載		10例	(0.5%)	4例	(40.0%)	
既往歴	無	1,224例	(61.3%)	345例	(28.2%)	
	有	735例	(36.8%)	210例	(28.6%)	
	不明・未記載	38例	(1.9%)	12例	(31.6%)	
比努力性 肺活量	60%以上	829例	(41.5%)	246例	(29.7%)	
	60%未満	225例	(11.3%)	70例	(31.1%)	
	不明・未測定・未記載	943例	(47.2%)	251例	(26.6%)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－５．高齢者・非高齢者別の副作用発現症例率（使用成績調査）

要因	分類	症例数 (率)		副作用の発現 症例数 (率)	
使用成績調査計		1,997 例	(100.00%)	567 例	(28.39%)
高齢者	高齢者	1,059 例	(53.03%)	288 例	(27.20%)
	非高齢者	933 例	(46.72%)	278 例	(29.80%)
	不明・未記載	5 例	(0.25%)	1 例	(20.00%)

表Ⅷ－６．背景因子別副作用発現頻度（特別調査）

要因	分類	症例数 (率)		副作用の発現 症例数 (率)		
特別調査計		826 例	(100.0%)	232 例	(28.1%)	
性別	男	496 例	(60.0%)	135 例	(27.2%)	
	女	330 例	(40.0%)	97 例	(29.4%)	
	不明・未記載	0 例	(0.0%)	0 例	-	
年齢 min= 27 median= 61 max= 75 mean= 59.7 sd= 9.69	40歳未満	31 例	(3.8%)	14 例	(45.2%)	
	40歳以上 50歳未満	95 例	(11.5%)	29 例	(30.5%)	
	50歳以上 60歳未満	227 例	(27.5%)	53 例	(23.3%)	
	60歳以上 70歳未満	347 例	(42.0%)	101 例	(29.1%)	
	70歳以上 80歳未満	126 例	(15.3%)	35 例	(27.8%)	
	80歳以上	0 例	(0.0%)	0 例	-	
	不明・未記載	0 例	(0.0%)	0 例	-	
入院・外来	入院	76 例	(9.2%)	12 例	(15.8%)	
	外来	265 例	(32.1%)	76 例	(28.7%)	
	入院・外来	474 例	(57.4%)	143 例	(30.2%)	
	不明・未記載	11 例	(1.3%)	1 例	(9.1%)	
病型	球型	202 例	(24.5%)	48 例	(23.8%)	
	四肢型	606 例	(73.4%)	178 例	(29.4%)	
	球型・四肢型	17 例	(2.1%)	6 例	(35.3%)	
	不明・未記載	1 例	(0.1%)	0 例	(0.0%)	
WFN 診断基準	definite	462 例	(55.9%)	122 例	(26.4%)	
	probable	364 例	(44.1%)	110 例	(30.2%)	
	possible	0 例	(0.0%)	0 例	-	
	suspected	0 例	(0.0%)	0 例	-	
	不明・未記載	0 例	(0.0%)	0 例	-	
重症度	1度	75 例	(9.1%)	23 例	(30.7%)	
	2度	417 例	(50.5%)	117 例	(28.1%)	
	3度	293 例	(35.5%)	86 例	(29.4%)	
	4度	30 例	(3.6%)	5 例	(16.7%)	
	5度	4 例	(0.5%)	0 例	(0.0%)	
	不明・未記載	7 例	(0.8%)	1 例	(14.3%)	
家族歴	無	746 例	(90.3%)	210 例	(28.2%)	
	有	29 例	(3.5%)	11 例	(37.9%)	
	不明・未記載	51 例	(6.2%)	11 例	(21.6%)	
罹病期間 min= 0 median= 1 max= 4 mean= 1.1 sd= 1.13	1年未満	315 例	(38.1%)	87 例	(27.6%)	
	1年以上 2年未満	291 例	(35.2%)	71 例	(24.4%)	
	2年以上 3年未満	123 例	(14.9%)	45 例	(36.6%)	
	3年以上 5年未満	97 例	(11.7%)	29 例	(29.9%)	
	5年以上	0 例	(0.0%)	0 例	-	
	不明・未記載	0 例	(0.0%)	0 例	-	
合併症	肝疾患	無	459 例	(55.6%)	127 例	(27.7%)
		有	364 例	(44.1%)	103 例	(28.3%)
		不明	3 例	(0.4%)	2 例	(66.7%)
	腎疾患	無	781 例	(94.6%)	215 例	(27.5%)
		有	42 例	(5.1%)	15 例	(35.7%)
		不明・未記載	3 例	(0.4%)	2 例	(66.7%)
	既往歴	無	816 例	(98.8%)	229 例	(28.1%)
		有	7 例	(0.8%)	1 例	(14.3%)
		不明・未記載	3 例	(0.4%)	2 例	(66.7%)
	既往歴	無	520 例	(63.0%)	140 例	(26.9%)
有		303 例	(36.7%)	91 例	(30.0%)	
不明・未記載		3 例	(0.4%)	1 例	(33.3%)	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－7. 高齢者・非高齢者別の副作用発現症例率（特別調査）

