

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

パーキンソン病治療薬・レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム治療薬
(レボドパ賦活剤)

ゾニサミド口腔内崩壊錠

トレリーフ[®]OD錠25mg

パーキンソン病治療薬(レボドパ賦活剤)

ゾニサミド口腔内崩壊錠

トレリーフ[®]OD錠50mgTRERIEF[®] OD Tablets

剤形	トレリーフOD錠25mg/OD錠50mg：素錠（口腔内崩壊錠）		
製剤の規制区分	劇薬、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		
規格・含量	トレリーフ OD 錠 25mg：1錠中日局ゾニサミド 25mg トレリーフ OD 錠 50mg：1錠中日局ゾニサミド 50mg		
一般名	和名：ゾニサミド 洋名：Zonisamide		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		OD 錠 25mg	OD 錠 50mg
	製造販売承認年月日	2014年8月15日	2017年8月15日
	薬価基準収載年月日	2014年12月12日	2017年12月8日
	販売開始年月日	2015年2月23日	2017年12月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp		

本IFは2023年9月改訂の電子化された添付文書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 ー日本病院薬剤師会ー

(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て、「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. 適正使用に関して周知すべき特性	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	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14

VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
4. 吸収	18
5. 分布	18
6. 代謝	19
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
7. 相互作用	23
8. 副作用	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
10. 過量投与	32
11. 適用上の注意	33
12. その他の注意	33
IX. 非臨床試験に関する項目	34
1. 薬理試験	34
2. 毒性試験	35
X. 管理的事項に関する項目	37
1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
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	37
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	37
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	38
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38
XI. 文献	39
1. 引用文献	39

2. その他の参考文献	40
XII. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41
XIII. 備考	42
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	42
2. その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾニサミドは、当社における一連のベンズイソキサゾール系化合物の研究の結果、1974年に合成され、抗てんかん剤として開発された化合物であり、1989年3月に抗てんかん剤のエクセグランとして承認を取得、同年6月に販売を開始した。

2000年に、日本人パーキンソン病患者に併発したけいれん発作の治療目的で投与したところ、けいれん発作の消失とともにパーキンソン病症状の改善が認められ¹⁾、レボドパ含有製剤に加えて他の抗パーキンソン病薬で治療中のパーキンソン病患者を対象とした臨床研究においても、改善効果が確認された²⁾。

これらの報告を受けて、当社はパーキンソン病治療薬としての開発を進め、2009年1月にトレリーフとして承認を取得した。

2013年8月には、パーキンソン病の症状の日内変動(wearing-off現象)の改善を目的として1日1回50mgを投与する用法及び用量の一部変更が承認された。

パーキンソン病患者は高齢者の割合が高く、嚥下障害を伴うことが多いため、口腔内崩壊錠を開発し、2014年8月にトレリーフ OD 錠 25mg として承認された。さらにパーキンソン病の症状の日内変動(wearing-off現象)の改善を目的として1日1回50mgを投薬する場合の患者のコンプライアンス向上や医療従事者の処方簡便化等を考慮し、トレリーフ OD 錠 50mg を開発、2017年8月に承認された。

また、レビー小体型認知症のパーキンソニズムの原因はパーキンソン病と同様に黒質のドーパミン神経細胞の変性・脱落と考えられていることから、ゾニサミドがレビー小体型認知症のパーキンソニズムに対しても効果を示すと考え、開発を進めた。国内臨床試験において、ゾニサミドの「レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム」に対する有効性、安全性が確認され、2018年7月に効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

なお、トレリーフ錠 25mg は販売を中止し、2021年3月31日に経過措置期間が終了したため、薬価基準から削除された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ゾニサミドは benzisoxazole 骨格を基本として methanesulfonamide 構造を有し、多くの抗てんかん剤にみられる ureide 構造を含まないという特徴をもっている。（「II-3. 構造式又は示性式」の項参照）
- (2) ゾニサミドのパーキンソン病及びレビー小体型認知症の運動機能障害改善作用には、レボドパ賦活作用としてのレボドパ併用下での線条体細胞外液中ドーパミンレベルの上昇作用及び比較的 MAO-B 選択性の高い MAO 阻害作用と共に、T タイプ Ca チャネル及び Na チャネル阻害作用が関与していることが示唆されている。（「VI-2. 薬理作用」の項参照）
- (3) 臨床試験において、レボドパ含有製剤を含む多くの抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかったパーキンソン病患者に対して、本剤 25mg/日を追加投与し、パーキンソン病症状の改善が認められている。また、レボドパ含有製剤による治療で十分な効果が得られていない、wearing-off 現象を発現したパーキンソン病患者（off 時間が1日2時間以上発現）に対して、本剤 50mg/日を追加投与し、off 時間の短縮が認められている。（トレリーフ錠のデータ）（「V-5-(4) 検証的試験」の項参照）
- (4) 臨床試験において、レボドパ含有製剤を12週間以上連続して服用中のパーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者に対して本剤 25mg/日を追加投与し、パーキンソニズムの改善が認められている。（トレリーフ錠のデータ）（「V-5-(4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 重大な副作用として、悪性症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、過敏症症候群、再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆、血小板減少、急性腎障害、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、腎・尿路結石、発汗減少に伴う熱中症及び幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状が報告されている。（「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

トレリーフ OD 錠 25mg/OD 錠 50mg は口腔内で速やかに崩壊し、水ありでも水なしでも服用できる。

（「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

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
RMP（「I-6. RMP」の項参照）	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

トレリーフ OD 錠 25mg、トレリーフ OD 錠 50mg

(2) 洋名

TRERIEF OD Tablets

(3) 名称の由来

TREAD（歩行）の障害や TREMOR（振戦）といった運動症状を RELIEF（緩和、軽減）する薬剤をイメージした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ゾニサミド（JAN）

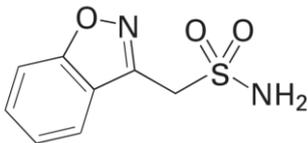
(2) 洋名（命名法）

Zonisamide（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：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

5. 化学名（命名法）又は本質

1,2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：AD-810N、AD-810ND

略号：ZNS

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～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められていない。（40℃、93.6%RH、30日間）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：164～168℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.66（25℃）

(6) 分配係数

1.04（クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温）

(7) その他の主な示性値

吸光度（濃度 1w/v%、層長 1cm、284nm）：174～179（乾燥後、3mg、メタノール、100mL）

2. 有効成分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	試験結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリ袋 2重袋（封緘） /ファイバードラム	61 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃/75%RH	ポリ袋 2重袋（封緘） /ファイバードラム	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	ガラス瓶 （密栓）	12 ヶ月	変化なし
		50℃		6 ヶ月	変化なし
	湿度	30℃/90%RH	ガラス瓶 （開栓）	6 ヶ月	変化なし
	光	蛍光灯（8,000lx）	シャーレ上	30 日間光照射 （580 万 lx・hr）	変化なし

試験項目

長期保存試験：性状、確認試験（UV、IR）、融点、類縁物質、乾燥減量、含量（HPLC）

加速試験：性状、融点、類縁物質、乾燥減量、含量（HPLC）

苛酷試験：性状、確認試験（IR）、融点、溶状、類縁物質（TLC）、乾燥減量、含量（HPLC）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ゾニサミド」による。

定量法

日局「ゾニサミド」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	トレリーフ OD錠 25mg			トレリーフ OD錠 50mg		
色・剤形	白色～帯黄白色の素錠			微黄白色～淡黄白色の割線入り素錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 8	約 3.2	約 200	約 10.5	約 3.8	約 400

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

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	トレリーフ OD錠 25mg	トレリーフ OD錠 50mg
有効成分	1錠中日局ゾニサミド 25mg	1錠中日局ゾニサミド 50mg
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

トレリーフ OD 錠 25mg

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP/アルミピロー包装 (乾燥剤入り)	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH	PTP/アルミピロー包装 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	変化なし
	光*	25℃、1000 lx (D65 ランプ)	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、含量

* 総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上

トレリーフ OD 錠 50mg

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験		40℃、75%RH	PTP/アルミピロー包装 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	変化なし
	光*	25℃、1000 lx (D65 ランプ)	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、含量

* 総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上

無包装状態の安定性：

トレリーフ OD 錠 25mg

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	60℃	ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	硬度：変化あり (規格内) * その他の項目：変化なし
光	25℃、1000 lx (D65 ランプ)	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr	変化なし

試験項目：性状、含量、硬度、崩壊性、溶出性

* 54N→32N に低下 (硬度低下が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合)

トレリーフ OD 錠 50mg

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	60℃	ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	硬度：変化あり (規格内) * その他の項目：変化なし
光	25℃、1000 lx (D65 ランプ)	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr	変化なし

試験項目：性状、含量、硬度、崩壊性、溶出性

* 107N→68N に低下 (硬度低下が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合)

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

日局 溶出試験（パドル法）

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

〈トレリーフ OD錠 25mg〉

30錠 [10錠 (PTP) ×3、乾燥剤入り]

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈トレリーフ OD錠 50mg〉

30錠 [10錠 (PTP) ×3、乾燥剤入り]

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

トレリーフ OD錠 25mg／トレリーフ OD錠 50mg

PTP包装：PP（ポリプロピレン）、アルミニウム箔

アルミピロー：ポリエチレンテレフタレート、PE（ポリエチレン）、アルミニウム

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

〈OD錠 25mg〉

○パーキンソン病

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

○レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

（レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合）

〈OD錠 50mg〉

パーキンソン病

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

（解説）

パーキンソン病

後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験の選択基準は、「レボドパ含有製剤を併用している患者」、第Ⅲ相試験は「レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン薬を併用している患者」であった。実際に後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験に参加したのは、レボドパ含有製剤のみの患者はわずかで、レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用している患者がほとんどであった。このような患者を対象に、運動能力の指標である UPDRS PartⅢ合計スコアが改善したことから、効能又は効果を「パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合）」と設定した。

「レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合」には、レボドパ含有製剤と他の抗パーキンソン病薬が併用されていて効果不十分な患者だけでなく、レボドパ含有製剤に併用されていた他の抗パーキンソン病薬が中断され、結果的にレボドパ含有製剤のみが投与されていて効果不十分な患者も含む。

レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム〔トレリーフ OD錠 25mgのみ〕

パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、選択基準として「L-DOPA/ Dopa decarboxylase inhibitor 合剤を観察期開始前 12 週間以上連続して服薬中で、観察期開始 2 週間前から用法・用量が一定である患者」を設定した。このような患者を対象に、運動能力の指標である UPDRS PartⅢ合計スコアが改善したことから、効能又は効果を「レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム（レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合）」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈OD錠 25mg〉

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

パーキンソン病

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1日1回 50mg を経口投与する。

レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。

〈OD錠 50mg〉

パーキンソン病

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1日1回 50mg を経口投与する。

(解説)

パーキンソン病

トレリーフ錠の承認までの臨床試験では、レボドパ含有製剤併用している患者に1日1回25mgを投与した結果、本剤の有効性（運動機能スコアの改善）と安全性が確認された。

また、用量追加承認時に実施した第Ⅲ相試験では、wearing-off現象を発現した患者（レボドパ含有製剤併用）に、1日1回50mgを投与した結果、有効性（off時間の短縮）と安全性が確認された。

レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム〔トレリーフ OD錠 25mgのみ〕

効能追加承認時に実施した第Ⅲ相試験では、レボドパ含有製剤で治療中の患者に対し、1日1回25mgを投与した結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。

(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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈パーキンソン病〉

本剤の1日50mg投与において、1日25mg投与時を上回るon時の運動機能の改善効果は確認されていない。[17.1.1、17.1.2参照]

(解説)

