

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

片頭痛治療剤

ロメリジン塩酸塩錠

処方箋医薬品

ミグシス[®]錠5mg
Migsis[®] Tablets 5mg

剤 形	錠剤
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錠中ロメリジン塩酸塩5.0mg
一 般 名	和名：ロメリジン塩酸塩（JAN） 洋名：lomerizine hydrochloride（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：1999年3月12日 薬価基準収載年月日：1999年5月7日 販売開始年月日：1999年7月21日
製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ファイザー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2023年6月改訂の電子添文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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 一日本病院薬剤師会一

(2020年4月改訂)

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IF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、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

IF 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。IF 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 IF 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、IF を利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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関する周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力値	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関する注意	11
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 血中濃度の推移	25
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 吸收	28
5. 分布	28

6. 代謝	30
7. 排泄	31
8. トランスポーターに関する情報	31
9. 透析等による除去率	31
10. 特定の背景を有する患者	31
11. その他	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 相互作用	36
8. 副作用	37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
10. 過量投与	41
11. 適用上の注意	42
12. 他の注意	42
IX. 非臨床試験に関する項目	44
1. 薬理試験	44
2. 毒性試験	46
X. 管理の事項に関する項目	49
1. 規制区分	49
2. 有効期間	49
3. 包装状態での貯法	49
4. 取扱い上の注意	49
5. 患者向け資材	49
6. 同一成分・同効薬	49
7. 国際誕生年月日	49
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	49
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	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
11. 再審査期間	50
12. 投薬期間制限に関する情報	50
13. 各種コード	50
14. 保険給付上の注意	50
XI. 文献	51
1. 引用文献	51
2. 他の参考文献	52
XII. 参考資料	53
1. 主な外国での発売状況	53
2. 海外における臨床支援情報	53
XIII. 備考	54
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	54
2. 他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロメリジン塩酸塩は、鐘紡株式会社の薬品研究所において、ラットの大脳皮質血流量及びイヌの椎骨動脈血流量に対し、強力かつ持続的な増加作用を示す新規化合物として見いだされた。

その後、実施された薬理試験において、ロメリジン塩酸塩は Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく脳血流増加作用を示し、その作用は脳血管に選択的であり、また脳虚血・低酸素に対する保護作用及び各種の spreading depression モデルにおける改善作用を示すこと、さらに血管透過性の亢進抑制作用及び 5-HT_2 受容体遮断作用に基づく血小板形態変化の抑制作用などを示すことが確認された。1992 年 3 月からアップジョンファーマシュウティカルズリミテッド(現ファイザー株式会社)が参画し、両社の共同開発により、片頭痛に対する有用性が確認され、1999 年 3 月に承認を取得し発売した。その後、本剤の再審査が行われ、2009 年 9 月 29 日に薬事法第 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. 製品の治療学的特性

(1) 日本初の Ca^{2+} チャネル遮断作用を主作用とする片頭痛治療剤である(イヌ)^{1), 2)}。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) 片頭痛の発作回数及び程度を軽減し、発作治療薬を減量させる^{3) ~5)}。

(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

(3) 脳血管に選択的に作用する(イヌ)⁶⁾。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(4) 脳血管収縮、spreading depression 並びに脳血管透過性の亢進を抑制する(ラット、イヌ)^{6) ~9)}。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(5) 副作用は 3.95% (149 例/3,769 例) に認められ、副作用発現件数は延べ 230 件であった。

その主なものは、ALT (GPT) 上昇 17 件 (0.45%)、眼気 14 件 (0.37%)、めまい 14 件 (0.37%)、

AST (GOT) 上昇 13 件 (0.34%)、悪心 12 件 (0.32%) などであった(再審査終了時)。

重大な副作用は抑うつ(頻度不明)、錐体外路症候群(頻度不明)があらわれたとの報告がある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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材、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材	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

ミグシス錠 5mg

(2) 洋名

Migsis Tablets 5mg

(3) 名称の由来

MIGRAINE (片頭痛) と CEASE (中断する、消す等) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロメリジン塩酸塩 (JAN)

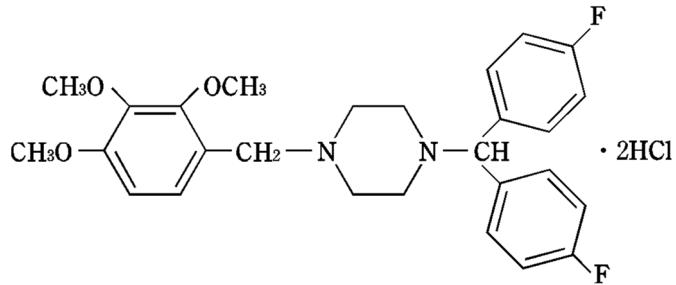
(2) 洋名 (命名法)

lomerizine hydrochloride (JAN) 、 lomerizine (INN)

(3) ステム (stem)

ジフェニルメチルピペラジン誘導体 : -izine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₇H₃₀F₂N₂O₃ · 2HCl

分子量 : 541.46

5. 化学名（命名法）又は本質

1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-(2, 3, 4-trimethoxybenzyl)piperazine dihydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : KB-2796

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、無水酢酸又は水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品は、25°C 14 日 75%RH 未満で吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 270°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

PK_{a1} : 2.8、PK_{a2} : 7.3

（但し、PK_{a2}は 60% メタノール溶液中で測定）

(6) 分配係数

分配係数：7.4（1-オクタノール／水系、pH7.4）

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分		温 度	湿 度	光	容器・曝気	保存期間	結 果
苛 酷 試 験	温 度	40°C	—	暗 所	無色ガラス瓶 (密栓)	6カ月	規格内
		50°C				6カ月	規格内
	湿 度	40°C	75%RH	暗 所	無色ガラス瓶 (開栓)	6カ月	規格内
		室 温 12~29°C	26~85%RH	室内散光 約1000Lux		6カ月 (約120万Lux・hr)	規格内
	長期保存試験	室 温 12~29°C	26~85%RH	暗 所	無色ガラス瓶 (密栓)	36カ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・フッ化物の呈色反応
- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法
- ・塩化物の定性反応

定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤 (素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

外 形			識別コード	色調等
上面	下面	側面	U055	白色 割線入り 素錠
直径 8.5mm	厚さ 3.1mm	重量 215mg		

(3) 識別コード

U055 (錠剤に刻印表示)

(4) 製剤の物性

崩壊性：日局一般試験法の崩壊試験法 崩壊試験法 (1) の試験に適合する。 (実測値：約 1 分)

(5) その他

該当資料なし

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	ミグシス錠 5mg
有効成分	1錠中 ロメリジン塩酸塩 5.0mg
添加剤	カルメロースカルシウム 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム D-マンニトール メチルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

原薬製造過程において以下の類縁物質が混在する可能性があるが、類縁物質の総量は 1.0%以下であった。

- ・脱ベンジル体
- ・2, 4-ジメトキシ体
- ・3, 4-ジメトキシ体
- ・5-メチル体

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	結果
酷 試 験	温度	60°C、 暗所	無色ガラス瓶 (密栓)	6カ月	3カ月目よりわずかに特異な臭いがするようになり、崩壊時間の延長及び溶出率の低下が認められ、6カ月目には外観にごくわずかな黄変を認めた。
	湿度	25°C、 88%RH、 暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	6カ月	規格内
	光	25°C、 白色蛍光灯 (約1000Lux)	シャーレ	120万 Lux・hr	80万～120万Lux・hr曝光保存した結果、不純物の生成が見られたがその生成量は0.1%未満であった。
長期保存 試験		25°C、 60%RH、 暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	36カ月	18カ月以降では、不純物の生成が見られたがその生成量は0.1%未満であった。
加速試験		40°C、 75%RH、 暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	6カ月	規格内

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（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

<方法>日局一般試験法 溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

<条件>回転数：50rpm、試験液：日局崩壊試験法第1液

<結果>速やかに溶出。

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

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

グラシン紙ポリ塩化ビニルPTP包装

11. 別途提供される資材類

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

4. 効能又は効果

片頭痛

2. 効能又は効果に関する注意

5. 効能又は効果に関する注意

5.1 本剤は片頭痛発作（月に2回以上）により日常生活に支障をきたしている患者に投与すること。

5.2 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬（エルゴタミン酒石酸・無水カフェイン等）を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

<解説>

片頭痛の作用機序はまだ明確にはなっていないが、まず頭蓋内外の血管の収縮が起こり、その程度によっては「眼前にキラキラする光が見える」といった前兆が現れることがあり、その後に血管が拡張して拍動痛が起こると考えられている¹⁰⁾。

本剤は発現した頭痛発作（拍動痛）を緩解する薬剤ではなく、頭痛発作が起こる前に生じる脳血管の収縮を抑制することによって、片頭痛発作の頻度あるいは程度を軽減する薬剤である。このような薬剤治療は、通常、発作が頻繁に起こるような場合（2～3回／月）あるいは頻度は少なくとも日常生活に支障をきたす場合に行われ、頭痛発作が1～2回／月未満あるいは日常生活に支障をきたさない程度であれば、鎮痛薬等による発作急性期治療のみで十分とされている^{11), 12)}。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1日投与量として20mgを超えないこと。

<解説>

消失半減期が比較的長く、また食事の影響が少ないため、用法は「1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前」と設定された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

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
2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験¹³⁾

健常成人男子を対象に、ロメリジン塩酸塩1、2.5、5、10、20及び40mgの単回経口投与した結果、いずれの用量においても自他覚症状を認めず、臨床検査値にも異常を認めなかった。また、健常成人男子を対象に、ロメリジン塩酸塩10、20及び40mg/日の14日連続経口投与した結果、自覚症状として「頭痛」、「頭重」、「ほてり感」が投薬中に発現したが、いずれも一過性かつ軽度であった。その他、臨床検査や他覚所見にはいずれの用量においても異常を認めなかった。

『注意』本剤の片頭痛に対する国内の承認用法及び用量：

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1日投与量として20mgを超えないこと。

(3) 用量反応探索試験¹⁴⁾

目的	片頭痛患者に対し、ロメリジン塩酸塩 1.25mg/日又は 5mg/日を投与したときの有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	2 群間比較、オーブン試験
対象	片頭痛患者 96 例 (ロメリジン塩酸塩 1.25mg/日群 49 例、5mg/日群 47 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・片頭痛と診断された罹病期間 1 年以上の患者 ・4 週間あたり 2 回以上の頭痛発作の既往を有し、4 週間の観察期でも頭痛発作が 2 回以上発現した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・外傷、脳腫瘍、その他の脳疾患による頭痛のある患者 ・妊娠又は妊娠している可能性のある患者 等
試験方法	<p>1. 使用薬剤 ロメリジン塩酸塩 0.625mg 錠又は 2.5mg 錠 観察期用のプラセボ錠(各々のロメリジン塩酸塩錠と識別不能なプラセボ錠)</p> <p>2. 用法・用量及び投与期間 観察期(4 週間)： 必要ならば観察期用のプラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。 観察期に続く治療期(12 週間)： ロメリジン塩酸塩 0.625mg 錠又は 2.5mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。</p> <p>3. 評価方法 1) 有効性の評価項目 全般改善度として、前駆症状改善度、随伴症状改善度、頭痛発作状況改善度を総合的に判定し、治療期 4、8 及び 12 週目に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。 改善度として、前駆症状及び随伴症状の各症状及び各症状群の改善度、頭痛発作状況の改善度について、観察期と比較して治療期 4、8 及び 12 週目に 6 段階で評価した(0. 投与前後とも症状なし、I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。</p> <p>2) 安全性の評価項目 安全度として、副作用症状、臨床検査所見などから総合的に判定し、治療期 12 週目に 4 段階で評価した。</p>
評価項目	有効性：全般改善度、症状別改善度 等 安全性：副作用症状、臨床検査所見
結果	<p>有効性： 片頭痛患者 96 例を対象として 12 週間にわたり試験を実施した結果、ロメリジン塩酸塩の「改善以上」の改善率は 1.25mg/日で 51% (25/49 例)、5mg/日で 57% (27/47 例) であった。</p> <p>安全性： 重篤な副作用症状及び臨床検査値異常は認められなかった。 発現した症状は「腹痛」「胃腸症状(むかつき)」「食欲低下」「下痢」「むくみ」などであった。</p>

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法及び用量：

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日投与量として 20 mg を超えないこと。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験⁵⁾