要因	分類	症例数 (率)		副作用の発現 症例数 (率)	
特別調査計		826 例	(100.00%)	232 例	(28.09%)
高齢者	高齢者	295 例	(35.71%)	84 例	(28.47%)
	非高齢者	531 例	(64.29%)	148 例	(27.87%)
	不明・未記載	0 例	(0.00%)	0 例	-

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌

本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重大な副作用

アナフィラキシー様症状（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血管浮腫、呼吸困難、喘鳴、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. その他の副作用

発疹、瘙痒等

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（肝機能等）が低下していることが多いので、副作用の発現に注意すること。副作用があらわれた場合には休薬、投薬中止等の適切な処置を行うこと。〔「8. 副作用」の項参照〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。〔ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験において、高用量投与時（15 mg/kg/日）に胎児の骨化遅延が、また、ラット及びウサギの器官形成期投与試験において、胎児に軽度の外表及び内臓異常が用量非依存的に認められたとの報告がある。〕

(2) 動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与時に、急性中毒性脳症による昏迷、昏睡、その他の神経系及び精神系の症状、メトヘモグロビン血症が発現したとの報告がある。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：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報告されている。]

15. その他の注意

- (1) 本邦の臨床試験において、術後大腸癌に対しカルモフルを併用していた例で死亡例が1例報告されている。
- (2) 海外の臨床試験において、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少はリルゾール投与群で多く見られた。また動物実験（イヌ）においても溶血性貧血が報告されている。
- (3) 多くの遺伝毒性試験が行われており、ほとんどの試験で陰性の結果が得られている。ただし、マウスリンパ腫細胞を用いた一部の試験で陽性の結果が得られている。

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

一般薬理作用として一般症状・中枢神経系及び体性神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝等に対する作用を検討した。

表Ⅹ-1. リルゾールの一般薬理試験

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
一般症状及び行動に及ぼす影響	ラット (6)	経口	3、10、30	30mg/kg：活動量減少、 体緊張度低下
自発運動量に及ぼす影響	ラット (8)	経口	3、10、30	10mg/kg：運動量がわずかに減少 (移動距離：20～49%減少 静止時間：13～16%延長) 30mg/kg：運動量が顕著に減少 (移動距離：23～98%減少 静止時間：22～85%延長)
麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発)	マウス (6～11)	経口	6.25、12.5、25	12.5及び25mg/kgで麻酔作用を 増強(睡眠時間を延長) 12.5mg/kg：13分延長 25mg/kg：50分延長
鎮痛作用 (圧刺激法)	ラット (8)	経口	5、10、20	～10mg/kg：作用なし 20mg/kg：鎮静のため測定不可能
協調運動に及ぼす影響 (Rotarod法)	ラット (5)	静脈内	0.1、0.3、1、3	影響なし
抗うつ作用 (眼瞼下垂法)	マウス (6)	静脈内	0.3、1、3、10	作用なし
自発脳波に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	0.03、0.3、3	3mg/kg：わずかに徐波化 (δ波の3～7%の増加)
体温に及ぼす影響	ラット (6)	経口	3、10、30	30mg/kg：体温を軽度低下 (-1.9℃)
局所麻酔作用 表面麻酔 (角膜反射) 浸潤麻酔作用 (皮膚反射)	ウサギ モルモット (7～10)	結膜嚢内 皮内	0.01～1% 0.1、0.5、1%	抑制：EC ₅₀ =0.06% (コカイン：0.15%) 抑制：EC ₅₀ =0.8% (リドカイン：0.1%)
摘出十二指腸に及ぼす影響 アセチルコリン収縮	ラット (4)	<i>in vitro</i>	1、3、10mg/L	わずかに抑制：ED ₅₀ =7.8 mg/L (アトロピン：0.014mg/L)
塩化バリウム収縮	ラット (3)	<i>in vitro</i>	1、3、10mg/L	わずかに抑制：ED ₅₀ =4.4 mg/L (パパベリン：1.8mg/L)
摘出回腸に及ぼす影響 ヒスタミン収縮	ラット (2)	<i>in vitro</i>	1、3、10mg/L	影響なし
摘出子宮に及ぼす影響 セロトニン収縮	ラット (2)	<i>in vitro</i>	1、3、10mg/L	わずかに抑制：ED ₅₀ =2.1 mg/L (メチセルギド：0.0014mg/L)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-1. リルゾールの一般薬理試験（つづき）

