

日本標準商品分類番号

871179

2023年3月改訂(第17版)

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

抗精神病剤
ネモナプリド錠

エミレース錠[®]3mg エミレース錠[®]10mg

Emilace[®] Tablets 3mg・10mg

剤形	糖衣錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	エミレース錠 3mg : 1錠中にネモナプリド 3mg を含有する。 エミレース錠 10mg : 1錠中にネモナプリド 10mg を含有する。
一般名	和名 : ネモナプリド (JAN) 洋名 : Nemonapride (JAN)
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3月29日 薬価基準収載年月日 : 1991年5月24日 販売開始年月日 : 1991年5月27日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : LTL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	LTLファーマ株式会社 LTLファーマ コールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト https://www.ltl-pharma.com/

本IFは2023年2月改訂の注意事項等情報(電子添文)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。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「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. 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	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	15
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	17
6. RMPの概要	1	6. 代謝	17
		7. 排泄	18
II. 名称に関する項目	2	8. トランスポーターに関する情報	19
1. 販売名	2	9. 透析等による除去率	19
2. 一般名	2	10. 特定の背景を有する患者	19
3. 構造式又は示性式	2	11. その他	19
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名（命名法）又は本質	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 ·	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	20
		2. 禁忌内容とその理由	20
III. 有効成分に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
1. 物理化学的性質	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	5. 重要な基本的注意とその理由	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
		7. 相互作用	21
IV. 製剤に関する項目	5	8. 副作用	22
1. 剤形	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
2. 製剤の組成	5	10. 過量投与	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	11. 適用上の注意	28
4. 力価	6	12. その他の注意	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 薬理試験	30
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	2. 毒性試験	33
9. 溶出性	7		
10. 容器・包装	8	X. 管理的事項に関する項目	36
11. 別途提供される資材類	8	1. 規制区分	36
12. その他	8	2. 有効期間	36
		3. 包装状態での貯法	36
V. 治療に関する項目	9	4. 取扱い上の注意	36
1. 効能又は効果	9	5. 患者向け資材	36
2. 効能又は効果に関連する注意	9	6. 同一成分・同効薬	36
3. 用法及び用量	9	7. 国際誕生年月日	36
4. 用法及び用量に関連する注意	9	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	36
5. 臨床成績	9	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	36
VI. 薬効薬理に関する項目	13		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13		
2. 薬理作用	13		

目次

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	36
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37
X I . 文献	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	38
X II . 参考資料	39
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
X III . 備考	40
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	40
2. その他の関連資料	40

略語表

略語	フルスペル	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
AUC	area under the curve	曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンフォスフォキナーゼ
DMPP	1, 1-dimethyl-4-phenylpiperazinium	自律神経節刺激薬の1つ
ED ₅₀	Effective Dose 50%	臨床的有効性 (50%の作用を生じるために必要な薬物濃度)
IC ₅₀	Inhibition Concentration 50%	50%阻害に必要な薬物濃度
id	英語 intraduodenum	十二指腸内投与
<i>in vitro</i>	in vitro	イン・ビトロ：試験管内で
<i>in vivo</i>	in vivo	イン・ビボ：生体内で
ip	英語 intraperitoneal injection	腹腔内投与
iv	英語 Intravenous	静脈内投与
K _i		阻害定数 (酵素と阻害剤の親和性の尺度)
LDH	L-lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
pH	potential of hydrogen	水素イオン指数 (溶液の酸性・アルカリ性を示す指数)
pK _a	pK _a	酸塩基解離定数
po	ラテン語 per os	経口投与
PTP	press through pack	PTP 包装シート
sc	英語 subcutaneous	皮下投与
t _{1/2}	half life	半減期
T _{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

山之内製薬(現 アステラス製薬)は、1975年(昭和50年)頃、中枢性抗ドパミン作用を持つ一連のベンズアミド誘導体を発見した。また、この頃同じベンズアミド系のスルピリドに抗精神病作用があることが報告された。そこで、新しい抗精神病薬の創製を目的としたベンズアミド系の化合物の合成とスクリーニングを更に進め、1978年(昭和53年)に極めて強いD₂-ドパミン受容体遮断薬であるネモナプリドを発見した。その後ネモナプリドは代表的な抗精神病薬のハロペリドールと同等以上の薬理効果を示し、脳内移行性も高いことが推察された。更に、自律神経系副作用との関連性が高いとされるα₁-アドレナリン受容体及びムスカリン受容体遮断作用が極めて弱い等優れた性質を有することが明らかとなった。1982年より臨床試験を行い、錠剤は1991年3月に「エミレース錠3mg」「エミレース錠10mg」の販売名にて承認を取得し、細粒剤は1994年2月に「エミレース細粒2%」の販売名にて承認を取得した。その後、エミレース細粒2%のみ2011年9月に販売を中止している。

1999年3月、薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2018年4月、LTLファーマ株式会社はエミレース錠3mg、同10mgの製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

(1) D₂-ドパミン受容体遮断作用は、強力でかつ選択的である。

α₁-アドレナリン受容体遮断作用、ムスカリン受容体遮断作用は弱い。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2) 幻覚・妄想などの異常体験に対して、優れた抗精神病作用を示す。

(「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

(3) 承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例 6,431 例中、本剤との関連が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)は、1,268 例(19.7%)に発現し、その主なものはアカシジア、振戦、筋強剛等の錐体外路症状であった。

使用成績調査において発現頻度が高かった臨床検査値異常は、プロラクチン上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、AST(GOT) 上昇、CK(CPK) 上昇等であり、承認時までの調査結果と同様な傾向であった。

(再審査結果通知：1999年3月)

なお、重大な副作用としては悪性症候群(Syndrome malin)、無顆粒球症、白血球減少、肝機能障害、黄疸、肺塞栓症、深部静脈血栓症が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」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

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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

エミレース錠 3mg、エミレース錠 10mg

(2) 洋名

Emilace Tablets 3mg、Emilace Tablets 10mg

(3) 名称の由来

現代精神医学の臨床分類の体系の基礎を築いた精神科医 EMIL KRAEPELIN にちなんで命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ネモナプリド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

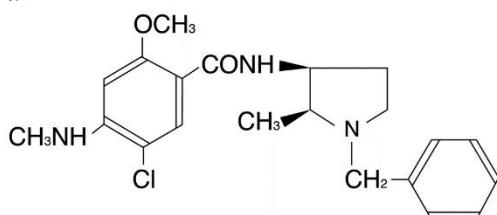
Nemonapride (JAN)

nemonapride (INN)

(3) ステム

スルピリド系抗精神病薬：-pride

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₆ClN₃O₂

分子量：387.91

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(±)-*cis*-*N*-(1-Benzyl-2-methylpyrrolidin-3-yl)-5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YM-09151

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ネモナプリドの溶解度 (20°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	1g を溶かすのに要した溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性の表現
酢酸 (100)	441	2.27	溶けやすい
クロロホルム	375	2.67	溶けやすい
メタノール	26.8	37.3	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	16.6	60.2	やや溶けにくい
水	0.00453	221000	ほとんど溶けない

各種 pH 条件下の溶解性 (37°C)

pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
1.8mg/mL	3.6mg/mL	0.014mg/mL	0.011mg/mL

(3) 吸湿性

相対湿度 53~93%、室温で 32 日間保存したところ、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 150~153°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=0.40$ (芳香族第二アミン)、 $pK_{a2}=8.18$ (脂肪族第三アミン)

(6) 分配係数

ネモナプリドは脂溶性が高く、酸性域においても有機層によく分配された。

ネモナプリドの分配比 (25°C、D=有機層濃度/水層濃度)

pH	クロロホルム/水		オクタノール/水	
	D	Log D	D	Log D
1.0	88.7	1.95	13.6	1.13
3.0	69.1	1.84	—	—
5.0	1,230	3.08	—	—
7.0	53,600	4.71	1,590	3.20
9.0	>400,000	>5.60	—	—
10.7	>400,000	>5.60	—	—

(7) その他の主な示性値

ネモナプリドの比吸光度 ($E_{1cm}^{1\%}$)、分子吸光係数 (ϵ)

溶媒	吸収極大波長 (nm)	$E_{1cm}^{1\%}$	ϵ
メタノール	282	507	19,700
	309	468	18,100
0.01N 塩酸	285	385	14,900
	314	481	18,700

本品のクロロホルム溶液 (1→10) は旋光性を示さない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態

下表のいずれの条件においても変化が認められず安定であった。

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温(室内光)	ポリエチレン製の袋	36 箇月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH(遮光)	ポリエチレン製の袋	6 箇月	
		室温(室内光)		18 箇月	
苛酷試験	温度	50℃(遮光)	プラボトル(密栓)	6 箇月	
	湿度	40℃、84%RH(遮光)			
	光	室温、白色蛍光灯約 1,000lx	シャーレ ¹⁾	3 箇月	
		室温、近紫外線蛍光灯		72 時間	

1)厚さが 3mm 以下となるように広げ、透過性のフィルムでカバー。

(2) 水溶液及び懸濁状態

ネモナプリドは pH が高くなるに従い溶解度が低くなるため、酸性～中性では水溶液で、中性～アルカリ性では懸濁状態での安定性を検討した。

	溶解又は懸濁溶液	結果
水溶液	強酸性(pH1)	徐々に分解
	弱酸性～中性(pH3～7)	80℃、8 日後で変化が認められたが、規格内であった。
懸濁状態	水及び 0.1N 水酸化ナトリウム	5 時間加熱還流で変化なし
水溶液	紫外線照射(主波長：366nm) 室温、0.1N 塩酸試液溶液	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法(極大波長：280～284nm、307～311nm)
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) ヨウ素試液による沈澱反応：赤褐色

