

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（1998年9月）に準拠して作成



剤	形	錠剤、顆粒剤
規 格 ・ 含 量		チザニジン塩酸塩（日局）として以下の量を含む 錠 1mg : 1 錠中 1.144mg (チザニジンとして 1mg) を含有 顆粒 0.2% : 1g 中 2.288mg (チザニジンとして 2mg) を含有
一 般 名		和名：チザニジン塩酸塩 洋名：Tizanidine Hydrochloride
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		テルネリン錠 1mg 承認年月日：1988年1月20日 薬価基準収載日：1988年4月18日 発売年月日：1988年5月17日 テルネリン顆粒 0.2% 承認年月日：1994年1月19日 薬価基準収載日：1994年6月3日 発売年月日：1994年7月14日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名		製造販売元：サンファーマ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-22-6880 ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

®：登録商標

本IFは 2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適應症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	(4) 検証的試験	10
I-1 開発の経緯	1	1) 比較試験	10
I-2 製品の特徴及び有用性	1	2) 安全性試験	10
II. 名称に関する項目	2	3) 患者・病態別試験	10
II-1 販売名	2	(5) 治療的使用	10
(1) 和名	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造	10
(2) 洋名	2	販売後臨床試験	10
(3) 名称の由来	2	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施	10
II-2 一般名	2	した試験の概要	10
(1) 和名 (命名法)	2		
(2) 洋名 (命名法)	2	VI. 薬効薬理に関する項目	11
II-3 構造式又は示性式	2	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
II-4 分子式及び分子量	2	VI-2 薬理作用	11
II-5 化学名 (命名法)	2	(1) 作用部位・作用機序	11
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
II-7 CAS登録番号	2		
III. 有効成分に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	15
III-1 有効成分の規制区分	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	15
III-2 物理化学的性質	3	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 外観・性状	3	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(2) 溶解性	3	(3) 通常用量での血中濃度	15
(3) 吸湿性	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	15
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(5) 患者背景の影響	15
(5) 酸塩基解離定数	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	15
(6) 分配係数	3	(1) 吸収速度定数	15
(7) その他の主な示性値	3	(2) バイオアベイラビリティ	16
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 消失速度定数	16
III-4 有効成分の確認試験法	4	(4) クリアランス	16
III-5 有効成分の定量法	4	(5) 分布容積	16
		(6) 血漿蛋白結合率	16
IV. 製剤に関する項目	5	VII-3 吸収	16
IV-1 剤形	5	(1) 吸収部位	16
(1) 剤形の区別及び性状	5	(2) 吸収率	16
(2) 製剤の物性	5	(3) 腸肝循環	16
(3) 識別コード	5	VII-4 分布	16
IV-2 製剤の組成	5	(1) 血液-脳関門通過性	16
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	(2) 胎児への移行性	16
(2) 添加物	5	(3) 乳汁中への移行性	16
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	5	(4) 髄液への移行性	16
IV-4 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7	(5) その他の組織への移行性	17
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	7	VII-5 代謝	18
IV-6 溶出試験	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	18
IV-7 製剤中の有効成分の確認試験法	7	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	18
IV-8 製剤中の有効成分の定量法	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
IV-9 容器の材質	7	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18
IV-10 その他	7	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18
V. 治療に関する項目	8	VII-6 排泄	18
V-1 効能又は効果	8	(1) 排泄部位	18
V-2 用法及び用量	8	(2) 排泄率	19
V-3 臨床成績	9	(3) 排泄速度	19
(1) 臨床効果	9	VII-7 透析等による除去率	19
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	9	(1) 腹膜透析	19
1) 単回投与試験	9	(2) 血液透析	19
2) 連続投与試験	9	(3) 直接血液灌流	19
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	10	VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	20
		VIII-1 警告内容とその理由	20

VIII-2	禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	20	XI-2	その他の参考文献	33
VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	20			
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	20	XII	参考資料	34
VIII-5	慎重投与内容とその理由	20	XII-1	主な外国での発売状況	34
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	XII-2	外国での臨床文献	34
VIII-7	相互作用	21	XIII	備考	34
	(1)併用禁忌とその理由	21	XIII-1	その他の関連資料	34
	(2)併用注意とその理由	22			
VIII-8	副作用	23			
	(1)副作用の概要	23			
	1)重大な副作用と初期症状	23			
	2)その他の副作用	24			
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常（副作用として）一覧	25			
	(3)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	28			
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	28			
VIII-9	高齢者への投与	28			
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28			
VIII-11	小児等への投与	28			
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	28			
VIII-13	過量投与	29			
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	29			
VIII-15	その他の注意	29			
VIII-16	その他	29			
IX. 非臨床試験に関する項目					
IX-1	一般薬理	30			
IX-2	毒性	31			
	(1)単回投与毒性試験	31			
	(2)反復投与毒性試験	31			
	(3)生殖発生毒性試験	31			
	(4)その他の特殊毒性	31			
X. 取扱い上の注意等に関する項目					
X-1	有効期間又は使用期限	32			
X-2	貯法・保存条件	32			
X-3	薬剤取扱い上の注意点	32			
X-4	承認条件	32			
X-5	包装	32			
X-6	同一成分・同効薬	32			
X-7	国際誕生年月日	32			
X-8	製造販売承認年月日及び承認番号	32			
X-9	薬価基準収載年月日	32			
X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	32			
X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32			
X-12	再審査期間	32			
X-13	長期投与の可否	32			
X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	32			
X-15	保険給付上の注意	32			
XI. 文献					
XI-1	引用文献	33			

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

テルネリンはサンドファーマ社（現ノバルティス社、スイス）で開発されたイミダゾリン骨格を有する筋緊張緩和剤、チザニジン塩酸塩の製剤である。チザニジンの開発はスイスにおいて、1973年より毒性、薬理、薬物動態試験が開始されその後、臨床試験を経て1984年5月にスイスで発売された。国内では1981年より臨床試験が行われ、1988年に錠1mgが承認された。また、顆粒0.2%は1994年1月に承認された。1995年6月に再審査結果が通知され、効能・効果、用法・用量は承認どおり認められた。
なお、2017年2月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

チザニジン塩酸塩は種々の動物実験により、脊髄及び脊髄上位の中枢に作用し固縮緩解作用、脊髄反射抑制作用等の筋緊張緩和作用を有することが確認されている。臨床的には疼痛を伴う筋緊張及び脳性・脊髄性疾患に起因する慢性痙縮に対して筋のこわばり、つっぱり感、こり感、痛み等の症状を改善し日常生活動作を容易にする。
本剤は、頸肩腕症候群、腰痛症による頸肩腕部、腰背部の筋緊張症状を有する患者及び脳性・脊髄性疾患に伴う痙性麻痺患者を対象にした二重盲検比較試験において有用性が示されている。