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量(mg/kg)	試験成績	
呼吸・循環器系	呼吸運動に及ぼす影響	麻酔 モルモット (4)	静脈内	0.03、0.3、3	影響なし
		麻酔イヌ (4)	静脈内	1、2、4、8 (10分間隔で 累積投与)	4mg/kg(累積用量) : 肺コンプライアンス軽微低下 (24%) 8mg/kg(累積用量) : 肺コンプライアンス低下 (39%)、気道抵抗増大(64%)
	血圧、心拍数、血流量、 心電図に及ぼす影響	無麻酔イヌ (5)	経口	30	血圧、心拍数、心電図に影響なし
		麻酔イヌ (18)	静脈内	0.03、0.3、3 (30分注入)	血圧、心拍出量、dP/dtmax及び 末梢血管抵抗に影響なし 3mg/kg: 房室結節不応期の短縮 (8%)
		麻酔ウサギ (5)	静脈内	0.1、0.3、1、 3、10、30 (10分間隔で累 積投与)	~3mg/kg: 血圧、心拍数及び血 流量に影響なし 10mg/kg: 拡張期血圧低下(32%) 30mg/kg: 呼吸停止
摘出心筋に及ぼす影響	モルモット 左心室プレ キンエ線維 (15)	<i>in vitro</i>	0.3、3、30、 100µM	活動電位の高さ(APA)、立ち上がり 速度(Vmax)及び持続時間 (APD)を測定、 3µM: 軽微なVmax低下(4%)、 APD短縮(~27%) 30、100µM: 濃度依存的にAPA (~11%)及びVmax(~ 49%)が低下、APD(~ 65%)が短縮	
消化器系	腸管内輸送能に及ぼす影響	ラット (6)	経口	3、10、30	~10mg/kg: 影響なし 30mg/kg: 顕著に抑制(輸送距離 が溶媒の約1/9)
	胃酸分泌に及ぼす影響	ラット (10)	静脈内	0.03、0.3、3	3mg/kg: 胃液分泌量減少(33%)、 胃酸分泌低下(38%)、 pH上昇(0.32)
	胆汁分泌に及ぼす影響	麻酔ラット (5)	静脈内	0.03、0.3、3	影響なし
解水質及び代謝電	水及び電解質代謝に及ぼす 影響	マウス (5)	経口	10、25	10mg/kg: 影響なし 20mg/kg: 尿量減少(63%)、 尿中K ⁺ 減少(72%)
		ラット (8)	静脈内	0.03、0.3、3	影響なし
その他の作用	血液凝固時間に及ぼす影響	麻酔ラット (6)	経口	2、6、20	トロンビン時間: 影響なし 活性化部分トロンボプラスチン時 間: 影響なし プロトロンビン時間: 20mg/kgで 軽度延長(23%)
	出血時間	麻酔ラット (7~8)	経口	2、6、20	6及び20mg/kg: 中等度の延長 傾向(約1.8倍)
	受容体親和性 (α ₁ 、α ₂ 及びβアドレナリン、 ムスカリン、5-HT ₁ 及び 5-HT ₂ セロトニン、D ₂ ドパミン、 σ、H ₁ ヒスタミン、オピ エート受容体、Ca ²⁺ チャネル、 Na ⁺ チャネル)	ラット脳 及び モルモット脳 (3)	<i>in vitro</i>	0.5、1、5、 10、100µM	100µM: 1/3例でバトラコトキシン 感受性Na ⁺ チャネルに 対して親和性を示した (82%置換) それ以外に対して親和 性なし。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

