

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

本態性・起立性・透析時低血圧治療剤

リズミック[®]錠10mg

＜アメジニウムメチル硫酸塩錠＞

RISUMIC[®]

剤形	素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	リズミック錠 10mg：1錠中アメジニウムメチル硫酸塩 10mg
一般名	和名：アメジニウムメチル硫酸塩 洋名：Amezinium Metilsulfate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1991年 6月28日 薬価基準収載年月日：1991年 8月23日 発売年月日：1991年11月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された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、PDMAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

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

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

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

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

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

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
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）	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	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤 形	5
2. 製剤の組成	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. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	14

3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	15
6. 排泄	16
7. トランスポーターに関する情報	16
8. 透析等による除去率	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	22
14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23
X. 管理的事項に関する項目	25
1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
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	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26
XI. 文献	27
1. 引用文献	27

2. その他の参考文献	27
XII. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
XIII. 備考	29
その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アメジニウムメチル硫酸塩は 1969 年西ドイツ BASF 社で合成され、Knoll 社で開発された交感神経刺激剤に分類される低血圧症治療剤である。

本剤は pyridazine 骨格を基本とし、従来の低血圧症治療剤とは異なる構造式を有している。

従来、低血圧症の治療には、交感神経刺激剤や麦角アルカロイド製剤が用いられてきたが、前者は速効性ではあるが、効果が持続しないこと、また後者は効果の発現が遅く、昇圧作用も弱いことなど、いくつかの欠点があった。このような背景に立ち、昇圧作用が確実で、速効性かつ持続性のある低血圧治療剤の研究の中から生まれた薬剤が本剤で、1981 年 9 月より、西ドイツで発売された。本邦においても、1982 年 4 月より基礎実験が、その後臨床試験が開始された。その結果、本剤は交感神経の末梢神経内に選択的に取り込まれ、内因性ノルアドレナリンの不活性化を抑制することにより交感神経系を刺激し、臨床的にも低血圧患者の循環動態を改善し、本態性低血圧、起立性低血圧、透析時低血圧に対して有用性が確認され、1991 年 6 月に承認を得て、発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)本剤はノルアドレナリンと競合して末梢の神経終末に取り込まれ、ノルアドレナリンの再取り込みを抑制すると同時に神経終末においてノルアドレナリンの不活性化を抑制し、間接的に交感神経機能を亢進させる。（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）
- (2)本態性低血圧を対象とした二重盲検比較試験で、本剤はエチレフリン塩酸塩よりも有意に高い改善率を示した。（「V-3-(5)検証的試験」の項参照）
- (3)起立性低血圧を対象とした二重盲検比較試験で、本剤はエチレフリン塩酸塩に対して最終全般改善度では有意差を認めなかったが、有用性判定では有意に高い有用率を示した。（「V-3-(5)検証的試験」の項参照）
- (4)透析時低血圧を対象とした二重盲検比較試験で、本剤はプラセボよりも有意に高い改善率、有用率を示した。（「V-3-(5)検証的試験」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リズムミック錠 10mg

(2) 洋名

RISUMIC

(3) 名称の由来

“rhythm”と“music”の合成語。音楽のリズムのように rhythmic (軽やかな、調子のよい) ということから朝起き不良、めまい、立ちくらみなどの低血圧に伴う多彩な愁訴を改善して、日常生活をリズムカルに過ごすことができるという意味合いを込めている。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アmeziniumメチル硫酸塩 (JAN)

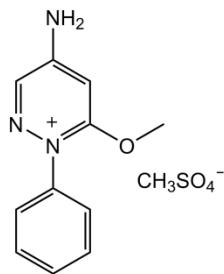
(2) 洋名 (命名法)

Amezinium Metilsulfate (JAN、r-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：C₁₂H₁₅N₃O₅S

分子量：313.33

5. 化学名 (命名法)

4-amino-6-methoxy-1-phenylpyridazinium methylsulfate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：LU-1631

7. CAS登録番号

30578-37-1

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～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記	本薬1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)
水	やや溶けにくい	32～35
メタノール	やや溶けにくい	35～39
酢酸 (100)	溶けにくい	120～160
エタノール (95)	溶けにくい	150～170
アセトン	極めて溶けにくい	1250～2000
クロロホルム	極めて溶けにくい	1050～1750
酢酸エチル	ほとんど溶けない	10000以上
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない	10000以上
ヘキサン	ほとんど溶けない	10000以上

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 178℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

0.01（クロロホルム/水系溶媒、pH7.2、室温）

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル (λ_{max}) : 223nm、289nm（水、pH7.0）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

（試験項目：性状、含量、類縁物質、乾燥減量、硫酸塩）

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	室温	無色ガラス瓶 （密栓）	36ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラス瓶 （密栓）	6ヵ月	変化なし
		50℃		3ヵ月	
	湿度	30℃ 90%RH	褐色ガラス瓶 （開栓）	3ヵ月	変化なし
		光		蛍光灯 (5,000lx)	

3. 有効成分の確認試験法

- (1)日局 定性反応（芳香族アミン，第一）
- (2)日局 定性反応（硫酸塩）
- (3)日局 紫外可視吸光度測定法
- (4)日局 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

- 日局 紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	リズミック錠10mg		
剤形	白色の割線入り素錠		
外形			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	6.5	2.3	0.10

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

P915

(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錠中アメリジニウムメチル硫酸塩 10mg

(2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

(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

(試験項目：性状、含量、類縁物質)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	室温	PTP包装 (シリカゲル入り、アルミラッピング)	36ヵ月	変化なし	
		ポリエチレン瓶 (シリカゲル入り、密栓)		変化なし	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (シリカゲル入り、アルミラッピング)	6ヵ月	変化なし	
		ポリエチレン瓶 (シリカゲル入り、密栓)		変化なし	
		ポリエチレン瓶 (開栓)	2ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	PTP包装	3ヵ月	変化なし
		50℃	PTP包装	1ヵ月	変化なし
	ポリエチレン瓶 (密栓)		変化なし		

無包装状態の安定性は以下のとおりである。

(試験項目：①性状、硬度、溶出性 ②性状、含量)

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	40℃、遮光	気密容器	3ヵ月	変化なし ^{①②}
湿度	25℃、75%RH 遮光	開放	3ヵ月	硬度低下（規格内*） ^{①②}
光	蛍光灯 (8,000lx)	気密容器	120万lx・hr	変化なし ^①
	—	気密容器	60万lx・hr	変化なし ^②

*硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重以上

各試験は、異なる試験項目で2回に分けて実施した。

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（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

局外規「アメジニウムメチル硫酸塩錠」に適合する。

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)日局 定性反応（芳香族アミン，第一）

(2)日局 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

5-amino-2-phenyl-3(2H)-pyridazinone

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

■効能・効果

本態性低血圧、起立性低血圧、透析施行時の血圧低下の改善

2. 用法及び用量

■用法・用量

本態性低血圧、起立性低血圧

通常、成人にはアメジニウムメチル硫酸塩として、1日20mgを1日2回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