II. 名称に関する項目

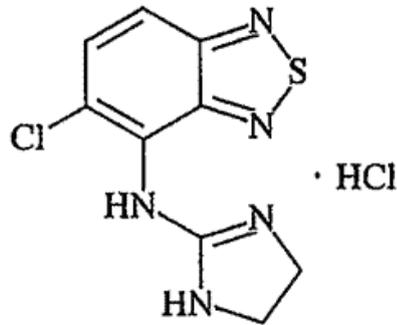
II-1. 販売名

- (1) 和名
テルネリン[®]錠 1mg
テルネリン[®]顆粒 0.2mg
- (2) 洋名
Ternelin[®]
- (3) 名称の由来
特になし

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
チザニジン塩酸塩 (日局、JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
Tizanidine hydrochloride (日局、JAN)
Tizanidine (INN)

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

$C_9H_8ClN_5S \cdot HCl$: 290.17

II-5. 化学名 (命名法)

5-Chloro-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-2,1,3-benzothiadiazole-4-amine
monohydrochloride
命名法 : JAN、INN

II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

治験番号 : DS103-282

II-7. CAS登録番号

CAS-64461-82-1 (Tizanidine hydrochloride)
CAS-51322-75-9 (Tizanidine)

III. 有効成分に関する項目

III-1. 有効成分の規制区分

原薬は劇薬である。但し 1錠中チザニジンとして 1mg 以下を含有する錠剤（テルネリン錠 1mg）及びチザニジンとして 0.2%以下を含有する顆粒剤（テルネリン顆粒 0.2%）を除く。

III-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、無水酢酸又は酢酸（100）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

加湿、加温試験の結果、吸湿性は示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 290℃（分解）（日局一般試験法、融点測定法）

(5) 酸塩基解離定数

pKa 7.26±0.05

(6) 分配係数

0.06（1-オクタノール/pH 1.2 緩衝液）
8.4（1-オクタノール/pH 7.5 緩衝液）

(7) その他の主な示性値

旋光性は認められない
紫外部吸収：各溶液中の吸収極大波長、分子吸光係数及び比吸光度

溶液中の吸収極大波長、分子吸光係数及び比吸光度

水 溶 液			メタノール溶液		
λ max.	log ε	E ₁ ^{1cm} _{1%}	λ max.	log ε	E ₁ ^{1cm} _{1%}
226nm	4.30	687	229nm	4.28	661
314nm	4.17	508	312nm	4.14	479
320nm	4.15	521	319nm	4.16	496

III-3. 有効成分の各種条件下における安定性

チザニジン塩酸塩は通常の保存状態で安定であると考えられる。
室温 36 ヶ月間、苛酷試験 [40℃・相対湿度 75%・6 ヶ月間、50℃・相対湿度 75%・2 ヶ月間、室内散光・60 万ルクス時及びフェードメーター（3000 ルクス）96 時間] いずれの試験においても変化はみられず、分解物も検出されなかった。

チザニジン塩酸塩の安定性試験結果

保 存 条 件				試験項目	試験結果
長期保存試験	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	室 温	36 ヶ月間	外観、におい、吸収スペクトル、TLC、定量値	いずれの試験項目においてもほとんど変化は認められない。
	同 上	40℃・75%RH	6 ヶ月間	外観、におい、吸収スペクトル、TLC、吸湿度、定量値	
	同 上	50℃・75%RH	2 ヶ月間	同 上	
	同 上	室内散光	60 万ルクス時	外観、におい、吸収スペクトル、TLC、定量値	
苛酷試験	石英フタ付きシャーレ	フェードメーター照射	96 時間	同 上	

III-4.	有効成分の確認試験法	日本薬局方「チザニジン塩酸塩」の確認試験による 1) 紫外可視吸光度測定法 2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法） 3) 塩化物の定性反応
III-5.	有効成分の定量法	日本薬局方「チザニジン塩酸塩」の定量法による 0.1mol/L 過塩素酸で滴定（電位差滴定法）

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

テルネリン錠1mg

性状	外形		
白色～微黄白色の片面割線入りの素剤			
直径：7.1mm、厚さ：2.3mm、質量：0.11g			

テルネリン顆粒0.2%

白色の顆粒剤ではない。

(2) 製剤の物性

硬 度：テルネリン錠 1mg 30N 以上

(3) 識別コード

薬剤本体：テルネリン錠 1mg、片面に割線及びBHの刻印がある。

PTPシート：テルネリン錠 1mg、Ternelin1mg、BH

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分)の含量

テルネリン錠1mg

1錠中チザニジン塩酸塩（日局）1.144mg（チザニジンとして1mg）を含有

テルネリン顆粒0.2%

1g中チザニジン塩酸塩（日局）2.288mg（チザニジンとして2mg）を含有

(2) 添加物

テルネリン錠 1mg：無水ケイ酸、ステアリン酸、乳糖、セルロース

テルネリン顆粒 0.2%：プルラン、乳糖

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) テルネリン錠1mg

長期保存試験（室温、36ヵ月間）、苛酷試験〔40℃・相対湿度75%・6ヵ月間、50℃・相対湿度75%・2ヵ月間、室内散光（60万ルクス時）及びフェードメーター（3,000ルクス）照射96時間〕を行った結果、外観、性状、吸収スペクトル、薄層クロマトグラム、崩壊試験及び定量値のいずれの試験項目も開始時と比較して変化はみられず分解物も検出されなかった。本剤は吸湿性はなく、通常の保存状態では安定であると考えられる。

テルネリン錠 1mg の安定性試験結果

保 存 条 件				試験項目	試験結果
長期 保存 試験	金属キャップ付き ガラス製薬品瓶	室 温	36 ヶ月間	外観、吸収スペクトル、崩 壊試験、TLC、定量値	いずれの試験項目において もほとんど変化は認められ ない。
	PTP	同 上	同 上	同 上	同 上
苛 酷 試 験	金属キャップ付き ガラス製薬品瓶	40℃・ 75%RH	6 ヶ月間	同 上	外観に変化が認められたが、 その他の試験項目にはほと んど変化は認められない。
	PTP	同 上	同 上	同 上	同 上
	金属キャップ付き ガラス製薬品瓶	50℃・ 75%RH	2 ヶ月間	同 上	同 上
	PTP	同 上	同 上	同 上	同 上
	金属キャップ付き ガラス製薬品瓶	室内散光	60 万ルクス 時	同 上	いずれの試験項目において もほとんど変化は認められ ない。
	PTP	同 上	同 上	同 上	外観に変化が認められたが、 その他の試験項目にはほと んど変化は認められない。
	石英フタ付きシャ ーレ	フェード メーター 照射	96 時間	同 上	同 上
PTP	同 上	同 上	同 上	同 上	