本剤50mg/日は症状の日内変動（wearing-off現象）の改善を目的として投与される用量であることから、適切な患者に投与されるよう注意喚起することとした。また、本剤を使用していない患者や本剤25mg/日を使用している患者に、25mg/日を上回る運動機能障害改善効果を期待して50mg/日を投与しないよう、本剤50mg/日の投与は運動機能障害に対して25mg/日を上回る改善効果が確認されていない旨を記載し注意喚起することとした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

【レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム】

資料区分	試験	対象患者	試験デザイン	投与期間・投与量
評価	第Ⅱ相試験	パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者	観察期 単盲検 二重盲検期 プラセボ対照、ランダム化、 二重盲検、並行群間	観察期：4週間 プラセボ 二重盲検期：12週間 プラセボ、25mg、50mg
評価	第Ⅲ相試験	パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者	観察期 単盲検 二重盲検期 プラセボ対照、ランダム化、 二重盲検、並行群間 非盲検期 非盲検	観察期：4週間 プラセボ 二重盲検期：12週間 プラセボ、25mg、50mg 非盲検期：40週間 開始投与量25mg 25mg又は50mg（適宜増減）

(2) 臨床薬理試験

健康成人9例を対象に、ゾニサミド200mg単回投与（3名）、200mg1日1回2日間投与（3名）、400mg1日1回2日間投与（3名）が実施された。その結果、全例において耐薬性は良好であり、安全性においても問題となる所見は認められなかった³⁾。

注）本剤の承認用量は、パーキンソン病に対しては「通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善には、1日1回50mgを経口投与する。」、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対しては「通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) パーキンソン病：第Ⅱ相試験

レボドパ含有製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者を対象として、1日1回、1日用量 50mg、100mg、200mg の有効性と安全性について、プラセボを対照として二重盲検比較試験により検討した。

有効性に関しては、1日投与量 50mg、100mg、200mg で明確な用量反応性は認められなかったが、UPDRS を用いた評価において有効性が認められた。50mg 投与群では Part II（日常生活動作）及び Part III（運動能力検査）でプラセボ投与群に比し改善した。

安全性に関して、1日投与量 50～200mg に重大な問題は認めないものの、200mg では有害事象発現率、副作用発現率、中止脱落率が高く、1日 100mg を越える用量を投与する場合には、より慎重に投与する必要があると考えられた。

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は「通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1日1回 50mg を経口投与する。」である。

2) レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム：第Ⅱ相試験

レボドパ含有製剤を服用中のパーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象として 25mg/日、50mg/日の運動機能障害に対する有効性について、プラセボを対照として二重盲検比較試験により検討した。

有効性については、12 週時の UPDRS Part III 合計スコア変化量を主要評価項目とし、群間比較した結果、50mg 群はプラセボ群に比し有意に改善した。

副作用は、プラセボ群 12.1%（7/58 例）、25mg 群 11.8%（14/51 例）、50mg 群 28.6%（14/49 例）に発現した。副作用の発現割合は 25mg 群ではプラセボ群と同程度であったが、50mg 群ではプラセボ群より高かった。

注) 本剤のレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は「通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

トレリーフ錠の国内臨床試験成績は以下のとおりであった。

〈パーキンソン病〉

① 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験

レボドパ含有製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者 347 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、25mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part III 合計スコア（運動能力検査）が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量（最終評価時-ベースライン）

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	81	22.9	21.0	-2.0	0.8	—
25mg 群	76	26.5	19.9	-6.3	0.8	p<0.001
50mg 群	82	22.5	16.9	-5.8	0.8	p=0.003

投与期間:12 週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett 検定（vs プラセボ群）

本剤の副作用発現頻度は 25mg 群で 40.5%（32/79 例）、50mg 群で 49.4%（42/85 例）であり、主な副作用（発現頻度が 5%以上）は 25mg 群で体重減少（5.1%）、50mg 群で傾眠（12.9%）、食欲減退（7.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.1%）、気力低下（5.9%）であった。

② 国内第Ⅲ相試験（運動機能スコアによる評価）

レボドパ含有製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者（UPDRS Part III 合計スコア 10 点以上）196 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、25mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS Part III 合計スコア（運動能力検査）が改善し、有効性が認められた⁴⁾。

UPDRS Part III合計スコア及び変化量（最終評価時-ベースライン）

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	63	21.5	18.7	-2.9	0.9	—
25mg 群	61	21.4	15.6	-5.9	0.9	p=0.029
50mg 群	60	23.3	17.6	-5.5	0.9	p=0.073

投与期間:12 週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett 検定 (vs プラセボ群)

本剤の副作用発現頻度は 25mg 群で 30.2% (19/63 例)、50mg 群で 34.9% (22/63 例) であり、主な副作用（発現頻度が 3%以上）は 25mg 群でジスキネジー、傾眠、幻覚、食欲減退、血小板数減少、抑うつ症状（各 3.2%）、50mg 群で傾眠、悪心、体重減少（各 4.8%）、不眠症、ジスキネジー、無力症、幻覚、流涎過多（各 3.2%）であった。

③国内第Ⅲ相試験（off 時間による評価）

レボドパ含有製剤による治療で十分な効果が得られていない、wearing-off 現象を発現したパーキンソン病患者（off 時間が 1 日 2 時間以上発現）389 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、50mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした off 時間が短縮し、有効性が認められた⁵⁾。

off 時間（時間/日）及び変化量（最終評価時-ベースライン）

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	129	6.303	6.300	-0.011	0.173	—
25mg 群	125	6.435	5.991	-0.436	0.176	p=0.086
50mg 群	121	6.377	5.657	-0.719	0.179	p=0.005

投与期間:12 週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) 閉検定手順 (vs プラセボ群)

本剤の副作用発現頻度は 25mg 群で 26.9% (35/130 例)、50mg 群で 35.9% (46/128 例) であり、主な副作用（発現頻度が 2%以上）は 25mg 群でジスキネジー (6.2%)、血中尿素増加 (3.1%)、白血球数減少、血中アルカリホスファターゼ増加（各 2.3%）、50mg 群でジスキネジー (7.0%)、傾眠 (6.3%)、血中乳酸脱水素酵素増加 (2.3%) であった。

〈レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム〉

国内第Ⅲ相試験

レボドパ含有製剤を 12 週間以上連続して服用中のパーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者 351 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤 25mg 投与群はプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS Part III合計スコア（運動能力検査）が改善し、有効性が認められた⁶⁾（本試験では、本剤の投与群として 25mg 投与群、50mg 投与群^{注)}の 2 群を設定した。）。

UPDRS Part III合計スコア及び変化量（12 週時-ベースライン）

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	118	30.5	29.2	-1.4	0.6	—
25mg 群	117	31.9	28.1	-4.1	0.6	p=0.005

投与期間:12 週間

a) ベースライン値を共変量とし、投与群、評価時期とその交互作用、実施医療機関を含む MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) 法で算出。

b) Hochberg 法により多重性を調整。

本剤の副作用発現頻度は 25mg 群で 15.4% (18/117 例) であり、主な副作用（発現頻度が 1%以上）は傾眠 (3.4%)、体重減少 (1.7%)、精神症状 (1.7%) であった。

注)本剤のレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は 1 日 25mg である。

2) 安全性試験

①パーキンソン病

i)長期投与試験 (1)

第Ⅱ相試験を終了した患者で服薬の継続を希望したパーキンソン病患者を対象とし、長期投与によるレボドパ含有製剤併用時の有効性、安全性を検討するため、1日用量 50～200mg を1年間投与する長期投与試験を実施した。

有効性に関しては、UPDRS で長期間にわたり効果が持続することが示唆された。

1日用量 50～200mg でのパーキンソン病患者に対する安全性に関して、重大な問題は認めないものの、1日用量 200mg 群では有害事象発現率が高く、1日用量としては推奨できないと考えられた。一般に長期間にわたって薬剤を使用することが予想されるパーキンソン病患者に対して、長期間にわたって併用することに特に問題はないと考えられた。

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は「通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善には、1日1回 50mg を経口投与する。」である。

ii)長期投与試験 (2)

パーキンソン病患者に対する長期投与によるレボドパ含有製剤併用時の安全性を検討し、副次的に長期投与時の有効性を検討するため、1日用量 25～100mg を1年間投与する長期投与試験を実施した。

副作用発現率は 65.2% (60/92 例) であり、主な副作用は傾眠、気力低下、悪心、食欲減退、うつ病、ジスキネジー及び幻覚等であった。長期投与により副作用の発現率が高くなることはなく、臨床的に問題となるものもなかったことから、長期間にわたってレボドパ含有製剤と併用することは特に問題ないものと考えられた。

有効性は UPDRS による評価で改善が認められ、その効果が持続したことから、長期投与によってもパーキンソン病治療に有効な薬剤であると考えられた。

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は「通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善には、1日1回 50mg を経口投与する。」である。

②レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

長期投与試験

パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象に実施した第Ⅲ相試験の二重盲検治療期 (12週間) から継続して、非盲検治療期 (40週間) に1日用量 25mg 又は 50mg を投与し、長期投与時 (52週間) の安全性及び有効性を検討した。

長期投与群 (52週間) の副作用の発現割合は 31.9% (73/229 例) であった。発現割合の高かった副作用は、体重減少 (5.7%)、傾眠 (3.9%)、食欲減退 (3.1%)、精神症状 (2.6%)、便秘

(1.3%) 及び湿疹 (1.3%) であった。長期投与時に頻発する重度の事象や、投与期間が長くなるにつれて発現割合が高くなる事象はなかった。

長期投与群 (52週間) の UPDRS PartⅢ合計スコアは 28 週時まで低下し、その後 52 週時まで効果を維持した。

注) 本剤のレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は「通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。」である。

(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

<パーキンソン病>

ゾニサミド 25mg/日 パーキンソン病患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査）⁷⁾

調査期間：2009年11月～2012年6月（観察期間：1年間）

安全性：安全性評価対象症例 542 例中、副作用は 62 例（11.4%）に 86 件発現した。主な副作用は、浮動性めまい 2.4%（13 件）、幻覚 1.7%（9 件）、ジスキネジー 1.5%（8 件）であった。重篤な副作用は、3 例 6 件（幻視 2 件、妄想、幻聴、落ち着きのなさ、悪性症候群各 1 件）が認められた。

有効性：有効性評価対象症例 527 例の最終観察時の有効率^{*}は 77.6%であった。

※有効率

全般改善度が「改善」「やや改善」「不変 1」と評価された症例を「有効」として有効率を算出した。全般改善度は、「改善」「やや改善」「不変 1^{注1)}」「不変 2^{注2)}」「悪化」の 5 段階で調査医師が評価した。

注 1 不変 1：本剤投与開始時にパーキンソン症状がコントロールされており、本剤投与開始後もコントロールされ続けて不変の場合（本剤が有効の場合）

注 2 不変 2：本剤投与開始時にパーキンソン症状がコントロールされておらず、コントロール不良のまま不変の場合（本剤が無効の場合）

ゾニサミド 50mg/日 wearing-off 現象を呈するパーキンソン病患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査）⁵⁶⁾

調査期間：2015年2月～2017年10月（観察期間：1年）

安全性：安全性評価対象症例 540 例中、副作用は 47 例（8.7%）に 55 件発現した。主な副作用は、ジスキネジア 1.5%（8 例）、傾眠 1.3%（7 例）であった。重篤な副作用は、幻視（再発）、幻覚（増強）、悪性症候群を各 1 例に認めた。

有効性：有効性評価対象例 503 例の最終評価時の off 時間変化量は -0.74±1.64 時間（平均値±標準偏差）、改善率^{*}は 56.7%であった。

※改善率

全般改善度が「改善」「やや改善」と評価された症例の割合を「改善率」として算出した。全般改善度は、「改善」「やや改善」「不変 1^{注1)}」「不変 2^{注2)}」「悪化」の 5 段階で評価した。

