

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 2008 に準拠して作成

抗リウマチ剤

オークル錠[®]100mg

Orcl Tablets 100mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1錠中アクタリット100mgを含有
一般名	和名:アクタリット 洋名:Actarit
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:1994年4月1日 薬価基準収載年月日:1994年5月27日 発売年月日:1994年6月9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html

本IFは2009年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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。
- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IF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2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	9
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸 収	14
4. 分子式及び分子量	2	4. 分 布	14
5. 化学名(命名法)	2	5. 代 謝	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排 泄	15
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	16
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
3. 有効成分の確認試験法	4	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	17
4. 有効成分の定量法	4	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	17
IV. 製剤に関する項目	5	5. 慎重投与内容とその理由	17
1. 剤 形	5	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	17
2. 製剤の組成	5	7. 相互作用	17
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	8. 副作用	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	9. 高齢者への投与	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	11. 小児等への投与	23
7. 溶出性	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
8. 生物学的試験法	6	13. 過量投与	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	15. その他の注意	23
11. 力 価	6	16. その他	23
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	IX. 非臨床試験に関する項目	24
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	1. 薬理試験	24
14. その他	6	2. 毒性試験	24
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		

X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
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	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27
XI. 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	29
XII. 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30
XIII. 備考	31
その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤(一般名:アクタリット)は1981年に日本新薬株式会社と三菱化成株式会社(現:田辺三菱製薬株式会社)で遅延型アレルギー反応を抑制する化合物のスクリーニングより見出された抗リウマチ薬である。関節リウマチ(RA)を適応症として、両社が共同で開発を進めた。非臨床試験は1982年から実施され、その結果、本剤は関節リウマチの疾患モデルである各種の動物における関節炎、腎炎および遅延型アレルギー反応(Ⅲ型およびⅣ型アレルギー反応)に有効であることが明らかとなった。また、各種の動物を用いた安全性試験では本剤には臨床応用上特に問題となる所見は観察されなかったことから、臨床応用が期待できる薬剤であると判断された。国内臨床試験は1983年より開始し、本剤の関節リウマチに対する有効性および安全性が確認され、1994年4月1日に承認された。更に、4,748例の市販後調査を実施し、2000年6月に再審査申請を行った結果、2003年1月薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 従来の薬剤(金剤、SH剤)と異なるDMARD(Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)である。
- ② ヒトRA滑膜における炎症性サイトカインや蛋白分解酵素の産生を抑制し(in vitro)、また、RA病態に関するⅢ型・Ⅳ型アレルギーを抑制する(マウス)。
- ③ RAの関節症状、赤沈、CRPを改善し、ランスバリー活動性指数を低下させる。
- ④ 副作用発現率は10.72%(551例/5,142例)であり、主なものは発疹1.38%、そう痒感1.17%、腹痛1.17%であった(再審査終了時)。

重大な副作用としてネフローゼ症候群、間質性肺炎、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、肝機能障害、消化性潰瘍、出血性大腸炎が認められている。また、類薬の場合では急性腎不全、肺線維症、天疱瘡様症状が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オークル錠100mg

(2) 洋名

Orcl Tablets 100mg

(3) 名称の由来

本剤が改善効果を示す骨関節症(Osteoarthritis)の「O」、リウマトイド因子(Rheumatoid factor)の「R」、CRPの「C」およびランスバリー活動性指数(Lansbury activity index)の「L」より命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アクタリット(JAN)

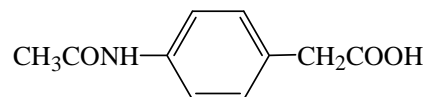
(2) 洋名(命名法)

Actarit(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

分子式: C₁₀H₁₁NO₃

分子量: 193.20

5. 化学名(命名法)

4-Acetylaminophenylacetic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: MS-932

7. CAS登録番号

18699-02-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末でにおいはなく、味はわずかに酸味がある。

(2) 溶解性

溶 媒	1gを溶解するのに要する 溶媒量 (mL)	日局による溶解性の 表現
メタノール	9.4	溶けやすい
エタノール(95)	14	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	21	やや溶けやすい
アセトン	45	やや溶けにくい
水	240	溶けにくい
ジエチルエーテル	2400	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

室温・相対湿度93%、64%および20%で1ヵ月保存下、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 164~177°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.94(滴定法)

(6) 分配係数

分配率

pH	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
n-オクタノール／緩衝液	2.70	1.33	0.04	0.00	0.00

(7) その他の主な示性値

- ① 旋光度: 旋光性を示さない。
- ② 吸光度: λ_{\max} : 246~250nm(エタノール溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	条件	期間	形態	結果
苛酷試験	50°C	3ヵ月	無色気密ガラス瓶	変化なし
	40°C・75%RH		シャーレ開放	
	600Lx 照度下		シャーレ開放	
長期保存試験	室温	39ヵ月	無色気密ガラス瓶	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

- ① 日局一般試験法「芳香族第一アミンの定性反応」による。
- ② 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による。
- ③ 日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法」による。

4. 有効成分の定量法

日局「電位差滴定法(定量法)」による。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：フィルムコーティング錠

性状：

販売名	表面	裏面	側面	色調
オークル錠 100mg				白色
直径：7.6mm 厚さ：4.1mm 重さ：185mg				

(2) 製剤の物性

崩壊性は日局一般試験法「崩壊試験法」に適合する。

(3) 識別コード

 111

(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錠中アクタリット100mgを含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、含水二酸化ケイ素、タルク、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、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

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	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	50°C	3ヵ月	ポリエチレン袋包装	変化なし*
	40°C・75%RH		シャーレ開放	変化なし**
	600Lx照度下		シャーレ開放	変化なし*
長期保存試験	室温	87ヵ月	ポリエチレン瓶	変化なし
			PTP包装	
			ポリエチレン袋包装	

* :3ヵ月経時にて表面のみ極微黄色に着色(中身のアクタリットあるいは賦形剤の変色ではない)

** :1ヵ月経時にて表面のみ極微黄色に着色(中身のアクタリットあるいは賦形剤の変色ではない)

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

日局一般試験法「溶出試験法」第2法(パドル法)による。

試験液:水900mL

回転数:50rpm

規格:45分間の溶出率は85%以上である(独自規格)。

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 日局一般試験法「芳香族第一アミンの定性反応」による。

② 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の個体状態での長期保存試験及び熱、湿度、光等の苛酷試験により分解物の生成は認められない(TLC法及び HPLC 法等による)。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