(2) テルネリン顆粒0.2%

加温・加湿試験（60℃、相対湿度90%）では外観に着色が認められた。
光（室内散光1,000ルクス/時）による苛酷試験では変化は認められず安定であった。
長期保存試験（25℃、相対湿度75%、24ヵ月間）では無包装で変化は認められず安定で
あった。
加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月間）では無包装で変化は認められず安定であった。
以上から、テルネリン顆粒0.2%は通常の保存状態で安定であると考えられる。

テルネリン顆粒0.2%の安定性試験結果

保 存 条 件				試験項目	試験結果	
苛 酷 試 験	加 湿 ・ 加 温	無包装	60℃・90%RH	暗所 4 週間	外観、確認試験、崩壊 試験、TLC、定量値	2 週以降黄色変化がみられ、 TLC で分解物と思われるスポ ットがわずかにみられた。
	光 経 時	シャーレ	25℃・75%RH	室内散光 (1,000ルクス/時) 120 万ルクス	同 上	いずれの試験項目において も開始時と比較して変化は 認められず安定であった。
長 期 保 存 試 験		無包装	25℃・75%RH	暗所 24 ヶ月間	同 上	同 上
加 速 試 験		無包装	40℃・75%RH	暗所 6 ヶ月間	同 上	同 上
		ポリ瓶				
		分包品 (ゼロポリ)				

IV-4.	他剤との配合変化（物理化学的变化）	<p>テルネリン顆粒 0.2%は、次の医薬品との配合により淡黄白色～黄色に変色がみられている。</p> <p>デパケン細粒 40%、アルミゲル細粒 99%、マグラックス（酸化マグネシウム）、ネオフィリン原末、エパデールカプセル</p> <p>テルネリン顆粒 0.2%は、S・M 配合散等の吸湿性の強い薬剤との配合により固化傾向があるので注意すること。</p> <p>テルネリン錠 1mg では次の医薬品との配合（ワンドーズパック）により微黄白色～黄色に着色したとの報告があるので注意すること。</p> <p>ネオフィリン原末、デパケン細粒 40%、エパデールカプセル</p>
IV-5.	混入する可能性のある夾雑物	<p>分解物等の夾雑する可能性は殆どない。</p> <p>安定性試験において、含量の低下あるいは分解物は認められなかった。</p>
IV-6.	溶出試験	<p>試験法：溶出試験法第2法</p> <p>試験液：水、900mL</p> <p>回転数：毎分 50 回転</p> <p>規格：錠；30 分の溶出率 75%以上</p> <p>顆粒；15 分の溶出率 85%以上</p>
IV-7.	製剤中の有効成分の確認試験法	<ol style="list-style-type: none"> 1) ピクラートの融点を測定（日局一般試験法、融点測定法）（錠、顆粒） 2) 紫外可視吸光度測定法（錠） 3) 薄層クロマトグラフ法（顆粒）
IV-8.	製剤中の有効成分の定量法	<p>抽出後、日局一般試験法、液体クロマトグラフ法、内部標準法による。</p> <p>測定波長：紫外外部吸収極大 310nm</p>
IV-9.	容器の材質	<p>テルネリン錠 1mg</p> <p>PTP：ポリ塩化ビニール、アルミ箔 瓶：透明ガラス（キャップ：ブリキ）</p> <p>テルネリン顆粒 0.2%</p> <p>瓶：ポリエチレン</p>
IV-10.	その他	<p>該当資料なし</p>

V. 治療に関する項目

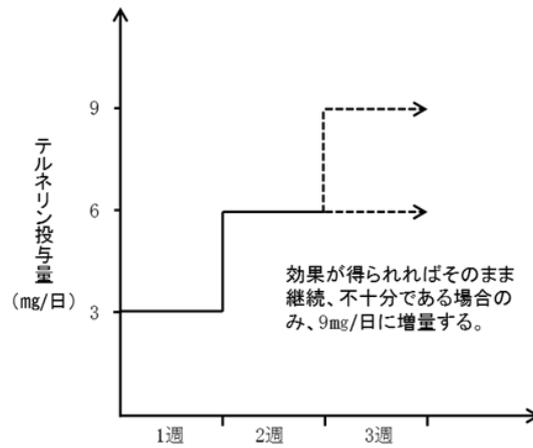
V-1. 効能又は効果

- (1) 下記疾患による筋緊張状態の改善
頸肩腕症候群、腰痛症
- (2) 下記疾患による痙性麻痺
脳血管障害、痙性脊髄麻痺、頸部脊椎症、脳性(小児)麻痺、外傷後遺症(脊髄損傷、頭部外傷)、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症

V-2. 用法及び用量

- (1) 筋緊張状態の改善の場合
通常成人には、チザニジンとして3mg(錠剤の場合3錠、顆粒剤の場合1.5g)を1日3回に分けて食後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。
- (2) 痙性麻痺の場合
通常成人には、チザニジンとして1日3mg(錠剤の場合3錠、顆粒剤の場合1.5g)より投与を始め、効果をみながら1日6~9mg(錠剤の場合6~9錠、顆粒剤の場合3~4.5g)まで漸増し、1日3回に分けて食後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

痙性麻痺におけるチザニジン投与法



V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 頸肩腕症候群、腰痛症^{1~7)}

頸肩腕症候群、腰痛症における筋緊張状態の改善に対する本剤の有効率は54.7% (333/609) で、やや有効以上を含めると80.1%であった。投与量は3mg/日が大部分であった。

2) 痙性麻痺^{8~11)}

脳血管障害、痙性脊髄麻痺等の種々の脳性・脊髄性疾患に伴う痙性麻痺に対する本剤の有効率は35.6% (223/627) で、やや有効以上を含めると81.0%であった。投与維持量は6~9mg/日が大部分であった。

チザニジンの臨床成績一覧表

疾患名		中等度改善以上	軽度改善以上	対象例数
筋緊張性疾患	頸肩腕症候群	145 (56.5%)	216 (84.4%)	256
	腰痛症	188 (53.3%)	272 (77.1%)	353
	小計	333 (54.7%)	488 (80.1%)	609
痙性麻痺	脳血管障害	100 (34.7%)	240 (83.3%)	288
	痙性脊髄麻痺	31 (42.55%)	65 (89.0%)	73
	頸部脊椎症	26 (45.6%)	50 (87.7%)	57
	脳性(小児)麻痺	25 (34.2%)	55 (75.3%)	73
	外傷後遺症 (脊髄損傷、頭部外傷)	21 (34.4%)	47 (77.0%)	61
	脊髄小脳変性症	6 (20.7%)	20 (69.0%)	29
	多発性硬化症	7 (28.0%)	17 (68.0%)	25
	筋萎縮性側索硬化症	7 (36.8%)	14 (73.7%)	19
小計	223 (35.6%)	508 (81.0%)	627	
合計		556	996	1,236

