

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

筋萎縮性側索硬化症用剤

処方箋医薬品

リルゾール錠 50mg「タナベ」

リルゾール錠

RILUZOLE Tablets 50mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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	1錠中リルゾール 50mg 含有
一般名	和名：リルゾール 洋名：Riluzole
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：2016年8月15日 薬価基準収載年月日：2016年12月9日 発売年月日：2016年12月9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES 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	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp

本 IF は 2017 年 10 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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	15
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	18
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	18
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	18
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	6. 排泄	19
7. CAS 登録番号	7	7. トランスポーターに関する情報	19
III. 有効成分に関する項目	8	8. 透析等による除去率	19
1. 物理化学的性質	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	1. 警告内容とその理由	20
3. 有効成分の確認試験法	8	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20
4. 有効成分の定量法	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
IV. 製剤に関する項目	9	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
1. 剤形	9	5. 慎重投与内容とその理由	20
2. 製剤の組成	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	9	7. 相互作用	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. 副作用	21
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	9. 高齢者への投与	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	23
7. 溶出性	11	11. 小児等への投与	23
8. 生物学的試験法	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	13. 過量投与	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	14. 適用上の注意	23
11. 力価	13	15. その他の注意	24
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	16. その他	24
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	IX. 非臨床試験に関する項目	25
14. その他	13	1. 薬理試験	25
V. 治療に関する項目	14	2. 毒性試験	25
1. 効能又は効果	14		
2. 用法及び用量	14		
3. 臨床成績	14		

X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分.....	26
2. 有効期間又は使用期限.....	26
3. 貯法・保存条件.....	26
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	26
5. 承認条件等.....	26
6. 包装.....	26
7. 容器の材質.....	26
8. 同一成分・同効薬.....	27
9. 国際誕生年月日.....	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	27
11. 薬価基準収載年月日.....	27
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.....	27
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	27
14. 再審査期間.....	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	27
16. 各種コード.....	27
17. 保険給付上の注意.....	27
X I. 文献	28
1. 引用文献.....	28
2. その他の参考文献.....	28
X II. 参考資料	29
1. 主な外国での発売状況.....	29
2. 海外における臨床支援情報.....	29
X III. 備考	30
その他の関連資料.....	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リルゾール錠 50mg「タナベ」は、リルゾールを有効成分とする筋萎縮性側索硬化症用剤である。本剤は後発医薬品として、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して長期保存試験、加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社が 2016 年 8 月 15 日に承認を取得、2016 年 12 月 9 日より田辺製薬販売株式会社（現ニプロ ES ファーマ株式会社）が販売を開始した。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より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) 本剤は、「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」の効能・効果を有する。（「V. 治療に関する項目-1」参照）
- (2) 本剤の用法は 1 日 2 回投与である。（「V. 治療に関する項目-2」参照）
- (3) 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。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，黄疸があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

リルゾール錠 50mg 「タナベ」

(2) 洋名 :

RILUZOLE Tablets 50mg

(3) 名称の由来 :

一般名+剤形+含量+「タナベ」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

リルゾール (JAN)

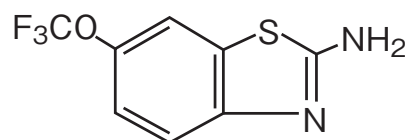
(2) 洋名 (命名法) :

Riluzole (JAN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_8H_5F_3N_2OS$

分子量 : 234.20

5. 化学名 (命名法)

2-Amino-6-(trifluoromethoxy)benzothiazole (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

1744-22-5

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～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

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。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：118～120℃

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

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

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, 外観及び性状 :

販売名	リルゾール錠 50mg 「タナベ」			
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

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

TS95

(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 :

1 錠中 リルゾール 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 6000, 酸化チタン, 黄色三二酸化鉄

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

PTP をアルミニウム袋に入れた包装品を用いた加速試験 (40°C, 相対湿度 75%, 6 ヶ月) の結果, リルゾール錠 50mg 「タナベ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された¹⁾。

