

貯法：室温保存

有効期間：3年

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

承認番号 30400AMX00264

販売開始 2016年12月

筋萎縮性側索硬化症治療剤

リルゾール錠 50mg「ニプロ」

RILUZOLE Tablets

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)


- 2.1 重篤な肝機能障害のある患者[8.2、9.3.1、11.1.4 参照]
- 2.2 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | | |
|------|---|------------|
| 有効成分 | 1錠中 | リルゾール 50mg |
| 添加剤 | 無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄 | |

3.2 製剤の性状

| | | | | |
|---------|---|--------|--------|--------|
| 色、剤形 | 淡黄白色～淡黄色・フィルムコーティング錠 | | | |
| 外形、大きさ等 |  | | | |
| | 長径(mm) | 短径(mm) | 厚さ(mm) | 重量(mg) |
| | 約10.1 | 約5.1 | 約3.2 | 約185 |
| 識別コード | TS 95 | | | |

4. 効能又は効果

- 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療
- 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病勢進展の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 努力性肺活量が理論正常値の60%未満に低下している患者では効果が期待できないので、投与を行わないこと。
- 5.2 米国神経学会の勧告では、下記の(1)～(4)を満たす患者への適用を推奨するとされている。
 - (1) World Federation of Neurology(WFN；世界神経学会)の基準(他の原因によって進行性筋萎縮となった場合は除く)で“definite”または“probable”であること
 - (2) 罹病期間が5年未満であること
 - (3) 努力性肺活量が理論正常値の60%以上であること
 - (4) 気管切開未実施例であること

6. 用法及び用量

通常、成人には本剤を1回1錠、1日2回(朝及び夕食前)、リルゾールとして1日量100mg(本剤2錠)を経口投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を投与する場合は本剤の有効性及び安全性にかかる以下の事項について、患者又は患者に十分な同意の能力がない場合は代諾者に説明し、本剤投与にあたっての同意を得ること。
 - ・国内第3相二重盲検試験における安全性は18カ月の期間で確認された。[17.1.1 参照]
 - ・国内第3相二重盲検試験において、プライマリ・エンドポイントである「一定の病勢進展」又は「死亡」までの期間について、プラセボに対する本剤の有効性は検証されなかった。また、観察期間18ヵ月

の使用成績調査における生存率は、国内第3相二重盲検試験と同程度であった。[17.1.1、17.2.1 参照]

- 8.2 本剤は肝疾患の既往歴のない患者でも血清トランスアミナーゼ等(AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等)を上昇させることがあるので、本剤の投与に際しては、適応患者の選択を適切に行うこと。なお、本剤投与前及び投与中はALTを含むトランスアミナーゼを定期的に測定することが望ましく、また、ALTの上昇がみられた場合には、より頻回にALTを測定し、必要ならば、投与中止を検討すること。海外でのALS患者約800例を対象とした試験より、ALTについては約8%に正常値上限の3倍以上、約2%に正常値上限の5倍以上の上昇がみられた。[2.1、9.3.1、9.3.2、11.1.4 参照]
- 8.3 赤血球数の減少がみられることがあるので、本剤投与前及び投与中は赤血球数を測定することが望ましい。
- 8.4 増量しても効果の増強は期待できず、また副作用の頻度及び程度が増大するおそれがあるので、定められた用量を守ること。
- 8.5 本剤の投与中に、めまい又は眠気が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 発熱を有し、感染症が疑われる患者
好中球減少があらわれることがある。[11.1.2 参照]
 - 9.2 腎機能障害患者
腎機能が低下している患者を対象とした臨床試験は実施していない。
 - 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。[2.1、8.2、11.1.4 参照]
 - 9.3.2 肝機能異常の既往歴のある患者又は肝機能障害のある患者(重篤な肝機能障害のある患者を除く)
肝機能を悪化させるおそれがある。本剤は主として肝で代謝される。[8.2、11.1.4 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験において、高用量投与時(15mg/kg/日)に胎児の骨化遅延が、また、ラット及びウサギの器官形成期投与試験において、胎児に軽度の外表及び内臓異常が用量非依存的に認められたとの報告がある。[2.3 参照]
- 9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。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。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
副作用の発現に注意すること。一般に生理機能(肝機能等)が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 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 |
|---|-----------|---|
| CYP1A2阻害剤 テオフィリン、 カフェイン、ク ロミプラミン、 アミトリプチリ ン、イミプラミ ン、ジクロフェ ナク、ニューキ ノロン系薬剤の エノキサシン水 和物等 | 慎重に投与 | ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験においてチトクロームP-450の分子種であるCYP1A2はリルゾールの酸化的代謝を伴う主要な酵素であることが示唆されており、これらの薬剤は、本剤の排泄を遅延させる可能性がある ¹⁾ 。 |