(2) 臨床薬理試験

: 忍容性試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

2) 連続投与試験

健康成人11名を対象に、1mg/日から最高12mg/日までの漸増投与法により検討した。自覚症状として、頭重感、ねむけ、ふらつき感などがみられたが、ほとんどが一過性で重篤なものではなかった。また、臨床検査所見でも臨床上問題となるものはなく、良好な耐用性を示した。

(社内資料)

(3) 探索的試験
：用量反応探索試験

<筋緊張性疼痛疾患>¹²⁾

頸肩腕部・腰背部の筋緊張性疼痛を有する変形性頸椎症、変形性脊椎症、頸肩腕症候群、腰痛症などの症例を対象としてチザニジン3mg/日、6mg/日の2用量において用量探索試験を二重盲検法により実施した。両群の有効性はほぼ同等であったが、3mg/日群の副作用発現がより低率であったことから、3mg/日を至適用量とした。

<痙性麻痺>¹³⁾

痙攣を主症状とする脳性および脊髄性疾患を対象に、チザニジン1mg/日から開始漸増し、維持量を設定する前期試験、3mg/日から開始、漸増し維持量を設定する後期試験を実施した。至適用量は9mg前後であると考えられた。

(4) 検証的試験

1) 比較試験（二重盲検等）

<筋緊張性疼痛疾患>¹⁴⁾

頸肩腕部および腰背部の筋緊張性疼痛疾患に対して、本剤3mg/日、トルペリゾン300mg/日（対象薬）を2週間投与し二重盲検比較試験を実施した。両群間に有意差はみられず、本剤はトルペリゾンと同様、筋緊張性疼痛疾患に対しての有用性が高い薬剤であることが示された。

<痙性麻痺>¹⁵⁾

脳性・脊髄性痙性麻痺に対してトルペリゾンを対象薬とし二重盲検比較試験を実施した。チザニジンは第一週3錠/日、第二週6錠/日、第二週終了時に臨床症状、副作用を考慮して第3-4週には6錠/日で維持または9錠/日に増量して4週間投与した。塩酸トリペリゾンは第1-4週まで6錠/日を投与した。最終全般改善度、概括安全度では両群間に有意差はみられず、有用度では本剤が優れる傾向を示した。

2) 安全性試験

<痙性麻痺>

長期投与試験は63例について、6ヵ月から最長2年にわたり観察され、チザニジンの臨床効果の持続性、並びに安全性が検討された。その結果、安定した臨床効果が98.4%に認められた。副作用が15例（23.8%）に認められたが、投与初期に一過性に発現したものが多く、長期投与において臨床上問題となるものはなかった。

（社内資料）

<依存性の検討>¹⁶⁾

健康成人12名に対して、ジアゼパムを対象薬として自覚効果に関する二重盲検比較試験を実施した。チザニジンは臨床常用1回最大量の3mgおよびその倍量の6mgが服用されても、プラセボに比較して明らかな身体的および精神的自覚効果を示さなかった。

3) 患者・病態別試験

腎障害を有する患者における体内動態については「VII-1. 血中濃度の推移、測定法（5）患者背景の影響」の項目を参照

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

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試験の概要

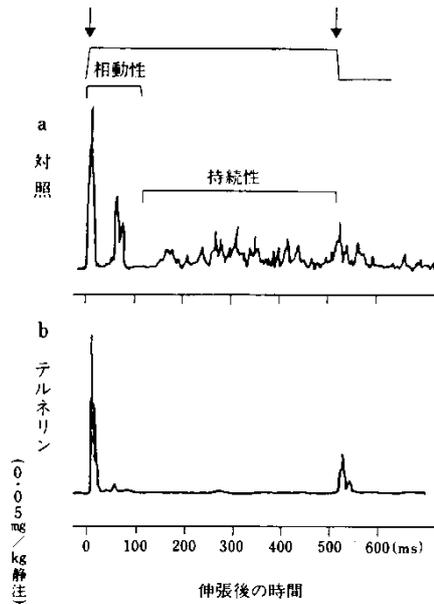
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	中枢筋弛緩薬 (エペリゾン、トルペリゾン、クロルフェネシン、バクロフェン、アフロクアロン等) α_2 刺激薬 (クロニジン)
VI-2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	作用部位：脊髄及び脊髄上位中枢 作用機序：筋緊張緩和作用 脊髄反射電位を抑制して筋緊張緩和作用をあらわす。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	