透析施行時の血圧低下の改善

通常、成人にはアメジニウムメチル硫酸塩として、透析開始時に1回10mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

一般臨床試験及び二重盲検比較試験における本剤の有効性評価症例数は435例で、これらの臨床成績は次のとおりである。

対象疾患	改善率
本態性低血圧	61% (113/186)
起立性低血圧	69% (87/127)
透析施行時の血圧低下	70% (85/122)

また、二重盲検比較試験での改善率は、本態性低血圧¹⁾(対照薬：エチレフリン塩酸塩)60%(47/79)、起立性低血圧²⁾(対照薬：エチレフリン塩酸塩)74%(46/62)、透析施行時の血圧低下³⁾(対照薬：プラセボ)60%(33/55)であった。

[筒井末春, ほか：臨床医薬, 4: 1123, 1988]

[筒井末春, ほか：臨床医薬, 6: 995, 1990]

[斎藤 博, ほか：臨床医薬, 6: 973, 1990]

(3) 臨床薬理試験

25～56歳の健康成人男子24例に本剤5～40mgを1回経口投与したところ、20mg投与までは自覚症状が認められなかったが、40mg投与では全例で顔面のこわばり、冷汗、頭痛等の自覚症状が発現した。血圧に対しては20mg投与から有意な上昇を示し、投与2時間後から6時間後まで持続した。いずれの投与量においても臨床検査値には影響を及ぼさなかった⁴⁾。

[中島光好, ほか：臨床医薬, 4: 495, 1988]

また、29～45歳の健康成人男子5例に本剤10mgを1日3回7日間反復経口投与したところ、第2回投与から有意な血圧上昇が見られ、減弱することなく7日目にも有意な血圧上昇が見られたが、自覚症状の発現は認められなかった⁵⁾。

[中島光好, ほか：臨床医薬, 4: 509, 1988]

注) 本剤の本態性低血圧、起立性低血圧に対して承認されている用法・用量は1日20mgを1日2回分割投与であり、透析施行時の血圧低下の改善に対して承認されている用法・用量は透析開始時に1回10mgである。

(4) 探索的試験

18～74 歳の本態性低血圧ならびに起立性低血圧患者 41 例に本剤 10mg/日又は 20mg/日を 2 週間経口投与したところ、立ちくらみ、頭痛、朝起き不良、肩こり等の自覚症状に改善が認められた。用量間の比較では、全般改善度で「改善」以上が 10mg/日 65.0%、20mg/日 75.0%と 20mg/日で高い改善率が得られた⁶⁾。

[長澤絢一, ほか: 臨床医薬, 4: 1103, 1988]

また、30 例の透析時低血圧患者に本剤を 5mg、10mg 各 1 回又はプラセボを経口投与したところ、全般改善度の「改善」以上が 5mg 投与群で 80%、10mg 投与群で 90%、プラセボ群で 10%と 5mg 投与群、10mg 投与群いずれもプラセボ群に比して有意に高い改善率を示した。用量比較では、最大血圧下降幅が 15mmHg 以上の症例で検討した結果、5mg 投与群が「改善」以上 77.8%、10mg 投与群が同じく 90%と 10mg 投与群で高い改善率が得られた³⁾。

[斎藤 博, ほか: 臨床医薬, 6: 973, 1990]

注) 本剤の本態性低血圧、起立性低血圧に対して承認されている用法・用量は 1 日 20mg を 1 日 2 回分割投与であり、透析施行時の血圧低下の改善に対して承認されている用法・用量は透析開始時に 1 回 10mg である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

本態性低血圧ならびに起立性低血圧患者 216 例を対象に、本剤 20mg/日又はエチレフリン塩酸塩 15mg/日を 2 週間投与した結果、最終全般改善度で「改善」以上が本剤投与群 59.4%、エチレフリン塩酸塩投与群 53.4%であり、両群間に有意差は認められなかったが、診断名別最終全般改善度では、本態性低血圧で「改善」以上が本剤投与群 59.5%、エチレフリン塩酸塩投与群 48.1%と、本剤投与群はエチレフリン塩酸塩投与群に比べ有意に高い改善率を示した¹⁾。

[筒井末春, ほか: 臨床医薬, 4: 1123, 1988]

起立性低血圧患者 143 例を対象に、本剤 20mg/日又はエチレフリン塩酸塩 15mg/日を 2 週間投与した結果、最終全般改善度で「改善」以上が本剤投与群 74.2%、エチレフリン塩酸塩投与群 59.7%であり、両群間に有意差は認められなかったが、有用性判定では、「有用」以上が本剤投与群 73.0%、エチレフリン塩酸塩投与群 55.6%と、本剤投与群はエチレフリン塩酸塩投与群に比べ有意に高い有用率を示した²⁾。

[筒井末春, ほか: 臨床医薬, 6: 995, 1990]

透析時低血圧患者 111 例を対象に、本剤 10mg/回又はプラセボを 4 週間投与した結果、最終全般改善度で「改善」以上が本剤投与群 60.0%、プラセボ群で 25.9%と、本剤投与群はプラセボ群に比べ有意に高い改善率を示した。また、有用性判定でも、「有用」以上が本剤投与群 58.2%、プラセボ群 25.9%と、本剤投与群はプラセボ群に比べ有意に高い有用率を示した³⁾。

[斎藤 博, ほか: 臨床医薬, 6: 973, 1990]

3) 安全性試験

透析時低血圧を示す 14 例に本剤 10～20mg/日を 4～46 週間長期経口投与したところ、4 週及び 6 週投与の 2 例に腹痛、動悸の軽度の副作用が見られたのみで、40 週以上投与された 5 例においては全く副作用が見られなかった。また、臨床検査値異常も全例で見られなかった⁷⁾。

[高橋幸雄, ほか: 薬理と治療, 19: 3259, 1991]

注) 本剤の透析施行時の血圧低下の改善に対して承認されている用法・用量は透析開始時に 1 回 10mg である。

4) 患者・病態別試験

起立性調節障害の小児 23 例に本剤 5～10mg/日を経口投与した試験で、有効率は 60.9%を示し、投与方法別では 5mg 1 日 2 回投与が 44.4%、10mg 1 日 1 回投与が 71.4%と 10mg 1 日 1 回投与で高い有効率を示した⁸⁾。

[阿部忠良, ほか: 小児内科, 20: 945, 1988]

注) 本剤で承認されている効能・効果は、本態性低血圧、起立性低血圧、透析施行時の血圧低下の改善であり、また、承認されている用法・用量は、成人に対するものである。

(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）

①使用成績調査

本態性・起立性低血圧における有効性解析対象は 4153 例で、改善率は本態性低血圧が 65.3%、起立性低血圧が 67.0%であった。一方、安全性解析対象は 4267 例で、副作用発現率は 2.39%であった。種類別では動悸が 16 例と最も多く、頭痛 9 例、嘔気、胃不快感、排尿障害各 6 例が主なもので、重篤な副作用はなかった。

