

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

筋萎縮性側索硬化症用剤

リルゾール製剤

リルゾール錠50mg「AA」

RILUZOLE TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 リルゾール 50mg 含有
一般名	和名：リルゾール（JAN） 洋名：Riluzole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年8月15日 薬価基準収載年月日：2013年12月13日 販売開始年月日：2014年2月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ダイト株式会社 発売元：あすか製薬株式会社 販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2023 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目.....	1	VI. 薬効薬理に関する項目.....	12
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	12
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	12
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目.....	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
6. RMPの概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	14
II. 名称に関する項目.....	2	4. 吸収.....	14
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	14
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	15
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	15
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	15
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	16
III. 有効成分に関する項目.....	3	11. その他.....	16
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目..	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性....	3	1. 警告内容とその理由.....	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	17
IV. 製剤に関する項目.....	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	17
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	17
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	17
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..	18
4. 力価.....	4	7. 相互作用.....	19
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	20
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	21
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	5	10. 過量投与.....	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）....	5	11. 適用上の注意.....	21
9. 溶出性.....	5	12. その他の注意.....	22
10. 容器・包装.....	7	IX. 非臨床試験に関する項目.....	23
11. 別途提供される資材類.....	7	1. 薬理試験.....	23
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	23
V. 治療に関する項目.....	9		
1. 効能又は効果.....	9		
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9		
3. 用法及び用量.....	9		
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9		
5. 臨床成績.....	9		

X. 管理的事項に関する項目	24
1. 規制区分	24
2. 有効期間	24
3. 包装状態での貯法	24
4. 取扱い上の注意	24
5. 患者向け資材	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	24
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	24
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
11. 再審査期間	24
12. 投薬期間制限に関する情報	24
13. 各種コード	25
14. 保険給付上の注意	25
X I. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
X II. 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
X III. 備考	28
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	28
2. その他の関連資料	28

略語表

略語	略語の内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸転移酵素)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素)
ALS	筋萎縮性側索硬化症
AUC	薬物血清中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
BUN	尿素窒素
C _{max}	最高血清中濃度
CYP	チトクローム P
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
f ₂ 関数	溶出試験において、製剤間の溶出挙動の類似性を判定する指標の 1 つとして用いられる関数
RMP	医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan)
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血清中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) 1 日 2 回（朝及び夕食前）の服用で、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に効果を示す。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (2) 重大な副作用としてアナフィラキシー、好中球減少、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤表面に識別コード、裏面に規格を表示している。（「IV. 1. 剤形」の項参照）
- (2) PTP シート表面には薬剤の判別を容易にするため、1 錠単位で「識別コード」と 2 錠単位で、「成分名」「含量」を判りやすく表示しており、PTP シート裏面は視認性を高めるため白地に 1 錠単位で「成分名」「含量」と 2 錠単位で GS-1 コードを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リルゾール錠 50mg 「AA」

(2) 洋名

RILUZOLE TABLETS

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋含量規格＋屋号

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リルゾール（JAN）

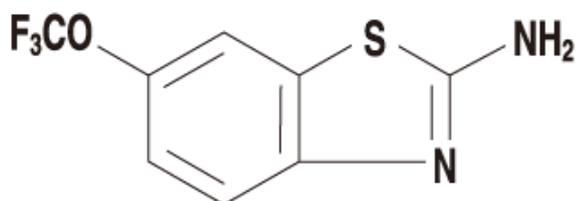
(2) 洋名（命名法）

Riluzole（JAN、INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₈H₅F₃N₂OS [234.20]

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：118～120℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

①紫外可視吸光度測定法

②赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

①液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リルゾール錠 50mg 「AA」		
色	淡黄白色～淡黄色		
外形	表	側面	裏
			
大きさ	長径約 10.1mm 短径約 5.1mm 厚さ約 3.2mm 質量約 185mg		

(3) 識別コード

DK514

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リルゾール錠 50mg 「AA」
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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40℃、75%RH	6 カ月	PTP+アルミピロー	規格内

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃、60%RH	3 年	PTP+アルミピロー	規格内

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

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

[試験条件]

