

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

再審査結果及び添付文書改訂のお知らせ

2012年4月

筋萎縮性側索硬化症用剤

リルテック[®]錠50

リルゾール製剤

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、標記製品の「効能又は効果」「用法及び用量」について、薬事法第14条の4の規定による再審査が終了し、以下のとおり結果が通知されました。

また、自主改訂により標記製品の添付文書を改訂致しましたので、合わせてご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、この改訂内容の一部は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）209号にも掲載される予定です（5月中旬発行予定）。

謹白

I. 再審査結果

再審査の結果、「効能又は効果」「用法及び用量」に変更はありません。

（平成24年3月26日付 薬食審査発0326第1号【新医薬品の再審査結果 平成23年度（その4）について】）

承認内容		再審査結果
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	承認拒否事由に 該当しない
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。	

II. 改訂内容

改訂後（下記 線部追記又は改訂）	改訂前（下記 線部削除）
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <u>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と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。</u></p> <p>1) <u>国内第Ⅲ相二重盲検試験における安全性は18ヵ月の期間で確認された。〔4. 副作用〕、【臨床成績】の項参照]</u></p> <p>2) <u>国内第Ⅲ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Ⅲ相二重盲検試験と同程度であった。〔【臨床成績】の項参照]</u></p> <p>(2)～(8) 変更なし</p> <p>4. 副作用</p> <p>本剤を投与した総症例数（本邦及び海外の第Ⅲ相試験）815例中副作用が報告されたのは669例であった。主な副作用は、無力感 131例（16.1%）、悪心 128例（15.7%）、めまい 78例（9.6%）、便秘 72例（8.8%）、腹痛 48例（5.9%）、下痢 45例（5.5%）、食欲不振 41例（5.0%）であった。また本邦での試験における臨床検査値の異常変動は、臨床検査値を測定した総症例98例中、主なものはALT（GPT）上昇 29例（29.6%）、AST（GOT）上昇 24例（24.5%）、γ-GTP上昇 15例（15.3%）、赤血球減少 15例（15.3%）、ヘモグロビン減少 14例（14.3%）、ヘマトクリット値減少 11例（11.2%）等であった。（承認時）</p> <p>使用成績調査において、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（GPT）上昇 138例（6.9%）、AST（GOT）上昇 132例（6.6%）、悪心、γ-GTP上昇各 75例（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。（再審査終了時）</p> <p>特別調査において、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（GPT）上昇 89例（10.8%）、AST（GOT）上昇 79例（9.6%）、γ-GTP上昇 36例（4.4%）、悪心 35例（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。（再審査終了時）</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は承認時までの国内臨床試験、使用成績調査及び特別調査の結果を合わせて算出した。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 全国48施設で実施された第Ⅲ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、主要評価項目である「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 Logrank 検定、両側 $p=0.216$）。</p> <p>(2)～(8) 省略</p> <p>4. 副作用</p> <p>本剤を投与した総症例数（本邦及び海外の第Ⅲ相試験）815例中副作用が報告されたのは669例であった。主な副作用は、無力感 16.1%（131/815）、悪心 15.7%（128/815）、めまい 9.6%（78/815）、便秘 8.8%（72/815）、腹痛 5.9%（48/815）、下痢 5.5%（45/815）、食欲不振 5.0%（41/815）であった。また本邦での試験における臨床検査値の異常変動はALT（GPT）上昇 29.6%（29/98）、AST（GOT）上昇 24.5%（24/98）、γ-GTP上昇 15.3%（15/98）、赤血球減少 15.3%（15/98）、ヘモグロビン減少 14.3%（14/98）、ヘマトクリット値減少 11.2%（11/98）等であった。（承認時）</p>

改訂後（下記 線部追記又は改訂）					改訂前（下記 線部削除）																																																																																													
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー様症状 …アナフィラキシー様症状（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。</p> <p>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。</p> <p>3) 間質性肺炎…間質性肺炎（0.1%）があらわれることがあるので、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。</p> <p>4) 肝機能障害、黄疸（0.3%）…AST（GOT）、ALT（GPT）、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。</p>					<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー様症状…アナフィラキシー様症状（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。</p> <p>2) 好中球減少…重篤な好中球減少（頻度不明）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。</p> <p>3) 間質性肺炎…間質性肺炎（0.1%）があらわれることがあるので、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。</p> <p>4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）…AST（GOT）、ALT（GPT）、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。</p>																																																																																													
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上又は頻度不明※</th> <th>1～5%未満</th> <th>0.1～1%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓^{注1)}</td> <td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇</td> <td>γ-GTP上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器^{注2)}</td> <td></td> <td>悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛</td> <td>味覚障害、膵炎^{注3)}、アミラーゼ上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系^{注2)}</td> <td></td> <td>めまい</td> <td>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</td> <td>不安</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>BUN上昇、尿蛋白上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>痒痒</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>頻脈</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>関節炎※</td> <td></td> <td>筋痙攣、背部痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>体重減少※</td> <td>無力感</td> <td>頭痛、倦怠感、発熱、浮腫</td> <td>疼痛、頭重、体重減少、浮腫等</td> </tr> </tbody> </table>						5%以上又は頻度不明※	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	肝臓 ^{注1)}	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	γ-GTP上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇			消化器 ^{注2)}		悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛	味覚障害、膵炎 ^{注3)} 、アミラーゼ上昇		精神神経系 ^{注2)}		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	痒痒		循環器				頻脈	筋・骨格系	関節炎※		筋痙攣、背部痛		その他	体重減少※	無力感	頭痛、倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、頭重、体重減少、浮腫等	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓^{注1)}</td> <td></td> <td>AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP・Al-P又は総ビリルビン上昇を伴う肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器^{注2)}</td> <td>膵炎^{注3)}（血清アミラーゼ値上昇）、味覚障害</td> <td>悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛、便秘</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系^{注2)}</td> <td>口内・舌のしびれ感</td> <td>めまい、筋緊張亢進</td> <td>傾眠、口周囲感覚異常、不眠症、うつ、不安等</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN上昇、尿蛋白上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、痒痒等</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>頻脈</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td></td> <td>背部痛、筋痙攣、関節炎等</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>倦怠感</td> <td>頭痛、無力感</td> <td>疼痛、頭重、体重減少、浮腫等</td> </tr> </tbody> </table>					頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	肝臓 ^{注1)}		AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP・Al-P又は総ビリルビン上昇を伴う肝機能異常		消化器 ^{注2)}	膵炎 ^{注3)} （血清アミラーゼ値上昇）、味覚障害	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛、便秘		精神神経系 ^{注2)}	口内・舌のしびれ感	めまい、筋緊張亢進	傾眠、口周囲感覚異常、不眠症、うつ、不安等	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、痒痒等	循環器			頻脈	筋・骨格系			背部痛、筋痙攣、関節炎等	その他	倦怠感	頭痛、無力感	疼痛、頭重、体重減少、浮腫等
	5%以上又は頻度不明※	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満																																																																																														
肝臓 ^{注1)}	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	γ-GTP上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇																																																																																																
消化器 ^{注2)}		悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛	味覚障害、膵炎 ^{注3)} 、アミラーゼ上昇																																																																																															
精神神経系 ^{注2)}		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	痒痒																																																																																															
循環器				頻脈																																																																																														
筋・骨格系	関節炎※		筋痙攣、背部痛																																																																																															
その他	体重減少※	無力感	頭痛、倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、頭重、体重減少、浮腫等																																																																																														
	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満																																																																																															
肝臓 ^{注1)}		AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP・Al-P又は総ビリルビン上昇を伴う肝機能異常																																																																																																
消化器 ^{注2)}	膵炎 ^{注3)} （血清アミラーゼ値上昇）、味覚障害	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛、便秘																																																																																																
精神神経系 ^{注2)}	口内・舌のしびれ感	めまい、筋緊張亢進	傾眠、口周囲感覚異常、不眠症、うつ、不安等																																																																																															
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、痒痒等																																																																																															
循環器			頻脈																																																																																															
筋・骨格系			背部痛、筋痙攣、関節炎等																																																																																															
その他	倦怠感	頭痛、無力感	疼痛、頭重、体重減少、浮腫等																																																																																															
<p>注1) 本剤投与中は肝機能検査を行い、異常が認められた場合には休薬、投与中止等の適切な処置をとること。</p> <p>注2) 症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>注3) 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し、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>※：海外で認められた副作用のため頻度不明</p>					<p>注1) 本剤投与中は肝機能検査を行い、異常が認められた場合には休薬、投与中止等の適切な処置をとること。</p> <p>注2) 症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>注3) 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し、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>																																																																																													

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

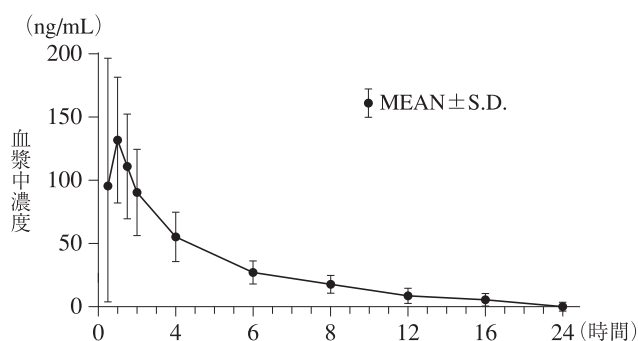
(1) 単回投与(日本人健康成人)

健康成人男子8名にリルゾール50mg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。

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

空腹時単回投与した際の血漿中リルゾール濃度推移



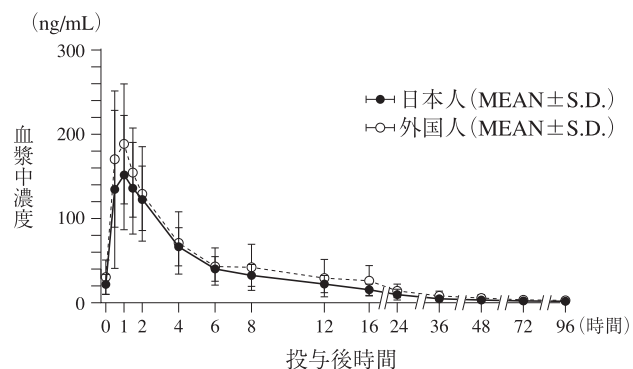
(2) 反復投与(日本人健康成人及び外国人健康成人)

日本人健康成人男子16名及び外国人健康成人男子16名にリルゾール50mgを1日2回8日間反復経口投与(8日目は1日1回投与)した時、血漿中リルゾールトラフ濃度は日本人及び外国人ともに投与後2日以降はほぼ平坦に推移した。投与8日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人及び外国人ともに30分から2時間で最高血漿中濃度に達した。投与8日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人と外国人ではほぼ同様に推移した。

リルゾール50mg 反復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 ₀₋₁₂ (hr・ng/mL)	CL/F(L/hr)
日本人	179.2±71.5	1.0±0.6	51.5±20.2	733.1±273.0	75.5±22.7
外国人	207.9±78.3	0.9±0.4	42.7±19.7	833.8±381.8	71.3±29.9

反復経口投与した際の血漿中リルゾール濃度推移



【薬物動態】

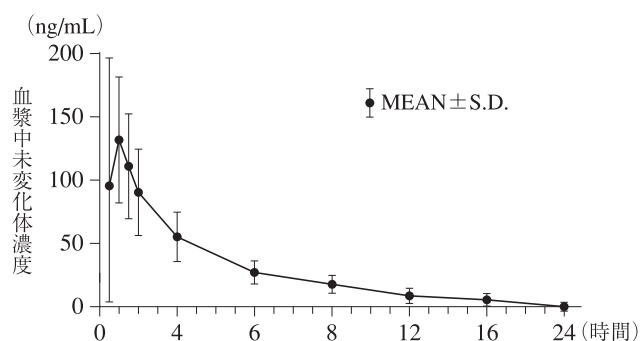
1. 血中濃度の推移

健康成人男子8名にリルゾール50mg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り、また、健康成人男子9名にリルゾール50mgを1日2回13日間反復投与(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、8日目以降定常状態に達した。

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

空腹時単回投与した際の血漿中未変化体濃度推移



改訂後(下記 線部追記又は改訂)	改訂前(下記 線部削除)
<p>2. 吸収・分布・代謝・排泄 変更なし</p> <p>【臨床成績】</p> <p>1. <u>国内臨床試験</u> 全国 48 施設で実施された第Ⅲ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 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、本剤群 63.3%、プラセボ群 70.1% ; 層別 Logrank 検定、両側 p=0.216)。</p> <p>2. <u>海外臨床試験</u> 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Ⅱ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 Logrank 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(Logrank 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 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Ⅲ相二重盲検試験(総症例数: リルゾール 50mg/日投与群 237 例、100mg/日投与群 236 例、200mg/日投与群 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 Logrank 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 Logrank 検定、両側 p=0.048)。</p> <p>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。</p>	<p>2. 吸収・分布・代謝・排泄 省略</p> <p>【臨床成績】 全国 48 施設で実施された第Ⅲ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、主要評価項目である「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 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、本剤群 63.3%、プラセボ群 70.1% ; 層別 Logrank 検定、両側 p=0.216)。 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)を主要評価項目とした、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Ⅱ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 Logrank 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(Logrank 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 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Ⅲ相二重盲検試験(総症例数: リルゾール 50mg/日投与群 237 例、100mg/日投与群 236 例、200mg/日投与群 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 Logrank 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 Logrank 検定、両側 p=0.048)。 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。</p>

改訂後（下記 線部追記又は改訂）	改訂前（下記 線部削除）
<p>3. 使用成績調査及び特別調査</p> <p>(1)使用成績調査 <u>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。</u></p> <p>(2)特別調査 <u>海外第Ⅲ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 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。</u></p> <p>注 2) 下記、①～⑤を満たす患者</p> <p>①18 歳以上 75 歳以下であること</p> <p>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</p> <p>③罹病期間が 5 年未満であること</p> <p>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</p> <p>⑤気管切開未実施例であること</p> <p>【承認条件】 項目削除</p>	<p>【承認条件】</p> <p>1. <u>再審査期間中は、市販後調査において、全症例登録として毎年集計結果を報告し、承認事項の見直し等を行うこと。また、欧米で有効性が示唆されている Class I の患者を対象として特別調査を行い、有効性及び安全性に関する成績を集積し、毎年集計結果を報告すること。ただし、必要に応じて市販後臨床試験を実施すること。</u></p> <p>2. <u>本邦で実施された第Ⅲ相臨床試験において、本薬の有効性が確認できなかったこと、及び安全性は 18 ヶ月の期間で確認されたものであること等を添付文書等に記載すること。また、本薬を投与する場合は本薬の有効性及び安全性にかかるこれらの事項について、患者若しくは患者に十分な同意の能力がない場合は代諾者に十分説明し、本薬投与にあたっての同意を取得すること。さらに、本薬の納入にあたっては、患者選択が適切であること、及び同意が取得されていること等を確認すること。</u></p> <p>3. <u>海外における治験情報や海外及び本邦における本薬の有効性及び安全性に関する情報を速やかに医療現場に提供すること。</u></p> <p>4. <u>日本人と白人との間の本薬の薬物動態を比較するための市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。</u></p>

Ⅲ. 改訂理由

1. 承認条件 1～4 の削除

「承認条件」の項（自主改訂）

再審査結果公示に合わせ、全ての承認条件を満たしたものと認められたため、削除致しました。

2. 本剤を投与する場合の同意取得に関する追記

1) 「重要な基本的注意」の項（自主改訂）

本剤を投与する場合の患者又は代諾者への同意取得に関しては、承認条件削除後も継続する必要があるため、「重要な基本的注意」の項に追記致しました。

2) 「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項（自主改訂）

同意取得にあたっては、国内第Ⅲ相試験結果だけでなく、再審査期間中に実施した調査等から得られた結果の提供も重要なため、臨床試験の記載を整備するとともに、「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項に市販後調査結果を追記致しました。

3. 再審査期間中に実施した調査等から得られた成績の反映

「副作用」、「薬物動態」の項（自主改訂）

再審査期間中に実施した調査等から得られた成績を反映するため、以下のとおり改訂致しました。

- 「副作用」概要の項：副作用発生状況の記載を整備するとともに、使用成績調査及び特別調査の結果を追記致しました。
- 「重大な副作用」、「その他の副作用」の項：承認時までの国内臨床試験、使用成績調査及び特別調査の結果に基づき、副作用発現頻度を改訂致しました。
- 「薬物動態」の項：血漿中濃度の記載を整備するとともに、承認条件 4. に従い実施した日本人と白人との間の本剤の薬物動態を比較するための市販後臨床試験の結果を追記致しました。

4. 「発熱」の追記

「副作用（その他の副作用）」の項（自主改訂）

市販後に本剤との因果関係が否定できない「発熱」の報告が集積されたため、追記致しました。

改訂添付文書在中製品の製造番号、出荷時期につきましては、追ってご案内させていただきますので、何卒ご了承くださいませようお願い申し上げます。

リルテック錠50 改訂後の【使用上の注意】全文

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な肝機能障害のある患者 [「1. 慎重投与」、 「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項参照]
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
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【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

【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。

【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）

- (1) 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 [本剤は主として肝で代謝され、肝機能を悪化させるおそれがある。]
- (2) 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。]
- (3) 腎機能が低下している患者 [安全性が確立していない。]

2. 重要な基本的注意

- (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。

1) 国内第Ⅲ相二重盲検試験における安全性は18ヵ月の期間で確認された。 [「4. 副作用」、【臨床成績】の項参照]

2) 国内第Ⅲ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Ⅲ相二重盲検試験と同程度であった。 [【臨床成績】の項参照]

- (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（GOT）、ALT（GPT）、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（GPT）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（GPT）の上昇がみられた場合には、より頻回にALT（GPT）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（GPT）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。【禁忌】、「1. 慎重投与」及び「4. 副作用」の項参照]

- (3) 好中球減少があらわれることがあるので、発熱を有し、感染症が疑われる患者には慎重に投与し、本剤の投与により好中球数が減少した患者には投与を中止すること。 [「1. 慎重投与」及び「4. 副作用」の項参照]

- (4) 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。

- (5) 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。

- (6) 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。

- (7) 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。

- (8) 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. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

リルゾールと他剤との相互作用を評価する臨床試験は行われていない。

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。

4. 副作用

本剤を投与した総症例数（本邦及び海外の第Ⅲ相試験）815例中副作用が報告されたのは669例であった。主な副作用は、無力感131例（16.1%）、悪心128例（15.7%）、めまい78例（9.6%）、便秘72例（8.8%）、腹痛48例（5.9%）、下痢45例（5.5%）、食欲不振41例（5.0%）であった。また本邦での試験における臨床検査値の異常変動は、臨床検査値を測定した総症例98例中、主なものはALT

(GPT)上昇29例(29.6%)、AST(GOT)上昇24例(24.5%)、 γ -GTP上昇15例(15.3%)、赤血球減少15例(15.3%)、ヘモグロビン減少14例(14.3%)、ヘマトクリット値減少11例(11.2%)等であった。(承認時)

使用成績調査において、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(GPT)上昇138例(6.9%)、AST(GOT)上昇132例(6.6%)、悪心、 γ -GTP上昇各75例(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。(再審査終了時)

特別調査において、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(GPT)上昇89例(10.8%)、AST(GOT)上昇79例(9.6%)、 γ -GTP上昇36例(4.4%)、悪心35例(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。(再審査終了時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は承認時までの国内臨床試験、使用成績調査及び特別調査の結果を合わせて算出した。

(1)重大な副作用

1)アナフィラキシー様症状…アナフィラキシー様症状(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

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。

3)間質性肺炎…間質性肺炎(0.1%)があらわれることがあるので、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。

4)肝機能障害、黄疸(0.3%)…AST(GOT)、ALT(GPT)、 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。

(2)その他の副作用

	5%以上又は頻度不明*	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満
肝臓 ^{注1)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	γ -GTP上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇		
消化器 ^{注2)}		悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛	味覚障害、膵炎 ^{注3)} 、アミラーゼ上昇	

	5%以上又は頻度不明*	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満
精神神経系 ^{注2)}		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	痒疹	
循環器				頻脈
筋・骨格系	関節炎*		筋痙攣、背部痛	
その他	体重減少*	無力感	頭痛、倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、頭重

注1) 本剤投与中は肝機能検査を行い、異常が認められた場合には休薬、投与中止等の適切な処置をとること。

注2) 症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注3) 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し、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

※：海外で認められた副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(肝機能等)が低下していることが多いので、副作用の発現に注意すること。副作用があらわれた場合には休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。[「4. 副作用」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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)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ので、授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 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。

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。
- (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。また動物実験（イヌ）においても溶血性貧血が報告されている。

- (3)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。

(下線部が今回の改訂箇所です。)