目的	片頭痛患者に対し、プラセボを対照として、ロメリジン塩酸塩 10mg/日又は 20mg/日を投与したときの用量相関性を検討する。
試験デザイン	二重盲検、3 群間比較
対象	片頭痛患者 135 例 [*] (プラセボ群 45 例、ロメリジン塩酸塩 10mg/日群 45 例、20mg/日群 45 例)
主な登録基準	・片頭痛と診断された罹病期間 1 年以上の患者 ・4 週間あたり 2 回以上の頭痛発作の既往を有し、4 週間の観察期でも頭痛発作が 2 回以上発現した患者
主な除外基準	・外傷、脳腫瘍、その他の脳疾患による頭痛のある患者 ・妊娠又は妊娠している可能性のある患者 等
試験方法	<p>1. 使用薬剤 ロメリジン塩酸塩 5mg 錠又は 10mg 錠 プラセボ錠(ロメリジン塩酸塩錠と識別不能なプラセボ錠) 観察期用プラセボ錠(ロメリジン塩酸塩錠と識別可能なプラセボ錠)</p> <p>2. 用法・用量及び投与期間 観察期(4 週間)： 必要ならば観察期用プラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。 観察期に続く治療期(12 週間)： プラセボ錠、ロメリジン塩酸塩 5mg 錠又は 10mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。</p> <p>3. 評価方法</p> <p>1) 有効性の評価項目 全般改善度として、前駆症状改善度、随伴症状改善度、頭痛発作状況改善度を総合的に判定し、治療期 4、8 及び 12 週目に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。 改善度として、前駆症状、随伴症状、頭痛発作状況の重症度を観察期と比較して治療期 4、8 及び 12 週目に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。</p> <p>2) 安全性の評価項目 安全度として、副作用症状、臨床検査所見、合併症・偶発症等から総合的に判定し、治療終了時に 4 段階で評価した。</p>
評価項目	有効性：全般改善度、頭痛発作状況改善度 等 安全性：副作用症状、臨床検査所見 等
結果	<p>有効性： 片頭痛患者 135 例[*]を対象として 12 週間にわたり試験を実施した結果、ロメリジン塩酸塩の全般改善度の「改善以上」の改善率は 10mg/日で 64% (29/45 例)、20mg/日で 67% (30/45 例) であり、プラセボの 33% (15/45 例) より有意に優れていた [10mg/日 vs プラセボ : p=0.006 (χ^2 検定)、p=0.005 (U 検定)、20mg/日 vs プラセボ : p=0.003 (χ^2 検定)、p=0.001 (U 検定)] 。</p> <p>安全性： ロメリジン塩酸塩の副作用発現率は 10mg/日で 7% (3/45 例)、20mg/日で 7% (3/45 例) であり、プラセボは 11% (5/45 例) であった。程度は軽度～中等度で重篤なものはなかった。発現した症状は「乳頭腫大」「嘔気、倦怠感」「顔面のほてり・紅潮、めまい感、たちくらみ」などであった。</p> <p>以上より、片頭痛に対するロメリジン塩酸塩の至適投与量は 10mg/日と推定した。</p>

※解析対象例数

②比較試験¹⁵⁾

目的	片頭痛患者に対し、ジメトチアジンメシル酸塩を対照として、ロメリジン塩酸塩 10mg/日を投与したときの有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	二重盲検、2群間比較
対象	片頭痛患者 216 例※（ロメリジン塩酸塩 10mg/日群 101 例、ジメトチアジンメシル酸塩 60mg/日群 115 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・片頭痛と診断された罹病期間 1 年以上の患者 ・4 週間あたり 2 回以上の頭痛発作の既往を有し、4 週間の観察期でも頭痛発作が 2 回以上発現した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・外傷、脳腫瘍、その他の脳疾患による頭痛のある患者 ・妊娠又は妊娠している可能性のある患者 ・過去にロメリジン塩酸塩を投与された患者、あるいは本試験前 6 カ月以内にジメトチアジンメシル酸塩を投与された患者等
試験方法	<p>1. 使用薬剤</p> <p>ロメリジン塩酸塩 5mg 錠 ジメトチアジンメシル酸塩 20mg 錠 ロメリジン塩酸塩又はジメトチアジンメシル酸塩のプラセボ錠（それぞれの錠剤と識別不能なプラセボ錠） 観察期用プラセボ錠（ロメリジン塩酸塩又はジメトチアジンメシル酸塩の錠剤と識別可能なプラセボ錠）</p> <p>2. 用法・用量及び投与期間</p> <p>観察期（4 週間）：</p> <p>必要ならば観察期用プラセボ錠を 1 回 1～2錠、1 日 3 回朝食後、昼食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与した。</p> <p>観察期に続く治療期（12 週間）：</p> <p>ロメリジン塩酸塩 10mg/日群は、ロメリジン塩酸塩錠 5mg とジメトチアジンメシル酸塩のプラセボ錠を朝食後及び夕食後（又は就寝前）の 1 日 2 回、ロメリジン塩酸塩のプラセボ錠とジメトチアジンメシル酸塩のプラセボ錠を昼食後にそれぞれ経口投与した。 ジメトチアジンメシル酸塩 60mg/日群は、ロメリジン塩酸塩のプラセボ錠とジメトチアジンメシル酸塩 20mg 錠を朝食後、昼食後及び夕食後（又は就寝前）の 1 日 3 回、経口投与した。</p> <p>3. 評価方法</p> <p>1) 有効性の評価項目</p> <p>全般改善度として、前駆症状改善度、随伴症状改善度、頭痛発作状況改善度を総合的に判定し、治療開始後 4 週毎及び終了時に 5 段階で評価した（I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化）。</p> <p>改善度として、前駆症状、随伴症状及び頭痛発作状況の重症度を観察期と比較して治療開始後 4 週毎及び終了時に 5 段階で評価した（I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化）。</p> <p>2) 安全性の評価項目</p> <p>安全度として、副作用症状、臨床検査所見、合併症・偶発症等から総合的に判定し、治療期 12 週後に 4 段階で評価した。</p>
評価項目	<p>有効性：全般改善度、頭痛発作状況改善度 等</p> <p>安全性：副作用症状、臨床検査所見 等</p>
結果	<p>有効性：</p> <p>片頭痛患者 216 例を対象として 12 週間にわたり試験を実施した結果、ロメリジン塩酸塩の全般改善度の「改善以上」の改善率はロメリジン塩酸塩 10mg/日群で 47% (47/101 例)、ジメトチアジンメシル酸塩 60mg/日群で 43% (49/115 例) であり、両群間に有意差は認められなかった [p=0.495 (U 検定)、p=0.658 (Fisher 法)]。</p> <p>安全性：</p> <p>副作用発現率はロメリジン塩酸塩 10mg/日群で 4% (4/101 例)、ジメトチアジンメシル酸塩 60mg/日群で 16% (18/115 例) であった。程度は軽度～中等度で重篤なものはなかった。発現した症状はロメリジン塩酸塩群では「胃部不快感」「口内炎」「口内粘膜浮腫」など、また、ジメトチアジンメシル酸塩群では「吐気」「恶心」「下痢」であった。</p>

※解析対象例数

2) 安全性試験³⁾

目的	片頭痛患者に対し、ロメリジン塩酸塩 10mg/日を 6 カ月以上投与したときの有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	オープン試験
対象	片頭痛患者 38 例※
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・片頭痛と診断された罹病期間 1 年以上の患者 ・4 週間あたり 2 回以上の頭痛発作の既往を有し、4 週間の観察期でも頭痛発作が 2 回以上発現した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・外傷、脳腫瘍、その他の脳疾患による頭痛のある患者 ・妊娠又は妊娠している可能性のある患者 ・第Ⅲ相二重盲検比較試験の患者 等
試験方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使用薬剤 ロメリジン塩酸塩 5mg 錠 観察期用プラセボ錠 2. 用法・用量及び投与期間 観察期(4 週間)： 必要ならば観察期用プラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。 観察期に続く治療期(6 カ月以上)： ロメリジン塩酸塩 5mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回、朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与した。治療期 12 週において改善度及び耐容性が良好であった症例を長期投与試験の症例として登録し、投与を継続した。 3. 評価方法 <ol style="list-style-type: none"> 1) 有効性の評価項目 全般改善度として、頭痛発作状況改善度、前駆症状改善度及び随伴症状改善度を総合的に判定し、治療期 12 週後及び長期投与試験終了時に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。 改善度として、頭痛発作状況、前駆症状及び随伴症状を観察期と比較して試験開始後 4 週毎及び終了時に 5 段階で評価した(I. 著明改善、II. 改善、III. 軽度改善、IV. 不変、V. 悪化)。 2) 安全性の評価項目 安全度として、副作用症状、臨床検査所見、合併症・偶発症等から総合的に判定し、治療期 12 週後及び長期投与試験終了時に 4 段階で評価した。
評価項目	有効性：全般改善度、頭痛発作状況改善度 等 安全性：副作用症状、臨床検査所見 等
結果	<p>有効性：</p> <p>片頭痛患者 38 例を対象として 12 週間にわたり試験を実施した結果、ロメリジン塩酸塩の全般改善度の「改善以上」の改善率は 55% (21/38 例) であった。</p> <p>長期投与試験に移行し、評価を採用した 28 例において、ロメリジン塩酸塩の全般改善度の「改善以上」の改善率は 71% (20/28 例) であった。</p> <p>安全性：</p> <p>ロメリジン塩酸塩の副作用発現率は 11% (4/38 例) であった。いずれも長期投与試験に移行する前に発現し、重篤なものはなかった。</p>

※解析対象例数

(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

該当資料なし

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

本剤の臨床試験では国際頭痛学会による頭痛分類及び診断基準¹⁶⁾に基づく片頭痛を対象とした。

二重盲検比較試験を含む 324 例での有効率は 55% (179 例／324 例) であった。

また、プラセボを対象とした二重盲検比較試験において本剤の有効性が認められた^{3)、5)、14)、15)}。

承認時までに実施した片頭痛、脳血管障害、群発頭痛を対象とした臨床試験の副作用発現症例（臨床検査値の変動を除く）は 4.0% (39/972 例) であり、副作用発現件数は延べ 52 件であった。その主なものは、眠気、めまい、ふらつき、恶心、ほてり感各 3 件 (0.3%) 等、また、臨床検査値の変動は、ALT 上昇 2.2% (18/822 件)、AST 上昇 1.7% (14/821 件)、γ-GTP 上昇 1.4% (11/759 件)、LDH 上昇 1.1% (9/793 件)、A1-P 上昇 0.9% (7/804 件) 等であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

Ca^{2+} チャネル遮断薬であるニカルジピン塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩及びベラパミル塩酸塩
5-HT受容体遮断作用を作用機序とするジメトチアジンメシル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

片頭痛は前兆等の神経症状を伴う頭痛と伴わない頭痛に大別されており、現在のところその発症機序は不明である。しかし、発症機序として血管説、神経説、三叉神経血管説等が提唱されている。

血管説では、血小板の異常に伴う血小板からのセロトニン（以下、5-HTと略）の遊離などが起こり、脳血管が収縮し、脳虚血や脳低酸素状態から前兆が誘発される。その後、血中に増加した5-HTは代謝、消費され、脳血管は拡張し、頭痛が誘発される。

神経説では、大脳皮質の緩徐な脱分極シフトによる活動抑制が伝搬する（spreading depression[§]）ことにより脳機能障害又は脳代謝の低下が後頭葉から前方に広がり、付随して脳血流が減少し、頭痛が誘発される。

三叉神経血管説では、三叉神経血管系の一次知覚神経の興奮に伴い神経終末よりサブスタンスPやカルシトニン遺伝子関連ペプチドなどの神経ペプチドが遊離し、血管透過性が亢進する結果、神経原性炎症が誘発され、三叉神経を介して中枢に痛みが伝達される。

本剤はカルシウム拮抗剤であり、 Ca^{2+} チャネル遮断作用による脳血管収縮抑制作用を有し、前駆期に生じる脳血管収縮を抑えたり、また、spreading depression及び神経原性炎症を抑制することにより片頭痛の発症を阻止すると考えられる。

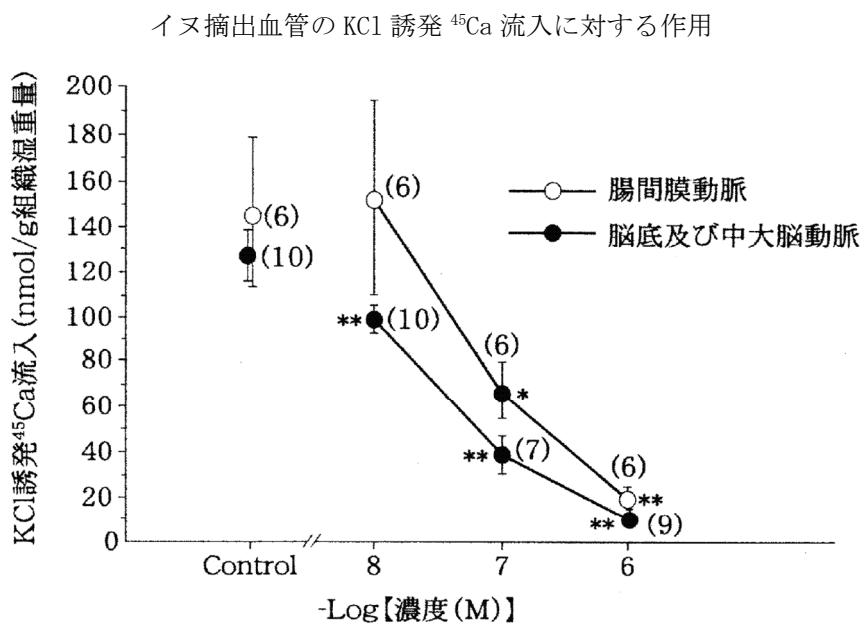
§ : spreading depression

spreading depressionは大脳皮質への機械的刺激（開頭、針の刺入など）及び高濃度K⁺、興奮性アミノ酸（グルタミン酸など）、Na-Kポンプ阻害薬などの化学的刺激により誘発され、脳波や誘発電位の消失が刺激部位より他の部位へ約3mm/分の速度で伝搬する現象である。また、細胞外電位（いわゆる直流電位、DC potential）は負に傾き、細胞外K⁺濃度は上昇し、細胞外Na⁺、Cl⁻及びCa²⁺は減少する。spreading depressionの発現に伴い実験動物においては脳血流量の減少が見られること、また、前兆を伴う片頭痛患者において発作発現時大脳皮質血流量の低下領域が後頭部から前頭部へと spreading depressionの移動速度とほぼ同じ速度で移動することから、片頭痛の発生機序への関与の可能性が示されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 摘出イヌ血管における KCl 誘発 ^{45}Ca 流入に対する阻害作用²⁾