関節リウマチ

2. 用法及び用量

通常、他の消炎鎮痛剤等とともに、アクタリットとして成人1日300mgを3回に分割経口投与する。

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¹⁾⁻¹⁰⁾

関節リウマチを対象として全国の医療施設で実施した臨床試験において、評価対象総計467例の臨床成績は次のとおりである。

疾患名	改善率(改善以上例数/評価対象例数)
関節リウマチ	38.1%(178/467)

改善度は「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」及び「著明悪化」の7段階で評価した。

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

健常成人男子に対し、本剤100、200、400および800mg(各4例)を単回投与、また1回200mg(6例)を1日3回5日間連続投与した結果、安全性において特に問題となる所見はなかった。また、体内動態に関しては、本剤は投与後24時間でほぼ全量尿中に未変化体のまま排泄され、蓄積性は認められなかった¹¹⁾。

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

関節リウマチ患者21例を対象に、本剤600mg/日を12週間投与した結果、本剤の有用性が示唆された¹⁾。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

関節リウマチ患者133例を対象に、本剤1日用量300、600mg投与群およびプラセボ投与群で16週間比較検討した結果、1日用量300mgが有効であることが示唆された²⁾。

関節リウマチ患者118例を対象に、本剤1日用量150ならびに300mg投与群で16週間比較検討した結果、本剤の1日投与量は300mgが適当である事が示唆された³⁾。

2) 比較試験

① 関節リウマチ患者201例を対象に本剤1日用量300mg群とプラセボ投与群の二重盲検比較試験(治療期16週間)を実施した^{4), 12)}。

② 関節リウマチ患者212例を対象に本剤300mg/日投与群とロベンザリットニナトリウム240mg/日投与群の二重盲検比較試験(治療期24週間)を実施した⁵⁾。

3) 安全性試験

関節リウマチ患者221例を対象に1回100mg1日3回経口投与し、長期投与試験(投与期間48週以上、最長投与120週)を行った結果、本剤は長期連用においても有効性および安全性に優れ、関節リウマチ発症早期から投与可能な薬剤と考えられた¹³⁾。

4) 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・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)

平成6年7月1日から平成11年9月まで全国681施設から4,473症例を収集した(アクタリット製剤として)。

① 使用成績調査(平成6年7月1日から平成9年6月30日まで)

副作用発現症例率	有効率*
8.29% (371/4,473例)	60.5% (2,483/4,105例)

*有効性の判定は「改善」、「不変」、「悪化」および「判定不能」の4段階で評価し、「改善」を有効としてその割合を有効率とした。

特別な背景を有する患者

	副作用発現症例率	有効率
高齢者(65歳以上)	8.15% (143/1,755例)	62.8% (1,029/1,639例)
非高齢者(65歳未満)	8.39% (228/2,717例)	58.9% (1,453/2,465例)
腎機能障害を有する患者	9.47% (9/95例)	58.6% (51/87例)
腎機能障害を有しない患者	8.25% (361/4,375例)	60.5% (2,430/4,015例)
肝機能障害を有する患者	18.10% (19/105例)	56.8% (54/95例)
肝機能障害を有しない患者	8.04% (351/4,365例)	60.6% (2,427/4,007例)

② 特別調査(長期使用に関する調査(通算平均投与期間72.4週))

副作用発現症例率	有効性を維持できたもの*
5.22% (72/1,379例)	88.8% (791/891例)

* 使用成績調査での評価が「改善」、「不変」および「悪化」のうち「改善」であり、長期使用調査移行後に「更に改善」、「症状維持」、「効果減弱」および「悪化」のうち「更に改善」ならびに「症状維持」と評価された症例

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

オーラノフィン、ペニシラミン、ブシラミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、サラゾスルファピリジン、ミゾリビン、ロベンザリットナトリウム、メトトレキサート

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

① 自己抗体産生抑制

MRL/MpJ-*lpr/lpr*(MRL/*l*)マウスにおいて自己抗体価(リウマトイド因子、抗核抗体)を低下させる^{21), 22)}。また、関節リウマチを対象とした二重盲検比較試験において、プラセボより有意にリウマトイド因子を低下させる¹²⁾。

② 炎症性サイトカイン・蛋白分解酵素産生抑制

関節リウマチ患者の滑膜細胞培養系において、炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)および蛋白分解酵素(MMP-1、MMP-2)の産生又はmRNA発現を抑制する(*in vitro*)³⁰⁾。

③ 血管新生抑制

血管新生因子(VEGF)受容体の発現を低下させ、血管新生を抑制する(*in vitro*)³¹⁾。

④ 接着抑制

ヒトT細胞に発現する接着分子(VLA-4)の結合親和性を低下させ、関節リウマチ患者の培養滑膜細胞とT細胞との接着を抑制する(*in vitro*)³²⁾。

⑤ その他

・マウスのⅢ型アレルギー反応(アルサス反応)およびⅣ型アレルギー反応(遅延型アレルギー反応)を抑制する^{25), 28)}。

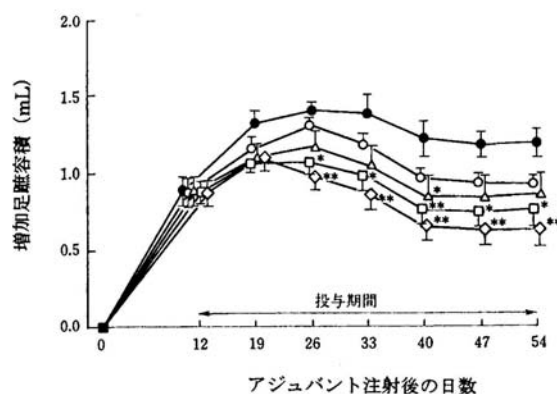
・ラットⅣ型アレルギー反応のモデルにおいて抑制性サイトカイン(IL-10)のmRNA発現を亢進する²⁹⁾。

・BALB/cおよびMRL/*l*マウスにおいて、IL-2産生能の増強傾向を示す(*exo vivo*)²⁴⁾⁻²⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① アジュバント関節炎抑制作用(ラット)¹⁴⁾⁻¹⁹⁾

