#2010年 7 月(改訂第2版)
2008年11月

日本標準商品分類番号　87629

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（1998年9月）に準拠して作成

#処方せん医薬品

イソプリノシン®錠400mg

ISOPRINOSINE® Tab. 400mg

（イノシン　プラノベクス・素錠）

剤　　形	錠　剤（素錠）
規格・含量	1錠中、イノシン　プラノベクス 400mg
一般名	和　名：イノシン　プラノベクス（JAN） 洋　名：inosine pranobex（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：2008年 3 月14日 薬価基準収載年月日：2008年 6 月20日 発売年月日：1988年 9 月20日（旧販売名）
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社 提　　携：ニューポート ファーマシューティカルズ リミテッド
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL　—　— FAX　—　—

本IFは2010年5月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

― 目　次 ―

Ⅰ. 概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の特徴及び有用性 …… 1

Ⅱ. 名称に関する項目
1. 販売名 …… 2
⑴ 和　名 …… 2
⑵ 洋　名 …… 2
⑶ 名称の由来 …… 2
2. 一般名 …… 2
⑴ 和　名（命名法） …… 2
⑵ 洋　名（命名法） …… 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） …… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
7. CAS登録番号 …… 2

Ⅲ. 有効成分に関する項目
1. 有効成分の規制区分 …… 3
2. 物理化学的性質 …… 3
⑴ 外観・性状 …… 3
⑵ 溶解性 …… 3
⑶ 吸湿性 …… 3
⑷ 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 3
⑸ 酸塩基解離定数 …… 3
⑹ 分配係数 …… 3
⑺ その他の主な示性値 …… 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
4. 有効成分の確認試験法 …… 4
5. 有効成分の定量法 …… 4

Ⅳ. 製剤に関する項目
1. 剤　形 …… 5
⑴ 剤形の区別及び性状 …… 5
⑵ 製剤の物性 …… 5
⑶ 識別コード …… 5
⑷ pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 …… 5
⑸ 酸価、ヨウ素価等 …… 5
2. 製剤の組成 …… 5
⑴ 有効成分（活性成分）の含量 …… 5
⑵ 添加物 …… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 …… 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 6
7. 混入する可能性のある夾雑物 …… 6
8. 溶出試験 …… 6
9. 生物学的試験法 …… 6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
11. 製剤中の有効成分の定量法 …… 6
12. 力　価 …… 6
13. 容器の材質 …… 6
14. その他 …… 6

Ⅴ. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 7
2. 用法及び用量 …… 7
3. 臨床成績 …… 7
⑴ 臨床効果 …… 7
⑵ 臨床薬理試験：忍容性試験 …… 7
⑶ 探索的試験：用量反応探索試験 …… 7
⑷ 検証的試験 …… 7
1）無作為化並行用量反応試験 …… 7
2）比較試験 …… 7
3）安全性試験 …… 9
4）患者・病態別試験 …… 9
⑸ 治療的使用 …… 9
1）使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 …… 9
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 …… 10

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 …… 11
2. 薬理作用 …… 11
⑴ 作用部位・作用機序 …… 11
⑵ 薬効を裏付ける試験成績 …… 12

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移・測定法 …… 16
⑴ 治療上有効な血中濃度 …… 16
⑵ 最高血中濃度到達時間 …… 16
⑶ 通常用量での血中濃度 …… 16
⑷ 中毒症状を発現する血中濃度 …… 16
2. 薬物速度論的パラメータ …… 17
⑴ 吸収速度定数 …… 17
⑵ バイオアベイラビリティ …… 17

⑶ 消失速度定数 …… 17
⑷ クリアランス …… 17
⑸ 分布容積 …… 17
⑹ 血漿蛋白結合率 …… 17
3. 吸　収 …… 17
4. 分　布 …… 18
⑴ 血液－脳関門通過性 …… 18
⑵ 胎児への移行性 …… 18
⑶ 乳汁中への移行性 …… 18
⑷ 髄液への移行性 …… 18
⑸ その他の組織への移行性 …… 18
5. 代　謝 …… 19
⑴ 代謝部位及び代謝経路 …… 19
⑵ 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 …… 20
⑶ 初回通過効果の有無及びその割合 …… 20
⑷ 代謝物の活性の有無及び比率 …… 20
⑸ 活性代謝物の速度論的パラメータ …… 20
6. 排　泄 …… 20
⑴ 排泄部位 …… 20
⑵ 排泄率 …… 20
⑶ 排泄速度 …… 20
7. 透析等による除去率 …… 20
⑴ 腹膜透析 …… 20
⑵ 血液透析 …… 20
⑶ 直接血液灌流 …… 20

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 …… 21
2. 禁忌内容とその理由 …… 21
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 21
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 21
5. 慎重投与内容とその理由 …… 21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 21
7. 相互作用 …… 21
⑴ 併用禁忌とその理由 …… 21
⑵ 併用注意とその理由 …… 21
8. 副作用 …… 22
⑴ 副作用の概要 …… 22
⑵ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 …… 22
⑶ 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 …… 24
⑷ 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 …… 24
9. 高齢者への投与 …… 24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 24
11. 小児等への投与 …… 24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 24
13. 過量投与 …… 24
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） …… 24
15. その他の注意 …… 24
16. その他 …… 24

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 一般薬理 …… 25
2. 毒　性 …… 25
⑴ 単回投与毒性試験 …… 25
⑵ 反復投与毒性試験 …… 25
⑶ 生殖発生毒性試験 …… 26
⑷ その他の特殊毒性 …… 26

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目
1. 有効期間又は使用期限 …… 27
2. 貯法・保存条件 …… 27
3. 薬剤取扱い上の注意点 …… 27
4. 承認条件 …… 27
5. 包　装 …… 27
6. 同一成分・同効薬 …… 27
7. 国際誕生年月日 …… 27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 27
9. 薬価基準収載年月日 …… 27
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 27
12. 再審査期間 …… 27
13. 長期投与の可否 …… 27
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード …… 27
15. 保険給付上の注意 …… 27

Ⅺ. 文　献
1. 引用文献 …… 28
2. その他の参考文献 …… 28

Ⅻ. 参考資料
主な外国での発売状況 …… 29

ⅩⅢ. 備　考
その他の関連資料 …… 30

Ⅰ 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イノシン プラノベクスは1969年米国Newport社のGordon[1]により合成されたイノシン誘導体である。

1970年Brownら[2]により*in vitro*及び*in vivo*において抗ウイルス作用が、1972年Lynesら[3]により免疫賦活作用を有することが認められ、抗ウイルス作用と免疫賦活作用を併せ持つ薬剤として、その臨床応用が諸外国で広く検討されるに至った。

1977年に西独で許可され、その後フランス、イタリア、カナダ及びイギリス等でヘルペス感染症や亜急性硬化性全脳炎（SSPE）等の治療薬として許可されている。

我国においても、1980年11月よりSSPEに対して臨床試験が開始され、その結果、対照症例に比較して生存率が高く、また臨床症状の進展も抑制することが認められた[4]。

以上より本剤は、1988年6月に「亜急性硬化性全脳炎患者における生存期間の延長」の効能・効果で製造販売承認され、同年9月より発売に至った。2000年3月に再審査結果が公表され効能・効果、用法・用量は承認のとおり認められた。

なお、2008年3月「イソプリノシン錠」は、医療事故防止を目的として、現販売名「イソプリノシン錠400mg」と名称変更を行った。

2. 製品の特徴及び有用性

1）抗ウイルス作用と宿主免疫能に対する作用を併せ持つ薬剤で、臨床においてSSPE患者の生存期間を延長することが示唆されている。なお、本剤は、現在、我国でSSPEに対する治療薬として許可された唯一の薬剤である。

2）総症例202例中、58例（28.7%）に副作用が認められている。その主なものは高尿酸血症（18.8%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常（10.4%）、赤血球増加（2.0%）、血小板増加（2.0%）、消化管出血（2.0%）、尿路結石（1.5%）、白血球減少（1.5%）等であった。（再審査終了時）

Ⅱ 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　名　　イソプリノシン錠400mg

(2) 洋　名　　ISOPRINOSINE Tab. 400mg

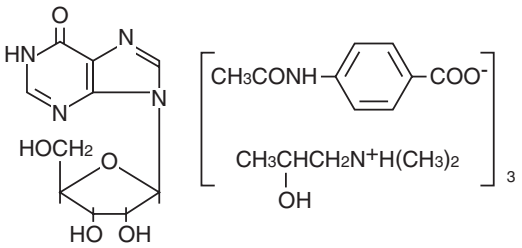
(3) 名称の由来　　該当資料なし

2. 一般名

(1) 和　名（命名法）　　イノシン プラノベクス（JAN）

(2) 洋　名（命名法）　　inosine pranobex（JAN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{10}H_{12}N_4O_5$・3（$C_9H_9NO_3$・$C_5H_{13}NO$）
分子量：1115.25

5. 化学名（命名法）

1：3 complex of inosine and 2-hydroxypropyldimethylammonium 4-acetamidobenzoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別　　名：Inosiplex
略　　号：ISP
治験番号：MND-19

7. CAS登録番号

36703-88-5

Ⅲ 有効成分に関する項目

#1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味は苦い。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性がある。
臨界相対湿度：約55%

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

140℃付近から一部が溶け始め、その後徐々に分解し、融点の測定が困難であった。

(5) 酸塩基解離定数

pka：1.2、4.9、8.75、10.3、12.3

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度〔α〕$^{20}_{D}$＝－11～－15°（脱水物換算、1.0g、水、20mL、100mm）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種試験条件下における原薬の安定性を以下に示す。

	保存条件			保存期間及び試験実施時期	結果
長期保存試験	室温		試料をプラスチック製の容器に入れて保存	3、6、9、12、18、24、30、36ヵ月	変化なし
苛酷試験	固体状態	50℃		1、3、6ヵ月	変化なし
		40℃		3、6、9、12ヵ月	
		40℃、75%RH		1、3、6ヵ月	
		30℃、75%RH		3、6、9、12ヵ月	
		室内散乱光下		1、3、6ヵ月	
	水溶液	沸騰水浴中、6時間加熱（中性）		1、3、6時間	変化なし
		水浴中、6時間加熱（酸性[a]）		1、3、6時間	
		水浴中、6時間加熱（アルカリ性[b]）		1、3、6時間	
		約600ルクス、1日8時間照射（中性）		1、3、7日	

a）0.1N塩酸試液・メタノール混液（1：1）
b）0.1N水酸化ナトリウム・メタノール混液（1：1）

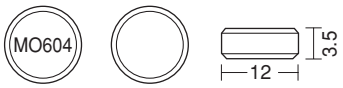
4. 有効成分の確認試験法	①イノシンの確認 　ペントースが、オルシンの存在下でFe^{3+}を含む塩酸と加熱されると緑色を呈する（Bial反応）反応を利用する。 ②p-アセトアミノ安息香酸の確認 　本剤を酸性で加熱するとp-アセトアミノ安息香酸が加水分解されてp-アミノ安息香酸が生成する。この1級アミンをジアゾ色素として呈色させる。 ③ジメチルアミノ-2-プロパノールの確認 　第3級アミンをクエン酸と無水酢酸により呈色させる。 ④紫外吸収スペクトル ⑤赤外吸収スペクトル
5. 有効成分の定量法	①イノシン及びp-アセトアミノ安息香酸の定量 　液体クロマトグラフ法 ②ジメチルアミノ-2-プロパノールの定量 　ガスクロマトグラフ法

Ⅳ 製剤に関する項目

1. 剤　形

⑴ 剤形の区別及び性状

素錠。本剤を定量するとき、表示量の21.6～26.4%に対応するイノシン、43.4～53.0%に対応するp-アセトアミノ安息香酸及び26.0～31.5%に対応するジメチルアミノ-2-プロパノールを含む。

販　売　名	イソプリノシン錠400mg
色調・剤形	白色・素錠
外 形(mm)	
重　量(mg)	450

⑵ 製剤の物性

重量偏差試験：本剤は日局「重量偏差試験法」錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

崩　壊　試　験：本剤は日局「崩壊試験法」錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

⑶ 識別コード

MO604

⑷ 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

⑸ 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

⑴ 有効成分(活性成分)の含量

1錠中 イノシン プラノベクス 400mgを含有する。

⑵ 添加物

添加物として、結晶セルロース、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

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長期保存試験

両面アルミのSP包装を施し、5年間室温保存しても品質的変化を認めず安定であった。

②加速試験

両面アルミのSP包装を施し、紙箱に入れて50℃6ヵ月、40℃12ヵ月、

	40℃・75%RH6ヵ月、30℃・75%RH12ヵ月保存しても品質的変化を認めず安定であった。 ③粉砕後の安定試験 本剤を粉砕し、室温・散乱光、曝光、及び25℃75%RH（遮光）の条件下において4週間保存したが、定量値に変化は認められなかった。 外観上、25℃75%RH（遮光）の条件下では、粉砕1週間後から重量の増加及び一部分に潮解が認められた。
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）	該当資料なし
7. 混入する可能性のある夾雑物	ヒポキサンチン p-アミノ安息香酸
8. 溶出試験	日本薬局方外医薬品規格イノシン プラノベクス400mg錠溶出試験を行うときこれに適合する。
9. 生物学的試験法	該当しない
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	「Ⅲ. 4. 有効成分の確認試験法」に準ずる
11. 製剤中の有効成分の定量法	「Ⅲ. 5. 有効成分の定量法」に準ずる
12. 力　価	該当しない
13. 容器の材質	SP：アルミニウム箔
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

亜急性硬化性全脳炎患者における生存期間の延長

2. 用法及び用量

イノシン　プラノベクスとして、通常1日50～100mg/kgを3～4回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

本剤投与により亜急性硬化性全脳炎患者の生存期間の延長がみられた。また、臨床経過の総合判定においては、86例中経過良好以上が27例(31.4%)であった[4)]。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 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[4)]

全国59施設で総計151例について実施されたSSPE（亜急性硬化性全脳炎）に対する臨床試験の結果、本剤投与により生存率の改善が認められた。また、臨床経過の総合判定においては86例中、経過良好以上が27症例(31.4%)であった。

①方法

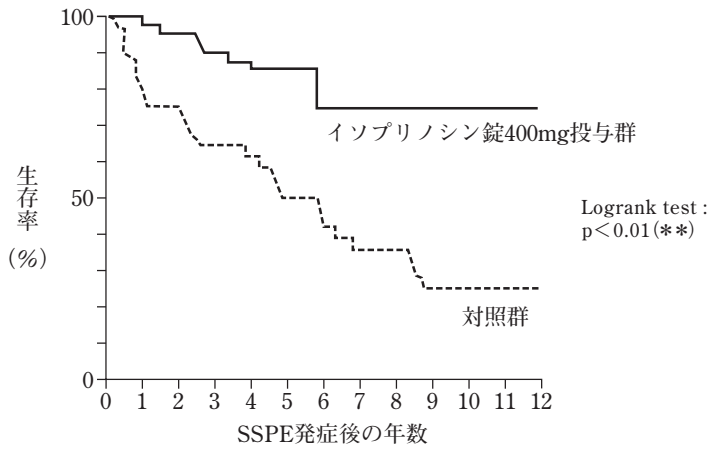
治　療　群	治療薬の使用状況
イソプリノシン錠400mg群 (n=89)	イソプリノシン[a)]、TF[b)]、IFN[c)]、 γ-グロブリン、レバミゾール、 アマンタジン、ステロイド
コントロール群 (n=62)	TF、IFN、γ-グロブリン、 レバミゾール、アマンタジン、ステロイド

a) 投 与 量：26～190mg/kg/day (中央値 63mg/kg/day)
　投与期間：37日～5.1年 (中央値 1.45年)
b) トランスファーファクター
c) インターフェロン

②臨床効果

・生存期間に延長効果

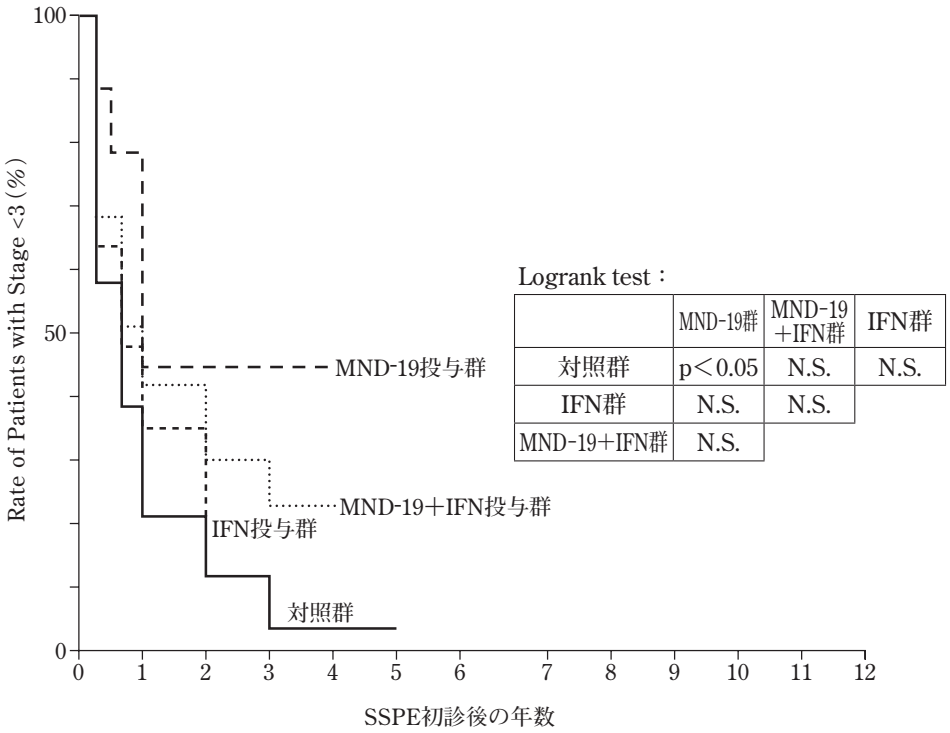
イソプリノシン錠400mg投与群の生存率は対照群に比べて有意に高く、本剤投与により生存期間の延長がみられた。



イソプリノシン錠400mg投与群と対照群の生存曲線

・臨床症状の進展抑制効果

イソプリノシン錠400mg単独投与群及び併用群ともに、コントロール群に比べてステージ3未満の症例の割合が全期間を通じて高く、臨床症状の進展抑制が認められた。



Logrank test：

	MND-19群	MND-19＋IFN群	IFN群
対照群	p＜0.05	N.S.	N.S.
IFN群	N.S.	N.S.	
MND-19＋IFN群	N.S.		

臨床経過ーJabbourのステージ3に達していない症例の割合
（ステロイド非投与症例）

（参考）　**Jabbourのステージ分類**

第1期：脳徴候（知能的行動的）
　過　敏
　感情露出
　嗜　眠
　忘れっぽいこと
　無関心
　自　閉
　流　涎
　言語の退行
　言語の不明瞭

第2期：痙攣性、運動性徴候
　頭部、四肢、軀幹の筋間代性痙攣
　軀幹、四肢の協調不能、
　運動障害ー舞踏病様、
　アテトーゼ様姿勢、運動、振顫

第3期：昏睡、後弓反張
　いかなる刺激に対しても無反応
　伸展筋緊張亢進
　除脳硬直
　不規則ないびきをかく呼吸

第4期：無言症、脳皮質機能の喪失、
　　筋間代性痙攣
　病的嗜眠、啼泣、
　異常に動きまわる眼球
　上下肢の屈曲
　筋緊張低下
　頭部を片側へ向けること
　時々起こる四肢の筋間代性痙攣
　物音による驚き

・長期寛解率

イソプリノシン錠400mg投与群では、長期寛解例に相当する「経過良好」以上の症例が対照群に比べて多く認められた。

総合臨床経過の中央判定

	経過かなり良好	経過良好	経過やや良好	普通の経過	経過やや増悪	経過増悪	経過かなり増悪	不明
MND-19群 累積%	5例 11.6%	11例 37.2%	6例 51.2%	11例 76.7%	9例 97.7%	0例 97.7%	1例 100.0%	1例
MND-19 +IFN群 累積%	1例 2.3%	10例 25.6%	9例 46.5%	14例 79.1%	5例 90.7%	3例 97.7%	1例 100.0%	2例
IFN群 累積%	0例 0.0%	1例 10.0%	4例 50.0%	3例 80.0%	1例 90.0%	0例 90.0%	1例 100.0%	1例
対照群 累積%	1例 2.3%	1例 4.7%	6例 18.6%	6例 32.6%	7例 48.8%	6例 62.8%	16例 100.0%	8例

検定結果：
Kruskal-Wallis's test : p＜0.01
Scheffe's test :

	MND-19群	MND-19 +IFN群	IFN群
対照群	p＜0.01	p＜0.01	N.S.
IFN群	N.S.	N.S.	
MND-19+IFN群	N.S.		

［福山幸夫　他：日本小児科学会雑誌 **90**(10), 2310～2324(1986)］

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

調査票収集症例158例のうち、安全性集計対象は全例の158例、有効性集計対象は診断名が「SSPE疑い」の2例を除いた156例であった。副作用は50例31.7%に認められた。主な副作用症状は高尿酸血症・血中尿酸上昇（23.4%）、γ-GTP上昇（5.1%）、肝機能障害・肝障害（4.4%）、消化管出血（1.9%）、尿路結石・腎結石（1.9%）であった。

重点調査項目である「高尿酸血症」の出現については、腎結石、腎不全及び水腎症を併発した重症例が1例認められた。また、高尿酸血症の続発症例とみられる尿路結石を併発した症例が2例認められ、1例は痛風も併発したが2例とも軽快した。

有効性については、有効性集積対象症例156例についてKaplan-Meier法による生存曲線による検討の結果、生存期間に有意な延長が認められた（Logrank test：p＝0.0001）。また、生存期間に影響を与える要因についてKaplan-Meier法による生存曲線による検討の結果、「入院・外来の別」、「麻疹の重症度」の2項目で有意差が認められた（Logrank test：p＜0.05）。

15歳未満の小児への投与例は122例あったが、小児に特異的な副作用は認められなかった。また投与開始年齢別の生存曲線に差はみられなかった。

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

該当資料なし

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

抗ウイルス剤の同効薬として、イドクスウリジン、ビダラビン、アシクロビルがある。

2. 薬理作用

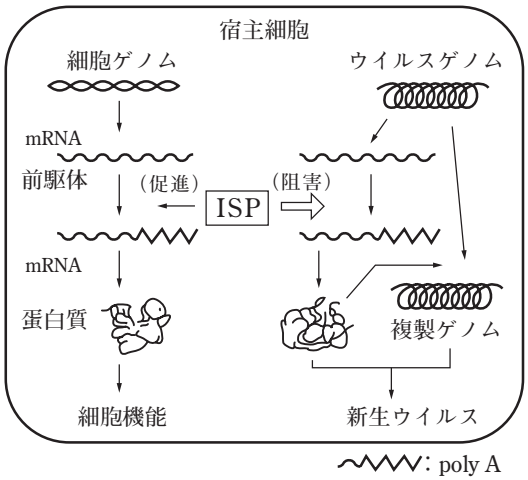
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：ウイルス及びマクロファージ、リンパ球

作用機序

①抗ウイルス作用

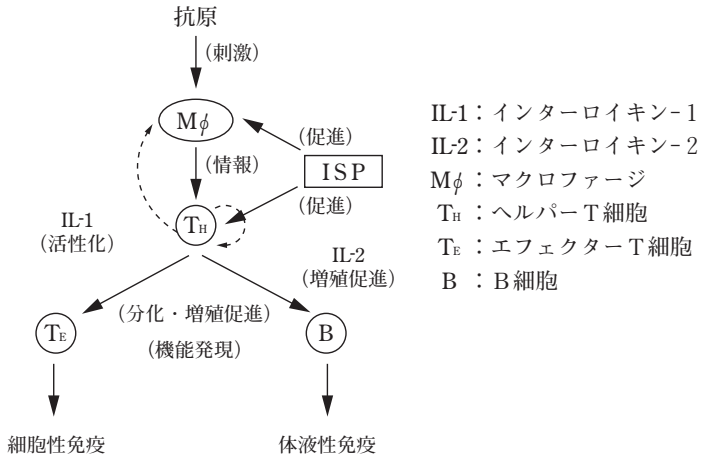
ウイルスが細胞に感染すると、宿主細胞のmRNA合成は抑制され、ウイルスのmRNA合成が開始される。イソプリノシンはウイルスmRNAへのpoly A付加を阻害することから、ウイルスの新生を抑制すると考えられた。さらに、イソプリノシンは宿主細胞mRNAへのpoly A付加を促進することから、細胞機能を増強・維持すると推察された。



直接的抗ウイルス作用の作用機序

②宿主感染防御能に対する作用

マクロファージは抗原を取り込み、ヘルパーT細胞にその情報を伝達する。ヘルパーT細胞は情報に従い増殖し、また、各種因子を放出して免疫応答を増強するとともに、エフェクターT細胞あるいはB細胞の分化増殖を促進する。エフェクターT細胞あるいはB細胞は細胞自身あるいは産生する抗体により、免疫反応を起こす。イソプリノシンはマクロファージやヘルパーT細胞の機能を増強することから、免疫反応を強化すると推察された。



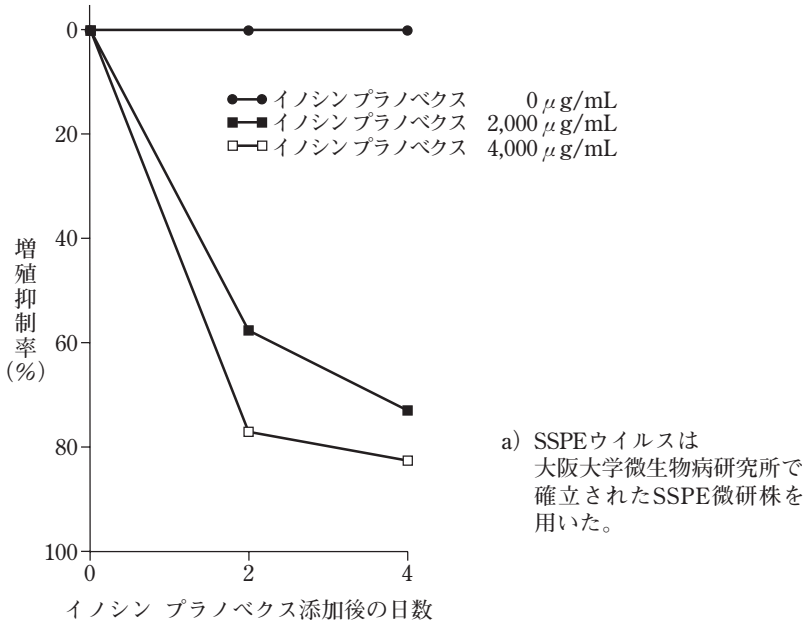
宿主感染防御能に対する作用の作用機序

⑵ 薬効を裏付ける試験成績

①抗ウイルス作用

・SSPEウイルスに対する作用[5)]

本剤は、高濃度ではあるが、SSPEウイルスの増殖を抑制した（*in vitro*）。また、臨床により近似した実験系として、麻疹ウイルス抗体存在下で、本剤のSSPEウイルスに対する抗ウイルス作用を検討したところ、より低濃度（2μg/mL、20μg/mL）においてSSPEウイルスの増殖の抑制が観察された。



SSPEウイルス[a)]増殖抑制作用（*in vitro*）

麻疹抗体存在下のSSPEウイルス増殖に及ぼす影響（*in vitro*）

イノシン プラノベクスの添加濃度（μg/mL）	イノシン プラノベクス添加後の時間（week）		
	0	1	2
0（対照）	4600[b)]	1300	975
2		1350 （−3.8%）	725 （25.6%）
20		1050 （19.2%）	700 （28.2%）

（　）：対照に対する増殖抑制率
b）プラーク形成単位（Plaque Forming Units）/dish

・その他のウイルスに対する作用[6)]

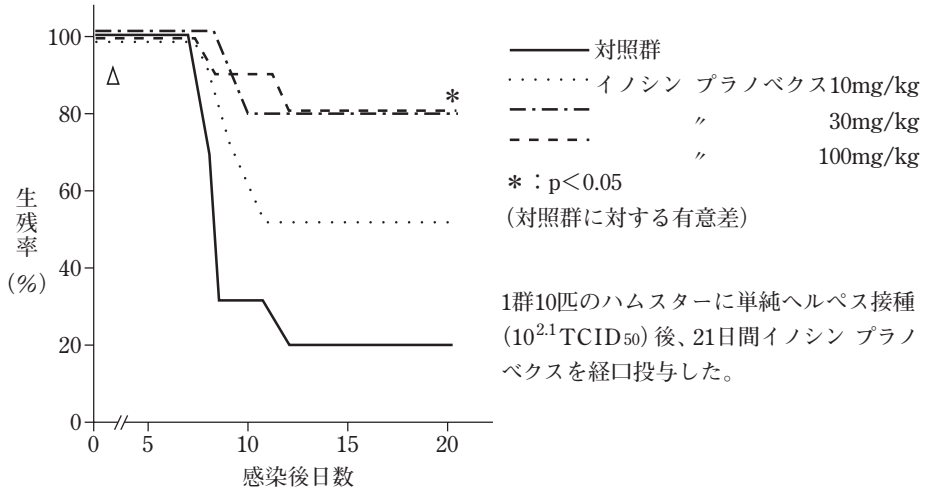
本剤は単純ヘルペスウイルス、ワクチニアウイルス等のDNAウイルス及びインフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス等のRNAウイルスの増殖を抑制し、比較的広い抗ウイルススペクトルを有していた（*in vitro*）。

また、単純ヘルペスウイルスType 2感染ハムスターの生存率を上昇させ、免疫抑制下におけるインフルエンザウイルス感染マウスに対しても治療効果を示した。

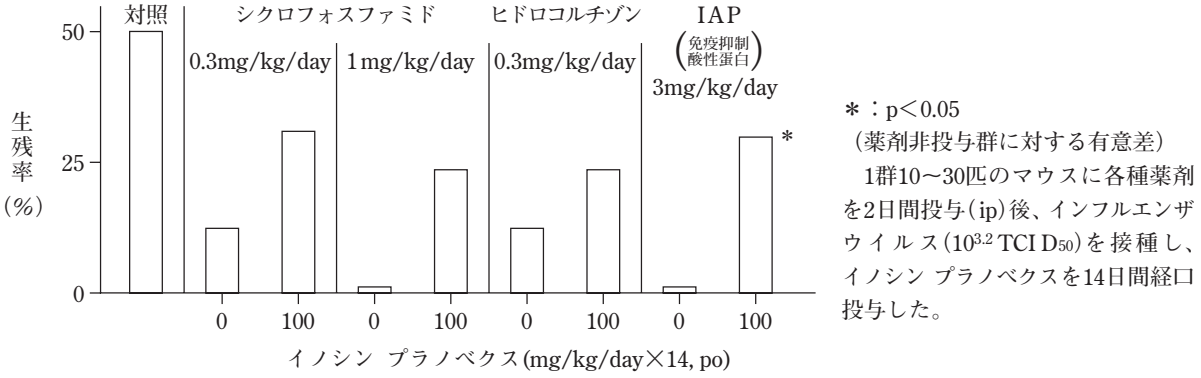
各種ウイルスに対する抗ウイルス作用（*in vitro*）

ウイルス名			使用細胞	イノシン プラノベクス[a)]	
				10TCID$_{50}$[b)]	100TCID$_{50}$
DNAウイルス	Herpes simplex virus	HF（type 1）	Vero	2±0	50±0
		UW-268（type 2）	Vero	4±1	125±25
	Cytomegalo virus	Towne	HEL	33±11	325±110
	Vaccinia virus	Dairen	Vero	22±10	33±11
	Adeno virus	type 3	HEL	＞1500	＞1500
RNAウイルス	Influenza virus	A/WSN/33	MDCK	24±9	150±0
		A/FM/1/47	MDCK	24±9	150±0
		A/USSR/92/77	MDCK	24±9	150±0
		A/Kumamoto/Y5/57	MDCK	5±0	125±25
		A/RI/5^{+}/57	MDCK	10±3	50±0
		B/Great Lakes/54	MDCK	13±3	125±0
	Parainfluenza virus	HA-2（type 1）	Vero	33±10	150±0
		HR（type 3）	Vero	42±9	150±0
	Newcastle disease virus	Miyadera	Vero	＞1500	＞1500
	Respiratory syncytial virus	Long	Vero	＞1500	＞1500
	Echo virus	type 11	Vero	＞1500	＞1500
	Polio virus	type 1	Vero	＞1500	＞1500
	Measles virus	Edmonston	Vero	＞1500	＞1500
	Vesicular stomatitis virus	NJ	Vero	＞1500	＞1500

a）ウイルスによる細胞変性効果の認められない薬物の最小濃度（MIC）を求めた。
n＝4、mean±S.E.
b）50%　tissue culture infectious dose



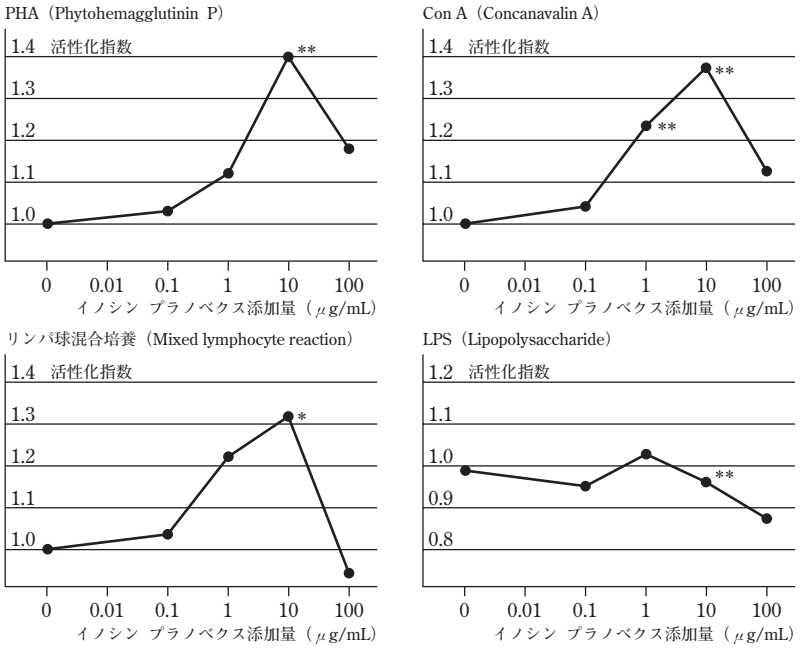
実験的ヘルペスウイルス感染症に対する効果（*in vivo*）



免疫抑制下の実験的ウイルス感染症に対する効果（*in vivo*）

②感染防御能に対する作用[7)]

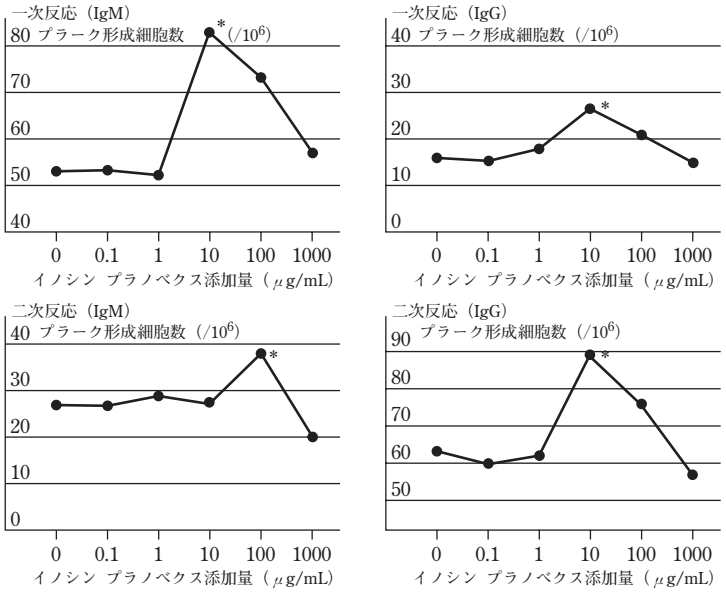
本剤は、phytohemagglutinin（PHA）、concanavalin A（Con A）及びリンパ球混合培養によるリンパ球の分裂増殖を促進したが、lipopolysaccharide（LPS）による分裂増殖を促進しないことから、主としてTリンパ球に作用するものと思われた（*in vitro*）。また、抗体産生を増強し、特に二次反応をより強く増強した（*in vitro*）。さらに、細胞性免疫能及びマクロファージ機能を増強した（マウス）。



コントロール（薬剤無添加）に対する有意差　＊：p＜0.05　＊＊：p＜0.01

活性化指数：$\frac{\text{薬剤添加における}^{3}\text{H-チミジン取り込み量}}{\text{コントロール（薬剤無添加）の}^{3}\text{H-チミジン取り込み量}}$

リンパ球分裂増殖に及ぼす影響（*in vitro*）



コントロール（薬剤無添加）に対する有意差　＊：p＜0.05

抗体産生細胞数に及ぼす影響（*in vitro*）

体液性免疫能、細胞性免疫能及び食細胞機能に及ぼす影響（*in vivo*）

試験項目	対照群	イノシン プラノベクス（mg/kg、po）		
		10	30	100
体液性免疫能[a)]	305±19	390±30*	433±35**	458±37**
細胞性免疫能[b)]	3.1±0.3	3.9±0.3	5.2±0.2**	5.6±0.3**
マクロファージ貪食能[c)]	18.1±1.6	22.3±2.0	34.5±2.4**	38.1±2.9**

a) プラーク形成細胞数（/10^6 cells）
b) 耳厚（10^{-3} cm）
c)（貪食マクロファージ数／全マクロファージ数）×100（%）
対照群に対する有意差　＊：p＜0.05　＊＊：p＜0.01

Ⅶ 薬物動態に関する項目

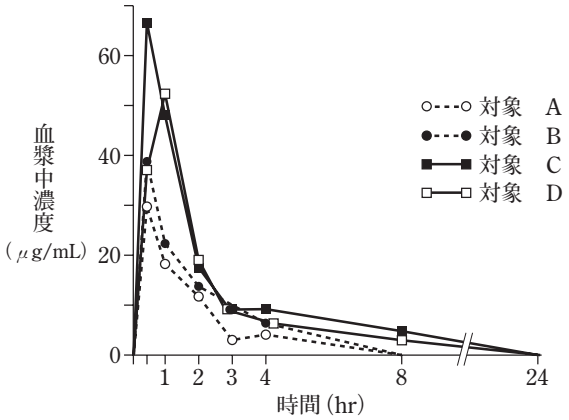
1. 血中濃度の推移・測定法

⑴ 治療上有効な血中濃度

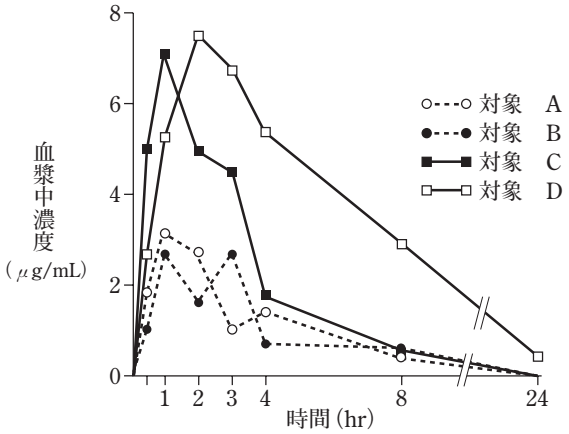
該当資料なし

⑵ 最高血中濃度到達時間

健常成人男子2名に本剤3g又は4gを経口投与し、本剤の構成成分であるイノシン、p-アセトアミノ安息香酸（PAcBA）及びジメチルアミノ-2-プロパノール（DIP）につき測定したところ、PAcBAが投与後30分～1時間、DIPが投与後1～2時間で最高血中濃度を示し、以後低下し、投与後24時間にはほぼ消失した。一方、イノシンは生体内物質であるため、本剤由来のイノシンの血中動態は把握できなかった[8]。



ヒトにおける血漿中PAcBA濃度推移



ヒトにおける血漿中DIP濃度推移

⑶ 通常用量での血中濃度

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移・測定」の項⑵参照

⑷ 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

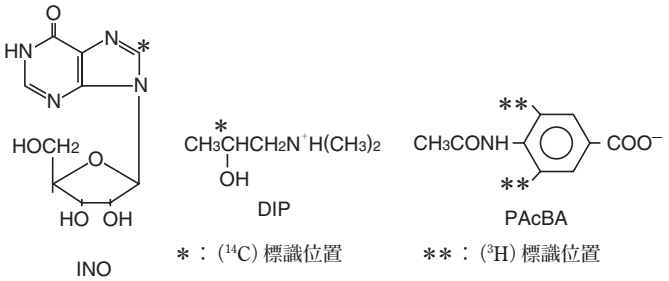
2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	ヒトの血漿蛋白との結合率は比較的低く、p-アセトアミノ安息香酸では23.7～30.3%であり、イノシン及びジメチルアミノ-2-プロパノールでは結合はほとんど認められなかった。

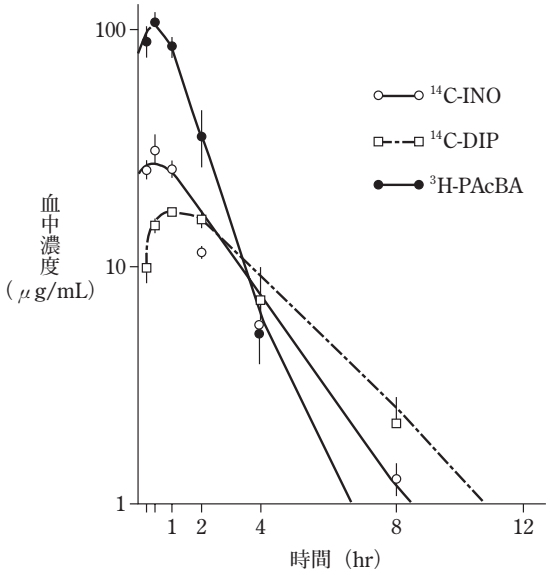
3. 吸　収

該当資料なし

参考：ラットに放射性同位元素で標識したイノシン プラノベクス100mg/kgを経口投与したときの血中放射能濃度は、投与30分～1時間後に最高濃度に達した後、半減期0.78～2.02時間で低下し、投与後12時間までに消失した。



＊：(^{14}C) 標識位置　＊＊：(^{3}H) 標識位置



ラットにおける血中濃度の推移

4.分　布

該当資料なし

参考：ラットに放射性同位元素で標識したイノシン プラノベクス100mg/kgを経口投与したときの臓器内放射能濃度は、各成分いずれについても消化管を除くと腎臓が高く、次いで肝臓であった。また、標的臓器での分布は胸腺＞骨髄＞脾臓＞脳の順に高かった。

雄ラット単回投与試験における組織内濃度

Tissue	Time after administration (hr)					
	^{14}C-INO		^{3}H-PAcBA		^{14}C-DIP	
	1	24	1	24	1	24
Brain	0.56± 0.04(0.03)	0.12±0.01(0.24)	0.76± 0.06(0.03)	N.D.	42.44± 2.33(1.62)	1.56±0.11(1.86)
Hypophysis	3.90± 0.08(0.22)	N.D.	4.62± 2.02(0.19)	N.D.	19.55± 5.21(0.75)	0.45±0.20(0.54)
Eye ball	3.22± 0.42(0.18)	0.14±0.00(0.29)	2.64± 0.93(0.11)	N.D.	17.95± 5.31(0.69)	0.33±0.01(0.39)
Submaxillary gland	6.86± 0.41(0.39)	0.39±0.05(0.80)	7.04± 2.76(0.30)	N.D.	107.39±11.44(4.11)	1.73±0.18(2.06)
Thyroid	8.19± 0.44(0.47)	N.D.	5.27± 1.53(0.22)	N.D.	62.77± 8.08(2.40)	1.00±0.22(1.19)
Thymus	5.39± 0.35(0.31)	0.45±0.04(0.92)	3.24± 1.05(0.14)	N.D.	47.43±14.74(1.82)	2.64±0.19(3.14)
Lung	11.22± 1.08(0.64)	0.37±0.01(0.76)	6.87± 1.93(0.29)	N.D.	70.81± 8.19(2.71)	3.70±0.14(4.40)
Heart	5.66± 0.67(0.32)	0.25±0.04(0.51)	5.85± 1.48(0.25)	N.D.	29.92± 3.66(1.15)	1.30±0.24(1.55)
Liver	21.80± 4.75(1.24)	2.23±0.29(4.55)	18.11± 5.63(0.76)	0.25±0.08(0.36)	160.87±35.74(6.16)	2.63±0.52(3.13)
Spleen	7.95± 0.94(0.45)	0.41±0.03(0.84)	4.82± 0.62(0.20)	N.D.	97.64±18.66(3.74)	2.60±0.79(3.10)
Adrenal	8.08± 0.82(0.46)	0.36±0.03(0.73)	3.92± 1.14(0.16)	N.D.	61.56± 5.26(2.36)	1.98±0.16(2.36)
Kidney	44.03±12.60(2.51)	0.68±0.05(1.39)	87.25±24.79(3.66)	0.32±0.10(0.38)	213.71±28.83(8.18)	42.42±7.53(50.5)
Prostate	6.14± 1.52(0.35)	0.48±0.07(0.98)	2.68± 0.72(0.11)	0.27±0.09(0.32)	30.68±13.45(1.17)	5.07±0.41(6.04)
Testicle	2.68± 0.49(0.15)	0.24±0.01(0.49)	3.14± 0.26(0.13)	N.D.	16.67± 5.00(0.64)	0.54±0.06(0.64)
Bone marrow	6.20± 0.90(0.35)	N.D.	4.75± 0.85(0.20)	N.D.	68.52± 5.10(2.62)	1.66±0.17(1.98)
Muscle	2.85± 0.44(0.16)	0.41±0.02(0.84)	2.04± 0.45(0.09)	N.D.	16.62± 3.31(0.64)	0.34±0.15(0.40)
Fat	1.66± 0.10(0.09)	N.D.	5.73± 2.94(0.24)	N.D.	14.26± 3.72(0.55)	0.25±0.09(0.30)
Stomach	14.96± 3.84(0.85)	1.46±0.20(2.98)	53.40± 2.86(2.24)	N.D.	73.61± 3.55(2.82)	1.92±0.68(2.29)
Small intestine	90.12±29.36(5.14)	9.97±0.88(20.4)	111.16±23.81(4.66)	N.D.	70.95±11.62(2.72)	1.22±0.12(1.45)
Large intestine	7.05± 1.17(0.40)	1.33±0.08(2.71)	15.50± 7.94(0.65)	1.85±1.06(2.20)	50.47± 8.34(1.93)	1.48±0.62(1.76)
Blood	14.80± 1.32(0.84)	0.47±0.03(0.96)	14.15± 3.78(0.59)	0.18±0.04(0.21)	22.48± 2.77(0.86)	0.53±0.13(0.93)
Plasma	17.54± 2.22(1.00)	0.49±0.03(1.00)	23.85± 6.52(1.00)	0.84±0.43(1.00)	26.13± 3.37(1.00)	0.57±0.02(1.00)

Results are given as means (μg eq. INO、PAcBA or DIP/g) ±S.E. of three animals.
The ratio of tissue concentration to plasma concentration of radioactivity is given in parenthesis.
N.D.：not detected

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)胎児への移行性

該当資料なし

(3)乳汁中への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

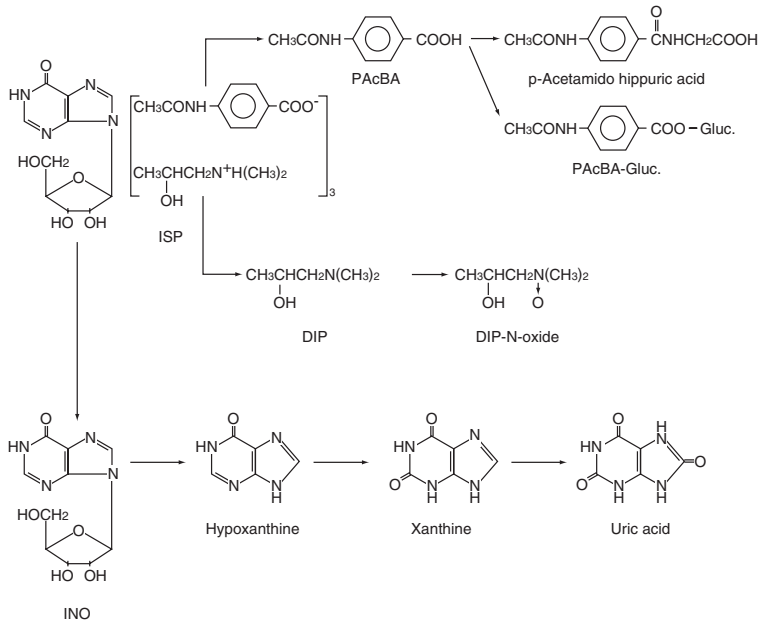
(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5.代　謝

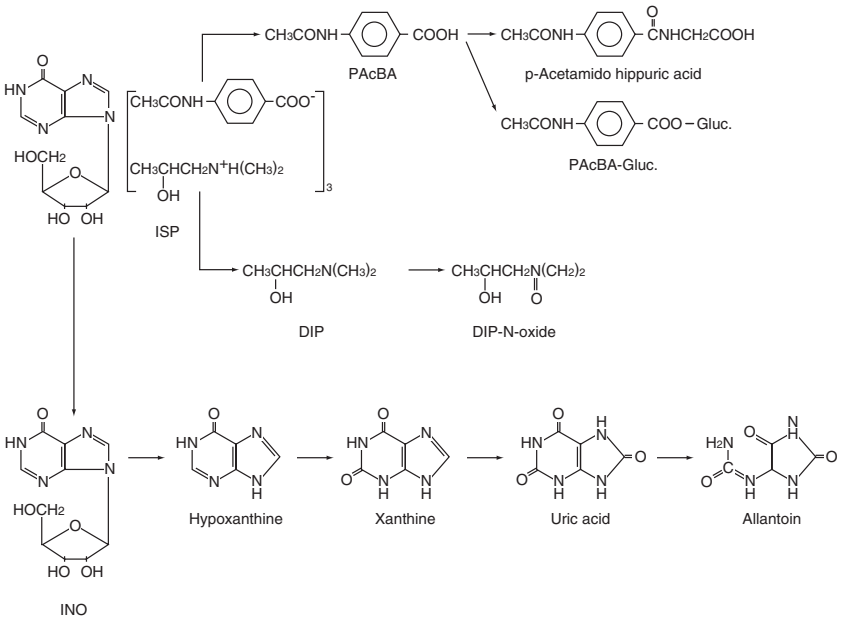
(1)代謝部位及び代謝経路

イノシン プラノベクスのヒトにおける推定代謝経路は以下のとおりである。



ヒトにおけるイノシン プラノベクスの推定代謝経路

参考：ラットに放射性同位元素で標識したイノシン プラノベクス100mg/kgを経口投与したとき、投与後24時間までにイノシン（inosine）の代謝物は投与量の79.4%がallantoinとして尿中に排泄され、ほかに尿酸、ヒポキサンチン及びイノシン未変化体が検出された。p-アセトアミノ安息香酸（PAcBA）は未変化体として78.0%、ほかに、グルクロン酸抱合体及びp-アセトアミド馬尿酸が、またジメチルアミノ-2-プロパノール（DIP）は未変化体として41.7%、N-oxide体として22.7%がそれぞれ検出された。



ラットにおけるイノシン プラノベクスの代謝経路

⑵ 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	該当資料なし
⑶ 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
⑷ 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
⑸ 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排　泄	
⑴ 排泄部位	尿中
⑵ 排泄率	健常成人男子2名に本剤3g又は4gを経口投与し、本剤の構成成分であるイノシン、p-アセトアミノ安息香酸（PAcBA）及びジメチル-2-プロパノール（DIP）を測定したところ、尿中排泄については投与後24時間までのPAcBAの総排泄量は投与量の54.7～93.5%、DIPの総排泄量は投与量の66.7～80.0%であった[8]。 参考：ラットにおいて、経口投与後24時間までに総投与量の85～90%が主に尿中へ排泄された。 マウスにおいてもほぼ同様の結果が得られ、大部分が尿中へ排泄された。
⑶ 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率 ⑴ 腹膜透析 ⑵ 血液透析 ⑶ 直接血液灌流	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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由

該当記載事項なし

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

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）

⑴痛風又は血中の尿酸値が上昇している患者［血中尿酸値が上昇し、症状が増悪することがある。］

⑵尿路結石又は腎結石のある患者［血中及び尿中の尿酸値が上昇し、症状が増悪することがある。］

⑶重篤な腎障害のある患者［尿酸の排泄が遅延することがある。］

本剤がイノシンから尿酸に代謝される結果、血中及び尿中の尿酸値の上昇がみられることがあるので、既に血中の尿酸値が上昇している患者や尿路結石を有している可能性のある患者、及び腎障害により尿酸の排泄が遅延する可能性のある患者では、それらの症状を増悪させる可能性があることを考慮して、上記の如く設定した。

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

本剤がイノシンから尿酸に代謝される結果、血中及び尿中の尿酸値の上昇がみられることがあるので、定期的に臨床検査（尿酸値、腎機能検査等）を行うなど観察を十分に行うこと。

動物実験において、本剤がイノシンから尿酸に代謝されることが知られており、本邦の臨床試験においても血中の尿酸値の上昇している例が認められていることから、上記の如く設定した。

7. 相互作用

⑴ 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

⑵ 併用注意とその理由

該当記載事項なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例202例中、58例（28.7%）に副作用が認められている。その主なものは高尿酸血症（18.8%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常（10.4%）、赤血球増加（2.0%）、血小板増加（2.0%）、消化管出血（2.0%）、尿路結石（1.5%）、白血球減少（1.5%）等であった。（再審査終了時）

副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満
代　謝	高尿酸血症	尿路結石
血　液		赤血球増加、白血球減少、血小板増加等
肝　臓	AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇	γ-GTP・Al-P・LDHの上昇等
過敏症		発疹
消化器		消化管出血、嘔気・嘔吐、胃痛
その他		間質性肺炎

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時迄の治験成績と開発段階からの継続投与症例及び承認時以降の症例調査（再審査終了時の集計）。

●副作用の発現状況

時　期	承認時迄の治験成績	使用成績調査			
		発売以前に投与を開始した症例[1]	発売後に投与開始した症例[2] S63.6.28～H10.6.27	使用成績調査の累計	合　計[3]
症例数	89	94	64	158	202
副作用発現症例数	17	35	15	50	58
副作用発現件数	26	56	29	85	104
副作用発現症例率	19.10%	37.23%	23.44%	31.65%	28.71%

●副作用の種類別発現症例（件数）率ー(1)

（　）内：%

副作用の種類	承認時迄の治験成績	使用成績調査			
		発売以前に投与を開始した症例[1]	発売後に投与開始した症例[2] S63.6.28～H10.6.27	使用成績調査の累計	合　計[3]
皮膚・皮膚付属器障害	1例（1.12）				1例（0.50）
蕁麻疹	1　（1.12）				1　（0.50）
消化管障害	2例（2.25）	3例（3.19）	2例（3.13）	5例（3.16）	6例（2.97）
嘔気	1　（1.12）		1　（1.56）	1　（0.63）	2　（0.99）
嘔吐	1　（1.12）	1　（1.06）	1　（1.56）	2　（1.27）	2　（0.99）
胃痛	1　（1.12）	1　（1.06）		1　（0.63）	1　（0.50）
消化管出血	1　（1.12）	1　（1.06）	2　（3.13）	3　（1.90）	4　（1.98）
歯肉出血		1　（1.06）		1　（0.63）	1　（0.50）

●副作用の種類別発現症例（件数）率ー(2)

（　）内：%

副作用の種類	承認時迄の治験成績	使用成績調査			
		発売以前に投与を開始した症例[1]	発売後に投与開始した症例[2] S63.6.28～H10.6.27	使用成績調査の累計	合計[3]
肝臓・胆管系障害	1例（1.12）	11例（11.70）	6例（9.38）	17例（10.76）	18例（8.91）
AST（GOT）上昇	1（1.12）	1（1.06）		1（0.63）	2（0.99）
ALT（GPT）上昇	1（1.12）	2（2.13）		2（1.27）	3（1.49）
γ-GTP上昇		5（5.32）	3（4.69）	8（5.06）	8（3.96）
肝機能障害		3（3.19）	1（1.56）	4（2.53）	4（1.98）
肝障害		2（2.13）	1（1.56）	3（1.90）	3（1.49）
血清トランスアミナーゼ上昇			1（1.56）	1（0.63）	1（0.50）
代謝・栄養障害	8例（8.99）	26例（27.66）	12例（18.75）	38例（24.05）	41例（20.30）
高尿酸血症	6（6.74）	20（21.28）	9（14.06）	29（18.35）	31（15.35）
血中尿酸上昇		6（6.38）	2（3.13）	8（5.06）	8（3.96）
ALP上昇	2（2.25）	1（1.06）		1（0.63）	3（1.49）
LDH上昇	1（1.12）				1（0.50）
血清カリウム低下			1（1.56）	1（0.63）	1（0.50）
痛風			1（1.56）	1（0.63）	1（0.50）
呼吸器系障害	1例（1.12）	2例（2.13）		2例（1.27）	2例（0.99）
間質性肺炎	1（1.12）	1（1.06）		1（0.63）	1（0.50）
喀痰排出困難		1（1.06）		1（0.63）	1（0.50）
赤血球障害	2例（2.25）	2例（2.13）	1例（1.56）	3例（1.90）	5例（2.48）
赤血球増加（症）	2（2.25）	1（1.06）		1（0.63）	3（1.49）
多血		1（1.06）		1（0.63）	1（0.50）
貧血			1（1.56）	1（0.63）	1（0.50）
白血球・網内系障害	1例（1.12）	3例（3.19）		3例（1.90）	4例（1.98）
白血球減少（症）	1（1.12）				1（0.50）
顆粒球減少（症）		2（2.13）		2（1.27）	2（0.99）
好酸球増多（症）		1（1.06）		1（0.63）	1（0.50）
血小板・出血凝血障害	2例（2.25）	3例（3.19）		3例（1.90）	5例（2.48）
血小板増加	2（2.25）	2（2.13）		2（1.27）	4（1.98）
血小板減少（症）		1（1.06）		1（0.63）	1（0.50）
泌尿器系障害		2例（2.13）	3例（4.69）	5例（3.16）	5例（2.48）
高尿酸尿症		1（1.06）		1（0.63）	1（0.50）
尿酸塩析出			1（1.56）	1（0.63）	1（0.50）
尿路結石		1（1.06）	1（1.56）	2（1.27）	2（0.99）
腎結石			1（1.56）	1（0.63）	1（0.50）
腎不全			1（1.56）	1（0.63）	1（0.50）
水腎症			1（1.56）	1（0.63）	1（0.50）
抵抗機構障害	4例（4.49）				4例（1.98）
IgA減少	2（2.25）				2（0.99）
IgG上昇	1（1.12）				1（0.50）
IgM減少	1（1.12）				1（0.50）

1) 使用成績調査症例のうち、発売以前より投与を開始している症例。「承認時迄の治験成績」と重複する症例（45例）を含む。
2) 使用成績調査症例のうち、発売後に投与を開始した症例。
3)「承認時迄の治験成績」と「発売以前に投与を開始した症例」の同一症例は重複集計していない。

⑶ 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	
⑷ 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	該当記載事項なし
9. 高齢者への投与	該当記載事項なし
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	⑴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。 ⑵授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、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）で乳汁中に移行することが報告されている。］
11. 小児等への投与	「Ⅷ. 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）」の項参照
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照
13. 過量投与	該当記載事項なし
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	幼児等への投与に際しては薬剤がのどにつかえることのないよう、十分注意し投与すること。
15. その他の注意	動物実験（ラット）で一過性の角膜上皮の空胞化が認められている。
16. その他	

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

①一般症状に及ぼす影響（マウス）

3,000mg/kgの経口投与により一過性でかつ軽度な握力低下がみられた。

②中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット）

中枢神経系に対する影響はほとんど認められなかった。

③自律神経系に及ぼす影響（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ）

自律神経系に対する影響はほとんど認められなかった。

④骨格筋及び末梢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット、モルモット、ウサギ）

骨格筋及び末梢神経系に及ぼす影響はほとんど認められなかった。

⑤呼吸及び循環器系に及ぼす影響（ウサギ）

ウサギで、100mg/kg静脈内投与により一過性の血圧上昇後、軽度に下降し、また、下降時には脈圧の増加、血流量及び心拍数の緩和な上昇がみられた。

⑥その他の作用（ラット）

ラットで1,000mg/kg及び3,000mg/kg経口投与により緩和な利尿作用がみられた。

2. 毒　性

⑴単回投与毒性試験

LD_{50}（mg/kg）

動　物	性	経　口	皮　下	腹腔内	静脈内
マウス	♂	9,570	2,960	2,300	1,760
	♀	9,410	2,960	2,570	1,570
ラット	♂	9,150	3,460	3,000	1,970
	♀	9,500	3,640	2,960	1,970

⑵反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットにイノシン プラノベクス300、1,000、3,000及び6,000mg/kgを30日間連日経口投与したところ、1,000mg/kg以上の投与群で、ヘマトクリット値の減少、3,000mg/kg以上の投与群で白血球数の減少と尿酸の増加がみられた。

また、6,000mg/kg以上の投与群で血色素量、赤血球数の減少、精巣及び精嚢重量の減少がみられた。

最大無作用量は300mg/kg/日と考えられた。

慢性毒性

ラットにイノシン プラノベクス100、300、1,000及び3,000mg/kgを26週間連日経口投与したところ、3,000mg/kg群でヘマトクリット値、血色素量、赤血球数及び白血球数の減少がみられ、また、尿中への尿酸排泄増加がみられた。雄で精巣及び精巣上体重量の減少がみられた。

最大無作用量は300mg/kg/日と考えられた。

⑶ 生殖発生毒性試験	ラットでの妊娠前・妊娠初期投与試験では、親動物への影響は、3,000mg/kg群において雄に体重増加抑制、雌に摂餌量減少及び交尾率、受胎率の低下に伴う妊娠母獣数の減少が認められた。また、1,000mg/kg群の雌において摂餌量減少が認められた。 胎児への影響は、3,000mg/kg群において、雄生胎児の体重増加抑制及び肛門・性器間距離の短縮が認められ、また化骨遅延が認められたが、催奇形性作用はみられなかった。 器官形成期投与試験では、親動物（F_0）への影響は3,000mg/kg群で耳介の紅潮、投与期間中及び妊娠期間中の摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。 次世代（F_1）への影響は、3,000mg/kg群で胎盤重量の減少、生胎児体重の増加抑制、雄の肛門・性器間距離の短縮、化骨遅延及び出産時の生仔体重の増加抑制が認められた。 周産期・授乳期投与試験では、母獣（F_0）への影響は、3,000mg/kg群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められたのみで、妊娠期間、分娩・哺育状態には著変は認められなかった。 一方、ウサギでの器官形成期投与試験では、1,000mg/kg/dayを最高用量として、妊娠6日より18日まで13日間連日経口投与したが、母獣（F_0）及び胎児（F_1）への影響は認められなかった。
⑷ その他の特殊毒性	①溶　血　性：該当資料なし ②組織障害性：該当資料なし ③発　癌　性：本剤には変異原性は認められず、2年間の慢性毒性試験においても腫瘍の発生率及びその種類に影響は認められなかったことにより、癌原性試験は実施しなかった。 ④抗　原　性：モルモット、マウス及びその血清を用いて能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応、能動的皮膚アナフィラキシー（ACA）反応及び受身的皮膚アナフィラキシー（PCA）反応によって抗原性を観察したが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。 ⑤耽　溺　性：該当資料なし ⑥刺　激　性：該当資料なし ⑦変 異 原 性：復帰変異試験、染色体異常試験及び小核試験において変異原性は認められなかった。 ⑧依　存　性：動物実験において、中枢神経系に及ぼす影響や依存性を示唆する体重変化も認められなかったこと、ならびに、海外での報告においても依存性を示唆するものは認められなかったことから、依存性試験は実施しなかった。

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：5年（シート及び外箱に表示）
2. 貯法・保存条件	室温
#3. 薬剤取扱い上の注意点	規制区分：処方せん医薬品注） 注）**注意**－医師等の処方せんにより使用すること
4. 承認条件	該当しない
5. 包　装	100錠、両面アルミのSP包装
6. 同一成分・同効薬	なし
7. 国際誕生年月日	1969年（米国）
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2008年３月14日 承　認　番　号：22000AMX01085000
9. 薬価基準収載年月日	2008年６月20日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 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：2000年３月８日 内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない
12. 再審査期間	10年
13. 長期投与の可否	本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	3999007F1023
15. 保険給付上の注意	該当しない

XI 文　献

1. 引用文献

1) Gordon, P.：U.S. Patent, **3646007**, 1972（優先権主張1969年）
2) Brown, E. R., Gordon, P.：Federation Proceedings **29**, 684（1970）
3) Lynes, T. E., Anderson, M., Settineri, R. A.：12th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Abstract **48**（1972）
4) 福山幸夫　他：日本小児科学会雑誌 **90**（10），2310～2324（1986）
5) 上田重晴：持田製薬株式会社 社内資料
6) 大西治夫　他：感染症学雑誌 **55**（7），490～500（1981）
7) 大西治夫　他：感染症学雑誌 **55**（7），479～488（1981）
8) 大谷杉士　他：持田製薬株式会社 社内資料

2. その他の参考文献

基　礎

吉川泰弘：ウイルス **38**（1），23～57（1988）

主な外国での発売状況

海外における本剤のSSPEに対する適応は54ヵ国で承認されている。西ヨーロッパ及び北アメリカにおける許可状況を以下に示す（調査時期：1986年3月）。

国　名	許可年	製　品　名	販売会社	国　名	許可年	製　品　名	販売会社
西ドイツ	1977 1980	ISOPLINOSINE DELIMMUN	Fisopharma Laboratoires Delalande	ポルトガル	1982	不　明	Biofarma
フランス	1978	ISOPLINOSINE	Laboratoires Delalande	イギリス[a)]	1983	IMUNOVIR	Leo Laboratories
イタリア	1979 1979	VIRUXAN ISOPRINOSINA	Sigma-tau Laboratoires Delalande	アイルランド	1983	IMUNOVIR	Leo Laboratories
スペイン	1981 1984	ISOPLINOSIN VERUXPRINE	Andreu Burgess Ltd Faes	ベルギー	1983	ISOPRINOSINE	Laboratories Delalande SA
カナダ	1982	ISOPLINOSINE	Organon Canada Ltd	オーストリア	1984	ISOPRINOSIN	Gerot
ルクセンブルグ	1982	ISOPLINOSINE	Laboratoires Delalande SA	米　国[b)]	申請中		Newport Pharmaceut.

a）イギリスでは、SSPEに対して“Individual Named Patient Regulations”により薬剤供給が保証されている。
b）米国では、SSPEに対して“Compassionate IND”により薬剤供給が保証されている。

XIII 備　考

その他の関連資料

＜文献請求先＞
持田製薬株式会社　学術
〒160-8515 東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地
0120-189-522
TEL 03 (5229) 3906　FAX 03 (5229) 3955

4630 (N14D 2010年7月)Ⓗ