IV. 製剤に関する項目

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃, 75%RH	PTP + アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状，確認試験，製剤均一性試験，溶出試験，含量

(2) 長期保存試験

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，リルゾール錠 50mg 「タナベ」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²⁾。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH	PTP + アルミニウム袋 + 紙函	3 年	変化なし

試験項目：性状，確認試験，製剤均一性試験，溶出試験，含量

(3) 無包装状態での安定性

リルゾール錠 50mg 「タナベ」

無包装状態について，温度，湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は，以下のとおりであった³⁾。

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	遮光・気密容器（瓶）	3 ヶ月	変化なし（◎）
湿度*1	75%RH/25℃	遮光・開放	3 ヶ月	変化あり（△） ^{注1)}
光*1	白色蛍光灯（2,500lx）	開放（45%RH/25℃）	120 万 lx・h	変化あり（○） ^{注2)}

注 1) 含量の低下（規格外）。ただし，1 ヶ月の時点では変化なし。

注 2) 光照射面に若干の変色（規格内）

*1. 試験項目：性状，純度試験，溶出試験，含量，硬度

*2. 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」

（平成 11 年 8 月 20 日（社）日本病院薬剤師会）の評価分類（下記）に準じる。

◎：すべての試験項目において変化を認めなかった。

外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。溶出性：規格値内。硬度：30%未満の変化。

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。

外観：わずかな色調変化（退色等）を認めるが，品質上，問題とにならない程度の変化であり，規格を満たしている。含量：3%以上の低下で，規格値内。硬度：30%以上の変化で，硬度が 2.0kgf（19.6N）以上。

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。

外観：形状変化や著しい色調変化を認め，規格を逸脱している。含量：規格値外。溶出性：規格値外。硬度：30%以上の変化で，硬度が 2.0kgf（19.6N）未満。

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

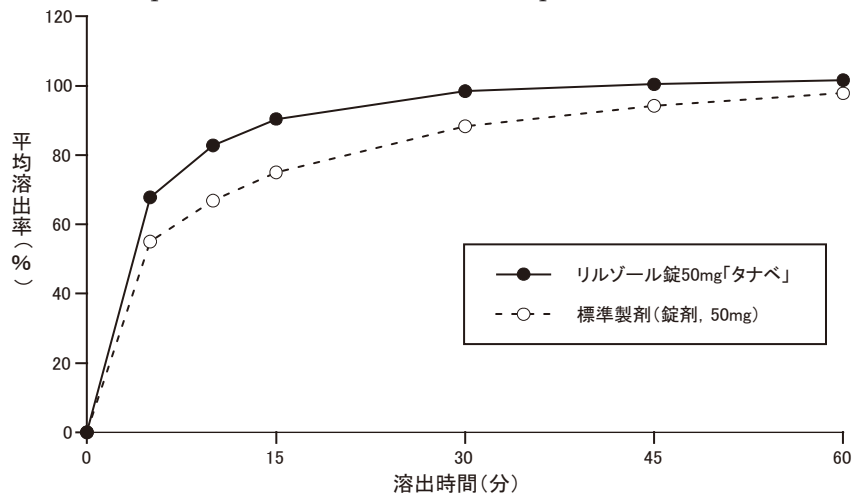
7. 溶出性

<参考>溶出挙動の類似性⁴⁾

下記の5条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、リルゾール錠50mg「タナベ」と標準製剤（先発医薬品）の溶出挙動は類似していると判断された。（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる）