アジュバント関節炎ラットにおいて一次炎症の抑制は示さないが、免疫関与の二次炎症を抑制する。この作用は非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強される。



アクタリットのアジュバント関節炎ラットにおける足趾浮腫に対する治療効果

●: アジュバント感作対照群、○: アクタリット 0.1 mg/kg、

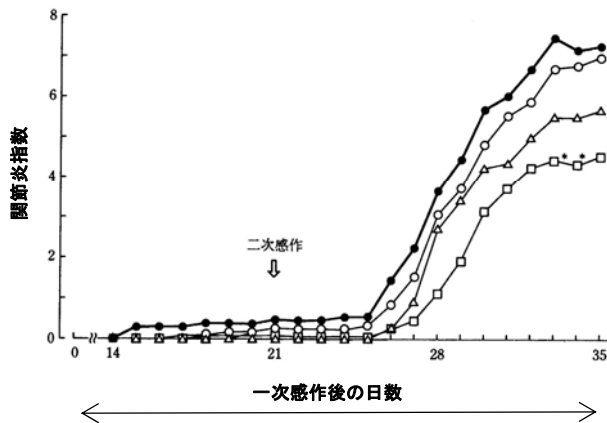
△: アクタリット 1 mg/kg、□: アクタリット 10 mg/kg、

◇: アクタリット 100 mg/kg

*: $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Dunnettの多重比較検定による)

② コラーゲン関節炎抑制作用(マウス)²⁰⁾

コラーゲンに対するIV型アレルギー反応の抑制により、マウスのII型コラーゲン関節炎を抑制する。



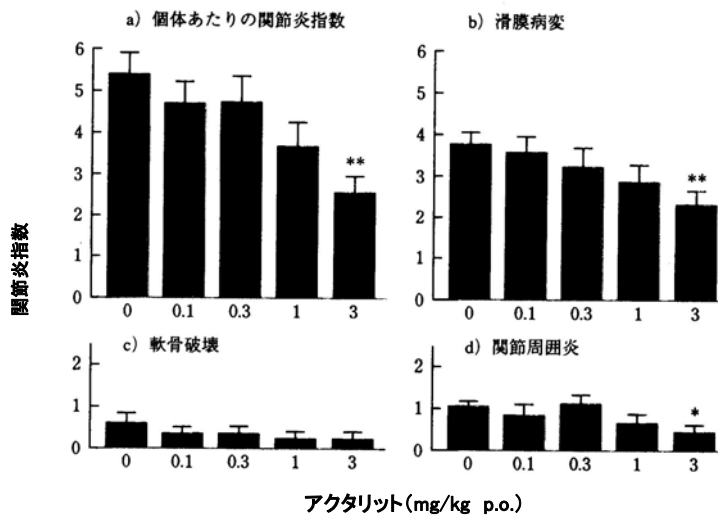
アクタリットのコラーゲン関節炎マウスにおける四肢の関節炎症状に対する効果

●: コラーゲン感作対照群、○: アクタリット0.3mg/kg、△: アクタリット3mg/kg、
□: アクタリット30mg/kg

*: $p < 0.05$ (Dunnettの多重比較検定による)

③ MRL/lマウスに対する関節炎抑制作用^{15), 21)-23)}

自然発症自己免疫疾患モデル動物(MRL/lマウス)において、関節炎、リンパ節腫大等の諸症状を抑制し、さらにリウマトイド因子、抗DNA抗体等の免疫パラメータに対し抑制作用を示す。



アクタリットのMRL/lマウスにおける関節病変に対する作用(病理組織学的検討)(平均値+S.E.)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Wilcoxonの順位和検定による)

④ アルサス反応抑制作用^{24), 28)}

III型アレルギー反応モデルであるアルサス反応を用量依存的に抑制する(マウス)。

⑤ 遅延型アレルギー反応抑制作用²⁴⁾⁻²⁹⁾

マウスの系統および抗原の種類に関わりなくIV型アレルギー反応を用量依存的に抑制する。また、抑制性サイトカイン(IL-10)のmRNA発現を亢進する。

⑥ 炎症性サイトカイン・蛋白分解酵素産生抑制作用 (*in vitro*)³⁰⁾

関節リウマチ患者の滑膜細胞培養系において、炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)および蛋白分解酵素(MMP-1、MMP-2)の産生又はmRNA発現を抑制する。

⑦ 血管新生抑制作用 (*in vitro*)³¹⁾

血管新生因子(VEGF)受容体の発現を低下させ、血管新生を抑制する。

⑧ 細胞接着抑制作用 (*in vitro*)³²⁾

ヒトT細胞に発現する接着分子(VLA-4)の結合親和性を低下させ、関節リウマチ患者の培養滑膜細胞とT細胞の接着を抑制する。

(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

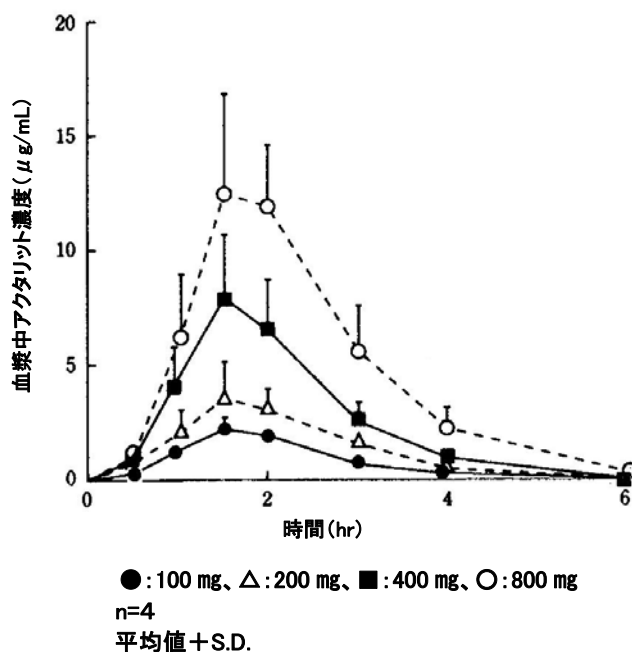
1. 血中濃度の推移・測定法

(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
投与後約2時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人男子にアクタリット100～800mgを単回経口投与した際の血漿中濃度推移は以下の通りである¹⁾。
(通常用量100mg/回)



