

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

筋萎縮性側索硬化症用剤

リルゾール錠50mg「AA」**RILUZOLE TABLETS**

リルゾール製剤

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
一般名	和名：リルゾール（JAN） 洋名：Riluzole（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：2013年8月15日 薬価基準収載年月日：2013年12月13日 発売年月日：2014年2月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ダイト株式会社 発売元：あすか製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2017 年 2 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>）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 を掲載する医薬品医療機器総合機構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 A 4 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。
- ② IF 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。

[I F の作成]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。I F 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、I F 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・一部変更)

目 次

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

X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等.....	23
6. 包装.....	23
7. 容器の材質.....	23
8. 同一成分・同効薬.....	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	24
11. 薬価基準収載年月日	24
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	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	25
XI 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献.....	26
XII 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
XIII 備考	28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リルゾールは、フランスで開発されたベンゾチアゾール系化合物であり、神経細胞保護作用を有し、筋萎縮性側索硬化症の治療薬である。

リルゾール錠 50mg「AA」は、ダイト株式会社が後発医薬品として開発し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発第 1124004 号）に基づき規格及び試験方法の設定、安定性試験及び生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月に製造販売承認を取得、2014 年 2 月から販売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 1 日 2 回（朝及び夕食前）の服用で、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に効果を示す。
- 2) 重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、好中球減少、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸が報告されている。（頻度不明）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リルゾール錠 50mg 「AA」

(2) 洋名

RILUZOLE TABLETS

(3) 名称の由来

一般名+剤形+含量+屋号

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リルゾール (JAN)

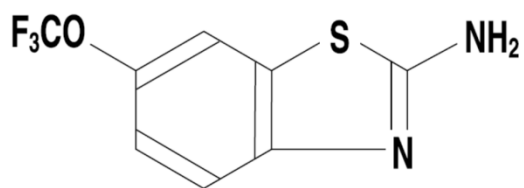
(2) 洋名(命名法)

Riluzole (JAN、INN)

(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：C₈H₅F₃N₂OS

分子量：234.20

5. 化学名(命名法)

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

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（臭化カリウム錠剤法）


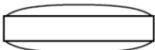

4. 有効成分の定量法

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

剤形	淡黄白色～淡黄色のフィルムコーティング錠		
外形	表	側面	裏
			
長径約 10.1mm 短径約 5.1mm 厚さ約 3.2mm 重量約 185mg			

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

DK514

(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 リルゾールを 50mg 含有

(2) 添加物

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

加速試験¹⁾

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃、75%RH	6 カ月	PTP+アルミピロー	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量

長期保存試験¹⁾

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃、60%RH	3 年	PTP+アルミピロー	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量

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）

該当資料なし

7. 溶出性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発第 1124004 号）に従い、リルゾール錠 50mg「AA」を試験製剤として標準製剤との溶出挙動を比較した結果、溶出性において類似性が確認された。²⁾

[試験条件]

装置：パドル法

試験液量：900mL

試験温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液

pH3.0：薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液

水

[判定基準]

1) pH1.2 (50rpm)

標準製剤は 15～30 分に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85%付近となる適当な 2 時点（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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上であることとした。

2) pH3.0 (50rpm)

標準製剤は 240~300 分に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 40%付近及び 85%付近となる適当な 2 時点 (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 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上であることとした。

3) pH6.8、水 (いずれも 50rpm)

規定された試験時間である 360 分時において標準製剤の平均溶出率が 50%以上で 85%に達しなかったことから、規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点 (15 分)、及び規定された試験時間 (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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上であることとした。

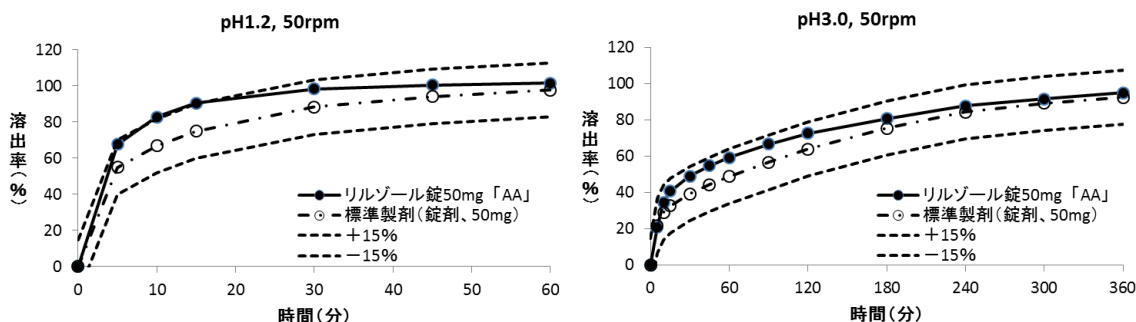
4) pH3.0、100rpm

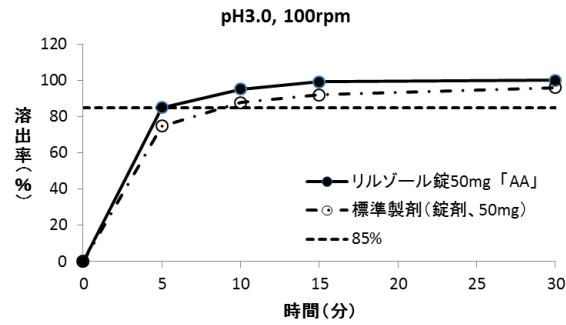
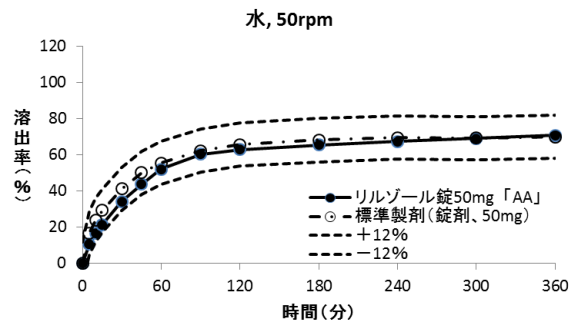
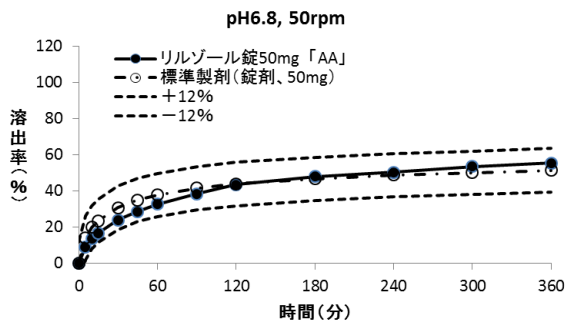
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出したことから、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあることとした。

[試験結果]

回転数	試験液	判定時間 (分)	標準製剤平均溶出率 (%)	試験製剤平均溶出率 (%)	判定基準 (平均溶出率)	判定
50rpm	pH1.2	5	55.0	67.8	標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲	適合
		30	88.3	98.4		
	pH3.0	30	39.5	49.2	標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲	適合
		240	84.6	88.0		
	pH6.8	15	23.7	17.0	標準製剤の平均溶出率 \pm 12%の範囲	適合
		360	51.6	55.6		
水	15	29.4	21.6	標準製剤の平均溶出率 \pm 12%の範囲	適合	
	360	70.1	71.0			
100rpm	pH3.0	15	92.2	99.4	15 分以内に平均 85%以上溶出	適合

[溶出曲線]





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 (臭化カリウム錠剤法)

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

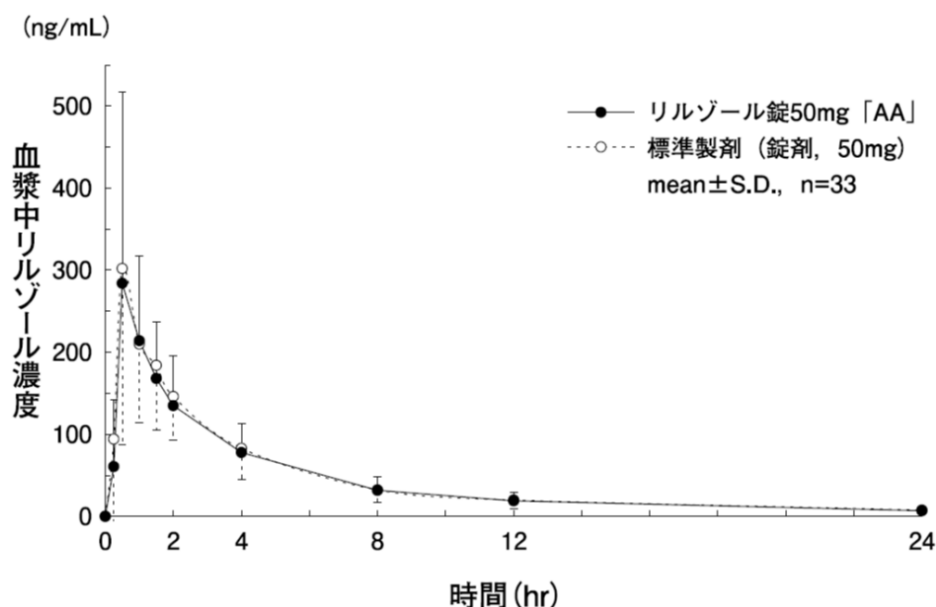
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験³⁾

健康成人男性にリルゾール錠 50mg「AA」と標準製剤それぞれ1錠(リルゾールとして 50mg)をクロスオーバー法により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) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	投与量	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
リルゾール錠 50mg「AA」	50mg	1035 ±461	334 ±204	0.8 ±0.5	7.5 ±1.2
標準製剤 (錠剤、50mg)	50mg	1098 ±464	342 ±180	0.9 ±0.6	7.8 ±1.7

(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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

$kel=0.09\pm 0.02 \text{ (hr}^{-1})$ ³⁾

(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

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>「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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

(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

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 (「5. 慎重投与内容とその理由」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「8. 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 (「10. 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

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) 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 カ月の期間で確認さ

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 カ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 (「2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」「5. 慎重投与内容とその理由」及び「8. 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 (「5. 慎重投与内容とその理由」及び「8. 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” または “probable” であること
- 2) 罹病期間が 5 年未満であること
- 3) 努力性肺活量が理論正常値の 60% 以上であること
- 4) 気管切開未実施例であること

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

[併用注意] (併用に注意すること)

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。

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。

(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

	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、そう痒
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) 膵炎があらわれた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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 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（「8. 副作用」の項参照）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある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)。

15. その他の注意

- (1) リルズ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) リルズ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ズ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

(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

製 剤：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：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光して室温保存

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. 14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

56錠（14錠×4）

7. 容器の材質

PTPシート	ポリプロピレン、アルミニウム
アルミピロー	アルミニウムポリエチレンラミネート

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リルテック錠 50

同効薬：該当なし

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

販売名	承認年月日	承認番号
リルゾール錠 50mg 「AA」	2013年 8 月 15 日	22500AMX01505000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
リルゾール錠 50mg 「AA」	2013年 12 月 13 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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

薬価基準収載医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算コード
1190011F1030	122669001	622266901

17. 保険給付上の注意

- (1) 本剤は診療報酬上の後発医薬品である。
- (2) 「筋萎縮性側索硬化症」は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成 26 年法律第 50 号）に基づく指定難病であり、重症度分類において「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」による ALS 重症度分類が 2 以上の場合には、難病医療費助成制度の対象となる。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料（安定性試験）
- 2) 社内資料（溶出試験）
- 3) 社内資料（生物学的同等性試験）

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備考

その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付、
薬食審査発第 1124004 号)