装 置：パドル法

試験液量：900mL

試験温度：37±0.5℃

試 験 液：pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液

pH3.0：薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液

水

[判定基準]

・ pH1.2（50rpm）

標準製剤は 15～30 分に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点（5 分及び 30 分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上であることとした。

・ pH3.0（50rpm）

標準製剤は 240～300 分に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 40%付近及び 85%付近となる適当な 2 時点（30 分及び 240 分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上であることとした。

・ pH6.8、水（いずれも 50rpm）

規定された試験時間である 360 分時において標準製剤の平均溶出率が 50%以上で 85%に達しなかったことから、規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（15 分）、及び規定された試験時間（360 分）において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上であることとした。

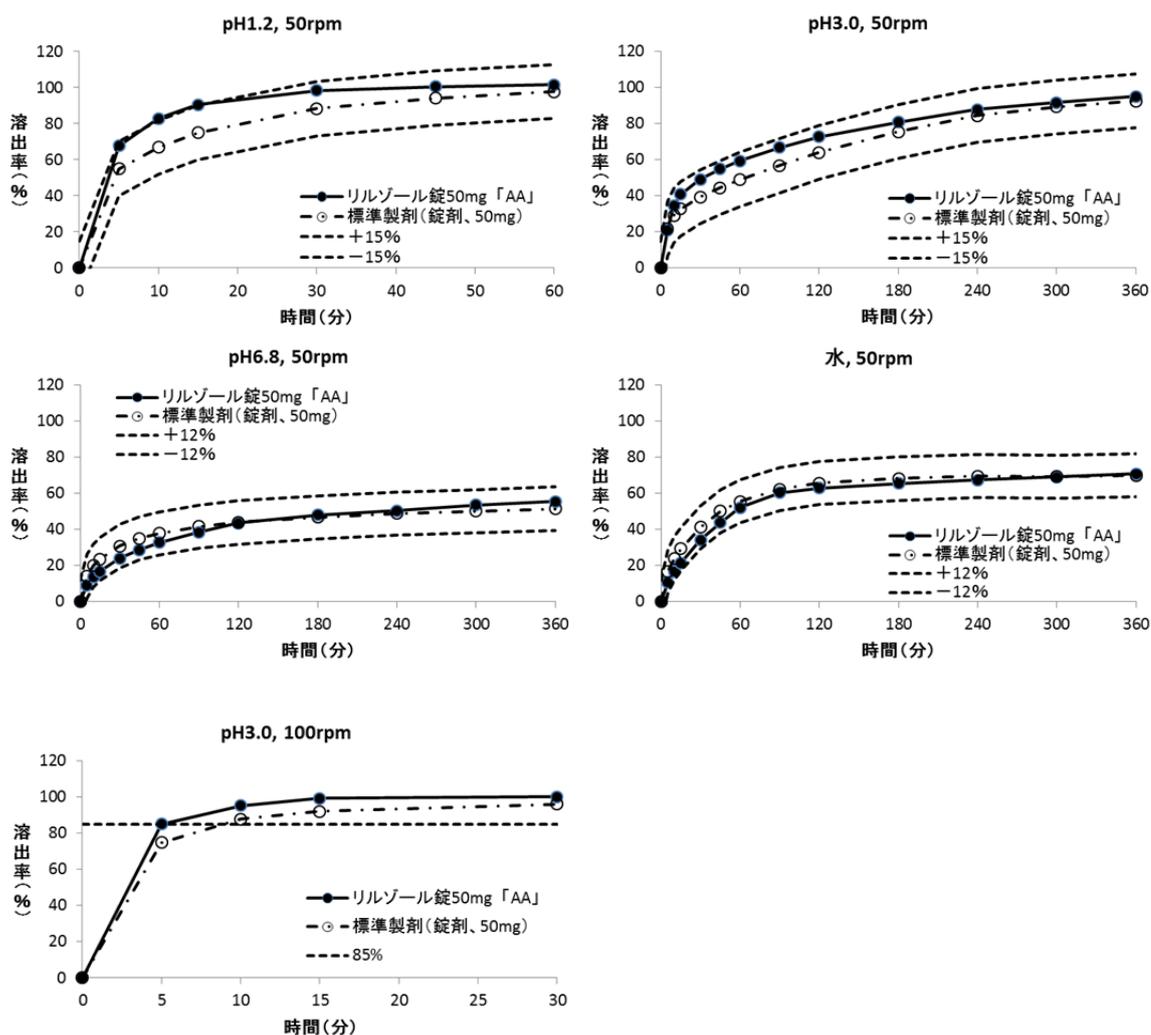
・ pH3.0、100rpm

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

[試験結果]