薬物動態パラメータ値(通常用量 100mg/回)

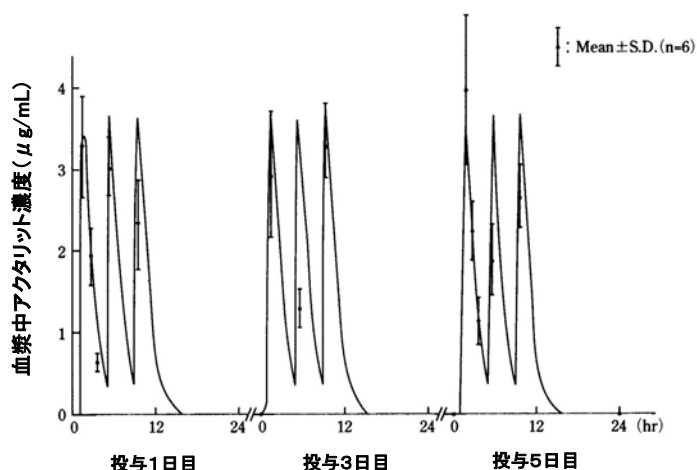
投与量(mg)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{(0-6hr)}$ [*] ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{(0-\infty)}$ [*] ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
100	2.24±0.49	1.88±0.25	0.862±0.154	4.45±0.58	4.56±0.65
200	3.87±0.89	1.88±0.75	0.803±0.071	7.50±1.50	7.66±1.54
400	7.91±2.78	1.50±0.0	0.909±0.098	15.6±4.3	16.0±4.3
800	14.1±1.5	1.63±0.25	0.851±0.156	28.1±5.0	28.7±5.5

n=4

平均値±S.D.

*: 台形法で計算した。

健常成人男子にアクタリット200mgを1日3回5日間連続経口投与した際の血漿中濃度推移は以下の通りである¹¹⁾。
(通常用量は100mg/回である。)



アクタリット単回投与後のパラメータからワンコンパートメントモデルに基づき作成したシミュレーションカーブと反復投与後に経時的に測定した血漿中濃度の実測値を示した。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

健常成人男性にアクタリット100mgを食後および絶食時に単回経口投与した場合の速度論的パラメータは以下の通りである³³⁾。

状態	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
食後	4	2.24 ± 0.49	1.88 ± 0.25	0.86 ± 0.15	4.56 ± 0.65
絶食時	16	2.09 ± 0.70	1.47 ± 0.50	1.13 ± 0.38	4.16 ± 0.61

平均値 \pm S.D.

(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¹¹⁾

(1) コンパートメントモデル

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(2) 吸収速度定数

$K_a(\text{hr}^{-1}) = 2.13$ (200mg 単回経口投与)

(3) バイオアベイラビリティ

健常成人男子に食後アクタリット100mgを単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$ は以下のとおりである。

$AUC_{0-\infty}(\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}) = 4.56 \pm 0.65$ (平均値 \pm S.D.)

(4) 消失速度定数

$$K_{el}(\text{hr}^{-1}) = 0.914 (200\text{mg 単回経口投与})$$

(5) クリアランス

$$CL/F(\text{クリアランス/吸収率})(\text{mL}/\text{min}) = 372 \pm 58$$

(6) 分布容積

$$V_d/F(\text{分布容積/吸収率})(\text{L}) = 30.1 (200\text{mg 単回経口投与})$$

(7) 血漿蛋白結合率³⁴⁾

In vitro の系において、17～20%であった。

<参考>

各種動物の血漿に¹⁴C-アクタリット5 μg/mLを加えた時の*in vitro* における蛋白結合率は以下のとおりである。

	ラット	イヌ	サル
結合率(%)	63.5±0.5	23.4±0.9	18.3±4.4

平均値±S.D.

3. 吸収³⁴⁾

消化管からほぼ100%吸収される。

<参考>

¹⁴C-アクタリットを各種動物に10mg/kg単回経口投与した場合、いずれの種においても速やかに吸収され、投与後0.4～1.3時間で最高血漿中濃度に達した。

	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
マウス	0.44	4.23	4.87
ラット	0.44±0.13	4.02±0.38	7.51±0.45
イヌ	0.67±0.29	12.9±1.6	21.2±1.2
サル	1.25	5.45	11.4

平均値±S.D.

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>³⁵⁾

¹⁴C-アクタリット10mg/kgを妊娠12～13日目(器官形成期)および19～20日目(妊娠末期)のラットに単回経口投与した。投与後1時間での放射能濃度は卵巣および胎盤で母動物血漿中よりも低く、羊水および胎児ではさらに低かった。投与後24時間では、各組織内での放射能は検出限界以下もしくはそれに近い濃度まで低下し、組織残留性も認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉³⁵⁾

¹⁴C-アクタリット10mg/kgを分娩後10日目のラットに単回経口投与した。乳汁中放射能濃度は投与後1時間で C_{max} に達し、投与後24時間では C_{max} の約2%まで減少した。アクタリットは乳汁中へ速やかに移行するものの、その移行量はわずかであり、残留性も認められなかった。

(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

〈参考〉³⁴⁾

¹⁴C-アクタリットはラットに10mg/kg単回経口投与した場合、組織内放射能濃度は投与後0.5～1時間で最高値に達し、投与後8時間で、各種組織内放射能濃度は最高濃度の約17%以下となり、投与後24時間ではほとんどの臓器で検出限界以下となり、組織残留性は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝は受けないものと考えられる。

ヒトにおいては投与後24時間以内に投与量のほぼ100%が未変化体として尿中から回収された¹¹⁾。

〈参考〉³⁴⁾

¹⁴C-アクタリット5または10mg/kgをマウス、ラット、イヌおよびサルに単回静脈内又は経口投与した後、血漿および尿中の代謝物を測定した。その結果、血漿および尿いずれにおいても、放射能活性はアクタリット(未変化体)だけが検出されたことから、アクタリットは代謝を受けることなく尿中に100%排泄されるものと考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450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

代謝物なし

(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

アクタリットを経口投与後24時間までにほぼ100%尿中へ未変化体として排泄される¹¹⁾。

〈参考〉

単回投与³⁴⁾

¹⁴C-アクタリットをマウス、ラット、イヌおよびサルに5または10mg/kg単回静脈内または経口投与した場合、いずれの種においてもほとんどが未変化体として排泄された。