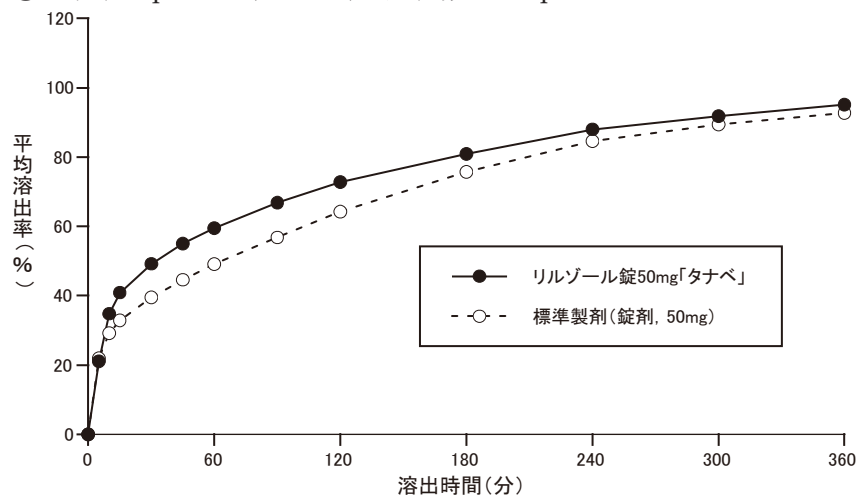
検体	リルゾール錠 50mg 「タナベ」 (Lot No. 1312001C) 標準製剤 (錠剤, 50mg)
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) /回転数	① pH1.2 (900mL) / 50rpm ② pH3.0 (900mL) / 50rpm ③ pH6.8 (900mL) / 50rpm ④ 水 (900mL) / 50rpm ⑤ pH3.0 (900mL) / 100rpm
判定基準	① 5分及び30分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。 ② 30分及び240分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にある。 ③ 15分及び360分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の $\pm 12\%$ の範囲にある。 ④ 15分及び360分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にある。 ⑤ 15分において、試験製剤の平均溶出率が85%以上である。