注 1 不変 1：本剤 50mg 投与開始時にパーキンソン症状がコントロールされており、投与開始後もコントロールされ続けて不変の場合

注 2 不変 2：本剤 50mg 投与開始時にパーキンソン症状がコントロールされておらず、コントロール不良のまま不変の場合

<レビー小体型認知症に伴うパーキンソンニズム>

ゾニサミド 25mg/日 パーキンソンニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象とした一般使用成績調査⁵⁷⁾

調査期間：2019年2月～2021年11月（観察期間：1年）

安全性：安全性評価対象症例 514 例中、副作用は 41 例（8.0%）に 51 件発現した。発現割合が 1%以上の副作用は、傾眠 1.4%（7 件）、食欲減退 1.2%（6 件）であった。安全性検討事項である「幻覚、妄想、錯乱、譫妄」の発現症例割合は、妄想 0.6%（3 件）、幻覚、幻視各 0.4%（2 件）、譫妄 0.2%（1 件）であり、錯乱の発現はなかった。重篤な副作用としては、食欲減退 2 件、味覚障害、倦怠感、大腿骨頸部骨折及び転倒各 1 件が認められた。

有効性：有効性評価対象症例 470 例の最終評価時の有効率^{*}は 52.8%であった。

※有効率

全般改善度が「改善」「やや改善」と評価された症例の割合を「有効率」として算出した。全般改善度は、「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の 4 段階で調査担当医が評価した。

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

該当資料なし

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

セレギリン塩酸塩、アマンタジン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序はまだ完全に解明されてはいないが、6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA) により片側黒質線条体のドパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット (片側 6-OHDA 処置ラット) を用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ (ベンセラジド塩酸塩含有) 併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラット及びサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中の MAO 活性を阻害し、その阻害作用は比較的 MAO の B 型に選択性を示す⁸⁾。

さらに、T 型 Ca チャネル及び Na チャネル (ともにヒト遺伝子組換えタンパク質) に対して、それぞれのチャネルにおける電流の阻害作用を示す⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) レボドパ (塩酸ベンセラジド含有) 併用下における抗パーキンソン病効果

① レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ作用の増強効果

ゾニサミド 15 及び 50mg/kg 単回投与は、レボドパ惹起運動亢進に対して増強効果を示した¹⁰⁾。

② 片側 6-OHDA 処置ラットにおけるレボドパ作用の延長効果

ゾニサミド 100mg/kg 単回投与でレボドパ (ベンセラジド塩酸塩含有) 惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示した¹¹⁾。

また、本モデルラットにおいて、塩酸メチルドパ (ベンセラジド塩酸塩含有) の高用量反復投与により回転行動の持続時間は短縮し、実験的 wearing-off 現象を引き起こすが、ゾニサミド 50 及び 100mg/kg の 1 日 1 回 14 日間反復投与により、実験的 wearing-off 現象に対して改善効果が認められた¹²⁾。

③ MPTP*誘発片側パーキンソン病モデルザルにおけるレボドパ作用の増強・延長効果

ゾニサミド 12.5 及び 25mg/kg の単回投与、又は 1~10mg/kg の 8 時間間隔の 14 回反復投与により、統計学的に有意ではなかったが、塩酸メチルドパ惹起回転行動の増強あるいは延長の指標 (それぞれ総回転数及び作用持続時間) 平均値が上昇した。

*1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

2) 作用機序

① 線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中の MAO 活性に対する阻害効果

ゾニサミドはラット及びカニクイザル由来の MAO 活性に対する阻害効果 (膜面分との 30 分間のプレインキュベーション条件下) を示し、IC₅₀ 値は以下のとおりであった¹³⁾。

由来	MAO-A (基質：[¹⁴ C-標識] セロトニン)	MAO-B (基質：[¹⁴ C-標識] β-フェニルエチラミン)	MAO (基質：[¹⁴ C-標識] ドパミン)
ラット	250µmol/L	27µmol/L	85µmol/L
カニクイザル	520µmol/L	58µmol/L	10µmol/L

② 各種受容体及びトランスポーターに対する親和性

ドパミン、アセチルコリン、グルタミン酸、アドレナリン、アデノシン、γ-アミノ酪酸/ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コレシストキニン、メラノコルチン、オピエート及びソマトスタチンを含む各種受容体、並びにモノアミン、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、γ-アミノ酪酸及びアデノシントランスポーターに対するゾニサミド (300µmol/L) の *in vitro* 阻害率は最大 21.14% であった。以上の結果から、これら受容体及びトランスポーターに対する親和性が認められないか、極めて低いことが示唆された。

③ 線条体組織中ドパミン代謝回転抑制作用

ラットにおけるゾニサミド 30 及び 100mg/kg の単回投与、モルモットにおけるゾニサミド 10、30 及び 100mg/kg の単回投与は、それぞれ有意な *in vivo* 線条体組織中ドパミン代謝回転抑制作用を示した¹⁴⁾。

④片側 6-OHDA 処置ラットにおけるレボドパ併用下のドパミン増加効果

片側 6-OHDA 処置ラットに、レボドパ併用下でゾニサミド 100mg/kg を単回投与した結果、脳微小透析法により測定した破壊側線条体透析液中のドパミンレベルが有意に上昇した¹⁵⁾。

なお、正常ラットにゾニサミド 10~100mg/kg を単回投与したときは、レボドパの併用・非併用下で線条体透析液中のドパミンレベルに有意な影響は認められなかった。

⑤ヒト型 T タイプ Ca チャネル及び Na チャネルに対する阻害作用

ゾニサミドは、ヒト型 T タイプ Ca チャネル Cav3.1 及び Cav3.2 に対して Ca チャネル電流を阻害し、ゾニサミド 3mmol/L の阻害活性はそれぞれ 59.5%、42.4%であった。また、Cav3.1 に対するゾニサミドの阻害作用の IC₅₀ 値は 2408.1µmol/L であった。さらに、ヒト型 Na チャネル Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 及び Nav1.6 に対して Na チャネル電流を阻害し、ゾニサミド 3mmol/L の阻害活性はそれぞれ 12.6%、10.7%、11.9%、17.3%であった⁹⁾。

(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

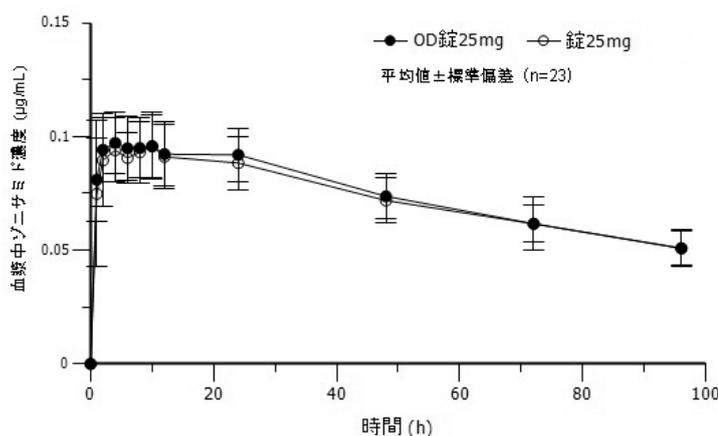
1) 単回経口投与

① トレリーフ OD錠 25mg とトレリーフ錠 25mg（販売中止）の生物学的同等性試験

水で服用の結果（健康成人 23 例、空腹時ゾニサミドとして 25mg を 1 回投与）

剤形	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₉₆ (μg·h/mL) ^{b)}
トレリーフ OD錠 25mg	8.0(1.0-12.0)	0.100±0.015	96.6±32.5	7.16±0.93
トレリーフ錠 25mg	4.0(1.0-24.0)	0.099±0.015	99.1±24.2	7.00±0.87

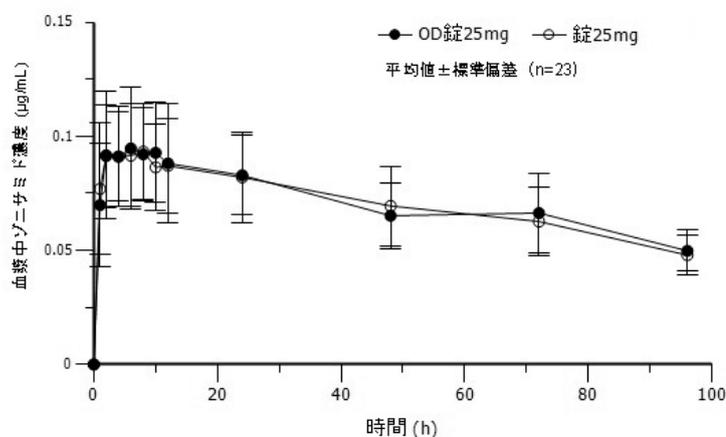
a) 中央値（最小値 - 最大値）、b) 平均値±標準偏差



水なしで服用の結果（健康成人 23 例、空腹時ゾニサミドとして 25mg を 1 回投与）

剤形	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₉₆ (μg·h/mL) ^{b)}
トレリーフ OD錠 25mg	6.0(1.0-12.0)	0.101±0.027	119.1±39.2	6.83±1.54
トレリーフ錠 25mg	4.0(1.0-12.0)	0.100±0.023	102.4±36.4	6.77±1.50

a) 中央値（最小値 - 最大値）、b) 平均値±標準偏差



健康成人にトレリーフ OD錠 25mg とトレリーフ錠 25mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ゾニサミドとして 25mg）空腹時、水あり（23 例）及び水なし（23 例）で 1 回経口投与して血漿中ゾニサミド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁶⁾。

②トレリーフ OD錠 50mg とトレリーフ OD錠 25mg の生物学的同等性試験

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、トレリーフ OD錠 50mg とトレリーフ OD錠 25mg は生物学的に同等とみなされた。

③トレリーフ錠の単回投与試験

健康成人 12 例、25mg 空腹時 1 回投与

T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-t} (μg·h/mL) ^{b,c)}
4.0 (1-10)	0.118±0.018	94.0±26.3	6.68±1.57

a) 中央値 (最小値 - 最大値)、b) 平均値±標準偏差、c) t=96

2) 反復経口投与

<パーキンソン病>

1 日 1 回 25mg 又は 50mg を 4 週間経口投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ 1.14±0.48μg/mL (108 例の平均値±標準偏差)、2.57±0.86μg/mL (105 例の平均値±標準偏差) であった。(トレリーフ錠のデータ)

<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム>

1 日 1 回 25mg 又は 50mg^{注)} を 4 週間経口投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ 1.43±0.34μg/mL (39 例の平均値±標準偏差)、3.43±1.34μg/mL (37 例の平均値±標準偏差) であった。(トレリーフ錠のデータ)

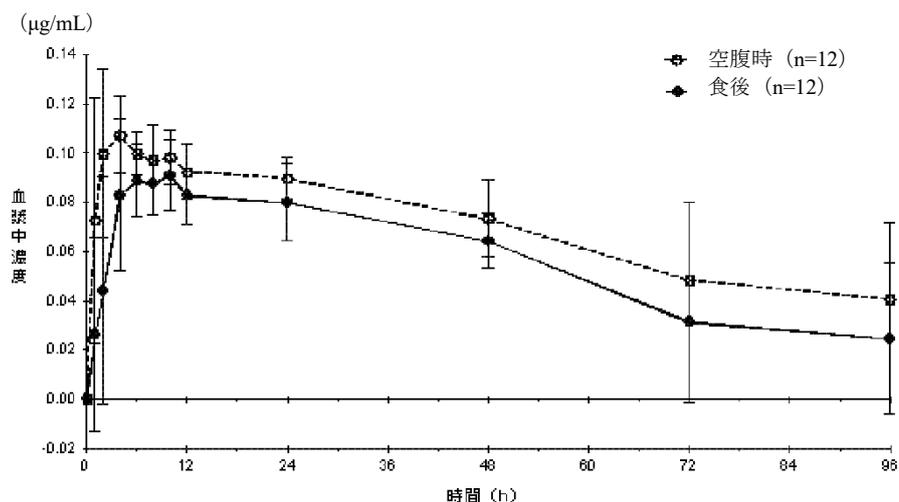
注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は 1 日 25~50mg、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は 1 日 25mg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人 12 例において、空腹時及び食後に 25mg をクロスオーバー法 (1 群 6 例、2 期) により単回経口投与したときの血漿中ゾニサミド濃度の推移、薬物動態学的パラメータは以下のとおりで、C_{max} と AUC は食事摂取により低下する傾向が認められたものの、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった。(トレリーフ錠のデータ)



空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中ゾニサミド濃度の推移 (健康成人)

空腹時及び食後単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ [健康成人 12 例、25mg 1 回投与]

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-t} (μg·h/mL) ^{b)}	AUC ₀₋₄₈ (μg·h/mL) ^{b)}
空腹時投与	4.0	0.1177	94.049	6.683	4.162
食後投与	4.0	0.0959	138.670	5.392	3.576

a) 中央値、b) 平均値

AUC_{0-t}: 0~最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC₀₋₄₈: 0~投与 48 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータは、モデルに依存しない解析により算出。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人 12 例、25mg 1 回投与、平均値±標準偏差（トレリーフ錠のデータ）
 λ_z （終末相の消失速度定数）：0.0080±0.0027h⁻¹

(4) クリアランス

健康成人 12 例、25mg 1 回投与、平均値±標準偏差（トレリーフ錠のデータ）
CL/F（みかけの全身クリアランス）：1.91±0.65L/h

(5) 分布容積

健康成人 12 例、25mg 1 回投与、平均値±標準偏差（トレリーフ錠のデータ）
 V_z/F （終末相でのみかけの分布容積）：239.6±31.7L

(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

ラットに ¹⁴C-標識ゾニサミド 20mg/kg を経口投与したとき、ゾニサミドはほぼ全量が消化管より吸収され、胃、小腸全域で吸収されると考えられた。また、胆汁中には約 22% 排泄され、腸肝循環による再吸収は約 13% であった¹⁷⁾。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ラットに ¹⁴C-標識ゾニサミド 20mg/kg を反復経口投与したとき、脳内濃度は血漿中濃度とほぼ同じであった¹⁸⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

てんかん患者におけるゾニサミドの臍帯血/母体血濃度比は 1.22（単剤投与例、臍帯血：16.6μg/mL、出産直前母体血清中濃度：13.6μg/mL¹⁹⁾）、0.92（併用投与例、ゾニサミド 400mg/日、臍帯血：14.4μg/mL、分娩時母体血漿中濃度：15.7μg/mL²⁰⁾）、0.98（併用投与例、ゾニサミド 300mg/日、臍帯血：16.7μg/mL、出生前日母体血中濃度：17.1μg/mL²¹⁾）の 3 症例が報告されている。

妊娠ラットに ¹⁴C-標識ゾニサミド 20mg/kg を 1 回経口投与 3 時間後、胎仔中濃度（16.8μg 当量/mL）と母体血漿中濃度（17.2μg 当量/mL）は同程度であった。投与 48 時間後には、母体血漿中濃度と胎仔中濃度は同様に低下した¹⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

ゾニサミド 300mg/日^{註)} を投与されていた患者 1 例の臍帯血及び出産後 3、6、14、30 日目における服薬後 1.5 または 2.5 時間のゾニサミドの母乳及び血漿中濃度を測定した。母乳中濃度は 9.41±0.95μg/mL（平均±標準偏差、範囲 8.25～10.50μg/mL）、血漿中濃度は 10.13±0.45μg/mL（平均±標準偏差、範囲

9.52~10.60 $\mu\text{g/mL}$) であり、平均母乳中濃度 (M) /血漿中濃度 (P) 比は 0.93 ± 0.09 (平均 \pm 標準偏差、範囲 0.81~1.03) となり、母乳中濃度と血漿中濃度はほぼ同程度であった²²⁾。

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は 1 日 25~50mg、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は 1 日 25mg である。

(4) 髄液への移行性

脳外科手術例において、髄液ドレナージより採取したゾニサミド髄液中濃度は、血中濃度の約 75% であった²³⁾。

(5) その他の組織への移行性

ラットにおける ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg 経口投与後の体内分布を、ラジオメトリー及びオートラジオグラフィーで検討した^{17,24)}。 ^{14}C -標識ゾニサミド単回投与後のラット組織中濃度は投与 3 時間後で最高となり、血漿中濃度とほぼ並行して減少した。中枢神経系を含めた大部分の組織中濃度は血漿中濃度の 1/2~2 倍で、赤血球、腎臓、包皮腺では 2.1~2.8 倍と高かった。また、ラットにおける ^{14}C -標識ゾニサミド 7 日間反復投与後の体内での分布傾向は、1 回投与後とほぼ同様であった。

・赤血球への移行性

ラットに ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg を 1 回経口投与したとき、ゾニサミドの赤血球中濃度は血漿中濃度より高く推移した^{17,24)}。ゾニサミドの赤血球への移行は可逆的で、機序はスルホンアミド誘導体 (アセタゾラミド等) と同様に、炭酸脱水酵素に高い親和性を有するためであると考えられる²⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

48.6% (*in vitro*、ヒト血清、限外ろ過法)²⁴⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ゾニサミドは主として肝臓で代謝され、アセチル化、ベンゼン環の水酸化、スルホンアミド基の脱離、イソキサゾール環の開裂、グルクロン酸抱合、硫酸抱合などにより代謝される。

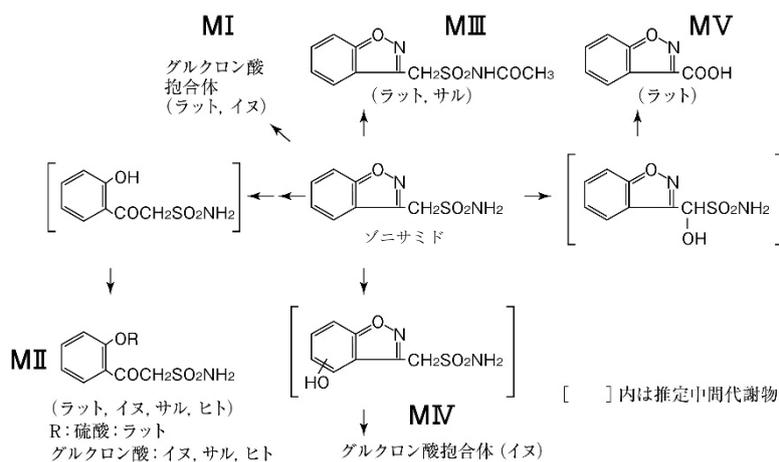


図 ゾニサミドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

チトクローム P-450 分子種: 主として CYP3A²⁶⁾

(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

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主として尿中

(2)排泄率

経口投与後2週間における尿中排泄率は、未変化体として28.9～47.8%、主代謝物（イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体）として12.4～18.7%であった。これらは投与量の47.6～60.2%であった。

（健康成人、200mg 1回、200mg/日又は400mg/日^注 2日間投与）³⁾

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は1日25～50mg、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は1日25mgである。

(3)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

腹膜透析：腹膜透析を行っているてんかん患者1例におけるゾニサミドの平均透析クリアランス及び除去率は、50mg/日投与時には0.298L/h、18.7%、100mg/日^注投与時には0.231L/h、18.7%であった²⁷⁾。

血液透析：血液透析を行っているてんかん患者4例（血漿蛋白結合率20～40%）において、ゾニサミドは4.5時間の透析により52.0±7.6%除去された²⁸⁾。

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は1日25～50mg、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は1日25mgである。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における薬物動態²⁹⁾

腎機能障害患者（外国人）において、空腹時ゾニサミド300mg 1回^注経口投与後の血漿中濃度及び尿中排泄量を測定した。その結果、クレアチニンクリアランス60mL/min超（正常）8例、20～60mL/min 8例、20mL/min未満7例の3群において、腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

クレアチニン クリアランス (mL/min)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0~∞} (µg·h/mL)	CLr ^{a)} (mL/min)	Ae ^{b)} (%)
>60	3.64	3.3	58	282	3.42	16.8
20～60	3.73	4.3	58	282	2.50	11.9
<20	4.08	2.9	63	383	2.23	13.3

a) 腎クリアランス

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

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は1日25～50mg、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は1日25mgである。

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

該当しない

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 [9.5 参照]

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 妊娠中にゾニサミド製剤を投与されたてんかん患者で奇形（心室中隔欠損、心房中隔欠損等）を有する児の出産報告があること、及び同種・同効品の使用上の注意を参考に設定した。〔「VIII-6-(5)妊婦」の項参照〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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」の項参照

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 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 [11.1.4 参照]

8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。 [11.1.10 参照]

8.4 本剤投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 [11.2、15.1.3、15.1.4 参照]

（解説）

8.1 臨床試験において、白血球減少、血小板減少、肝機能検査値の異常等が報告されている。

本剤は長期間投与される性格の薬剤であるため、安全性に対しては十分な注意が必要であり、連用中には患者の全身状態を把握し、肝機能検査 [AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP 等]、腎機能検査 (BUN、クレアチニン等)、血液検査 (赤血球、白血球、血小板等) を実施して、十分な観察のもとに投与することが望ましい。

8.2 抗てんかん薬としてゾニサミド製剤を使用した場合に、眠気、無気力・自発性低下、運動失調の副作用が認められ、また本剤の承認までの臨床試験においても、副作用として眠気 64/613 例 (10.4%) 等が報告されたことから設定した。

8.3 抗てんかん薬としてゾニサミド製剤を使用した場合に発汗減少の副作用が報告されており、発汗減少から高体温の持続につながるおそれがあることから設定した。 [「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照]

8.4 本剤を投与されたパーキンソン病症例で自殺関連の副作用が認められていることから、自殺リスクについて注意喚起するため設定した。

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

設定されていない

(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 重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

本剤は主として肝臓で代謝された後、グルクロン酸抱合を受けて排泄される。

重篤な肝機能障害のある患者又はその既往歴のある患者では、血中濃度が上昇するおそれがあることから、設定した。

(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。妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が心室中隔欠損、心房中隔欠損等を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用（口蓋裂、心室中隔欠損等）が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。[2.1 参照]

(解説)

ゾニサミドについて、以下の報告があることから設定した。

○妊娠中にゾニサミド製剤を投与されたてんかん患者が心室中隔欠損、心房中隔欠損等を有する児を出産したとの報告

妊娠中を通じて抗てんかん薬としてゾニサミド製剤（エクセグラン）を単独投与していた母体から、心室中隔欠損を有する児が出生した例が報告されている。

また、妊娠中にエクセグランを服用した 26 例中 2 例（いずれも他の抗てんかん薬を併用）で奇形を有する児を出産したとの報告等がある³⁰⁾。

○動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用の報告

マウス、ラット、イヌ及びサルに、ゾニサミドの胎児器官形成期投与を行ったところ、マウス、ラット、イヌにおいて催奇形性が認められたが、サルでは 10mg/kg、20mg/kg 投与で流産が認められたのみで、催奇形性は認められなかったと報告されている^{31,32)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。

(解説)

ヒト母乳への移行が報告されていることから、設定した。〔「VII-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照〕

(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。

(解説)

本剤の臨床試験において小児等（15 歳未満）を対象とした試験はなく、小児等への投与例もないことから記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。 [16.4.2 参照]

(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
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸 等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールでは CYP が誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。
フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。
レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。

（解説）

- 抗てんかん剤（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、バルプロ酸等）
ゾニサミドと他の抗てんかん薬の併用により、ゾニサミドの血中濃度/投与量比が低下することが報告^{33,34)}されていることから設定した。
- フェニトイン
てんかん患者において、フェニトインとの併用により、フェニトインの血中濃度を上昇させることが報告³⁵⁻³⁷⁾されていることから、設定した。これらの報告の中には、フェニトインの血中濃度の上昇に伴うフェニトイン中毒症状（消化器症状：悪心、嘔吐など、中枢神経症状：眠気、運動失調、眼振など）が出現している症例も報告されている。
- 三環系抗うつ剤（アミトリプチリン等）、四環系抗うつ剤（マプロチリン等）
本剤は MAO-B 阻害作用を有することから、MAO-B 阻害作用を有するセレギリン及び四環系抗うつ剤（マプロチリン）の使用上の注意に準じて設定した。
- レセルピン誘導体（レセルピン等）、フェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン等）、ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール等）、スルピリド、メトクロプラミド
これらの薬剤は、いずれもドパミンの作用を阻害するため、類薬の記載に準じて設定した。

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 悪性症候群（1%未満）

本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CKの上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）

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

11.1.3 過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.4 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆（いずれも頻度不明）、血小板減少（1%未満） [8.1 参照]

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 横紋筋融解症（1%未満）

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

11.1.9 腎・尿路結石（1%未満）

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

11.1.10 発汗減少に伴う熱中症（頻度不明）

発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.11 幻覚（1%以上）、妄想、錯乱、せん妄（いずれも1%未満）等の精神症状

（解説）

11.1.1 悪性症候群

本剤のパーキンソン病を対象とした臨床試験において、投与を中止した際に悪性症候群を発現した症例が報告されている。また、市販後において投与中に悪性症候群を発現した症例が報告されている。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）

市販後において抗てんかん薬としてゾニサミド製剤を使用した場合に重篤な皮膚障害の副作用症例が報告されている。

11.1.3 過敏症症候群

市販後において好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応の重篤な副作用症例が報告されている。

- 11.1.4 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆、血小板減少
本剤のパーキンソン病を対象とした臨床試験において、血小板数減少が報告されている。また、市販後において血小板減少症、貧血等の重度の血液障害関連の副作用症例が報告されている。
- 11.1.5 急性腎障害
市販後において急性腎障害関連の重篤な副作用症例が報告されている。
- 11.1.6 間質性肺炎
市販後において間質性肺炎関連の重篤な副作用症例（死亡例を含む）が報告されている。
- 11.1.7 肝機能障害、黄疸
市販後において肝機能異常及び黄疸関連の重篤な副作用症例（死亡例を含む）が報告されている。
- 11.1.8 横紋筋融解症
本剤の臨床試験において、横紋筋融解症が報告されている。また、市販後において横紋筋融解症の重篤な副作用症例が報告されている。
- 11.1.9 腎・尿路結石
本剤の臨床試験において、腎・尿路結石関連の副作用が報告されている。また、市販後において尿管結石症及び尿路結石の重篤な副作用症例が報告されている。
- 11.1.10 発汗減少に伴う熱中症
市販後において重篤な熱中症（死亡例）を含む副作用症例が報告されている。
- 11.1.11 幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状
本剤の臨床試験において、重篤な副作用として幻覚、妄想、錯乱、せん妄等が報告されている。また、市販後において幻覚、幻視、幻聴、妄想、せん妄の重篤な副作用症例が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、湿疹、そう痒感	
精神神経系	眠気 (6.7%)、ジスキネジア、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、幻視・幻聴	精神活動緩慢化、不安・不穏、精神症状の悪化、感覚異常、無気力・自発性低下、異常感、激越、行動異常、興奮、認知症の悪化、意識消失、異常な夢、自殺企図 ^{注)} 、ジストニア、しびれ感、認知障害	運動失調
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮	
消化器	食欲不振 (5.2%)、悪心、口渇、胃不快感、便秘	嘔吐、下痢、味覚異常、胸やけ、腹部膨満感、流涎、胃炎、嚥下障害、胃痛、歯周炎、腹部不快感、胃潰瘍、口内炎、歯肉炎	
血液		白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、貧血、顆粒球減少、血小板減少、好酸球増多	
肝臓	ALT、ALP、AST、LDH 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常	
腎・泌尿器	BUN 上昇	排尿障害、頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性、膀胱炎	
その他	体重減少、CK 上昇、立ちくらみ、浮腫、倦怠感	脱力感、転倒、発熱、血中カリウム減少、トリグリセリド上昇、腰痛、視覚障害、四肢痛、脱水、気管支炎、筋肉痛、血中尿酸上昇、血糖上昇、呼吸困難、前立腺癌、打撲、汗疹、関節痛、顔面潮紅、血中コレステロール上昇、骨折、体重増加、脱毛、白内障、副鼻腔炎	発汗減少

注) [8.4, 15.1.3, 15.1.4 参照]

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<パーキンソン病>

トレリーフ錠の国内臨床試験における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】

安全性評価対象例数	842
副作用発現例数	393
副作用発現割合	46.7%

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
血液およびリンパ系障害	5	0.6
貧血	3	0.4
好酸球増加症	1	0.1
鉄欠乏性貧血	1	0.1
心臓障害	11	1.3
動悸	7	0.8
上室性期外収縮	2	0.2
心室性期外収縮	2	0.2
心不全	1	0.1
洞不全症候群	1	0.1
耳および迷路障害	3	0.4
回転性めまい	1	0.1
耳出血	1	0.1
聴覚過敏	1	0.1
内分泌障害	1	0.1
甲状腺機能低下症	1	0.1
眼障害	7	0.8
視力障害	3	0.4
眼瞼痙攣	1	0.1
視力低下	1	0.1
霧視	1	0.1
羞明	1	0.1
胃腸障害	99	11.8
悪心	40	4.8
腹部不快感	25	3.0
便秘	20	2.4
消化不良	7	0.8
下痢	6	0.7
腹部膨満	5	0.6
流涎過多	5	0.6
嘔吐	5	0.6
胃炎	3	0.4
嚥下障害	3	0.4
口内炎	2	0.2
上腹部痛	2	0.2
おくび	1	0.1
イレウス	1	0.1
胃食道逆流性疾患	1	0.1
胃潰瘍	1	0.1
口の錯感覚	1	0.1
歯周炎	1	0.1
歯肉炎	1	0.1
穿孔性胃潰瘍	1	0.1
腹痛	1	0.1
頬粘膜のあれ	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	67	8.0
口渇	30	3.6
倦怠感	13	1.5
末梢性浮腫	12	1.4
無力症	11	1.3
浮腫	7	0.8
発熱	4	0.5
熱感	3	0.4
異常感	2	0.2
易刺激性	1	0.1
突然死	1	0.1
肝胆道系障害	2	0.2
肝機能異常	2	0.2

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
感染症および寄生虫症	8	1.0
咽頭炎	1	0.1
感染性腹膜炎	1	0.1
気管支炎	1	0.1
気管支肺炎	1	0.1
股部白癬	1	0.1
帯状疱疹	1	0.1
中耳炎	1	0.1
肺炎	1	0.1
鼻咽頭炎	1	0.1
副鼻腔炎	1	0.1
膀胱炎	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	7	0.8
転倒	4	0.5
挫傷	2	0.2
足骨折	1	0.1
肋骨骨折	1	0.1
臨床検査	137	16.3
体重減少	31	3.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	27	3.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19	2.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	2.1
血中乳酸脱水素酵素増加	17	2.0
血中アルカリホスファターゼ増加	16	1.9
血中尿素増加	14	1.7
白血球数減少	10	1.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	1.1
ヘモグロビン減少	8	1.0
赤血球数減少	8	1.0
ヘマトクリット減少	7	0.8
血中トリグリセリド増加	7	0.8
白血球数増加	7	0.8
血圧低下	6	0.7
血中クレアチニン増加	6	0.7
血中カリウム減少	5	0.6
血圧上昇	4	0.5
体温上昇	4	0.5
尿中蛋白陽性	3	0.4
顆粒球数減少	3	0.4
血小板数減少	2	0.2
血中コレステロール増加	2	0.2
血中ブドウ糖増加	2	0.2
血中尿酸増加	2	0.2
グリコヘモグロビン増加	1	0.1
血中カリウム増加	1	0.1
血中カルシウム減少	1	0.1
血中铁減少	1	0.1
好酸球数増加	1	0.1
好中球数減少	1	0.1
好中球数増加	1	0.1
細菌検査陽性	1	0.1
収縮期血圧低下	1	0.1
心拍数増加	1	0.1
総蛋白減少	1	0.1
総蛋白増加	1	0.1
体重増加	1	0.1
尿円柱	1	0.1
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.1
尿中ブドウ糖陽性	1	0.1

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 Ver.14.1 の器官別大分類 (太字) 及び基本語 PT で集計 (次ページに続く)

<パーキンソン病>

トレリーフ錠の国内臨床試験における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】（続き）

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
代謝および栄養障害	62	7.4
食欲減退	56	6.7
脱水	4	0.5
高尿酸血症	1	0.1
体重変動	1	0.1
低カリウム血症	1	0.1
糖尿病	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	16	1.9
背部痛	5	0.6
関節痛	2	0.2
筋肉痛	2	0.2
四肢痛	2	0.2
横紋筋融解症	1	0.1
筋骨格硬直	1	0.1
筋骨格痛	1	0.1
頸部痛	1	0.1
骨痛	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0.1
前立腺癌	1	0.1
神経系障害	161	19.1
傾眠	71	8.4
ジスキネジー	48	5.7
体位性めまい	24	2.9
浮動性めまい	21	2.5
頭痛	14	1.7
精神的機能障害	9	1.1
味覚異常	6	0.7
悪性症候群	3	0.4
異常感覚	2	0.2
感覚鈍麻	2	0.2
緊張性頭痛	2	0.2
アカシジア	1	0.1
アルツハイマー型認知症	1	0.1
ジストニー	1	0.1
感覚障害	1	0.1
記憶障害	1	0.1
坐骨神経痛	1	0.1
三叉神経痛	1	0.1
振戦	1	0.1
睡眠の質低下	1	0.1
頭部不快感	1	0.1
判断力低下	1	0.1
精神障害	109	12.9
幻覚	37	4.4
気力低下	32	3.8
不眠症	19	2.3
うつ病	15	1.8
抑うつ症状	15	1.8
幻視	7	0.8
妄想	7	0.8
落ち着きのなさ	5	0.6
幻聴	4	0.5
無感情	4	0.5
激越	3	0.4
不安	3	0.4

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
無為	3	0.4
異常行動	2	0.2
錯乱状態	2	0.2
睡眠障害	2	0.2
ねごと	1	0.1
パニック障害	1	0.1
悪夢	1	0.1
異常な夢	1	0.1
罪責感	1	0.1
自殺企図	1	0.1
自殺既遂	1	0.1
被害妄想	1	0.1
不安障害	1	0.1
閉所恐怖症	1	0.1
譫妄	1	0.1
腎および尿路障害	22	2.6
排尿困難	7	0.8
頻尿	7	0.8
尿閉	3	0.4
失禁	2	0.2
尿失禁	2	0.2
血尿	1	0.1
神経因性膀胱	1	0.1
尿路結石	1	0.1
夜間頻尿	1	0.1
生殖系および乳房障害	1	0.1
勃起不全	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	1.1
呼吸困難	3	0.4
異物誤嚥	1	0.1
咳嗽	1	0.1
口腔咽頭不快感	1	0.1
湿性咳嗽	1	0.1
鼻出血	1	0.1
慢性気管支炎	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	13	1.5
湿疹	3	0.4
薬疹	3	0.4
そう痒症	2	0.2
紅色汗疹	2	0.2
脱毛症	2	0.2
顔面腫脹	1	0.1
紅斑	1	0.1
中毒性皮膚	1	0.1
発疹	1	0.1
血管障害	7	0.8
起立性低血圧	5	0.6
ほてり	1	0.1
潮紅	1	0.1

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 Ver.14.1 の器官別大分類 (太字) 及び基本語 PT で集計

<パーキンソン病>

特定使用成績調査（パーキンソン病患者対象、長期使用に関する調査）における副作用発現状況一覧

【MedDRA 集計】

①調査施設数	123
②調査症例数	542
③副作用等の発現症例数	62
④副作用等の発現件数	86
⑤副作用等の発現割合(③/②×100)	11.4%

副作用等の種類※	発現件数	発現率 (%)
血液およびリンパ系障害	1	0.2
貧血	1	0.2
代謝および栄養障害	1	0.2
食欲減退	1	0.2
精神障害	20	3.7
妄想	2	0.4
うつ病	1	0.2
幻覚	9	1.7
幻聴	1	0.2
幻視	6	1.1
不眠症	1	0.2
悪夢	1	0.2
落ち着きのなさ	1	0.2
睡眠発作	1	0.2
睡眠時随伴症	1	0.2
神経系障害	31	5.7
浮動性めまい	13	2.4
構語障害	2	0.4
ジスキネジー	8	1.5
頭痛	1	0.2
運動低下	1	0.2
悪性症候群	1	0.2
感覚障害	1	0.2
傾眠	5	0.9
振戦	1	0.2
パーキンソン歩行	1	0.2

副作用等の種類※	発現件数	発現率 (%)
眼障害	2	0.4
視力障害	1	0.2
眼瞼障害	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2
呼吸困難	1	0.2
胃腸障害	9	1.7
腹部不快感	1	0.2
便秘	2	0.4
下痢	1	0.2
悪心	4	0.7
嘔吐	1	0.2
口の感覚鈍麻	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	3	0.6
湿疹	1	0.2
寝汗	2	0.4
筋骨格系および結合組織障害	3	0.6
筋固縮	2	0.4
筋骨格硬直	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	6	1.1
無力症	1	0.2
疲労	1	0.2
異常感	2	0.4
倦怠感	2	0.4
臨床検査	1	0.2
体重減少	1	0.2

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 Ver.15.1 の器官別大分類 (太字) 及び基本語 PT で集計
器官別大分類は発現症例数、基本語 PT は発現件数で示した。

<パーキンソン病>

特定使用成績調査（wearing-off 現象を呈するパーキンソン病患者対象、長期使用に関する調査）における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】

調査症例数	540
副作用発現症例数	47
副作用発現割合 (%)	8.7

副作用の種類	発現例数	発現割合
代謝および栄養障害	1	0.2
食欲減退	1	0.2
精神障害	9	1.7
妄想	1	0.2
幻覚	4	0.7
幻聴	1	0.2
幻視	4	0.7
神経系障害	24	4.4
頭痛	2	0.4
ジスキネジア	8	1.5
傾眠	7	1.3
失神	1	0.2
浮動性めまい	3	0.6
頭部不快感	1	0.2
味覚異常	1	0.2
構音障害	1	0.2
起立障害	1	0.2
悪性症候群	1	0.2

副作用の種類	発現例数	発現割合
痙攣発作	1	0.2
精神的機能障害	1	0.2
胃腸障害	7	1.3
腹部膨満	1	0.2
腹部不快感	3	0.6
悪心	3	0.6
皮膚および皮下組織障害	2	0.4
そう痒症	1	0.2
発疹	1	0.2
脱毛症	1	0.2
腎および尿路障害	1	0.2
頻尿	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	4	0.7
無力症	1	0.2
倦怠感	1	0.2
歩行障害	1	0.2
末梢性浮腫	1	0.2
熱感	1	0.2

※ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.20.1 に基づき分類。器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) の集計は症例数とした。

<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム>

トレリーフ錠の国内臨床試験における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】

安全性評価対象例数	435
副作用発現例数	120
副作用発現割合	27.6%

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
血液およびリンパ系障害	2	0.5
貧血	2	0.5
心臓障害	4	0.9
上室性期外収縮	1	0.2
右脚ブロック	1	0.2
狭心症	1	0.2
第一度房室ブロック	1	0.2
耳および迷路障害	1	0.2
頭位性回転性めまい	1	0.2
眼障害	3	0.7
白内障	2	0.5
眼乾燥	1	0.2
胃腸障害	14	3.2
便秘	3	0.7
上腹部痛	2	0.5
嘔吐	2	0.5
下痢	1	0.2
出血性胃炎	1	0.2
嚥下障害	1	0.2
大腸ポリープ	1	0.2
慢性胃炎	1	0.2
腹部不快感	1	0.2
軟便	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	6	1.4
浮腫	3	0.7
口渇	1	0.2
末梢性浮腫	1	0.2
異常感	1	0.2
肝胆道系障害	3	0.7
肝不全	1	0.2
肝機能異常	1	0.2
胆嚢ポリープ	1	0.2
胆石症	1	0.2
感染症および寄生虫症	6	1.4
菌周炎	2	0.5
副鼻腔炎	1	0.2
口腔カンジダ症	1	0.2
歯肉炎	1	0.2
気管支炎	1	0.2
結膜炎	1	0.2
膀胱炎	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	10	2.3
転倒	7	1.6
創傷	1	0.2
挫傷	1	0.2
熱傷	1	0.2
頭部損傷	1	0.2
臨床検査	33	7.6
体重減少	23	5.3
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	0.7
血中クレアチニン増加	2	0.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2
体重増加	1	0.2
心電図 QT 短縮	1	0.2

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
臨床検査 (続き)	33	7.6
血中ミオグロビン増加	1	0.2
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2
血圧低下	1	0.2
C-反応性蛋白増加	1	0.2
代謝および栄養障害	16	3.7
食欲減退	11	2.5
低アルブミン血症	1	0.2
低カリウム血症	1	0.2
脱水	1	0.2
高脂血症	1	0.2
高血糖	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	5	1.1
体幹前屈症	1	0.2
横紋筋融解症	1	0.2
筋痙縮	1	0.2
筋肉痛	1	0.2
背部痛	1	0.2
関節痛	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	0.5
前立腺癌	2	0.5
神経系障害	28	6.4
傾眠	14	3.2
浮動性めまい	3	0.7
レヴィ小体型認知症	2	0.5
意識消失	2	0.5
認知障害	2	0.5
ジスキネジア	1	0.2
ジストニア	1	0.2
味覚異常	1	0.2
失神	1	0.2
意識変容状態	1	0.2
精神的機能障害	1	0.2
認知症	1	0.2
精神障害	29	6.7
幻覚	7	1.6
精神症状	7	1.6
激越	3	0.7
幻視	2	0.5
うつ病	1	0.2
リビドー亢進	1	0.2
不眠症	1	0.2
入眠時幻覚	1	0.2
妄想	1	0.2
幻聴	1	0.2
性欲過剰	1	0.2
注意欠陥多動性障害	1	0.2
無感情	1	0.2
無為	1	0.2
異常行動	1	0.2
落ち着きのなさ	1	0.2
衝動制御障害	1	0.2
譫妄	1	0.2

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 Ver.19.1 の器官別大分類 (太字) 及び基本語 PT で集計 (次ページに続く)

<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム>

トレリーフ錠の国内臨床試験における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】 (続き)

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)	副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
腎および尿路障害	9	2.1	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2
頻尿	2	0.5	誤嚥性肺炎	1	0.2
多尿	1	0.2	皮膚および皮下組織障害	10	2.3
尿失禁	1	0.2	発疹	4	0.9
尿意切迫	1	0.2	湿疹	3	0.7
尿管結石症	1	0.2	薬疹	3	0.7
腎嚢胞	1	0.2	皮膚乾燥	1	0.2
腎結石症	1	0.2	血管障害	2	0.5
腎障害	1	0.2	低血圧	1	0.2
生殖系および乳房障害	2	0.5	高血圧	1	0.2
女性化乳房	1	0.2			
良性前立腺肥大症	1	0.2			

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 Ver.19.1 の器官別大分類 (太字) 及び基本語 PT で集計

<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム>

一般使用成績調査における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】

安全性解析対象症例数 (例)	514
副作用等の発現症例数 (例)	41
副作用等の発現割合 (%)	8.0

副作用等の種類*	発現症例数	発現割合	副作用等の種類*	発現症例数	発現割合
代謝および栄養障害	7	1.4	胃腸障害	4	0.8
食欲減退	6	1.2	メレナ	1	0.2
低カリウム血症	1	0.2	便秘	2	0.4
精神障害	13	2.5	悪心	1	0.2
譫妄	1	0.2	肝胆道系障害	1	0.2
妄想	3	0.6	肝機能異常	1	0.2
幻覚	2	0.4	皮膚および皮下組織障害	4	0.8
幻視	2	0.4	薬疹	1	0.2
多幸気分	1	0.2	そう痒症	1	0.2
異常行動	1	0.2	発疹	2	0.4
無為	1	0.2	筋骨格系および結合組織障害	1	0.2
精神症状	1	0.2	斜頸	1	0.2
神経精神症状	2	0.4	一般・全身障害および投与部位の状態	3	0.6
神経系障害	13	2.5	活動性低下	1	0.2
頭痛	1	0.2	倦怠感	2	0.4
運動過多	1	0.2	臨床検査	1	0.2
傾眠	7	1.4	体重減少	1	0.2
浮動性めまい	3	0.6	傷害、中毒および処置合併症	1	0.2
味覚障害	1	0.2	大腿骨頸部骨折	1	0.2
認知障害	1	0.2	転倒	1	0.2

※MedDRA/J (Ver.24.1)により、器官別大分類はSOC(例数)、副作用等の種類はPT(件数)で記載

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

13. 過量投与

13.1 症状

昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は舌の上ののせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。

15.1.3 パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、トレリーフ錠を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の副作用発現割合は0.24%（2/842例）であった。また、パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象とした国内臨床試験では、自殺又は自殺関連行為の副作用は発現していない。〔8.4、11.2、15.1.4参照〕

15.1.4 海外で実施されたゾニサミド製剤（承認外効能・効果、用法・用量）を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間:0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。なお、海外臨床試験におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は0.45%であり、プラセボ群では0.23%であった。〔8.4、11.2、15.1.3参照〕

（解説）

15.1.1 原因不明の突然死

パーキンソン病に対する承認までの臨床試験において、原因不明の突然死の症例が1例報告されたことから設定した。

15.1.2 免疫グロブリンの異常

抗てんかん薬としてゾニサミド製剤を使用した場合、血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれるとの報告があることから設定した。

15.1.3 自殺関連行為の発現割合

本剤を投与されたパーキンソン病患者において自殺関連の副作用が発現したことから記載した。レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムの効能追加承認時に、パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者における副作用情報を追記した。

15.1.4 抗てんかん薬による自殺関連行為リスクの上昇

米国食品医薬品局（FDA）のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬を服用している患者でプラセボ群と比較して自殺関連行為等のリスクが高いことを示唆する結果が得られたため、FDAの要求により、すべての抗てんかん薬の添付文書に自殺関連行為リスクの上昇に関する警告が追記された。この対応を受け、国内の検討の結果、すべての抗てんかん薬の添付文書にFDAの解析結果を追記することになった。FDAの解析にゾニサミド製剤のデータが含まれることから、同様に追記した。

なお、上記の解析結果におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は0.45%

（3/672）であり、プラセボ群では0.23%（1/438）であった。この解析にパーキンソン病を対象とした臨床試験のデータは含まれていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

① 一般行動³⁸⁾

ゾニサミドは 100mg/kg 経口投与により、マウスで尾や腰の位置ならびに姿勢の低下、眼瞼下垂を示した。

② 脳波活動に対する影響（ネコ）

ゾニサミドは 40mg/kg 静脈内投与で自発脳波及び坐骨神経刺激による脳波覚醒反応に影響を及ぼさず、80mg/kg 投与では脳波覚醒の促進傾向、軽度で一過性の脳波振幅の減少が認められた³⁹⁾。ゾニサミドは 40mg/kg 静脈内投与では漸増反応、尾状核紡錘波誘発反応に影響を与えなかったが、80mg/kg 投与ではいずれも抑制された³⁸⁾。

③ 運動能、催眠作用及び睡眠増強作用に対する影響（マウス）

マウスにゾニサミドを経口投与したときの協調運動能抑制作用、催眠作用及びヘキソバルビタール睡眠増強作用は投与 1 時間後に最大となり、それぞれの ED₅₀ 値は 228mg/kg、934mg/kg 及び 895mg/kg であった⁴⁰⁾。

また、ゾニサミドは 100mg/kg の経口投与で条件回避反応に影響を及ぼさず、50mg/kg の経口投与で自発交替行動に影響を及ぼさず、20mg/kg の経口投与でステップダウン型受動的回避反応に対して影響しなかったが、高用量では各反応に影響が認められた³⁸⁾。

2) 自律神経系に対する作用

ゾニサミドは 100mg/kg 静脈内投与で自律神経系に対してほとんど作用せず（ネコ）⁴¹⁾、高濃度でも自律神経系に対してほとんど作用しなかった（ラット、モルモット、ウサギ）^{41,42)}。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

ゾニサミドは 30mg/kg 静脈内投与により、イヌで一過性の血圧下降及び頸動脈と大腿動脈の血流量が減少し、100mg/kg 静脈内投与により、血圧と血流量の低下を伴う呼吸数の増加を示した⁴¹⁾。ラットでは 300mg/kg 経口投与により心拍数は減少したが、血圧には作用を示さなかった⁴¹⁾。

また、ゾニサミドは 10⁻⁴g/mL で摘出モルモット心房標本の自発運動及び摘出ウサギ動脈の静止張力に作用しなかった⁴²⁾。

4) 消化器系及び平滑筋に対する作用

ゾニサミドは 100mg/kg 経口投与により、ラットの胃内容排出率の低下、100mg/kg 十二指腸内投与により、幽門結紮ラットの胃液量、酸排出量及び pH の減少を示した。また、マウスの小腸炭末輸送能を 300mg/kg 経口投与で抑制した⁴¹⁾。

5) 凝固系及び赤血球に対する作用

ゾニサミドは高濃度でも PT 及び APTT に影響せず（ラット）⁴¹⁾、血小板凝集及び血液凝固系に作用せず、溶血作用も示さなかった（モルモット）³¹⁾。

6) 腎機能に対する作用

ゾニサミドは 10mg/kg 経口投与でラットの尿量の増加傾向とともに、尿中 pH 及び K⁺排泄量を増加させ、高用量投与では、用量依存的に尿量、尿中 pH、Na⁺及び K⁺排泄量を増加させた。同様に、1～30mg/kg 静脈内投与により、イヌで用量依存的に尿量の増加、尿中 pH の上昇及び Na⁺、K⁺排泄量の増加を示した。また、100mg/kg 静脈内投与により、イヌの腎血流量を減少させたが、糸球体ろ過率には影響しなかった⁴¹⁾。

7) その他の作用

ゾニサミドは 100mg/kg 皮下投与でラットの胆汁分泌⁴²⁾に、100mg/kg 静脈内投与でネコの神経筋接合部における神経伝達³⁸⁾に影響を及ぼさなかった。

また、ゾニサミドは 10⁻³g/mL 点眼でウサギ角膜反射を指標とした局所麻酔作用や眼粘膜刺激作用を示さなかった⁴²⁾。

(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

動物種	雌雄	LD ₅₀ 値 (95%信頼限界) (mg/kg)		
		静脈内	皮下	経口
マウス ⁴³⁾ (ICR)	雄	854 (758~963)	1,195 (1,002~1,425)	1,917 (1,593~2,306)
	雌	816 (725~917)	1,009 (848~1,200)	2,134 (1,760~2,588)
ラット ⁴³⁾ (SD)	雄	705 (665~747)	1,128 (981~1,296)	1,992 (1,683~2,358)
	雌	672 (628~719)	925 (743~1,150)	2,049 (1,668~2,516)
イヌ ⁴³⁾ (ビーグル)	雄・雌	—	—	約 1,000
サル ⁴³⁾ (アカゲザル)	雄・雌	—	—	>1,000

非経口投与には Na 塩を用いた。

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける 1 ヶ月間亜急性毒性試験⁴⁴⁾

ラットに 20、60、200、600mg/kg を 1 ヶ月間経口投与した。雌雄の 600mg/kg で、自発運動の低下、歩行失調、腹部筋の緊張度低下が一過性にみられた。死亡動物が雌雄の 600mg/kg でみられた。体重減少・増加抑制、摂餌量抑制が雌雄の 200mg/kg 以上でみられた。尿量の増加が雌雄の 200mg/kg 以上でみられた。尿中 Na⁺の増加が雄の 60mg/kg 以上と雌の 20mg/kg 以上でみられた。BUN の増加が雌雄の 200mg/kg 以上でみられた。腎臓重量の増加が雄の 600mg/kg と雌の 200mg/kg 以上でみられた。軽度の貧血が雌雄の 600mg/kg でみられた。血中総ビリルビンの増加が雄の 600mg/kg と雌の 200mg/kg 以上でみられた。血中 ALP の増加が雄の 600mg/kg と雌の 60mg/kg 以上でみられた。肝臓重量の増加が雌雄の 200mg/kg 以上でみられた。無影響量は 20mg/kg/日であった。

ラットにおける 3 ヶ月間亜急性毒性試験⁴⁵⁾

ラットに 2、20、200mg/kg を 3 ヶ月間経口投与した。200mg/kg では摂水量の増加、尿量と尿中 Na⁺、Cl⁻排泄量の増加、BUN の増加、腎臓重量の増加など腎臓への影響、血中総コレステロールの増加、肝臓重量増加など肝臓への影響がみられた。また、体重増加の抑制、摂餌量の減少がみられた。無影響量は 20mg/kg/日、中毒量は 200mg/kg/日であった。

イヌにおける 2 ヶ月間亜急性毒性試験⁴⁶⁾

イヌに 10、30、100mg/kg を 2 ヶ月間経口投与した。30mg/kg 以上で血中 Cl⁻の増加が認められた。100mg/kg では血中 ALP と総コレステロールの増加、アルブミンの減少、腎臓・肝臓重量の増加がみられた。その他、嘔吐、体重の減少、摂餌量の減少などがみられた。無影響量は 10mg/kg/日であった。

ラットにおける 9 ヶ月間慢性毒性試験⁴⁷⁾

ラットに 10、30、100、300mg/kg を 9 ヶ月間経口投与した。30mg/kg の雄では尿中 Na⁺の増加がみられた。雄の 100mg/kg 以上と雌の 300mg/kg で尿量の増加がみられた。雄の 300mg/kg と雌の 100mg/kg 以上で腎臓重量の増加がみられ、腎臓への影響が示唆された。100mg/kg 以上で、血中総ビリルビンと肝臓重量の増加などの肝臓への影響が示唆され、体重増加の抑制と軽度な貧血がみられた。無影響量は雄 10mg/kg/日、雌 30mg/kg/日であった。

イヌにおける 1 年間慢性毒性試験⁴⁸⁾

イヌに 10、30、75mg/kg を 1 年間経口投与した。投与始めた数週間、投与群の数例に、体重の減少、摂餌量の減少がみられた。75mg/kg では、アルブミンの減少、肝臓重量の増加傾向と肝細胞の腫大・空胞化、膀胱粘膜のうっ血がみられた。

(3) 遺伝毒性試験

ゾニサミドの変異原性をネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA100、TA98 及び大腸菌 WP2uvrA 株を用いた復帰変異試験⁴⁹⁾、及びチャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞株を用いた *in vitro* 染色体異常試験⁵⁰⁾により検討した。その結果、S-9mix 添加（代謝活性化試験）及び非添加いずれの場合にも、ゾニサミドは変異原性を示さなかった。したがって、ゾニサミドには変異原性はないと考えられる。

(4) がん原性試験

ゾニサミドのがん原性をマウス及びラットに 20、40、80mg/kg を 2 年間投与して検討した⁵¹⁾。いずれの動物種においても、40、80mg/kg で軽度な体重増加抑制を示したが、症状、死亡率、血液検査値、非腫瘍性病変の発生率、腫瘍の発生率にゾニサミドの影響は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験⁵²⁾

雌雄ラットに 20、60、200mg/kg を経口投与し、同用量群で交配させた。60mg/kg で親動物の体重、摂餌量に影響を及ぼして黄体数及び着床数の減少を起し、200mg/kg でさらに性周期の乱れ及び生存胎児数の減少が認められたが、交尾能力や受胎能力に影響は認められなかった。また、20mg/kg で催奇形性は認められなかった。

ラット、マウス、イヌ及びサルにおける胎児の器官形成期投与試験^{31,32)}

ラットに 20、60、200mg/kg、マウスに 125、250、500mg/kg、イヌに 10、30、60mg/kg 及びサルに 10、20mg/kg を経口投与した。ラットにおいて 200mg/kg で胸腺の頸部残留、心室中隔欠損の奇形発生、マウスにおいて 500mg/kg で口蓋裂、眼瞼開存、脳室拡張、腎盂拡張、骨格異常の奇形発生、イヌにおいて 30mg/kg で心室中隔欠損、騎乗大動脈、大動脈の縮窄など心大血管奇形、脾臓の低形成又は異形成、60mg/kg でさらに尾の異常、胸腺の低形成又は異形成などの奇形発生が認められた。しかしサルでは 10、20mg/kg で流産が認められたのみで、催奇形性は認められなかった。

ラットにおける周産期及び授乳期投与試験⁵³⁾

ラットに 10、30、60mg/kg を経口投与した。60mg/kg で親動物の妊娠維持、分娩、哺育に影響せず、出生児の成長、発達、機能に対しても影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

依存性試験は実施していない。

ゾニサミドは、薬理学的には中枢神経系に作用する薬物であるが、依存性を示唆する薬理作用は前臨床試験において認められていない。さらに、ゾニサミドの抗けいれん作用プロファイルは、従来より依存性や乱用のないことが明らかにされているフェニトインやカルバマゼピンに類似し、バルビツール酸系、ベンゾジアゼピン系と明確に異なる。以上より、ゾニサミドに依存性の懸念はないと考えられる。

2) 抗原性

ゾニサミドの抗原性をウサギ (IgG 型抗体産生)、モルモット (全身性アナフィラキシー反応、PCA 反応、遅延型皮膚反応及び IgG 型抗体産生)、マウス (IgE 型抗体産生) を用いて検討した⁵⁴⁾。その結果、ゾニサミドをフロインド完全アジュバントあるいはアラムなどの免疫増強剤とともに投与しても、IgG 型及び IgE 型抗体はいずれも産生されなかった。また、ゾニサミドと蛋白との非可逆的結合物で免疫し感作状態になったモルモットにゾニサミドを静注あるいは皮内注射しても、全身性アナフィラキシー反応及び遅延型皮膚反応は惹起されなかった。さらに、ゾニサミド-蛋白結合物で免疫して得た抗血清を用いて PCA 反応を行っても、ゾニサミド単独注射ではすべて陰性反応であった。

以上より、ゾニサミドには抗原性はないと考えられる。

3) 尿路結石の発生に及ぼす影響

尿路結石の実験的発生動物モデルを用いて、ゾニサミドの尿路結石発現への影響を検討した⁵⁵⁾。ラットに 0.5% エチレングリコール水を飲水として 2、4 週間与えるとともに、ビタミン D₃ (アルファカルシドール) 0.5mL/body を週 1 回経口投与した。この期間中毎日、ゾニサミド 60、200mg/kg を経口投与したが、尿路結石発生及び尿潜血反応に対して影響を及ぼさなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：トレリーフ OD 錠 25mg/OD 錠 50mg 劇薬、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：ゾニサミド 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エクセグラン錠 100mg/散 20%（住友ファーマ株式会社、抗てんかん剤）

同効薬：セレギリン塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、カベルゴリン、
ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、アマンタジン塩酸塩、エンタカボン、
イストラデフィリン、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩、オピカボン

7. 国際誕生年月日

1989年3月31日（日本、抗てんかん剤エクセグランとして）

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
トレリーフ OD 錠 25mg	2014年8月15日	22600AMX00957	2014年12月12日	2015年2月23日
トレリーフ OD 錠 50mg	2017年8月15日	22900AMX00642	2017年12月8日	2017年12月18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

用法及び用量変更年月日

トレリーフ OD 錠 25mg：2014年12月17日

（パーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善を目的として1日1回50mgを投与する用法及び用量の追加）

効能又は効果追加年月日

トレリーフ OD 錠 25mg：2018年7月2日

（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムの効能又は効果追加）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

トレリーフ錠 25mg（販売中止）：パーキンソン病

再審査[※]結果通知年月日：2014年3月24日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハマでのいずれにも該当しない。

※パーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善を目的として1日1回50mgを投与する用法及び用量は再審査対象外

トレリーフ OD 錠 25mg：レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

再審査結果通知年月日：2023年9月6日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1.パーキンソン病：4年 2009年1月21日～2013年1月20日（終了）

2.レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム：4年 2018年7月2日～2022年7月1日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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
トレリーフ OD 錠 25mg	1169015F2022	1169015F2022	124004701	622400401
トレリーフ OD 錠 50mg	1169015F3029	1169015F3029	125898101	622589801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)Murata M., et al.: Neurosci. Res. 2001; 41: 397-399 (PMID: 11755227)
- 2)村田美穂: 内科. 2004; 93: 713-716
- 3)Ito T., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1982; 32: 1581-1586 (PMID: 6891599)
- 4)Murata M., et al.: Neurol. Clin. Neurosci. 2016; 4: 10-15
- 5)Murata M., et al.: Mov. Disord. 2015; 30: 1343-1350 (PMID: 26094993)
- 6)社内資料: レビー小体型認知症患者対象臨床試験 (第3相試験) (2018年7月2日承認、CTD2.7.6.2)
- 7)川口奈美ほか: Pharma. Medica. 2014; 32: 89-99
- 8)社内資料: 脳内ドパミンレベル増加作用及びMAO阻害作用 (2009年1月21日承認、CTD2.6.2.2)
- 9)社内資料: チャネル阻害作用 (2018年7月2日承認、CTD2.6.2.2)
- 10)社内資料: レボドパ作用の増強効果 (2009年1月21日承認、CTD2.6.2.2)
- 11)社内資料: レボドパ作用の延長効果 (2009年1月21日承認、CTD2.6.2.2)
- 12)社内資料: 実験的 wearing-off 現象の改善効果 (2009年1月21日承認、CTD 2.6.2.2)
- 13)社内資料: 作用機序 (*in vitro* 線条体 MAO 阻害作用)
- 14)社内資料: 作用機序 (線条体組織中ドパミン代謝回転抑制作用)
- 15)社内資料: 作用機序 (線条体細胞外液中ドパミンレベルへの影響)
- 16)社内資料: OD錠 25mg と錠 25mg の生物学的同等性試験
- 17)社内資料: ラットにおける単回投与時の体内動態
- 18)社内資料: ラットにおける反復投与時の体内動態
- 19)木村滋: 脳と発達. 1998; 30: 350-351 (PMID: 9734979)
- 20)Kawada K., et al.: Brain Dev. 2002; 24: 95-97(PMID: 11891100)
- 21)峯村純子ほか: TDM 研究. 2000; 17: 161-162
- 22)Shimoyama R., et al.: Biomed Chromatogr. 1999; 13: 370-372(PMID: 10425030)
- 23)岩永充人ほか: 第28回日本てんかん学会. 1994; 165
- 24)Matsumoto K., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1983; 33: 961-968 (PMID: 6138046)
- 25)社内資料: 赤血球への移行に関する研究
- 26)Nakasa H., et al.: Mol. Pharmacol. 1993; 44: 216-221 (PMID: 8341274)
- 27)田中直美ほか: 日本薬学会第116年会. 1996; 298
- 28)Ijiri Y., et al.: Epilepsia. 2004; 45: 924-927(PMID: 15270757)
- 29)社内資料: ゴニサミドの腎機能障害患者における薬物動態
- 30)Kondo T., et al.: Epilepsia. 1996; 37: 1242-1244 (PMID: 8956859)
- 31)寺田芳規ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4399-4416
- 32)寺田芳規ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4435-4451
- 33)篠田正彦ほか: 病院薬学. 1995; 21: 185-190
- 34)福岡憲泰ほか: 病院薬学. 1997; 23: 312
- 35)岡部稔ほか: てんかんをめぐって. 1991; 11: 31-40
- 36)兼子直ほか: てんかん研究. 1993; 11: 31-35
- 37)Mimaki T., et al.: TDM 研究. 1992; 9: 49
- 38)Hori M., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1987; 37: 1124-1130 (PMID: 3435583)
- 39)Ito T., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1980; 30: 603-609 (PMID: 7190399)
- 40)Masuda Y., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1980; 30: 477-483 (PMID: 7387759)
- 41)Nakatsuji K., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1987; 37: 1131-1136 (PMID: 3435584)
- 42)社内資料: 一般薬理作用 (摘出臓器に対する作用等)
- 43)竹本勇一ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4337-4346
- 44)竹本勇一ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4347-4360
- 45)社内資料: ラットにおける亜急性毒性試験
- 46)社内資料: イヌにおける亜急性毒性試験
- 47)竹本勇一ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4361-4385
- 48)社内資料: イヌにおける慢性毒性試験
- 49)社内資料: 微生物における変異原性試験
- 50)社内資料: 培養細胞を用いた染色体異常試験
- 51)社内資料: ラットにおける癌原性試験
- 52)寺田芳規ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4387-4398
- 53)寺田芳規ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4417-4433

- 54)社内資料: 抗原性試験 (ウサギ、モルモット、マウス)
- 55)社内資料: ラットにおける尿路結石発生に対する影響
- 56)谷 俊輔ほか: 脳神経内科. 2019; 91: 378-389
- 57)谷 俊輔ほか: 脳神経内科. 2023; 99: 259-273

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ゾニサミド製剤は、抗パーキンソン病薬としては外国で販売されておらず、抗てんかん剤としては米国、英国、ドイツ、韓国等で発売又は承認されている。（2025年1月時点）

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) 粉砕

トレリーフ OD 錠 25mg とトレリーフ OD 錠 50mg の処方成分の比率は同一（微量の黄色色素を除く）です。

1) トレリーフ OD 錠 25mg の粉砕後の安定性試験結果

【試験条件】

保存条件		保存期間	保存容器
温度・湿度・ 光条件	30°C、75%RH、 1000lx (D65 ランプ)	3 カ月	シャーレ ¹⁾ (遮光及び曝光)

1) 遮光：ガラスシャーレに試料を薄く広げ、ラップで覆い、小穴をあけ、更にアルミホイルで遮光し、保存した。

曝光：ガラスシャーレに試料を薄く広げ、ラップで覆い、小穴をあけ、保存した。

【試験結果】

試験項目	開始時	1 カ月		3 カ月	
		遮光	曝光	遮光	曝光
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量(%)	98.9	98.9	99.4	100.3	100.3

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) トレリーフ OD 錠 25mg、OD 錠 50mg の懸濁性及び経管チューブ通過性に関する試験結果

【試験方法】

① 崩壊懸濁試験

錠剤を 1 錠入れた懸濁容器に 55°C の温湯 20mL を入れ、5 分間静置後に懸濁容器を手で 90 度 15 往復横転して振とうさせ、崩壊・懸濁の状況を確認した。

懸濁容器として以下を用いた。

試験 1：トレリーフ OD 錠 25mg

品名	メーカー	種別	容量
テルモシリンジカテーテルチップ型	テルモ	シリンジ	50mL
EXACTAMED Dispenser (ファーマシーパック、クリア)	Baxa	シリンジ	60mL
けんだくボトル	シンリョウ	懸濁ボトル	100mL

試験 2、試験 3：トレリーフ OD 錠 25mg、トレリーフ OD 錠 50mg

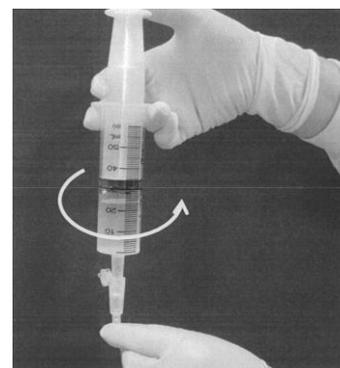
品名	メーカー	種別	容量
テルモシリンジカテーテルチップ型	テルモ	シリンジ	50mL
ニプロカテーテル用シリンジ	ニプロ	シリンジ	50mL
ジェイフィード注入器	JMS	シリンジ	50mL

② 通過性試験

試験 1：トレリーフ OD 錠 25mg、試験 2：トレリーフ OD 錠 25mg、トレリーフ OD 錠 50mg

懸濁容器にチューブ（8Fr.）を連結し、懸濁容器内の懸濁液を押し出した後、20mL 程度の水を懸濁容器に入れ、懸濁容器及びチューブ内に残った懸濁液をフラッシングした。このとき、シリンジ内及びチューブ内の添加剤等の残存を目視した。また、押し出された懸濁液（フラッシング液含む）中の含量を測定した。

試験3：トレリーフ OD錠 25mg、トレリーフ OD錠 50mg
 上記操作に加え、シリンジからチューブに押し出す際、右図のように、シリンジを立てて小刻みに振り混ぜながら（中の懸濁液が円を描くように攪拌しながら）、製剤成分がシリンジの底部にたまらないように気を付けながら懸濁液を排出した。



【試験結果】

①崩壊懸濁試験

トレリーフ OD錠 25mg、トレリーフ OD錠 50mg とも、いずれの懸濁容器を用いた場合でも錠剤が崩壊し懸濁することを確認した。

②通過性試験

試験1：トレリーフ OD錠 25mg

テルモシリンジ カテーテルチップ型を用いた場合、シリンジの下部及びピストン先端部に添加剤等の付着がみられた。チューブへの添加剤等の付着及び詰まりはなかった。チューブ通過後の懸濁液中のゾニサミド含量は54.3～60.3%であった。

EXACTAMED Dispenser、けんたくボトルでは、懸濁容器内及びチューブ内に残存物はみられなかった。チューブ通過後の懸濁液中のゾニサミド含量はそれぞれ93.8～95.9%及び97.7～97.9%であった。

試験2：トレリーフ OD錠 25mg、トレリーフ OD錠 50mg

いずれのシリンジを用いた場合でも、シリンジの下部及びピストン先端部に製剤成分の付着がみられた。サイズ8Fr.のチューブを通過し、チューブ内の残存はなかった。

チューブ通過後の懸濁液中のゾニサミド含量は、以下の通りであった。

品名	ゾニサミド含量(%)	
	トレリーフ OD錠 25mg	トレリーフ OD錠 50mg
テルモシリンジカテーテルチップ型	70.1～73.7	62.0～81.5
ニプロカテーテル用シリンジ	76.5～86.1	50.7～62.1
ジェイフィールド注入器	80.6～86.4	67.5～70.3

試験3：トレリーフ OD錠 25mg、トレリーフ OD錠 50mg

いずれのシリンジを用いた場合でも、シリンジの下部及びピストン先端部に製剤成分の付着はほとんどみられなかった。サイズ8Fr.のチューブを通過し、チューブ内の残存はなかった。

チューブ通過後の懸濁液中のゾニサミド含量は、以下の通りであった。

品名	ゾニサミド含量(%)	
	トレリーフ OD錠 25mg	トレリーフ OD錠 50mg
テルモシリンジカテーテルチップ型	94.0～97.8	93.8～94.1
ニプロカテーテル用シリンジ	97.2～98.4	95.7～95.8
ジェイフィールド注入器	96.1～100.5	93.1～94.1

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>