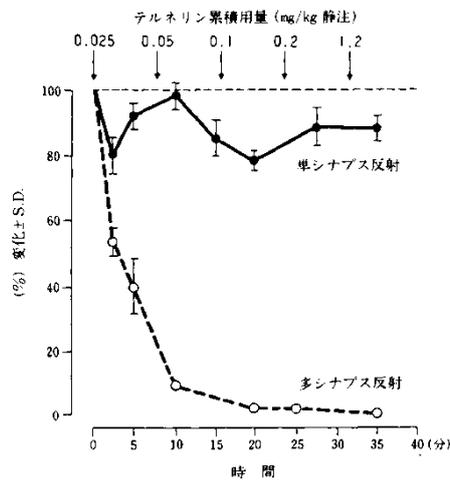
チザニジン薬効薬理試験一覧表

試験項目		対象	方法	投与量	結果		
筋緊張緩和作用	行動観察	一般行動	カニクイザル native behavior の変化を観察	0.1, 1, 5, 10 mg/kg s. c.	0.1mg/kg 以上で鎮静、筋弛緩様座位、1~5mg/kg 以上で側臥位及び攻撃性の消失更に 10mg/kg 以上で握力の低下、馴化作用、静穏作用がみられた。 ¹⁷⁾		
		斜面法	マウス	半数が一定時間内に滑り落ちる量を陽性量とした	5, 10, 20 mg/kg p. o.	傾斜角 35° のとき、10mg/kg 以上で有意な筋弛緩作用がみられた。 ¹⁷⁾	
		懸垂法	マウス	金属線に前肢で懸垂させ後肢をかける動作を観察	5, 10, 20 mg/kg p. o.	殆ど筋弛緩作用はみられなかった。 ¹⁷⁾	
		回転円筒法	マウス	滞留時間を測定	1, 3, 10, 30, 100 mg/kg p. o.	3mg/kg 以上で滞留時間を有意に短縮した。 ¹⁸⁾	
	固縮緩和作用	脊髄反射に対する作用	貧血性除脳固縮(α -固縮)に対する作用	ラット	前肢の張力を測定	0.1, 0.3, 1 mg/kg i. v.	α -固縮を抑制した。 ¹⁹⁾
			上丘・下丘間除脳固縮(γ -固縮)に対する作用	ネコ	中丘で除脳、三頭筋に誘発した伸張反応を筋電図で測定	0.05, 0.1, 0.2, 0.4mg/kg i. v.	持続性反応を抑制したが、相動性反応には影響しなかった。 ²⁰⁾
		ラット		後肢の固縮を測定	0.03, 0.1, 0.3 mg/kg i. v.	用量依存的な固縮緩和作用がみられた。 ¹⁹⁾	
		γ -活動に対する作用	ラット	筋紡錘求心性放電頻度を測定	0.03, 0.1 mg/kg i. v.	γ -活動を持続的に抑制した。 ¹⁹⁾	
	脊髄反射に対する作用	脊髄反射電位に対する作用	ネコ	単シナプス、多シナプス反射活動電位を測定	0.01, 0.025, 0.05, 0.15, 0.2 mg/kg i. v.	多シナプス反射は用量依存的に抑制されたが、単シナプス反射は比較的影響を受けにくかった。 ²¹⁾	
		交差性伸展反射に対する作用	ヒヨコ	左浅腓骨神経刺激による右後肢の動きを測定	0.1, 0.3 mg/kg i. p.	交差性伸展反射を抑制した。 ¹⁹⁾	
臨床薬理	神経筋接合部に対する作用	ラット	攣縮張力を測定	100 mg/kg i. d.	末梢に対する作用はほとんどない。 ¹⁹⁾		
		筋電図測定による検討	痙性麻痺患者	下肢を伸ばした状態から 90 度に曲げる時の筋トルク、筋電位測定	12 mg 1 回	チザニジン投与 1 時間後において痙性麻痺患者の随意運動が円滑になった。 ²²⁾	
		痙性麻痺患者	H波の Frequency Depression Curve を用いた	3 mg p. o.	低頻度部分の高挙しているものは是正されて下降し、中・高頻度部分においても同じように是正の効果がみられた。 ²³⁾		



除脳ネコの三頭筋における伸張反応の筋電図である。
 bは、チザニジン投与10分後に、持続性の活性が完全に消失したことを示す。
 伸張の開始と終わりは矢印で示してある。

上丘・下丘間除脳固縮に対する作用(ネコ)²⁰⁾



筋の神経(単シナプス反射)及び皮膚からの求心性神経(多シナプス反射)を刺激し、前根の電位を測定した。

脊髓反射抑制作用(ネコ)²¹⁾

- チザニジンは中枢性の筋緊張緩和作用を有する。
- チザニジンは多シナプス反射を選択的に抑制し、単シナプス反射の抑制は弱い。
- チザニジンは筋収縮の持続性反応を選択的に抑制する。

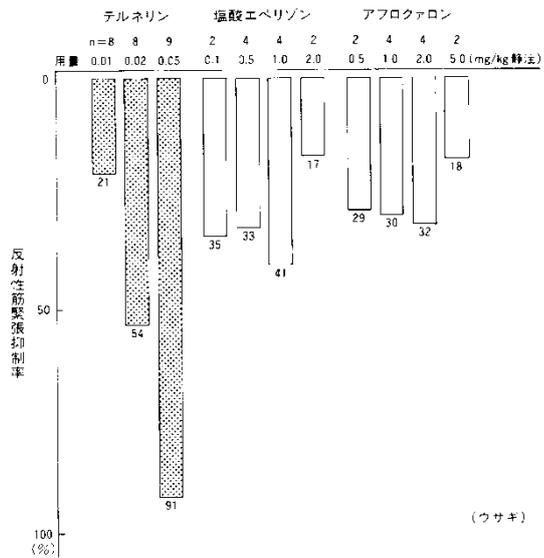
(1) 筋緊張緩和作用の比較

α-固縮、γ-固縮に対する各種筋弛緩薬の影響 (ラット) ²⁴⁾

固縮の種類	作用発現量* (静注)		
	チザニジン	ジアゼパム	バクロフェン
α-固縮	0.055 mg/kg	2.20 mg/kg	4.50 mg/kg
γ-固縮	0.49 mg/kg	3.80 mg/kg	1.30 mg/kg

* 筋電図上の活動を完全に抑制する用量

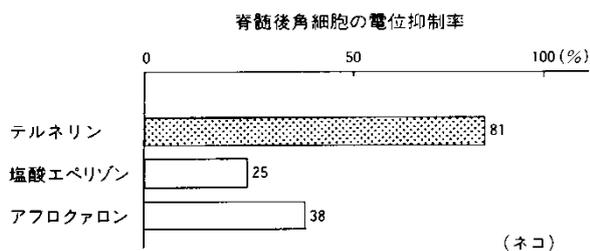
反射性筋緊張に及ぼす各薬物の影響 ²⁵⁾



5分に1回(3秒間)ウサギの右腓腹筋を伸張し、反射性に生じる筋活動をオシログラフ上に示した。薬物投与前5回の平均値を対照値とし、各薬物の抑制率を算出した。チザニジンは用量依存的に最大91%の抑制を示したが、塩酸エペリゾン、アフロクアロンはそれぞれ最大41%、32%で、本成績では、用量依存性は認められなかった。

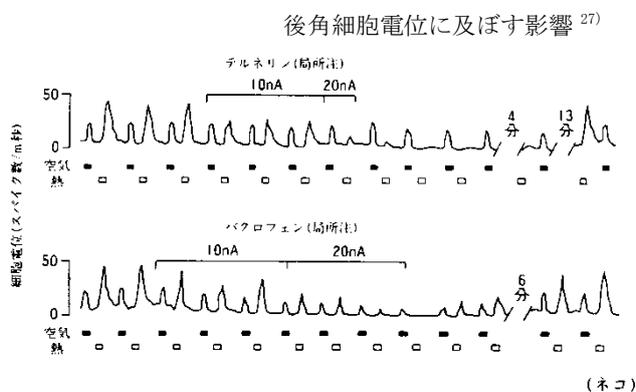
(2) 抗侵害受容作用

侵害刺激による脊髄後角細胞の興奮に対する各薬物の影響²⁶⁾



チザニジン : 0.07~0.14mg/kg 静注 (累積用量) 回復時間は104分
 塩酸エペリゾン : 15~20mg/kg 静注 (累積用量) 回復時間は 8分
 アフロクアロン : 15~25mg/kg 静注 (累積用量) 回復時間は 14分

ネコの後肢に侵害刺激 (45~50°C 熱) を与え、脊髄後角細胞の電位を測定し、抑制率を比較した。チザニジンは他剤に比べて強い抑制作用を示し、作用もより長期に持続した。