<参考>

主要代謝物の一般薬理作用

表Ⅹ-2. 主要代謝物の一般薬理試験

試験項目		動物種 (n)	試験方法	投与化合物	投与量 (μ M)	試験成績
循環器系	摘出心筋に及ぼす影響	モルモット 左心室プル キンエ線維 (14)	<i>in vitro</i> (電気刺激 誘発の活動 電位の高さ (APA)、立ち 上がり速度 (Vmax)、 持続時間 (APD)を 測定)	RP 65077	0.3、3、30	3 μ M : APD短縮 (33~44%) 30 μ M : APA減少 (10%) Vmaxの低下 (49%) APDの短縮 (54~66%)
				RP 65110	0.3、3、30	3 μ M : APD短縮 (17~29%) 30 μ M : Vmaxの低下 (31%) APDの短縮 (51~66%)
その他の作用	受容体親和性 (α_1 、 α_2 及び β アドレ ナリン、ムスカリン、 5-HT ₁ 及び5-HT ₂ セロ トニン、D ₂ ドパミン、 σ 、H ₁ ヒスタミン、オ ピエート受容体、 Ca ²⁺ チャネル、Na ⁺ チ ャネル、ドパミン、ノ ルアドレナリン及びセ ロトニンの各取込部位)	ラット脳 及び モルモット 脳 (3)	<i>in vitro</i>	RP 65077	0.5、5、10、 100	
				RP 65110	~10	ノルアドレナリン取り 込み部位に親和性あり (10 μ Mで50%置換)
				RP 65331	~10	ムスカリン受容体に親 和性あり(10 μ Mで53% 置換)
				RP 69597	0.5、5、10、 100	バトラコトキシン感受 性Na ⁺ チャネルに親和性 あり(10 μ Mで58%置換)
				RPR 12512	~10	いずれにも親和性なし

代謝物の構造式については「Ⅶ-5. 代謝」(1)の項参照

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-3. LD₅₀値

LD₅₀ (mg/kg)

動物	性	経口	静脈内
マウス	♂	94	34.6
	♀	75	34.9
ラット	♂	39	21.9
	♀	53	22.3
カニクイザル	♂♀	最大非致死量 : 50mg/kg 最小致死量 : 100mg/kg	最大非致死量 : 10mg/kg 最小致死量 : 20mg/kg

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びサル（ヒヒ及びカニクイザル）を用いて行った反復経口投与毒性試験における無毒性量は、マウス及びヒヒの13週間投与試験で10mg/kg/日、ラット26週間投与試験で5mg/kg/日、カニクイザル52週間投与試験で2mg/kg/日だった。

いずれの試験でも、本剤の薬理作用に起因するものと考えられる中枢性の一般症状（鎮静、嗜眠、虚脱、自発運動低下、運動失調など）が観察された。さらに、摂餌量の減少とそれに伴う体重増加抑制がみられているが、これは中枢作用の二次的作用と推察された。

血液学的・血液化学的検査において、赤血球パラメータの軽度低下（最大8%）、Al-P（最大93%）やAST（GOT）（最大58%）の軽度上昇が、いくつかの試験において10mg/kg/日以上用量でみられたが、これらの所見は、同種動物を用いた試験間で必ずしも共通してみられず、一過性のものであり、また、かならずしも用量依存性は示されておらず、投与との関連は明らかでなかった。

剖検・病理組織学的検査において、各試験に共通してみられるような投与に関連する所見はなかった。

表Ⅷ-4. 反復経口投与毒性試験における無毒性量

動物種	投与経路・期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量
マウス	経口、13週間	10、20、30	10mg/kg/日
ラット	経口、26週間	5、10、20	5mg/kg/日
ヒヒ	経口、13週間	3、10、30/25	10mg/kg/日
カニクイザル	経口、52週間	2、4、8	2mg/kg/日

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び一般生殖能毒性試験

ラット Segment I（妊娠および妊娠初期の試験）及び Segment III（周産期および授乳期の試験）における生殖能及び発達に対する無毒性量は8mg/kg/日であった。最高用量の15mg/kg/日では親動物に死亡や一般状態の変化（主に F₀雄）、摂餌量減少と体重増加抑制（主に F₀雌）などの顕著な影響がみられた。これにより同群での受胎能及び生殖行動に影響がみられ（交配期間延長、受胎率低下、妊娠雌数減少、着床数及び同腹児数減少）、また、15mg/kg/日投与群で胎児の骨化遅延や、授乳期間中の F₁にも影響がみられた（生存率低下、体重増加抑制、軽度発育遅滞）が、F₁の生殖能及び F₂の発育に影響はみられなかった。

表Ⅷ-5. 生殖能及び発達に対する無毒性量

動物種 (投与経路)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット (経口)	♂交配前81日～交配終了時 ♀交配前14日～分娩後21日	3、8、15	無毒性量：(母動物) 3mg/kg/日 生殖能及び発達：8mg/kg/日

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2) 胎児の器官形成期毒性試験

妊娠雌ラット及びウサギを用いた Segment II（器官形成期投与試験）における母動物及び胎児に対する無毒性量は、ラットで9mg/kg/日、ウサギでは18mg/kg/日であった。検討した最高用量（ラット27mg/kg/日、ウサギ60mg/kg/日）で母動物に対する影響が顕著にみられ、一部は切迫屠殺あるいは死亡した。生存例では胎児の軽度外表及び内臓異常が用量非依存的に、また、着床後胚損失率の増加や、胎児サイズの軽度減少がウサギ60mg/kg/日投与後にみられたが、胚致死性を示すようなデータは得られなかった。

催奇形性や胚胎児毒性はいずれの種でも認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー（ASA）試験及び受動的皮膚アナフィラキシー（PCA）試験、並びにマウス IgE 抗体産生を指標としたラット PCA 試験を実施したが、リルゾールの抗原性は示されなかった。

2) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ及びヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、並びにマウスを用いる小核試験を実施したが、リルゾールの変異原性は示されなかった。

3) がん原性

マウス（6週齢）およびラット（5-6週齢）を用いた24ヵ月間経口投与（マウス5～20mg/kg/日、ラット2～10mg/kg/日）によるがん原性試験において、リルゾールのがん原性は示されなかった。

4) 溶血性

イヌを用いた30mg/kg/日の2週間経口投与毒性試験において、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）の約30%の低下が、平均赤血球容積の増加及び網状赤血球数の増加、血中ハプトグロビンの減少並びに血漿ビリルビンの増加を伴って観察され、溶血性貧血が示唆された。*in vitro*においてヒト、サル、イヌ、ラットの血液を用いて溶血性試験を行ったところ、リルゾールはグルコース添加時及び無添加時のいずれの条件下においても、明らかな溶血性を示さないことが確認された。さらに、赤血球大小不同性検査及びヘモグロビンスペクトル検査も併せて実施したが、リルゾールとヘモグロビンとの化学的相互作用を示唆するような結果は得られなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

貯法：遮光して室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

再審査結果公示に合わせ、全ての承認条件を満たしたものと認められたため、削除。

「11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」参照

「V. 治療に関する項目 3-(5)-2」15頁参照

5. 包装

28錠〔14錠（PTP）×2〕、56錠〔14錠（PTP）×4〕

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

1995年（平成7年）12月12日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：1998年（平成10年）12月25日

承認番号：21000AMY00286000

9. 薬価基準収載年月日

1999年（平成11年）2月19日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 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：2012年（平成24年）3月26日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