透析時低血圧における有効性解析対象は 520 例で、改善率は 62.3%であった。一方、安全性解析対象は 620 例で、副作用発現率は 5.48%であった。種類別では動悸 9 例、高血圧 5 例、頭痛 4 例が主なもので、重篤な副作用はなかった。

②特別調査

本態性低血圧及び起立性低血圧で 8 週以上の投与を要した 15 歳以上 65 歳以下の患者 161 例を対象に、QOL（Quality of Life）の調査が行われた結果、有効性解析対象 80 例での総合全般改善度で「改善」以上は 57.5%であった。また、安全性解析対象 158 例での副作用発現率は 5.70%で、種類別では熱感 3 例、嘔気 2 例が主なものであり、重篤な副作用は見られなかった。

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

ミドドリン塩酸塩
ドロキシドパ
エチレフリン塩酸塩
ほか交感神経刺激薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ノルアドレナリンと競合して末梢の神経終末に取り込まれ、ノルアドレナリンの神経終末への再取り込みを抑制するとともに、神経終末においてノルアドレナリンの不活性化を抑制し、交感神経機能を亢進させる⁹⁻¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血圧上昇作用

① ラット (1 回投与)

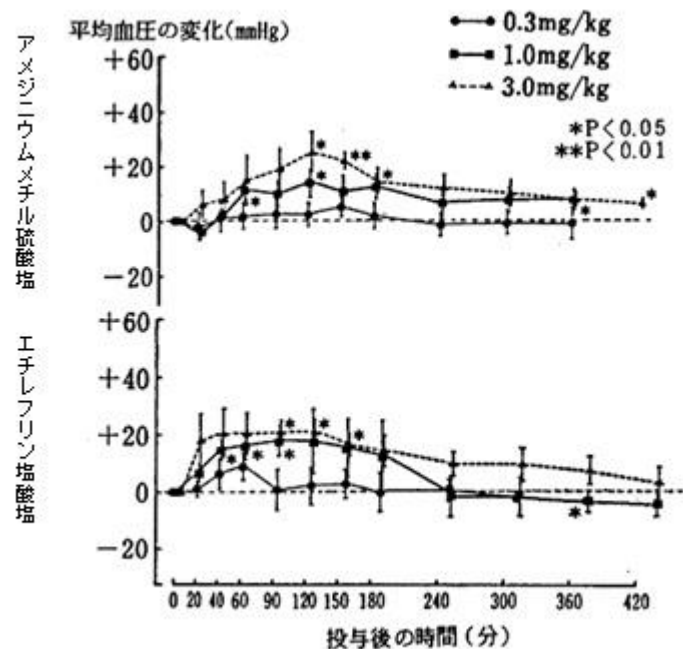
アメジニウムメチル硫酸塩 10~100mg/kg をラットに経口投与したところ、収縮期、拡張期血圧ともほぼ同程度の上昇が用量依存的にみられた¹³⁾。

② イヌ (1 回投与)

アメジニウムメチル硫酸塩 0.3~3.0mg/kg をイヌに経口投与したところ、1.0mg/kg 以上の用量で、収縮期及び拡張期血圧は有意に上昇した。また血圧上昇の持続性をエチレフリン塩酸塩と平均血圧で比較したところ、アメジニウムメチル硫酸塩は投与後 420 分においても有意に血圧を上昇させたが、エチレフリン塩酸塩では 150 分までであり、アメジニウムメチル硫酸塩はエチレフリン塩酸塩より作用が持続した¹³⁾。

③ ラット (反復投与)

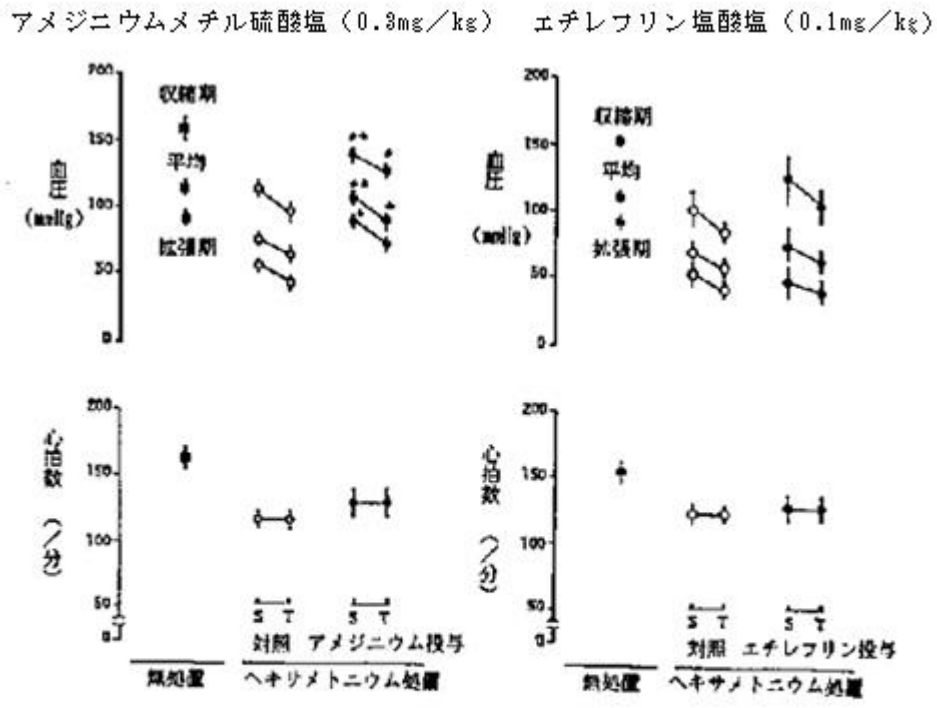
アメジニウムメチル硫酸塩 30mg/kg をラットに 1 日 1 回 21 日間経口投与し、各投与日の投与前及び投与 30 分後の血圧を測定したところ、血圧上昇は投与最終日まで繰り返し認められ、反復投与による作用の増強あるいは減弱は認められなかった。また、休薬により血圧値は前値にもどった¹³⁾。



アメジニウムメチル硫酸塩又はエチレフリン塩酸塩
イヌに 1 回経口投与時の血圧に対する影響

2)実験的起立性低血圧に対する作用

麻酔イヌに自律神経節遮断薬（塩化ヘキサメトニウム）を投与した上で体軸変換し、起立性低血圧を生じさせ、このモデルに対するアメジニウムメチル硫酸塩とエチレフリン塩酸塩の効果を調べた。アメジニウムは、体軸変換による血圧低下度を変化させなかったが、自律神経節遮断により低下した血圧を上昇させて、体軸変換後の血圧を有意に高く保持した。一方、エチレフリンでは有意な血圧上昇を認めなかった¹⁴⁾。



