

# 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

抗リウマチ剤（DMARD）

アクタリット錠

**ムーバー<sup>®</sup>錠100mg**

**MOVER<sup>®</sup> Tablets**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 アクタリット 100mg 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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1994年6月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.tanabe-pharma.com/">https://medical.tanabe-pharma.com/</a>

本 IF は 2025 年 12 月改訂の電子化された添付文書（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。



(01)14987128650429  
ムーバー錠

「添文ナビ（アプリ）」を使って GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(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、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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I Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを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	7	VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	16
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7	VII. 薬物動態に関する項目	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7	1. 血中濃度の推移	21
6. RMPの概要	7	2. 薬物速度論的パラメータ	22
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
II. 名称に関する項目	8	4. 吸収	23
1. 販売名	8	5. 分布	23
2. 一般名	8	6. 代謝	24
3. 構造式又は示性式	8	7. 排泄	24
4. 分子式及び分子量	8	8. トランスポーターに関する情報	25
5. 化学名（命名法）又は本質	8	9. 透析等による除去率	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	10. 特定の背景を有する患者	25
		11. その他	25
III. 有効成分に関する項目	9		
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 警告内容とその理由	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10	2. 禁忌内容とその理由	26
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
IV. 製剤に関する項目	11	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
1. 剤形	11	5. 重要な基本的注意とその理由	26
2. 製剤の組成	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	7. 相互作用	27
4. 力価	11	8. 副作用	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	12	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	12	10. 過量投与	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	11. 適用上の注意	33
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	12. その他の注意	33
9. 溶出性	12		
10. 容器・包装	12	IX. 非臨床試験に関する項目	34
11. 別途提供される資材類	13	1. 薬理試験	34
12. その他	13	2. 毒性試験	34
V. 治療に関する項目	14	X. 管理的事項に関する項目	36
1. 効能又は効果	14	1. 規制区分	36
2. 効能又は効果に関連する注意	14	2. 有効期間	36
3. 用法及び用量	14		
4. 用法及び用量に関連する注意	14		
5. 臨床成績	14		

3. 包装状態での貯法	36
4. 取扱い上の注意	36
5. 患者向け資材	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
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	36
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	36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37
<b>X I . 文献</b>	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39
<b>X II . 参考資料</b>	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
<b>X III . 備考</b>	41
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	41
2. その他の関連資料	41

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

## I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

三菱化成（株）（現：田辺ファーマ（株））と日本新薬（株）は、関節リウマチ（RA）の関節破壊にⅢ型、Ⅳ型アレルギー反応が深く関与していることに注目し、従来の非ステロイド性消炎鎮痛剤とは作用機序の異なる抗リウマチ剤（DMARD）のスクリーニングを行った。その結果、Ⅲ型、Ⅳ型アレルギー反応を抑制し、かつ安全性の高いアクタリットを発見し、両社で共同開発が行われた。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 従来の薬剤（SH 剤、金製剤）と異なる新しいタイプの DMARD。
- (2) 血管新生の抑制、細胞接着の抑制及び炎症性サイトカイン・蛋白分解酵素の産生抑制作用により、抗リウマチ作用を示す（*in vitro*）。（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）
- (3) 消炎鎮痛剤との併用において、RA の関節症状、赤沈及び CRP の改善がみられた。
- (4) 健康成人においては、体内で代謝を受けることなく未変化体として、尿中にはほぼ 100% 排泄された。（「Ⅴ. 5. (2) 臨床薬理試験」及び「Ⅶ. 7. 排泄」の項参照）
- (5) 重大な副作用として、ネフローゼ症候群、急性腎障害、間質性肺炎、肺線維症、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、並びに消化性潰瘍、出血性大腸炎があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

## 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 :

ムーバー錠 100mg

(2) 洋名 :

MOVER Tablets 100mg

(3) 名称の由来 :

関節リウマチは運動器疾患のため MOVE (動く) + ER (人) とした。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

アクタリット (JAN)

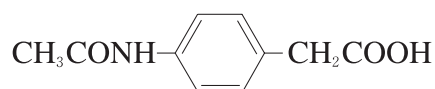
(2) 洋名 (命名法) :

Actarit (JAN、INN)

(3) ステム (s t e m) :

-arit : clobuzarit、lobenzarit 様作用を持つ抗関節炎物質 (-fenamates、-profens などと異なる作用機序をもつ消炎剤)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

分子量 : 193.20

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-Acetylamino-phenylacetic Acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : MS-932 (治験番号)

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ある。

(2) 溶解性：

メタノールに溶けやすく、エタノール又は無水エタノールにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

溶媒	溶解性 (mL/1g)
メタノール	9.4
エタノール (95)	14
エタノール (99.5)	21
アセトン	45
水	240
ジエチルエーテル	2400

(3) 吸湿性：

室温・相対湿度 93%、64%及び 20%で 5 週間保存下、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℃

(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

(1) 各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	室温	無色気密ガラス瓶	39 ヶ月	規格内
	50℃	無色気密ガラス瓶	3 ヶ月	規格内
苛酷試験	40℃、75%RH	シャーレ (開放)	3 ヶ月	規格内
	600lx (室内散光)	シャーレ (開放)	3 ヶ月	規格内

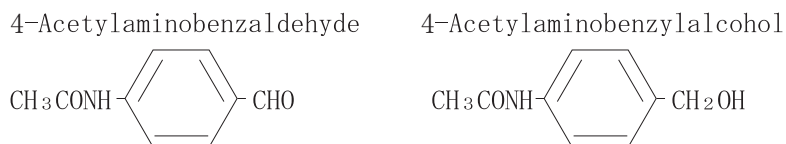
試験項目：融点、乾燥減量、含量 (滴定法、液体クロマトグラフィー)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

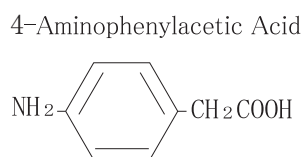
---

(2) 水溶液中での強制分解による生成物

1) 光照度下 (1000lx、ガラスアンプル)、15 日間保存で生成した分解物は、次の 2 つである。



2) 酸性条件下 (pH1、ガラスアンプル) 3 日間保存で生成した分解物は、次の 1 つである。



### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法

- (1) 過塩素酸第二鉄・無水エタノール試液による呈色反応
- (2) 芳香族アミン、第一の定性反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法

#### 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：

フィルムコーティング錠

## (2) 製剤の外観及び性状：

性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形			 直径 (mm) : 7.6 厚さ (mm) : 4.1 重量 (mg) : 185
識別コード	MKC 101		

## (3) 識別コード：

MKC101

## (4) 製剤の物性：

該当資料なし

## (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：

有効成分 (1錠中)	アクタリット 100mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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）、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、シリコーン樹脂、カルナウバロウ

## (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

#### IV. 製剤に関する項目

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の固体状態での長期保存試験及び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)。

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

(以下は製造販売した製品の試験成績を記載)

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	室温	PTP	87 ヶ月	規格内
		ポリエチレン袋	87 ヶ月	規格内
		ポリエチレン容器	87 ヶ月	規格内
苛酷試験	50℃	ポリエチレン袋	3 ヶ月	外観が 3 ヶ月目にごくわずかに微黄に着色したが、その他は規格内。
	40℃、75%RH	シャーレ (開放)	3 ヶ月	外観が 1 ヶ月目にごくわずかに微黄に着色したが、その他は規格内。
	600lx (白色蛍光灯)	シャーレ (開放)	3 ヶ月	外観が 3 ヶ月目にごくわずかに微黄に着色したが、その他は規格内。

試験項目：性状、確認試験、硬度、崩壊試験、溶出試験、薄層クロマトグラフィー (TLC)、含量

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

##### 9. 溶出性

局外規「アクタリット錠」の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上である。

##### 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：

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

PTP 包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

<解説>

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で改善率が高いことから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説：

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

「V.5.(4)1) 有効性検証試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は鎮痛消炎作用を持たないため本剤投与前から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ヵ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。

<解説>

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ヵ月であったことから継続投与期間を示した。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験：

健康成人に対して本剤を100、200、400及び800mg（各群4名）を単回投与、また健康成人に対して1回200mgを1日3回5日間投与した結果、安全性で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、本剤は代謝を受けることなく、未変化体のまま全量尿中に排泄され、蓄積性も認められなかった<sup>11)</sup>。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は1日300mgを3回に分割経口投与である。

(3) 用量反応探索試験：

関節リウマチ患者 21 名を対象に、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<sup>1)</sup>。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は 1 日 300mg を 3 回に分割経口投与である。

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

関節リウマチ患者 133 名を対象に、本剤 300mg/日群、600mg/日群あるいはプラセボ群で 16 週間比較検討した結果、1 日用量 300mg が有用であった<sup>2)</sup>。

関節リウマチ患者 118 名を対象に、本剤を 150mg/日群、300mg/日群で 16 週間比較検討した結果、有用度は 300mg/日群で高い数値を示したが、両群間に有意な差はなかった<sup>3)</sup>。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は 1 日 300mg を 3 回に分割経口投与である。

比較試験

関節リウマチ患者 201 名を対象に、本剤 300mg/日群とプラセボ群の二重盲検比較試験において、有効性、有用性ともプラセボ群に比し優れており、有用な薬剤と考えられた<sup>4)</sup>。

2) 安全性試験：

関節リウマチ患者 221 名を対象に、1 回 100mg を 1 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、アクタリットは長期連用においても有効性及び安全性に優れ、リウマチ発症早期から投与可能な薬剤と考えられた<sup>12)</sup>。

(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：

臨床効果<sup>1~10)</sup>

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。

対象疾患名	改善率 (%) [改善以上]
関節リウマチ	38.1 (178 例/467 例)

---

## 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、D-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、ロベンザリット二ナトリウム、メトトレキサート

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：

##### 1) 関節リウマチの類似疾患モデルに対する作用

###### ① アジュバント関節炎（ラット）<sup>13~17)</sup>

免疫系が関与する二次炎症に基づく関節炎を抑制する。この作用はインドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強される。

###### ② コラーゲン関節炎（マウス）<sup>18)</sup>

コラーゲンに対するIV型（遅延型）アレルギー反応を抑制することにより、II型コラーゲン関節炎を抑制する。

###### ③ MRL/lpr（マウス）<sup>14, 19~21)</sup>

自然発症自己免疫疾患モデル動物である MRL/lpr マウスの関節炎、リンパ節腫大等の諸症状を抑制し、更にリウマチ因子、抗 DNA 抗体などの免疫パラメータに対し抑制作用を示す。

##### 2) 抗リウマチ作用

###### ① 抗アレルギー作用（マウス）<sup>22~26)</sup>

III型（アルサス型）及びIV型（遅延型）アレルギー反応を抑制する。

###### ② サイトカイン・蛋白分解酵素の産生抑制作用（*in vitro*）<sup>27)</sup>

関節リウマチ患者の培養滑膜細胞からの IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及び MMP-1 の産生を抑制する。

