

2018年4月改訂(第15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2013に準拠して作成

抗精神病剤

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・ 発売年月日	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 発売年月日 : 1991年 5月 27日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : 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 2018 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	17
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収	18
1. 販売名	2	4. 分布	18
2. 一般名	2	5. 代謝	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 排泄	20
4. 分子式及び分子量	2	7. トランスポーターに関する情報	20
5. 化学名（命名法）	2	8. 透析等による除去率	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
7. CAS登録番号	2	1. 警告内容とその理由	21
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	21
3. 有効成分の確認試験法	4	5. 慎重投与内容とその理由	21
4. 有効成分の定量法	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
IV. 製剤に関する項目	5	7. 相互作用	21
1. 剤形	5	8. 副作用	22
2. 製剤の組成	5	9. 高齢者への投与	28
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	11. 小児等への投与	28
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	13. 過量投与	28
7. 溶出性	7	14. 適用上の注意	29
8. 生物学的試験法	7	15. その他の注意	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	16. その他	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	30
11. 力価	8	1. 薬理試験	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 毒性試験	33
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8	X. 管理的事項に関する項目	36
14. その他	8	1. 規制区分	36
V. 治療に関する項目	9	2. 有効期間又は使用期限	36
1. 効能又は効果	9	3. 貯法・保存条件	36
2. 用法及び用量	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
3. 臨床成績	9	5. 承認条件等	36
VI. 薬効薬理に関する項目	13	6. 包装	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	7. 容器の材質	36
2. 薬理作用	13	8. 同一成分・同効薬	36

目次

9.	国際誕生年月日	36
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	37
11.	薬価基準収載年月日	37
12.	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	37
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
14.	再審査期間	37
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	37
16.	各種コード	37
17.	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
	その他の関連資料	40

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 α_1 -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。

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・製剤学的特性

(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。

α_1 -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. 3. (5)4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)

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）

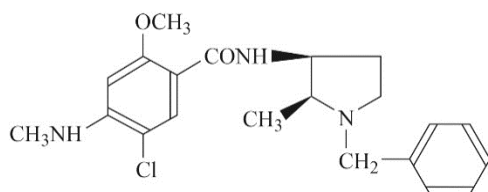
Nemonapride（JAN）

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）

(±)-*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

7. CAS 登録番号

93664-94-9

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

pKa₁=0.40(芳香族第二アミン)、pKa₂=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 日後でほとんど変化なし
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

- (1)紫外可視吸光度測定法
- (2)赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

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

(2) 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

(3) 識別コード

エミレース錠 3mg：▲021

エミレース錠 10mg：▲022

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

販売名	添加物
エミレース錠 3mg	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
エミレース錠 10mg	

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 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	
エミレース錠 3mg	長期保存 試験		25°C、60%RH (遮光)	PTP	36 箇月	変化なし	
				ラボボトル (密栓)			
	相対比較 試験		40°C、75%RH (遮光)	PTP	4 箇月		
				ラボボトル (密栓)			
	苛 酷 試 験	温度	50°C(遮光)	ラボボトル (開放)	6 箇月		分解生成物 ²⁾ の生成、主薬のわずかな含量低下と溶出試験の平均溶出率のわずかな低下傾向が認められた。
		湿度					40°C、75%RH (遮光)
光		40°C、白色蛍光灯 約1,000lx	シャーレ ¹⁾			50 日間	変化なし
	40°C、近紫外線蛍光灯		48 時間				
エミレース錠 10mg	長期保存 試験		25°C、60%RH (遮光)	PTP ラボボトル (密栓)	36 箇月	変化なし	
	相対比較 試験		40°C、75%RH (遮光)	PTP ラボボトル (密栓)	4 箇月		

測定項目：性状、溶出性、含量

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)分解生成物：「IV. 12. 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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

