

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

片頭痛治療剤
処方箋医薬品

ミグシス[®]錠5mg

Migsis[®] Tablets 5mg

塩酸ロメリジン錠

剤形	錠剤
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錠中塩酸ロメリジン5.0mg
一般名	和名：塩酸ロメリジン（JAN） 洋名：lomeizine hydrochloride（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： 1999年 3月 12日 薬価基準収載年月日： 1999年 5月 7日 発売年月日： 1999年 7月 21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本IFは2009年12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。

平成 20 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]

- ① IF 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 IF 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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移・測定法	23
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 吸収	26
4. 分布	26
5. 代謝	27
6. 排泄	28
7. トランスポーターに関する情報	28
8. 透析等による除去率	29

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	40
16. その他	40
IX. 非臨床試験に関する項目	41
1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	43
X. 管理的事項に関する項目	46
1. 規制区分	46
2. 有効期間又は使用期限	46
3. 貯法・保存条件	46
4. 薬剤取扱い上の注意点	46
5. 承認条件等	46
6. 包装	46
7. 容器の材質	46
8. 同一成分・同効薬	46
9. 国際誕生年月日	47
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11. 薬価基準収載年月日	47
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	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47
XI. 文献	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	48
XII. 参考資料	49
1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	49
XIII. 備考	50
その他の関連資料	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

塩酸ロメリジンは、鐘紡株式会社の薬品研究所において、ラットの大脳皮質血流量及びイヌの椎骨動脈血流量に対し、強力かつ持続的な増加作用を示す新規化合物として見いだされた。

その後、実施された薬理試験において、塩酸ロメリジンは Ca²⁺チャネル遮断作用に基づく脳血流増加作用を示し、その作用は脳血管に選択的であり、また脳虚血・低酸素に対する保護作用及び各種の spreading depression モデルにおける改善作用を示すこと、さらに血管透過性の亢進抑制作用及び 5-HT₂ 受容体遮断作用に基づく血小板形態変化の抑制作用などを示すことが確認された。1992年3月からアップジョンファーマシューティカルズリミテッド（現ファイザー株式会社）が参画し、両社の共同開発により、片頭痛に対する有用性が確認され、1999年3月に承認を取得し発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 日本初の Ca²⁺チャネル遮断作用を主作用とする片頭痛治療剤である（イヌ）^{1), 2)}。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (2) 片頭痛の発作回数及び程度を軽減し、発作治療薬を減量させる^{3) ~5)}。
(「V-3. (5) 検証的試験」の項参照)

- (3) 脳血管に選択的に作用する（イヌ）⁶⁾。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4) 脳血管収縮、spreading depression 並びに脳血管透過性の亢進を抑制する（ラット、イヌ）^{6) ~9)}。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (5) 副作用は 3.95%（149 例/3,769 例）に認められ、副作用発現件数は延べ 230 件であった。
その主なものは、ALT (GPT) 上昇 17 件 (0.45%)、眠気 14 件 (0.37%)、めまい 14 件 (0.37%)、AST (GOT) 上昇 13 件 (0.34%)、悪心 12 件 (0.32%) などであった（再審査終了時）。
重大な副作用は抑うつ (0.1~1%未満) があらわれたとの報告がある。
また、類薬の投与により錐体外路症状があらわれたとの報告がある。
(「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

ミグシス錠 5mg

(2) 洋名

Migsis Tablets 5mg

(3) 名称の由来

MIGRAINE (片頭痛) と CEASE (中断する、消す等) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

塩酸ロメリジン (JAN)

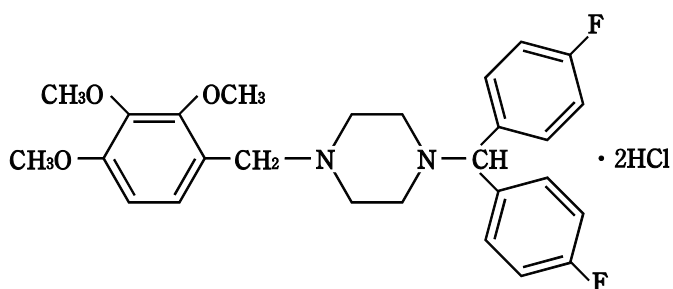
(2) 洋名 (命名法)

lomerizine hydrochloride (JAN)、lomerizine (INN)

(3) ステム (命名法)

ジフェニルメチルピペラジン誘導体: -izine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$

(2) 分子量

541.46

5. 化学名（命名法）

1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-[(2,3,4-trimethoxyphenyl)methyl]piperazine dihydrochloride
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

KB-2796（治験番号）

7. CAS 登録番号

101477-54-7（塩酸ロメリジン）

101477-55-8（ロメリジン）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、無水酢酸又は水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品は、25℃14日75%RH未満で吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約270℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

PK_{a1} ：2.8、 PK_{a2} ：7.3

（但し、 PK_{a2} は60%メタノール溶液中で測定）

(6) 分配係数

分配係数：7.4（1-オクタノール／水系、pH7.4）

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験区分	温度	湿度	光	容器・曝気	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	40℃	—	暗所	無色ガラス瓶 （密栓）	6ヵ月	変化なし
		50℃				6ヵ月	変化なし
	湿度	40℃	75%RH	暗所	無色ガラス瓶 （開栓）	6ヵ月	変化なし
	光	室温 12～29℃	26～85%RH	室内散光 約1000Lux	シャーレ	6ヵ月 （約120万Lux・hr）	変化なし
長期保存試験	室温 12～29℃	26～85%RH	暗所	無色ガラス瓶 （密栓）	36ヵ月	変化なし	

3. 有効成分の確認試験法

- ・フッ化物の呈色反応
- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法
- ・塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法


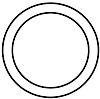
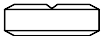
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

錠剤（素錠）

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			U055	白色 割線入り 素錠
直径 8.5mm	厚さ 3.1mm	重量 215mg		

(2) 製剤の物性

崩壊性：日局一般試験法の崩壊試験法 崩壊試験法（1）の試験に適合する。（実測値：約1分）

(3) 識別コード

U055（錠剤に刻印表示）

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 領域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ミグシス錠 5mg : 1 錠中塩酸ロメリジン 5.0mg 含有

(2) 添加物

カルメロースカルシウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、メチルセルロース

(3) その他

該当資料なし

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

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
苛 酷 試 験	温 度	60℃、 暗所	無色ガラス瓶 (密栓)	6ヵ月	3ヵ月目よりわずかに特異な臭いがするようになり、崩壊時間の延長及び溶出率の低下が認められ、6ヵ月目には外観にごくわずかな黄変を認めた。
	湿 度	25℃、 88%RH、 暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	6ヵ月	変化なし
	光	25℃、 白色蛍光灯 (約1000Lux)	シャーレ	120万 Lux・hr	80万～120万Lux・hr曝光保存した結果、不純物の生成が見られたがその生成量は0.1%未満であった。
長期保存 試 験	25℃、 60%RH、 暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	36ヵ月	18ヵ月以降では、不純物の生成が見られたがその生成量は0.1%未満であった。	
加速試験	40℃、 75%RH、 暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	6ヵ月	変化なし	

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

<方法> 日局一般試験法 溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

<条件> 回転数：50rpm、試験液：日局崩壊試験法第1液

<結果> 速やかに溶出。

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

紫外可視吸光度測定法

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

原薬製造過程において以下の類縁物質が混在する可能性があるが、類縁物質の総量は 1.0%以下であった。

- ・脱ベンジル体
- ・2,4-ジメトキシ体
- ・3,4-ジメトキシ体
- ・5-メチル体

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

片頭痛

2. 用法及び用量

通常、成人には塩酸ロメリジンとして1回5mgを1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1日投与量として20mgを超えないこと。

設定理由：消失半減期が比較的長く、また食事の影響が少ないため、用法は「1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前」と設定された。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床効果

本剤の臨床試験では国際頭痛学会による頭痛分類及び診断基準に基づく片頭痛を対象とした。二重盲検比較試験を含む324例での有効率は55%（179例/324例）であった。

また、プラセボを対象とした二重盲検比較試験において本剤の有効性が認められた。

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験¹⁰⁾

健常成人男子を対象に、塩酸ロメリジン1、2.5、5、10、20及び40mgの単回経口投与した結果、いずれの用量においても自覚症状を認めず、臨床検査値にも異常を認めなかった。また、健常成人男子を対象に、塩酸ロメリジン10、20及び40mg/日の14日連続経口投与した結果、自覚症状として「頭痛」、「頭重」、「ほてり感」が投薬中に発現したが、いずれも一過性かつ軽度であった。その他、臨床検査や他覚所見にはいずれの用量においても異常を認めなかった。

10) 中島 光好ほか：臨床医薬5（9 Suppl.）：1791, 1989 [L20030530045]

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法用量：

通常、成人には塩酸ロメリジンとして1回5mgを1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1日投与量として20mgを超えないこと。

(4) 探索的試験

用量反応探索試験¹¹⁾

目的	片頭痛患者に対し、塩酸ロメリジン 1.25mg/日又は5mg/日を投与したときの有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	2群間比較、オープン試験
対象	片頭痛患者 96 例（塩酸ロメリジン 1.25mg/日群 49 例、5mg/日群 47 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 片頭痛と診断された罹病期間 1 年以上の患者 4 週間あたり 2 回以上の頭痛発作の既往を有し、4 週間の観察期でも頭痛発作が 2 回以上発現した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 外傷、脳腫瘍、その他の脳疾患による頭痛のある患者 妊娠又は妊娠している可能性のある患者 等
試験方法	<p>1. 使用薬剤 塩酸ロメリジン 0.625mg 錠又は 2.5mg 錠 観察期用のプラセボ錠(各々の塩酸ロメリジン錠と識別不能なプラセボ錠)</p> <p>2. 用法・用量及び投与期間 観察期(4 週間)： 必要ならば観察期用のプラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。 観察期に続く治療期(12 週間)： 塩酸ロメリジン 0.625mg 錠又は 2.5mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。</p> <p>3. 評価方法</p> <p>1) 有効性の評価項目 全般改善度として、前駆症状改善度、随伴症状改善度、頭痛発作状況改善度を総合的に判定し、治療期 4、8 及び 12 週目に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。 改善度として、前駆症状及び随伴症状の各症状及び各症状群の改善度、頭痛発作状況の改善度について、観察期と比較して治療期 4、8 及び 12 週目に 6 段階で評価した(0. 投与前後とも症状なし、I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。</p> <p>2) 安全性の評価項目 安全度として、副作用症状、臨床検査所見などから総合的に判定し、治療期 12 週目に 4 段階で評価した。</p>
評価項目	<p>有効性：全般改善度、症状別改善度 等</p> <p>安全性：副作用症状、臨床検査所見</p>
結果	<p>有効性： 片頭痛患者 96 例を対象として 12 週間にわたり試験を実施した結果、塩酸ロメリジンの「改善以上」の改善率は 1.25mg/日で 51% (25/49 例)、5mg/日で 57% (27/47 例)であった。</p> <p>安全性： 重篤な副作用症状及び臨床検査値異常は認められなかった。 発現した症状は「腹痛」「胃腸症状(むかつき)」、「食欲低下」、「下痢」「むくみ」などであった。</p>

11) 後藤 文男ほか：薬理と治療 22 (12) : 5031, 1994 [L20030530056]

〈注意〉本剤の片頭痛に対する国内の承認用法用量：

通常、成人には塩酸ロメリジンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日投与量として 20 mg を超えないこと。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁵⁾

目的	片頭痛患者に対し、プラセボを対照として、塩酸ロメリジン 10mg/日又は 20mg/日を投与したときの用量相関性を検討する。
試験デザイン	二重盲検、3群間比較
対象	片頭痛患者 135 例※ (プラセボ群 45 例、塩酸ロメリジン 10mg/日群 45 例、20mg/日群 45 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 片頭痛と診断された罹病期間 1 年以上の患者 4 週間あたり 2 回以上の頭痛発作の既往を有し、4 週間の観察期でも頭痛発作が 2 回以上発現した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 外傷、脳腫瘍、その他の脳疾患による頭痛のある患者 妊娠又は妊娠している可能性のある患者 等
試験方法	<p>1. 使用薬剤 塩酸ロメリジン 5mg 錠又は 10mg 錠 プラセボ錠(塩酸ロメリジン錠と識別不能なプラセボ錠) 観察期用プラセボ錠(塩酸ロメリジン錠と識別可能なプラセボ錠)</p> <p>2. 用法・用量及び投与期間 観察期(4 週間)： 必要ならば観察期用プラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。 観察期に続く治療期(12 週間)： プラセボ錠、塩酸ロメリジン 5mg 錠又は 10mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。</p> <p>3. 評価方法 1) 有効性の評価項目 全般改善度として、前駆症状改善度、随伴症状改善度、頭痛発作状況改善度を総合的に判定し、治療期 4、8 及び 12 週目に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。 改善度として、前駆症状、随伴症状、頭痛発作状況の重症度を観察期と比較して治療期 4、8 及び 12 週目に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。 2) 安全性の評価項目 安全度として、副作用症状、臨床検査所見、合併症・偶発症等から総合的に判定し、治療終了時に 4 段階で評価した。</p>
評価項目	<p>有効性：全般改善度、頭痛発作状況改善度 等 安全性：副作用症状、臨床検査所見 等</p>
結果	<p>有効性： 片頭痛患者 135 例※を対象として 12 週間にわたり試験を実施した結果、塩酸ロメリジンの全般改善度の「改善以上」の改善率は 10mg/日で 64% (29/45 例)、20mg/日で 67% (30/45 例)であり、プラセボの 33% (15/45) より有意に優れていた [10mg/日 vs プラセボ: p=0.006 (χ^2検定)、p=0.005 (U 検定)、20mg/日 vs プラセボ: p=0.003 (χ^2検定)、p=0.001 (U 検定)]。</p> <p>安全性： 塩酸ロメリジンの副作用発現率は 10mg/日で 7% (3/45 例)、20mg/日で 7% (3/45 例) であり、プラセボは 11% (5/45 例) であった。程度は軽度～中等度で重篤なものはなかった。発現した症状は「乳頭腫大」「嘔気、倦怠感」「顔面のほてり・紅潮、めまい感、たちくらみ」などであった。</p> <p>以上より、片頭痛に対する塩酸ロメリジンの至適投与量は 10mg/日と推定した。</p>

※解析対象例数

5) 後藤 文男ほか：臨床評価 23 (1) : 13, 1995

2) 比較試験¹²⁾

目的	片頭痛患者に対し、ジメトチアジンメシル酸塩を対照として、塩酸ロメリジン 10mg/日を投与したときの有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	二重盲検、2群間比較
対象	片頭痛患者 216 例* (塩酸ロメリジン 10mg/日群 101 例、ジメトチアジンメシル酸塩 60mg/日群 115 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 片頭痛と診断された罹病期間 1 年以上の患者 4 週間あたり 2 回以上の頭痛発作の既往を有し、4 週間の観察期でも頭痛発作が 2 回以上発現した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 外傷、脳腫瘍、その他の脳疾患による頭痛のある患者 妊娠又は妊娠している可能性のある患者 過去に塩酸ロメリジンを投与された患者、あるいは本試験前 6 カ月以内にジメトチアジンメシル酸塩を投与された患者
試験方法	<p>1. 使用薬剤</p> <p>塩酸ロメリジン 5mg 錠 ジメトチアジンメシル酸塩 20mg 錠 塩酸ロメリジン又はジメトチアジンメシル酸塩のプラセボ錠(それぞれの錠剤と識別不能なプラセボ錠) 観察期用プラセボ錠(塩酸ロメリジン又はジメトチアジンメシル酸塩の錠剤と識別可能なプラセボ錠)</p> <p>2. 用法・用量及び投与期間</p> <p>観察期(4 週間)： 必要ならば観察期用プラセボ錠を 1 回 1～2 錠、1 日 3 回朝食後、昼食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。</p> <p>観察期に続く治療期(12 週間)： 塩酸ロメリジン 10mg/日群は、塩酸ロメリジン錠 5mg とジメトチアジンメシル酸塩のプラセボ錠を朝食後及び夕食後(又は就寝前)の 1 日 2 回、塩酸ロメリジンのプラセボ錠とジメトチアジンメシル酸塩のプラセボ錠を昼食後にそれぞれ経口投与した。 ジメトチアジンメシル酸塩 60mg/日群は、塩酸ロメリジンのプラセボ錠とジメトチアジンメシル酸塩 20mg 錠を朝食後、昼食後及び夕食後(又は就寝前)の 1 日 3 回、経口投与した。</p> <p>3. 評価方法</p> <p>1) 有効性の評価項目</p> <p>全般改善度として、前駆症状改善度、随伴症状改善度、頭痛発作状況改善度を総合的に判定し、治療開始後 4 週毎及び終了時に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。 改善度として、前駆症状、随伴症状及び頭痛発作状況の重症度を観察期と比較して治療開始後 4 週毎及び終了時に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。</p> <p>2) 安全性の評価項目</p> <p>安全度として、副作用症状、臨床検査所見、合併症・偶発症等から総合的に判定し、治療器 12 週後に 4 段階で評価した。</p>
評価項目	<p>有効性：全般改善度、頭痛発作状況改善度 等</p> <p>安全性：副作用症状、臨床検査所見 等</p>
結果	<p>有効性：</p> <p>片頭痛患者 216 例を対象として 12 週間にわたり試験を実施した結果、塩酸ロメリジンの全般改善度の「改善以上」の改善率は塩酸ロメリジン 10mg/日群で 47% (47/101 例)、ジメトチアジンメシル酸塩 60mg/日群で 43% (49/115 例) であり、両群間に有意差は認められなかった [p=0.495 (U 検定)、p=0.658 (Fisher 法)]。</p> <p>安全性：</p> <p>副作用発現率は塩酸ロメリジン 10mg/日群で 4% (4/101 例)、ジメトチアジンメシル酸塩 60mg/日群で 16% (18/115 例) であった。程度は軽度～中等度で重篤なものはなかった。発現した症状は塩酸ロメリジン群では「胃部不快感」「口内炎」「口内粘膜浮腫」など、また、ジメトチアジンメシル酸塩群では「吐気」「悪心」「下痢」であった。</p>

※解析対象例数

12) 後藤 文男ほか：臨床評価 23 (2) : 183, 1995

3) 安全性試験³⁾

目的	片頭痛患者に対し、塩酸ロメリジン 10mg/日を 6 ヶ月以上投与したときの有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	オープン試験
対象	片頭痛患者 38 例*
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 片頭痛と診断された罹病期間 1 年以上の患者 4 週間あたり 2 回以上の頭痛発作の既往を有し、4 週間の観察期でも頭痛発作が 2 回以上発現した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 外傷、脳腫瘍、その他の脳疾患による頭痛のある患者 妊娠又は妊娠している可能性のある患者 第Ⅲ相二重盲検比較試験の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>1. 使用薬剤</p> <p>塩酸ロメリジン 5mg 錠 観察期用プラセボ錠</p> <p>2. 用法・用量及び投与期間</p> <p>観察期 (4 週間) :</p> <p>必要ならば観察期用プラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与した。</p> <p>観察期に続く治療期 (6 ヶ月以上) :</p> <p>塩酸ロメリジン錠 5mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回、朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与した。治療期 12 週において改善度及び耐受性が良好であった症例を長期投与試験の症例として登録し、投与を継続した。</p> <p>3. 評価方法</p> <p>1) 有効性の評価項目</p> <p>全般改善度として、頭痛発作状況改善度、前駆症状改善度及び随伴症状改善度を総合的に判定し、治療期 12 週後及び長期投与試験終了時に 5 段階で評価した (著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化)。</p> <p>改善度として、頭痛発作状況、前駆症状及び随伴症状を観察期と比較して試験開始後 4 週毎及び終了時に 5 段階で評価した (著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化)。</p> <p>2) 安全性の評価項目</p> <p>安全度として、副作用症状、臨床検査所見、合併症・偶発症等から総合的に判定し、治療期 12 週後及び長期投与試験終了時に 4 段階で評価した。</p>
評価項目	<p>有効性：全般改善度、頭痛発作状況改善度 等</p> <p>安全性：副作用症状、臨床検査所見 等</p>
結果	<p>有効性：</p> <p>片頭痛患者 38 例を対象として 12 週間にわたり試験を実施した結果、塩酸ロメリジンの全般改善度の「改善以上」の改善率は 55% (21/38 例) であった。</p> <p>長期投与試験に移行し、評価を採用した 28 例において、塩酸ロメリジンの全般改善度の「改善以上」の改善率は 71% (20/28 例) であった。</p> <p>安全性：</p> <p>塩酸ロメリジンの副作用発現率は 11% (4/38 例) であった。いずれも長期投与試験に移行する前に発現し、重篤なものはない。</p>

※解析対象例数

3) 後藤 文男ほか：薬理と治療 23 (5) : 1445, 1995 [L20030602007]

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

Ca²⁺チャネル遮断薬である塩酸フルナリジン、ニカルジピン塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩及びベラパミル塩酸塩

5-HT 受容体遮断作用を作用機序とするジメトチアジンメシル酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

片頭痛は前兆等の神経症状を伴う頭痛と伴わない頭痛に大別されており、現在のところその発症機序は不明である。しかし、発症機序として血管説、神経説、三叉神経血管説等が提唱されている。

血管説では、血小板の異常に伴う血小板からのセロトニン（以下、5-HT と略）の遊離などが起こり、脳血管が収縮し、脳虚血や脳低酸素状態から前兆が誘発される。その後、血中に増加した 5-HT は代謝、消費され、脳血管は拡張し、頭痛が誘発される。

神経説では、大脳皮質の緩徐な脱分極シフトによる活動抑制が伝搬する（spreading depression[§]）ことにより脳機能障害又は脳代謝の低下が後頭葉から前方に広がり、付随して脳血流が減少し、頭痛が誘発される。

三叉神経血管説では、三叉神経血管系の一次知覚神経の興奮に伴い神経終末よりサブスタンス P やカルシトニン遺伝子関連ペプチドなどの神経ペプチドが遊離し、血管透過性が亢進する結果、神経原性炎症が誘発され、三叉神経を介して中枢に痛みが伝達される。

本剤はカルシウム拮抗剤であり、Ca²⁺チャネル遮断作用による脳血管収縮抑制作用を有し、前駆期に生じる脳血管収縮を抑えたり、また、spreading depression 及び神経原性炎症を抑制することにより片頭痛の発症を阻止すると考えられる。

§ : spreading depression

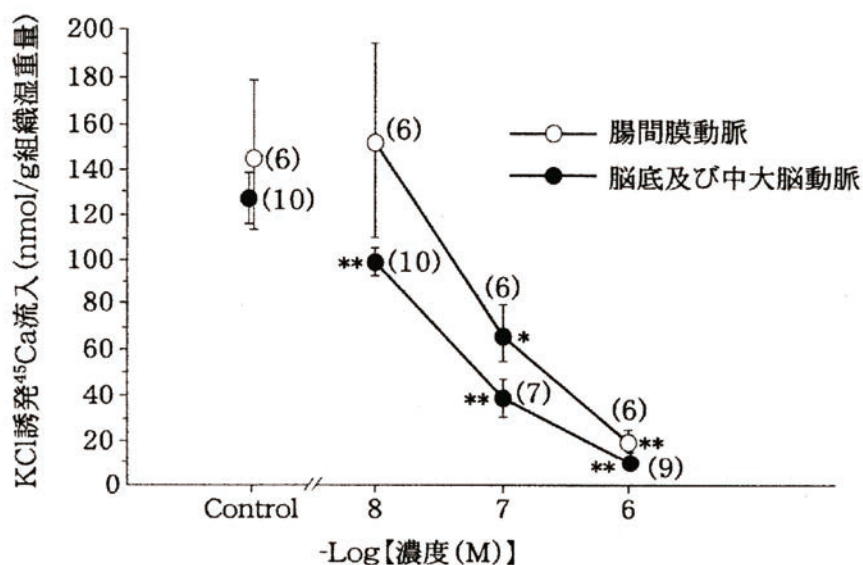
spreading depression は大脳皮質への機械的刺激（開頭、針の刺入など）及び高濃度 K⁺、興奮性アミノ酸（グルタミン酸など）、Na-K ポンプ阻害薬などの化学的刺激により誘発され、脳波や誘発電位の消失が刺激部位より他の部位へ約 3mm/分の速度で伝搬する現象である。また、細胞外電位（いわゆる直流電位、DC potential）は負に傾き、細胞外 K⁺濃度は上昇し、細胞外 Na⁺、Cl⁻及び Ca²⁺は減少する。spreading depression の発現に伴い実験動物においては脳血流量の減少が見られること、また、前兆を伴う片頭痛患者において発作発現時大脳皮質血流量の低下領域が後頭部から前頭部へと spreading depression の移動速度とほぼ同じ速度で移動することから、片頭痛の発生機序への関与の可能性が示されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 摘出イヌ血管における KCl 誘発 ^{45}Ca 流入に対する阻害作用²⁾

イヌ摘出脳底動脈、中大脳動脈及び腸間膜動脈を用いて、KCl 刺激による細胞内 ^{45}Ca 流入に対する作用を検討し次のような結果を得た。なお、ロメリジンは KCl 適用 30 分前に添加した。ロメリジンは腸間膜動脈及び脳動脈（脳底及び中大脳動脈）において KCl 誘発 ^{45}Ca 流入を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ $0.14 \pm 0.02 \mu\text{M}$ 及び $0.06 \pm 0.01 \mu\text{M}$ であった。その作用は腸間膜動脈よりも脳動脈においてより強く発現した。

イヌ摘出血管の KCl 誘発 ^{45}Ca 流入に対する作用



* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、対照群との比較(対応のあるt検定)、
()内は例数を示す。

2) 脳血管収縮抑制作用⁶⁾

イヌ摘出血管を用いて K⁺及び 5-HT による血管収縮に対する作用を検討した結果、ロメリジンは K⁺誘発血管収縮を濃度依存的に抑制し、効力は濃度比でニカルジピンの 1/37 倍、フルナリジン、ベラパミルとほぼ同等、ジルチアゼムの約 4 倍、ジメトチアジンの約 25 倍であった。また、ロメリジンの 5-HT 誘発脳底動脈収縮抑制作用の強さはニカルジピンの 1/31 倍、ベラパミルの約 1/2 倍、ジメトチアジンと同程度、フルナリジン及びジルチアゼムの約 3~5 倍であった。ロメリジンは末梢動脈よりも脳底動脈をより強く抑制し、脳血管に対する選択性が認められた。

イヌ摘出血管の K⁺収縮に対する作用

薬物	IC ₅₀ 値 (μM)			血管選択性 ^{a)}	
	脳底動脈 (B)	冠動脈 (C)	腸間膜動脈 (M)	C/B	M/B
ロメリジン	0.034	0.077	0.071	2.3	2.1
フルナリジン	0.054	0.69	0.12	13	2.2
ニカルジピン	0.00093	0.0013	0.0017	1.4	1.9
ジルチアゼム	0.13	0.14	0.42	1.1	3.2
ベラパミル	0.025	0.034	0.077	1.3	3.1
ジメトチアジン	0.85	2.4	5.4	2.8	6.4

IC₅₀ 値：摘出血管の最大収縮を 50%抑制する濃度、n=7、8

a)：各摘出血管における IC₅₀ 値の比

イヌ摘出血管の 5-HT による血管収縮に対する作用

薬物	IC ₅₀ 値 (μM)			血管選択性 ^{a)}	
	脳底動脈 (B)	冠動脈 (C)	腸間膜動脈 (M)	C/B	M/B
ロメリジン	0.20	2.7	0.44	14	2.2
フルナリジン	0.73	5.4	0.50	7.3	0.68
ニカルジピン	0.0065	0.027	0.0073	4.2	1.1
ジルチアゼム	0.94	3.8	0.98	4.0	1.0
ベラパミル	0.093	0.44	0.061	4.7	0.65
ジメトチアジン	0.20	1.1	0.082	5.3	0.41

IC₅₀ 値：摘出血管の最大収縮を 50%抑制する濃度、n=6、8

a)：各摘出血管における IC₅₀ 値の比

3) 麻酔イヌの脳血流量に対する作用¹³⁾

人工呼吸を施した麻酔イヌを用いて、血圧及び心拍数を測定するとともに超音波パルスドップラー血流計により椎骨、前腸間膜及び大腿動脈の血流量を測定した。

ロメリジンは静脈内投与で椎骨、前腸間膜及び大腿動脈血流量を増加させたが、増加作用は椎骨動脈においてより強く発現した。その効力は用量比でフルナリジンの約2倍、ニカルジピンの約1/150、ジルチアゼムの約1/3及びベラパミルの約1/7であり、ジメトチアジンの約10倍であった。ロメリジンの椎骨動脈に対する選択性は前腸間膜動脈との比較ではニカルジピン及びジルチアゼムと同程度であり、フルナリジン、ベラパミル及びジメトチアジンより高かった。椎骨動脈と大腿動脈との比較ではニカルジピン及びジメトチアジンと同程度であったが、フルナリジン及びベラパミルより選択性は低かった。

血圧低下は片頭痛患者にとって副作用となること及び末梢血管の拡張を示す一つの指標となることから、椎骨動脈血流量増加作用（血流量を30%増加させる用量：ED₃₀値）と血圧降下作用（平均血圧を20%低下させる用量：DD₂₀値）との比を求め、本薬の脳血管選択性を示した。ロメリジンは血圧降下作用がその他の薬物より弱く、椎骨動脈血流量増加作用を示す用量に対する降圧作用を示す用量の比が検討した薬物の中で最も大きかった。

麻酔イヌの各種動脈血流量に対する作用（静脈内投与）

薬物	ED ₃₀ 値 (mg/kg, i. v.)			血管選択性 ^{a)}	
	椎骨動脈 (V)	前腸膜動脈 (SM)	大腿動脈 (F)	SM/V	F/V
ロメリジン	0.046	>1.0	0.078	>22	1.7
フルナリジン	0.097	0.92	0.81	9.5	8.3
ニカルジピン	0.00031	0.0080	0.00079	26	2.6
ジルチアゼム	0.017	>0.3	0.020	>18	1.2
ベラパミル	0.0065	0.067	0.027	10	4.1
ジメトチアジン	0.45	2.0	0.88	4.5	2.0

ED₃₀値：動脈血流量を30%増加させる用量、n=5、6

a)：各摘出血管におけるED₃₀値の比

麻酔イヌの椎骨動脈血流量に対する増加作用と降圧作用

薬物	椎骨動脈血流増加作用	平均血圧降下作用	脳血管選択性 ^{a)}
	ED ₃₀ 値 (V) mg/kg, i. v.	DD ₂₀ 値 (M) mg/kg, i. v.	M/V
ロメリジン	0.046	>1.0	>22
フルナリジン	0.097	0.86	8.8
ニカルジピン	0.0031	0.0026	8.3
ジルチアゼム	0.017	0.093	5.5
ベラパミル	0.0065	0.079	12
ジメトチアジン	0.45	2.3	5.1

ED₃₀値：椎骨動脈血流量を30%増加させる用量（直線回帰分析より算出）、n=6

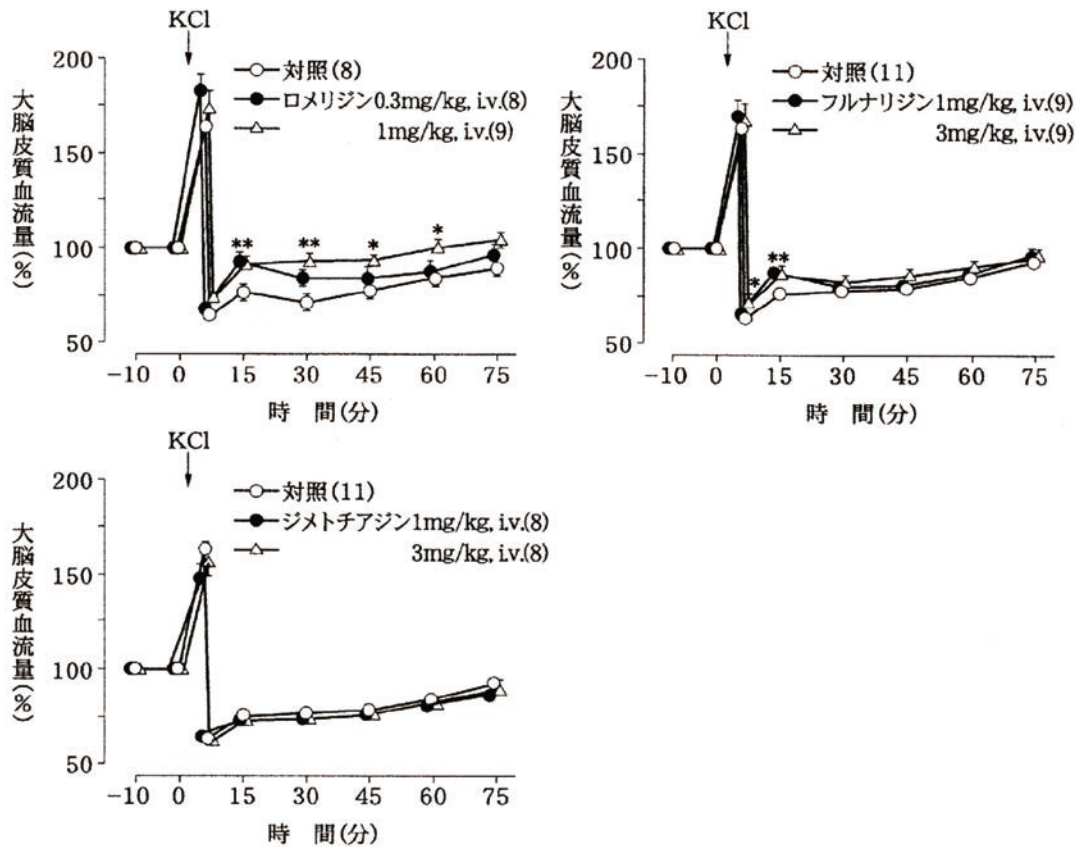
DD₂₀値：平均血圧を20%降下させる用量（直線回帰分析より算出）

a)：血圧降下は片頭痛患者にとって副作用となること及び末梢血管の拡張を示す一つの指標となることから、椎骨動脈血流量増加作用（V：ED₃₀）と血圧降下作用（M：DD₂₀）との比を示し、脳血管選択性の指標とした。

4) spreading depression による脳血流量低下に対する抑制作用⁷⁾

ラットの大脳皮質の血流量をレーザードップラー血流計により測定した。spreading depression は皮質に 1M KCl を 30 秒間適用することによって惹起した。被験薬を KCl 適用 5 分前に静脈内投与した結果、ロメリジンは 0.3 及び 1mg/kg の静脈内投与で spreading depression により誘発される大脳皮質血流量の低下を抑制した。フルナリジンも 1 及び 3mg/kg の静脈内投与で抑制作用を示したが、ジメトチアジンは 3mg/kg までの静脈内投与で明らかな作用を示さなかった。

麻酔ラットにおける spreading depression 誘発皮質血流量低下に対する作用
レーザードップラー血流計による測定



* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, 対照群との比較 (Dunnett検定)、()内は例数を示す。

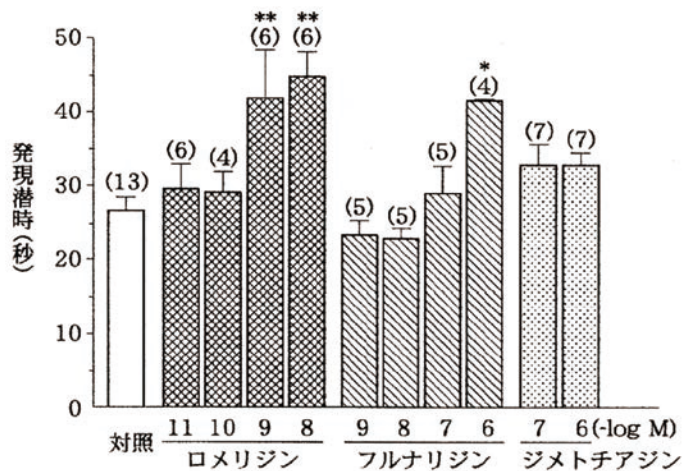
5) spreading depression の発現に対する作用⁹⁾

ラット海馬切片標本を用い、低酸素負荷時に CA1 野に発現する spreading depression の発現までの時間 (発現潜時) 及びその後自発的に発現する spreading depression の発現潜時に対する作用を検討した。

ロメリジンは 10^{-9}M 以上で低酸素負荷により誘発される spreading depression の発現潜時及び自発性 spreading depression の発現潜時を延長した。

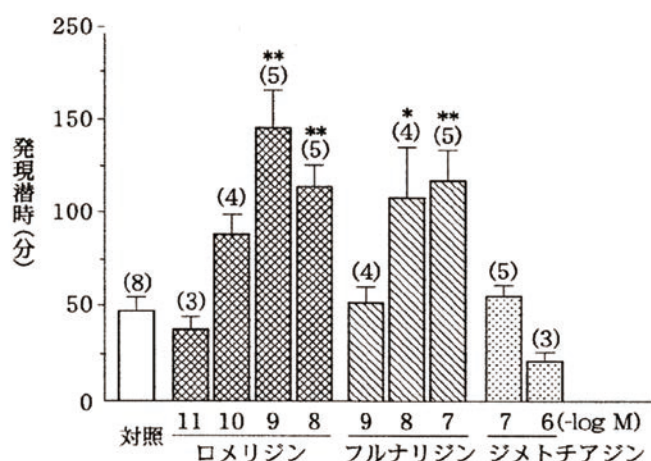
フルナリジンは 10^{-6}M で低酸素誘発 spreading depression の発現潜時を、 10^{-8}M 以上で自発性 spreading depression の発現潜時を延長した。一方、ジメトチアジンは 10^{-6}M までの濃度において何れの spreading depression の発現潜時に対しても明らかな作用を示さなかった。

ラット海馬切片における低酸素負荷による spreading depression 発現潜時に対する作用



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ 、対照群との比較(Dunnett検定)、()内は例数を示す。

ラット海馬切片における低酸素負荷後の自発性 spreading depression 発現潜時に対する作用

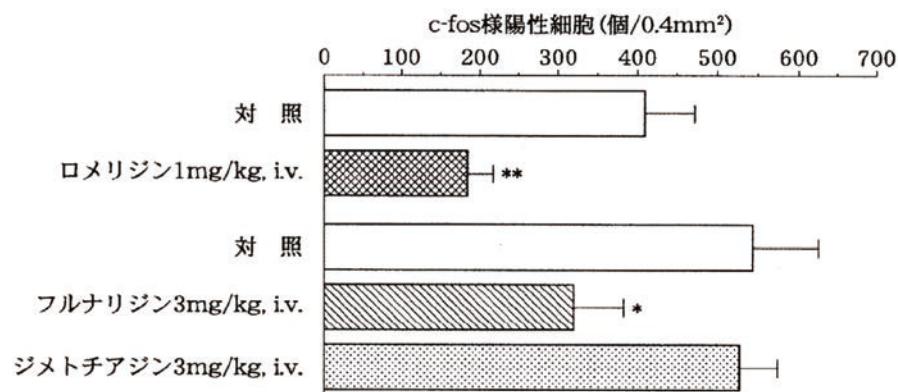


*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ 、対照群との比較(Dunnett検定)、()内は例数を示す。

6) 麻酔ラットにおける spreading depression 誘発 c-fos[§] 様免疫活性の発現に対する作用⁷⁾

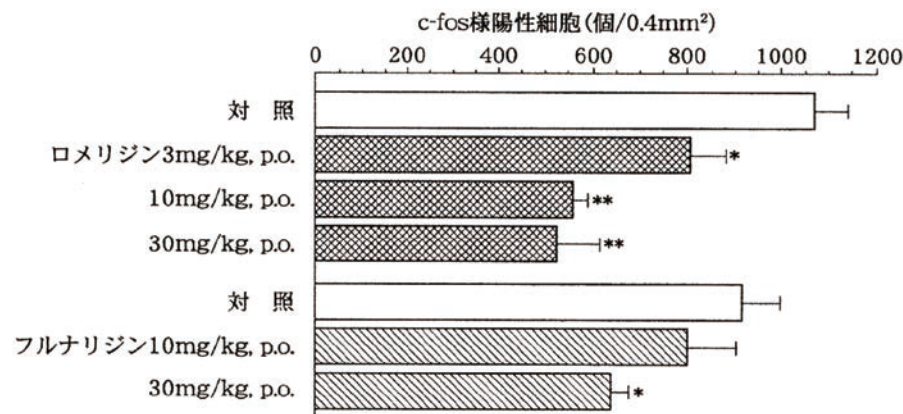
ウレタン麻酔下、spreading depression により誘発されるラット大脳皮質における c-fos 様免疫活性の発現に対する作用を検討した。spreading depression は大脳皮質に 1M KCl を 30 秒間適用することによって惹起した。被験薬は KCl 適用 5 分前に静脈内投与又は 60 分前に経口投与した。その結果、ロメリジンは 1mg/kg の静脈内投与で spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現を抑制した。フルナリジンも 3mg/kg の静脈内投与で抑制作用を示したが、ジメトチアジンは 3mg/kg の静脈内投与で明らかな作用を示さなかった。また、ロメリジンは 3~30mg/kg の経口投与で spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現を抑制した。フルナリジンは 30mg/kg の経口投与で抑制作用を示した。

麻酔ラット spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現に対する作用



* : p<0.05, ** : p<0.01, 対照群との比較 (Dunnett検定), n=9

麻酔ラット spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現に対する作用



* : p<0.05, ** : p<0.01, 対照群との比較 (Dunnett検定), n=8~10

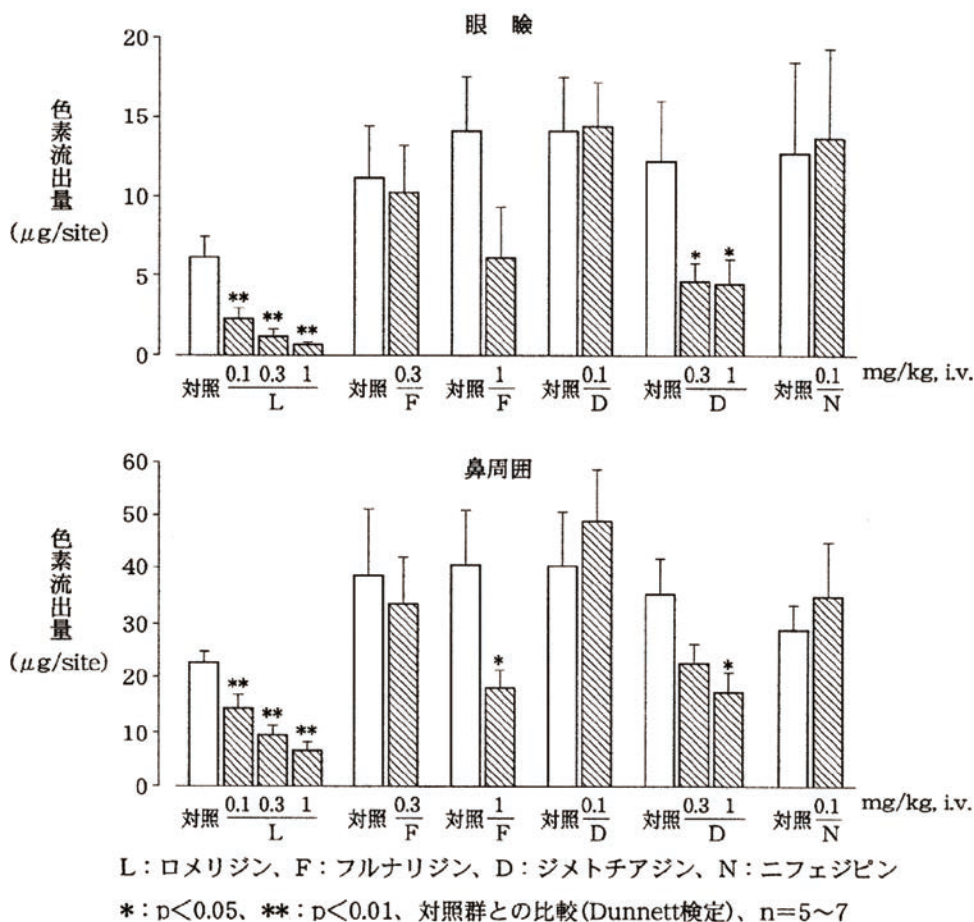
§ : c-fos 様免疫活性

c-fos 蛋白質は核内蛋白質の一種で転写制御因子として機能し、痙攣発作、ストレス、脳損傷及び虚血などの脳における種々の刺激により発現することが知られている。c-fos 蛋白質の発現を免疫組織化学的に検出することは神経細胞の活性化部位及び神経経路の追跡に有用である。c-fos 様免疫活性の発現には Ca²⁺ が関連しており、L 型電位依存性 Ca²⁺ チャンネルを介して Ca²⁺ が細胞内に流入することにより c-fos の転写が活性化することが知られている。したがって、Ca²⁺ チャンネル遮断薬により実験的 spreading depression 誘発後の c-fos 発現は抑制されると考えられている。

7) ラット三叉神経刺激による血管透過性亢進に対する作用⁸⁾

麻酔ラットの三叉神経節の電気刺激により誘発される眼瞼及び鼻周囲（三叉神経支配領域）の血管透過性の亢進を色素（エバンスブルー）漏出量の増加を指標に検討した。被検薬は三叉神経刺激の5分前に静脈内投与した。ロメリジンは0.1~1mg/kgの静脈内投与で三叉神経の電気刺激による色素漏出量の増加を抑制した。また、フルナリジンは1mg/kgの静脈内投与で、ジメトチアジンは0.3及び1mg/kgの静脈内投与でそれぞれ色素漏出量の増加を抑制した。一方、ニフェジピンは0.1mg/kgの静脈内投与で色素漏出の増加を抑制しなかった。

ラット三叉神経刺激による血管透過性亢進に対する作用



(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

[注]：40mg 単回経口投与は国内承認外の用量である。

(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^{10), 14)}

健常成人男子における空腹時又は食後単回経口投与したときの最高血漿中未変化濃度到達時間

(T_{max}) を次に示す。塩酸ロメリジン 10mg を空腹時及び食後に単回経口投与すると、 T_{max} はそれぞれ約 3.0 時間及び約 4.8 時間であり、食後投与で遅延する傾向を示した。

健常成人に塩酸ロメリジンを単回投与した時の
薬物速度論的パラメータ

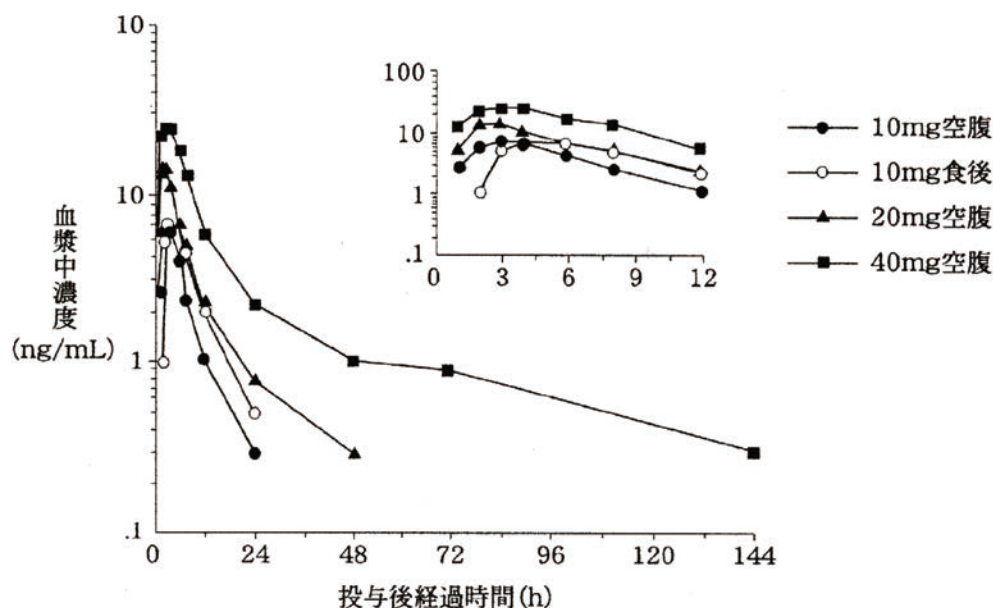
投与量 (mg)	用法	T_{max} (h)
10	空腹時	3.0±0.9
10	食後	4.8±1.3
20	空腹時	2.5±0.5
40 ^{注)}	空腹時	2.8±1.2

n=6、平均±S. D.

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{10), 14)}

1) 空腹時単回投与 (健常成人)

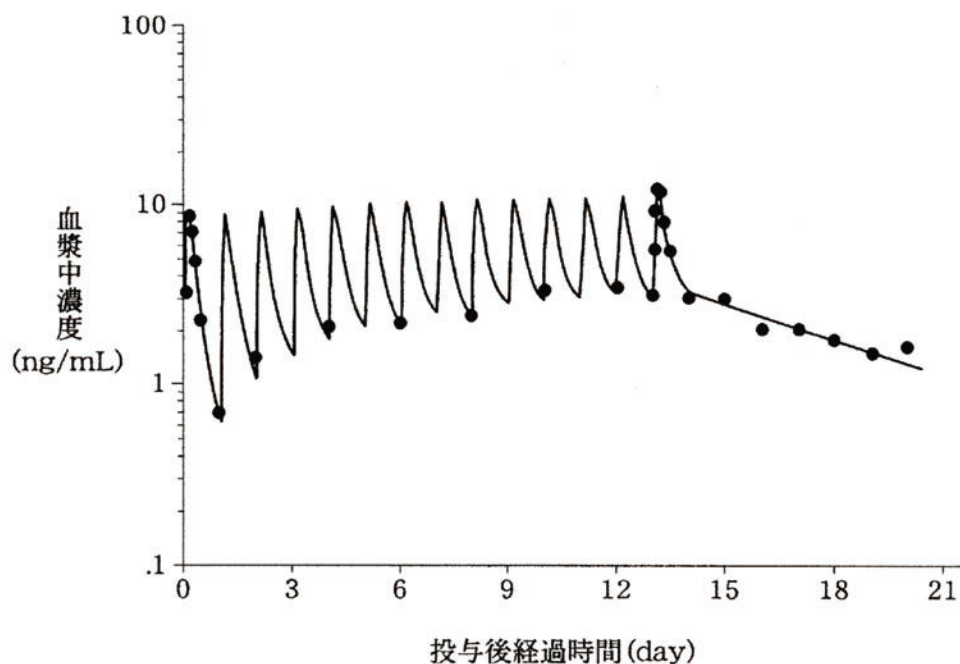
健常成人男子に塩酸ロメリジン 10、20 及び 40mg^{注)} を空腹時単回経口投与したところ、約 3 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した。投与後 12 時間までの消失半減期 ($T_{1/2}(-12h)$) は 3.3~4.0 時間であった。



健常成人に塩酸ロメリジンを単回投与した時の血漿中ロメリジン濃度の推移(n=6)

2) 食後反復投与 (健常成人)

健常成人男子に塩酸ロメリジン[®]を10mg 1日1回、14日間朝食後反復経口投与したところ、各回投与後24時間目の血漿中濃度は10回目投与以降定常状態に達した。また、 α 相及び β 相の消失半減期はそれぞれ3.0時間、108.3時間であった。



健常成人に塩酸ロメリジン[®]を10mg、1日1回、14日間食後反復経口投与したときの血漿中ロメリジン濃度の推移 (n=6)

曲線は一次の吸収過程を含む2-コンパートメントモデルに対する当てはめ曲線を示す。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (健常成人)

健常成人男子に塩酸ロメリジン[®]を10mg 空腹時及び食後に単回経口投与したところ、血漿中ロメリジン濃度は上図のように推移した。 T_{max} はそれぞれ約3.0時間及び約4.8時間で、食後投与で遅延する傾向を示した。

しかし、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-12h}) はほぼ同程度であり、食事により塩酸ロメリジン[®]の吸収速度は遅延するが、吸収の程度は変化しないと考えられた。また、投与後12時間までの消失半減期が変化しなかったことにより、吸収後の消失も食事の影響は少ないと考えられた。

健常成人に塩酸ロメリジン[®]を単回投与した時の薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	用法	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2} (-12h)^a$ (h)	AUC_{0-12h} (ng · h/mL)
10	空腹時	3.0 ± 0.9	7.3 ± 2.9	3.3 ± 0.6	40.7 ± 14.9
10	食後時	4.8 ± 1.3	7.7 ± 2.7	3.4 ± 0.6	45.5 ± 15.1
20	空腹時	2.5 ± 0.5	15.7 ± 6.4	4.0 ± 1.1	83.9 ± 30.5
40 ^{注)}	空腹時	2.8 ± 1.2	31.3 ± 10.5	3.6 ± 0.9	183.1 ± 57.8

n=6、平均±S. D.

a) : 投与後12時間までの消失半減期

2) 薬物相互作用

「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」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

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法用量：

通常、成人には塩酸ロメリジンとして1回5mgを1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1日投与量として20mgを超えないこと。

2. 薬物速度論的パラメータ^{14), 15)}

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

0.682h⁻¹（健常成人に10mg食後反復経口投与）

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉ラット及びイヌにおけるデータ

雄及び雌ラットに塩酸ロメリジン5mg/kg、20mg/kg及び50mg/kg経口投与したところ、生物学的利用率は雄ラットではそれぞれ5.0%、11.8%及び18.0%、雌ラットではそれぞれ28.0%、33.8%及び35.7%であった。

雄イヌに3mg/kg、5mg/kg及び10mg/kg経口投与したときの生物学的利用率は58.6%、73.6%及び61.9%であった。

(4) 消失速度定数

α相：0.230h⁻¹（健常成人に10mg食後反復経口投与）

β相：0.0064h⁻¹（健常成人に10mg食後反復経口投与）

(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

〈参考〉

*in vitro*における¹⁴C-塩酸ロメリジン（ロメリジン濃度として0.04、0.2、1μg/mL）の血漿蛋白結合率はラットでは約61%、イヌでは約73%、ヒトでは約78%であった。

3. 吸収¹⁵⁾

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ

雄ラットにおいて、経口投与された¹⁴C-塩酸ロメリジン¹⁴は主に小腸から速やかに吸収され、吸収率はラットにおける胆汁中排泄試験より約80%と推定された。

4. 分布^{2), 15), 16)}

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ

雄ラットに¹⁴C-塩酸ロメリジン¹⁴を2mg/kg単回経口投与したときの血漿、大脳及び小脳の放射能濃度は、投与後6時間ではそれぞれ59ng/mL、233ng/mL及び202ng/mLであり、脳中放射能は血漿中濃度より高かった（大脳/血漿中濃度比は3.9、小脳/血漿中濃度比は3.4）。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ

妊娠18日目の雄ラットに¹⁴C-塩酸ロメリジン¹⁴を2mg/kg単回経口投与したところ、胎児中の放射能濃度は、投与後1時間に最高値を示し、母体血漿中濃度の82%（199ng/mL）であった。

その消失は母体血漿中濃度よりも遅く、投与6時間後は母体血漿中濃度の約2倍（153ng/mL）、24時間後は約3.5倍（128ng/mL）、48時間後は約4倍（115ng/mL）と母体血漿中濃度に対する胎児濃度の比は経時的に上昇した。

胎児組織では、肝臓、肺に高く、特に肺の濃度は投与後96時間まで上昇した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ

授乳中ラットに¹⁴C-塩酸ロメリジン¹⁴を2mg/kg単回経口投与したところ、乳汁中の放射能濃度は、投与6時間後に最高濃度（3430ng/mL）を示したのち、48時間まで半減期12.3時間で消失した。乳汁からの消失は血漿のそれとほぼ同様であり、残留する傾向は認められなかった。

(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〉ラットにおけるデータ

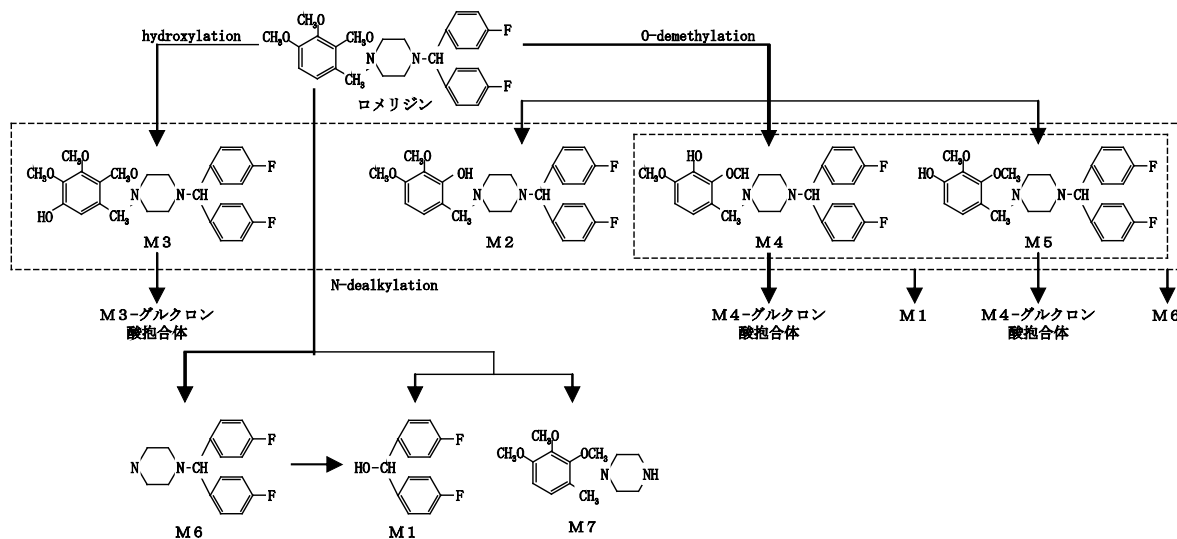
雄及び雌のラットに¹⁴C-塩酸ロメリジン¹⁴を2mg/kg単回経口投与したところ、投与後6時間で最も高い放射能濃度が認められたのは、いずれも肺であり、次いで肝臓、白色脂肪等において高い濃度が認められた。組織中放射能の消失は、消失が緩徐な白色脂肪を除いて血漿とほぼ同様に推移した。

5. 代謝¹⁷⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

健常成人に塩酸ロメリジンを経口投与した後の血漿を用いた検討から、ヒトでは主に 3 位又は 4 位のメトキシ基の O-脱メチル化及びピペラジン環の 4 位での N-脱アルキル化が起こり、さらに生成するフェノール性水酸基は速やかにグルクロン酸抱合化されると考えられた。推定される代謝経路を以下に示す。

ヒトにおけるロメリジンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

リンパ芽球細胞由来ヒト P-450 発現系ミクロゾームを用いて、*in vitro* 代謝実験を行った。ロメリジンの主要代謝物である M4 (3 位のメトキシ基の O-脱メチル体) の生成には CYP2C8、2C9 及び 3A4 が関与しており、P-450 pmol 当たりの M4 の生成量は CYP2C9 で最も多かった。また、M6 (ピペラジン環の 4 位 N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体) の生成には CYP2D6 及び 3A4 が関与しており、P-450 pmol 当たりの M6 の生成量は CYP3A4 で最も多かった。以上より、複数の分子種がロメリジンの代謝に関与することが示唆された。

(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

〈参考〉イヌ及びモルモットにおけるデータ

ロメリジンの主要代謝物である M4 (3 位のメトキシ基の O-脱メチル体) 及び M6 (ピペラジン環の 4 位 N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体) は、いずれも麻酔イヌにおいて椎骨及び大腿動脈血流量増加作用を示したが、その作用の強さはそれぞれ塩酸ロメリジンの約 1/2 及び 1/7 であった (*in vivo*)。また、モルモット大脳皮質膜標品での [³H]-ニトレンジピンの特異的結合に対する阻害作用についても、その作用は塩酸ロメリジンより弱かった (*in vitro*)。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健常成人に塩酸ロメリジン 20mg 単回経口投与し、血漿中の代謝物 M6 (ピペラジン環の 4 位 N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体) の濃度を測定したところ、 C_{max} はロメリジンよりも遅れて縮減し、投与後 6 時間に 7.5ng/mL を示した。また、M6 の C_{max} をモル換算すると、ロメリジンの約 3/4 であった。なお、M4 (3 位のメトキシ基の O-脱メチル体) は血漿中では殆ど抱合化しており、M4 の濃度は定量限界 (2ng/mL) 未満と推測されるため、表に M4 のデータは記載しなかった。健常成人に塩酸ロメリジン 40mg (注) 単回経口投与後の血漿中の M4 の濃度は、ロメリジンより低く推移し、 C_{max} 付近と思われる投与後 2 時間ではロメリジンの 1/15 程度であった。

注) : 40mg 単回経口投与は承認外の用量である。

健常成人に塩酸ロメリジン 20mg 単回経口投与したときの血漿中ロメリジン及び代謝物 M6 の薬物速度論的パラメータ

	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2\alpha}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng · h/mL)
ロメリジン ^{a)}	2.5 ± 0.5	15.7 ± 6.4 (33.5 ± 13.7) ^{c)}	4.0 ± 1.1	83.9 ± 30.5
M6 ^{b)}	6	7.5 ± 1.6 (26 ± 6) ^{c)}	4.6	51.5

n=6、平均±S. D.

a) : 個々の血漿中濃度よりパラメータを算出

b) : 平均血漿中濃度よりパラメータを算出

c) : 括弧内の数値はモル換算したもの

(単位: pmol/mL)

〈注意〉本剤の片頭痛に対する国内の承認用法用量:

通常、成人には塩酸ロメリジンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日投与量として 20 mg を超えないこと。

6. 排泄^{10), 15)}

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ

雄ラットに ¹⁴C-塩酸ロメリジン 2mg/kg 単回経口投与したところ、投与後 24 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、それぞれ 5.3 及び 65.6% であり、主に糞中に排泄された。

(2) 排泄率

健常成人に塩酸ロメリジン 20mg 単回経口投与したところ、投与後 24 時間までに尿中へ排泄されたロメリジンは投与量の 0.005% 以下であった。

(3) 排泄速度

「VII-6. 排泄 (2)」の項に記載

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 頭蓋内出血又はその疑いのある患者 [脳血流増加作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
3. 脳梗塞急性期の患者 [急性期には、病巣部は代謝障害状態にあり、非病巣部の血流増加作用に伴い病巣部の血流低下を起こすおそれがある。]
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

〔解説〕

2. 本剤には Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく脳血流増加作用があるため、出血を助長するおそれがある¹⁸⁾。
3. 本剤には Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく脳血流増加作用がある。一般的に、急性期の病巣部の血管は組織の代謝性アシドーシスのため最大限に拡張して充血状態となっている。このような場合に「脳血流増加作用」をもつ薬剤を用いると、健常部の血管のみを拡張して、病巣部の血管は拡張しないため、かえって病巣部の血流は低下するといわれている^{19), 20)}。
4. 「VIII-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) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝され、また、胆汁へ排泄されるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (2) QT 延長の疑われる患者（心室性不整脈（torsades de pointes）、QT 延長症候群、低カリウム血症、低カルシウム血症等）〔「その他の注意」の項参照〕
- (3) パーキンソニズムの患者〔類似化合物（塩酸フルナリジン等）で錐体外路症状の発現が報告されており、本剤においても症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) うつ状態又はその既往のある患者〔症状が悪化又は再発することがある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

〔解説〕

- (1) ラットなどの動物における試験結果^{15), 21)}により、塩酸ロメリジンは主に肝臓において代謝され、胆汁を介して体外へ排出されると考えられるため、特に重篤な肝機能障害のある患者の場合、高い血中濃度が持続するおそれがあると考えられる。承認時までの臨床試験でこのような患者に投与した経験がなく、安全性が確認されていない。
- (2) 「VIII-15. その他の注意」の項参照。
- (3)、(4)
類似化合物である塩酸フルナリジンを投与中に錐体外路症状又は抑うつが発現することがあること、また、年齢別では高齢者に多い傾向があることが報告されている^{22), 23)}。
上記の症状は、ドパミン D₂ 受容体遮断作用に基づいて発現することが示唆されている²⁴⁾。そこで、マウスを用いて本剤のドパミン神経系に対する作用について検討したところ、ドパミン D₂ 受容体遮断作用は塩酸フルナリジンよりも弱かった²⁵⁾。
また、承認時までの臨床試験では、このような副作用症状が発現した症例はなかった。しかし、本剤の化学構造が塩酸フルナリジンに類似することから、同じ症状が発現する可能性があると考えられる。
- (5) 「VIII-9. 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

- (1) 本剤は片頭痛発作（月に2回以上）により日常生活に支障をきたしている患者に投与すること。
- (2) 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬（酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン等）を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- (3) 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- (4) 眠気等を催すことがあるので、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注意すること。

〔解説〕

(1) ～ (3)

片頭痛の作用機序はまだ明確にはなっていないが、まず頭蓋内外の血管の収縮が起こり、その程度によっては「眼前にキラキラする光が見える」といった前兆が現れることがあり、その後に血管が拡張して拍動痛が起こると考えられている²⁶⁾。

本剤は発現した頭痛発作（拍動痛）を緩解する薬剤ではなく、頭痛発作が起こる前に生じる脳血管の収縮を抑制することによって、片頭痛発作の頻度あるいは程度を軽減する薬剤である。このような薬剤治療は、通常、発作が頻繁に起こるような場合（2～3回/月）あるいは頻度は少なくとも日常生活に支障をきたす場合に行われ、頭痛発作が1～2回/月未満あるいは日常生活に支障をきたさない程度であれば、鎮痛薬等による発作急性期治療のみで十分とされている^{27), 28)}。

- (4) 承認時までの臨床試験成績において、眠気、めまい、ふらつき等の副作用が報告されている（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）。

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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	併用により相互の作用を増強するおそれがある。	本剤によってもまた、血圧低下があらわれることがある。

〔解説〕

本剤は Ca^{2+} チャネル遮断作用を有しているため、降圧剤との併用により降圧作用が増強するおそれがある。なお、承認時までのデータでは「血圧低下」が1例みられた。（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例数 3,769 例中、副作用発現症例は 149 例 (3.95%) であり、副作用発現件数は延べ 230 件であった。その主なものは、ALT (GPT) 上昇 17 件 (0.45%)、眠気 14 件 (0.37%)、めまい 14 件 (0.37%)、AST (GOT) 上昇 13 件 (0.34%)、悪心 12 件 (0.32%) であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

抑うつ (0.1~1%未満) : 抑うつ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) 重大な副作用 (類薬)

錐体外路症状 : 類似化合物 (塩酸フルナリジン等) の投与により錐体外路症状があらわれたとの報告があるので、本剤においても観察を十分に行い、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。

〔解説〕

「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照。

(3) その他の副作用

	0.1~1%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気、めまい、ふらつき、頭痛	頭がボーッとする、頭重
消化器	悪心、下痢、食欲不振	心窩部痛、軟便、腹痛、腹部不快感、便秘、嘔吐、口腔粘膜浮腫、胃腸障害、口唇粘膜浮腫、口内炎
肝臓 ^{注1)}	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	
過敏症 ^{注2)}	発疹	
循環器	動悸	血圧低下
泌尿器		排尿障害、頻尿
その他	倦怠感	気分不良、ほてり感、悪寒、浮腫、胸痛、乳頭腫大、背部つっぱり感、発汗、発熱

注1：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。

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

〔解説〕

精神神経系

○眠気

発現機序は不明。

○めまい、ふらつき

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく降圧作用により発現することが考えられる。

○頭痛、頭重、頭がボーッとする

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく血管拡張により発現することが考えられる。

消化器

○悪心、腹痛下痢、軟便、便秘、食欲不振、心窩部痛、腹部不快感、胃腸障害、口内炎

発現機序は不明。

○口唇粘膜浮腫、口腔粘膜浮腫

上記症状が1例にみられ、投与中止後に回復した。なお、その後市販の鎮痛薬を服用したところ同様の症状がみられており、薬物アレルギーと思われる。

肝臓

○AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇

薬物との因果関係はいずれも否定できないが、発現機序については不明である。

上記の例はいずれも重篤な異常値ではなく、追跡検査を行った例においては正常値に回復あるいは軽快した。

過敏症

○発疹

発現機序は不明。

循環器

○血圧低下

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく降圧作用により発現することが考えられる。

泌尿器

○排尿障害、頻尿

発現機序は不明。

その他

○ほてり感

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく血管拡張により発現することが考えられる。

○浮腫

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく血管拡張により発現することが考えられる。

○胸痛、倦怠感、気分不良、背部つっぱり感、発汗、悪寒、発熱、乳頭腫大

発現機序は不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数 3,769 例中、副作用発現症例は 149 例 (3.95%) であり、副作用発現件数は延べ 230 件であった。その主なものは、ALT (GPT) 上昇 17 件 (0.45%)、眠気 14 件 (0.37%)、めまい 14 件 (0.37%)、AST (GOT) 上昇 13 件 (0.34%)、悪心 12 件 (0.32%) であった。(再審査終了時)

承認時、使用成績調査、特別調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計
調査症例数	972	2460	337	3769
副作用等の発現症例数	58	82	9	149
副作用等の発現件数	102	119	9	230
副作用等の発現症例率	5.97%	3.33%	2.67%	3.95%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数率 (%)			
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*貧血	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
代謝および栄養障害	2 (0.21)	5 (0.20)	-	7 (0.19)
食欲不振	2 (0.21)	2 (0.08)	-	4 (0.11)
*高コレステロール血症	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*高血糖	-	2 (0.08)	-	2 (0.05)
精神障害	-	9 (0.37)	-	9 (0.24)
*無感情	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
うつ病	-	7 (0.28)	-	7 (0.19)
*不眠症	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
気力低下	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
神経系障害	12 (1.23)	27 (1.10)	1 (0.30)	40 (1.06)
浮動性めまい	4 (0.41)	10 (0.41)	1 (0.30)	15 (0.40)
体位性めまい	2 (0.21)	1 (0.04)	-	3 (0.08)
*構音障害	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
頭部不快感	2 (0.21)	-	-	2 (0.05)
頭痛	2 (0.21)	2 (0.08)	-	4 (0.11)
*記憶障害	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*片頭痛	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
傾眠	3 (0.31)	11 (0.45)	-	14 (0.37)
*振戦	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
耳および迷路障害	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
回転性眩暈	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
心臓障害	-	3 (0.12)	1 (0.30)	4 (0.11)
動悸	-	3 (0.12)	1 (0.30)	4 (0.11)
血管障害	2 (0.21)	1 (0.04)	1 (0.30)	4 (0.11)
潮紅	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
*起立性低血圧	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*低血圧	-	-	1 (0.30)	1 (0.03)
ほてり	2 (0.21)	-	-	2 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	3 (0.12)	-	3 (0.08)
*呼吸困難	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*咽頭不快感	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*鼻漏	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計
胃腸障害	16 (1.65)	16 (0.65)	2 (0.59)	34 (0.90)
腹部不快感	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
腹痛	2 (0.21)	1 (0.04)	-	3 (0.08)
上腹部痛	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
便秘	2 (0.21)	1 (0.04)	-	3 (0.08)
下痢	2 (0.21)	2 (0.08)	-	4 (0.11)
*胃炎	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
軟便	1 (0.10)	2 (0.08)	-	3 (0.08)
悪心	3 (0.31)	7 (0.28)	2 (0.59)	12 (0.32)
口腔浮腫	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
胃不快感	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
口内炎	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
嘔吐	-	2 (0.08)	-	2 (0.05)
心窩部不快感	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
肝胆道系障害	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
肝機能異常	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.31)	7 (0.28)	2 (0.59)	12 (0.32)
薬疹	-	2 (0.08)	-	2 (0.05)
湿疹	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*湿疹	-	-	1 (0.30)	1 (0.03)
発疹	1 (0.10)	2 (0.08)	1 (0.30)	4 (0.11)
顔面浮腫	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
*顔面浮腫	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
多汗症	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
*そう痒症	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*顔面腫脹	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.10)	3 (0.12)	-	4 (0.11)
*関節痛	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*背部痛	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*筋障害	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
*頸部痛	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
腎および尿路障害	2 (0.21)	1 (0.04)	-	3 (0.08)
排尿困難	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
*夜間頻尿	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
頻尿	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
乳頭腫脹	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	9 (0.93)	9 (0.37)	1 (0.30)	19 (0.50)
*胸部不快感	-	1 (0.04)	1 (0.30)	2 (0.05)
胸痛	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
悪寒	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
異常感	3 (0.31)	2 (0.08)	-	5 (0.13)
*歩行障害	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
倦怠感	2 (0.21)	3 (0.12)	-	5 (0.13)
浮腫	2 (0.21)	-	-	2 (0.05)
発熱	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
*口渇	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計
臨床検査	21 (2.16)	15 (0.61)	1 (0.30)	37 (0.98)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.34)	3 (0.12)	-	16 (0.42)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.13)	1 (0.04)	-	12 (0.32)
* 血中ビリルビン増加	1 (0.10)	-	-	1 (0.03)
* 血中コレステロール増加	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
* 血中ブドウ糖増加	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (0.51)	-	-	5 (0.13)
* 血中カリウム増加	-	1 (0.04)	-	1 (0.03)
血圧低下	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
* 血圧上昇	-	2 (0.08)	-	2 (0.05)
* 血中トリグリセリド増加	1 (0.10)	2 (0.08)	-	3 (0.08)
* 血中尿素増加	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
* 血中尿酸増加	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.62)	1 (0.04)	1 (0.30)	8 (0.21)
* 血小板数減少	-	2 (0.08)	-	2 (0.05)
* 白血球数減少	1 (0.10)	3 (0.12)	-	4 (0.11)
* 白血球数増加	1 (0.10)	1 (0.04)	-	2 (0.05)
* 尿中蛋白陽性	2 (0.21)	-	-	2 (0.05)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (0.62)	2 (0.08)	-	8 (0.21)

* : 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（平成15年1月改訂の添付文書に基づく）
MedDRA/J 7.1 の PT で集計した

(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
該当資料なし

9. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では用量に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤の臨床試験成績において、高齢者（65歳以上）と非高齢者の副作用発現率はそれぞれ5.6%（21例/372例）、6.8%（41例/600例）であり、差は認められていない。しかし、本剤は主として肝臓で代謝されること及び高齢者では肝臓の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- (2) 類似化合物（塩酸フルナリジン等）では、高齢者で錐体外路症状や抑うつが発現しやすいとの報告があるので、本剤においても観察を十分に行い、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。

〔解説〕

- (1) 承認時までの臨床試験においては高齢者（65歳以上）と非高齢者の副作用発現率はそれぞれ5.6%（21例/372例）、6.8%（41例/600例）であり、有意差は認められなかった。しかし、承認時までの症例は限られており、また、本剤を主に代謝する臓器である肝臓の生理機能が低下していることが多い高齢者では、高い血中濃度が持続するおそれがある。
- (2) 「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」の項に記載。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット）で催奇形作用（骨格・外形異常）が報告されている。]
- (2) 授乳婦
授乳中の婦人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には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]

〔解説〕

- (1) ラットを用いた胎児の器官形成期投与試験において、30mg/kg/日投与群で、胎児死亡率の増加、胎児体重の低下及び既存のカルシウム拮抗剤でも認められている欠指を主とした外形異常児の増加がみられた。
- (2) 授乳中のラットに¹⁴C-塩酸ロメリジンを経口投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後6時間に最高濃度を示した後、48時間まで半減期12.3時間で血漿中濃度とほぼ平行に消失した¹⁶⁾。また、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の10mg/kg/日以上投与群でみられた出生児の低体重傾向及び耳介展開の完了率の低下等は乳汁移行した塩酸ロメリジンの影響の可能性が考えられる。

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（使用経験がない）。

〔解説〕

承認時まで実施された国内の臨床試験では、小児を対象とした試験は実施しておらず、小児に対する使用経験はない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

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、更には穿孔をお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〕

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている²⁹⁾。

また、PTPシートの誤飲により非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている³⁰⁾。

15. その他の注意

- (1) イヌで3ヵ月間経口投与試験を行った結果、15mg/kg/日以上投与で心電図上QT及びQTc間隔の延長が報告されている。
- (2) イヌで3ヵ月間、12ヵ月間経口投与試験を行った結果、それぞれ15mg/kg/日以上、30mg/kg/日投与で歯肉腫脹、乳腺腫大が、また45mg/kg/日以上、7mg/kg/日以上投与で歯肉上皮の増殖が報告されている。

〔解説〕

- (1) イヌを用いた3ヵ月間反復経口投与試験において、15mg/kg/日以上の投与群の雌で、心電図上QT及びQTc間隔が対照群に比し有意に延長した。

このようなQT及びQTc間隔の延長は、既存のカルシウム拮抗剤並びに類薬でも観察されており、本剤のCa²⁺チャネル遮断作用に基づくものと推察される。しかし、一般薬理試験においてイヌへの1及び3mg/kgの静脈内投与で、心拍数や心電図には影響がみられなかった³¹⁾。また、承認時までの臨床試験において収集された心電図記録の解析結果では、QT及びQTc間隔に対する影響は認められなかった。

- (2) 歯肉腫脹、歯肉上皮の増殖について

イヌを用いた3ヵ月間反復経口投与試験において、15mg/kg/日以上の投与群で歯肉腫脹が、45mg/kg/日以上の投与群で歯肉上皮の増殖が認められた。また、イヌの12ヵ月間反復経口投与試験では、30mg/kg/日投与群で歯肉腫脹が、7mg/kg/日以上の投与群で歯肉上皮の増殖が認められた。このような歯肉の変化は、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗剤でも観察されており、塩酸ロメリジンのCa²⁺チャネル遮断作用に基づくものと推察される。なお、既存のカルシウム拮抗剤ではヒトにおいても副作用として報告があるが、本剤承認時までの臨床試験において、そのような症状がみられた症例はなかった。

乳腺腫大について

イヌを用いた3ヵ月間反復経口投与試験の15mg/kg/日以上の投与群及び12ヵ月間反復経口投与試験の30mg/kg/日投与群において、発情後の一時的な乳腺の腫大が認められた。このような乳腺の腫大については、塩酸ロメリジンが弱いながらもドパミン受容体遮断作用を有することから、本剤のCa²⁺チャネル遮断作用に加え、ドパミン受容体遮断作用が関与した変化と推察される。しかし、本剤承認時までの臨床試験において、そのような症状がみられた症例はなかった。

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 (25), (31) ~ (35)

(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

一般薬理作用として中枢神経系、ドパミン神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、血液凝固系、脳虚血・低酸素等に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。

一般薬理試験成績一覧表

試験項目 (投与経路)	動物 (n)	投与量 (mg/kg)	試験方法	試験成績
一般症状に対する作用 (p. o.)	マウス (3)	3、10、30、 100、300	投与24時間後までの一般行動をIrwin (1968) の方法に準じた行動観察表に従い観察	100mg/kg以上で自発運動及び呼吸数の軽度減少、300mg/kgで筋弛緩、体温低下、瞳孔の軽度散大
自発運動量に対する作用 －アニメックス法－ (p. o.)	マウス (5、6)	3、10、30、 100、300	Animex Activity Meterにて自発運動量を投与1、3、5時間後に測定	3~30mg/kgで作用なし、100mg/kgで増加、300mg/kgで抑制
筋弛緩作用 (p. o.)	マウス (10)	10、30、100、 300	回転棒法、懸垂法	回転棒ED ₅₀ : 213mg/kg 懸垂 300mg/kgで軽度抑制
ヘキソバルビタール睡眠 増強作用 (p. o.)	マウス (10, 20)	3、10、30、 100、300	ヘキソバルビタールを腹腔内投与	100mg/kg以上で増強
抗最大電撃痙攣作用 (p. o.)	マウス (10)	3、10、30、 100、300	投与1時間後に両眼角膜間に交流通電	作用なし
抗ペンテトラゾールけい れん作用 (p. o.)	マウス (10)	30、100、300	ペンテトラゾールを皮下投与	作用なし
鎮痛作用 －酢酸ライジング法－ (p. o.)	マウス (15)	30、100、300	0.6%酢酸－生理食塩水を腹腔内投与	ED ₅₀ : 87mg/kg
鎮痛作用－圧刺激法－ (p. o.)	マウス (5)	10、30、100、 300	圧力500gの動脈クレンメを用いて尾根部をはさむ	作用なし
正常体温に対する作用 (p. o.)	ラット (5)	10、30、100、 300	サーミスター温度計にて直腸温を測定	作用なし
脳波に対する作用 (p. o.)	ウサギ (3、4)	0.3、1、3	脳波の測定	自発脳波 : 1mg/kgで1/3例、 3mg/kgで1/4例傾眠傾向脳波覚醒反応に対する作用なし
脊髄前根反射電位に対する作用 (i. v.)	ラット (3)	1、3	脊髄を露出したL ₄ -L ₆ 分節由来の後根を電気刺激	作用なし
6-OHDAによる一側線条体破壊マウスにおけるアポモルヒネ誘発回転運動に対する作用 (p. o.)	マウス (10)	10、30、100	アポモルヒネを皮下投与し、20及び30分後の2回観察	作用なし
ドパミン受容体に対する18日間連続投与によるKd及びB max値の変化 (p. o.)	ラット (4)	30、100	5%アラビアゴムで懸濁した塩酸ロメリジンを1日1回18日間経口投与した後、線条体組織及び膜を分画	最終投与36時間後 : 作用なし 最終投与7日後 : 作用なし
脳値ドパミン代謝回転に対する作用 (p. o.)	マウス (6)	30、100	摘出脳より前脳を分離し、液体窒素中で凍結後、測定	作用なし
線条体ドパミン含量に対する作用 (p. o.)	ラット (5)	50、100	5%アラビアゴムで懸濁した塩酸ロメリジンを経口投与した後、摘出脳から水中で線条体を分散	30、100mg/kgでドパミン、DPPAC、HVA及び3-MT含量に対して作用なし

試験項目 (投与経路)	動物 (n)	投与量 (mg/kg)	試験方法	試験成績		
自律神経系及び平滑筋に対する作用	摘出回腸における作動薬による収縮に対する拮抗作用 (槽内)	モルモット (5)	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL	摘出回腸をTyrode液を満たしたマグヌスを管中に懸垂	IC ₅₀ (μg/mL) 抗アセチルコリン作用 : 1.1 抗ヒスタミン作用 : 0.22 抗セロトニン作用 : 0.52 抗ブラジキニン作用 : 0.36 抗体BaCl ₂ 作用 : 0.84	
	摘出回腸自動運動に対する作用 (槽内)	ウサギ (3, 4)	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL	摘出回腸をTyrode液を満たしたマグヌス管に懸垂	10^{-6} g/mLで軽度抑制 10^{-5} g/mLで自動運動停止	
	摘出子宮の自動運動に対する作用—非妊娠、妊娠前期及び妊娠後期—	ラット (2~7)	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL	摘出子宮をTyrode液を満たしたマグヌス管中に懸垂	10^{-6} g/mLで軽度抑制 10^{-5} g/mLで自動運動停止	
	摘出輸精管アドレナリン収縮に対する作用 (槽内)	モルモット (7, 8)	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL	摘出輸精管をTyrode液を満たしたマグヌス管中に懸垂	阻害率 (%) 3×10^{-7} g/mL : 7.2 10^{-6} g/mL : 21.2 3×10^{-6} g/mL : 35.5 10^{-5} g/mL : 65.7	
	交感神経節に対する作用 (瞬膜収縮) (i. v.)	ネコ (3)	0.3, 1, 3	上頸交感神経節前線維を露出し、その末梢端に電気刺激	作用なし	
	神経節伝達に対する作用 (腓腹筋収縮) (i. v.)	ラット (1)	0.3, 1, 3	坐骨神経を露出し、その末梢端に電気刺激	作用なし	
呼吸・循環器系	麻酔イヌの呼吸数、血圧、心拍数及び心電図に対する作用 (i. v.)	イヌ (3, 4)	0.1, 0.3, 1.3	ペントバルビタールで麻酔後、測定	呼吸数 : 3mg/kgで増加 血圧 : 1, 3mg/kgで降圧 心拍数 : 作用なし 心電図 : 作用なし	
	消化器系に対する作用	胃液分泌に対する作用 (i. d.)	ラット (4~8)	30, 100, 300	エーテル麻酔後、胃液を採取し測定	胃液量 : 100, 300mg/kgで抑制 遊離酸度 : 100, 300mg/kgで抑制 総酸度 : 300mg/kgで抑制
		胆汁分泌に対する作用 (i. d.)	ラット (6)	30, 100, 300	ペントバルビタールで麻酔後、ポリエチレンチューブを挿入し、測定	作用なし
小腸輸送能に対する作用 (p. o.)		マウス (10)	10, 30, 100, 300	10%炭末懸濁液を経口投与し、30分後に小腸を摘出	300mg/kgで抑制	
血液凝固系に対する作用	血液凝固に対する作用 プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、Ca ²⁺ 再加凝固時間 (p. o.)	ラット (5)	30, 100, 300	エーテル麻酔後、腹部大動脈より採血	作用なし	
	脳虚血・低酸素に対する作用	虚血後海馬CA1野垂体細胞致死抑制作用—前脳虚血モデル— (i. p.)	砂ネズミ (8~28)	3, 10	再灌流後、直ちに塩酸ロメリジンを経口投与し、摘出脳の海馬CA1野の神経細胞密度を計測	10mg/kgで致死抑制
虚血後脳エネルギー代謝障害に対する作用—前脳30分虚血モデル— (p. o.)		ラット (7~9)	3, 10, 30	4-血管閉塞虚血前に塩酸ロメリジンを経口投与し、虚血後に脳を液体窒素で凍結し、脳内エネルギー基質量(グルコース等)を測定	30mg/kgでピルビン酸の減少、10mg/kg以上で乳酸/ピルビン酸比の増加を抑制	
虚血後大脳皮質グルコース利用率低下に対する作用—全脳虚血モデル— (i. v.)		ラット (4)	1	2%ハロタンで麻酔し、2-[¹⁴ C]デオキシグルコース法にて脳局所グルコース利用率を測定	1mg/kgで大脳皮質、内側及び外側膝状小体。視床でグルコース利用率低下を改善	
海馬切片における低酸素負荷による誘発電位の変化に対する作用 (in vitro)		モルモット (7~20)	10^{-6} , 10^{-5} M	摘出脳を人工脳脊髄液に浸漬し、海馬を摘出後、薄切した誘発電位を測定	10^{-6} Mで誘発電位低下抑制	

	試験項目 (投与経路)	動物 (n)	投与量 (mg/kg)	試験方法	試験成績
その他	局所麻酔作用 (点眼)	モルモット (5)	0.001～ 1%	角膜をウサギのヒゲで作った 刺激毛で刺激	0.01～1%で作用なし
	尿量及び尿中電解質に対 する作用 (i. p.)	ラット (5)	3、10、30、 100	絶食絶水後、生理食塩液を経 口投与し、測定	30、100mg/kgで尿量を減少、 100mg/kgでNa ⁺ を減少、尿pH、 K ⁺ 及びCl ⁻ に対して作用なし
	血糖値に対する作用 (p. o.)	マウス (6、7)	10、30、100	エーテル麻酔後、腹部大動脈 より採血	作用なし

〈参考〉

本剤の主要代謝物である M4 (3 位メトキシ基の O-脱メチル体) 及び M6 (ピペラジン環の 4 位 N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体) については、主にロメリジンで作用が認められた試験項目に対して検討した。その結果、中枢神経系に対する作用はロメリジンと異なった作用プロファイルを有し、その作用はロメリジンよりも弱かった。

また、それ以外の作用については、ロメリジンと質的に類似した薬理作用を示しており、その作用はロメリジンとほぼ同程度あるいはより弱かった。

(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

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種	性別	経口	皮下	静脈内
マウス	雄	401	>1200	44
	雌	714	>1200	46
ラット	雄	506	約 1200	28
	雌	307	882	27
イヌ	雄、雌	706	—	—

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 1 日 10、30、100 及び 300mg/kg を 3 ヶ月間経口投与したところ、300mg/kg/日投与群の雌雄で自発運動の低下、立毛、呼吸音及び体重増加抑制がみられた。また、同群の雌ではさらに失調性歩行、チアノーゼ、間代性痙攣、挙尾などの症状変化が観察され、100mg/kg/日投与群で 1 例、300mg/kg/日投与群では半数以上の動物が死亡した。その他、100mg/kg/日以上以上の投与群で立毛、肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞腫大、Al-P 活性値の上昇、総コレステロール値、中性脂肪値、グルコース値、ChE 活性値の低下がみられた。また、これらの変化は 1 ヶ月間の休薬によりほぼ回復した。

イヌに 1 日 5、15、45 及び 135mg/kg を 3 ヶ月間経口投与したところ、135mg/kg/日投与群で体重増加抑制及び自発運動の低下が観察され、起立困難及び心拍数の低下を示した雄 4/6 例、雌 2/6 例が死亡又は瀕死となった。また、45mg/kg/日以上以上の投与群で Al-P 活性値の上昇、心臓重量の増加が、15mg/kg/日以上以上の投与群で心電図における QT 及び QTc の延長、発情後の一時的な乳腺腫大、歯肉腫脹がみられた。病理組織学的には 45mg/kg/日以上以上の投与群で歯肉上皮の増殖などが、135mg/kg/日投与群で肝細胞の硝子滴変性及び滑面小胞体の増生が観察された。また、これらの変化は 1 ヶ月間の休薬によりほぼ回復した。(無毒性量：ラット 30mg/kg/日、イヌ 5mg/kg/日)

ラットに 1 日 1、3、10 及び 30mg/kg を 12 ヶ月間経口投与したところ、30mg/kg/日の雌雄で総コレステロール値及び中性脂肪値の低下並びに心臓、肝臓、腎臓、脳及び副腎重量の増加がみられ、雌ではさらに体重増加抑制及び Al-P 活性値の上昇がみられた。

イヌに1日0.3、1.5、7及び30mg/kgを12ヵ月間経口投与したところ、7mg/kg/日以上投与群で歯肉上皮の増殖、Al-P 活性値の上昇が、30mg/kg/日投与群で歯肉腫脹、発情後の一時的な乳腺腫大、心臓、副腎重量の増加がみられた。

(無毒性量：ラット10mg/kg/日、イヌ1.5mg/kg/日)

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットを用いて、雄には3、10、30及び100mg/kgを交配前60日より雌動物の帝王切開終了までに、雌には3、10及び30mg/kgを交配前14日より妊娠7日まで強制経口投与したところ、親動物では雄の30mg/kg以上の投与群で体重増加抑制がみられ、雌の30mg/kg投与群においても体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられた。しかし、交尾率、妊娠率などの生殖機能への影響はみられず、胎児に対する影響もみられなかった。

(親動物の生殖機能に対する無毒性量：雄100mg/kg/日、雌：30mg/kg/日、胎児に対する無毒性量：30mg/kg/日)

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラットに3、10及び30mg/kgを妊娠7日から17日まで強制経口投与したところ、母動物では10mg/kg以上の投与群で分娩異常がみられ、30mg/kg投与群ではさらに臍出血、体重増加の抑制及び摂餌量の低下が観察された。

胎児では30mg/kg投与群で器官形成期の早期に発現したと考えられる胎児死亡数の増加、胎児体重の低下及び欠指を主とした外形異常児の増加がみられた。

出生児では10mg/kg以上の投与群で出生率の低下が、30mg/kg投与群で外形異常児の増加がみられたが、体重、形態、分化、行動・機能(発達)及び生殖機能並びにF₂世代の発生への影響はみられなかった。

(母動物及び胎児あるいは出生児に対する無毒性量：3mg/kg/日)

ウサギに5、15及び45mg/kgを妊娠6日から妊娠18日まで強制経口投与したところ、母動物に対する影響はみられなかった。

胎児では45mg/kg投与群で器官形成期の早期に発現したと考えられる胎児死亡数の増加、着床後死亡率の上昇及び生存胎児数の減少がみられたが、外形異常、内臓異常及び骨格異常の増加はなく、催奇形作用はみられなかった。

(母動物に対する無毒性量：45mg/kg/日、胎児に対する無毒性量：15mg/kg/日)

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに3、10及び30mg/kgを妊娠17日から分娩後20日まで強制経口投与したところ、母動物では30mg/kg投与群で体重増加抑制、分娩障害がみられた。また、同群では分娩障害に伴う一般状態悪化に起因すると考えられる哺育不良動物がみられ、生後4日までの生存率が低下した。

出生児では30mg/kg投与群で出生体重及び出生率の低下がみられ、哺育期間中、10mg/kg異常の投与群では低体重経口及び耳介展開の完了率の低下がみられた。

(母動物に対する無毒性量：10mg/kg/日、出生児に対する無毒性量：3mg/kg/日)

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内拡散反応(Ouchterlony法)と感作マウス血清を用いたラット受身皮膚アナフィラキシー反応において、抗原性はみられなかった。

2) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験において、変異原性はみられなかった。

3) がん原性

マウスでは18ヵ月間（50、150、500ppm）、ラットでは24ヵ月間（30、100、300ppm）の混餌投与により検討したところ、いずれの動物種においても癌原性を示唆する所見はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：塩酸ロメリジン

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

3. 貯法・保存条件

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）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：無し、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

ミグシス錠 5mg：140錠（PTP）

7. 容器の材質

グラシン紙ポリ塩化ビニル PTP 包装

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ジメトチアジンメシル酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩

9. 国際誕生年月日

1999年3月12日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1999年3月12日

承認番号：21100AMZ00239

11. 薬価基準収載年月日

1999年5月7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

再審査結果通知年月日：2009年9月29日

再審査結果：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

再審査期間6年（1999年3月12日～2005年3月11日）（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ミグシス錠 5mg	103606002	2190023F1037	610432015

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Iwamoto, T. et al. : Jpn J Pharmacol 48 (2) : 241, 1988 [L20030604127]
- 2) Iwamoto, T. et al. : J Pharm Pharmacol 43 (8) : 535, 1991 [L20030602021]
- 3) 後藤 文男ほか : 薬理と治療 23 (5) : 1445, 1995 [L20030602007]
- 4) 後藤 文男ほか : 薬理と治療 25 (1) : 317, 1997 [L20040414046]
- 5) 後藤 文男ほか : 臨床評価 23 (1) : 13, 1995
- 6) 原田 研吾ほか : 薬理と治療 25 (3) : 785, 1997 [L20030602009]
- 7) Shimazawa, M. et al. : Br J Pharmacol 115 : 1359, 1995 [L20030602013]
- 8) Hashimoto, M. et al. : Res Commun Mol Pathol Pharmacol 97 (1) : 79, 1997 [L20030602018]
- 9) 高木 啓ほか : 日本薬理学雑誌 11 : 309, 1998 [L20030602016]
- 10) 中島 光好ほか : 臨床医薬 5 (9 Suppl.) : 1791, 1989 [L20030530045]
- 11) 後藤 文男ほか : 薬理と治療 22 (12) : 5031, 1994 [L20030530056]
- 12) 後藤 文男ほか : 臨床評価 23 (2) : 183, 1995
- 13) 山田 親臣ほか : 薬理と治療 25 (3) : 797, 1997 [L20030602011]
- 14) 酒井 孝範ほか : 薬理と治療 22 (11) : 4657, 1994 [L20030530044]
- 15) 川島 恒男ほか : 薬物動態 5 (5) : 723, 1990 [L20030530050]
- 16) 栗田 則男ほか : 薬物動態 9 (4) : 536, 1994 [L20030603130]
- 17) 栗田 則男ほか : 薬理と治療 22 (11) : 4663, 1994 [L20030530047]
- 18) 中野 眞汎 監修ほか : 医薬品の使用禁忌とその理由 改訂 3 版 医薬ジャーナル社
: 128, 1993 [L20030604021]
- 19) 亀山 正邦 編集 : 脳卒中のすべて 第 2 版 南江堂 : 429, 1980 [L20030604015]
- 20) 中川 翼 編集ほか : 脳虚血基礎と臨床 にゅーろん社 : 143, 1986 [L20030604019]
- 21) 栗田 則男ほか : 薬物動態 9 (4) : 522, 1994 [L20030530052]
- 22) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用要覧 厚生省 (医薬品副作用情報) 全収録版
株式会社ミクス : 520, 1991 [L20030604024]
- 23) Leone, M. et al. : Headache 31 (6) : 388, 1991 [L20030603099]
- 24) 葛原 茂樹 : 医学のあゆみ 186 (1) : 74, 1998 [L20030603102]
- 25) Ozaki, A. et al. : Eur J Pharmacol 200 : 311, 1991 [L20030603106]
- 26) 下村 登規夫ほか : 治療 78 (3) : 1697, 1996 [L20030603109]
- 27) 坂井 文彦 : 今日の治療指針 医学書院 : 194, 1996 [L20030604010]
- 28) 齋藤 博 : 医薬ジャーナル 30 (12) : 3071, 1994 [L20030609177]
- 29) 黒山 政一ほか : 病院薬学 23 (5) : 424, 1997 [L20030307021]
- 30) 藤田 浩志ほか : 救急医学 16 (3) : 363, 1992 [L20030306017]
- 31) 森田 富範ほか : 応用薬理 46 (4) : 243, 1993 [L20030603145]
- 32) Ikegami, A. et al. : Jpn J Pharmacol 58 : 399, 1992 [L20030605051]
- 33) Yoshidomi, M. et al. : J Neurochem 53 (5) : 1589, 1989 [L20030605053]
- 34) Yamashita, A. et al. : Gen Pharmacol 24 (6) : 1473, 1993 [L20030605054]
- 35) Hara, H. et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther 304 : 206, 1990 [L20030605056]

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
該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