10年：1998年12月25日～2008年12月24日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

1190011F1021

X. 取扱い上の注意等に関する項目

15. 保険給付上の注意

筋萎縮性側索硬化症は特定疾患治療研究事業による難病医療費の公費負担制度の適用を受けられる。

自己負担限度額表

階 層 区 分		対象者別の一部自己負担の月額限度額		
		入 院	外 来 等	生計中心者が患者本人の場合
A	生計中心者の市町村民税が非課税の場合	0 円	0 円	0 円
B	生計中心者の前年の所得税が非課税の場合	4,500 円	2,250 円	対象患者が生計中心者であるときは、左欄により算出した額の1/2に該当する額をもって自己負担限度額とする。
C	生計中心者の前年の所得税課税年額が 5,000 円以下の場合	6,900 円	3,450 円	
D	生計中心者の前年の所得税課税年額が 5,001 円以上 15,000 円以下の場合	8,500 円	4,250 円	
E	生計中心者の前年の所得税課税年額が 15,001 円以上 40,000 円以下の場合	11,000 円	5,500 円	
F	生計中心者の前年の所得税課税年額が 40,001 円以上 70,000 円以下の場合	18,700 円	9,350 円	
G	生計中心者の前年の所得税課税年額が 70,001 円以上の場合	23,100 円	11,550 円	

平成20年7月1日改正

- 備考：1. 「市町村民税が非課税の場合」とは、当該年度（7月1日から翌年の6月30日をいう。）において市町村民税が課税されていない（地方税法第323条により免除されている場合を含む。）場合をいう。
2. 10円未満の端数が生じた場合は、切り捨てるものとする。
3. 災害等により、前年度と当該年度との所得に著しい変動があった場合には、その状況等を勘案して実情に即した弾力性のある取扱いをして差し支えない。
4. 同一生計内に2人以上の対象患者がいる場合の2人目以降の者については、上記の表に定める額の1/10に該当する額をもって自己負担限度額とする。

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) Le Liboux A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 37 (9) : 820-827, 1997 | [RIL0001] |
| 2) 柳澤信夫 他 : 医学のあゆみ : 182 (11) : 851-866, 1997 | [RIL0002] |
| 3) Bensimon G. et al. : N. Engl. J. Med. 330 (9) : 585-591, 1994 | [RIL0015] |
| 4) Lacomblez L. et al. : Lancet 347 (9013) : 1425-1431, 1996 | [RIL0003] |
| 5) 丁 宗鉄 他 : 臨床医薬 12 (5) : 795-807, 1996 | [RIL0010] |
| 6) 丁 宗鉄 他 : 臨床医薬 12 (5) : 809-827, 1996 | [RIL0011] |
| 7) Doble A. : Rev. Contemp. Pharmacother., 8 (4), 213, 1997 | [RIL0004] |
| 8) Couratier P. et al. : Neuro. Report 5 (8) : 1012-1014, 1994 | [RIL0005] |
| 9) Gurney M. E. et al. : Ann. Neurol. 39 (2) : 147-157, 1996 | [RIL0006] |
| 10) Rothstein J. D. et al. : J. Neurochem. 65 (2) : 643-651, 1995 | [RIL0007] |
| 11) Estevez A. G. et al. : Eur. J. Pharmacol. 280 (1) : 47-53, 1995 | [RIL0008] |
| 12) Malgouris C. et al. : Neurosci. Lett. 177 (1) : 95-99, 1994 | [RIL0009] |
| 13) Bruno R. : Clin. Pharmacol. Ther. 62 (5) : 518-526, 1997 | [RIL0012] |
| 14) Martinet M. : Drugs Today 33 (8) : 587-594, 1997 | [RIL0013] |
| 15) Sanderink G.-J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 282 (3) : 1465-1472, 1997 | [RIL0014] |

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

表XII-1

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量	
米国	RILUTEK	Sanofi	1996年	錠剤	50mg	ALSの治療。リルゾールは生存期間及び又は気管切開までの時間を延長する。	12時間ごとに50mgを経口投与する。	
EU	フランス	RILUTEK	Sanofi	1997年	錠剤	50mg	リルゾールはALSの生存期間又は気管切開までの時間を延長する。	12時間ごとに50mgを経口投与する。
	ドイツ	RILUTEK	Sanofi	1996年	錠剤	50mg		
	イギリス	RILUTEK	Sanofi	1996年	錠剤	50mg		

リルゾールは1995年12月にローヌ・プーラン ローラー社（現 サノフィ社）がFDAより承認を取得して以来、欧米各国を含む世界約60ヵ国以上で発売されている。（2011年6月現在）

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。

【効能又は効果】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢進展の抑制

【用法及び用量】

通常、成人には本剤を1回1錠、1日2回（朝及び夕食前）、リルゾールとして1日量100mg（本剤2錠）を経口投与する。

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