イヌ摘出脳底動脈、中大脳動脈及び腸間膜動脈を用いて、KCl 刺激による細胞内 ^{45}Ca 流入に対する作用を検討し次のような結果を得た。なお、ロメリジンは KCl 適用 30 分前に添加した。ロメリジンは腸間膜動脈及び脳動脈(脳底及び中大脳動脈)において KCl 誘発 ^{45}Ca 流入を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ $0.14 \pm 0.02 \mu\text{M}$ 及び $0.06 \pm 0.01 \mu\text{M}$ であった。その作用は腸間膜動脈よりも脳動脈においてより強く発現した。



* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、対照群との比較(対応のあるt検定)、
()内は例数を示す。

2) 脳血管収縮抑制作作用⁶⁾

イヌ摘出血管を用いて K^+ 及び 5-HT による血管収縮に対する作用を検討した結果、ロメリジンは K^+ 誘発血管収縮を濃度依存的に抑制し、効力は濃度比でニカルジピンの 1/37 倍、フルナリジン、ベラパミルとほぼ同等、ジルチアゼムの約 4 倍、ジメトチアジンの約 25 倍であった。また、ロメリジンの 5-HT 誘発脳底動脈収縮抑制作作用の強さはニカルジピンの 1/31 倍、ベラパミルの約 1/2 倍、ジメトチアジンと同程度、フルナリジン及びジルチアゼムの約 3~5 倍であった。ロメリジンは末梢動脈よりも脳底動脈をより強く抑制し、脳血管に対する選択性が認められた。

イヌ摘出血管の K^+ 収縮に対する作用

薬物	IC ₅₀ 値 (μM)			血管選択性 ^{a)}	
	脳底動脈 (B)	冠動脈 (C)	腸間膜動脈 (M)	C/B	M/B
ロメリジン	0.034	0.077	0.071	2.3	2.1
フルナリジン	0.054	0.69	0.12	13	2.2
ニカルジピン	0.00093	0.0013	0.0017	1.4	1.9
ジルチアゼム	0.13	0.14	0.42	1.1	3.2
ベラパミル	0.025	0.034	0.077	1.3	3.1
ジメトチアジン	0.85	2.4	5.4	2.8	6.4

IC₅₀ 値：摘出血管の最大収縮を 50% 抑制する濃度、n=7、8

a) : 各摘出血管における IC₅₀ 値の比

イヌ摘出血管の 5-HT による血管収縮に対する作用

薬物	IC ₅₀ 値 (μM)			血管選択性 ^{a)}	
	脳底動脈 (B)	冠動脈 (C)	腸間膜動脈 (M)	C/B	M/B
ロメリジン	0.20	2.7	0.44	14	2.2
フルナリジン	0.73	5.4	0.50	7.3	0.68
ニカルジピン	0.0065	0.027	0.0073	4.2	1.1
ジルチアゼム	0.94	3.8	0.98	4.0	1.0
ベラパミル	0.093	0.44	0.061	4.7	0.65
ジメトチアジン	0.20	1.1	0.082	5.3	0.41

IC₅₀ 値：摘出血管の最大収縮を 50% 抑制する濃度、n=6、8

a) : 各摘出血管における IC₅₀ 値の比

3) 麻酔イヌの脳血流量に対する作用¹⁷⁾

人工呼吸を施した麻酔イヌを用いて、血圧及び心拍数を測定するとともに超音波パルスドップラー血流計により椎骨、前腸間膜及び大腿動脈の血流量を測定した。

ロメリジンは静脈内投与で椎骨、前腸間膜及び大腿動脈血流量を増加させたが、増加作用は椎骨動脈においてより強く発現した。その効力は用量比でフルナリジンの約2倍、ニカルジピンの約1/150、ジルチアゼムの約1/3及びベラパミルの約1/7であり、ジメトチアジンの約10倍であった。ロメリジンの椎骨動脈に対する選択性は前腸間膜動脈との比較ではニカルジピン及びジルチアゼムと同程度であり、フルナリジン、ベラパミル及びジメトチアジンより高かった。椎骨動脈と大腿動脈との比較ではニカルジピン及びジメトチアジンと同程度であったが、フルナリジン及びベラパミルより選択性は低かった。

血圧低下は片頭痛患者にとって副作用となること及び末梢血管の拡張を示す一つの指標となることから、椎骨動脈血流量増加作用（血流量を30%増加させる用量：ED₃₀値）と血圧降下作用（平均血圧を20%低下させる用量：DD₂₀値）との比を求め、本薬の脳血管選択性を示した。ロメリジンは血圧降下作用がその他の薬物より弱く、椎骨動脈血流量増加作用を示す用量に対する降圧作用を示す用量の比が検討した薬物の中で最も大きかった。

麻酔イヌの各種動脈血流量に対する作用（静脈内投与）

薬物	ED ₃₀ 値 (mg/kg, i.v.)			血管選択性 ^{a)}	
	椎骨動脈 (V)	前腸間膜動脈 (SM)	大腿動脈 (F)	SM/V	F/V
ロメリジン	0.046	>1.0	0.078	>22	1.7
フルナリジン	0.097	0.92	0.81	9.5	8.3
ニカルジピン	0.00031	0.0080	0.00079	26	2.6
ジルチアゼム	0.017	>0.3	0.020	>18	1.2
ベラパミル	0.0065	0.067	0.027	10	4.1
ジメトチアジン	0.45	2.0	0.88	4.5	2.0

ED₃₀値：動脈血流量を30%増加させる用量、n=5、6

a)：各摘出血管におけるED₃₀値の比

麻酔イヌの椎骨動脈血流量に対する増加作用と降圧作用

薬物	椎骨動脈血流増加作用	平均血圧降下作用	脳血管選択性 ^{a)}
	ED ₃₀ 値 (V) mg/kg, i.v.	DD ₂₀ 値 (M) mg/kg, i.v.	M/V
ロメリジン	0.046	>1.0	>22
フルナリジン	0.097	0.86	8.8
ニカルジピン	0.00031	0.0026	8.3
ジルチアゼム	0.017	0.093	5.5
ベラパミル	0.0065	0.079	12
ジメトチアジン	0.45	2.3	5.1

ED₃₀値：椎骨動脈血流量を30%増加させる用量（直線回帰分析より算出）、n=6

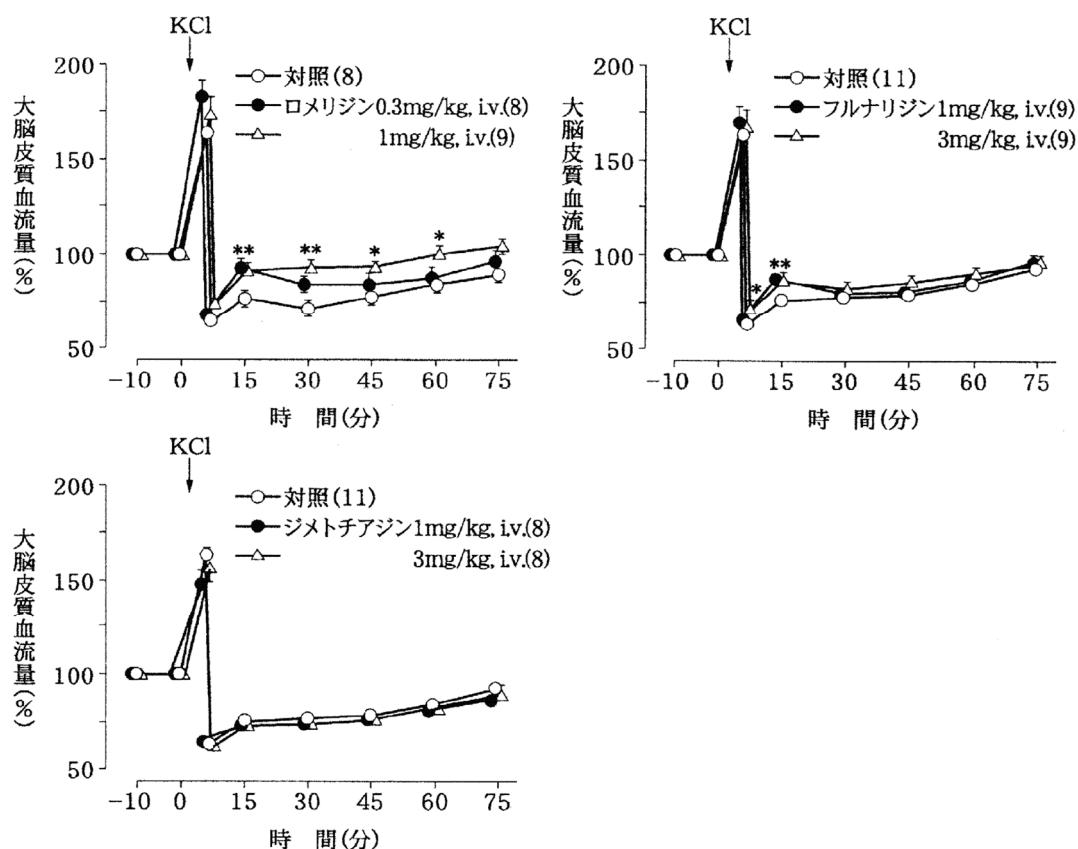
DD₂₀値：平均血圧を20%降下させる用量（直線回帰分析より算出）

a)：血圧降下は片頭痛患者にとって副作用となること及び末梢血管の拡張を示す一つの指標となることから、椎骨動脈血流量増加作用（V: ED₃₀）と血圧降下作用（M: DD₂₀）との比を示し、脳血管選択性の指標とした。

4) spreading depression による脳血流量低下に対する抑制作用⁷⁾

ラットの大脳皮質の血流量をレーザードップラー血流計により測定した。spreading depression は皮質に 1M KCl を 30 秒間適用することによって惹起した。被験薬を KCl 適用 5 分前に静脈内投与した結果、ロメリジンは 0.3 及び 1mg/kg の静脈内投与で spreading depression により誘発される大脳皮質血流量の低下を抑制した。フルナリジンも 1 及び 3mg/kg の静脈内投与で抑制作用を示したが、ジメトチアジンは 3mg/kg までの静脈内投与で明らかな作用を示さなかった。

麻酔ラットにおける spreading depression 誘発皮質血流量低下に対する作用
レーザードップラー血流計による測定



*: p<0.05, **: p<0.01、対照群との比較(Dunnett検定)、()内は例数を示す。

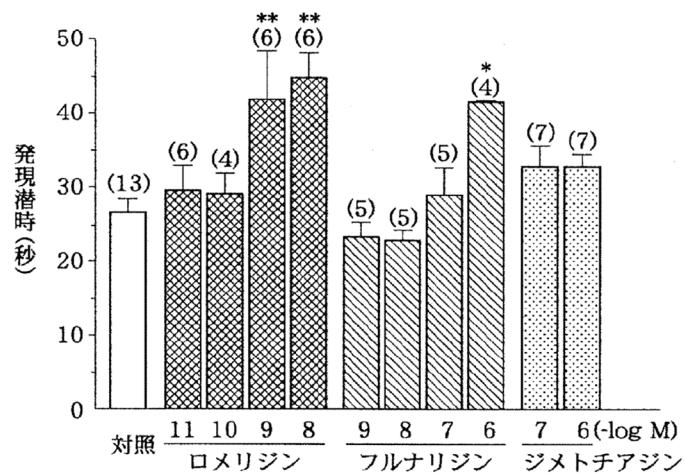
5) spreading depression の発現に対する作用⁹⁾

ラット海馬切片標本を用い、低酸素負荷時に CA1 野に発現する spreading depression の発現までの時間（発現潜時）及びその後に自発的に発現する spreading depression の発現潜時に対する作用を検討した。

ロメリジンは $10^{-9}M$ 以上で低酸素負荷により誘発される spreading depression の発現潜時及び自発性 spreading depression の発現潜時を延長した。

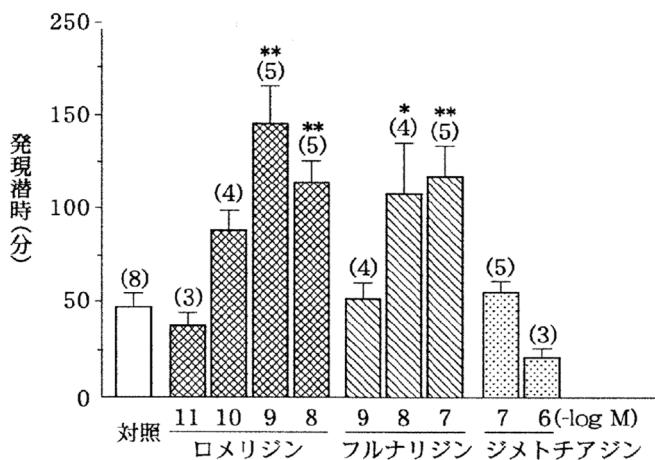
フルナリジンは $10^{-6}M$ で低酸素誘発 spreading depression の発現潜時を、 $10^{-8}M$ 以上で自発性 spreading depression の発現潜時を延長した。一方、ジメトチアジンは $10^{-6}M$ までの濃度においていずれの spreading depression の発現潜時に対しても明らかな作用を示さなかった。

ラット海馬切片における低酸素負荷による spreading depression
発現潜時に対する作用



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, 対照群との比較(Dunnett検定),
()内は例数を示す。

ラット海馬切片における低酸素負荷後の自発性 spreading depression
発現潜時に対する作用

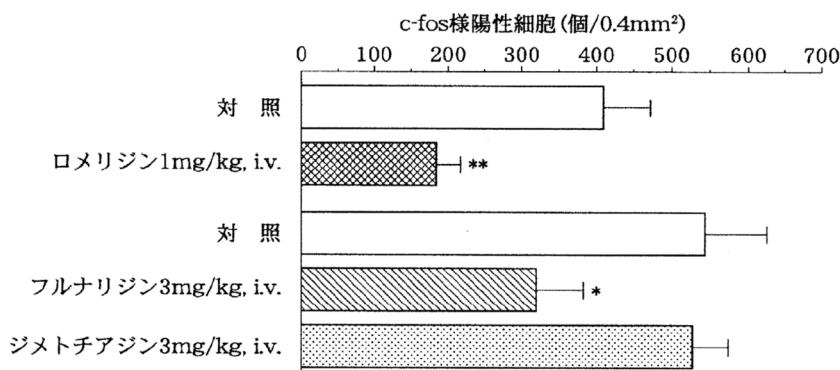


*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, 対照群との比較(Dunnett検定),
()内は例数を示す。

6) 麻酔ラットにおける spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現に対する作用⁷⁾

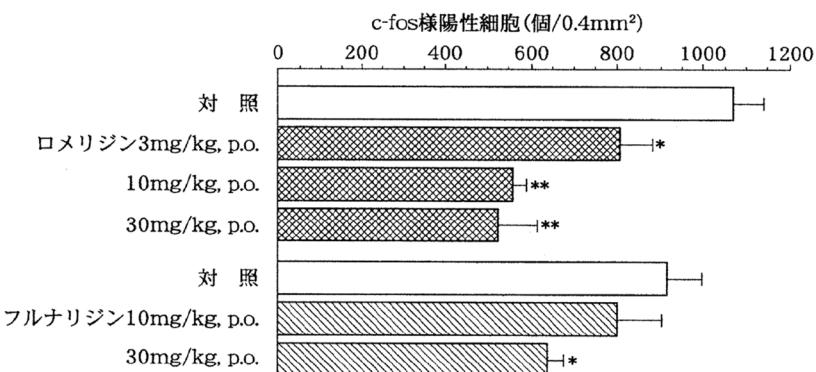
ウレタン麻酔下、spreading depression により誘発されるラット大脳皮質における c-fos 様免疫活性の発現に対する作用を検討した。spreading depression は大脳皮質に 1M KCl を 30 秒間適用することによって惹起した。被験薬は KCl 適用 5 分前に静脈内投与又は 60 分前に経口投与した。その結果、ロメリジンは 1mg/kg の静脈内投与で spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現を抑制した。フルナリジンも 3mg/kg の静脈内投与で抑制作用を示したが、ジメトチアジンは 3mg/kg の静脈内投与で明らかな作用を示さなかった。また、ロメリジンは 3~30mg/kg の経口投与で spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現を抑制した。フルナリジンは 30mg/kg の経口投与で抑制作用を示した。

麻酔ラット spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現に対する作用



*: p<0.05, **: p<0.01, 対照群との比較(Dunnett検定), n=9

麻酔ラット spreading depression 誘発 c-fos 様免疫活性の発現に対する作用



*: p<0.05, **: p<0.01, 対照群との比較(Dunnett検定), n=8~10

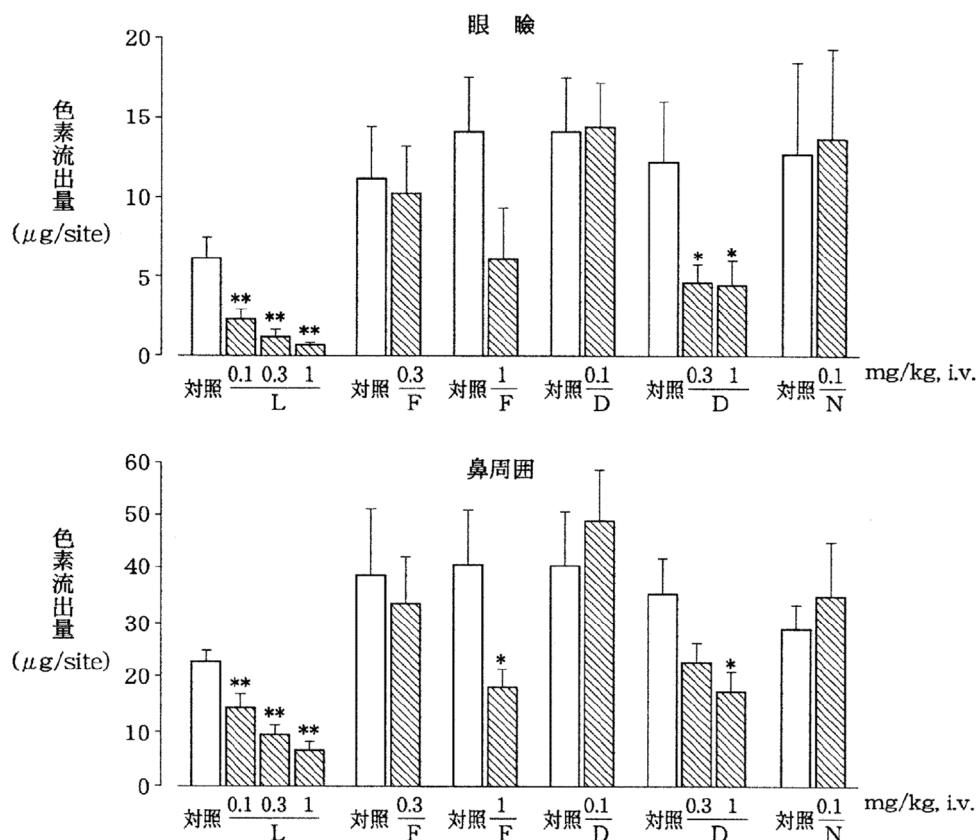
§ : c-fos 様免疫活性

c-fos 蛋白質は核内蛋白質の一種で転写制御因子として機能し、痙攣発作、ストレス、脳損傷及び虚血などの脳における種々の刺激により発現することが知られている。c-fos 蛋白質の発現を免疫組織化学的に検出することは神経細胞の活性化部位及び神経経路の追跡に有用である。c-fos 様免疫活性の発現には Ca^{2+} が関連しており、L 型電位依存性 Ca^{2+} チャネルを介して Ca^{2+} が細胞内に流入することにより c-fos の転写が活性化することが知られている。したがって、 Ca^{2+} チャネル遮断薬により実験的 spreading depression 誘発後の c-fos 発現は抑制されると考えられている。

7) ラット三叉神経刺激による血管透過性亢進に対する作用⁸⁾

麻酔ラットの三叉神経節の電気刺激により誘発される眼瞼及び鼻周囲（三叉神経支配領域）の血管透過性の亢進を色素（エバンスブルー）漏出量の増加を指標に検討した。被験薬は三叉神経刺激の5分前に静脈内投与した。ロメリジンは0.1～1mg/kgの静脈内投与で三叉神経の電気刺激による色素漏出量の増加を抑制した。また、フルナリジンは1mg/kgの静脈内投与で、ジメトチアジンは0.3及び1mg/kgの静脈内投与でそれぞれ色素漏出量の増加を抑制した。一方、ニフェジピンは0.1mg/kgの静脈内投与で色素漏出量の増加を抑制しなかった。

ラット三叉神経刺激による血管透過性亢進に対する作用



L: ロメリジン、F: フルナリジン、D: ジメトチアジン、N: ニフェジピン

*: p<0.05、**: p<0.01、対照群との比較(Dunnett検定)、n=5～7

(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

[注]：40mg 単回経口投与は国内承認外の用量である。

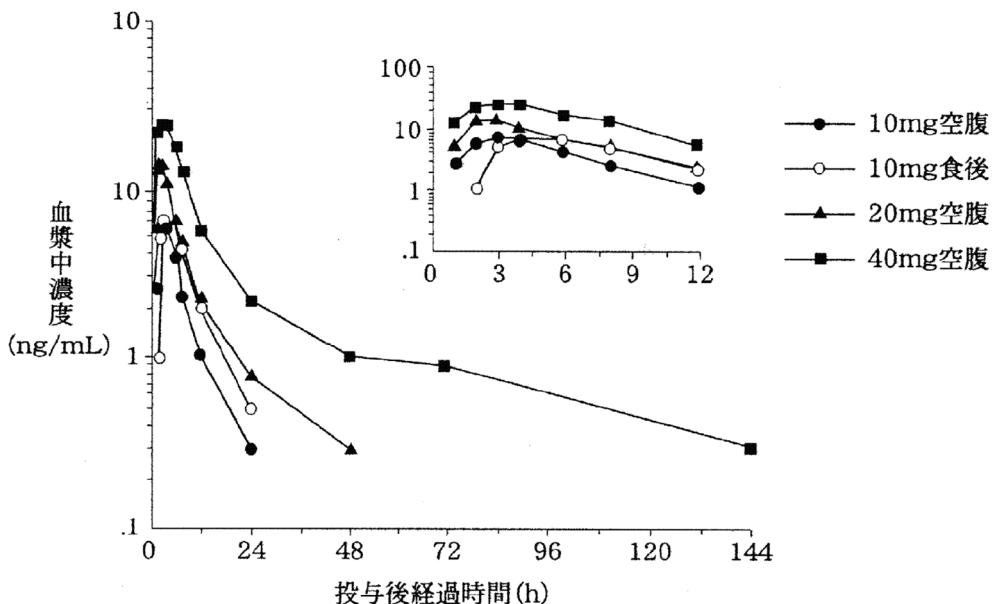
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{13), 18)}

1) 空腹時単回投与 (健常成人)

健常成人男子にロメリジン塩酸塩 10、20 及び 40mg^{注)} を空腹時単回経口投与したところ、約 3 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した。投与後 12 時間までの消失半減期 ($T_{1/2} (-12h)$) は 3.3～4.0 時間であった。



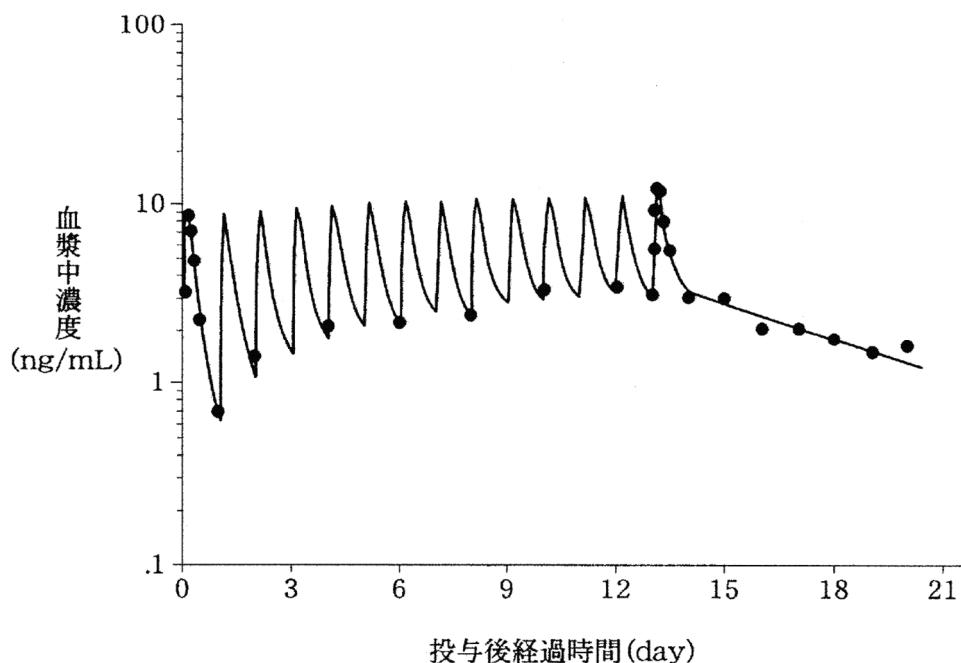
健常成人に塩酸ロメリジンを単回投与した時の血漿中ロメリジン濃度の推移(n=6)

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法及び用量：

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日投与量として 20 mg を超えないこと。

2) 食後反復投与 (健常成人)

健常成人男子にロメリジン塩酸塩を 10mg 1 日 1 回、14 日間朝食後反復経口投与したところ、各回投与後 24 時間目の血漿中濃度は 10 回目投与前後から定常状態に達した。また、 α 相及び β 相の消失半減期はそれぞれ 3.0 時間、108.3 時間であった。



健常成人にロメリジン塩酸塩を 10mg、1 日 1 回、14 日間食後反復経口投与したときの血漿中ロメリジン濃度の推移 (n=5)

曲線は一次の吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルに対する当てはめ曲線を示す。

(参考) 最高血中濃度到達時間^{13), 18)}

健常成人男子における空腹時又は食後単回経口投与したときの最高血漿中未変化濃度到達時間 (T_{max}) を次に示す。ロメリジン塩酸塩 10mg を空腹時及び食後に単回経口投与すると、 T_{max} はそれぞれ約 3.0 時間及び約 4.8 時間であり、食後投与で遅延する傾向を示した。

健常成人にロメリジン塩酸塩を単回投与した時の

薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	用 法	T_{max} (h)
10	空 腹 時	3.0 \pm 0.9
10	食 後	4.8 \pm 1.3
20	空 腹 時	2.5 \pm 0.5
40 ^{注)}	空 腹 時	2.8 \pm 1.2

n=6、平均 \pm S. D.

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法及び用量：

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日投与量として 20 mg を超えないこと。

(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（健常成人）

健常成人男子にロメリジン塩酸塩を 10mg 空腹時及び食後に単回経口投与したところ、血漿中ロメリジン濃度は上図〔「(2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 空腹時単回投与（健常成人）」の項参照〕のように推移した。 T_{max} はそれぞれ約 3.0 時間及び約 4.8 時間で、食後投与で遅延する傾向を示した。

しかし、血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC_{0-12h}) はほぼ同程度であり、食事によりロメリジン塩酸塩の吸収速度は遅延するが、吸収の程度は変化しないと考えられた。また、投与後 12 時間までの消失半減期が変化しなかったことにより、吸収後の消失も食事の影響は少ないと考えられた。

健常成人にロメリジン塩酸塩を単回投与した時の薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	用 法	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2\ (-12h)}$ a) (h)	AUC_{0-12h} (ng · h/mL)
10	空腹時	3.0±0.9	7.3±2.9	3.3±0.6	40.7±14.9
10	食後時	4.8±1.3	7.7±2.7	3.4±0.6	45.5±15.1
20	空腹時	2.5±0.5	15.7±6.4	4.0±1.1	83.9±30.5
40 ^{注)}	空腹時	2.8±1.2	31.3±10.5	3.6±0.9	183.1±57.8

n=6、平均±S.D.

a) : 投与後 12 時間までの消失半減期

2) 薬物相互作用

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ^{18), 19)}

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

0.682h⁻¹ (健常成人に 10mg 食後反復経口投与)

(3) 消失速度定数

α 相 : 0.230h⁻¹ (健常成人に 10mg 食後反復経口投与)

β 相 : 0.0064h⁻¹ (健常成人に 10mg 食後反復経口投与)

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法及び用量：

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日投与量として 20 mg を超えないこと。

(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^{19)、20)}

該当資料なし

〈参考〉 ラットにおけるデータ

雄ラットにおいて、経口投与された ¹⁴C-ロメリジン塩酸塩は主に小腸から速やかに吸収され、吸収率はラットにおける胆汁中排泄試験より約 80% と推定された。

バイオアベイラビリティ

〈参考〉 ラット及びイヌにおけるデータ

雄及び雌ラットにロメリジン塩酸塩を 5mg/kg、20mg/kg 及び 50mg/kg 経口投与したところ、生物学的利用率は雄ラットではそれぞれ 5.0%、11.8% 及び 18.0%、雌ラットではそれぞれ 28.0%、33.8% 及び 35.7% であった。

雄イヌに 3mg/kg、5mg/kg 及び 10mg/kg 経口投与したときの生物学的利用率は 58.6%、73.6% 及び 61.9% であった。

5. 分布^{2)、15)、19)、21)}

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉 ラットにおけるデータ

雄ラットに ¹⁴C-ロメリジン塩酸塩を 2mg/kg 単回経口投与したときの血漿、大脳及び小脳の放射能濃度は、投与後 6 時間ではそれぞれ 59ng/mL、233ng/mL 及び 202ng/mL であり、脳中放射能は血漿中濃度より高かった（大脳／血漿中濃度比は 3.9、小脳／血漿中濃度比は 3.4）。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉 ラットにおけるデータ

妊娠 18 日目の雄ラットに ^{14}C -ロメリジン塩酸塩を 2mg/kg 単回経口投与したところ、胎児中の放射能濃度は、投与後 1 時間に最高値を示し、母体血漿中濃度の 82% (199ng/mL) であった。

その消失は母体血漿中濃度よりも遅く、投与 6 時間後は母体血漿中濃度の約 2 倍 (153ng/mL)、24 時間後は約 3.5 倍 (128ng/mL)、48 時間後は約 4 倍 (115ng/mL) と母体血漿中濃度に対する胎児濃度の比は経時に上昇した。

胎児組織では、肝臓、肺に高く、特に肺の濃度は投与後 96 時間まで上昇した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉 ラットにおけるデータ

授乳中ラットに ^{14}C -ロメリジン塩酸塩を 2mg/kg 単回経口投与したところ、乳汁中の放射能濃度は、投与 6 時間に最高濃度 (3430ng/mL) を示したのち、48 時間まで半減期 12.3 時間で消失した。

乳汁からの消失は血漿のそれとほぼ同様であり、残留する傾向は認められなかった。

(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

該当資料なし

〈参考〉 ラットにおけるデータ

雄及び雌のラットに ^{14}C -ロメリジン塩酸塩を 2mg/kg 単回経口投与したところ、投与後 6 時間で最も高い放射能濃度が認められたのは、いずれも肺であり、次いで肝臓、白色脂肪等において高い濃度が認められた。組織中放射能の消失は、消失が緩徐な白色脂肪を除いて血漿とほぼ同様に推移した。

(6) 血漿蛋白結合率

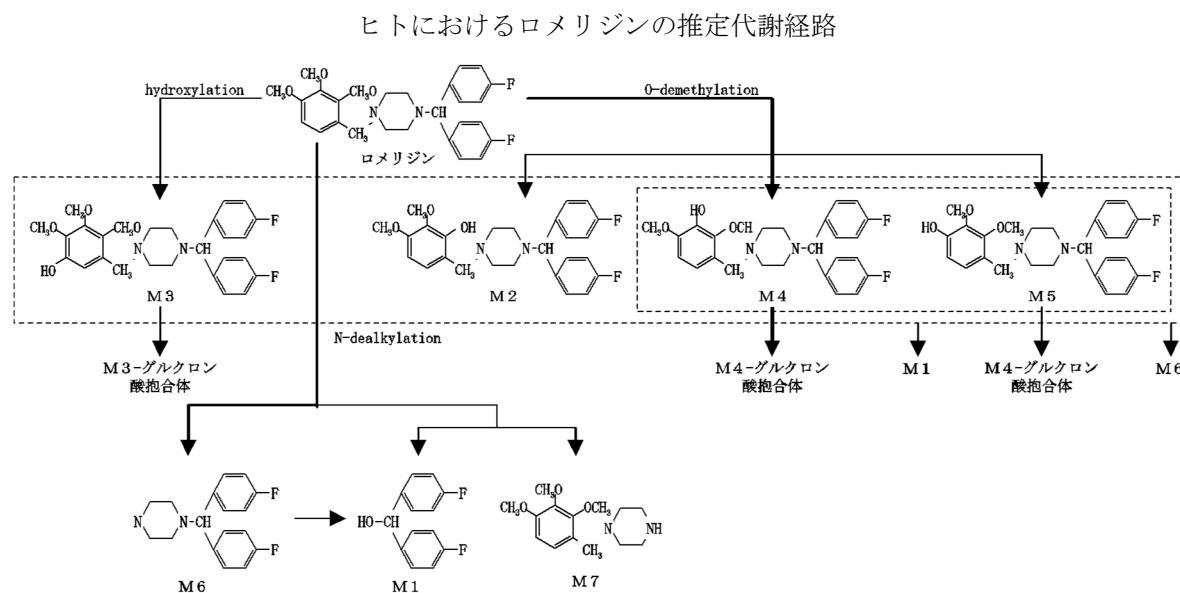
〈参考〉

in vitro における ^{14}C -ロメリジン塩酸塩 (ロメリジン濃度として 0.04、0.2、1 $\mu\text{g/mL}$) の血漿蛋白結合率はラットでは約 61%、イヌでは約 73%、ヒトでは約 78% であった。

6. 代謝²²⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

健常成人にロメリジン塩酸塩を空腹時単回経口投与した後の血漿を用いた検討から、ヒトでは主に3位又は4位のメトキシ基のO-脱メチル化及びピペラジン環の4位でのN-脱アルキル化が起こり、さらに生成するフェノール性水酸基は速やかにグルクロン酸抱合化されると考えられた。推定される代謝経路を以下に示す。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

リンパ芽球細胞由来ヒトP-450発現系ミクロソームを用いて、*in vitro*代謝実験を行った。ロメリジンの主要代謝物であるM4(3位のメトキシ基のO-脱メチル体)の生成にはCYP2C8、2C9及び3A4が関与しており、P-450 pmol当たりのM4の生成量はCYP2C9で最も多かった。また、M6(ピペラジン環の4位N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体)の生成にはCYP2D6及び3A4が関与しており、P-450 pmol当たりのM6の生成量はCYP3A4で最も多かった。以上より、複数の分子種がロメリジンの代謝に関与することが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法及び用量：

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1日投与量として20mgを超えないこと。

(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

〈参考〉 イヌ及びモルモットにおけるデータ

ロメリジンの主要代謝物である M4 (3 位のメトキシ基の 0-脱メチル体) 及び M6 (ピペラジン環の 4 位 N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体) は、いずれも麻酔イヌにおいて椎骨及び大腿動脈血流量増加作用を示したが、その作用の強さはそれぞれロメリジン塩酸塩の約 1/2 及び 1/7 であった (*in vivo*)。また、モルモット大脳皮質膜標品での $[^3\text{H}]$ -ニトレンジピンの特異的結合に対する阻害作用についても、その作用はロメリジン塩酸塩より弱かった (*in vitro*)。

7. 排泄^{13), 19), 20)}

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考〉 ラットにおけるデータ

雄ラットに ^{14}C -ロメリジン塩酸塩を 2mg/kg 単回経口投与したところ、投与後 24 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、それぞれ 5.3% 及び 65.6% であり、主に糞中に排泄された。

〈参考〉 ラット及びイヌにおけるデータ

単回投与後 5 日間で約 10%が尿中に、約 85%が糞中に排泄された。

(2) 排泄率

健常成人にロメリジン塩酸塩を 20mg 単回経口投与したところ、投与後 24 時間までに尿中へ排泄されたロメリジンは投与量の 0.005% 以下であった。

〈参考〉 ラットにおけるデータ

単回投与後 48 時間までの胆汁中への排泄率は約 70% であった。

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

該当資料なし

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法及び用量：

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日投与量として 20 mg を超えないこと。

11. その他

活性代謝物の速度論的パラメータ

健常成人にロメリジン塩酸塩を 20mg 単回経口投与し、血漿中の代謝物 M6 (ピペラジン環の 4 位 N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体) の濃度を測定したところ、 C_{max} はロメリジンよりも遅れて縮減し、投与後 6 時間に 7.5ng/mL を示した。また、M6 の C_{max} をモル換算すると、ロメリジンの約 3/4 であった。なお、M4 (3 位のメトキシ基の 0-脱メチル体) は血漿中では殆ど抱合化しており、M4 の濃度は定量限界 (2ng/mL) 未満と推測されるため、表に M4 のデータは記載しなかった。健常成人にロメリジン塩酸塩を 40mg ^{注)} 単回経口投与後の血漿中の M4 の濃度は、ロメリジンより低く推移し、 C_{max} 付近と思われる投与後 2 時間ではロメリジンの 1/15 程度であった。

注) : 40mg 単回経口投与は承認外の用量である。

健常成人にロメリジン塩酸塩を 20mg 単回経口投与したときの血漿中ロメリジン及び代謝物 M6 の薬物速度論的パラメータ

	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2\alpha}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng · h/mL)
ロメリジン ^{a)}	2.5 ± 0.5	15.7 ± 6.4 (33.5 ± 13.7) ^{c)}	4.0 ± 1.1	83.9 ± 30.5
M6 ^{b)}	6	7.5 ± 1.6 (26 ± 6) ^{c)}	4.6	51.5

n=6、平均±S.D.

a) : 個々の血漿中濃度よりパラメータを算出

b) : 平均血漿中濃度よりパラメータを算出

c) : 括弧内の数値はモル換算したもの

(単位 : pmol/mL)

《注意》本剤の片頭痛に対する国内の承認用法及び用量：

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日投与量として 20 mg を超えないこと。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 頭蓋内出血又はその疑いのある患者〔脳血流増加作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.3 脳梗塞急性期の患者〔急性期には、病巣部は代謝障害状態にあり、非病巣部の血流増加作用に伴い病巣部の血流低下を起こすおそれがある。〕
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