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

[溶出曲線]



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

リルゾール錠 50mg 「AA」 : 56錠 [14錠(PTP)×4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート : ポリプロピレン、アルミニウム

ピロー包装 : アルミニウムポリエチレンラミネート

11. 別途提供される資料類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床薬理試験

該当資料なし

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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、プラセボに対するリルゾールの有効性は検証されなかった（リルゾールの臨床試験期間（18 ヶ月）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、リルゾール群 62.2%、プラセボ群 69.1%）^{1,2)}。

安全性について、98 例中 23 例（23.5%）に副作用が、98 例中 75 例（76.5%）に臨床検査値異常がみとめられた。主な副作用は ALT 増加 29 件（29.6%）、AST 増加 24 件（24.5%）、 γ -GTP 増加及び赤血球数減少各 15 件（15.3%）であった。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」）

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 ヶ国（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リルゾール群 532 日、プラセボ群は 449 日、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リルゾール投与群の生存期間が長かった³⁾。

7 ヶ国（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^{註)}群 237 例、100mg/日投与群 236 例、200mg/日投与^{註)}群 244 例、プラセボ投与群 242 例）の結果、18 ヶ月後もしくは試験打ち切り日における生存率はリルゾール 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リルゾール 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、リルゾール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 $p=0.048$ ）⁴⁾。

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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

観察期間 18 ヶ月の使用成績調査（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 ヶ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⁵⁾。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」）

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)}を対象とした観察期間 18 ヶ月の特別調査（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⁶⁾。

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 ヶ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) 下記、①～⑤を満たす患者

① 18 歳以上 75 歳以下であること

② World 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 ヶ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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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⁺チャン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⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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⁸⁾。
- 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⁹⁾。

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^{10),11)}。
- 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⁺チャン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¹²⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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¹³⁾。

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

(mean ± S.D., n=8)

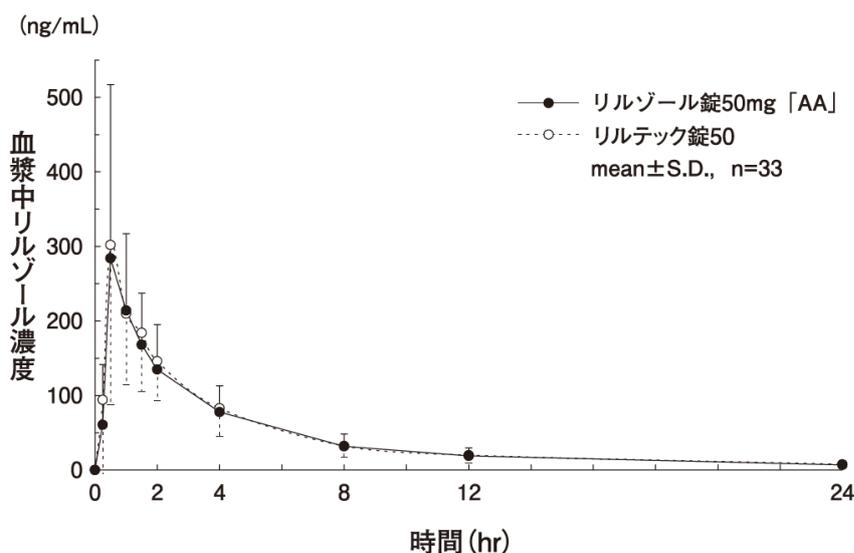
注) 本剤の筋萎縮性側索硬化症に対し承認されている用法・用量は 100mg/日、1 日 2 回である。