S : 仰臥位（水平位置）
 T : 30° 1分間のhead up 体軸変換
 Sはsupine（仰臥位）の頭文字、
 Tはtilt（傾斜）の頭文字

各値は6例の平均値±標準誤差
 * p < 0.05, ** p < 0.01
 （塩化ヘキサメトニウム前投与対照との比較）

実験的起立性低血圧に対するアメジニウムメチル硫酸塩とエチレフリン塩酸塩静脈内投与の作用

(3) 作用発現時間・持続時間

「V-3-(3)臨床薬理試験」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

2.7 時間 (健康成人) ⁴⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人、空腹時 10mg 1 回投与 ⁴⁾ :

$T_{max} = 2.7 \pm 0.4h$ 、 $C_{max} = 25.3 \pm 1.4ng/mL$ 、 $t_{1/2} (\alpha) = 6.4 \pm 1.1h$ 、 $t_{1/2} (\beta) = 13.6 \pm 2.5h$ 、
透析患者、20mg 1 回 (承認範囲外用量) 投与 ^{15,16)} :

非透析日 : $T_{max} = 4.4 \pm 0.7h$ 、 $C_{max} = 82.0 \pm 4.9ng/mL$ 、 $t_{1/2} = 25.9 \pm 3.9h$ 、

透析日 : $T_{max} = 3.6 \pm 0.7h$ 、 $C_{max} = 70.7 \pm 5.7ng/mL$ 、 $t_{1/2} = 19.2 \pm 2.7h$ 、

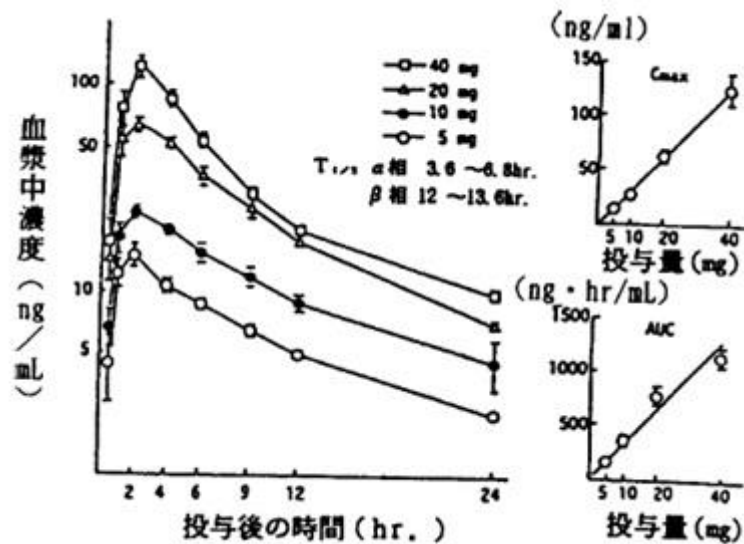
※ : 透析日は透析直前投与

注) 本剤の本態性低血圧、起立性低血圧に対して承認されている用法・用量は 1 日 20mg を 1 日 2 回分割投与であり、透析施行時の血圧低下の改善に対して承認されている用法・用量は透析開始時に 1 回 10mg である。

1) 単回投与 (健康成人)

健康成人男子志願者各 6 例に本剤 5、10、20、40mg を 1 回経口投与し、経時的に未変化体の血漿中濃度を測定した。なお、ヒトでは血漿中に代謝物を認めていない。

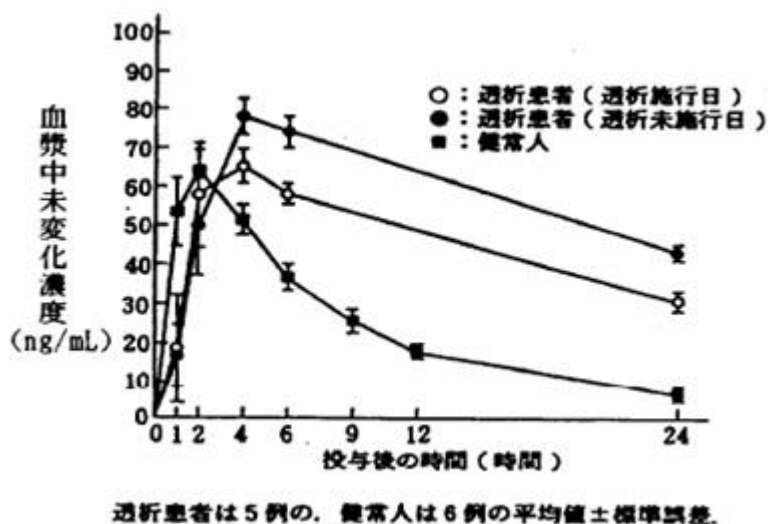
血漿中未変化体の T_{max} は 1.7~2.7 時間、 C_{max} は各々 15.4、25.3、65.8、124.3ng/mL、 $t_{1/2}$ は見かけの α 相が 3.6~6.8 時間、 β 相が 12.0~13.6 時間であった。また、 C_{max} と AUC は用量とほぼ比例関係にあった ⁴⁾。



ヒト単回経口投与後の血漿中未変化体濃度

2) 単回投与 (腎透析患者)

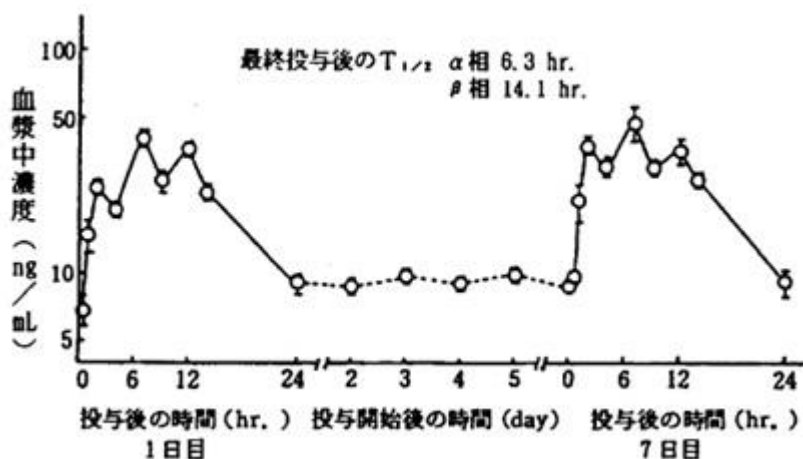
透析患者の透析未施行日及び透析施行日に、アマジニウムメチル硫酸塩 20mg を 1 回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移及び薬動学的パラメータを健常人でのデータとの比較で下に示す。透析施行日における Cmax 及び AUC は、透析 (本薬投与後 5 時間透析実施) によって、透析未施行日よりそれぞれ 14%、20%低下したが、健常人よりも高い値であった^{15,16)}。



透析患者及び健常人におけるアマジニウムメチル硫酸塩 20mg
1 回経口投与後の血漿中未変化体濃度

3) 反復投与 (健常成人)