① 試験液 : pH1.2 (900mL) 回転数 : 50rpm

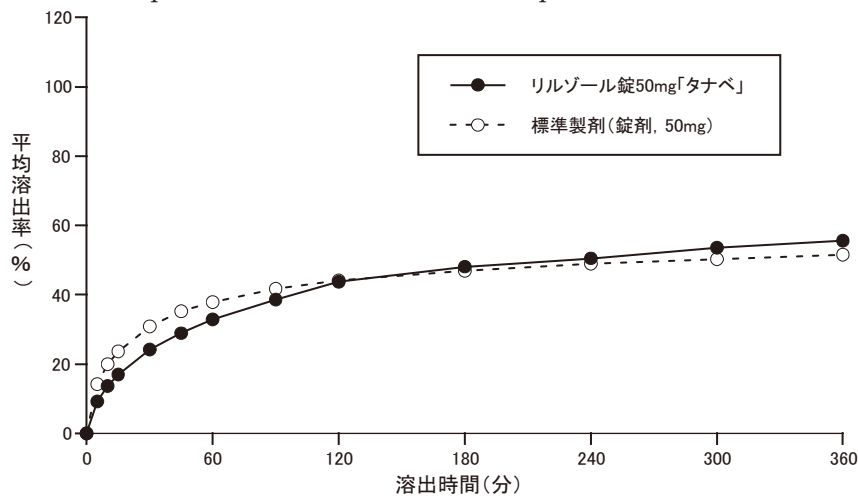


IV. 製剤に関する項目

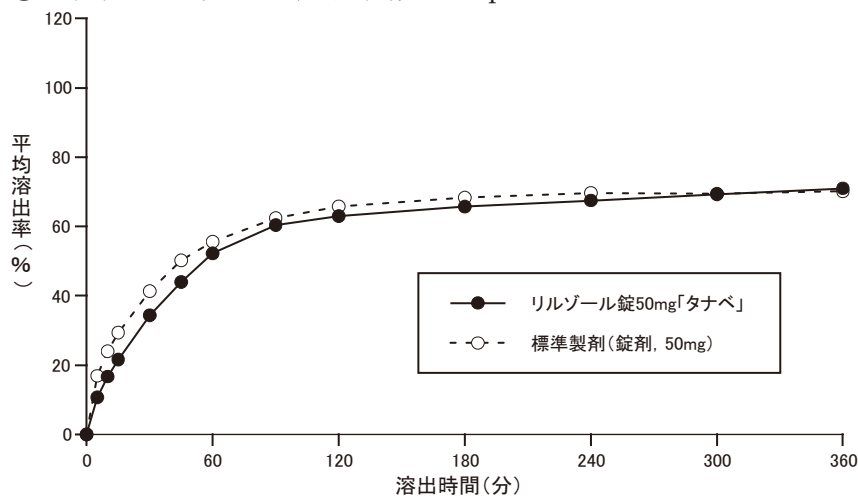
②試験液：pH3.0 (900mL) 回転数：50rpm



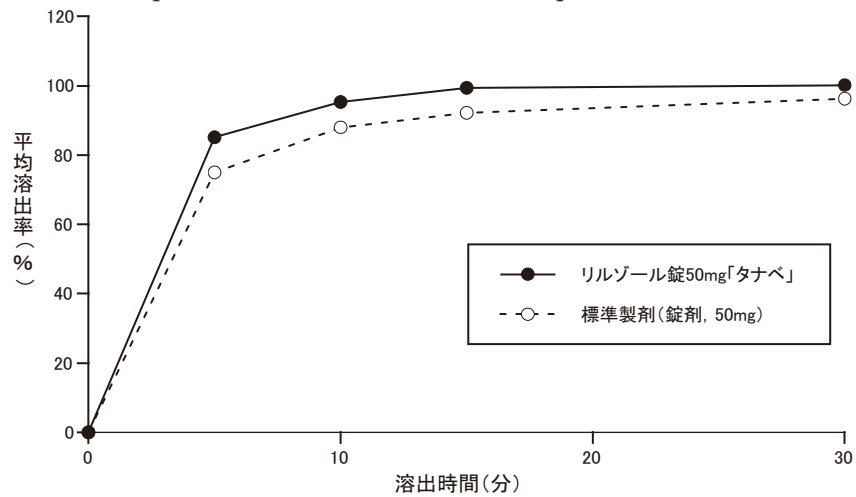
③試験液：pH6.8 (900mL) 回転数：50rpm



④試験液：水 (900mL) 回転数：50rpm



⑤試験液：pH3.0（900mL） 回転数：100rpm



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) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

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

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当資料なし

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

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

(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）：

該当資料なし

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

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⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

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：

健康成人男子にリルゾール錠 50mg 「タナベ」 1錠を空腹時単回経口投与した場合の T_{max} は、0.8±0.5 時間 (Mean±S.D., n=33) であった⁶⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

生物学的同等性試験⁶⁾

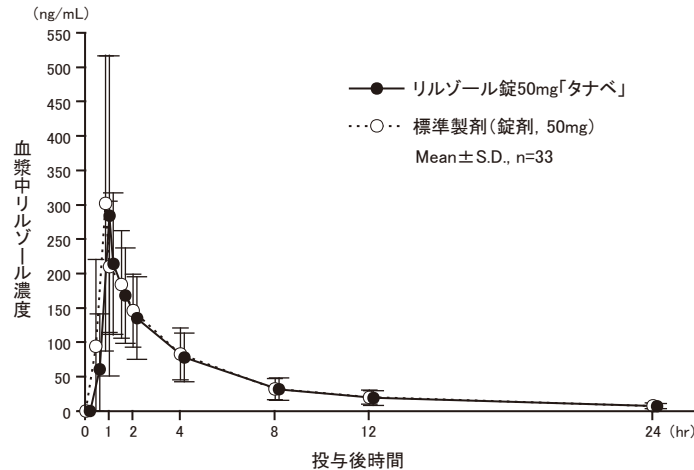
リルゾール錠 50mg 「タナベ」 (試験製剤) について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日) に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤 (Lot No. 1312001C) と標準製剤 (先発医薬品；錠剤, 50mg) をそれぞれ 1 錠 (リルゾールとして 50mg 含有), 2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間：7 日間) により健康成人男子 (17 名/C 群, 16 名/D 群, 計 33 名) に投与前 10 時間以上の絶食後, 150mL の水とともに単回経口投与して、血漿中リルゾール (未変化体) 濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の対数変換データを用いて計算した両製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log (0.8026) ~ log (1.1293) 及び log (0.8967) ~ log (0.9925) であり、いずれもガイドラインの基準である log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であった。以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<薬物動態パラメータ>

	リルゾール錠 50mg 「タナベ」	標準製剤 (錠剤, 50mg)
C _{max} (ng/mL)	334±204	342±180
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	1035±461	1098±464
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	1112±499	1188±517
T _{max} (hr)	0.8±0.5	0.9±0.6
MRT ₀₋₂₄ (hr)	5.14±0.57	5.08±0.59
kel (hr ⁻¹)	0.0946±0.0155	0.0933±0.0244
t _{1/2} (hr)	7.52±1.23	7.81±1.71

(Mean±S.D., n=33)



血漿中濃度並びに AUC, C_{max} 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。

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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 :

健康成人男子にリルゾール錠 50mg 「タナベ」を絶食時単回経口投与したとき, 消失速度定数は $0.0946 \pm 0.0155 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S.D., n=33) であった⁶⁾。

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10」より）

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

該当資料なし

<参考>

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 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的代謝を伴う主要な酵素であることが示唆されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-7」より）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(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) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

(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

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（現段階では定められていない）

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) 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）

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（現段階では定められていない）

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（現段階では定められていない）

5. 慎重投与内容とその理由

- (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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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 ヶ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 ヶ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。〔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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

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的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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用（頻度不明）	
1) 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。
2) 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。
3) 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。
4) 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。

(3) 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, 痒痒
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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当しない

(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：

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞

(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

重大な副作用（頻度不明）＜抜粋＞

- 1) **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。

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。（「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。〕
- (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。

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。）

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。〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

該当資料なし

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験：

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

<参考>

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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-10」より）

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}
注意－医師等の処方箋により使用すること
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光保存，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：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与及び14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(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

リルゾール錠 50mg 「タナベ」：56錠（14錠×4）

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム）＋紙函

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

リルテック錠 50（サノフィ）

同効薬（筋萎縮性側索硬化症用薬）：

なし

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016年8月15日

承認番号：22800AMX00478

11. 薬価基準収載年月日

2016年12月9日

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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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（9桁）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
リルゾール錠 50mg「タナベ」	125277401	1190011F1048	622527701

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) リルゾール錠の安定性に関する資料（加速安定性試験）（社内資料）
- 2) リルゾール錠の安定性に関する資料（長期保存試験）（社内資料）
- 3) リルゾール錠の無包装状態での安定性に関する資料（社内資料）
- 4) リルゾール錠の溶出挙動に関する資料（社内資料）
- 5) グッドマン・ギルマン薬理書（上）第12版，廣川書店 2013；791
- 6) リルゾール錠の生物学的同等性に関する資料（社内資料）

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

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

リルゾール (Riluzole) として、米国*1, 英国*2 等で発売されている (2016年12月現在)。

*1. DailyMed < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm> >

*2. eMC < <http://www.medicines.org.uk/emc/> >

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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。〕

(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。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2012年11月) *1
オーストラリアの分類	B3 (2016年11月) *2

*1. DailyMed [RILUTEK- riluzole tablet, film coated (sanofi-aventis U.S. LLC), 2012年11月改訂<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e49d207d-8e32-4183-94ba-cd264f124090>> (2016年12月2日アクセス)]より

*2. Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government)<<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> (2016年12月2日アクセス) より

参考 : 分類の概要

FDA : C

Animal studies have shown an adverse effect and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. OR no animal studies have been conducted and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

オーストラリアの分類 : B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし