

(新聞発表用)

1	販 売 名	レミッチカプセル2.5 μ g
2	一 般 名	ナルフラフィン塩酸塩
3	申 請 者 名	東レ株式会社
4	成分・含量	1カプセル中にナルフラフィン塩酸塩として2.5 μ gを含有する。
5	用法・用量	通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。
6	効能・効果	血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）
7	備 考	添付文書（案）：別紙のとおり 本剤は、選択的なオピオイド κ 受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩を有効成分とする経口用軟カプセル剤であり、血液透析患者におけるそう痒症（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果とする。

(案)

〇〇〇〇年〇〇月作成 (第1版)

貯 法：気密容器、遮光、室温保存
使用期限：外箱に表示
注 意：「適用上の注意」(2)の項参照

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^(注)

経口そう痒症改善剤

レミッチ[®]カプセル2.5 μ g

REMITCH[®] CAPSULES 2.5 μ g

ナルフラフィン塩酸塩 (Nalfurafine Hydrochloride) 製剤

日本標準商品分類番号

87119


承認番号	〇〇〇〇〇〇〇〇
薬価収載	〇〇〇〇年〇〇月
販売開始	〇〇〇〇年〇〇月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分・含量 (1カプセル中)	ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g
添 加 物	内 容 物：マクロゴール400、チオ硫酸ナトリウム カプセル本体：コハク化ゼラチン、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン
性 状 ・ 剤 形	ごくうすい黄色～うすい黄色のだ円球形の軟カプセル剤
外 形	
サ イ ズ	長径約9.7mm、短径約6.6mm、重量約277mg

【効能又は効果】

血液透析患者におけるそう痒症の改善 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

【用法及び用量】

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあけること (本剤は血液透析により除去されることから、本剤服用から血液透析までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある (「薬物動態」の項参照))

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - (1) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、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注意すること。
 - (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
 - (3) 本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検査を実施することが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。(「薬物動態」の項参照)

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
CYP3A4阻害作用のある薬剤等 ケトコナゾール [®] 、ミデカマイシン、リトナビル、シクロスポリン、ニフェジピン、シメチジン、グレープフルーツジュース等	本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は、主としてCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用のある薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。(「薬物動態」の項参照)
睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬	本剤との併用により、不眠、幻覚、眠気、浮動性めまいが認められる可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意すること。	本剤による中枢性の副作用が増強される可能性がある。
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。	両剤の薬理学的な相互作用 (増強又は拮抗) が考えられる。

※国内では外用剤のみ発売

4. 副作用

国内臨床試験における安全性解析対象609例中242例 (39.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは、不眠96例 (15.8%)、便秘29例 (4.8%)、眠気19例 (3.1%)、プロラクチン上昇19例 (3.1%) 等であった。(申請時)

下記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適切な処置を行うこと。特に、不眠、便秘、眠気は、投与開始後2週間以内にあらわれることが多いので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神・神経系	不眠	眠気、浮動性めまい	いらいら感、頭痛、幻覚
消化器系		便秘、嘔吐	悪心、下痢
臨床検査		プロラクチン上昇、テストステロン低下、甲状腺刺激ホルモン低下、甲状腺刺激ホルモン上昇	
その他		倦怠感	胸部不快感

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているの、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット)において、胎盤通過、生存胎児数の減少、出産率の低下及び出生児体重の減少が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、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、乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への投与に関する安全性は確立されていない。(使用経験がない)

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与により、幻覚、不安、重度の眠気、不眠等があらわれるおそれがある。

処置：投与を中止し、必要に応じ適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は透析により除去されることが示されている。[「薬物動態」の項参照]

9. 適用上の注意

- (1) 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、さら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。]
- (2) 保存時：未使用の場合はアルミビロー包装のまま保存し、開封後は遮光保存すること。また、服用時にPTPシートから取り出すこと。

10. その他の注意

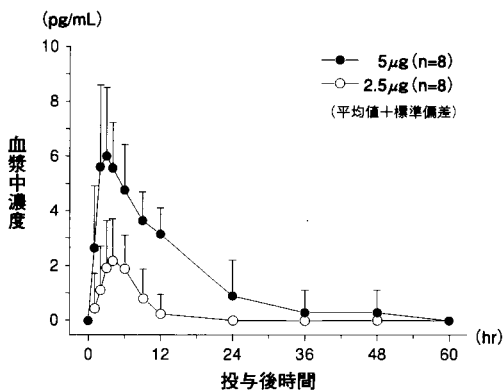
- (1) 動物実験(イヌ静脈内投与、0.1 μg/kg以上)において全身麻酔下での血圧低下が報告されている。
- (2) 動物実験(ラット筋肉内投与、40 μg/kg/day以上)において受胎率の低下が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(単回投与)

血液透析患者(16例)に本剤2.5又は5 μgを経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。



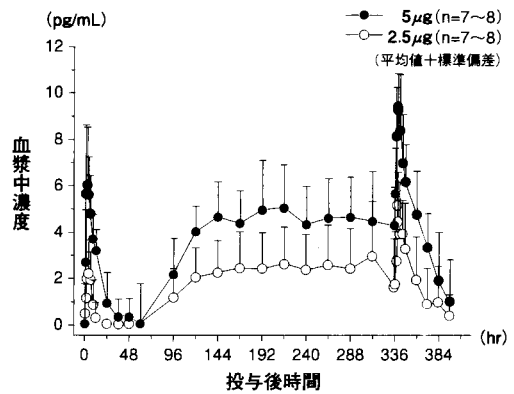
薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	3.15 ±0.82	4.25 ±1.58	66.26 ±15.54	14.21 ±4.93
5	6.51 ±2.76	3.00 ±0.93	120.59 ±71.90	14.03 ±7.44

(平均値±標準偏差)

(反復投与)

血液透析患者(14~16名)に本剤2.5又は5 μgを経口反復投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。



薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	5.70 ±3.85	4.14 ±1.35	210.25 ±144.28	25.33 ±10.52
5	10.25 ±1.74	3.86 ±1.21	358.86 ±179.24	28.34 ±8.55

(平均値±標準偏差)

また、透析時では非透析時と比較しt_{1/2}が短縮しており、透析時及び非透析時のt_{1/2}はそれぞれ、7.60 ± 2.02 (hr)、32.06 ± 15.50 (hr)であった。

2. 食事の影響

健康成人男子(12例)を対象に、本剤10 μgを食後に経口単回投与した時のAUC_{0-48hr}及びC_{max}は空腹時投与の場合とはほぼ同等であり、食事の影響は認められなかった²⁾。

(注1) 通常、本剤の1回投与量は2.5 μgである。

(注2) 開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はレミッチカプセルと溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

薬物動態パラメータに対する食事の影響

投与方法	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48hr} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時投与	12.67 ±3.95	3.10 ±1.1	114.46 ±34.26	5.99 ±1.35
食後投与	13.68 ±3.65	3.20 ±1.3	126.03 ±38.10	5.90 ±1.10

(平均値±標準偏差)

3. 分布

(in vitroタンパク結合率)

ヒト血漿タンパク結合率は、73.3~76.3%であり、性差は認められなかった³⁾。

(動物試験)

ラットに経口単回投与した後の全身オートラジオグラム及び組織中放射能濃度測定結果から、投与後15分に食道、肝臓、消化管及びその内容物に高い放射能の分布が認められた。また、投与後168時間では肝臓、腎臓、甲状腺及び腸内容物に放射能が認められた⁴⁾。

4. 代謝及び排泄

(外国人のデータ)

健康成人男子（6例）を対象に、トリチウムで標識した本剤を静脈内単回投与した時の薬物動態を検討したところ、投与後14日間での糞中排泄率は56.0%、尿中の排泄率は36.2%で、累積排泄率は92.2%となった。尿中では主に未変化体として、糞中では主に脱シクロプロピルメチル体として排泄された⁹。主代謝物は脱シクロプロピルメチル体であり、その他にグルクロン酸抱合体が認められた。

(*in vitro*試験、代謝)

*in vitro*代謝評価系による検討から、主代謝酵素はCYP3A4であった⁹。

(透析膜による除去)

4種の透析膜を用いて透析による除去について検討したところ、未変化体の透析膜面積1.5 m²換算クリアランスは44.6～61.8 mL/minと算出され、健康成人男子における未変化体の腎クリアランス170～210 mL/minと比較すると小さいものの、未変化体は膜種に関係なく透析により除去されるものと考えられた。また、代謝物（脱シクロプロピルメチル体及びグルクロン酸抱合体）についても膜種に関係なく除去されるものと考えられた⁹。

5. 肝機能障害患者における体内動態

代償性肝硬変患者を対象に、本剤2.5又は5 μ gを空腹時に経口単回投与した。その結果、健康成人男子と比較し、C_{max}やAUCが上昇する傾向は認められなかった⁹。

健康成人男子と代償性肝硬変患者の薬物動態パラメータ

	投与群 (μ g)	例数	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg \cdot hr/mL)	t _{1/2} (hr)
健康成人男子	10	5	9.52 \pm 1.79	4.20 \pm 1.48	105 \pm 10	5.78 \pm 0.97
代償性肝硬変患者	2.5	6	3.63 \pm 1.26	2.33 \pm 1.03	34.58 \pm 13.55	5.37 \pm 2.11
	5	6	6.76 \pm 2.03	1.50 \pm 0.55	58.06 \pm 26.28	6.61 \pm 2.46

(平均値 \pm 標準偏差)

6. 薬物相互作用

(外国人のデータ)

ケトコナゾール（経口剤：[国内未発売]）との併用

健康成人男子（22例）を対象に、本剤10 μ gを単独で経口単回投与した時とケトコナゾールを反復投与で併用した時、本剤のAUC_{0- ∞} はケトコナゾールを併用することにより160.5%となり、ケトコナゾールは本剤の薬物動態に影響した¹⁰。

(注) 通常、本剤の1回投与量は2.5 μ gである。

(*in vitro*試験、代謝)

本剤のAUCにおよぼす影響について*in vitro*代謝評価系を用いて検討したところ、そのAUCはケトコナゾール併用時に最大5.5倍、ミデカマイシン酢酸塩併用時に最大2.5倍、シクロスポリン併用時に最大2.3倍となる可能性が示された¹⁰。

(*in vitro*試験、P糖タンパク)

ヒトP糖タンパク（MDR1）発現LLC-PK1細胞を用いた*in vitro*試験で、ナルフラフィン塩酸塩はP糖タンパクの基質であるが、P糖タンパクを介したジゴキシンの輸送に影響を及ぼさないことが示された¹¹。

7. 血液透析の影響

本剤投与時の血漿中濃度に対する透析回数（週1、2、3回）、透析時間（2、4、6時間）、透析の実施時期（午前、午後、夜間）、投与から透析までの間隔（4、8、12時間）の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた。

【臨床成績】

(検証的試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者337例を対象に、1日1回、14日間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVAS（Visual Analogue Scale）を用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。その結果、投与前後のVAS変化量において、2.5 μ g及び5 μ g投与群で本剤の有効性が確認された¹²。

2.5 μ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 \pm 標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 \pm 11.47	58.55 \pm 22.06	9.13 [3.78, 14.49]	p=0.0005
2.5 μ g 投与群	112	76.71 \pm 11.79	52.19 \pm 23.71		

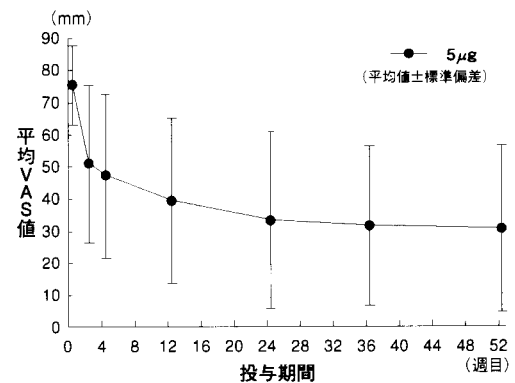
5 μ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 \pm 標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 \pm 11.47	58.55 \pm 22.06	8.26 [3.05, 13.47]	p=0.0010
5 μ g 投与群	114	73.03 \pm 11.54	49.63 \pm 22.30		

*投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

(長期投与試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者211例を対象に、1日1回、本剤5 μ gを52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後のVAS変化量において、本剤の有効性が確認された¹³。



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	211	208	198	184	163	155	145
平均VAS値 \pm 標準偏差 (mm)	75.22 \pm 12.41	50.95 \pm 24.38	47.17 \pm 25.32	39.39 \pm 25.83	33.60 \pm 27.73	31.85 \pm 24.91	30.87 \pm 25.92

(平均値 \pm 標準偏差)

本剤の依存性について、精神依存及び身体依存を示す症例は認められなかった。また耐性が211例中5例に認められている¹³。

【薬効薬理】

1. そう痒に対する作用

既存の止痒薬である抗ヒスタミン薬が有効なヒスタミン皮内投与誘発マウス引っ掻き行動及び抗ヒスタミン薬が効き難いサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動を抑制した¹⁴。また、抗ヒスタミン薬が無効な中枢性のかゆみモデルであるモルヒネ内投与誘発マウス引っ掻き行動も抑制した¹⁵。

2. 作用機序

ヒトオピオイド受容体発現細胞を用いた *in vitro* の受容体結合試験及び受容体作動性試験の結果から、選択的なオピオイド κ 受容体作動薬であることが示されている¹⁶。

ヒトオピオイド受容体結合試験及び作動性試験成績

試験項目	κ	μ	δ	$\kappa:\mu:\delta$ 比
結合試験 Ki値 (nmol/L)	0.244 ±0.0256	2.21 ±0.214	484 ±59.6	1:9:1980
作動性試験 EC ₅₀ (nmol/L)	0.00816 ±0.00138	1.66 ±0.09	21.3 ±1.0	1:203:2610

(平均値±標準誤差)

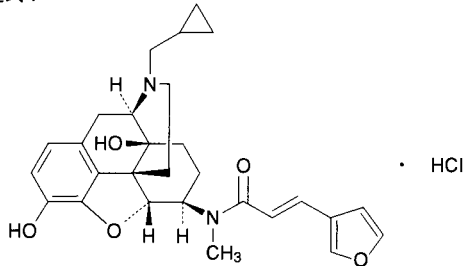
また、*in vitro* 試験において、ヒスタミン受容体を含むオピオイド受容体以外の種々の受容体及びイオンチャンネルに結合せず、肥満細胞からの脱顆粒反応に対しても抑制作用を示さなかった¹⁶。さらにサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動抑制作用は、オピオイド κ 受容体拮抗薬であるノルビナルトルフィミン (nor-BNI) の脳室内投与により完全に拮抗された¹⁵。

3. 依存性

ラット退薬症候観察^{17,18} においてモルヒネで認められた退薬症候をほとんど示さなかったことから、本薬の身体依存性は弱く、サル自己投与試験¹⁹ において強化効果が認められなかったことから、精神依存性はないと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ナルフラフィン塩酸塩 Nalfurafine Hydrochloride
化学名：(2E)-N-[(5R,6R)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide monohydrochloride
分子式：C₂₈H₃₆N₂O₅ · HCl
分子量：513.03
構造式：



性状：白色～ごくうすい黄色の粉末である。吸湿性が高く、光にやや不安定である。溶解性は、水、メタノールに対して溶けやすく、エタノール（95）に対しては溶けにくく、酢酸エチルとジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

分配係数：0.95 [1-オクタノール/pH 6.8の緩衝液での分配係数 (LogD)]

【包装】

レミッチカプセル 2.5 μ g：PTP 140カプセル(14カプセル×10)

【主要文献】


- 1) 森竹貞宜他 (東レ株式会社)：血液透析患者における薬物動態の検討
- 2) 森竹貞宜他 (東レ株式会社)：健康成人における食事の影響の検討
- 3) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：タンパク結合率の検討
- 4) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：分布、代謝、排泄の検討
- 5) 上野裕司他 (東レ株式会社)：健康成人における吸収、代謝、排泄の検討
- 6) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：代謝酵素の検討
- 7) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：透析膜による除去の検討
- 8) 森竹貞宜他 (東レ株式会社)：代償性肝硬変患者における薬物動態の検討
- 9) 上野裕司他 (東レ株式会社)：健康成人における薬物相互作用の検討
- 10) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：薬物相互作用の検討
- 11) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：MDR1の関与の検討
- 12) 安藤直生他 (東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討 (検証的試験)
- 13) 小名慎二他 (東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討 (長期投与試験)
- 14) Togashi, Y. et al.: Eur. J. Pharmacol., **435** (2-3), 259 (2002)
- 15) Umeuchi, H. et al.: Eur. J. Pharmacol., **477** (1), 29 (2003)
- 16) 中尾薫他：日本神経精神薬理学雑誌, **28** (2), 75 (2008)
- 17) 平形美樹人 (東レ株式会社)：身体依存性の検討 (1)
- 18) 平形美樹人 (東レ株式会社)：身体依存性の検討 (2)
- 19) 平形美樹人 (東レ株式会社)：精神依存性の検討


【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL：0120-316-834
FAX：03-5203-7335

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日）に基づき、平成〇〇年〇〇月末までは、投与は1回14日分を限度とされています。

製造販売元
TORAY 東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

販売元
 鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

提携
 日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(新聞発表用)

1	販売名	トレリーフ錠 25 mg
2	一般名	ゾニサミド
3	申請者名	大日本住友製薬株式会社
4	成分・含量	1錠中にゾニサミド 25mg 含有
5	用法・用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。 通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25 mg を経口投与する。
6	効能・効果	パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合）
7	備考	本剤は、ゾニサミドを有効成分とするパーキンソン病治療薬である。 添付文書（案）を別紙として添付。

レボドパ賦活型パーキンソン病治療薬

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^注

トレリーフ錠25mg

TRETRIEF®

ゾニサミド錠

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載
注意：開封後は湿気を避けて保存すること。

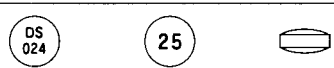
注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	20XX年XX月
販売開始	20XX年XX月
国際誕生	1989年3月

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)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〕
- (2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

販売名	トレリーフ錠 25mg		
有効成分	1錠中ゾニサミド 25mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄		
色・剤形	淡黄色のフィルムコート錠		
外形			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	6.6	3.1	104
識別コード	DS 024		

効能・効果

パーキンソン病(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

用法・用量

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。
通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

ゾニサミドをてんかん(本剤の承認外効能・効果)の治療目的で投与する場合には、てんかんの効能・効果を有する製剤(エクセグラン等)を用法・用量どおりに投与すること。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の中止により悪性症候群(Syndrome malin)があらわれることがあるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- (3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下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従事させないよう注意すること。
- (4)発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

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
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸ナトリウム等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下されている。
フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等	MAO-B阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。
レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 クロロプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。

4. 副作用

<パーキンソン病の場合>

承認までの臨床試験613例中318例(51.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気(10.4%)、食欲不振(8.6%)、悪心(6.2%)、気力低下(5.2%)、幻覚(5.2%)等であった。(承認時)

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

承認までの臨床試験1,008例及び使用成績調査・特別調査5,368例の合計6,376例中1,575例(24.7%)に副作用がみられた。主なものは眠気(11.7%)、食欲不振(4.9%)、 γ -GTP・ALP・ALT(GPT)・AST(GOT)の上昇等(2.1%)、無気力・自発性低下(3.8%)、運動失調(3.0%)、悪心・嘔吐(2.7%)、倦怠・脱力感(2.2%)、精神活動緩慢化(2.1%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin)(1%未満)

本剤の中止により悪性症候群(Syndrome malin)があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。〔重要な基本的注意〕の項参照

2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満^{注1)}、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(頻度不明)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) 過敏症症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆(頻度不明)、血小板減少(0.1%未満^{注1)})

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全(頻度不明)

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害(0.1%未満^{注1)}、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 横紋筋融解症(1%未満)

観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

9) 腎・尿路結石(1%未満)

観察を十分に行い、腎疝痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 発汗減少に伴う熱中症(頻度不明)

発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕、「小児等への投与」の項参照

11) 幻覚(5%以上)、妄想(1%以上)、錯乱(1%未満)、せん妄(1%未満)等の精神症状

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1) てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)に使用した場合の頻度

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

<パーキンソン病の場合>

	1%以上	1%未満
過敏症(注2)		発疹、湿疹、そう痒感
精神神経系	眠気(10%以上)、気力低下(5%以上)、ジスキネジア ^{注2)} 、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、精神活動緩慢化、不安・不穏、幻視・幻聴	無気力・自発性低下、興奮、しびれ感、異常な夢、異常感
循環器	血圧低下、動悸	起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮
消化器	食欲不振(5%以上)、悪心(5%以上)、口渇、胃不快感、便秘	胸やけ、嘔吐、下痢、腹部不快感、腹部膨満感、胃炎、胃痛、味覚異常、流涎、口内炎、嚥下障害
血液	ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少	貧血、白血球増加、血小板減少
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP上昇	肝機能異常
腎・泌尿器	BUN上昇、排尿障害、頻尿	クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性
その他	体重減少、立ちくらみ、CK(CPK)上昇、浮腫、倦怠感、脱力感、発熱	視覚障害、脱水、呼吸困難、四肢痛、転倒、打撲、骨折、腰痛、汗疹、顔面潮紅、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中尿酸上昇、血糖上昇、血中カリウム減少

注2) 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。

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注3)	発疹、そう痒感			
皮膚			多形紅斑、脱毛	
精神神経系	眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦躁、記憶・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調	眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様症状、被害念慮、不随意運動・振戦、感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害	不機嫌、離人症	
眼	複視・視覚異常	眼振	眼痛	

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、 悪心・嘔吐	胃痛・腹痛、 下痢、流涎、口 渇	口内炎、 しゃっくり、 便秘	
血液		白血球減少、貧 血、血小板減少		好酸球増 多
腎・泌 尿器		排尿障害・失 禁	蛋白尿、 BUNの上昇、 クレアチニン の上昇、血 尿、結晶尿、 頻尿	
その他	体重減少、 倦怠・脱力 感	発汗減少 ^{注3)} 、 発熱、胸部圧 迫感、免疫グ ロブリン低下 (IgA, IgG等)	動悸、喘鳴、 乳腺腫脹、 抗核抗体の 陽性例、血清 カルシウム低 下、高アンモ ニア血症	代謝性アシ ドーシス・尿細 管性アシ ドーシス、 味覚異常

注3) 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4) 「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能等)が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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投与しないこと。
〔妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が奇形(心室中隔欠損、心房中隔欠損等)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(マウス、ラット、イヌ、サル)で流産、催奇形作用(口蓋裂、心室中隔欠損等)が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

＜パーキンソン病の場合＞

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。〕

＜てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合＞

発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

8. 過量投与

症状 昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。
処置 特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入等の適切な処置を行うこと。

9. 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。〕

10. その他の注意

(1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
(2) 血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常があらわれることがある。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与

(健康成人 12例、25mg空腹時 1回投与)

Tmax(h) ^{a)}	Cmax(μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-t} (μg・h/mL) ^{b)}
4.0(1-10)	0.118±0.018	94.0±26.3	6.68±1.57

a) 中央値(最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差

(2) 反復投与 (50mg：承認外用量)

パーキンソン病患者に1日1回50mg反復投与したときの定常状態濃度は3.5±1.4μg/mL(63例、125測定サンプルの平均値±標準偏差)であった。

(3) 食事の影響

健康成人12例において、空腹時及び食後に25mg単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった。

2. 血清蛋白結合率¹⁾

48.6% (in vitro、ヒト血清、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路²⁾

主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：主として尿中

排泄率³⁾：投与後2週間における尿中排泄率は、未変化体として28.9～47.8%、主代謝物(イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体)として12.4～18.7%であった。これらは投与量の47.6～60.2%であった。〔健康成人、200mg 1回又は2回及び400mg 2回(承認外用量)投与〕

5. 代謝酵素⁴⁾

チトクロームP-450分子種：主としてCYP3A

6. 腎機能障害患者における薬物動態⁵⁾

〔外国人、300mg 1回(承認外用量)投与〕

クレアチンクリアランス (mL/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (h)	CL ⁶⁾ (mL/min)	Ae ⁷⁾ (%)
>60	3.3	3.64	58	3.42	16.8
20~60	4.3	3.73	58	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	2.23	13.3

a) 腎クリアランス

b) 尿中排泄率(投与後8日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)

腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

■臨床成績

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤25mg投与はプラセボ(投与)に比べ主要評価項目としたUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III 合計スコア(運動能力検査)を改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア変化量(最終評価時-ベースライン)

試験名	投与群	症例数	変化量 ^{a)}	標準誤差	検定 ^{b)}
後期第II相 / 第III相試験	プラセボ群	81	-2.0	0.8	-
	25mg群	76	-6.3	0.8	p<0.001
第III相試験	プラセボ群	63	-2.9	0.9	-
	25mg群	61	-5.9	0.9	p=0.029

a) ベースラインの値で調整した最小二乗平均値

b) Dunnett検定(vsプラセボ群)

■薬効薬理

1. レボドパ作用の増強効果⁸⁾

レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起運動亢進に対して増強効果を示す。

2. レボドパ作用の延長効果⁹⁾

6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体のドーパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット(片側6-OHDA処置ラット)におけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示す。

3. 実験的 wearing-off 現象の改善効果⁷⁾

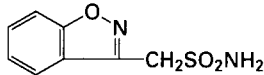
片側 6-OHDA 処置ラットへの高用量塩酸メチルドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)反復投与により惹起した実験的 wearing-off 現象に対して改善効果を示す。

4. 作用機序⁸⁾

作用機序はまだ完全に解明されていないが、片側 6-OHDA 処置ラットを用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラット及びサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中の MAO 活性を阻害し、その阻害作用は比較的 MAO の B 型に選択性を示す。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：ゾニサミド Zonisamide

化学名：1,2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide

分子式：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：164～168℃

分配係数：1.04(クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温)

■包装

トレリーフ錠25mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

■主要文献

- 1)Matsumoto, K. et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 33 : 961, 1983
- 2)Ito, T. et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 32 : 1581, 1982
- 3)Nakasa, H. et al.: Mol. Pharmacol., 44 : 216, 1993
- 4)大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 5)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の増強効果
- 6)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の延長効果
- 7)大日本住友製薬資料：Wearing-off現象の改善効果
- 8)大日本住友製薬資料：作用機序に関する資料

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター

☎0120-03-4389

■投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

®登録商標