健常成人男子志願者 6 例に本剤 10mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与し、未変化体の血漿中濃度を 1 日目と 7 日目は経時的に、2~6 日目は 1 日 1 回朝の投与前に測定した。2 日目以降、血漿中濃度はほぼ一定で、7 日目の最終投与後の $t_{1/2}$ は α 相が 6.3 時間、 β 相が 14.1 時間と 1 回投与時の成績とほぼ一致しており、反復投与による血漿中濃度への影響は認められなかった⁵⁾。

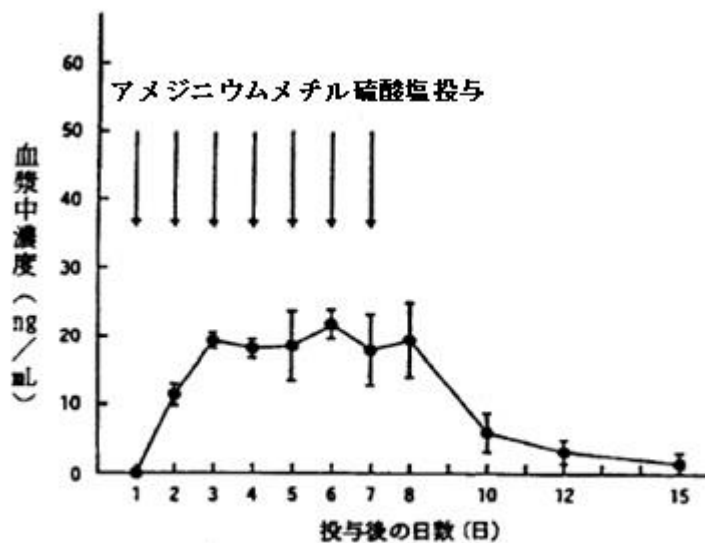


ヒト反復経口投与 (10mg×3/日) 時の血漿中未変化体濃度

4) 反復投与（腎透析患者）

透析患者にアメリジウムメチル硫酸塩 5mg を 1 日 1 回 7 日間（透析は 1、3、5 日目の投薬後 5 時間施行）反復経口投与し、各日投与前の血漿中未変化体濃度を測定した。

血漿中未変化体濃度は、投与 3 日目以降約 20ng/mL とほぼ一定となり、8 日目以降の測定値から求めた $t_{1/2}$ は 18.9 時間で 1 回投与後の値（透析施行日）である 19.2 時間とよく一致しており、蓄積性は示唆されなかった¹⁶⁾。



各値は 3 例の平均値 ± 標準誤差。

透析は 1、3、5、8、10、12 日目の 0～5 時間を実施

透析患者にアメリジウムメチル硫酸塩 5mg 1 日 1 回 7 日間反復投与時の各日投与前の血漿中未変化体濃度

(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

53%（外国人データ）¹⁷⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(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

20.7% (健康成人、10mg 1回投与2時間後、限外ろ過法)¹⁸⁾

3. 吸収

胃を除く消化管全域から吸収される。

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

(参考)

妊娠ラットに¹⁴C]アメジニウムメチル硫酸塩 20mg/kg を経口投与後3時間の胎仔中放射活性濃度は母体血漿中濃度の約 1/10 程度であった¹⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

(参考)

授乳ラットに¹⁴C]アメジニウムメチル硫酸塩 20mg/kg を経口投与した乳汁中放射能濃度は投与後3時間に 0.87μg 当量/mL に達し、以後半減期 8.2 時間で消失した¹⁹⁾。

(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

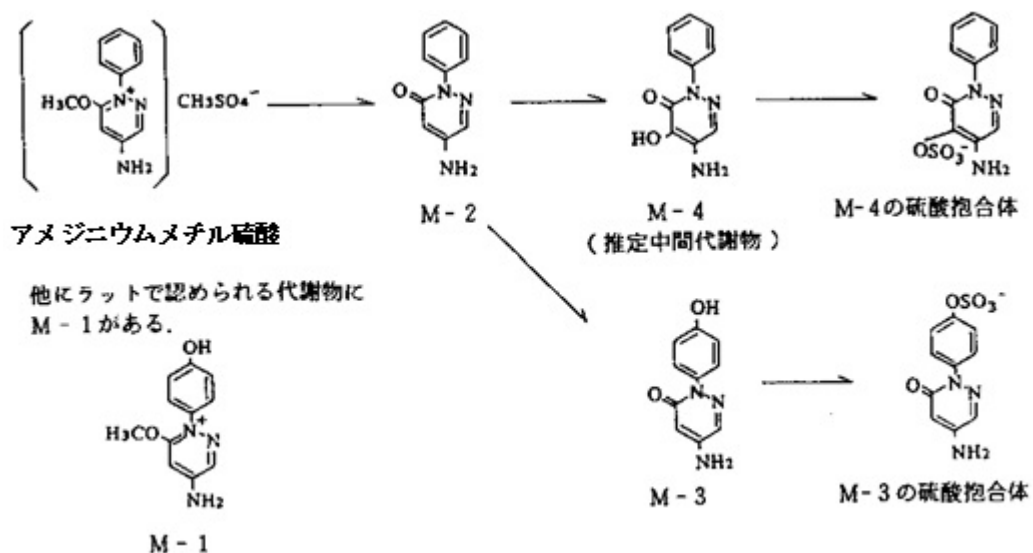
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：ごく一部がピリダジノン体となり、硫酸抱合される²⁰⁾。



アメジニウムメチル硫酸塩の推定代謝経路 (ヒト)

(2)代謝に関する酵素（GYP450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

(参考)

代謝物 M-2 に活性は認められていない（ラット）。

(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

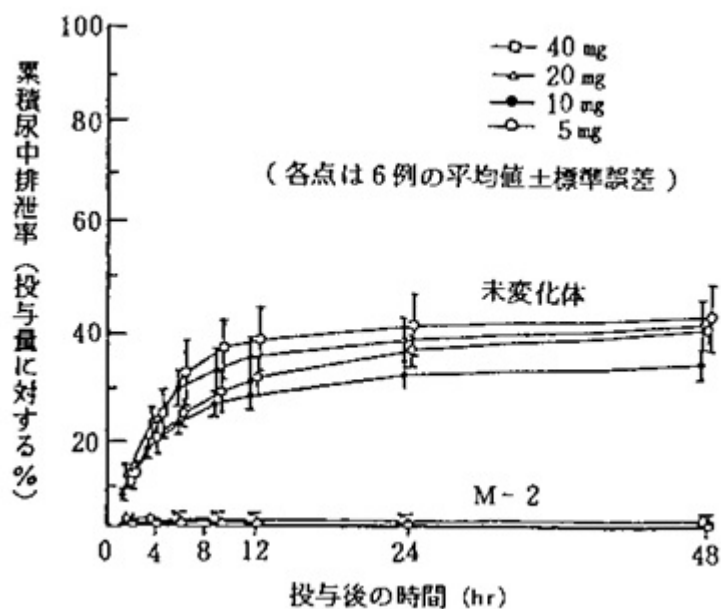
主として尿中。

(2)排泄率

健康成人にアメジニウムメチル硫酸塩 10~20mg を 1 回経口投与後の尿中には、48 時間までに未変化体が投与量の 33~42%、代謝物 M-2 が 1~2%排泄された⁴⁾。