＜解説＞

- 2.2 本剤には Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく脳血流増加作用があるため、出血を助長するおそれがある²³⁾。
- 2.3 本剤には Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく脳血流増加作用がある。一般的に、急性期の病巣部の血管は組織の代謝性アシドーシスのため最大限に拡張して充血状態となっている。このような場合に「脳血流増加作用」をもつ薬剤を用いると、健常部の血管のみを拡張して、病巣部の血管は拡張しないため、かえって病巣部の血流は低下するといわれている^{24), 25)}。
- 2.4 「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- 8.2 眠気等を催すことがあるので、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。

<解説>

- 8.1 片頭痛の作用機序はまだ明確にはなっていないが、まず頭蓋内外の血管の収縮が起こり、その程度によっては「眼前にキラキラする光が見える」といった前兆が現れることがあり、その後に血管が拡張して拍動痛が起こると考えられている¹⁰⁾。
- 本剤は発現した頭痛発作（拍動痛）を緩解する薬剤ではなく、頭痛発作が起こる前に生じる脳血管の収縮を抑制することによって、片頭痛発作の頻度あるいは程度を軽減する薬剤である。このような薬剤治療は、通常、発作が頻繁に起こるような場合（2～3回／月）あるいは頻度は少なくとも日常生活に支障をきたす場合に行われ、頭痛発作が1～2回／月未満あるいは日常生活に支障をきたさない程度であれば、鎮痛薬等による発作急性期治療のみで十分とされている^{11), 12)}。
- 8.2 承認時までの臨床試験成績において、眠気、めまい、ふらつき等の副作用が報告されている（「VIII-8. 副作用」の項参照）。

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

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 QT延長の疑われる患者（心室性不整脈（torsade de pointes）、QT延長症候群、低カリウム血症、低カルシウム血症等）
[15.2.1 参照]
- 9.1.2 パーキンソニズムの患者
類似化合物（塩酸フルナリジン等）で錐体外路症状の発現が報告されており、本剤においても症状が悪化するおそれがある。 [11.1.2 参照]
- 9.1.3 うつ状態又はその既往のある患者
症状が悪化又は再発することがある。

<解説>

9.1.1 「VIII-12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照。

9.1.2、9.1.3

類似化合物である塩酸フルナリジンを投与中に錐体外路症状又は抑うつが発現することがあること、また、年齢別では高齢者に多い傾向があることが報告されている^{26), 27)}。

上記の症状は、ドパミンD₂受容体遮断作用に基づいて発現することが示唆されている²⁸⁾。そこで、マウスを用いて本剤のドパミン神経系に対する作用について検討したところ、ドパミンD₂受容体遮断作用は塩酸フルナリジンよりも弱かった²⁹⁾。

また、承認時までの臨床試験では、このような副作用症状が発現した症例はなかった。しかし、本剤の化学構造が塩酸フルナリジンに類似することから、同じ症状が発現する可能性があると考えられる。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

本剤は主として肝臓で代謝され、また、胆汁へ排泄されるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

<解説>

ラットなどの動物における試験結果^{19), 30)}により、ロメリジン塩酸塩は主に肝臓において代謝され、胆汁を介して体外へ排出されると考えられるため、特に重篤な肝機能障害のある患者の場合、高い血中濃度が持続するおそれがあると考えられる。承認時までの臨床試験でこのような患者に投与した経験がなく、安全性が確認されていない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠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。動物実験（ラット）で催奇形作用（骨格・外形異常）が報告されている。〔2.4 参照〕

<解説>

ラットを用いた胎児の器官形成期投与試験において、30mg/kg/日投与群で、胎児死亡率の増加、胎児体重の低下及び既存のカルシウム拮抗剤でも認められている欠指を主とした外形異常児の増加がみられた。

(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）で母乳中へ移行することが報告されている。

<解説>

授乳中のラットに¹⁴C-ロメリジン塩酸塩を経口投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後6時間に最高濃度を示した後、48時間まで半減期12.3時間で血漿中濃度とほぼ平行に消失した²¹⁾。また、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の10mg/kg/日以上の投与群でみられた出生児の低体重傾向及び耳介展開の完了率の低下等は乳汁移行したロメリジン塩酸塩の影響の可能性が考えられる。

(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。

＜解説＞

承認時までに実施された国内の臨床試験では、小児を対象とした試験は実施しておらず、小児に対する使用経験はない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 用量に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の臨床試験成績において、高齢者（65歳以上）と非高齢者の副作用発現率はそれぞれ5.6%（21例/372例）、6.8%（41例/600例）であり、差は認められていない。しかし、本剤は主として肝臓で代謝されること及び高齢者では肝臓の生理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。

9.8.2 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。類似化合物（塩酸フルナリジン等）では、高齢者で錐体外路症状や抑うつが発現しやすいとの報告がある。 [11.1.2 参照]

＜解説＞

9.8.1 承認時までの臨床試験においては高齢者（65歳以上）と非高齢者の副作用発現率はそれぞれ5.6%（21例/372例）、6.8%（41例/600例）であり、有意差は認められなかった。しかし、承認時までの症例は限られており、また、本剤を主に代謝する臓器である肝臓の生理機能が低下していることが多い高齢者では、高い血中濃度が持続するおそれがある。

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

10.2 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
降圧剤	併用により相互の作用を増強するおそれがある。	本剤によってもまた、血圧低下があらわれることがある。

＜解説＞

本剤はCa²⁺チャネル遮断作用を有しているため、降圧剤との併用により降圧作用が増強するおそれがある。なお、承認時までのデータでは「血圧低下」が1例みられた。（「VIII-8. 副作用」の項参照）

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 抑うつ（頻度不明）

11.1.2 錐体外路症状（頻度不明）

〔9.1.2、9.8.2 参照〕

＜解説＞

「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
精神神経系		眠気、頭痛、頭重、めまい、頭がボーッとする、ふらつき	
消化器		恶心、腹痛、下痢、軟便、便秘、食欲不振、心窓部痛、腹部不快感、胃腸障害、口内炎、口唇粘膜浮腫、口腔粘膜浮腫	嘔吐
肝臓	AST、ALT、 γ -GTP、LDH の上昇	A1-P の上昇	
過敏症		発疹	
循環器		血圧低下	動悸
泌尿器		排尿障害、頻尿	
その他		ほてり感、胸痛、倦怠感、気分不良、背部つっぱり感、発汗、浮腫、悪寒、発熱、乳頭腫大	

<解説>

精神神経系

○眼気

発現機序は不明。

○めまい、ふらつき

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく降圧作用により発現することが考えられる。

○頭痛、頭重、頭がボーッとする

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく血管拡張により発現することが考えられる。

消化器

○恶心、腹痛下痢、軟便、便秘、食欲不振、心窓部痛、腹部不快感、胃腸障害、口内炎

発現機序は不明。

○口唇粘膜浮腫、口腔粘膜浮腫

上記症状が 1 例にみられ、投与中止後に回復した。なお、その後市販の鎮痛薬を服用したところ同様の症状がみられており、薬物アレルギーと思われる。

肝臓

○AST、ALT、 γ -GTP、LDH、Al-P の上昇

薬物との因果関係はいずれも否定できないが、発現機序については不明である。

上記の例はいずれも重篤な異常値ではなく、追跡検査を行った例においては正常値に回復あるいは軽快した。

過敏症

○発疹

発現機序は不明。

循環器

○血圧低下

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく降圧作用により発現することが考えられる。

泌尿器

○排尿障害、頻尿

発現機序は不明。

その他

○ほてり感

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく血管拡張により発現することが考えられる。

○浮腫

本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づく血管拡張により発現することが考えられる。

○胸痛、倦怠感、気分不良、背部つっぱり感、発汗、悪寒、発熱、乳頭腫大

発現機序は不明。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数 3,769 例中、副作用発現症例は 149 例 (3.95%) であり、副作用発現件数は延べ 230 件であった。その主なものは、ALT (GPT) 上昇 17 件 (0.45%)、眠気 14 件 (0.37%)、めまい 14 件 (0.37%)、AST (GOT) 上昇 13 件 (0.34%)、悪心 12 件 (0.32%) であった。(再審査終了時)

承認時、使用成績調査、特別調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計
調査症例数	972	2460	337	3769
副作用等の発現症例数	58	82	9	149
副作用等の発現件数	102	119	9	230
副作用等の発現症例率	5.97%	3.33%	2.67%	3.95%
副 作 用 等 の 種 類	副作用等の種類別発現症例又は件数率 (%)			
血液およびリンパ系障害	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*貧血	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
代謝および栄養障害	2 (0.21)	5 (0.20)	—	7 (0.19)
食欲不振	2 (0.21)	2 (0.08)	—	4 (0.11)
*高コレステロール血症	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*高血糖	—	2 (0.08)	—	2 (0.05)
精神障害	—	9 (0.37)	—	9 (0.24)
*無感情	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
うつ病	—	7 (0.28)	—	7 (0.19)
*不眠症	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
気力低下	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
神経系障害	12 (1.23)	27 (1.10)	1 (0.30)	40 (1.06)
浮動性めまい	4 (0.41)	10 (0.41)	1 (0.30)	15 (0.40)
体位性めまい	2 (0.21)	1 (0.04)	—	3 (0.08)
*構音障害	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
頭部不快感	2 (0.21)	—	—	2 (0.05)
頭痛	2 (0.21)	2 (0.08)	—	4 (0.11)
*記憶障害	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*片頭痛	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
傾眠	3 (0.31)	11 (0.45)	—	14 (0.37)
*振戦	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
耳および迷路障害	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
回転性眩暈	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
心臓障害	—	3 (0.12)	1 (0.30)	4 (0.11)
動悸	—	3 (0.12)	1 (0.30)	4 (0.11)
血管障害	2 (0.21)	1 (0.04)	1 (0.30)	4 (0.11)
潮紅	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
*起立性低血圧	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*低血圧	—	—	1 (0.30)	1 (0.03)
ほてり	2 (0.21)	—	—	2 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	3 (0.12)	—	3 (0.08)
*呼吸困難	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*咽頭不快感	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*鼻漏	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計
胃腸障害	16 (1.65)	16 (0.65)	2 (0.59)	34 (0.90)
腹部不快感	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
腹痛	2 (0.21)	1 (0.04)	—	3 (0.08)
上腹部痛	1 (0.10)	1 (0.04)	—	2 (0.05)
便秘	2 (0.21)	1 (0.04)	—	3 (0.08)
下痢	2 (0.21)	2 (0.08)	—	4 (0.11)
*胃炎	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
軟便	1 (0.10)	2 (0.08)	—	3 (0.08)
恶心	3 (0.31)	7 (0.28)	2 (0.59)	12 (0.32)
口腔浮腫	1 (0.10)	1 (0.04)	—	2 (0.05)
胃不快感	1 (0.10)	1 (0.04)	—	2 (0.05)
口内炎	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
嘔吐	—	2 (0.08)	—	2 (0.05)
心窓部不快感	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
肝胆道系障害	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
肝機能異常	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.31)	7 (0.28)	2 (0.59)	12 (0.32)
蕁疹	—	2 (0.08)	—	2 (0.05)
湿疹	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*湿疹	—	—	1 (0.30)	1 (0.03)
発疹	1 (0.10)	2 (0.08)	1 (0.30)	4 (0.11)
顔面浮腫	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
*顔面浮腫	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
多汗症	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
*そう痒症	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*顔面腫脹	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.10)	3 (0.12)	—	4 (0.11)
*関節痛	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*背部痛	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*筋障害	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
*頸部痛	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
腎および尿路障害	2 (0.21)	1 (0.04)	—	3 (0.08)
排尿困難	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
*夜間頻尿	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
頻尿	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
乳頭腫脹	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	9 (0.93)	9 (0.37)	1 (0.30)	19 (0.50)
*胸部不快感	—	1 (0.04)	1 (0.30)	2 (0.05)
胸痛	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
悪寒	1 (0.10)	1 (0.04)	—	2 (0.05)
異常感	3 (0.31)	2 (0.08)	—	5 (0.13)
*歩行障害	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)
倦怠感	2 (0.21)	3 (0.12)	—	5 (0.13)
浮腫	2 (0.21)	—	—	2 (0.05)
発熱	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
*口渴	—	1 (0.04)	—	1 (0.03)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計
臨床検査	21 (2.16)	15 (0.61)	1 (0.30)	37 (0.98)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.34)	3 (0.12)	–	16 (0.42)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.13)	1 (0.04)	–	12 (0.32)
*血中ビリルビン増加	1 (0.10)	–	–	1 (0.03)
*血中コレステロール増加	–	1 (0.04)	–	1 (0.03)
*血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1 (0.10)	1 (0.04)	–	2 (0.05)
*血中ブドウ糖増加 血中乳酸脱水素酵素増加	– 5 (0.51)	1 (0.04) –	–	1 (0.03) 5 (0.13)
*血中カリウム増加 血圧低下	– 1 (0.10)	1 (0.04) 2 (0.08)	–	1 (0.03) 2 (0.05)
*血圧上昇	–	–	–	2 (0.05)
*血中トリグリセリド増加	1 (0.10)	2 (0.08)	–	3 (0.08)
*血中尿素増加	1 (0.10)	1 (0.04)	–	2 (0.05)
*血中尿酸増加 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.10) 6 (0.62)	1 (0.04)	– 1 (0.30)	2 (0.05) 8 (0.21)
*血小板数減少	–	2 (0.08)	–	2 (0.05)
*白血球数減少	1 (0.10)	3 (0.12)	–	4 (0.11)
*白血球数増加	1 (0.10)	1 (0.04)	–	2 (0.05)
*尿中蛋白陽性 血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.21) 6 (0.62)	– 2 (0.08)	–	2 (0.05) 8 (0.21)