定量法

電位差滴定法、液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
糖衣錠

- (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色調	外形・大きさ・質量		
		表	裏	側面
エミレース錠 3mg	白色			
		直径	厚さ	質量
		6.7mm	3.4mm	0.14g
		表	裏	側面
エミレース錠 10mg	白色			
		直径	厚さ	質量
		8.8mm	4.5mm	0.28g
		表	裏	側面

- (3) 識別コード

エミレース錠 3mg : LT011
エミレース錠 10mg : LT010

- (4) 製剤の物性

エミレース錠 3mg : 硬度平均 5.8kp、崩壊試験 46 秒
エミレース錠 10mg : 硬度平均 7.5kp、崩壊試験 77 秒

- (5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	エミレース錠 3 mg	エミレース錠 10mg
有効成分	ネモナブリド 3 mg (1 錠中)	ネモナブリド 10mg (1 錠中)
添加剤	ヒプロメロースフタル酸エステル、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸カルシウム、白糖、乳酸カルシウム水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ	

- (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

- (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

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

(副生成物) 合成原料、合成過程で生成する類縁物質

A-4 のみであるが構造は同定されていない。

(分解物) 苛酷条件下で生成する分解物

酸性溶液中で加熱：M-1

紫外線照射：A-1、M-1

高温保存：M-1、M-2、A-2、A-3

略号	構造式	生成過程	分子式・分子量
M-1		酸分解物 光分解物 製剤加熱代謝物	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ 373.88
A-1		光分解物	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂ 353.46
M-2		製剤加熱代謝物	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ 403.91
A-2	未同定	製剤加熱	—
A-3		製剤加熱	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ 214.65
A-4	未同定	副生成物	—

6. 製剤の各種条件下における安定性

剤形	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
エミ レス 錠 3mg	長期保存 試験	25℃、60%RH (遮光)	PTP	36 箇月	変化なし	
			ラボトル (密栓)			
	相対比較 試験	40℃、75%RH (遮光)	PTP	4 箇月		
			ラボトル (密栓)			
	苛酷 試験	温度	50℃(遮光)	ラボトル (開放)	6 箇月	分解生成物 ^{注2)} の生成、主薬の含量低下と溶出 試験の平均溶出率の低下傾向が認められた が、規格内であった。
		湿度	40℃、75%RH (遮光)			分解生成物 ^{注2)} の生成が認められた。
光		40℃、白色蛍光灯 約 1,000lx	シャーレ ^{注1)}	50 日間	変化なし	
	40℃、近紫外線蛍光灯	48 時間				

IV. 製剤に関する項目

剤形	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
エミレース錠 10mg	長期保存試験	25°C、60%RH (遮光)	PTP プラボトル (密栓)	36 箇月	変化なし
	相対比較試験	40°C、75%RH (遮光)	PTP プラボトル (密栓)	4 箇月	

測定項目：性状、溶出性、含量

注 1) 厚さが 3mm 以下となるように広げ、透過性のフィルムでカバー

注 2) 分解生成物：「IV. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照

剤形	試験		保存条件	保存期間	結果
エミレース錠 10mg	無包装試験*	温度	40°C、75%RH 密栓(遮光)	4 箇月	変化なし
		湿度	25°C、75%RH 開放(遮光)	3 箇月	
		光	1,000lx	50 日間	

測定項目：性状、含量、硬度、溶出試験

*：(社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件にて実施

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）

該当しない

9. 溶出性

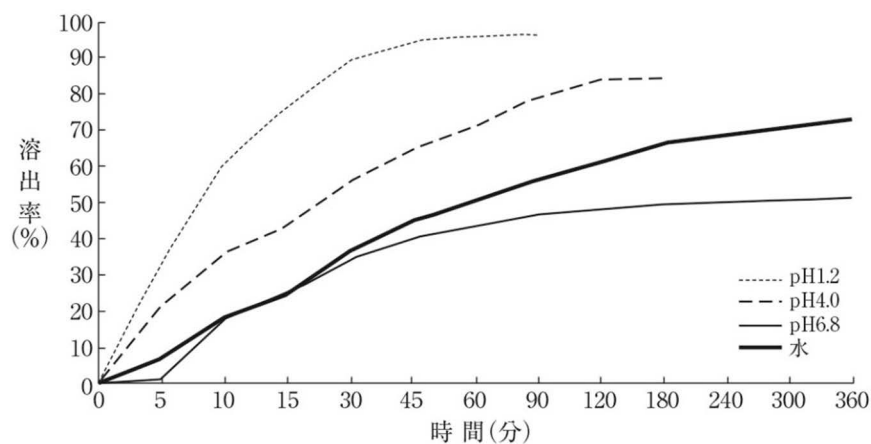
<ネモナプリド錠 3mg>

方 法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：崩壊試験法第 1 液

結 果：45 分間で 80%以上



IV. 製剤に関する項目

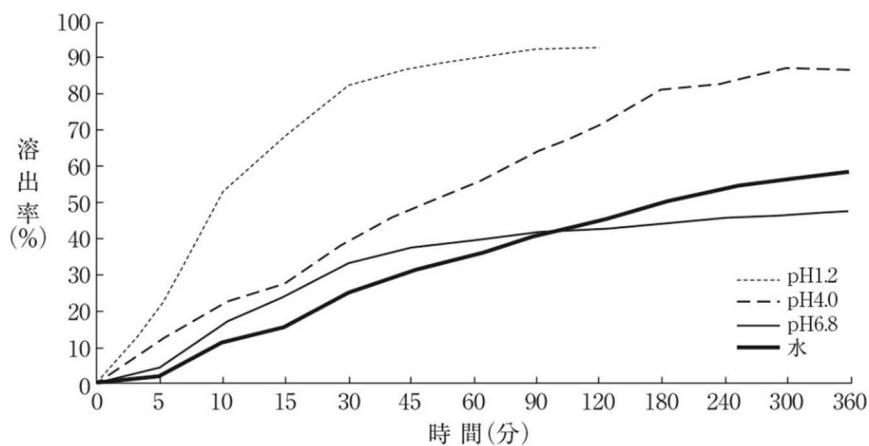
<ネモナプリド錠 10mg>

方 法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：崩壊試験法第1液

結 果：45分間で75%以上



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
該当資料なし

(2) 包装

<エミレース錠 3mg>

100錠 [10錠(PTP)×10]

<エミレース錠 10mg>

100錠 [10錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：表ーポリ塩化ビニル、裏ーアルミニウム

ピローフィルム：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

患者向医薬品ガイド

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

統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはネモナプリドとして1日9～36mgを食後に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日60mgまで増量することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (2) 臨床薬理試験、(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

健康成人男子5例に対してネモナプリド0.125～1mgを単回投与した結果、臨床症状として眠気、脱力感、倦怠感、頭重、集中力の障害及び持続性の低下等とプロラクチンの上昇を認め、服用量の増加とともにこれらの増強が見られた⁵⁾。

注)本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはネモナプリドとして1日9～36mgを食後に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日60mgまで増量することができる。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 初期臨床試験²⁾

13施設において統合失調症患者42例を対象に本剤を9～60mg/日(初日9mg/日、漸増漸減法)、8週間投与した結果、統合失調症に対して有効であることが示唆された。また、安全面では類薬にも認められる錐体外路症状等の副作用及びプロラクチン値の上昇等の臨床検査値異常が認められた。

2) 用量設定試験^{1,2)}

統合失調症患者を対象に29施設116例及び31施設120例の2グループにおいて、本剤6又は9～60mg/日を漸増漸減法にて8週間投与した結果、有用度判定の「やや有用」以上の78例及び85例において判定された至適用量は次のとおりであることから、本剤の至適投与量は「9～36mg/日」と判断された。

至適投与量								(例(%))
1日投与量(mg)								計
～8	9	10～18	19～27	28～36	37～45	46～60	61～	
5 (6.4)	15 (19.2)	26 (33.3)	12 (15.4)	14 (17.9)	5 (6.4)	1 (1.3)	— —	78 (100.0)
8 (9.4)	12 (14.1)	28 (32.9)	10 (11.8)	16 (18.8)	5 (5.9)	5 (5.9)	1 (1.2)	85 (100.0)

注)承認されている用法及び用量は「通常、成人にはネモナプリドとして1日9～36mgを食後に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日60mgまで増量することができる。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

比較試験

① ハロペリドールを対照薬とした二重盲検比較試験³⁾

統合失調症患者に対しネモナプリド(81例、9~36mg/日)又はハロペリドール(86例、6~24mg/日)を8週間投与し、比較検討した。両群における患者の主な背景には有意な偏りはみられなかった。その結果、改善度において「中等度改善」以上は本剤群が有意に高かったが、概括安全度、有用性においては両群に有意差は認められず、本剤は十分な臨床的有用性を有する薬剤であると考えられた。

② スルピリドを対照薬とした二重盲検比較試験⁴⁾

統合失調症患者に対しネモナプリド(95例、9~36mg/日)又はスルピリド(98例、300~1200mg/日)を8週間投与し比較検討した。両群における患者の主な背景には有意な偏りはみられなかった。その結果、改善度、概括安全度、有用性においては両群に有意差は認められず、本剤は十分な臨床的有用性を有する薬剤であると考えられた。

2) 安全性試験

本剤を長期間投与した際の有効性と安全性について検討するため、統合失調症患者を対象に6ヵ月又は1年の長期試験を3試験実施した。ネモナプリドの投与量は9~60mg/日(初日9mg/日、漸増減法)とした。