反復投与³⁵⁾

¹⁴C-アクタリットをラットに10mg/kgを最大21日間経口投与した場合、尿中排泄率は単回投与時と変わらず、アクタリットの体内蓄積性は小さく、長期残留性は無いものと考えられた。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

血液透析患者における薬物動態^{36), 37)}

血液透析が必要な関節リウマチ患者(3例)における透析クリアランスはおおよそ110mL/minであり、アクタリットの透析膜通過性は良好であった。その際、健康人に比し吸収遅延、 C_{max} およびAUCの増大が認められたが、分布容積はほぼ同等であった。また、16週間連続投与(2例:透析前夜にアクタリット100mg経口投与)において、透析終了時における血中濃度は下表のとおりであり、蓄積性は認められていない。

透析終了時における血中濃度の推移($\mu\text{g/mL}$)

	投与開始時	8週時	16週時
症例1	1.16	1.07	1.61
症例2	3.11	2.19	1.75

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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

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)

(1)腎障害又はその既往歴のある患者

[腎障害が悪化するおそれがある。]

(2)肝障害のある患者

[肝障害が悪化するおそれがある。]

(3)消化性潰瘍又はその既往歴のある患者

[消化性潰瘍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

(1)本剤の投与に際しては、関節リウマチの治療法に十分精通し、患者の病態並びに副作用の出現に注意しながら使用すること。

(2)本剤は鎮痛消炎作用を持たないため従来より投与している消炎鎮痛剤等を併用すること。ただし、本剤を6か月間継続投与しても効果があらわれない場合は投与を中止すること。

(3)本剤は比較的発症早期の関節リウマチ患者に使用することが望ましい。

(4)本剤投与中は臨床症状を十分観察するとともに、定期的に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うこと。

(解説)

(2)本剤の薬理作用からみて即効性の効果が期待できないため消炎鎮痛剤等の併用療法が基本であると考えられた。また、対照薬比較二重盲検試験において投与期間が6か月であったことから継続投与期間を示した。

(3)臨床試験を集計し背景因子別の最終全般改善度について検討した結果、本剤は比較的軽症と考えられる患者群改善率が高いことから設定した。

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

総症例数5,142例中、551例(10.72%)752件の副作用が認められ、主な副作用は発疹71件(1.38%)、腹痛60件(1.17%)、そう痒感60件(1.17%)であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

1)ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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)間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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投与等の適切な処置を行うこと。

3)再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少

再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

4)肝機能障害

AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-Pの上昇等を伴う肝機能障害(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

5)消化性潰瘍、出血性大腸炎

消化性潰瘍(出血を伴うことがある)、出血性大腸炎(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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) 重大な副作用(類薬)

他の抗リウマチ剤で、急性腎不全、肺線維症、天疱瘡様症状が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

(3) その他の副作用

種類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
腎臓*		腎機能異常(蛋白尿、BUN、クレアチニン、尿中NAGの上昇等)	血尿等
肝臓		肝機能異常[AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-Pの上昇等]	
血液		貧血、血小板減少、白血球減少	顆粒球減少等
消化器		腹痛、嘔気・嘔吐、口内炎、舌炎、食欲不振、消化不良、下痢、胃潰瘍、口内乾燥	口唇腫脹等
皮膚		発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹	脱毛、紅斑性発疹等
精神神経系		頭痛、めまい	しびれ感、傾眠等
その他		浮腫、倦怠感	発熱、耳鳴、視力異常、複視、味覚異常、動悸等

*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。

(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	市販後*	計
調査症例数	669	4,473	5,142
副作用等の発現症例数	119	432	551
副作用等の発現件数	178	574	752
副作用等の発現症例率(%)	17.79	9.66	10.72
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数と件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	35(5.23)	103(2.30)	138(2.68)
紅斑	0	1(0.02)	1(0.02)
湿疹	2(0.30)	9(0.20)	11(0.21)
蕁麻疹	0	7(0.16)	7(0.14)
そう痒(症)	22(3.29)	38(0.85)	60(1.17)
多形紅斑	0	1(0.02)	1(0.02)
脱毛(症)	0	2(0.04)	2(0.04)
膿疱	0	1(0.02)	1(0.02)
丘疹状蕁麻疹様皮疹	0	1(0.02)	1(0.02)
発疹	19(2.84)	51(1.14)	70(1.36)
皮膚炎	1(0.15)	2(0.04)	3(0.06)
毛髪の乾燥	0	1(0.02)	1(0.02)
爪甲剥離症	1(0.15)	0	1(0.02)
筋・骨格系障害	0	1(0.02)	1(0.02)
炎症性関節腫脹	0	1(0.02)	1(0.02)
膠原病	0	1(0.02)	1(0.02)
関節炎悪化	0	1(0.02)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	14(2.09)	15(0.34)	29(0.56)
肩こり	1(0.15)	0	1(0.02)
こわばり感	0	1(0.02)	1(0.02)
頭がボーッとする	1(0.15)	0	1(0.02)
ふるえ	1(0.15)	0	1(0.02)
頭痛	5(0.75)	7(0.16)	12(0.23)
しびれ(感)	2(0.30)	1(0.02)	3(0.06)
偏頭痛	1(0.15)	1(0.02)	2(0.04)
めまい	3(0.45)	6(0.13)	9(0.18)
膝がガクガクする	1(0.15)	0	1(0.02)
視力障害	3(0.45)	1(0.02)	4(0.08)
視力異常	2(0.30)	1(0.02)	3(0.06)
複視	2(0.30)	0	2(0.04)
聴覚・前庭障害	2(0.30)	1(0.02)	3(0.06)
耳鳴	2(0.30)	1(0.02)	3(0.06)
その他の特殊感覚障害	1(0.15)	1(0.02)	2(0.04)
味覚異常	1(0.15)	1(0.02)	2(0.04)
精神障害	2(0.30)	0	2(0.04)
眠気	2(0.30)	0	2(0.04)