2) 生物学的同等性試験

健康成人男性にリルゾール錠 50mg 「AA」とリルテック錠 50 それぞれ 1 錠 (リルゾールとして 50mg) をクロスオーバー法により絶食単回経口投与して血漿中リルゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 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¹⁴⁾。

	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
リルゾール錠 50mg 「AA」	1035 ± 461	334 ± 204	0.8 ± 0.5	7.5 ± 1.2
リルテック錠50	1098 ± 464	342 ± 180	0.9 ± 0.6	7.8 ± 1.7

(mean ± S.D., n=33)



血漿中濃度並びに AUC、 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 薬物間相互作用

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

$k_{el}=0.09\pm 0.02$ (hr⁻¹)¹⁴⁾

(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) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

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 60～64%であった¹⁵⁾。

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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 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いる。¹⁶⁾
(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

日本人健康成人男子 9 例にリルゾール 50mg^{注)} 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 16～25%（最終投与後 48 時間）であった¹⁷⁾。

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関連する注意」の項参照

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

2.1 本剤は主として肝臓で代謝され、肝機能を悪化させる可能性がある。（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

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

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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 ヶ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 ヶ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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(2) 腎機能障害患者

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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]

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 ¹⁶⁾ 。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上 ^{注1)}	1～5%未満	0.1～1%未満	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		

(続く)

(続き)

	5%以上 ^{注1)}	1～5%未満	0.1～1%未満	1%未満	頻度不明
循環器				頻脈	
筋・骨格系			筋痙攣、背部痛		関節炎
その他		無力感	頭痛、倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、頭重	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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

11. 適用上の注意

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。

(解説)

PTPシートを用いる薬剤共通の注意事項である。

(平成22年9月15日付 医政総発0915第2号、薬食総発0915第5号、薬食安発0915第1号)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リルゾール錠 50mg 「AA」

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：リルゾール

劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 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。

5. 患者向け資材

(1) 患者向医薬品ガイド：あり

(2) くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：リルテック錠 50

同効薬：該当なし

7. 国際誕生年月日

1995年12月12日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リルゾール錠 50mg 「AA」	2013年8月15日	22500AMX01505000	2013年12月13日	2014年2月20日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
リルゾール錠 50mg「AA」	1190011F1030	1190011F1030	122669001	622266901

14. 保険給付上の注意

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

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 柳澤信夫他:医学のあゆみ.1997;182(11):851-866
- 2) 特定使用成績調査(リルテック錠:2012年3月26日承認、再審査報告書)
- 3) Bensimon,G.et al.:N.Engl.J.Med.1994;330(9):585-591(PMID:8302340)
- 4) Lacomblez,L.et al.:Lancet.1996;347(9013):1425-1431(PMID:8676624)
- 5) 使用成績調査の概要(リルテック錠:2012年3月26日承認、再審査報告書)
- 6) 特定使用成績調査の概要(リルテック錠:2012年3月26日承認、再審査報告書)
- 7) Doble,A.:Rev.Contemp.Pharmacother.1997;8(4):213-225
- 8) Couratier,P.et al.:NeuroReport.1994;5(8):1012-1014(PMID:8061281)
- 9) Gurney,M.E.et al.:Ann.Neurol.1996;39(2):147-157(PMID:8967745)
- 10) Rothstein,J.D.et al.:J.Neurochem.1995;65(2):643-651(PMID:7616220)
- 11) Estevez,A.G.et al.:Eur.J.Pharmacol.1995;280(1):47-53(PMID:7498253)
- 12) Malgouris,C.et al.:Neurosci.Lett.1994;177(1-2):95-99(PMID:7824190)
- 13) 丁 宗鉄他:臨床医薬.1996;12(5):795-807
- 14) 社内資料:生物学的同等性試験
- 15) Le Liboux,A.et al.:J.Clin.Pharmacol.1997;37(9):820-827(PMID:9549636)
- 16) Sanderink,G-J.et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther.1997;282(3):1465-1472(PMID:9316860)
- 17) 丁 宗鉄他:臨床医薬.1996;12(5):809-827

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし