



筋萎縮性側索硬化症用剤

処方箋医薬品^(注)

リルゾール錠 50mg「タナベ」

リルゾール錠

RILUZOLE Tablets 50mg

貯法：遮光保存，室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00478
薬価収載	2016年12月
販売開始	2016年12月

【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(「慎重投与」, 「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
- (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(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

有効成分 (1錠中)	リルゾール 50mg			
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6000, 酸化チタン, 黄色三산화鉄			
性状・剤形	淡黄白色～淡黄色・フィルムコーティング錠			
外形				
規格	長径 (mm) 約10.1	短径 (mm) 約5.1	厚さ (mm) 約3.2	重量 (mg) 約185
識別コード	TS 95			

【効能・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・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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.]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する場合はリルゾール製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) リルゾール製剤の国内第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。
 - 2) リルゾール製剤の国内第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, プラセボに対するリルゾール製剤の有

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。

(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。[リルゾール製剤の海外での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。(「禁忌」, 「慎重投与」及び「副作用」の項参照)]

(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。(「慎重投与」及び「副作用」の項参照)

(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おそれがあるので, 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”又は“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

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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。

薬剤名等	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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- アナフィラキシー様症状**：アナフィラキシー様症状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。
- 好中球減少**：重篤な好中球減少の報告があるので、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。
- 間質性肺炎**：間質性肺炎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。
- 肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP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。

(2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
肝臓 ^{注1)}		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ALP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。

5. 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、投与中止等の適切な処置を行うこと。〔副作用〕の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦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女性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(15mg/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。〕
- 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、授乳中の女性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。

7. 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。)

8. 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。

9. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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。〕

10. その他の注意

- リルゾール製剤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。
- リルゾール製剤の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。
- 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。

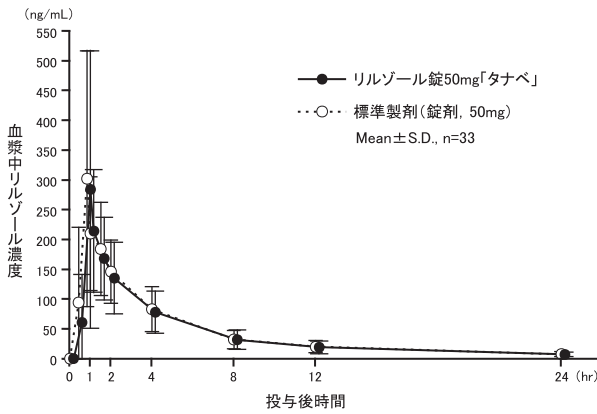
【薬物動態】

生物学的同等性試験

リルゾール錠50mg「タナベ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リルゾールとして50mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中リルゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
リルゾール錠 50mg「タナベ」	1035 ± 461	334 ± 204	0.8 ± 0.5	7.52 ± 1.23
標準製剤 (錠剤, 50mg)	1098 ± 464	342 ± 180	0.9 ± 0.6	7.81 ± 1.71

(Mean ± S.D., n=33)



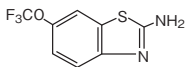
血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

グルタミン酸の遊離を抑制するとともに、ポストシナプス側のNMDA型及びカイニン酸型のグルタミン酸受容体を阻害し、膜電位依存性のナトリウムチャンネルを抑制する²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リルゾール (Riluzole)
 化学名：2-Amino-6-(trifluoromethoxy) benzothiazole
 分子式：C₈H₅F₃N₂OS
 分子量：234.20
 構造式：



性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。
 メタノール又はアセトニトリルに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

融点：118～120℃

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃, 相対湿度60%, 3年間)の結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された³⁾。

【包装】

リルゾール錠50mg「タナベ」：56錠(14錠×4)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) リルゾール錠の生物学的同等性に関わる資料(社内資料)
- 2) グッドマン・ギルマン薬理書(上)第12版, 廣川書店 2013; 791
- 3) リルゾール錠の安定性に関わる資料(長期保存試験)(社内資料)

**** 2. 文献請求先**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
 ニプロ株式会社 医薬品情報室
 〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号
 TEL : 0120-226-898
 FAX : 06-6375-0177



NIPRO

製造販売

ニプロESファーマ株式会社
 大阪市北区本庄西3丁目9番3号