*: 使用成績調査、長期使用調査を含む
 器官の数字は発現症例数(症例数率%)、副作用名の数字は発現件数(件数率%)をそれぞれ示す。

	承認時まで	市販後*	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数と件数(%)		
消化管障害	56(8.37)	98(2.19)	154(2.99)
胃炎	1(0.15)	2(0.04)	3(0.06)
胃潰瘍	2(0.30)	6(0.13)	8(0.16)
胃拡張	0	1(0.02)	1(0.02)
嘔気	12(1.79)	11(0.25)	23(0.45)
嘔吐	4(0.60)	2(0.04)	6(0.12)
口角炎	0	1(0.02)	1(0.02)
下痢	6(0.90)	7(0.16)	13(0.25)
口内炎	6(0.90)	14(0.31)	20(0.39)
口内乾燥	4(0.60)	1(0.02)	5(0.10)
出血性胃潰瘍	0	1(0.02)	1(0.02)
消化不良	7(1.05)	6(0.13)	13(0.25)
食欲不振	4(0.60)	13(0.29)	17(0.33)
舌炎	1(0.15)	5(0.11)	6(0.12)
舌変色	0	1(0.02)	1(0.02)
腹痛	23(3.44)	37(0.83)	60(1.17)
便秘	1(0.15)	0	1(0.02)
腹部膨満(感)	0	2(0.04)	2(0.04)
口唇腫脹	2(0.30)	2(0.04)	4(0.08)
胃腸障害	0	2(0.04)	2(0.04)
肝臓・胆管系障害	6(0.90)	70(1.56)	76(1.48)
肝機能異常	5(0.75)	29(0.65)	34(0.66)
血清AST(GOT)上昇	1(0.15)	31(0.69)	32(0.62)
血清ALT(GPT)上昇	1(0.15)	39(0.87)	40(0.78)
チモール混濁反応異常	0	1(0.02)	1(0.02)
ビリルビン値上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
直接ビリルビン上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
トランスアミナーゼ(値)上昇	0	2(0.04)	2(0.04)
肝酵素上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
γ-GTP上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
代謝・栄養障害	1(0.15)	30(0.67)	31(0.60)
AI-P上昇	1(0.15)	27(0.60)	28(0.54)
LDH上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
低カリウム血症	0	1(0.02)	1(0.02)
血清アミラーゼ上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
心・血管障害(一般)	0	1(0.02)	1(0.02)
心不全	0	1(0.02)	1(0.02)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	1(0.02)	1(0.02)
心筋梗塞	0	1(0.02)	1(0.02)
心拍数・心リズム障害	2(0.30)	1(0.02)	3(0.06)
心室性期外収縮	0	1(0.02)	1(0.02)
動悸	2(0.30)	0	2(0.04)

*: 使用成績調査、長期使用調査を含む
 器官の数字は発現症例数(症例数率%)、副作用名の数字は発現件数(件数率%)をそれぞれ示す。

	承認時まで	市販後*	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数と件数(%)		
呼吸器系障害	0	2(0.04)	2(0.04)
間質性肺炎	0	2(0.04)	2(0.04)
血管(心臓外)障害	1(0.15)	4(0.09)	5(0.10)
出血傾向	0	1(0.02)	1(0.02)
潮紅(フラッシング)	1(0.15)	2(0.04)	3(0.06)
脳虚血	0	1(0.02)	1(0.02)
赤血球障害	0	25(0.56)	25(0.49)
赤血球増加(症)	0	1(0.02)	1(0.02)
鉄欠乏性貧血	0	1(0.02)	1(0.02)
貧血	0	26(0.58)	26(0.51)
ヘマトクリット値増加	0	1(0.02)	1(0.02)
白血球・網内系障害	2(0.30)	11(0.25)	13(0.25)
顆粒球減少(症)	1(0.15)	0	1(0.02)
白血球減少(症)	1(0.15)	7(0.16)	8(0.16)
白血球増多(症)	0	4(0.09)	4(0.08)
血小板・出血凝血障害	1(0.15)	11(0.25)	12(0.23)
血小板増加	0	3(0.07)	3(0.06)
血小板減少(症)	0	6(0.13)	6(0.12)
紫斑(病)	0	1(0.02)	1(0.02)
鼻出血	1(0.15)	1(0.02)	2(0.04)
皮下出血	0	2(0.04)	2(0.04)
泌尿器系障害	7(1.05)	90(2.01)	97(1.89)
血中クレアチニン上昇	2(0.30)	8(0.18)	10(0.19)
血尿	0	3(0.07)	3(0.06)
腎機能障害	0	3(0.07)	3(0.06)
蛋白尿	3(0.45)	53(1.18)	56(1.09)
ネフローゼ症候群	0	1(0.02)	1(0.02)
BUN上昇	2(0.30)	29(0.65)	31(0.60)
乏尿	1(0.15)	1(0.02)	2(0.04)
尿中NAG上昇	1(0.15)	0	1(0.02)
頻尿	0	1(0.02)	1(0.02)
一般的全身障害	11(1.64)	25(0.56)	36(0.70)
顔面浮腫	1(0.15)	12(0.27)	13(0.25)
全身浮腫	1(0.15)	0	1(0.02)
手がビリビリする	1(0.15)	0	1(0.02)
発熱	3(0.45)	0	3(0.06)
倦怠(感)	2(0.30)	3(0.07)	5(0.10)
浮腫	1(0.15)	3(0.07)	4(0.08)
末梢性浮腫(下肢、四肢、下腿)	2(0.30)	8(0.18)	10(0.19)
脱力(感)	1(0.15)	0	1(0.02)
眼瞼痛	1(0.15)	0	1(0.02)
抵抗機構障害	0	1(0.02)	1(0.02)
口腔内ヘルペス病変	0	1(0.02)	1(0.02)
女性生殖(器)障害	0	1(0.02)	1(0.02)
月経持続の延長	0	1(0.02)	1(0.02)

*: 使用成績調査、長期使用調査を含む
 器官の数字は発現症例数(症例数率%)、副作用名の数字は発現件数(件数率%)をそれぞれ示す。

臨床検査値異常一覧(承認時)

検査項目		検査実施 症例数	異常値発現症例数			発現率 (%)	
			増加 (上昇)	減少 (低下)	計		
血液学的検査	白血球数	658	26	5	31	4.7	
	赤血球数	658	3	21	24	3.6	
	ヘモグロビン	658	1	21	22	3.3	
	ヘマトクリット	658	2	25	27	4.1	
	血小板数	631	23	—	23	3.6	
	白血球分画	桿状核球	628	7	7	14	2.2
		分葉核球	628	14	3	17	2.7
		好酸球	628	11	1	12	1.9
		好塩基球	628	2	—	2	0.3
		単球	628	8	6	14	2.2
	リンパ球	631	5	13	18	2.9	
血清生化学的検査	AST(GOT)	656	31	4	35	5.3	
	ALT(GPT)	636	22	2	24	3.8	
	Al-P	648	24	1	25	3.9	
	総ビリルビン	599	—	1	1	0.2	
	クレアチニン	650	7	6	13	2.0	
	BUN	654	27	—	27	4.1	
	総蛋白	580	5	5	10	1.7	
	A/G 比	517	—	3	3	0.6	
	β_2 -マイクログロブリン	49	1	—	1	2.0	
	蛋白分画	アルブミン	475	2	5	7	1.5
		α_1 -グロブリン	470	8	1	9	1.9
		α_2 -グロブリン	470	8	2	10	2.1
		β -グロブリン	470	10	1	11	2.3
γ -グロブリン		470	7	—	7	1.5	
尿検査	蛋白	638	13	—	13	2.0	
	ウロビリノーゲン	456	6	—	6	1.3	
	NAG	67	4	—	4	6.0	
	β_2 -マイクログロブリン	64	3	—	3	4.7	
	アルブミン	47	1	—	1	2.1	
	沈渣	赤血球	408	7	—	7	1.7
		白血球	408	9	—	9	2.2
扁平上皮		388	6	—	6	1.5	

(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
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量(例えば1回1錠1日2回)から投与を開始するなど注意すること。なお、定期的に臨床症状の観察、臨床検査(肝機能・腎機能検査等)を行い、異常が認められた場合には、減量か又は休薬等の適切な処置を行うこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が認められている。]

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。

[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等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

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{14), 38), 39)}

主として経口投与では3000mg/kg、静脈内投与では200mg/kg及び*in vitro*試験では100 µg/mLを最高量として下記項目について作用を検討した。

試験項目	動物	最高投与量・濃度	結果
中枢神経系	ラット、マウス	3000mg/kg(p.o.)	作用なし
呼吸・循環器系	イヌ	200mg/kg(i.v.)	軽度の心拍数減少
消化器系	マウス	3000mg/kg(p.o.)	作用なし
自律神経系	ウサギ	200mg/kg(i.v.)	作用なし
知覚神経系	モルモット	5%濃度	作用なし
平滑筋	ウサギ、ラット、モルモット	100 µg/mL	作用なし
線溶・凝固系	ラット	3000mg/kg(p.o.)	作用なし
急性炎症に対する作用	ラット、マウス	3000mg/kg(p.o.)	作用なし
PGE ₂ 生成に対する作用	ヒツジ精囊	10 ⁻⁴ M	作用なし
スーパーオキシド生成に対する作用	モルモット好中球	10 ⁻⁴ M	作用なし
尿量・尿中電解質排泄	ラット	3000mg/kg(p.o.)	1000mg/kg で尿量の増加、1000～3000mg/kg で尿中 K ⁺ 排泄量の増加、500～1000mg/kg で尿 pH の低下
血清中電解質濃度	ラット	3000mg/kg(p.o.)	3000mg/kg で Cl ⁻ 濃度の軽度上昇

(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⁴⁰⁾

LD₅₀(mg/kg)

動物種	投与経路			
	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	15300	5680	1060
	♀	14700	5480	1300
ラット	♂	14800	5480	1950
	♀	15400	6120	2030
モルモット	♂	4400	—	—
	♀	5250	—	—
イヌ	♂	>6050	—	—
	♀	>6050	—	—

(2) 反復投与毒性試験⁴¹⁾⁻⁴⁴⁾

動物種	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
ラット	経口 3ヵ月	30、300、3000	最高用量で発現した軟便、体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加、尿色調淡色化、尿量増加、リンパ球減少、血清K ⁺ 減少、盲腸膨満および脾重量減少等の諸変化は、重篤な病理学的変化を伴うことなく回復性も良好であった。無影響量は300 mg/kgであった。
イヌ	経口 13週間	30、170、1000	最高用量で発現した下痢または軟便、薬物嘔吐、尿量増加、尿pH低下および血清K ⁺ 減少等の諸変化は、重篤な病理学的変化を伴うことなく回復性も良好であった。無影響量は170mg/kgであった。
ラット	経口 12ヵ月	30、300、3000	300mg/kg以上で摂餌量減少が認められ、最高用量で軟便、体重増加抑制、摂水量増加、尿量増加、K ⁺ 排泄増加、尿色調淡色化、リンパ球減少、血清総蛋白減少、血清K ⁺ 減少、盲腸膨満、尿細管壊死ならびに肝細胞脂肪化抑制がそれぞれ認められた。摂水量および尿量増加ならびに尿細管壊死は投与中止2ヵ月後にも雄のみで程度は軽減されたが観察された。その他の変化については回復性は良好であった。無影響量は30 mg/kgであった。
イヌ	経口 12ヵ月	30、170、1000	最高用量で嘔吐、軟便、尿量増加、尿色調淡色化、尿沈渣中への赤血球出現増加、血清K ⁺ 減少、血清Cl ⁻ 増加、膀胱結石および膀胱炎が認められたものの回復性は良好であった。同量で認められた腎盂の結石ならびに石灰沈着は投与中止2ヵ月後でも認められた。雌の170 mg/kg以上の投与群において、卵巣および子宮の重量増加が認められたが、回復性は良好であった。無影響量は30mg/kgであった。

(3) 生殖発生毒性試験⁴⁵⁾⁻⁴⁸⁾

Seg.	動物種	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
I	ラット	経口・交配前、 交配期間中 及び妊娠初期	30、300、3000	最高用量で飲水量増加が認められたが、親動物の生殖機能および胎児に対する本剤の影響は認められなかった。
II	ラット	経口・胎児 器官形成期	30、300、3000	最高用量で母動物の死亡、体重および飼料摂取量の著しい減少ならびに飲水量の増加が認められた。また、胎児の体重が軽く、それに伴って腎盂拡張、尿管拡張および骨化遅延が認められた。出生児については最高用量で体重増加抑制が認められた他は本剤による影響は認められなかった。
	ウサギ	経口・胎児 器官形成期	30、170、1000	母動物および胎児に対する本剤の影響は認められなかった。
III	ラット	経口・周産期 及び授乳期	30、300、3000	最高用量で母動物の死亡、体重増加抑制、授乳期の飲水量増加および分娩後の哺育行動欠如あるいは低下が認められた。出生児については最高用量の生後4日の生存率が低かった他は本剤による影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性⁴⁹⁾⁻⁵³⁾

抗原性試験(モルモット)、変異原性試験(復帰変異、染色体異常および小核(マウス))、癌原性試験(マウス、ラット)において、いずれも陽性所見は得られていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: 処方せん医薬品
有効成分: 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 5年

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて
該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP 100錠、500錠、630錠
バラ 500錠

7. 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニル、アルミニウム
バラ: ボトルの材質; ポリエチレン, フタの材質; 金属

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: モーバー錠100mg(田辺三菱製薬)
同効薬: オーラノフィン、ペニシラミン、ブシラミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、サラゾスルファピリジン、
ミゾリビン、ロベンザリットニナトリウム、メトトレキサート

9. 国際誕生年月日

1994年4月1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: 1994年4月1日
承認番号: (6AM)930

11. 薬価基準収載年月日

1994年5月27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

4,748例の使用成績調査を実施し、2000年6月に再審査申請を行った結果、2003年1月17日付厚生労働省発医薬第0117093号により薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

再評価結果

2008年1月7日付薬食発第0107001号厚生労働省医薬食品局長通知にて、医療用医薬品再評価結果(品質再評価)が公示され、問題のない旨通知された。

14. 再審査期間

1994年4月1日～2000年3月31日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT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
オークル錠100mg	101050301	1149031F1030	611140861

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 塩川 優一ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 37 (1991)
- 2) 塩川 優一ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 51 (1991)
- 3) 塩川 優一ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 83 (1991)
- 4) 塩川 優一ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 113 (1991)
- 5) 塩川 優一ほか : 臨床医薬, 7(6), 1309 (1991)
- 6) 菅原 幸子ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 149 (1991)
- 7) 延永 正ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 171 (1991)
- 8) 太田 善介ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 199 (1991)
- 9) 小坂 志朗ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 221 (1991)
- 10) 荒川 正昭ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 247 (1991)
- 11) 塩川 優一ほか : 臨床医薬, 7(Suppl.2), 19 (1991)
- 12) 菅原 幸子ほか : 臨床医薬, 10 (4), 937 (1994)
- 13) 延永 正 : 臨床医薬, 10 (4), 947 (1994)
- 14) Fujisawa, H., et al. : *Arzneim.-Forsch.*, **40** (I) 6, 693 (1990)
- 15) 西村 健志ほか : 薬理と治療, **21** (10), 3651 (1993)
- 16) 西村 健志、藤沢 広、井上 吉郎ほか : 日本新薬社内資料
- 17) 西村 健志ほか : 薬理と治療, **24** (1), 27 (1996)
- 18) 藤沢 広ほか : 応用薬理, **39** (6), 587 (1990)
- 19) 西村 健志、藤沢 広、柴田 芳久ほか : 日本新薬社内資料
- 20) Fujisawa, H., et al. : *Arzneim.-Forsch.*, **44** (I) 1, 64 (1994)
- 21) 藤沢 広ほか : 炎症, **6**(3), 285 (1986)
- 22) Yoshida, H., et al. : *Int. J. Immunotherapy* **III** (4), 261 (1987)
- 23) 吉田 博次ほか : 日本新薬社内資料
- 24) Nakagawa, Y., et al. : *Int. J. Immunotherapy*, **VI** (3), 131 (1990)
- 25) Nakagawa, Y., et al. : *Int. J. Immunotherapy*, **VI** (3), 141 (1990)
- 26) Nakagawa, Y., et al. : *Int. J. Immunotherapy*, **VI** (3), 149 (1990)
- 27) Nishimura, T., et al. : *Int. J. Immunotherapy*, **IV** (2), 73 (1988)
- 28) 小坂 志朗ほか : *Prog. Med.*, **14** (2), 255 (1994)
- 29) Kawai, K., et al. : *Immunopharmacology*, **39**(2), 127 (1998)
- 30) Takeba, Y., et al. : *J.Rheumatol.*, **26** (1), 25 (1999)
- 31) 松原 司 : 医学のあゆみ, **186** (2), 129 (1998)
- 32) 木谷 敦 : 中部リウマチ, **29** (1), 26 (1998)
- 33) 杉原 勝広ほか : 日本新薬社内資料
- 34) Sugihara, K., et al. : *Arzneim.-Forsch.*, **40** (II) 7, 800 (1990)
- 35) Sugihara, K., et al. : *Arzneim.-Forsch.*, **40** (II) 7, 806 (1990)
- 36) 浜田 勝生 : *Prog.Med.*, **15**(9), 1687 (1995)
- 37) 浜田 勝生 : *Prog.Med.*, **17**(7), 1652 (1997)
- 38) 倉 紘平ほか : 応用薬理, **39** (6), 563 (1990)
- 39) 藤沢 広ほか : 日本新薬社内資料
- 40) 土志田 和夫ほか : 応用薬理, **40** (2), 117 (1990)
- 41) 鷺見 信好ほか : 応用薬理, **40** (2), 123 (1990)
- 42) 三浦 稔ほか : 応用薬理, **40** (2), 145 (1990)
- 43) 鷺見 信好ほか : 応用薬理, **40** (2), 175 (1990)

- 44) 鷺見 信好ほか : 応用薬理, **40** (2), 213 (1990)
- 45) 土志田 和夫ほか : 応用薬理, **40** (3), 271 (1990)
- 46) 土志田 和夫ほか : 応用薬理, **40** (3), 279 (1990)
- 47) 田中 栄治ほか : 応用薬理, **40** (3), 293 (1990)
- 48) 館田 智昭ほか : 応用薬理, **40** (3), 305 (1990)
- 49) 藤沢 広ほか : 応用薬理, **39** (6), 581 (1990)
- 50) 浜洲 泰久ほか : 応用薬理, **40** (3), 311 (1990)
- 51) 西富 保ほか : 応用薬理, **40** (3), 317 (1990)
- 52) Trutter, J. A., et al. : 応用薬理, **40** (3), 325 (1990)
- 53) Trutter, J. A., et al. : 応用薬理, **40** (3), 337 (1990)

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

その他の関連資料

該当資料なし