注) 本剤の本態性低血圧、起立性低血圧に対して承認されている用法・用量は 1 日 20mg を 1 日 2 回分割投与であり、透析施行時の血圧低下の改善に対して承認されている用法・用量は透析開始時に 1 回 10mg である。

(3)排泄速度



健康成人にアメジニウムメチル硫酸塩 5、10、20 及び 40mg を 1 回経口投与時の未変化体、代謝物 M-2 の累積尿中排泄率

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

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

透析患者にアマジニウムメチル硫酸塩 10mg を 1 回経口投与し、経時的に血漿中及び透析液中未変化体濃度を測定した。透析器通過後の血漿中未変化体濃度は、通過前の約 1/2 であり、透析によって一部が除去され、透析液への移行がみられた²¹⁾。

(3)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) 高血圧症の患者〔高血圧症を悪化させる。〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症を悪化させる。〕
- (3) 褐色細胞腫のある患者〔急激な昇圧発作を起こすおそれがある。〕
- (4) 閉塞隅角緑内障の患者〔急激な眼圧上昇をきたすおそれがある。〕
- (5) 残尿を伴う前立腺肥大のある患者〔尿閉をきたすおそれがある。〕

（解説）

- (1) 本剤は血圧を上昇させる薬剤であるため、高血圧症を悪化させるおそれがある。
- (2) 甲状腺機能亢進症では交感神経系の活性亢進がみられるため、交感神経系を刺激する本剤を投与すると、甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。
- (3) 褐色細胞腫はカテコールアミンを産生する腫瘍であるため、交感神経系を刺激する本剤を投与すると、急激な昇圧発作を起こすおそれがある。
- (4) 本剤の持つ α 刺激作用、 β 刺激作用によりそれぞれ散瞳、眼房水の産生増大が起こり、急激な眼圧上昇をきたすおそれがある。
- (5) 本剤の持つ α 刺激作用、 β 刺激作用によりそれぞれ尿道括約筋の収縮、排尿筋の弛緩が起こり、尿の出がさらに悪くなるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重篤な心臓障害のある患者〔本剤の交感神経機能亢進作用を介する心臓刺激作用により、心臓障害が悪化するおそれがある。〕

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

透析施行時の血圧低下への適用にあたっては、透析中に血圧が低下したために透析の継続が困難となることが確認されている慢性腎不全患者のみを対象とすること。

（解説）

本剤の適用対象を明確にするために記載した。

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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドロキシドパ	血圧の異常上昇をきたすことがある。	ドロキシドパから変換したノルアドレナリンの末梢神経終末における再取り込みと不活性化が、本剤により抑制される。
ノルアドレナリン	血圧の異常上昇をきたすおそれがある。	本剤によりノルアドレナリンの末梢神経終末における再取り込みと不活性化が抑制される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認までの臨床試験 693 例及び使用成績調査・特別調査 5,045 例の合計 5,738 例中 206 例(3.59%)に副作用がみられた。そのうち主なものは、動悸(0.71%)、頭痛(0.33%)、嘔気・嘔吐(0.33%)、ほてり感(0.21%)、高血圧(0.27%)等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注)		発疹、湿疹、蕁麻疹	
循環器	動悸、頻脈、血圧変動、不整脈(期外収縮、心房細動等)、ほてり感、のぼせた感じ	胸部不快感、息苦しさ、浮腫、胸内苦悶感	四肢冷感
精神神経系	めまい、立ちくらみ、頭痛、頭重、気分不良	ふらつき、全身倦怠感、焦躁感、情緒不安定、不眠、眠気、全身のしびれ、耳鳴	
消化器	嘔気・嘔吐、腹痛	胸やけ、食欲不振、腹部膨満、下痢、便秘、口渇感	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常		
その他	排尿障害	白血球減少、発熱、全身熱感、頸部痛、下肢痛、視力障害、歩行障害の悪化、構語障害の悪化	

注：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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	市販後調査	合計
評価例数	693	5,045	5,738
副作用発現症例数	61	145	206
副作用発現件数	86	191	277
副作用発現率 (%)	8.80	2.87	3.59

副作用の種類	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
皮膚・付属器障害	3 (0.43)	7 (0.14)	10 (0.17)
蕁麻疹	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
陰部癢痒症	0	1(0.02)	1(0.02)
癢痒感	0	2(0.04)	2(0.03)
発汗	0	1(0.02)	1(0.02)
発疹	1(0.14)	3(0.06)	4(0.07)
顔面湿疹	1(0.14)	0	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	15 (2.16)	29 (0.57)	44 (0.77)
もうろう状態	0	1(0.02)	1(0.02)
振戦	0	1(0.02)	1(0.02)
頭痛	5(0.72)	14(0.28)	19(0.33)
頭重 (感)	1(0.14)	5(0.10)	6(0.10)
めまい	3(0.43)	3(0.06)	6(0.10)
立ちくらみ	1(0.14)	6(0.12)	7(0.12)
四肢しびれ (感)	0	1(0.02)	1(0.02)
歩行障害	1(0.14)	0	1(0.02)
構音障害	1(0.14)	0	1(0.02)
ふらつき (感)	2(0.29)	3(0.06)	5(0.09)
自律神経系障害	19 (2.74)	50 (0.99)	69 (1.20)
高血圧	1(0.14)	9(0.18)	10(0.17)
血圧上昇	0	6(0.12)	6(0.10)
心悸亢進	0	1(0.02)	1(0.02)
心拍数増加	0	2(0.04)	2(0.03)
動悸	14(2.02)	26(0.52)	40(0.70)
唾液分泌亢進	0	1(0.02)	1(0.02)
潮紅 (フラッシング)	0	1(0.02)	1(0.02)
血圧低下	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
血圧変動	1(0.14)	0	1(0.02)
頻脈	2(0.29)	6(0.12)	8(0.14)
インポテンス	0	1(0.02)	1(0.02)
視覚障害	1 (0.14)	0	1 (0.02)
視力障害	1(0.14)	0	1(0.02)
聴覚・前庭障害	0	3 (0.06)	3 (0.05)
耳鳴	0	2(0.04)	2(0.03)
車酔い	0	1(0.02)	1(0.02)
精神障害	5 (0.72)	6 (0.12)	11 (0.19)
無気力	0	1(0.02)	1(0.02)
鈍重	1(0.14)	0	1(0.02)
焦躁感	1(0.14)	0	1(0.02)
情緒不安	1(0.14)	0	1(0.02)
眠気	0	2(0.04)	2(0.03)
不眠 (症)	2(0.29)	2(0.04)	4(0.07)
浮遊感	0	1(0.02)	1(0.02)
消化管障害	13 (1.88)	30 (0.59)	43 (0.75)
嘔吐	2(0.29)	2(0.04)	4(0.07)
嘔気	4(0.58)	10(0.20)	14(0.24)
悪心	0	1(0.02)	1(0.02)
下痢	0	2(0.04)	2(0.03)
軟便	1(0.14)	0	1(0.02)
口渇	0	1(0.02)	1(0.02)
口渇感	1(0.14)	2(0.04)	3(0.05)
食欲不振	1(0.14)	2(0.04)	3(0.05)
腹痛	1(0.14)	4(0.08)	5(0.09)
胃不快感	0	6(0.12)	6(0.10)
胃重圧感	1(0.14)	0	1(0.02)
胸やけ	1(0.14)	0	1(0.02)
腹部不快感	0	1(0.02)	1(0.02)
便秘	0	4(0.08)	4(0.07)
腹部膨満	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)

副作用の種類	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
肝臓・胆管系障害	2 (0.29)	9 (0.18)	11 (0.19)
肝機能障害	0	2(0.04)	2(0.03)
肝機能悪化	1(0.14)	0	1(0.02)
肝障害	0	2(0.04)	2(0.03)
血清GOT上昇	1(0.14)	3(0.06)	4(0.07)
血清GPT上昇	0	2(0.04)	2(0.03)
γ-GTP上昇	0	2(0.04)	2(0.03)
心・血管障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心胸比増大	0	1(0.02)	1(0.02)
心拍数・心リズム障害	3 (0.43)	5 (0.10)	8 (0.14)
心室性期外収縮	2(0.29)	1(0.02)	3(0.05)
不整脈	0	1(0.02)	1(0.02)
心房細動	0	1(0.02)	1(0.02)
上室性不整脈	1(0.14)	0	1(0.02)
上室性期外収縮	0	2(0.04)	2(0.03)
呼吸器系障害	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
息苦しい	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
白血球・網内系障害	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
白血球減少 (症)	1(0.14)	0	1(0.02)
白血球増多 (症)	0	3(0.06)	3(0.05)
血小板・出血凝固障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
皮下出血斑	0	1(0.02)	1(0.02)
泌尿器系障害	2 (0.29)	6 (0.12)	8 (0.14)
排尿障害	2(0.29)	6(0.12)	8(0.14)
女性生殖 (器) 障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
月経異常	0	1(0.02)	1(0.02)
一般的全身障害	21 (3.03)	21 (0.42)	42 (0.73)
悪寒	0	1(0.02)	1(0.02)
胸痛	0	1(0.02)	1(0.02)
胸内苦悶感	0	3(0.06)	3(0.05)
胸部圧迫感	0	2(0.04)	2(0.03)
胸部不快感	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
発熱	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
浮腫	1(0.14)	0	1(0.02)
全身熱感	1(0.14)	0	1(0.02)
頸部痛	1(0.14)	0	1(0.02)
下肢痛	1(0.14)	0	1(0.02)
気分不良	0	5(0.10)	5(0.09)
全身倦怠 (感)	1(0.14)	1(0.02)	2(0.03)
ほてり	9(1.30)	2(0.04)	11(0.19)
熱感	0	3(0.06)	3(0.05)
のぼせ (感)	5(0.72)	1(0.02)	6(0.10)

承認時+再審査終了時 (1999年3月)

(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

使用成績調査では、患者年齢区分別、肝障害の有無別、腎障害の有無別、循環器系障害の有無別それぞれの副作用発現率に有意差は認められなかった。

年齢区分による層別解析

年齢区分	本態性・起立性低血圧				透析時低血圧			
	総症例数	副作用発現例数	副作用発現率	検定	総症例数	副作用発現例数	副作用発現率	検定
12～14歳	300	3	1.0%	P=0.100				
15歳以上	3,961	99	2.5%					
64歳以下	3,164	71	2.2%	P=0.283	382	26	6.8%	P=0.069
65歳以上	1,097	31	2.8%		237	8	3.4%	

合併症による層別解析

合併症	本態性・起立性低血圧				透析時低血圧			
	総症例数	副作用発現例数	副作用発現率	検定	総症例数	副作用発現例数	副作用発現率	検定
肝障害なし	4,132	101	2.4%	P=0.351	589	34	5.7%	P=0.269
肝障害あり	100	1	1.0%		20	0	0%	
腎障害なし	4,179	102	2.4%	P=0.249				
腎障害あり	53	0	0%					
循環器系障害なし	4,126	97	2.4%	P=0.118	575	33	5.7%	P=0.490
循環器系障害あり	106	5	4.7%		34	1	2.9%	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：「Ⅷ-8-(3) その他の副作用」の項参照

試験法：該当資料なし

9. 高齢者への投与

投与に際しては少量から開始するなど用量に留意すること。〔高齢者では生理機能(腎機能、肝機能)が低下していることが多い。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において乳汁中への移行が報告されている。〕

(解説)

(2)「Ⅶ-4-(3) 乳汁への移行性」の項参照

11. 小児等への投与

乳児及び幼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

該当しない

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

【中枢神経系に対する作用】

10及び30mg/kgの経口投与でマウスの移動覚醒を上昇させたが、ラットでは100mg/kgの経口投与で立毛、瞳孔散大を認めたのみであった。また、マウスあるいはラットの運動量、マウスの協調運動能及び不動化ネコの自発皮質脳波に対しては著明な影響を及ぼさなかった²²⁾。

【自律神経系に対する作用】

麻酔ネコで昇圧作用を示す0.3mg/kgの静脈内投与で、ノルアドレナリンの昇圧反応を増強したが、アセチルコリン、迷走神経電気刺激ならびに両側頸動脈閉塞による血圧及び心拍数反応に対しては影響を及ぼさなかった²²⁾。

【呼吸・循環器系に対する作用】

1及び3mg/kgの静脈内投与で麻酔ネコの血圧を上昇させ、心拍数を増加させた。心拍数の増加に一致して心電図のRR間隔とQT間隔を短縮させたが、QT間隔を心拍数で補正したQTcは変化しなかった。10mg/kgでは、投与直後に血圧を一過性に上昇させた後に下降させ、その後持続的に上昇させた。心拍数は投与直後より持続的に増加した。心電図上、RR間隔とQT間隔の短縮に加え、R波及びT波の減高とST電位の下降が認められた²³⁾。

【消化器系及び平滑筋に対する作用】

ラット胃排出能を30mg/kgの経口投与で抑制した。マウス小腸炭末輸送能、ラット胃酸分泌に対しては100mg/kgの経口投与でも影響を与えず、また、モルモット摘出回腸自動収縮抑制作用は 10^{-4} g/mL以上でのみ認められた²²⁾。

妊娠ウサギ摘出子宮では 3×10^{-6} g/mL以上で自動収縮張力を増強したが、妊娠あるいは非妊娠ラットの摘出子宮では、 3×10^{-4} g/mLでも作用を示さなかった²²⁾。

また、ラットの摘出輸精管で、 10^{-5} g/mL以上で自動収縮を惹起させたが、モルモット、イヌ及びサル
の摘出輸精管では、 10^{-3} g/mLにおいても自動収縮を誘発しなかった。このように、摘出子宮及び輸精管の反応に種属差が認められた²²⁾。

【血液系に対する作用】

10及び30mg/kgの経口投与で、血小板凝集能、血液凝固に対しては著明な影響を及ぼさなかった²²⁾。

【腎機能に対する作用】

10及び30mg/kgの経口投与で、生理食塩水負荷ラットの尿量及び尿中Na⁺、Cl⁻の排泄量を増加させたが、K⁺排泄量には影響を及ぼさなかった²²⁾。

(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

動物種・性		LD ₅₀ (mg/kg)		
		静脈内	皮下	経口
ラット ²⁴⁾ (SD)	♂	27.8	598	1330
	♀	29.2	625	1470
マウス ²⁴⁾ (ICR)	♂	24.1	282	1420
	♀	26.9	298	1380
イヌ (ビーグル)	♂・♀	—	—	200~400

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験としては、雌雄ラット（SD、5週齢）に14、70、350、700mg/kg/日を1カ月間経口投与（1日1回）²⁵及び雌雄イヌ（ビーグル、7カ月齢）に1、6、36mg/kg/日を13週間経口投与（1日1回）した。主な毒性所見としてラットでは交感神経系の興奮に伴う流涎、散瞳等が見られたが、組織障害性は殆ど見られず、また2週間の回復試験でこれらの毒性所見は消失した。イヌでは主な毒性所見として軽度の貧血、散瞳等が見られたが、5週間の回復試験でこれらの毒性所見は消失した。無影響量は、雄ラット14mg/kg/日、雌ラット70mg/kg/日、雌雄イヌ1mg/kg/日であった。

慢性毒性試験としては、雌雄ラット（SD、6週齢）に6、30、150mg/kg/日を52週間経口投与（1日1回）²⁶及び雌雄イヌ（ビーグル、6カ月齢）に1、6、36mg/kg/日をそれぞれ1年間経口投与（1日1回）した。主な毒性所見としてラットでは流涎、体重増加抑制及び軽度の貧血が見られた。またイヌでは散瞳、嘔吐、体重減少及び心拍数の減少が見られたが、5週間の回復試験でこれらの毒性所見は消失した。無影響量は、雄ラット6mg/kg/日、雌ラット30mg/kg/日、雌雄イヌ6mg/kg/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験²⁷、胎仔の器官形成期投与試験²⁸、周産期・授乳期投与試験²⁹の結果、雌の生殖に影響なく、催奇形性も認められなかった。しかしながら、精管収縮亢進によって雄ラットに形成された精子肉芽腫によると思われる着床率の低下が高用量で見られた³⁰。また、ウサギにおける胎仔の器官形成期投与試験でも催奇形性は認められなかった³¹。

(4) その他の特殊毒性

ウサギ（IgG型抗体産生）、モルモット（全身アナフィラキシー反応、IgG型抗体産生、遅延型皮膚反応）及びマウス（IgE型抗体産生）による抗原性観察の結果、いずれにおいても抗原性は認められなかった³²。

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いたプレート法による試験³³と、チャイニーズハムスター肺由来CHL/IU細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験³⁴の結果、変異原性は認められなかった。マウス及びラットを用いた癌原性試験の結果、癌原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

乾燥剤を同封した気密容器・室温保存
開封後は吸湿に注意すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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

くすりのしおり：有

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

リズミック錠 10mg：[PTP]100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）
[バラ]500錠

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン（乾燥剤付き）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり

同効薬：エチレフリン塩酸塩、ミドドリン塩酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 など

9. 国際誕生年月日

1981年3月19日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

リズミック錠 10mg：1991年6月28日

承認番号

リズミック錠 10mg：3AM-438 製造

11. 薬価基準収載年月日

リズミック錠 10mg：1991年8月23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：1999年3月3日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年：1991年6月28日～1997年6月27日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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
リズミック錠 10mg	103592601	2190022F1024	612190292

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)筒井末春, ほか : 臨床医薬, 4: 1123, 1988
- 2)筒井末春, ほか : 臨床医薬, 6: 995, 1990
- 3)斎藤 博, ほか : 臨床医薬, 6: 973, 1990
- 4)中島光好, ほか : 臨床医薬, 4: 495, 1988
- 5)中島光好, ほか : 臨床医薬, 4: 509, 1988
- 6)長澤紘一, ほか : 臨床医薬, 4: 1103, 1988
- 7)高橋幸雄, ほか : 薬理と治療, 19: 3259, 1991
- 8)阿部忠良, ほか : 小児内科, 20: 945, 1988
- 9)古川 清, ほか : 薬理と治療, 16: 1443, 1988
- 10)畠野尚仁, ほか : 薬理と治療, 16: 1433, 1988
- 11)Lenke, D., et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31: 1558, 1981
- 12)Traut, M., et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31: 1566, 1981
- 13)湊 久夫, ほか : 薬理と治療, 16: 1409, 1988
- 14)社内資料 : 実験的起立性低血圧に対する作用
- 15)金丸光隆, ほか : 臨床医薬, 4: 1295, 1988
- 16)社内資料 : 透析患者における血漿中動態
- 17)Kaumeier, S., et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31: 1653, 1981
- 18)社内資料 : ヒトにおける蛋白結合
- 19)Nambu, k., et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38: 909, 1988
- 20)社内資料 : ヒトにおける代謝
- 21)社内資料 : 透析患者における血漿中および透析液中濃度
- 22)中辻勝義, ほか : 薬理と治療, 16: 1455, 1988
- 23)社内資料 : 麻酔ネコの血圧、心拍数、呼吸および心電図に対する作用
- 24)宮崎 譲, ほか : 薬理と治療, 16: 1471, 1988
- 25)加納正敏, ほか : 薬理と治療, 16: 1481, 1988
- 26)沖本一夫, ほか : 薬理と治療, 16: 1507, 1988
- 27)佐藤利和, ほか : 薬理と治療, 16: 1529, 1988
- 28)佐藤利和, ほか : 薬理と治療, 16: 1557, 1988
- 29)佐藤利和, ほか : 薬理と治療, 16: 1581, 1988
- 30)佐藤起代子, ほか : 薬理と治療, 16: 1543, 1988
- 31)佐藤利和, ほか : 薬理と治療, 16: 1573, 1988
- 32)社内資料 : 抗原性試験
- 33)社内資料 : 微生物における変異原性試験
- 34)社内資料 : 変異原性試験

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

該当資料なし

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



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>