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

血管浮腫、呼吸困難、喘鳴、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 好中球減少

重篤な好中球減少(0.1%未満)の報告があるので、発熱が認められた場合には直ちに白血球数を測定し、好中球減少が認められた場合には投与を中止すること。[9.1.1 参照]

11.1.3 間質性肺炎(0.1%)

発熱、咳嗽、呼吸苦等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝機能障害(0.2%)、黄疸(0.1%)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[2.1、8.2、9.3.1、9.3.2 参照]

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 ^{注1)} | 1~5%未満 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------|------|
| 肝臓 | AST上昇、ALT上昇 | γ -GTP上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇 | | | |
| 消化器 | | 悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛 | 味覚障害、膵炎 ^{注2)} 、アミラーゼ上昇 | | |
| 精神神経系 | | めまい | 口内・舌のしびれ感、傾眠、不眠症、うつ、口周囲感覚異常、筋緊張亢進 | 不安 | |
| 血液 | | 赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少 | | | |
| 腎臓 | | | BUN上昇、尿蛋白上昇 | | |
| 皮膚 | | 発疹 | そう痒 | | |
| 循環器 | | | | 頰脈 | |
| 筋・骨格系 | | | 筋痙攣、背部痛 | | 関節炎 |

| | 5%以上 ^{注1)} | 1~5%未満 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-----|---------------------|--------|--------------|---------|------|
| その他 | | 無力感 | 頭痛、倦怠感、発熱、浮腫 | 疼痛、頭痛、重 | 体重減少 |

注1) 発現頻度は承認時までの臨床試験、使用成績調査、及び特別調査を合わせて算出したものである。
注2) 膵炎があらわれるとの報告があるので、突然の激しい腹痛があらわれた場合には膵酵素値の上昇に注意すること。

13. 過量投与

過量投与時に、急性中毒性脳症による昏迷、昏睡、その他の神経系及び精神系の症状、メトヘモグロビン血症が発現したとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本邦の臨床試験において、術後大腸癌に対しカルモフルを併用していた例で死亡例が1例報告されている。

15.1.2 海外の臨床試験において、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少はリルゾール投与群で多く見られた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(イヌ)において溶血性貧血が報告されている。

15.2.2 多くの遺伝毒性試験が行われており、ほとんどの試験で陰性の結果が得られている。ただし、マウスリンパ腫細胞を用いた一部の試験で陽性の結果が得られている。

16. 薬物動態

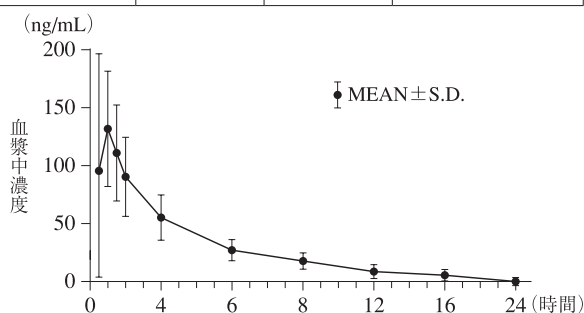
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男子8例にリルゾール50mg^{注)}を空腹時単回経口投与した時の最高血漿中濃度(C_{max})などは下表のとおりであった²⁾。

リルゾール50mg空腹時単回経口投与における薬物動態パラメータ

| C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) | AUC(ng·hr/mL) |
|-------------------|----------------|----------------|---------------|
| 149.46±63.37 | 0.81±0.26 | 5.64±2.23 | 613.12±263.52 |