その結果、有効率は用量設定試験及び二重盲検比較試験における改善度とほぼ同様であり、長期投与による効果の減弱も認められなかった。また、副作用の発現頻度も8週間あるいは12週間投与試験の発現頻度を上回ることなく、新たな副作用の発現や、耐薬性、依存性も認められなかったことより、本剤の統合失調症に対する有効性、安全性が確認された⁶⁻⁸⁾。

統合失調症を対象とした最終全般改善度¹⁻⁴⁾

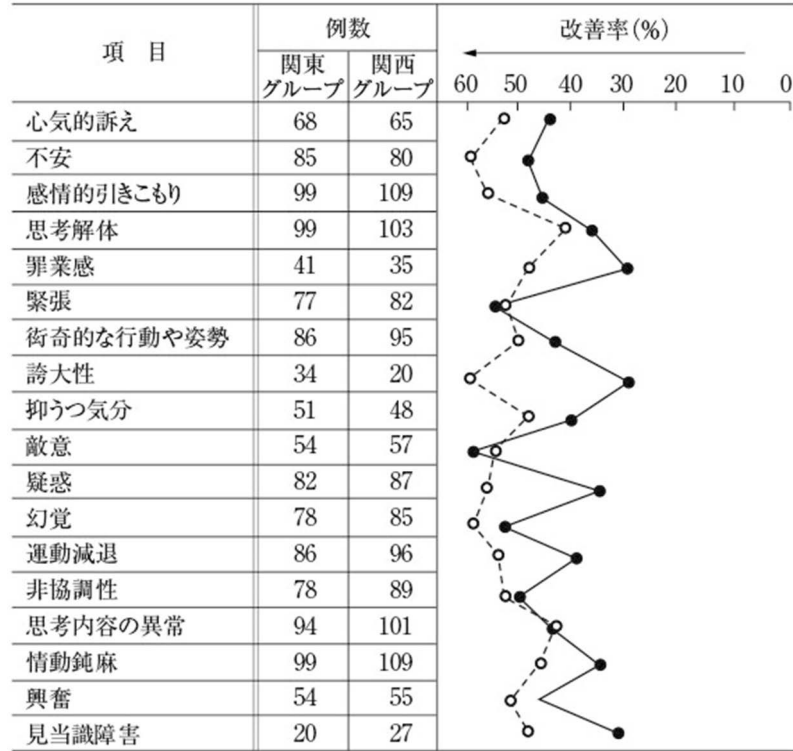
試験名	中等度改善以上
用量設定試験	68/220 (30.9%)
二重盲検比較試験	51/173 (29.5%)
計	119/393 (30.3%)

V. 治療に関する項目

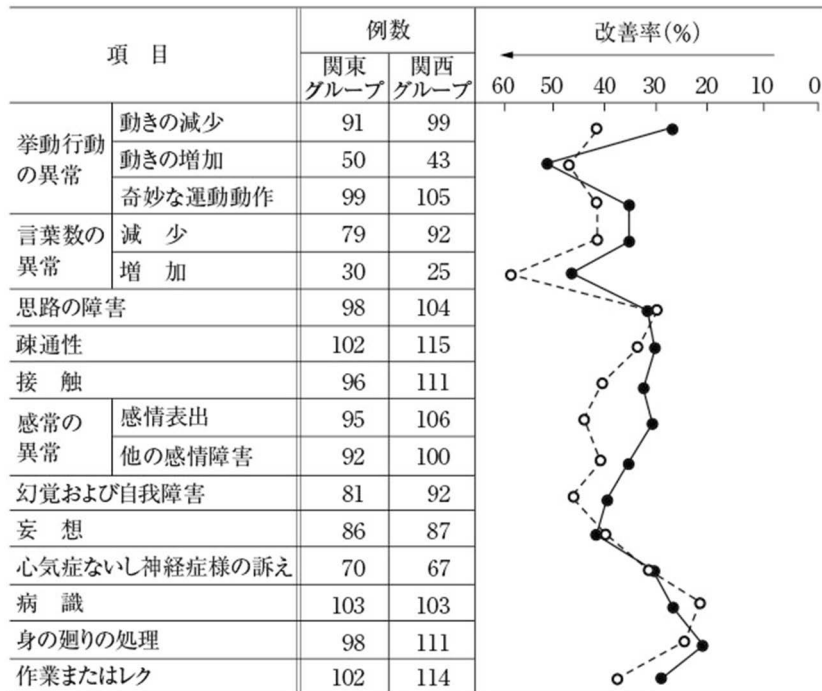
(5) 患者・病態別試験

用量設定試験における本剤の病状別改善度を BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) 及び慶應式精神症状評価尺度により評価した結果、陽性症状の「幻覚」「妄想」などの病的体験や「動きや言葉数の増加」などの精神運動興奮、「緊張」「敵意」「不安」などの不安・緊張状態、そして「非協調性」「感情引きこもり」「衝動的な行動や姿勢」の陰性症状にと幅広い効果を認めた^{1,2)}。

BPRS 症状別改善率 (一段階以上の変化を示したもの)



慶應式症状別改善率 (一段階以上の変化を示したもの)



関東グループ ●—
 関西グループ -○--

V. 治療に関する項目

(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

使用成績調査の有効性について

BPRS による評価の本剤投与前後の推移から、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の5段階、6区分で判定された全般改善度が改善以上の症例数(率)を、承認時迄の調査結果とともに下表に示した。

承認時迄の調査結果と同様の成績が認められた。

剤 型	有効性 改善率%(症例数)	
	承認時迄の調査	使用成績調査
錠 剤	29.48 (51/173)	37.80 (1,852/4,900)
細 粒	50.00 (26/ 52)	43.53 (239/ 549)
合 計	34.22 (77/225)	38.37 (2,091/5,449)

患者背景別では、若年層、罹病期間の短い層及び休薬後の再発例で効果が現れた例が多く、また、破瓜型の無効率が緊張型より高く、一般に破瓜型は緊張型に比し薬効が認められにくい病型であるという報告に合致する結果であった。

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

該当資料なし

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

ブチロフェノン系化合物(ハロペリドール、ブロムペリドールなど)
 フェノチアジン系化合物(クロルプロマジン、レボメプロマジンなど)
 ベンズアミド系化合物(スルピリド、スルトプリドなど)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

行動薬理並びに神経化学実験の結果より、主として D₂-ドパミン受容体遮断作用に基づく中枢ドパミン神経系の抑制によるものと考えられる⁹⁻¹²⁾。

受容体結合に対する阻害作用

受容体	ラット、モルモット脳膜標本 ⁹⁾ Ki (nM)	ヒト被殻膜標本 IC ₅₀ ¹²⁾ (nM)
D ₁ -ドパミン	1900	1870.0
D ₂ -ドパミン	0.1	1.51
5-HT _{1A} -セロトニン	8.1	—
5-HT ₂ -セロトニン	100	—
α ₁ -アドレナリン	230	
ムスカリン	1300	

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ドパミン作用 (ラット、マウス、イヌ)¹³⁻¹⁶⁾

ネモナブリドはドパミン作動薬(メタンフェタミン・アポモルヒネ等)により誘発される常同行動、運動亢進、クライミング行動や群毒性、嘔吐反応に対して抑制作用を示し、その作用はハロペリドールと同等かやや強く、クロルプロマジンよりも強かった。また、メタンフェタミン逆耐性動物における常同行動、運動亢進も抑制した。

ドパミン作動薬誘発行動及び反応に対する抗精神薬投与による抑制作用¹⁵⁾ (mg/kg)

誘発行動・反応	常同行動 (Wistar 雄ラット)		群毒性 (ICR 雄マウス)	嘔吐反応 (雑種成犬)	運動亢進 (ICR 雄マウス)
	ED ₅₀				最小有効量
ドパミン作動薬 (投与量・経路)	メタンフェタミン (5mg/kg ip)	アポモルヒネ (1.25mg/kg iv)	メタンフェタミン (8mg/kg ip)	アポモルヒネ (0.1mg/kg sc)	アポモルヒネ (2mg/kg sc)
ネモナブリド	0.38	0.47	0.51	0.0075	0.25
ハロペリドール	0.42	0.56	0.51	0.036	0.25
クロルプロマジン	31	33	2.4	—	—
スルピリド	>300	>300	>300	—	>300

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 条件行動抑制作用 (Wistar 雄ラット)¹⁵⁾

条件回避行動である弁別回避や連続回避行動、及び自己刺激行動を顕著に抑制し、その作用はハロペリドールとほぼ同等であり、クロルプロマジンより強い。

ラットにおける抗精神病薬経口投与による条件行動抑制作用

	最小有効濃度 (mg/kg)		
	弁別回避	連続回避	自己刺激
ネモナプリド	0.25	0.5	0.25
ハロペリドール	0.5	0.5	0.5
クロルプロマジン	10	10	5
スルピリド	>300	—	>200

3) カタレプシー誘発作用 (Wistar 雄ラット)¹⁵⁾

ラットにおける常同行動抑制作用に対する相対的なカタレプシー誘発作用はハロペリドールより弱く、クロルプロマジンより強い。

経口投与でのラットにおけるカタレプシー誘発作用

	ED ₅₀ * (mg/kg)	ED ₅₀ の比カタレプシー/常同行動
ネモナプリド	3.8	8~10
ハロペリドール	1.8	3~4
クロルプロマジン	28	—

*: 動物の 50% にカタレプシーを誘発させる用量 (n=6~12)

4) 鎮静・傾眠作用 (ネコ、Wistar 雄ラット、ICR 雄マウス)^{15,17,18)}

ネモナプリドはネコにおける実験において自発脳波の徐波化作用及び覚醒反応抑制作用を示した。また、ラットやマウスにおける実験ではヘキソバルビタール睡眠増強作用及び自発運動抑制作用を示した。これらの作用はハロペリドールと同等かやや弱いものであった。