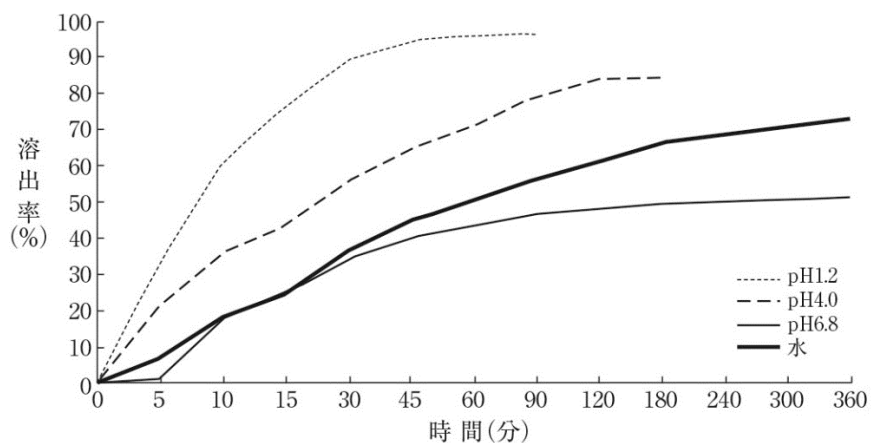
<ネモナプリド錠 3mg>

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



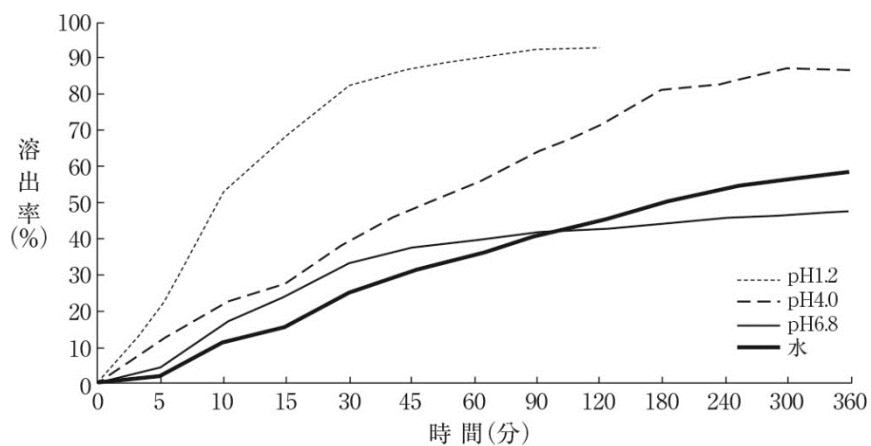
<ネモナプリド錠 10mg>

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



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)ヨウ素試液による沈澱反応：赤褐色

(2)紫外可視吸光度測定法(極大波長：280~284nm、307~311nm)

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 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

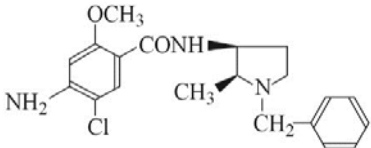
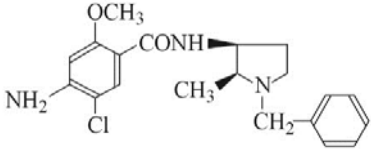
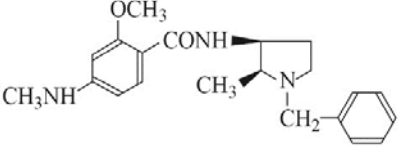
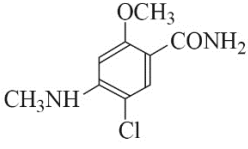
A-4のみであるが構造は同定されていない。

(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	$C_{20}H_{24}ClN_3O_2$ 373.88
A-1		光分解物	$C_{21}H_{27}N_3O_2$ 353.46
M-2		製剤加熱代謝物	$C_{21}H_{26}ClN_3O_3$ 403.91
A-2	未同定	製剤加熱	—
A-3		製剤加熱	$C_9H_{11}ClN_2O_2$ 214.65
A-4	未同定	副生成物	—

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 用法及び用量

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。

(食後投与の設定理由)

コンプライアンスの関係より、食後に投与することと設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

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%)

[村崎 光邦 他：薬理と治療, 17(9), 4347, 1989]

[工藤 義雄 他：臨床医薬, 5(9), 1813, 1989]

[森 温理 他：臨床評価, 17(3.4), 349, 1989]

[工藤 義雄 他：臨床医薬, 5(10), 2149, 1989]

(3) 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⁾

[村崎 光邦 他：臨床評価, 11, 265, 1983]

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。

(4) 探索的試験

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。

[工藤 義雄 他：臨床医薬, 5(9), 1813, 1989]