###### ③ 血管新生抑制作用（*in vitro*）<sup>28)</sup>

ヒト VEGF レセプターである Flt-1 の発現を抑制することにより血管新生を抑制する。

###### ④ 細胞接着抑制作用（*in vitro*）<sup>29)</sup>

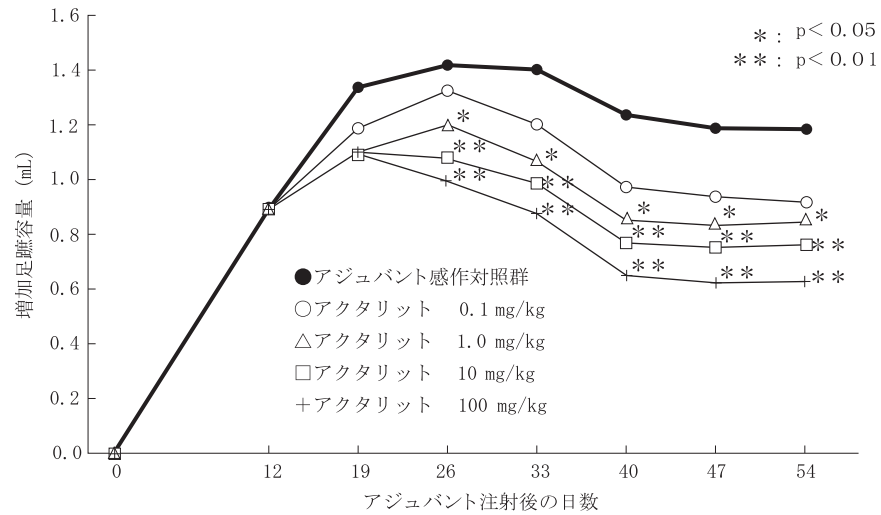
ヒト T 細胞と血管内皮細胞及び関節リウマチ患者の培養滑膜細胞との接着を抑制する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) 関節リウマチの類似疾患モデルに対する作用

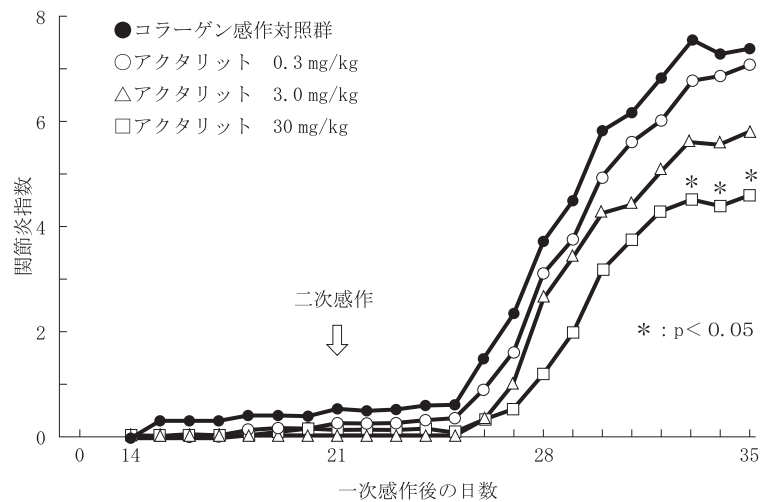
###### ① アジュバント関節炎（ラット）に対する関節炎抑制作用<sup>13~17)</sup>

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。



② コラーゲン関節炎（マウス）に対する関節炎抑制作用<sup>18)</sup>

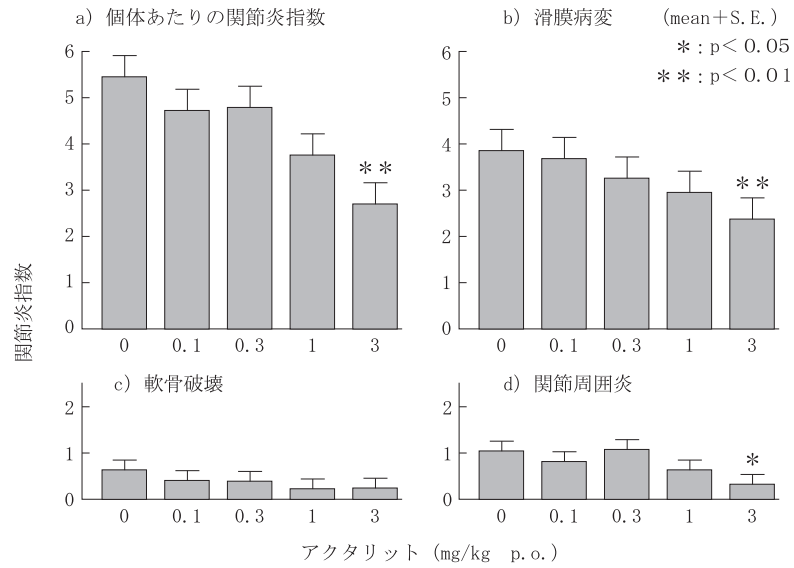
コラーゲンに対するIV型アレルギー反応の抑制によりマウスコラーゲン関節炎を抑制する。



③ MRL/lpr マウスに対する関節炎抑制作用<sup>14, 19~21)</sup>

自然発症自己免疫疾患モデル動物（MRL/lpr マウス）において、関節炎、リンパ節腫大などの諸症状を抑制し、更にリウマチ因子、抗 DNA 抗体などの免疫パラメータに対し抑制作用を示す。

## VI. 薬効薬理に関する項目



### 2) 抗リウマチ作用

#### ① 抗アレルギー作用 (マウス)

- ・ アルスス反応抑制作用<sup>22, 26)</sup>

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

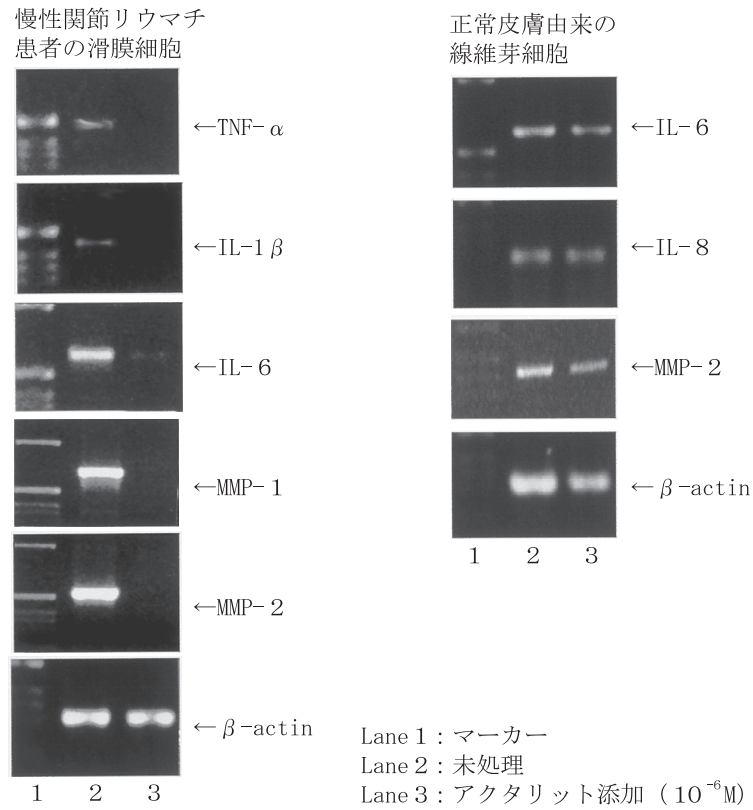
- ・ 遅延型アレルギー反応抑制作用<sup>22~26)</sup>

Ⅳ型アレルギー反応モデルである遅延型アレルギー反応を用量依存的に抑制する。

この抑制作用はマウスの系統及び抗原の種類に関わりなく認められる。

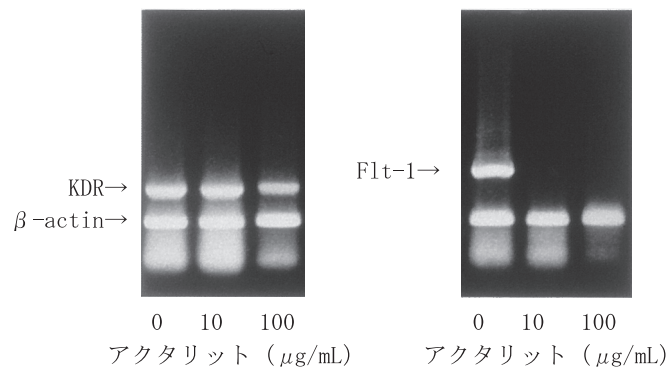
#### ② サイトカイン・蛋白分解酵素の産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>27)</sup>

関節リウマチ患者の培養滑膜細胞からの IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及び MMP の産生を抑制する。



③ 血管新生抑制作用 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

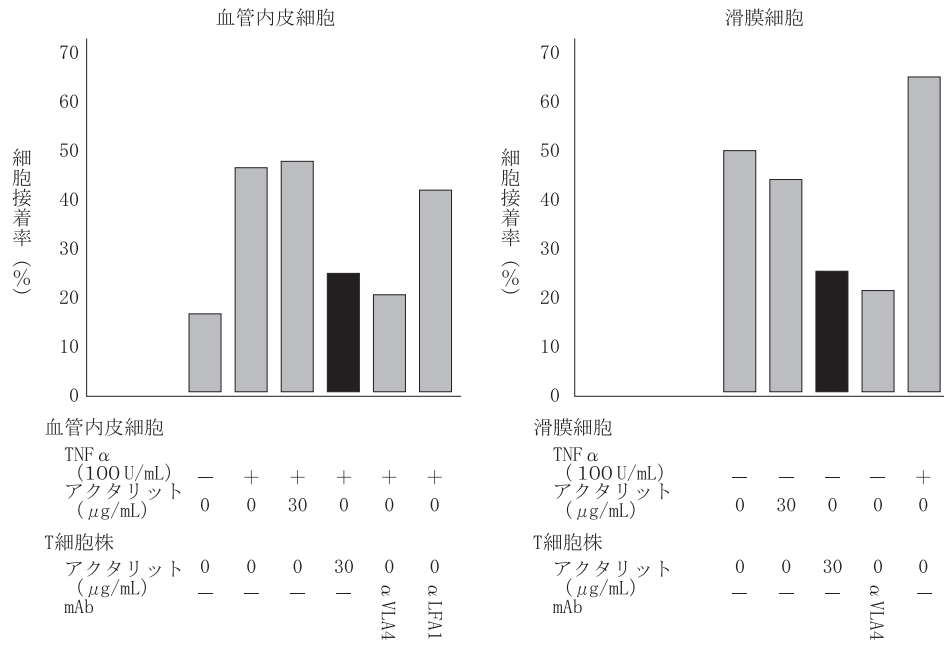
ヒト VEGF レセプターである Flt-1 の発現を抑制することにより血管新生を抑制する。



④ 細胞接着抑制作用 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

ヒト T 細胞と血管内皮細胞及び関節リウマチ患者の培養滑膜細胞との接着を抑制する。

VI. 薬効薬理に関する項目



(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

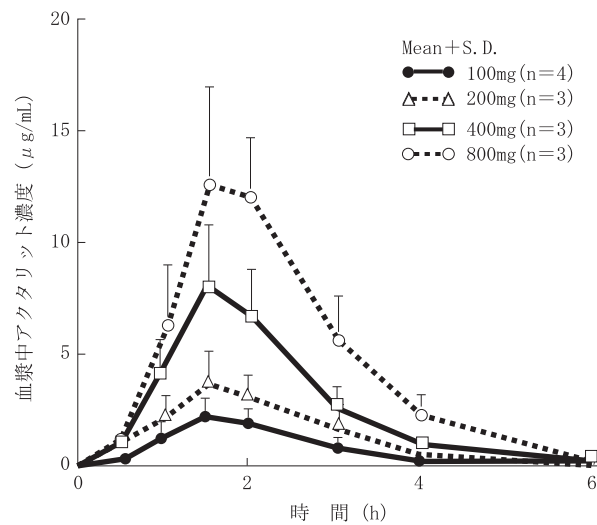
## 1. 血中濃度の推移

## (1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度：

健康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とおりである<sup>11)</sup>。



単回経口投与試験における血漿中アクタリット濃度の Cmax、t max、t<sub>1/2</sub> 及び AUC

投与量	Cmax (μg/mL)	t max (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-6</sub> * (μg · h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> * (μg · h/mL)
100mg (n=4)	2.24±0.49	1.88±0.25	0.862±0.154	4.45±0.58	4.56±0.65
200mg (n=3)	3.87±0.89	1.88±0.75	0.803±0.071	7.50±1.50	7.66±1.54
400mg (n=3)	7.91±2.78	1.50±0.0	0.909±0.098	15.6±4.3	16.0±4.3
800mg (n=3)	14.1±1.5	1.63±0.25	0.851±0.156	28.1±5.0	28.7±5.5

Mean±S.D. \* 台形法で計算した

なお、常用量は 100mg/回である。

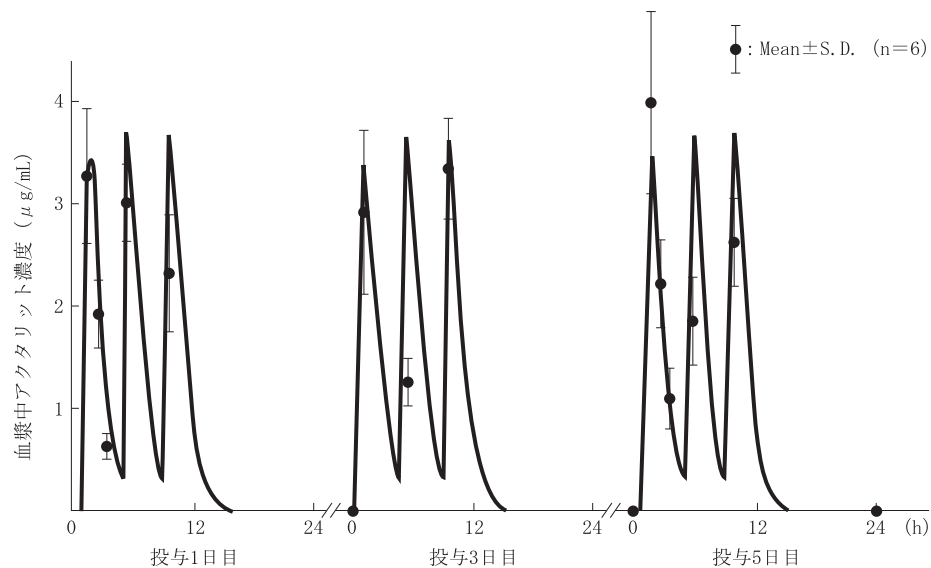
また、健康成人男子にアクタリット 100mg を食後及び絶食時に単回経口投与した場合の速度論的パラメータは以下のとおりである。<sup>30)</sup>

状態	例数	Cmax (μg/mL)	t max (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> * (μg · h/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

Mean±S.D. \* 台形法で計算した

## VII. 薬物動態に関する項目

健康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とおりである<sup>11)</sup>。(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。

### (3) 中毒域：

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ<sup>11)</sup>

健康成人男子にアクタリット 200mg を単回経口投与した際の薬物速度論的パラメータは以下のとおりである。

### (1) 解析方法：

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数：

$$K_a = 2.13h^{-1}$$

### (3) 消失速度定数：

$$K_{el} = 0.914h^{-1}$$

### (4) クリアランス：

該当資料なし

### (5) 分布容積：

$$V_d/F \text{ (分布容積/吸収率)} = 30.1L$$

## (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<sup>31)</sup>

消化管からほぼ 100%吸収される。

<参考>動物でのデータ

<sup>14</sup>C-アクタリットを各動物に 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 (h)	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
マウス	0.50	3.88	4.87
ラット	0.44	4.02	7.51
イヌ	0.67	12.9	21.2
サル	1.25	5.45	11.4

5. 分布<sup>31, 32)</sup>

## (1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

## (2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ（ラット）

<sup>14</sup>C-アクタリット 10mg/kg を妊娠 12~13 日目及び 19~20 日目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及び胎盤で母動物血漿中よりも低く、羊水及び胎児では更に低かった。投与後 24 時間での放射能は検出限界以下若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：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ（ラット）

<sup>14</sup>C-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 Cmax に達し、投与後 24 時間では Cmax の 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。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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>動物でのデータ（ラット）

$^{14}\text{C}$ -アクタリット 10mg/kg をラットに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 時間で各組織内放射能濃度は最高濃度の約 17% 以下となった。投与後 24 時間で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。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>31)</sup>：

*in vitro* 系において、17～20%であった。

<参考>動物でのデータ

血漿蛋白結合率

*in vitro* における各種動物の血漿に  $^{14}\text{C}$ -アクタリット 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$  を加えた時の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	23.4	18.3

## 6. 代謝<sup>31)</sup>

### (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。

<参考>動物でのデータ

$^{14}\text{C}$ -アクタリット 5 又は 10mg/kg を各種動物に単回投与（静脈内又は経口）した後、血漿及び尿中の代謝物を測定した。その結果、血漿及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（CYP等）の分子種、寄与率：

肝では代謝されない

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

代謝物なし

## 7. 排泄<sup>31, 32)</sup>

### 排泄部位及び経路

アクタリット投与後 24 時間以内にほぼ 100%尿中へ未変化体として排泄される。

## ＜参考＞動物でのデータ

## 1) 単回投与

<sup>14</sup>C-アクタリット 5 又は 10mg/kg を各種動物に単回投与（静脈内又は経口）した場合、いずれの種においても投与したアクタリットのほとんどが未変化体として尿中へ排泄された。

## 2) 反復投与

<sup>14</sup>C-アクタリット 10mg/kg をラットに最大 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、長期残留性はないものと考えられた。

## 排泄率

未変化体として尿中へ 100%排泄される。

## 排泄速度

該当資料なし

## 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

血液透析患者における薬物動態<sup>33, 34)</sup>

血液透析が必要な関節リウマチ患者（3 名）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、健康成人に比し吸収遅延、Cmax 及び 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 名：透析前夜に 1 錠経口投与）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（ $\mu\text{g/mL}$ ）

	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

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦 [9.5、9.6 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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 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。

8.2 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。[11.1.1、11.1.3、11.1.4 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 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。

#### (2) 腎機能障害患者：

##### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 腎機能障害又はその既往歴のある患者

腎機能障害が悪化するおそれがある。

#### (3) 肝機能障害患者：

##### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。[2.1 参照]

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

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。[2.1 参照]

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

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。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。

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：

設定されていない

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 ネフローゼ症候群（0.1%未満）、急性腎障害（頻度不明）

[8.2 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 間質性肺炎（0.1%未満）、肺線維症（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常を伴う間質性肺炎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。

11.1.3 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）

[8.2 参照]

11.1.4 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、ALP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.5 消化性潰瘍、出血性大腸炎（いずれも頻度不明）

消化性潰瘍（出血を伴うことがある）、出血性大腸炎があらわれることがある。

注）発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
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
肝臓	肝機能異常（AST、ALT、ALP の上昇等）	
血液	白血球減少、顆粒球減少	貧血、血小板減少
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	
皮膚	発疹、そう痒感、湿疹	脱毛、紅斑性発疹、蕁麻疹
精神神経系	頭痛、めまい、しびれ感、傾眠	
その他	浮腫、倦怠感、発熱、耳鳴、視力異常、複視、味覚異常、動悸	

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現率（再審査終了時：アクタリット製剤として）

	承認時までの状況	市販後の調査	計
調査施設数	111	681	774
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%
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（%）		

	承認時までの状況	市販後の調査	計
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	35(5.23)	103(2.30)	138(2.68)
紅斑	—	1(0.02)	1(0.02)
湿疹	2(0.30)	9(0.20)	11(0.21)
蕁麻疹	—	7(0.16)	7(0.14)
そう痒（症）	22(3.29)	38(0.85)	60(1.17)
多形紅斑	—	1(0.02)	1(0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時までの状況	市販後の調査	計
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)		
脱毛（症）	—	2(0.04)	2(0.04)
膿疱	—	1(0.02)	1(0.02)
丘疹状蕁麻疹様皮疹	—	1(0.02)	71(1.38)
発疹	19(2.84)	51(1.14)	
皮膚炎	1(0.15)	2(0.04)	3(0.06)
毛髪の乾燥	—	1(0.02)	1(0.02)
爪甲剥離症	1(0.15)	—	1(0.02)
筋・骨格系障害	—	1(0.02)	1(0.02)
炎症性関節腫脹	—	1(0.02)	1(0.02)
膠原病	—	1(0.02)	1(0.02)
関節炎悪化	—	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)	—	1(0.02)
こわばり感	—	1(0.02)	1(0.02)
頭がボーッとする	1(0.15)	—	1(0.02)
ふるえ	1(0.15)	—	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)	—	1(0.02)
視覚障害	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)	—	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)
味覚障害	1(0.15)	1(0.02)	2(0.04)
精神障害	2(0.30)	—	2(0.04)
眠気	2(0.30)	—	2(0.04)
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	—	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	—	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	—	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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時までの状況	市販後の調査	計
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数（%）		
舌炎	1(0.15)	5(0.11)	6(0.12)
舌変色	—	1(0.02)	1(0.02)
腹痛	23(3.44)	37(0.83)	60(1.17)
便秘	1(0.15)	—	1(0.02)
腹部膨満（感）	—	2(0.04)	2(0.04)
口唇腫脹	2(0.30)	2(0.04)	4(0.08)
胃腸障害	—	2(0.04)	2(0.04)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	<b>6(0.90)</b>	<b>70(1.56)</b>	<b>76(1.48)</b>
肝機能異常	5(0.75)	29(0.65)	34(0.66)
AST(GOT)上昇	1(0.15)	31(0.69)	32(0.62)
ALT(GPT)上昇	1(0.15)	39(0.87)	40(0.78)
γ-GTP 上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
チモール混濁反応異常	—	1(0.02)	1(0.02)
ビリルビン値上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
直接ビリルビン上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
トランスアミナーゼ（値）上昇	—	2(0.04)	2(0.04)
肝酵素上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
<b>代謝・栄養障害</b>	<b>1(0.15)</b>	<b>30(0.67)</b>	<b>31(0.60)</b>
Al-P 上昇	1(0.15)	27(0.60)	28(0.54)
LDH 上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
低カリウム血症	—	1(0.02)	1(0.02)
血清アミラーゼ上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
<b>心・血管障害（一般）</b>	<b>—</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>1(0.02)</b>
心不全	—	1(0.02)	1(0.02)
<b>心筋・心内膜・心膜・弁膜障害</b>	<b>—</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>1(0.02)</b>
心筋梗塞	—	1(0.02)	1(0.02)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	<b>2(0.30)</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>3(0.06)</b>
心室性期外収縮	—	1(0.02)	1(0.02)
動悸	2(0.30)	—	2(0.04)
<b>血管（心臓外）障害</b>	<b>1(0.15)</b>	<b>4(0.09)</b>	<b>5(0.10)</b>
出血傾向	—	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	—	1(0.02)	1(0.02)
<b>呼吸器系障害</b>	<b>—</b>	<b>2(0.04)</b>	<b>2(0.04)</b>
間質性肺炎	—	2(0.04)	2(0.04)
<b>赤血球障害</b>	<b>—</b>	<b>25(0.56)</b>	<b>25(0.49)</b>
赤血球増加（症）	—	1(0.02)	1(0.02)
鉄欠乏性貧血	—	1(0.02)	1(0.02)
貧血	—	26(0.58)	26(0.51)
ヘマトクリット値増加	—	1(0.02)	1(0.02)
<b>白血球・網内系障害</b>	<b>2(0.30)</b>	<b>11(0.25)</b>	<b>13(0.25)</b>
顆粒球減少（症）	1(0.15)	—	1(0.02)
白血球減少（症）	1(0.15)	7(0.16)	8(0.16)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時までの状況	市販後の調査	計
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)		
白血球増多 (症)	—	4(0.09)	4(0.08)
<b>血小板・出血凝血障害</b>	<b>1(0.15)</b>	<b>11(0.25)</b>	<b>12(0.23)</b>
血小板増加	—	3(0.07)	3(0.06)
血小板減少 (症)	—	6(0.13)	6(0.12)
紫斑 (病)	—	1(0.02)	1(0.02)
鼻出血	1(0.15)	1(0.02)	2(0.04)
皮下出血	—	2(0.04)	2(0.04)
<b>泌尿器系障害</b>	<b>7(1.05)</b>	<b>90(2.01)</b>	<b>97(1.89)</b>
血中クレアチニン上昇	2(0.30)	8(0.18)	10(0.19)
血尿	—	3(0.07)	3(0.06)
腎機能障害	—	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	—	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)	—	1(0.02)
頻尿	—	1(0.02)	1(0.02)
<b>女性生殖 (器) 障害</b>	<b>—</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>1(0.02)</b>
月経持続の延長	—	1(0.02)	1(0.02)
<b>一般的全身障害</b>	<b>11(1.64)</b>	<b>25(0.56)</b>	<b>36(0.70)</b>
顔面浮腫	1(0.15)	12(0.27)	13(0.25)
全身浮腫	1(0.15)	—	1(0.02)
手がビリビリする	1(0.15)	—	1(0.02)
発熱	3(0.45)	—	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)	—	1(0.02)
眼瞼痛	1(0.15)	—	1(0.02)
<b>抵抗機構障害</b>	<b>—</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>1(0.02)</b>
口腔内ヘルペス病変	—	1(0.02)	1(0.02)

表中の数値：器官別大分類は発現例数、個々の副作用などは発現件数を示す。

臨床検査異常値出現例一覧 (承認時)

検査項目	検査例数	異常値発現例数			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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

検査項目		検査例数	異常値発現例数			発現率 (%)		
			増加 (上昇)	減少 (低下)	計			
血液学的検査	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	
	$\beta_2$ -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
		$\alpha_1$ -グロブリン		470	8	1	9	1.9
$\alpha_2$ -グロブリン		470	8	2	10	2.1		
$\beta$ -グロブリン		470	10	1	11	2.3		
$\gamma$ -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	
	$\beta_2$ -マイクログロブリン		64	3		3	4.7	
	NAG		67	4		4	6.0	
	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		

(1994年4月承認時資料：社内集計)

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。

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：

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>13, 35, 36)</sup>：

一般薬理試験として、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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/mL	作用なし
線溶・凝固系	ラット	3000mg/kg (p.o)	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 <sup>+</sup> 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 <sup>-</sup> 濃度の軽度上昇
急性炎症に対する作用	ラット	3000mg/kg (p.o)	作用なし
PGE <sub>2</sub> 生合成に対する作用	羊精のう	20 $\mu$ g/mL	作用なし
スーパーオキシド生合成に対する作用	モルモット好中球	20 $\mu$ g/mL	作用なし

#### (3) その他の薬理試験：

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>37)</sup>：

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	15,300	5,680	1,060
	♀	14,700	5,480	1,300
ラット	♂	14,800	5,480	1,950
	♀	15,400	6,120	2,030
モルモット	♂	4,400	—	—
	♀	5,250	—	—
イヌ	♂	> 6,050	—	—
	♀	> 6,050	—	—

(2) 反復投与毒性試験<sup>38~41)</sup> :

ラット、イヌを用いた 13 週間経口投与（ラット 30、300、3000mg/kg/日、イヌ 30、170、1000mg/kg/日）において最高用量で発現した軟便や尿量の増加等の諸症状は重篤な病理学的変化を伴うことなく、いずれも軽度で回復性も良好な変化であった。無影響量はラットで 300mg/kg、イヌで 170mg/kg であった。

ラット、イヌを用いた 12 ヶ月間経口投与（ラット 30、300、3000mg/kg/日、イヌ 30、170、1000mg/kg/日）において一般症状として軟便が、臓器障害として腎障害がそれぞれ最高用量で認められた。病理学的変化としてイヌ（雌）の 170mg/kg 以上の投与群で卵巣では黄体期の組織像が、子宮では分泌期の組織像が認められたが、回復性も良好であり生理的変化の範囲内であった。無影響量はラット、イヌとも 30mg/kg であった。

(3) 遺伝毒性試験 :

変異原性試験（復帰変異、染色体異常、小核）において陽性所見は得られていない。

(4) がん原性試験 :

がん原性試験（マウス、ラット）において陽性所見は得られていない。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>42~45)</sup> :

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）、胎児の器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）、周産期及び授乳期投与試験（ラット）において親動物に対する一般毒性所見を除いて、生殖機能、催奇形性、新生児の行動・発育・分化、受精・繁殖能に対する影響は認められていない。

(6) 局所刺激性試験 :

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性<sup>46~50)</sup> :

抗原性試験（モルモット）において、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

(1) 製剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：5年

### 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：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

一物多名称：オークル錠 100mg (日本新薬株式会社)

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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
モーバー錠 100mg	1994年4月1日	20600AMZ00928000	1994年5月27日	1994年6月9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

効能・効果の呼称変更：2009年7月3日付通知（薬食審査発 0703 第10号、薬食安発 0703 第10号）「医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱について」に基づく。

内容：「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2003年1月17日

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結果を得た。

11. 再審査期間

1994年4月1日～2000年3月31日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
モーバー錠 100mg	1149031F1022	1149031F1022	101049703	611140862

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 塩川優一, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 37-49
- 2) 塩川優一, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 51-81
- 3) 塩川優一, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 83-112
- 4) 塩川優一, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 113-147
- 5) 塩川優一, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (6) : 1309-1346
- 6) 菅原幸子, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 149-169
- 7) 延永 正, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 171-197
- 8) 太田善介, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 199-219
- 9) 小坂志朗, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 221-245
- 10) 荒川正昭, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 247-263
- 11) 塩川優一, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 (Suppl. 2) : 19-35
- 12) 延永 正, 他 : 臨床医薬. 1994 ; 10 (4) : 947-962
- 13) 藤沢 広, 他 : *Arzneimittelforschung*. 1990 ; 40 (6) : 693-697 (PMID : 2168705)
- 14) 西村健志, 他 : 薬理と治療. 1993 ; 21 (10) : 3651-3656
- 15) 西村健志, 他 : 社内資料
- 16) 藤沢 広, 他 : 応用薬理. 1990 ; 39 (6) : 587-593
- 17) 西村健志, 他 : 社内資料
- 18) 藤沢 広, 他 : *Arzneimittelforschung*. 1994 ; 44 (1) : 64-68 (PMID : 8135880)
- 19) 藤沢 広, 他 : 炎症. 1986 ; 6 (3) : 285-290
- 20) 吉田博次, 他 : *Int J Immunotherapy*. 1987 ; III (4) : 261-264
- 21) 吉田博次, 他 : 社内資料
- 22) 中川喜雄, 他 : *Int J Immunotherapy*. 1990 ; VI (3) : 131-140
- 23) 中川喜雄, 他 : *Int J Immunotherapy*. 1990 ; VI (3) : 141-148
- 24) 中川喜雄, 他 : *Int J Immunotherapy*. 1990 ; VI (3) : 149-156
- 25) 西村健志, 他 : *Int J Immunotherapy*. 1990 ; VI (2) : 73
- 26) 小坂志朗, 他 : *Prog. Med*. 1994 ; 14 (2) : 255-261
- 27) Takeba Y, et al. : *J Rheumatol*. 1999 ; 26 (1) : 25-33 (PMID : 9918236)
- 28) 松原 司 : 医学のあゆみ. 1998 ; 186 (2) : 129-132
- 29) 木谷 敦 : 中部リウマチ. 1998 ; 29 (1) : 26-27
- 30) 杉原勝広, 他 : 社内資料
- 31) 杉原勝広, 他 : *Arzneimittelforschung*. 1990 ; 40 (7) : 800-805
- 32) 杉原勝広, 他 : *Arzneimittelforschung*. 1990 ; 40 (7) : 806-810
- 33) 浜田勝生 : *Progress in Medicine*. 1995 ; 15 (9) : 1687-1691
- 34) 浜田勝生 : *Progress in Medicine*. 1997 ; 17 (6) : 1652-1657
- 35) 倉 紘平, 他 : 応用薬理. 1990 ; 39 (6) : 563
- 36) 藤沢 広, 他 : 社内資料
- 37) 土志田和夫, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (2) : 117
- 38) 鷺見信好, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (2) : 123
- 39) 三浦 稔, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (2) : 145
- 40) 鷺見信好, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (2) : 175
- 41) 鷺見信好, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (2) : 213

- 42) 土志田和夫, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (3) : 271
- 43) 土志田和夫, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (3) : 279
- 44) 舘田智昭, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (3) : 305
- 45) 田中栄治, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (3) : 293
- 46) 藤沢 広, 他 : 応用薬理. 1990 ; 39 (6) : 581
- 47) 浜洲泰久, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (3) : 311
- 48) 西富 保, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (3) : 317
- 49) 鷺見信好, 他 : 応用薬理. 1990 ; 40 (3) : 325
- 50) 鷺見信好, 他 : 応用薬理. 1990 ; 39 (6) : 337

## 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（本剤は外国では発売していない。）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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。

## (1) 粉碎：

該当資料なし

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

## 1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

## 【試験方法】

## ・ 崩壊懸濁試験

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。計 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤 1 個に亀裂を入れて（シートの上から錠剤を乳棒で 15 回叩く）から同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

## ・ 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入した。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 の高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて 20mL の水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

## 【試験結果】

		簡易懸濁法				備考
		水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
適否*	通過サイズ	5 分	10 分	5 分	10 分	
適 2	8Fr.	△	△	△	○	

適 2：錠剤のコーティングに亀裂を入れれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

\* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第 4 版」（2020 年）表 9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

## 2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

## 2. その他の関連資料

該当資料なし