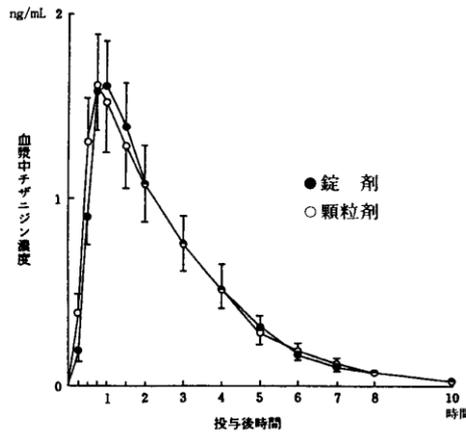
チザニジン及びバクロフェンの後角細胞電位に及ぼす影響を検討した。刺激は熱 (侵害刺激) と空気 (非侵害刺激) を交互に与えた結果、チザニジンは前者に対する反応を選択的に抑制することが示された。バクロフェンには選択性がみられず、両反応を同程度に抑制した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

健常人にテルネリン錠 1mg を 2 錠又はテルネリン顆粒 0.2% を 1g (チザニジンとして 2mg) それぞれ 1 回経口投与した場合の血漿中濃度の推移は次のとおりである。また、薬物動態パラメータから両剤の生物学的同等性が確認された。

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0→10} (ng・hr/mL)	T1/2 (hr)
顆粒	0.75	1.75	4.84	1.51
錠剤	1	1.83	4.77	1.58



チザニジン 2mg (テルネリン錠剤 2 錠又は顆粒剤 1g) を 1 回投与後の血漿中濃度の推移 (平均値±S.E., n=24)

(社内資料)²⁸⁾

- (1) 治療上有効な血中濃度
通常用量での血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 通常用量での血中濃度
- (4) 中毒症状を発現する血
中濃度
- (5) 患者背景の影響

確立されていない。

最高血漿中濃度は錠剤では投与後約 1 時間で得られ、その値は 1.83ng/mL であった。また、顆粒剤では投与後約 0.75 時間で得られ、その値は 1.75ng/mL であった。

VII-1. 「血中濃度の推移、測定法」の項参照

該当資料なし

本剤を腎不全患者 (クレアチニンクリアランス 25mL/min 以下) に投与した試験で、腎機能正常者に比べ AUC が約 6.5 倍、半減期が約 7 倍延長しており、排泄時間の遅延が認められている³⁰⁾。従って、腎不全のある患者では用量を調節するなど、慎重に投与する必要がある。

チザニジン 4 mg を腎不全患者及び腎機能正常者に単回投与した場合の薬物動態パラメーター

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0→∞} (ng・hr/mL)	T1/2β (hr)	経口クリア ランス
腎機能正常者	8.06±0.94	1.0±0.1	25±2	2.0±0.2	2738±213
腎不全患者	16.42±1.73	1.5±0.2	163±26	13.6±4.0	459±69

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

健常人にテルネリン錠 1mg を 2 錠 (チザニジンとして 2mg) を 1 回経口投与し、GC/MS 法によりチザニジン未変化体の薬物動態を検討した。

(社内資料)²⁸⁾

- (1) 吸収速度定数

ka=3.65 (hr⁻¹)

(2) バイオアベイラビリティ	健常人にテルネリン錠 1mg を 2 錠又はテルネリン顆粒 0.2%を 1g (チザニジンとして 2mg) を 1 回経口投与し、GC/MS 法によりチザニジン未変化体の血漿中濃度の推移を検討した。 投与後 10 時間までの血漿中濃度曲線下の面積 (AUC ₀₋₁₀) は錠剤 4.77ng・hr/mL 及び顆粒剤 4.84ng・hr/mL であり、血漿中濃度の推移から両薬剤は生物学的に同等であると判断された。
(3) 消失速度定数	ke=0.44 (hr ⁻¹)
(4) クリアランス	総クリアランス : 320 (L/hr)
(5) 分布容積	Vd/F=960 (L)
(6) 血漿蛋白結合率	約 30%
VII-3. 吸収	
(1) 吸収部位	該当資料なし
(2) 吸収率	〈参考〉 [外国人] ヒトにおける吸収は速やかで吸収半減期は約 20 分と短かった。 吸収率は約 70%以上と推定される。
(3) 腸肝循環	該当資料なし
VII-4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	〈参考〉 [動物データ (ラット)] ¹⁴ C-チザニジンをラットに経口投与した後のオートラジオグラフィによる検討で脳への分布がみられている。
(2) 胎児への移行性	〈参考〉 [動物データ (ラット)] ¹⁴ C-チザニジンを妊娠中のラットに経口投与したところ 1 時間後には胎盤に分布がみられ、8 時間後でも羊膜に同程度の分布が認められた。妊娠ウサギに ¹⁴ C-チザニジンを投与した場合、胎盤、胎仔に放射活性がみられた。
(3) 乳汁中への移行性	〈参考〉 [動物データ (ラット)] ²⁹⁾ ¹⁴ C-チザニジンを授乳中のラットに経口投与したところ 1 時間後に乳汁中に分布がみられ、ピークは 8 時間後であった。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〔参考〕 [動物データ (ラット)]

雌雄ラットに¹⁴C-チザニジン8mg/kg経口投与では、2時間後にピークとなり腎、肝、膵、甲状腺、骨髄に分布がみられたが、消失は速く蓄積傾向はみられなかった。

ラットにおけるチザニジン組織内分布

雄ラットにおける¹⁴C-チザニジン
8mg/kg 経口投与後の組織内分布 (F 値)
(n=3)

雌ラットにおける¹⁴C-チザニジン
8mg/kg 経口投与後の組織内分布 (F 値)
(n=3)

投与後の時間(hr)	2	24	96	192
血液	0.135	0.006	0.001	0.001
血漿	0.119	0.006	0.001	0.001
脳	0.067	0.005	0.008	0.005
精巣	0.060	0.007	0.003	0.001
副睾丸	0.106	0.007	0.004	0.002
筋肉	0.064	0.014	0.003	0.001
皮膚	0.108	0.011	0.003	0.002
腎周囲	0.074	0.000	0.003	0.002
脂肪組織	0.074	0.009	0.002	0.000
心臓	0.167	0.002	0.002	0.003
胸腺	0.224	0.008	0.000	0.001
膵臓	0.197	0.087	0.057	0.020
甲状腺	0.187	0.013	0.010	0.009
骨髄	0.106	0.009	0.001	0.000
リンパ腺	0.170	0.013	0.000	0.000
唾液腺	0.110	0.013	0.003	0.003
脾臓	0.144	0.017	0.003	0.000
副腎	0.914	0.058	0.005	0.002
腎臓	0.155	0.010	0.005	0.001
肺	0.889	0.069	0.018	0.007
肝臓	—	—	0.187	0.017
消化管	—	—	—	—