* : 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（平成15年1月改訂の添付文書に基づく）

MedDRA/J 7.1のPTで集計した

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

設定されていない

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＞

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向かわれたことに起因するケースが多く報告されている³¹⁾。

また、PTP シートの誤飲により非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている³²⁾。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌで 3 カ月間経口投与試験を行った結果、15mg/kg/日以上投与で心電図上 QT 及び QTc 間隔の延長が報告されている。 [9.1.1 参照]

15.2.2 イヌで 3 カ月間、12 カ月間経口投与試験を行った結果、それぞれ 15mg/kg/日以上、30mg/kg/日投与で歯肉腫脹、乳腺腫大が、また 45mg/kg/日以上、7mg/kg/日以上投与で歯肉上皮の増殖が報告されている。

＜解説＞

15.2.1 イヌを用いた 3 カ月間反復経口投与試験において、15mg/kg/日以上の投与群の雌で、心電図上 QT 及び QTc 間隔が対照群に比し有意に延長した。

このような QT 及び QTc 間隔の延長は、既存のカルシウム拮抗剤並びに類薬でも観察されており、本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づくものと推察される。しかし、一般薬理試験においてイヌへの 1 及び 3mg/kg の静脈内投与で、心拍数や心電図には影響がみられなかった³³⁾。また、承認時までの臨床試験において収集された心電図記録の解析結果では、QT 及び QTc 間隔に対する影響は認められなかった。

15.2.2 歯肉腫脹、歯肉上皮の増殖について

イヌを用いた 3 カ月間反復経口投与試験において、15mg/kg/日以上の投与群で歯肉腫脹が、45mg/kg/日以上の投与群で歯肉上皮の増殖が認められた。また、イヌの 12 カ月間反復経口投与試験では、30mg/kg/日投与群で歯肉腫脹が、7mg/kg/日以上の投与群で歯肉上皮の増殖が認められた。このような歯肉の変化は、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗剤でも観察されており、ロメリジン塩酸塩の Ca^{2+} チャネル遮断作用に基づくものと推察される。なお、既存のカルシウム拮抗剤ではヒトにおいても副作用として報告があるが、本剤承認時までの臨床試験において、そのような症状がみられた症例はなかった。

乳腺腫大について

イヌを用いた 3 カ月間反復経口投与試験の 15mg/kg/日以上の投与群及び 12 カ月間反復経口投与試験の 30mg/kg/日投与群において、発情後の一時的な乳腺の腫大が認められた。このような乳腺の腫大については、ロメリジン塩酸塩が弱いながらもドパミン受容体遮断作用を有することから、本剤の Ca^{2+} チャネル遮断作用に加え、ドパミン受容体遮断作用が関与した変化と推察される。しかし、本剤承認時までの臨床試験において、そのような症状がみられた症例はなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ^{29), 33) ~37)}

(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

一般薬理作用として中枢神経系、ドパミン神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、血液凝固系、脳虚血・低酸素等に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。

一般薬理試験成績一覧表

試験項目 (投与経路)	動物 (n)	投与量 (mg/kg)	試験方法	試験成績
中枢神経系に対する作用	一般症状に対する作用 (p. o.)	マウス (3)	3、10、30、 100、300	投与 24 時間後までの一般行動を Irwin (1968) の方法に準じた行動観察表に従い観察
	自発運動量に対する作用 －アニメックス法－ (p. o.)	マウス (5, 6)	3、10、30、 100、300	Animex Activity Meter にて自発運動量を投与 1、3、5 時間後に測定
	筋弛緩作用 (p. o.)	マウス (10)	10、30、100、 300	回転棒法、懸垂法
	ヘキソバルビタール睡眠増強作用 (p. o.)	マウス (10, 20)	3、10、30、 100、300	ヘキソバルビタールを腹腔内投与
	抗最大電撃痙攣作用 (p. o.)	マウス (10)	3、10、30、 100、300	投与 1 時間後に両眼角膜間に交流通電
	抗ペンテトラゾールけいれん作用 (p. o.)	マウス (10)	30、100、300	ペンテトラゾールを皮下投与
	鎮痛作用 －酢酸ライジング法－ (p. o.)	マウス (15)	30、100、300	0.6% 酢酸－生理食塩水を腹腔内投与
	鎮痛作用－圧刺激法－ (p. o.)	マウス (5)	10、30、100、 300	圧力 500g の動脈クレンメを用いて尾根部をはさむ
	正常体温に対する作用 (p. o.)	ラット (5)	10、30、100、 300	サーミスター温度計にて直腸温を測定
ドパミン神経系に対する作用	脳波に対する作用 (p. o.)	ウサギ (3, 4)	0.3、1、3	脳波の測定
	脊髄前根反射電位に対する作用 (i. v.)	ラット (3)	1、3	脊髄を露出した L ₄ –L ₆ 分節由来の後根を電気刺激
	6-OHDA による一側線条体破壊マウスにおけるアポモルヒネ誘発回転運動に対する作用 (p. o.)	マウス (10)	10、30、100	アポモルヒネを皮下投与し、20 及び 30 分後の 2 回観察
	ドパミン受容体に対する 18 日間連続投与による Kd 及び B _{max} 値の変化 (p. o.)	ラット (4)	30、100	5% アラビアゴムで懸濁したロメリジン塩酸塩を 1 日 1 回 18 日間経口投与した後、線条体組織及び膜を分画
ドパミン神経系に対する作用	脳内ドパミン代謝回転に対する作用 (p. o.)	マウス (6)	30、100	摘出脳より前脳を分離し、液体窒素中で凍結後、測定
	線条体ドパミン含量に対する作用 (p. o.)	ラット (5)	50、100	5% アラビアゴムで懸濁したロメリジン塩酸塩を経口投与した後、摘出脳から氷中で線条体を分離
				30, 100mg/kg でドパミン、DOPAC、HVA 及び 3-MT 含量に対して作用なし

試験項目 (投与経路)		動物 (n)	投与量 (mg/kg)	試験方法	試験成績
自律神経系及び平滑筋に対する作用	摘出回腸における作動薬による収縮に対する拮抗作用(槽内)	モルモット(5)	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL	摘出回腸を Tyrode 液を満たしたマグヌスを管中に懸垂	IC_{50} (μg/mL) 抗アセチルコリン作用 : 1.1 抗ヒスタミン作用 : 0.22 抗セロトニン作用 : 0.52 抗ブラジキニン作用 : 0.36 抗 $BaCl_2$ 作用 : 0.84
	摘出回腸自動運動に対する作用(槽内)	ウサギ(3、4)	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL	摘出回腸を Tyrode 液を満たしたマグヌス管に懸垂	10^{-6} g/mL で軽度抑制 10^{-5} g/mL で自動運動停止
	摘出子宮の自動運動に対する作用—非妊娠、妊娠前期及び妊娠後期—	ラット(2~7)	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL	摘出子宮を Tyrode 液を満たしたマグヌス管中に懸垂	10^{-6} g/mL で軽度抑制 10^{-5} g/mL で自動運動停止
	摘出輸精管アドレナリン収縮に対する作用(槽内)	モルモット(7、8)	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL	摘出輸精管を Tyrode 液を満たしたマグヌス管中に懸垂	阻害率 (%) 3×10^{-7} g/mL : 7.2 10^{-6} g/mL : 21.2 3×10^{-6} g/mL : 35.5 10^{-5} g/mL : 65.7
	交感神経節に対する作用(瞬膜収縮)(i.v.)	ネコ(3)	0.3、1、3	上頸交感神経節前線維を露出し、その末梢端に電気刺激	作用なし
	神経節伝達に対する作用(腓腹筋収縮)(i.v.)	ラット(1)	0.3、1、3	坐骨神経を露出し、その末梢端に電気刺激	作用なし
呼吸・循環器系	麻酔イヌの呼吸数、血圧、心拍数及び心電図に対する作用(i.v.)	イヌ(3、4)	0.1、0.3、1.3	ペントバルビタールで麻酔後、測定	呼吸数 : 3mg/kg で増加 血圧 : 1、3mg/kg で降圧 心拍数 : 作用なし 心電図 : 作用なし
消化器系に対する作用	胃液分泌に対する作用(i.d.)	ラット(4~8)	30、100、300	エーテル麻酔後、胃液を採取し測定	胃液量 : 100、300mg/kg で抑制 遊離酸度 : 100、300mg/kg で抑制 総酸度 : 300mg/kg で抑制
	胆汁分泌に対する作用(i.d.)	ラット(6)	30、100、300	ペントバルビタールで麻酔後、ポリエチレンチューブを挿入し、測定	作用なし
	小腸輸送能に対する作用(p.o.)	マウス(10)	10、30、100、300	10%炭末懸濁液を経口投与し、30分後に小腸を摘出	300mg/kg で抑制
血液凝固系に対する作用	血液凝固に対する作用 プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、 Ca^{2+} 再加凝固時間(p.o.)	ラット(5)	30、100、300	エーテル麻酔後、腹部大動脈より採血	作用なし
脳虚血・低酸素に対する作用	虚血後海馬 CA1 野錐体細胞致死抑制作用 —前脳虚血モデル—(i.p.)	砂ネズミ(8~28)	3、10	再灌流後、直ちにロメリジン塩酸塩を腹腔内投与し、摘出脳の海馬 CA1 野の神経細胞密度を計測	10mg/kg で致死抑制
	虚血後脳エネルギー代謝障害に対する作用 —前脳 30 分虚血モデル—(p.o.)	ラット(7~9)	3、10、30	4-血管閉塞虚血前にロメリジン塩酸塩を経口投与し、虚血後に脳を液体窒素で凍結し、脳内エネルギー基質量(グルコース等)を測定	30mg/kg でピルビン酸の減少、10mg/kg 以上で乳酸/ピルビン酸比の増加を抑制
	虚血後大脳皮質グルコース利用率低下に対する作用 —全脳虚血モデル—(i.v.)	ラット(4)	1	2%ハロタンで麻酔し、2-[¹⁴ C]デオキシグルコース法にて脳局所グルコース利用率を測定	1mg/kg で大脳皮質、内側及び外側膝状小体。視床でグルコース利用率低下を改善
	海馬切片における低酸素負荷による誘発電位の変化に対する作用 (in vitro)	モルモット(7~20)	10^{-6} 、 10^{-5} M	摘出脳を人工脳脊髄液に浸漬し、海馬を摘出後、薄切した誘発電位を測定	10^{-6} M で誘発電位低下抑制

試験項目 (投与経路)		動物 (n)	投与量 (mg/kg)	試験方法	試験成績
その他	局所麻酔作用 (点眼)	モルモット (5)	0.001~1%	角膜をウサギのヒゲで作った 刺激毛で刺激	0.01~1%で作用なし
	尿量及び尿中電解質に対する作用 (i. p.)	ラット (5)	3、10、30、 100	絶食絶水後、生理食塩液を経 口投与し、測定	30、100mg/kg で尿量を減少、 100mg/kg で Na^+ を減少、尿 pH、 K^+ 及び Cl^- に対して作用なし
	血糖値に対する作用 (p. o.)	マウス (6、7)	10、30、100	エーテル麻酔後、腹部大動脈 より採血	作用なし

（参考）

本剤の主要代謝物である M4 (3 位メトキシ基の 0-脱メチル体) 及び M6 (ピペラジン環の 4 位 N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体) については、主にロメリジンで作用が認められた試験項目に対して検討した。その結果、中枢神経系に対する作用はロメリジンと異なった作用プロファイルを有し、その作用はロメリジンよりも弱かった。

また、それ以外の作用については、ロメリジンと質的に類似した薬理作用を示しており、その作用はロメリジンとほぼ同程度あるいはより弱かった。

(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

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種	性別	経口	皮下	静脈内
マウス	雄	401	>1200	44
	雌	714	>1200	46
ラット	雄	506	約 1200	28
	雌	307	882	27
イヌ	雄、雌	706	—	—

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 1 日 10、30、100 及び 300mg/kg を 3 カ月間経口投与したところ、300mg/kg/日投与群の雌雄で自発運動の低下、立毛、呼吸音及び体重増加抑制がみられた。また、同群の雌ではさらに失調性歩行、チアノーゼ、間代性痙攣、挙尾などの症状変化が観察され、100mg/kg/日投与群で 1 例、300mg/kg/日投与群では半数以上の動物が死亡した。その他、100mg/kg/日以上の投与群で立毛、肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞腫大、AI-P 活性値の上昇、総コレステロール値、中性脂肪値、グルコース値、ChE 活性値の低下がみられた。また、これらの変化は 1 カ月間の休薬によりほぼ回復した。