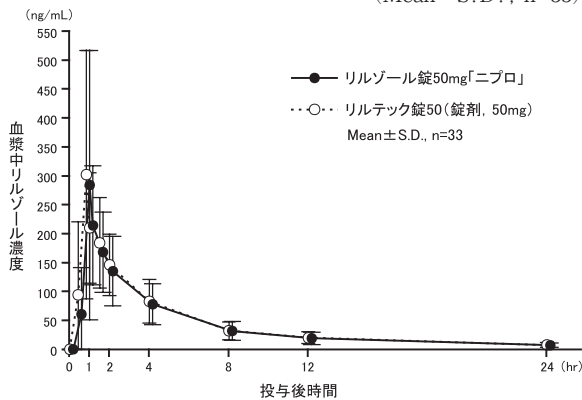
リルゾール50mgを空腹時単回経口投与した際の血漿中リルゾール濃度推移

16.1.2 生物学的同等性試験

リルゾール錠50mg「ニプロ」とリルテック錠50を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リルゾールとして50mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中リルゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| リルゾール錠 50mg「ニプロ」 | 1035 ± 461 | 334 ± 204 | 0.8 ± 0.5 | 7.52 ± 1.23 |
| リルテック錠50 (錠剤, 50mg) | 1098 ± 464 | 342 ± 180 | 0.9 ± 0.6 | 7.81 ± 1.71 |

(Mean ± S.D., n=33)



血漿中濃度並びにAUC, C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.5 排泄

日本人健康成人男子9例にリルゾール50mg^{注1)}を1日2回13日間反復経口投与(1日及び13日目は1日1回、3～12日目は1日2回、2日目は休薬、合計22回投与)した時の尿中排泄率は、未変化体として1～2%、未変化体及びそのグルクロン酸抱合体として20～25%(最終投与後48時間)であった⁴⁾。

また、海外健康成人男子16例を対象にリルゾール100mgを単回経口投与した時の絶対生物学的利用率は約63%であった⁵⁾。

注)本剤の筋萎縮性側索硬化症に対し承認されている用法・用量は100mg/日、1日2回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相臨床試験

全国48施設で実施された第3相二重盲検試験(総投与例数：リルゾール100mg/日投与群101例、プラセボ投与群99例)において、プライマリ・エンドポイントである「一定の病勢進展」又は「死亡」までの期間について、プラセボに対する本剤の有効性は検証されなかった(本剤の臨床試験期間(18ヵ月)において、プライマリ・エンドポイントを「死亡」とした場合の生存率は、本剤群63.3%、プラセボ群70.1%；層別Log-rank検定、両側p=0.216)⁶⁾。

安全性について、98例中67例(68.4%)に副作用がみとめられた。主な副作用はALT増加29件(29.6%)、AST増加(24.5%)、γ-GTP増加及び赤血球数減少各15件(15.3%)であった。[8.1 参照]

17.1.2 海外臨床試験

海外では、「死亡」あるいは「レスピレータ装着のための挿管又は気管切開」までの期間(生存期間)をプライマリ・エンドポイントとした、2つのpivotalな試験が実施された。

2ヵ国(フランス及びベルギー)、7施設で実施された第2相二重盲検試験(総症例数：リルゾール100mg/日投与群77例、プラセボ投与群78例)の結果、生存期間の中央値は全症例に対して本剤群502日、プラセボ群は469日(層別Log-rank検定、両側p=0.131)、球発症型症例に対してそれぞれ476日、239日(Log-rank検定、両側p=0.072)であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤投与群の生存期間が長かった⁷⁾。

7ヵ国(米国、フランス、カナダ、イギリス、ベルギー、ドイツ、スペイン)、31施設で実施された第3

相二重盲検試験(総症例数：リルゾール50mg/日投与^{注1)}群237例、100mg/日投与群236例、200mg/日投与^{注1)}群244例、プラセボ投与群242例)の結果、18ヵ月後もしくは試験打ち切り日における生存率は本剤50mg群55.3%、100mg群56.8%、200mg群57.8%、プラセボ群50.4%であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤100mg群はプラセボ群よりも生存率が高かった(層別Log-rank検定、両側p=0.076)。また、本剤の全投与量群を合わせた生存率は56.6%であり、プラセボ群との間に有意な差が認められた(層別Log-rank検定、両側p=0.048)⁸⁾。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 使用成績調査

観察期間18ヵ月の使用成績調査(有効性解析対象症例1,513例)において、「死亡」又は「気管切開を伴うレスピレータ装着」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は54.6%であった。

また、「死亡」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は63.2%であった。

安全性解析対象症例1,997例中、567例(28.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用はALT上昇138件(6.9%)、AST上昇132件(6.6%)、悪心、γ-GTP上昇各75件(各3.8%)等であった。また、18ヵ月を超えて投与した485例において、副作用発現率は、20.2%であった。[8.1 参照]

17.2.2 特別調査

海外第3相二重盲検試験の被験者と同様の患者^{注2)}を対象とした観察期間18ヵ月の特別調査(有効性解析対象症例781例)において、「死亡」又は「気管切開を伴うレスピレータ装着」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は64.9%であった。また、「死亡」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は73.6%であった。安全性解析対象症例826例中、232例(28.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用はALT上昇89件(10.8%)、AST上昇79件(9.6%)、γ-GTP上昇36件(4.4%)、悪心35件(4.2%)等であった。また、18ヵ月を超えて投与した233例において、副作用発現率は、26.6%であった。

注1)本剤の筋萎縮性側索硬化症に対し承認されている用法・用量は100mg/日、1日2回である。

注2)下記、①～⑤を満たす患者

- ①18歳以上75歳以下であること
- ②World Federation of Neurologyの基準(他の原因によって進行性萎縮となった場合は除く)で、“definite”又は“probable”であること
- ③罹病期間が5年未満であること
- ④調査開始時点より2ヵ月以内の努力性肺活量が理論正常値の60%以上であること
- ⑤気管切開未実施例であること

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は完全には解明されていないが、各種*in vitro*、*in vivo*の試験において、グルタミン酸遊離阻害、興奮性アミノ酸受容体との非競合的な阻害、電位依存性Na⁺チャネルの阻害等の作用を有しており、これらが単独あるいは複合して神経細胞保護作用を発現するものと考えられる⁹⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 ALS病態に関連した試験

(1) 培養ラット大脳皮質ニューロンを用いた*in vitro*試験において、リルゾールはALS患者の脳脊髄液への曝露による神経細胞死を抑制することが示された¹⁰⁾。

(2) 家族性ALSの原因遺伝子の1つとして、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD1)の突然変異が同定されている。リルゾールは変異ヒトSOD1遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックマウスの生存期間を延長した¹¹⁾。

18.2.2 神経細胞保護作用

- (1) 培養ラット脊髄運動ニューロンを用いた*in vitro*試験において、リルゾールはグルタミン酸及びグルタミン酸取り込み阻害剤による神経細胞死を抑制した^{12,13)}。
- (2) ラット脳海馬スライスを用いた*in vitro*試験において、リルゾールは興奮性アミノ酸受容体アゴニストのNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)又は電位依存性Na⁺チャネルアゴニストのベラトリジンによる神経細胞死を抑制した¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

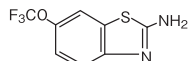
一般的名称：リルゾール(Riluzole)

化学名：2-Amino-6-(trifluoromethoxy)benzothiazole

分子式：C₈H₅F₃N₂OS

分子量：234.20

構造式：



性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。

メタノール又はアセトニトリルに極めて溶解やすく、エタノール(99.5)に溶解やすく、水に極めて溶けにくい。

融点：118～120℃

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

56錠[14錠(PTP)×4、アルミピロー]

23. 主要文献

- 1) Sanderink, G-J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997: 282(3), 1465-1472
- 2) 丁宗鉄 他：臨床医薬 1996：12(5), 795-807
- 3) リルゾール錠の生物学的同等性に関わる資料(社内資料)
- 4) 丁宗鉄 他：臨床医薬 1996：12(5), 809-827
- 5) Le Liboux, A., et al. : J. Clin. Pharmacol. 1997: 37(9), 820-827
- 6) 柳澤信夫 他：医学のあゆみ 1997：182(11), 851-866
- 7) Bensimon, G., et al. : N. Engl. J. Med. 1994: 330(9), 585-591
- 8) Lacomblez, L., et al. : Lancet 1996: 347(9013), 1425-1431
- 9) Doble, A. : Rev. Contemp. Pharmacother. 1997: 8(4), 213-225
- 10) Couratier, P., et al. : Neuro Report 1994: 5(8), 1012-1014
- 11) Gurney, M.E., et al. : Ann. Neurol. 1996: 39(2), 147-157
- 12) Rothstein, J.D., et al. : J. Neurochem. 1995: 65(2), 643-651
- 13) Estevez, A.G., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1995: 280(1), 47-53
- 14) Malgouris, C., et al. : Neurosci. Lett. 1994: 177(1-2), 95-99

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号

TEL 0120-226-898

FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロESファーマ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号