V. 治療に関する項目

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 又は 12 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)

[村崎 光邦 他：薬理と治療, 17(9), 4347, 1989]

[工藤 義雄 他：臨床医薬, 5(9), 1813, 1989]

注)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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 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。

[森 温理 他：臨床評価, 17(3.4), 349, 1989]

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。

[工藤 義雄 他：臨床医薬, 5(10), 2149, 1989]

3) 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 ヶ月又は 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はなく、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⁾。

[伊藤 公一 他：診療と新薬, 26(8), 1297, 1989]

[原田 俊樹 他：診療と新薬, 26(8), 1317, 1989]

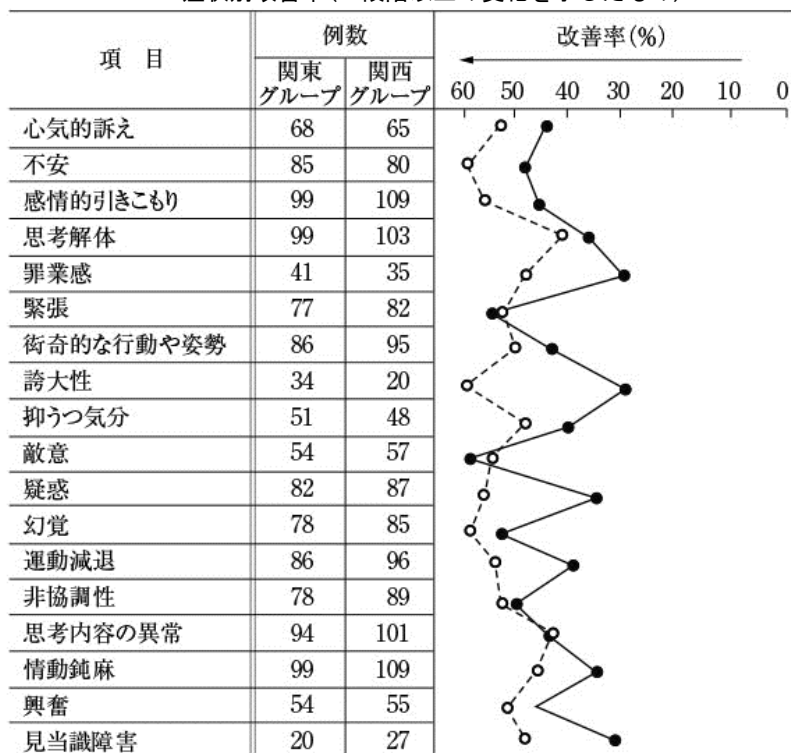
[村崎 光邦：医学と薬学, 22(3), 733, 1989]

V. 治療に関する項目

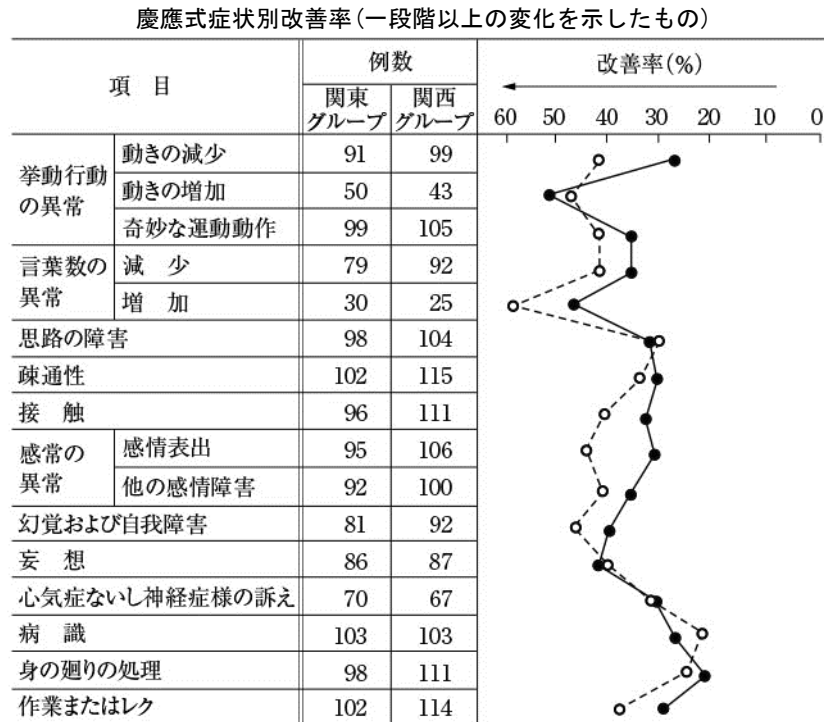
4) 患者・病態別試験

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)