イヌに 1 日 5、15、45 及び 135mg/kg を 3 カ月間経口投与したところ、135mg/kg/日投与群で体重増加抑制及び自発運動の低下が観察され、起立困難及び心拍数の低下を示した雄 4/6 例、雌 2/6 例が死亡又は瀕死となった。また、45mg/kg/日以上の投与群で AI-P 活性値の上昇、心臓重量の増加が、15mg/kg/日以上の投与群で心電図における QT 及び QTc の延長、発情後の一時的な乳腺腫大、歯肉腫脹がみられた。病理組織学的には 45mg/kg/日以上の投与群で歯肉上皮の増殖などが、135mg/kg/日投与群で肝細胞の硝子滴変性及び滑面小胞体の増生が観察された。また、これらの変化は 1 カ月間の休薬によりほぼ回復した。（無毒性量：ラット 30mg/kg/日、イヌ 5mg/kg/日）

ラットに 1 日 1、3、10 及び 30mg/kg を 12 カ月間経口投与したところ、30mg/kg/日の雌雄で総コレステロール値及び中性脂肪値の低下並びに心臓、肝臓、腎臓、脳及び副腎重量の増加がみられ、雌ではさらに体重増加抑制及び AI-P 活性値の上昇がみられた。

イヌに 1 日 0.3、1.5、7 及び 30mg/kg を 12 カ月間経口投与したところ、7mg/kg/日以上の投与群で歯肉上皮の増殖、AI-P 活性値の上昇が、30mg/kg/日投与群で歯肉腫脹、発情後の一時的な乳腺腫大、心臓、副腎重量の増加がみられた。

（無毒性量：ラット 10mg/kg/日、イヌ 1.5mg/kg/日）

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験において、変異原性はみられなかった。

(4) がん原性試験

マウスでは 18 カ月間 (50、150、500ppm)、ラットでは 24 カ月間 (30、100、300ppm) の混餌投与により検討したところ、いずれの動物種においても癌原性を示唆する所見はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットを用いて、雄には 3、10、30 及び 100mg/kg を交配前 60 日より雌動物の帝王切開終了まで、雌には 3、10 及び 30mg/kg を交配前 14 日より妊娠 7 日まで強制経口投与したところ、親動物では雄の 30mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制がみられ、雌の 30mg/kg 投与群においても体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられた。しかし、交尾率、妊娠率などの生殖機能への影響はみられず、胎児に対する影響もみられなかった。

（親動物の生殖機能に対する無毒性量：雄 100mg/kg/日、雌：30mg/kg/日、胎児に対する無毒性量：30mg/kg/日）

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラットに 3、10 及び 30mg/kg を妊娠 7 日から 17 日まで強制経口投与したところ、母動物では 10mg/kg 以上の投与群で分娩異常がみられ、30mg/kg 投与群ではさらに腫出血、体重増加の抑制及び摂餌量の低下が観察された。

胎児では 30mg/kg 投与群で器官形成期の早期に発現したと考えられる胎児死亡数の増加、胎児体重の低下及び欠指を主とした外形異常児の増加がみられた。

出生児では 10mg/kg 以上の投与群で出生率の低下が、30mg/kg 投与群で外形異常児の増加がみられたが、体重、形態、分化、行動・機能（発達）及び生殖機能並びに F_2 世代の発生への影響はみられなかった。

（母動物及び胎児あるいは出生児に対する無毒性量：3mg/kg/日）

ウサギに 5、15 及び 45mg/kg を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで強制経口投与したところ、母動物に対する影響はみられなかった。

胎児では 45mg/kg 投与群で器官形成期の早期に発現したと考えられる胎児死亡数の増加、着床後死亡率の上昇及び生存胎児数の減少がみられたが、外形異常、内臓異常及び骨格異常の増加はなく、催奇形作用はみられなかった。

（母動物に対する無毒性量：45mg/kg/日、胎児に対する無毒性量：15mg/kg/日）

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 3、10 及び 30mg/kg を妊娠 17 日から分娩後 20 日まで強制経口投与したところ、母動物では 30mg/kg 投与群で体重増加抑制、分娩障害がみられた。また、同群では分娩障害に伴う一般状態悪化に起因すると考えられる哺育不良動物がみられ、生後 4 日までの生存率が低下した。

出生児では 30mg/kg 投与群で出生体重及び出生率の低下がみられ、哺育期間中、10mg/kg 異常の投与群では低体重経口及び耳介展開の完了率の低下がみられた。

（母動物に対する無毒性量：10mg/kg/日、出生児に対する無毒性量：3mg/kg/日）

（6）局所刺激性試験

該当資料なし

（7）その他の特殊毒性

抗原性

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内拡散反応（Ouchterlony 法）と感作マウス血清を用いたラット受身皮膚アナフィラキシー反応において、抗原性はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : ミグシス錠 5mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : ロメリジン塩酸塩

2. 有効期間

3年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 無し

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資材 : 無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分 : なし

同 効 薬 : ジメトチアジンメシル酸塩

7. 国際誕生年月日

1999年3月12日 (日本)

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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミグシス錠5mg	1999年 3月12日	21100AMZ00239	1999年 5月 7日	1999年 7月21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

再審査結果通知年月日：2009年9月29日

再審査結果：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。

11. 再審査期間

再審査期間 6年（1999年3月12日～2005年3月11日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ミグシス錠5mg	2190023F1037	2190023F1037	103606002	610432015

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Iwamoto, T. et al. : Jpn J Pharmacol. 1988 ; 48 (2) : 241-247 (PMID: 2850381)
- 2) Iwamoto, T. et al. : J Pharm Pharmacol. 1991 ; 43 (8) : 535-539 (PMID: 1681067)
- 3) 後藤 文男ほか：薬理と治療. 1995 ; 23 (5) : 1445-1460
- 4) 後藤 文男ほか：薬理と治療. 1997 ; 25 (1) : 317-319
- 5) 後藤 文男ほか：臨床評価. 1995 ; 23 (1) : 13-37
- 6) 原田 研吾ほか：薬理と治療. 1997 ; 25 (3) : 785-796
- 7) Shimazawa, M. et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 115 : 1359-1368 (PMID: 8564192)
- 8) Hashimoto, M. et al. : Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997 ; 97 (1) : 79-94 (PMID: 9507571)
- 9) 高木 啓ほか：日本薬理学雑誌. 1998 ; 11 : 309-316
- 10) 下村 登規夫ほか：治療. 1996 ; 78 (3) : 1697-1703
- 11) 坂井 文彦：今日の治療指針 医学書院. 1996 ; : 194-195
- 12) 斎藤 博：医薬ジャーナル. 1994 ; 30 (12) : 3071-3076
- 13) 中島 光好ほか：臨床医薬. 1989 ; 5 (9 Suppl.) : 1791-1811
- 14) 後藤 文男ほか：薬理と治療. 1994 ; 22 (12) : 5031-5047
- 15) 後藤 文男ほか：臨床評価. 1995 ; 23 (2) : 183-214
- 16) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Cephalgia. 1988 ; 8 (Suppl. 7) : 9
- 17) 山田 親臣ほか：薬理と治療. 1997 ; 25 (3) : 797-802
- 18) 酒井 孝範ほか：薬理と治療. 1994 ; 22 (11) : 4657-4662
- 19) 川島 恒男ほか：薬物動態. 1990 ; 5 (5) : 723-737
- 20) 社内資料：イヌにおける体内動態 [L20091109143]
- 21) 栗田 則男ほか：薬物動態. 1994 ; 9 (4) : 536-546
- 22) 栗田 則男ほか：薬理と治療. 1994 ; 22 (11) : 4663-4673
- 23) 中野 真汎 監修ほか：医薬品の使用禁忌とその理由 改訂3版 医薬ジャーナル社. 1993 ; : 128
- 24) 亀山 正邦 編集：脳卒中のすべて 第2版 南江堂. 1980 ; : 429-432
- 25) 中川 翼 編集ほか：脳虚血基礎と臨床 にゅ一ろん社. 1986 : 143-148
- 26) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用要覧 厚生省(医薬品副作用情報)全収録版 株式会社ミクス. 1991 ; : 520
- 27) Leone, M. et al. : Headache. 1991 ; 31 (6) : 388-391 (PMID: 1889980)
- 28) 葛原 茂樹：医学のあゆみ. 1998 ; 186 (1) : 74-78
- 29) Ozaki, A. et al. : Eur J Pharmacol. 1991 ; 200 : 311-317 (PMID: 1782992)
- 30) 栗田 則男ほか：薬物動態. 1994 ; 9 (4) : 522-535
- 31) 黒山 政一ほか：病院薬学. 1997 ; 23 (5) : 424-430
- 32) 藤田 浩志ほか：救急医学. 1992 ; 16 (3) : 363-365
- 33) 森田 富範ほか：応用薬理. 1993 ; 46 (4) : 243-260
- 34) Ikegami, A. et al. : Jpn J Pharmacol. 1992 ; 58 : 399-405 (PMID: 1405037)
- 35) Yoshidomi, M. et al. : J Neurochem. 1989 ; 53 (5) : 1589-1594 (PMID: 2795019)

- 36) Yamashita, A. et al. : Gen Pharmacol. 1993 ; 24 (6) : 1473-80 (PMID: 8112523)
37) Hara, H. et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther. 1990 ; 304 : 206-218 (PMID: 2241412)

2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 藤島 一郎 監修, 倉田 なおみ 編集:内服薬経管投与ハンドブック第4版 じほう :44-48, 2020
参考文献 2) 藤島 一郎 監修, 倉田 なおみ 編集:内服薬経管投与ハンドブック第4版 じほう : 742-743, 2020

XII. 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

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児に関する海外情報

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

ミグシス錠 5mg を粉碎した時の安定性試験結果

	保存条件／試験期間	保存形態	結果		
			外観	含量	水分
加温・加湿	40°C 相対湿度 75% 6 週間	開栓ガラス瓶に入れ、恒温恒湿室に保存	変化なし	規格内	1.4% 増加
光照射	白色蛍光灯 (2000Lux) 120 万 Lux・hr	シャーレに入れ、ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆い、成り行き湿度に保存	変化なし	規格内	0.3% 増加

外観：白色素錠 含量規格：95-105% 水分：規格なし

(ファイザー株式会社 社内資料)

注）本剤を粉碎しての投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊懸濁試験（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」参考文献1) より抜粋。）

試験方法	注入器の押し子部を抜き取り、注入器に錠剤又はカプセルをそのまま1個入れて押し子を戻し注入器に55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後に、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、注入器を手で180度15往復横転して攪拌し崩壊・懸濁の状況を再度確認した。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。
------	---

【※】錠剤粉碎・カプセル開封の可否は下記による

（「内服薬経管投与ハンドブック第4版 表8」参考文献1) より抜粋）。

- 粉碎化の可否判断は、原則としてインタビューフォームを参考とする。インタビューフォームにデータの記載がない場合、「錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第6版」（じほう、2012）を参考にし判断する。
- インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合、「可」とする。
 - 光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。
 - 「安定」とは、含量・力値が90%以上維持される場合とする（含量・力値の試験結果が記載されている場合）。
 - 多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。
- 苦み・酸味・麻痺性などがある場合は「可」とする（経管栄養チューブ投与では影響がないため）
- 製剤的工夫（徐放性・腸溶性など）がされており、粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。
- その他
 - 抗がん剤はバイオハザードを考慮し、原則として「不可」とする。
 - 内容が液状・油状などで、散剤として調剤できないものは「不可」とする。

2) 通過性試験（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献1)}より抜粋。）

試験方法	崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約2~3mL/秒（10秒で20mL）の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。サイズ8Fr.（フレンチ）、12Fr.長さ120cmのチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していないければ通過性に問題なしとする。																																			
判定	経管投与可否判断基準（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」 ^{参考文献1)} ）																																			
	記号	判定基準 ^{*1}																																		
	適1	10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過 ^{*2}																																		
	適2	錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過 ^{*2}																																		
	適3	投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能																																		
	条1	条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。																																		
	条2	条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸瘻であれば使用可能）。																																		
	条3	条件付通過（備考欄参照）。																																		
	不適	経管投与に適さない																																		
	*1 薬品注入後に20mLの水でフラッシングするとき、薬品が残存していないければ通過と判定																																			
	*2 8Fr.経鼻チューブを通過した多くの医薬品は、18Fr.ガストロボタンも通過した。																																			
試験結果 ^{参考文献2)}	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">商品名</th> <th colspan="6">簡易懸濁法</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">適否^{*1}</th> <th colspan="2">通過性試験</th> <th colspan="4">崩壊懸濁試験</th> </tr> <tr> <th>最小通過サイズ</th> <th>水（約55℃）</th> <th>亀裂→水</th> <th>5分</th> <th>10分</th> <th>5分</th> <th>10分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ミグシス錠5mg</td> <td>適1</td> <td>8Fr.</td> <td>○^{*2}</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							商品名	簡易懸濁法						適否 ^{*1}	通過性試験		崩壊懸濁試験				最小通過サイズ	水（約55℃）	亀裂→水	5分	10分	5分	10分	ミグシス錠5mg	適1	8Fr.	○ ^{*2}				
商品名	簡易懸濁法																																			
	適否 ^{*1}	通過性試験		崩壊懸濁試験																																
		最小通過サイズ	水（約55℃）	亀裂→水	5分	10分	5分	10分																												
ミグシス錠5mg	適1	8Fr.	○ ^{*2}																																	
	*1 判定は「内服薬経管投与ハンドブック第4版」 ^{参考文献1)} の経管投与可否判断基準による。																																			
	*2 ○：完全崩壊又は注入器に吸い取り可能																																			

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect /メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