5) 循環器系に対する作用 (イヌ)¹⁸⁾

イヌにおける実験において降圧及び徐脈等を示した。

「IX. 1. (2) 安全性薬理試験」の項参照

(3) 作用発現時間・持続時間

ラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動をほぼ完全に抑制する用量(ネモナプリド: 1mg/kg, p.o.)での抑制作用の持続時間を検討した。その結果、抑制作用は投与 1-3 時間後まで認められたが、6 時間後では顕著に低下した¹⁵⁾。

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) 単回経口投与¹⁹⁾

健康成人男子 6 例にネモナプリド 3mg、6mg を食後に経口投与したとき、その血漿中濃度はいずれの投与量においても投与後 2～3 時間値にピークを示し、消失半減期は、2.3～4.5 時間であった。

単回投与時の血漿中濃度の推移 (n=6)

薬物動態パラメータ				
投与量 (mg/man)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-10h} (ng・h/mL)
3	2.33±0.21	0.77±0.18	4.54±1.73 ¹⁾	2.85±0.56
6	2.17±0.17	1.18±0.23	2.29±0.46 ²⁾	3.69±0.76

(平均値±SE)

1) 解析可能であった被験者 (n=4) の値

2) 解析可能であった被験者 (n=5) の値

最高血中濃度到達時間：2.33 時間¹⁹⁾

2) 連続経口投与²⁰⁾

統合失調症患者 2 例にネモナプリド 3mg を 3 回/日 (初日のみ 2 回/日) 食後に 14 日間投与したときの 7 日目と 14 日目の血漿中濃度を測定した結果、1～2 時間に最高値 1.0～2.9ng/mL を示し、1 日目の濃度とほぼ同じで連続投与による蓄積傾向は認められなかった。

3) 生物学的同等性

該当資料なし

生物学的同等性試験は、原則として健康成人を対象として臨床常用量で実施することとなっているが、健康成人にネモナプリドを投与すると臨床常用量よりも低い用量で脱力感、倦怠感、集中力の障害等の副作用を生じるので実施困難であったため、本試験はイヌを使用して実施した。

<参考>(イヌ)

エミレース 3mg 錠と 10mg 錠との比較²¹⁾

イヌに 3mg 錠及び 10mg 錠をそれぞれ 30mg クロスオーバー法により経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定し、バイオアベイラビリティを比較した。その結果、平均血漿中濃度曲線は、よく一致し、AUC 及び C_{max} の平均値の差がいずれも小さいこと、また、処方ほぼ同じで、溶出試験成績にも差がないことから、両製剤は、生物学的に同等であると判断された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

<参考>(イヌ)²³⁾

絶食時及び食餌摂取後のイヌ (8 匹) にネモナプリド (10mg 3 錠) をクロスオーバー法で経口投与したときの血漿中濃度を比較した結果、T_{max} はほとんど変わらなかったが、C_{max} 及び AUC は食後投与した時の値が絶食時の 41.1%及び 53.7%を示したことから、食事の摂取により吸収が低下すると考えられた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- 2) 併用薬の影響
「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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
エミレース錠 3mg 投与時 : 0.153h^{-1}
エミレース錠 6mg 投与時 : 0.303h^{-1}
- (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

該当資料なし

<参考>

(1) 吸収部位(ラット)²⁵⁾

結紮したラットの胃、小腸各部位へ ^{14}C -ネモナプリドを注入した時の吸収率は、回腸(79.2%)、十二指腸(75.5%)、空腸(75.1%)で高く、胃(1.8%)では低かった。

(2) 吸収率(ラット、イヌ)²⁵⁾

^{14}C -ネモナプリドを経口投与したときの尿中と胆汁中への排泄率から求めた吸収率は、ラットで 91.2%、イヌで 79.2%と消化管吸収は良好であった。

(3) 腸肝循環(ラット)²⁵⁾

^{14}C -ネモナプリドを経口投与して得た胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したときに再吸収が 67.4%認められ、腸肝循環の存在が示唆された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ)^{26,27,28)}

ネモナプリドの脳内未変化体濃度を血漿中未変化体濃度と比較するとラットに単回経口投与したときは12～20倍、イヌに連続経口投与したときは10～16倍と脳内移行性は良好であり、消失半減期も脳内未変化体の方が血漿中未変化体より長かった。また、脳内の分布部位としては線条体に高濃度分布しており、その大部分が未変化体である。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)²⁹⁾

妊娠14日目のラットに¹⁴C-ネモナプリド1mg/kgを経口投与したときの胎仔内放射能濃度は、投与後0.5時間で最高値(母体血漿中濃度の47%)を示した後速やかに減少し、24時間では最高値の5%となった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)²⁹⁾

出産後14日目の授乳中の母ラットに¹⁴C-ネモナプリド1mg/kgを経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後4時間に最高値を示し(母体血漿中濃度の2.0倍)、その後速やかに減少し、投与後24時間では最高値の6%となった。この放射能の一部は乳児の消化管より吸収され、肝臓、腎臓にわずかに認められた。

(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>(ラット)²⁵⁾

ラットに¹⁴C-ネモナプリド1mg/kgを単回経口投与したときの臓器内放射能濃度は、消化管を除いて肝臓>腎臓>副腎>顎下腺の順で高かった。大部分の臓器において、放射能濃度は投与後30分で最高値を示し、精巣及び大腸では投与後4時間で最高値を示した。また、10mg/kg/日を連続投与したときの臓器内放射能濃度は、血液及び脾臓を除いた大部分の臓器で14日目に一定の濃度となり、血液及び脾臓では21日目でも上昇していた。

放射能の消失は大部分においては速やかであったが、血液及び皮膚では遅かった。また連続投与においては大部分の組織で1日目より21日目の方が遅くなる傾向がみられた。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)²⁴⁾

ヒト血漿蛋白：健康な成人男子(26～41歳)6名より採血した血漿での*in vitro*試験で、ネモナプリド濃度20～100ng/mLにおいて、92～95%の結合率を示した。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

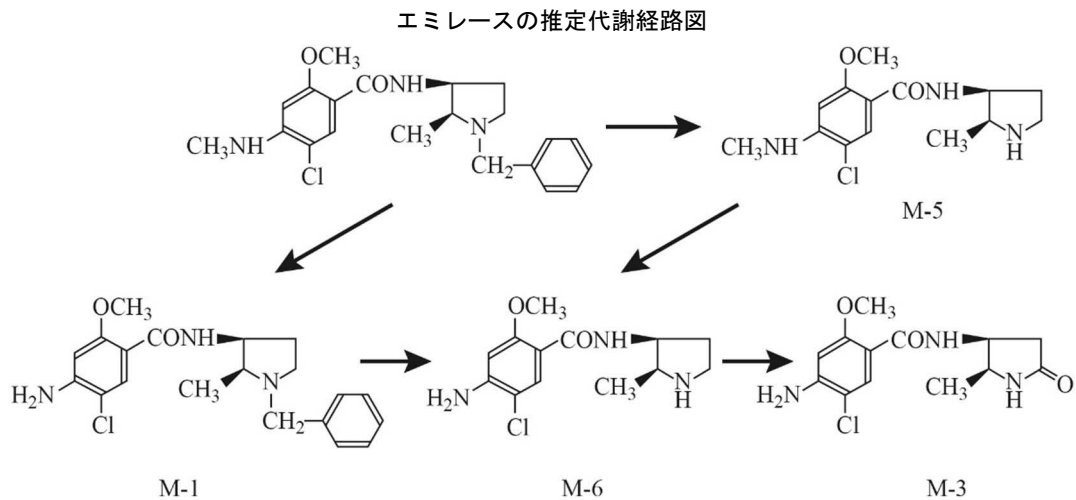
1) 代謝部位

該当資料なし

2) 代謝経路^{30,31)}

ネモナプリドは主として、*N*-脱メチル化(M-1、M-3、M-6)、脱ベンジル化(M-3、M-5、M-6)、ピロリジン核の α 位の酸化(M-3)により代謝された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
CYP3A4(ヒト：*in vitro*)³²⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ、サル)³³⁾

ラット、イヌ、サルのいずれの種におけるデータからもネモナプリドの吸収は速やかで良好だったが、絶対バイオアベイラビリティが低値を示したことより、初回通過効果による代謝を大きく受けると推察される。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>(ラット)⁹⁾

ラットにおける代謝物の抗ドパミン作用はネモナプリド未変化体の作用と比較すると、M-1 では常同行動抑制作用が約 1/10、D₂-受容体の親和性が約 1/3、カタレプシー誘発作用が約 1/17 を示し、M-3、M-5、M-6 はいずれも約 1/50 以下であった。また、M-1 の脳内濃度は未変化体の約 1/8 であり、これらのことからネモナプリドの抗ドパミン作用は主として未変化体に基づくもので、代謝物はほとんど関与していないものと推察される。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

健康成人男子 5 例にネモナプリド 1mg を経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄を測定した結果、代謝物 M-3(8.72%) > M-6(3.30%) > M-5(2.76%) > M-1(0.11%) が検出された。これらの総排泄率は 14.89% であり、未変化体及び M-2 は検出されなかった³¹⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはネモナプリドとして 1 日 9~36mg を食後に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 60mg まで増量することができる。」である。

<参考>

1) 尿、糞中への排泄率(ラット)²⁵⁾

ラットに ¹⁴C-ネモナプリド 1mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び糞中排泄率と 10mg/kg を 1 日 1 回 21 日間連続経口投与したときの排泄率を測定した。連続投与による尿中排泄率の変化は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットにおける投与量に対する尿糞中への排泄率 (n=3、%)				
	単回投与 (1mg/kg)	連続投与 (10mg/kg)		
		1日目	7日目	21日目
尿	17.3±1.5	19.9±1.4	14.5±1.0	17.9±1.1
糞	74.6±1.8	—	—	—
総排泄率	91.9±1.7	—	—	—

(平均値±SE)

2) 胆汁中への排泄率(ラット、イヌ)²⁵⁾

総胆管にカニューレを挿入したラット及びイヌに ¹⁴C-ネモナプリド 1mg/kg を経口投与したときの胆汁、尿中とイヌでは糞中への排泄率を測定した結果、投与量に対する排泄率は以下のとおりであった。

(%)		
	ラット (n=4) (0~48h)	イヌ (n=3) (0~72h)
胆汁	63.2±4.9	26.8±1.1
尿	28.0±4.2	52.4±2.6
糞	—	17.3±1.7

(平均値±SE)

(2) 排泄率

該当資料なし

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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 昏睡状態の患者、又はバルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔本剤の作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 2.2 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔錐体外路症状が悪化させるおそれがある。〕

（解説）

「認知症を伴うパーキンソン病」はパーキンソン病の病態の一部であるが、近年、「認知症を伴うパーキンソン病」と「レビー小体型認知症」の病態の類似性が示されていることから、現行、パーキンソン病の患者への投与について「禁忌」の項にて注意喚起がなされている上記医薬品において、「レビー小体型認知症」についても併せて明確に注意喚起を行うことが適切と考えた。これを受けて発出された厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0331 第1号（令和2年3月31日）に基づき、「禁忌」を改訂した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下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従事させないように注意すること。
- 8.2 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。

（解説）

8.1 副作用として傾眠、眠気、過剰鎮静等が認められたので、同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

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 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者
心電図変化、血圧低下等があらわれることがある。
- 9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させることがある。
- 9.1.3 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊症状のある患者
悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすい。[11.1.1 参照]
- 9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.4 参照]

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
肝機能障害を悪化させるおそれがある。[11.1.3 参照]

(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、投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で周産期死亡が増加したとの報告がある。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状（新生児薬物離脱症候群）や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(解説)

「IX. 2. (5) 3) 胚・胎児発生に関する試験（SD 雄ラット）」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
投与中は授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行がみられている。

(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
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがある。

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

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
中枢神経抑制剤(バルビツール酸誘導体等) ペントバルビタールナトリウム等	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、必要に応じ本剤を減量すること。	本剤は中枢ドパミン受容体遮断作用を有し、両剤の相加的中枢神経抑制作用を示す。
アルコール(飲酒)		アルコールは中枢神経抑制作用を有し、両剤が相加的に作用する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 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

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

なお、他の抗精神病剤で、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。[9.1.3 参照]

11.1.2 無顆粒球症、白血球減少 (いずれも頻度不明)

11.1.3 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、黄疸等があらわれることがある。[9.3 参照]

11.1.4 肺塞栓症、深部静脈血栓症 (いずれも頻度不明)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。[9.1.4 参照]

(解説)

11.1.1 悪性症候群 (Syndrome malin)

抗精神病薬の初回投与、増量、非経口的投与や抗うつ薬投与、抗パーキンソン病薬中断により発現し、早期に治療しないと、呼吸不全、腎不全、脱水から循環虚脱など重篤な結果を招く。

治療法としては、悪性症候群が疑われたら、エミレースの投与を即座に中止し、状態に応じて、補液（電解質や酸塩基平衡の是正）、酸素吸入、体冷却、ダントロレンナトリウム、プロモクリプチンなどの投与などを行う。

11.1.3 抗精神病薬全般での注意喚起として記載した。

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

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
錐体外路症状	パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎等）、ジスキネジア（舌のもつれ、言語障害、眼球回転、急性ジストニア、嚥下困難等）、アカシジア（静坐不能）	口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）	
精神神経系		不眠、不安、傾眠、眠気、過剰鎮静、興奮、無力症、うつ状態、知覚異常、脱力倦怠感、焦燥感、イライラ感、頭痛、めまい・ふらつき	痙攣発作、躁状態等
自律神経系		口渇、発汗、尿閉	
内分泌		月経異常、乳汁分泌	
眼		霧視	
循環器		血圧低下、心悸亢進	血圧上昇、徐脈、心電図変化等
肝臓		AST（GOT）・ALT（GPT）・Al-P・ γ -GTP 上昇等の肝機能障害	
消化器		便秘、嘔気、嘔吐、食欲不振	食欲亢進、下痢等
皮膚		発疹	
その他		貧血、体重増加	体重減少等

発現頻度は、承認時までの臨床試験及び使用成績調査結果に基づいている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査施設数		132	495	560
調査症例数		783	5,648	6,431
副作用発現症例数		370	898	1,268
副作用発現件数		1,129	1,363	2,492
副作用発現症例率（%）		47.25	15.90	19.72

副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例及び件数(%)		
項目	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害		2(0.26)	8(0.14)	10(0.16)
発疹		1(0.13)	5(0.09)	6(0.09)
痒痒感		0	3(0.05)	3(0.05)
滲出性紅斑		1(0.13)	0	1(0.02)
筋・骨格系障害		0	2(0.04)	2(0.03)
背(部)痛		0	1(0.02)	1(0.02)
筋(肉)痛		0	1(0.02)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害		265(33.84)	485(8.59)	750(11.66)
アカシジア		122(15.58)	194(3.43)	316(4.91)
錐体外路症候群		0	15(0.27)	15(0.23)
振戦		120(15.33)	113(2.00)	233(3.62)
パーキンソン症候群		2(0.26)	48(0.85)	50(0.78)
からだのこわばり		0	3(0.05)	3(0.05)
手指のこわばり		0	2(0.04)	2(0.03)
頸部硬直		0	1(0.02)	1(0.02)
筋強剛		80(10.22)	26(0.46)	106(1.65)
姿勢異常		2(0.26)	2(0.04)	4(0.06)
歩行障害		2(0.26)	10(0.18)	12(0.19)
四肢硬直		0	3(0.05)	3(0.05)
無動緘黙(症)		29(3.70)	0	29(0.45)
寡動(症)		4(0.51)	1(0.02)	5(0.08)
仮面様顔貌		46(5.87)	1(0.02)	47(0.73)
運動失調		0	1(0.02)	1(0.02)
ジストニア		12(1.53)	21(0.37)	33(0.51)
開口障害		0	1(0.02)	1(0.02)
口周囲緊張		0	1(0.02)	1(0.02)
ジスキネジア		2(0.26)	8(0.14)	10(0.16)
言語障害		50(6.39)	13(0.23)	63(0.98)
舌のもつれ		67(8.56)	5(0.09)	72(1.12)
ろれつがまわらない		0	3(0.05)	3(0.05)
不随意運動		0	3(0.05)	3(0.05)
注視発症		35(4.47)	32(0.57)	67(1.04)
不随意痙攣性舌突出		4(0.51)	2(0.04)	6(0.09)
外眼筋不全麻痺		0	1(0.02)	1(0.02)
頸筋捻転		9(1.15)	0	9(0.14)
遅発性ジスキネジア		2(0.26)	2(0.04)	4(0.06)
口周囲不随意運動		3(0.38)	7(0.12)	10(0.16)
口唇異常運動		0	1(0.02)	1(0.02)
口唇不随意運動		1(0.13)	4(0.07)	5(0.08)
ふらつき(感)		1(0.13)	18(0.32)	19(0.30)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例及び件数(%)		
項目	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
	精神運動興奮		1 (0.13)	1 (0.02)
めまい		3 (0.38)	5 (0.09)	8 (0.12)
しびれ(感)		1 (0.13)	6 (0.11)	7 (0.11)
悪性症候群		0	4 (0.07)	4 (0.06)
頭痛		3 (0.38)	4 (0.07)	7 (0.11)
頭重(感)		0	2 (0.04)	2 (0.03)
下肢不安症		0	1 (0.02)	1 (0.02)
てんかん		1 (0.13)	1 (0.02)	2 (0.03)
痙攣発作		2 (0.26)	1 (0.02)	3 (0.05)
異常感覚		1 (0.13)	10 (0.18)	11 (0.17)
多動		0	1 (0.02)	1 (0.02)
もうろう状態		0	1 (0.02)	1 (0.02)
筋緊張低下		1 (0.13)	0	1 (0.02)
自律神経系障害		81(10.34)	51(0.90)	132(2.05)
流涎		73 (9.32)	48 (0.85)	121 (1.88)
発汗		16 (2.04)	4 (0.07)	20 (0.31)
発赤		1 (0.13)	0	1 (0.02)
視覚障害		5(0.64)	7(0.12)	12(0.19)
霧視(感)		5 (0.64)	5 (0.09)	10 (0.16)
視力低下		0	1 (0.02)	1 (0.02)
眼のチカチカ		0	1 (0.02)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害		0	1(0.02)	1(0.02)
耳鳴		0	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害		146(18.65)	162(2.87)	308(4.79)
興奮		1 (0.13)	3 (0.05)	4 (0.06)
不眠(症)		72 (9.20)	26 (0.46)	98 (1.52)
悪夢		0	1 (0.02)	1 (0.02)
抑うつ状態		11 (1.40)	7 (0.12)	18 (0.28)
眠気		18 (2.30)	83 (1.47)	101 (1.57)
いらいら感		2 (0.26)	9 (0.16)	11 (0.17)
焦燥感		6 (0.77)	10 (0.18)	16 (0.25)
不安		29 (3.70)	8 (0.14)	37 (0.58)
浮遊感		0	2 (0.04)	2 (0.03)
傾眠		28 (3.58)	3 (0.05)	31 (0.48)
過度鎮静		22 (2.81)	6 (0.11)	28 (0.44)
不穏		0	5 (0.09)	5 (0.08)
ぼんやり		0	1 (0.02)	1 (0.02)
心気症		0	1 (0.02)	1 (0.02)
カタレプシー		0	1 (0.02)	1 (0.02)
思考異常		1 (0.13)	1 (0.02)	2 (0.03)
妄想		0	2 (0.04)	2 (0.03)
抑制欠如		1 (0.13)	2 (0.04)	3 (0.05)
多弁		0	1 (0.02)	1 (0.02)
幻覚		0	1 (0.02)	1 (0.02)
躁状態		0	2 (0.04)	2 (0.03)
鈍重		0	1 (0.02)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例及び件数(%)		
	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
知能低下		0	1 (0.02)	1 (0.02)
衝動行為		0	1 (0.02)	1 (0.02)
自殺傾向		0	1 (0.02)	1 (0.02)
無気力		1 (0.13)	0	1 (0.02)
集中力障害		1 (0.13)	0	1 (0.02)
恐怖		1 (0.13)	0	1 (0.02)
緊張感		1 (0.13)	0	1 (0.02)
消化管障害		92(11.75)	74(1.31)	166(2.58)
胃炎		0	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘		50(6.39)	34(0.60)	84(1.31)
嘔気		8(1.02)	16(0.28)	24(0.37)
嘔吐		5(0.64)	7(0.12)	12(0.19)
心窩部痛		0	1 (0.02)	1 (0.02)
食欲不振		3(0.38)	1 (0.02)	4(0.06)
食思不振		13(1.66)	2(0.04)	15(0.23)
胃不快感		0	4(0.07)	4(0.06)
嚥下困難		20(2.55)	11(0.19)	31(0.48)
腹部膨満感		0	2(0.04)	2(0.03)
舌炎		0	1 (0.02)	1 (0.02)
腹部不快感		0	1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ		0	1 (0.02)	1 (0.02)
イレウス		0	2(0.04)	2(0.03)
下痢		2(0.26)	0	2(0.03)
胃もたれ感		1(0.13)	0	1(0.02)
食欲亢進		6(0.77)	0	6(0.09)
肝臓・胆管系障害		0	139(2.46)	139(2.16)
肝機能障害		0	38(0.67)	38(0.59)
肝障害		0	7(0.12)	7(0.11)
AST(GOT) 上昇		0	36(0.64)	36(0.56)
ALT(GPT) 上昇		0	69(1.22)	69(1.07)
γ-GTP 上昇		0	37(0.66)	37(0.58)
黄疸		0	1 (0.02)	1 (0.02)
薬剤アレルギー性肝炎		0	1 (0.02)	1 (0.02)
ビリルビン値上昇		0	1 (0.02)	1 (0.02)
LAP 上昇		0	1 (0.02)	1 (0.02)
トランスアミナーゼ(値)上昇		0	1 (0.02)	1 (0.02)
代謝・栄養障害		30(3.83)	45(0.80)	75(1.17)
口渇		30(3.83)	15(0.27)	45(0.70)
CPK 上昇		0	12(0.21)	12(0.19)
Al-P 上昇		0	13(0.23)	13(0.20)
血清カリウム上昇		0	2(0.04)	2(0.03)
多飲症		0	1 (0.02)	1 (0.02)
血清LDH 上昇		0	6(0.11)	6(0.09)
内分泌障害		0	51(0.90)	51(0.79)
甲状腺機能亢進症		0	1 (0.02)	1 (0.02)
プロラクチン(値)上昇		0	50(0.89)	50(0.78)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例及び件数(%)		
	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
心・血管障害(一般)		19(2.43)	11(0.19)	30(0.47)
心電図異常		0	3(0.05)	3(0.05)
血圧上昇		2(0.26)	0	2(0.03)
血圧低下		17(2.17)	8(0.14)	25(0.39)
心拍数・心リズム障害		6(0.77)	9(0.16)	15(0.23)
心悸亢進		5(0.64)	4(0.07)	9(0.14)
頻脈		0	3(0.05)	3(0.05)
右脚ブロック		0	1(0.02)	1(0.02)
QT 延長		0	1(0.02)	1(0.02)
徐脈		1(0.13)	0	1(0.02)
不整脈		1(0.13)	0	1(0.02)
呼吸器系障害		0	2(0.04)	2(0.03)
息苦しい		0	1(0.02)	1(0.02)
咽頭不快感		0	1(0.02)	1(0.02)
赤血球障害		0	16(0.28)	16(0.25)
貧血		0	7(0.12)	7(0.11)
赤血球減少		0	7(0.12)	7(0.11)
ヘモグロビン減少		0	6(0.11)	6(0.09)
ヘマトクリット値減少		0	2(0.04)	2(0.03)
白血球・網内系障害		0	22(0.39)	22(0.34)
リンパ球増多(症)		0	2(0.04)	2(0.03)
白血球減少(症)		0	7(0.12)	7(0.11)
白血球増多(症)		0	7(0.12)	7(0.11)
単球減少		0	1(0.02)	1(0.02)
単球増多(症)		0	2(0.04)	2(0.03)
好中球減少		0	2(0.04)	2(0.03)
好中球増多(症)		0	1(0.02)	1(0.02)
顆粒球減少(症)		0	2(0.04)	2(0.03)
血小板・出血凝血障害		0	4(0.07)	4(0.06)
血小板減少(症)		0	3(0.05)	3(0.05)
血小板増加		0	1(0.02)	1(0.02)
泌尿器系障害		5(0.64)	20(0.35)	25(0.39)
尿閉		4(0.51)	5(0.09)	9(0.14)
排尿障害		0	8(0.14)	8(0.12)
残尿感		0	1(0.02)	1(0.02)
尿失禁		1(0.13)	1(0.02)	2(0.03)
BUN 上昇		0	3(0.05)	3(0.05)
BUN 低下		0	2(0.04)	2(0.03)
血中クレアチニン低下		0	1(0.02)	1(0.02)
女性生殖(器)障害		15(1.92)	15(0.27)	30(0.47)
非産褥性乳汁分泌		1(0.13)	7(0.12)	8(0.12)
乳房痛		0	1(0.02)	1(0.02)
月経異常		14(1.79)	7(0.12)	21(0.33)
乳房硬結		1(0.13)	0	1(0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例及び件数(%)		
	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
一般的全身障害		38 (4.85)	49 (0.87)	87 (1.35)
脱力(感)		9 (1.15)	9 (0.16)	18 (0.28)
意欲減退		0	1 (0.02)	1 (0.02)
体重増加		12 (1.53)	3 (0.05)	15 (0.23)
体重減少		6 (0.77)	0	6 (0.09)
倦怠(感)		5 (0.64)	28 (0.50)	33 (0.51)
ほてり		0	1 (0.02)	1 (0.02)
下肢浮腫		0	1 (0.02)	1 (0.02)
発熱		1 (0.13)	3 (0.05)	4 (0.06)
胸部不快感		0	2 (0.04)	2 (0.03)
身体不快感		0	1 (0.02)	1 (0.02)
上腹部異和感		0	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部痛		0	1 (0.02)	1 (0.02)
転倒		1 (0.13)	0	1 (0.02)
無力症		12 (1.53)	0	12 (0.19)

(解説)

- (1) 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
患者背景別副作用等発現状況において、若年層、罹病期間の短い層及び休薬後の再発例の服用時の発現頻度が高い傾向がみられたが、特に懸念される問題は認められなかった。
- (2) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
「VIII. 8. (3) その他の副作用 皮膚」の項参照

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 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、更には穿孔を起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。

(解説)

日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP誤飲対策について」に従い設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌの亜急性及び慢性毒性試験で前立腺の萎縮、またラットの生殖試験で妊娠率の低下を起こすとの報告がある。

15.2.2 雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大常用量の30倍（20mg/kg/日）以上で乳腺腫瘍の発生頻度及びその110倍（70mg/kg/日）以上で下垂体腫瘍の発生頻度が、対照群に比し高いとの報告がある。

Ⅷ. 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

[一般薬理試験]^{18,34,35)}

実験動物 特記のないかぎり以下の動物を使用

マウス：ICR 雄マウス

モルモット：Hartley 雄モルモット

ネコ及びイヌ：雑種雌雄別なし

投与経路 po：経口投与 iv：静脈内投与

id：十二指腸内投与

ラット：SD 雄ラット

ウサギ：日本白色種雄ウサギ

サル：アカゲサル雌雄別なし

sc：皮下投与

ip：腹腔内投与

DMPP：1, 1-dimethyl-4-phenylpiperazinium

実験項目	動物 (n)	投与経路	実験方法 実験条件	実験成績	
行動観察	マウス (6)	po	Irwin の方法	1, 3mg/kg で影響なく、10mg/kg 以上で警戒性、反応性、自発運動、触反応及び四肢筋緊張度の低下、受動性の亢進、30mg/kg 以上で腹臥及び立毛、100mg/kg で体幹筋緊張度、腹筋緊張度、体温及び眼裂の低下。	
	サル (1~5)	po	一般症状	0.3mg/kg で影響なく、1, 3mg/kg で眼瞼下垂、自発運動低下及び外界刺激(音)に対する反応性低下、10mg/kg で、鎮静作用が顕著となりカタレプシー様症状。	
中枢神経系に対する作用	睡眠時間	マウス (10)	po	ヘキソバルビタール ip	1, 3, 10mg/kg で影響なく、30, 100mg/kg で延長傾向。
	体温	マウス (10)	po	直腸温	1, 3, 10, 30mg/kg で影響なく、100mg/kg で低下。
	誘発痙攣	マウス (8)	po	ペンテトラゾール iv 持続注入	1, 3, 10mg/kg で影響なく、30, 100mg/kg で間代性痙攣に影響なかったが、強直性伸展痙攣発現までの時間の短縮傾向。
		マウス (8)	po	ストリキニーネ iv 持続注入	1, 3, 10, 30mg/kg で影響なく、100mg/kg で強直性伸展痙攣発現までの時間の短縮。
	鎮痛作用	マウス (10)	po	酢酸 writhing	1, 3, 10, 30, 100mg/kg で影響なし。
		マウス (10)	po	圧刺激	1, 3, 10, 30, 100mg/kg で影響なし。
	筋弛緩作用	マウス (10)	po	懸垂法	1, 3, 10, 30, 100mg/kg で影響なし。
	協調運動	マウス (8~11)	po	回転棒試験	10, 30mg/kg で影響なく、100mg/kg で抑制。
	闘争行動	マウス (10~38)	sc	電気刺激	0.0625mg/kg で影響なく、0.125 ~ 2mg/kg で抑制。
	トレモリン振戦抑制作用	マウス (10)	po	トレモリン ip による振戦	1, 3, 10, 30, 100mg/kg で影響なし。
脊髄反射	Wistar ラット (3~5)	iv	ウレタン-a クロラローズ ip 麻酔下	0.1mg/kg で影響なく、0.3mg/kg で多シナプス反射の増強傾向、1mg/kg で単シナプス反射の減弱。	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

実験項目		動物 (n)	投与経路	実験方法 実験条件	実験成績
中枢神経系に 対する作用	フィゾスチグミン 致死抑制作用	マウス (8~10)	sc	フィゾスチグミン iv による死亡	10, 30mg/kg で影響なし。
	8-OH-DPAT 低体温抑制作用	マウス (6)	sc	8-OH-DPAT sc による低体温	0.25mg/kg で影響なく、0.5, 1, 2mg/kg で抑制。
呼吸循環器系に 対する作用	呼吸、血圧、心拍数、左心室内圧、max.dp/dt、総頸動脈血流量、大腿動脈血流量、心電図	イヌ (2~4)	iv	ペントバルビタール iv 麻酔下	0.1mg/kg で影響なく、0.3mg/kg 以上で血圧、左心室内圧及び総頸動脈血流量の減少、呼吸数の増加傾向、1mg/kg 以上で max.dp/dt の減少、3mg/kg 以上で心拍数の減少、PR、QT 及び QTc 間隔の延長及び T 波の増高、10mg/kg で QRS 間隔延長、2/4 例死亡。
		ビーグル犬 (4)	iv infusion		総投与量が、1mg/kg 以上で血圧低下及び、PR 間隔延長、2mg/kg 以上で呼吸数増加、心拍数、max.dp/dt、総頸動脈血流量減少、左心室内圧低下、QT 間隔延長。約 10mg/kg で呼吸停止、約 11mg/kg で心停止。
		イヌ (4~5)	id		0.3mg/kg で血圧、心拍数、左心室内圧、max.dp/dt の軽度低下及び QT 間隔延長、3, 30mg/kg では、これら変化がより大きくなり、総頸動脈血流量減少、PR 及び QTc 間隔延長。
	血圧、心拍数	ラット (4)	po	無麻酔	覚醒状態で 1, 10, 100mg/kg で影響なし。
	心拍数、心収縮力	モルモット (6)	in vitro	摘出心房	10 ⁻⁹ , 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ M で影響なく、10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M で心拍数減少。
	有効不応期延長作用	モルモット (5~7)	in vitro	摘出心房	有効不応期を延長し、その EC ₅₀ は 6.7 × 10 ⁻⁶ M
	自律神経系に 対する作用	血圧、心拍数	イヌ (4)	iv	ペントバルビタール iv 麻酔下、総頸動脈閉塞、迷走神経電気刺激、エピネフリン、イソプロテレノール、DMPP、アセチルコリンによる変化
瞬膜		ネコ (4)	iv	ウレタン麻酔下、交感神経節前線維への電気刺激あるいはフェニレフリン iv による収縮	0.1mg/kg で影響なし。
抗コリン作用		モルモット (4)	in vitro	摘出回腸、アセチルコリンによる収縮	10 ⁻⁵ M で影響なし。
抗ヒスタミン作用		モルモット (4)	in vitro	摘出回腸、ヒスタミンによる収縮	10 ⁻⁶ M で影響なく、10 ⁻⁵ M で抑制。
抗セロトニン作用		モルモット (5)	in vitro	摘出回腸、セロトニンによる収縮	10 ⁻⁷ M で影響なく、10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M で抑制。その IC ₅₀ は 1.9 × 10 ⁻⁶ M
フェニレフリン拮抗作用		Wistar ラット (5~9)	iv	フェニレフリンによる昇圧	昇圧反応を用量依存的に抑制。ID ₅₀ : 13.0mg/kg
ノルエピネフリン拮抗作用		ラット (10)	po	ノルエピネフリンによる死亡	1, 3, 10, 30, 100mg/kg で影響なし。
瞳孔径		マウス (10)	po	ノギスで測定	1, 10mg/kg で影響なく、100mg/kg で縮瞳。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

実験項目		動物 (n)	投与経路	実験方法 実験条件	実験成績
消化器系に対する作用	摘出回腸運動	モルモット (6)	<i>in vitro</i>	摘出回腸の自動運動及び筋緊張度	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ M で影響なく、10 ⁻⁵ M で張力を軽度抑制。
	消化管輸送能	マウス (6~8)	po	炭末輸送	10mg/kg で影響なく、30, 100mg/kg で抑制。
	胃酸分泌	ラット (8)	po	幽門結紮法	0.3, 1, 3, 10, 30mg/kg で影響なし。
	胃粘膜刺激作用	ラット (5)	po	胃潰瘍発現の肉眼的観察	1, 10, 100mg/kg で影響なし。
泌尿生殖器系に対する作用	子宮運動	SD系雌ラット (4~6)	<i>in vitro</i>	摘出子宮妊娠、非妊娠	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ M で影響なく、10 ⁻⁵ M で抑制。
		SD系雌ラット (5~6)	iv	生体位子宮妊娠、非妊娠	0.1, 1mg/kg で影響なく、10mg/kg で抑制。
	尿排泄	ラット (12)	po	生理食塩水負荷	1, 10mg/kg で影響なく、100mg/kg で3時間尿の尿中電解質 (Na ⁺ , Cl ⁻) の減少、6時間尿の尿量、尿中電解質 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻) に影響なし。
免疫応答系に対する作用	体液性免疫	Wistarラット (4)	po	PCA 反応	1, 10, 100mg/kg で影響なし。
		BDF ₁ マウス (5)	po	ハプテン特異的IgE抗体産生	1, 10, 100mg/kg で影響なし。
	細胞性免疫	マウス (5~8)	po	ピクリルクロライド塗布後抗原投与	1, 10, 100mg/kg で影響なし。
その他の作用	局所麻酔作用	モルモット (5)	皮内	浸潤麻酔	浸潤麻酔作用を示した。 ED ₅₀ : 0.35%
			点眼	表面麻酔	0.3%で麻酔作用を示さなかった。 ED ₅₀ : 1.42%
	神経筋伝達	ラット (8)	iv	ウレタン麻酔下、坐骨神経電気刺激による腓腹筋の収縮	0.1, 1, 10mg/kg で影響なし。
	血液凝固	ウサギ (6)	po	全血凝固時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間	1, 10, 100mg/kg で影響なし。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁶⁾

マウスとラットにおいて経口、静脈内、皮下の3投与経路で、また、イヌ(1,000mg/kg まで)とサル(300mg/kg まで)には経口で単回投与した。

マウスとラットの経口投与において雌の方が雄より強い毒性を示したが、静脈内と皮下投与及びイヌやサルの経口投与においては毒性の性差は認められなかった。

動物(n)	投与経路	LD ₅₀ 値(mg/kg) 又は死亡例		主な症状
		雄	雌	
ICR マウス (10)	経口	1,551	604	いずれの投与経路にも共通の症状：自発運動の低下、腹臥、眼瞼下垂、呼吸緩徐、痙攣、失調歩行、低体温を認めた。死亡例の多くは呼吸困難に陥り、投与から死亡までの時間は経口で3日以内、静脈内では20分以内であった。生存例は14日までに回復。剖検著変は認めなかった。
	静脈内	25		
	皮下	>320		
SD ラット (10)	経口	1,993	367	0.2mg/kg で異常なし。2、20mg/kg で縮腫、流涎、錐体外路症状(振戦、体の硬直)、200、500、1,000mg/kg で強直性痙攣、呼吸困難を認めた。
	静脈内	17		
	皮下	>320		
ビーグル犬 (2)	経口	1,000mg/kg 雌雄各1匹投与で雌雄とも呼吸停止で死亡。		0.03、0.1、0.3、1mg/kg で異常なし。3、10、30mg/kg で鎮静、100、200mg/kg で錐体外路障害(カタレプシー)、体温低下、300mg/kg で嘔吐、体重減少を認めた。
カニクイザル (2)	経口	300mg/kg まで死亡例なし。		0.03、0.1、0.3、1mg/kg で異常なし。3、10、30mg/kg で鎮静、100、200mg/kg で錐体外路障害(カタレプシー)、体温低下、300mg/kg で嘔吐、体重減少を認めた。

(2) 反復投与毒性試験

1) SD ラットにおける反復投与毒性試験³⁶⁾

13週間投与試験で、雌に3mg/kg 以上で偽妊娠に関連した性腺の変化(子宮萎縮、乳腺の発達等)が、10mg/kg 以上で臨床中毒症状(自発運動抑制、縮腫、眼瞼下垂等)が認められ、30mg/kg 以上では雄でも同様の症状が認められた他に雌雄とも体重増加抑制を認めた。100mg/kg 以上では雌雄にコレステロールの軽度増加、肝重量増加、小葉中心性肝細胞の軽度肥大を認め、雄のみに500mg/kg 投与したところコレステロールの軽度増加と軽度の貧血を認めた。これらは、休薬により回復した。

死亡例としては、100mg/kg 投与で雌のみに発現を認めた。

また、26と52週間投与試験でもほぼ同様の結果であり、投与が長期になっても増悪することはなかった。

2) ビーグル犬における反復投与毒性試験³⁶⁾

13週間投与試験で、0.1mg/kg 以上で前立腺萎縮、1mg/kg 以上で縮腫、摂餌量減少、総コレステロールとリン脂質の増加、3mg/kg 以上で錐体外路障害(振戦、体の硬直等)と雌に瀰漫性軽度肝細胞肥大が認められた。20mg/kg で体重減少、軽度貧血、Al-P 上昇を、また、精細管の萎縮を認めた。コレステロール増加と前立腺萎縮は休薬により回復した。なお、試験中の死亡例はなかった。

また、52週投与試験でもほぼ同様の結果であり、投与が長期になっても増悪することはなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) カニクイザルにおける反復投与毒性試験³⁶⁾

13 週間投与試験で、1mg/kg でカタレプシー、振戦、自発運動抑制がみられ、3mg/kg では更に身繕い動作抑制と思われる被毛の汚れと食欲不振が認められたが、ラットでみられた偽妊娠に関連する性腺の変化やイヌでみられた前立腺の萎縮は認められず、種に特異的なものと考えられた。
なお、試験中の死亡例はなかった。

反復投与毒性試験における最大無影響量 (mg/kg)

投与期間(週)	ラット		イヌ		サル	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
13	10	0.01*	0.03	0.3	0.3	
26	1	0.01	—	—	—	—
52	1		0.1		—	—

* : 5 週間投与の補足試験による結果

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ICR 雄マウス)⁴³⁾

復帰変異試験、染色体異常試験 (*in vitro*) 及びマウスにおける小核試験のいずれにおいても変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験 (ICR マウス、SD ラット)⁴³⁾

マウスに 20、70、200mg/kg/日を 94 週間、ラットに 1、3、10mg/kg/日を 104 週間経口投与した試験によって検討した結果、雌マウスにおいて 20mg/kg 以上で乳腺腫瘍、70mg/kg 以上で下垂体腫瘍の発現率の増加が認められたが、ラットではいずれの臓器についても腫瘍発現率の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① SD 雄ラット³⁷⁾

10、30mg/kg で影響なく、100mg/kg で妊娠率の減少を認めた。

② SD 雌ラット³⁸⁾

0.01mg/kg で影響なく、0.3mg/kg 以上で発情休止期の延長に伴う交配成立所要日数の延長を認め、30mg/kg で着床率の減少を認めた。

2) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

① SD 雌ラット³⁹⁾

母体において、妊娠、分娩、哺育や、胎仔、出生仔に対して、1、3、10、30mg/kg で影響はなかった。

② NZW 雌ウサギ⁴⁰⁾

母体において、3mg/kg で影響なく、10mg/kg 以上で摂餌と体重の減少を認め、30mg/kg では食欲の廃絶と顕著な体重の減少を認め、死亡例や流産例の発現も認めた。

胎仔においては、3mg/kg で影響なく、10mg/kg では体重の減少を認めたが、30mg/kg でも催奇形性は認められなかった。

3) 胚・胎児発生に関する試験 (SD 雌ラット)^{41,42)}

母体において、0.1mg/kg で影響なく、0.3、1mg/kg で摂餌の減少、3mg/kg で体重増加抑制、30mg/kg では死亡例の発現も認めた。

出生仔においては、0.3mg/kg 以上で死産率の増加、出生時体重の減少、及び生後 4 日生存率の減少を認め、30mg/kg では生後 21 日でも体重の抑制を認めたが、離乳率、発育分化、行動機能、生殖能には影響はなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験 (NZW 雄ウサギ)⁴³⁾

ウサギにおける眼粘膜刺激性試験では、溶解可能な最高濃度(0.5%)で弱い刺激性を認めたのみであった。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験 (SD 雄ラット)⁴³⁾

ラットにおいて身体依存性は認められなかった。

2) 抗原性試験 (Hartley 雄モルモット、BALB/c 雄マウス)⁴³⁾

モルモットにおける全身性アナフィラキシー試験及びマウスにおける IgE 抗体産生試験のいずれにおいても、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：エミレース錠 3mg、エミレース錠 10mg
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ネモナプリド
劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：〈定型抗精神病薬〉

クロルプロマジン(ウインタミン・コントミン)、フルフェナジン(フルメジン)、
レボメプロマジン(レボトミン・ヒルナミン)、ハロペリドール(セレネース)、
ブロムペリドール、スルピリド(ドグマチール)、スルトプリド(バルネチール)

7. 国際誕生年月日

1991年3月29日(国内開発)

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
エミレース錠 3mg	1991年3月29日	20300AMZ00245	1991年5月24日	1991年5月27日
エミレース錠 10mg		20300AMZ00246		

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

再審査結果公表年月日：1999年3月3日

内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：1991年3月29日～1997年3月28日(終了)

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

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 (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エミレース錠 3mg	1179036F1024	1179036F1024	1015652020101	611170820
エミレース錠 10mg	1179036F2020	1179036F2020	1015669020101	611170821

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 村崎光邦 他：薬理と治療. 1989 ; 17(9) : 4347-4365 [EM-005]
- 2) 工藤義雄 他：臨床医薬. 1989 ; 5(9) : 1813-1840 [EM-002]
- 3) 森 温理 他：臨床評価. 1989 ; 17(3.4) : 349-377 [EM-008]
- 4) 工藤義雄 他：臨床医薬. 1989 ; 5(10) : 2149-2175 [EM-003]
- 5) 村崎光邦 他：臨床評価. 1983 ; 11 : 265-338 [EM-175]
- 6) 伊藤公一 他：診療と新薬. 1989 ; 26(8) : 1297-1315 [EM-007]
- 7) 原田俊樹 他：診療と新薬. 1989 ; 26(8) : 1317-1332 [EM-006]
- 8) 村崎光邦：医学と薬学. 1989 ; 22(3) : 733-746 [EM-004]
- 9) Terai, M. et al. : Eur. J. Pharmacol.. 1989 ; 173 : 177-182 [EM-035]
- 10) Shibanoki, S. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. 1989 ; 34 : 355-360 [EM-036]
- 11) 社内報告書 : (D199200951-01.00)
- 12) 小林利雄 他：薬物・精神・行動. 1990 ; 10 : 331-334 [EM-037]
- 13) 臼田眞治：薬学雑誌. 1987 ; 107(9) : 711-719 [EM-015]
- 14) 越谷和雄 他：薬理と治療. 1989 ; 17(6) : 2583-2587 [EM-016]
- 15) 臼田眞治 他：薬理と治療. 1990 ; 18(10) : 3883-3906 [EM-038]
- 16) Kuribara, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1990 ; 52 : 489-492 [EM-040]
- 17) Yamamoto, M. et al. : Neuropharmacology. 1982 ; 21 : 945-951 [EM-041]
- 18) 藤原 明 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(12) : 4433-4458 [EM-021]
- 19) 岡島詳泰 他：神経精神薬理. 1989 ; 11(7) : 555-562 [EM-010]
- 20) 石井善輝 他：薬理と治療. 1989 ; 17(9) : 4331-4345 [EM-009]
- 21) 社内報告書 : (D199200988-01.00)
- 22) 社内報告書 : (D199300873-01.00)
- 23) 社内報告書 : (D199200987-01.00)
- 24) 社内報告書 : (D199200976-01.00)
- 25) 横井邦一 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(14) : 5385-5394 [EM-023]
- 26) 社内報告書 : (D199200979-01.00)
- 27) 社内報告書 : (D199200974-01.00)
- 28) Ido, T. et al. : J. Nucl. Med. 1989 ; 30(4) : 515-522 [EM-170]
- 29) 社内報告書 : (D199200978-01.00)
- 30) 横井邦一 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(14) : 5373-5384 [EM-022]
- 31) 社内報告書 : (D199200994-01.00)
- 32) 社内報告書 : (D200301011-01.00)
- 33) Higuchi, S. et al. : Xenobiotica. 1986 ; 16(1) : 79-86 [EM-162]
- 34) 社内報告書 : (D199200962-01.00)
- 35) 社内報告書 : (D199200963-01.00)
- 36) 松澤利明 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(13) : 4831-4846 [EM-025]
- 37) 川上詔夫 他：応用薬理. 1989 ; 38(2) : 109-112 [EM-012]
- 38) 柴田正勝 他：応用薬理. 1989 ; 38(2) : 113-119 [EM-011]
- 39) Cozens, D. D. et al. : 基礎と臨床. 1989 ; 23(13) : 4847-4856 [EM-042]
- 40) 柴田正勝 他：応用薬理. 1989 ; 38(2) : 121-124 [EM-014]
- 41) 柴田正勝 他：応用薬理. 1989 ; 38(2) : 125-129 [EM-013]
- 42) 柴田正勝 他：応用薬理. 1990 ; 39(2) : 191-195 [EM-048]
- 43) 社内報告書 : (DIR090244)

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

海外では発売されていない。(2023年1月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

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

該当資料なし

(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
LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号

EMT1302hjA
2023年3月作成