V. 治療に関する項目



関東グループ ●— [村崎 光邦 他:薬理と治療, 17(9), 4347, 1989]
 関西グループ -○- [工藤 義雄 他:臨床医薬, 5(9), 1813, 1989]

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

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⁾	ヒト被殻膜標本 IC ₅₀ ¹²⁾
	Ki(nM)	(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⁾

ネモナプ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⁾

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		ED ₅₀		ED ₅₀		ED ₅₀		ED ₅₀	
	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)	メタンフェタミン (8mg/kg ip)	アポモルヒネ (0.1mg/kg sc)	メタンフェタミン (8mg/kg ip)	アポモルヒネ (0.1mg/kg sc)	メタンフェタミン (8mg/kg ip)	アポモルヒネ (0.1mg/kg sc)
ネモナプリド	0.38	0.47	0.51	0.0075	0.25	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	0.42	0.56	0.51	0.036	0.25
クロルプロマジン	31	33	2.4	—	—	31	33	2.4	—	—
スルピリド	>300	>300	>300	—	>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)

VI. 薬効薬理に関する項目

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シ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. (3)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・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間

2.33 時間¹⁹⁾

「(3) 1) 単回経口投与」の項参照

(3) 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

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 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。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 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 : $0.303h^{-1}$

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 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 ¹⁴C-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⁾

¹⁴C-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⁾

¹⁴C-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。

4. 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。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

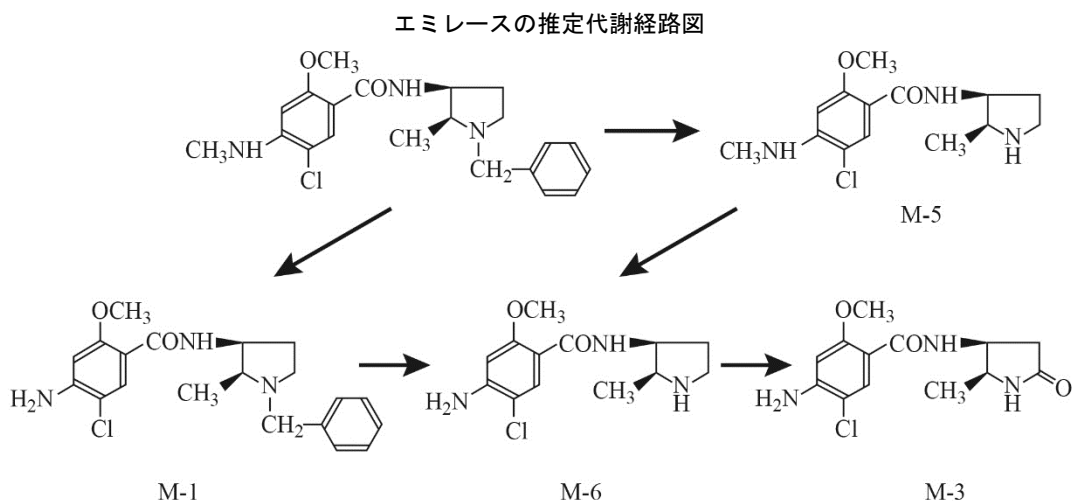
(1) 代謝部位及び代謝経路

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。



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 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。

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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) パーキンソン病のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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) 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。]
- (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。]
- (3) 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれることがある。]
- (4) 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)が起りやすい。]
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

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) 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。
- (2) 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、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

（解説）

- (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。
- (2) 欧州各国において抗精神病薬使用患者での血栓塞栓症のリスクについて注意喚起がなされ、これを踏まえ、国内においても血栓塞栓症関連の注意喚起を行うこととした。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 2)無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明)：無顆粒球症、白血球減少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。
- 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。
- 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。

(解説)

1)悪性症候群(Syndrome malin)

抗精神病薬の初回投与、増量、非経口の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、ブロモクリプチンなどの投与などを行う。

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

(3) 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 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

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
	知能低下		0	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	副作用等の種類別発現症例及び件数(%)		
	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)
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)

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
		意欲減退	0	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)	

(5) 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。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「(3) その他の副作用 皮膚」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者では、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。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]

(2)授乳婦：授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行がみられている。]

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。(使用経験が少ない。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 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。]

(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。

15. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。

16. その他

該当資料なし

Ⅹ. 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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。
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- α クロラローズ ip 麻醉下	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。
フィソスチグミン致死抑制作用	マウス (8~10)	sc	フィソスチグミン 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。

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
呼吸循環系に対する作用	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。	

(4) 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	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	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。		0.2mg/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。
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、ALP 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。

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) 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。

(4) 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。

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。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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) 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。

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. 有効期間又は使用期限

ケース等に表示(製造後 3 年)

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 6. 重要な基本的注意(1)」及び「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

錠 3mg：100 錠(10 錠×10)

錠 10mg：100 錠(10 錠×10)

7. 容器の材質

PTP シート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ハロペリドール、ブロムペリドール、ゾテピン、スルピリド

9. 国際誕生年月日

1991 年 3 月 29 日(国内開発)

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

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

12. 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

13. 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。

14. 再審査期間

6年：1991年3月29日～1997年3月28日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エミレース錠 3mg	1015652020101	1179036F1024	611170820
エミレース錠 10mg	1015669020101	1179036F2020	611170821

17. 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, 17(9), 4347, 1989 [EM-005]
- 2) 工藤 義雄 他：臨床医薬, 5(9), 1813, 1989 [EM-002]
- 3) 森 温理 他：臨床評価, 17(3.4), 349, 1989 [EM-008]
- 4) 工藤 義雄 他：臨床医薬, 5(10), 2149, 1989 [EM-003]
- 5) 村崎 光邦 他：臨床評価, 11, 265, 1983 [EM-175]
- 6) 伊藤 公一 他：診療と新薬, 26(8), 1297, 1989 [EM-007]
- 7) 原田 俊樹 他：診療と新薬, 26(8), 1317, 1989 [EM-006]
- 8) 村崎 光邦：医学と薬学, 22(3), 733, 1989 [EM-004]
- 9) Terai, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 173, 177, 1989 [EM-035]
- 10) Shibasaki, S. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 34, 355, 1989 [EM-036]
- 11) 社内報告書(D199200951-01.00)
- 12) 小林 利雄 他：薬物・精神・行動, 10, 331, 1990 [EM-037]
- 13) 白田 眞治：薬学雑誌, 107(9), 711, 1987 [EM-015]
- 14) 越谷 和雄 他：薬理と治療, 17(6), 2583, 1989 [EM-016]
- 15) 白田 眞治 他：薬理と治療, 18(10), 3883, 1990 [EM-038]
- 16) Kuribara, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 52, 489, 1990 [EM-040]
- 17) Yamamoto, M. et al. : Neuropharmacology, 21, 945-951, 1982 [EM-041]
- 18) 藤原 明 他：基礎と臨床, 23(12), 4433, 1989 [EM-021]
- 19) 岡島 詳泰 他：神経精神薬理, 11(7), 555, 1989 [EM-010]
- 20) 石井 善輝 他：薬理と治療, 17(9), 4331, 1989 [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, 23(14), 5385, 1989 [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., 30(4), 515, 1989 [EM-170]
- 29) 社内報告書(D199200978-01.00)
- 30) 横井 邦一 他：基礎と臨床, 23(14), 5373, 1989 [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, 16(1), 79, 1986 [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, 23(13), 4831, 1989 [EM-025]
- 37) 川上 詔夫 他：応用薬理, 38(2), 109, 1989 [EM-012]
- 38) 柴田 正勝 他：応用薬理, 38(2), 113, 1989 [EM-011]
- 39) Cozens, D. D. et al. : 基礎と臨床, 23(13), 4847, 1989 [EM-042]
- 40) 柴田 正勝 他：応用薬理, 38(2), 121, 1989 [EM-014]
- 41) 柴田 正勝 他：応用薬理, 38(2), 125, 1989 [EM-013]
- 42) 柴田 正勝 他：応用薬理, 39(2), 191, 1990 [EM-048]
- 43) 社内報告書(DIR090244)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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。(2017年7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

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