— : 資料なし

投与後の時間(hr)	2	24	96	192
血液	0.126	0.008	0.001	0.002
血漿	0.106	0.009	0.001	0.001
脳	0.053	0.016	0.009	0.001
子宮	0.142	0.015	0.017	0.001
卵巣	0.127	0.008	0.005	0.000
筋肉	0.058	0.032	0.004	0.001
皮膚	0.121	0.018	0.007	0.002
腎周囲	0.051	0.024	0.006	0.000
脂肪組織	0.105	0.016	0.010	0.003
心臓	0.170	0.012	0.010	0.002
胸腺	0.219	0.013	0.010	0.002
膵臓	0.205	0.115	0.091	0.027
甲状腺	0.197	0.023	0.029	0.004
骨髄	0.105	0.015	0.006	0.000
リンパ腺	0.193	0.018	0.009	0.000
唾液腺	0.119	0.015	0.009	0.001
脾臓	0.153	0.042	0.021	0.006
副腎	0.776	0.045	0.008	0.004
腎臓	0.193	0.017	0.008	0.003
肺	0.714	0.083	0.036	0.011
肝臓	—	—	0.019	0.028
消化管	—	—	—	—

— : 資料なし

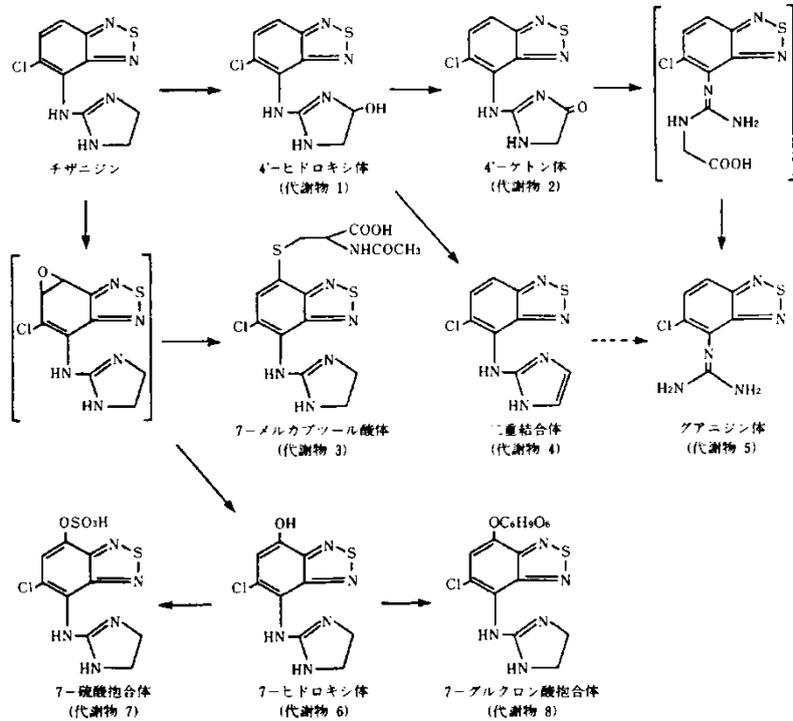
VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>[外国人データ]

チザニジンは吸収後速やかに代謝され、主代謝経路はイミダズリン環の酸化又は、芳香環の酸化とそれに続くグルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体の形成であった。

主として肝で代謝される。



ヒトにおけるチザニジンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種とその比率

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験で、チザニジンは主として肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 1A2 で代謝されることが示唆された³¹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<参考> [外国人データ]

肝において約 80%が初回通過効果を受け代謝される。

(4) 代謝物活性の有無及び比率

主代謝産物は 4'ケトン体 (血漿中 16.9%) 及びグアニジン体 (血漿中 20.3%) であるが、代謝物の活性は殆どない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

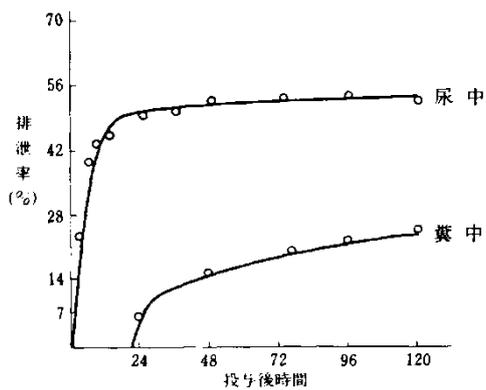
(1) 排泄部位

主として尿及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率

〈参考〉 [外国人データ]

健常人に ^{14}C チザニジン 5mg を 1 回経口投与後の総放射能排泄率は尿中 53.0%及び糞中 23.2%であった (120 時間値)。尿、糞中への未変化体の排泄はわずかであった。



ヒトに ^{14}C チザニジン 5mg 1 回経口投与後の尿及び糞中の総放射能累積排泄率

(3) 排泄速度

排泄速度定数
 $k_{el} = 0.0378 \text{ hr}^{-1}$

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	該当しない
VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. フルボキサミン又はシプロフロキサシンを投与中の患者（「VIII-7. 相互作用」の項参照） 3. 重篤な肝障害のある患者〔本剤は主として肝で代謝される。また、肝機能の悪化が報告されている。〕 </div> <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以前に本剤の投与で過敏症を起こした患者では、再投与により過敏症を再発する可能性が高いので、投与を避ける必要がある。 2. フルボキサミン又はシプロフロキサシンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇し、AUCがそれぞれ33倍³²⁾、10倍³³⁾に上昇したとの報告がある。臨床症状として、著しい血圧低下、傾眠、めまい及び精神運動能力の低下等があらわれることがある。 3. 本剤は経口投与によりほぼ完全に吸収されるが、初回通過時に代謝される割合が大きく、未変化体として循環血液中に移行する率は低いことが知られている³⁴⁾。肝機能障害のある患者では、この初回通過時の代謝が小さくなるため、未変化体の血中濃度が上昇し、本剤の薬理作用が強くあらわれるおそれがある。また、肝機能障害のある患者に本剤を投与し、肝機能の悪化がみられたとの報告がされており³⁵⁾、重篤な肝障害のある患者では、本剤の投与により悪化する可能性が高いので、投与を避ける必要がある。
VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝障害のある患者〔本剤は主として肝で代謝される。また、肝機能の悪化が報告されている。〕 (2) 腎障害のある患者〔腎からの排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するとの報告がある。〕（「VII. 薬物動態に関する項目」を参照） </div> <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤は吸収後、主として肝で速やかに代謝される。また、肝機能障害のある患者に本剤を投与し、肝機能の悪化がみられたとの報告がある。従って、肝障害のある患者には慎重に投与する必要がある。 (2) 本剤を腎不全患者（クレアチニンクリアランス 25mL/min 以下）に投与した試験で、腎機能正常者に比べAUCが約6.5倍、半減期が約7倍延長しており、排泄時間の遅延が認められている³⁰⁾。従って、腎不全のある患者では用量を調節するなど、慎重に投与する必要がある。
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> (1) 投与初期に急激な血圧低下があらわれることがあるので注意すること。 (2) 反射運動能力の低下、眠気、めまい及び低血圧等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。 </div> <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の投与開始初期に、ショック症状を呈することもある急激な血圧低下があらわれることがある。特に高齢者及び降圧剤を併用している例で報告されており、これらの患者では投与開始初期には十分な注意が必要である。（VIII-8. (1)「副作用の概要」1) 重大な副作用の項参照） (2) 本剤は中枢抑制作用があり¹⁸⁾、服用中、反射運動能力の低下や眠気を催すことがある。

VIII-7. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素チトクロームP450 (CYP) 1A2で代謝されるので、本酵素の活性に影響を与える薬剤を併用する場合には注意すること。特にCYP1A2を阻害する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP1A2を誘導する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

記載どおり 「VII-5. (2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種とその比率」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミン (ルボックス、デプロメール) シプロフロキサシン (シプロキサン等)	フルボキサミン又はシプロフロキサシンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇し、AUC がそれぞれ33倍、10倍に上昇したとの報告がある。 臨床症状として、著しい血圧低下、傾眠、めまい及び精神運動能力の低下等があらわれることがあるので併用しないこと。	これらの薬剤がCYP1A2を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。

記載どおり

(2) 併用注意とその理由

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 降圧利尿剤等	低血圧及び徐脈があらわれることがある。	本剤の中枢性 α_2 刺激作用により降圧作用が増強されるため。
中枢神経抑制剤 アルコール	眠気等の副作用が増強されるおそれがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。
抗不整脈剤 アミオダロン メキシレチン プロパフェノン シメチジン ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン ノルフロキサシン 黄体・卵胞ホルモン剤 経口避妊薬 チクロピジン	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤が CYP1A2 を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP1A2 を誘導する薬剤 リファンピシン 喫煙等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。 リファンピシンとの併用により本剤の血中濃度が 50% 低下することがあるため、併用投与の必要がある場合には、慎重に用量調節（増量）を行うこと。 また、男性喫煙者（>10 本/日）に本剤を投与したことにより、本剤の AUC が約 30% 減少したとの報告がある。	これらの薬剤が CYP1A2 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下し、本剤の治療効果が減弱するおそれがある。

(解説)

降圧剤（降圧利尿剤等）

本剤は中枢性の α_2 受容体刺激作用を有し、弱いながらも血圧降下作用及び徐脈作用を有する。降圧利尿剤を含む降圧剤との併用で低血圧と徐脈の副作用があらわれたとの報告がある³⁶⁾。

中枢神経抑制剤、アルコール

中枢神経抑制剤及びアルコールは中枢性の副作用があり、併用により眠気等の副作用が増強されるおそれがある。また、中枢神経抑制剤である抗不安薬などは筋弛緩作用も有するので、特に高用量での使用では脱力等の副作用に注意が必要と考えられる。

抗不整脈剤（アミオダロン、メキシレチン、プロパフェノン）、シメチジン、ニューキノロン系抗菌剤（エノキサシン、ノルフロキサシン）、黄体・卵胞ホルモン剤（経口避妊薬）、チクロピジン

これらの薬剤には CYP1A2 阻害作用があり、これらの薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。

CYP1A2 を誘導する薬剤（リファンピシン、喫煙等）

リファンピシンと本剤との併用により本剤の血中濃度が 50% 低下したとの報告⁵²⁾や、男性喫煙者（>10 本/日）に本剤を投与したことにより本剤の AUC が約 30% 減少したとの報告⁵³⁾がある。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

総例 14,627 例中何らかの副作用が報告されたのは 770 例 (5.3%) であった。主な副作用は、眠気 318 件 (2.2%)、口渇 133 件 (0.9%)、脱力感 101 件 (0.7%)、けん怠感 94 件 (0.6%)、めまい・ふらつき 63 件 (0.4%)、胃部不快感 42 件 (0.3%)、悪心 33 件 (0.2%)、食欲不振 28 件 (0.2%)、腹痛 27 件 (0.2%)、発疹 26 件 (0.2%)、ALT (GPT) 上昇 27 件 (0.2%)、AST (GOT) 上昇 23 件 (0.2%) 等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

1) 重大な副作用

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) **ショック**：ショック（血圧低下、徐脈、顔面蒼白、冷汗、呼吸困難、意識消失等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **急激な血圧低下**：投与開始初期に急激な血圧低下があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に高齢者及び降圧剤との併用例では注意すること。
- 3) **心不全**：心不全（心拡大、肺水腫等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **呼吸障害**：呼吸障害（喘鳴、喘息発作、呼吸困難等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **肝炎、肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT) 等の著しい上昇、悪心・嘔吐、食欲不振、全身けん怠感等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸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、適切な処置を行うこと。

(解説)

1) ショック

本剤の投与開始初期に著しい血圧低下を伴うショックまたはショック様症状を呈する症例が報告されている。発現症例の多くは服用後、短時間で血圧の急激な低下を伴うショック状態になっているが、投薬中止と適切な対症療法により回復している。

2) 急激な血圧低下

本剤の投与初期に急激な血圧低下がみられたとの報告がある。特に高齢者、降圧剤併用例などでは血圧低下を起こしやすいと考えられるので注意が必要である。チザニジンは構造的にも薬理的にもクロニジンと類似していることから、本剤の降圧作用は中枢の α_2 受容体刺激作用によると考えられている。³⁷⁾

3) 心不全

本剤投与後、心不全症状（全身浮腫、呼吸困難、心拡大、肺水腫等）があらわれたとの報告がある。発症機序は明確ではないが、潜在性の心不全では代償的に交感神経系が亢進状態にあることから、本剤の α_2 刺激作用によりノルアドレナリンの放出が抑制され、心不全が顕在化した可能性が考えられる。

4) 呼吸障害

本剤投与により喘鳴、喘息発作、呼吸困難等があらわれたとの報告がある。発現機序は明らかではないが、発現例は喘息患者、脳梗塞合併高齢者にみられており、いずれも本剤の投与中止により軽快ないし回復している。喘息の患者や呼吸機能の低下している患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意して投与する必要がある。

5) 肝炎、肝機能障害、黄疸

本剤による肝機能障害の症例が報告されている。肝機能異常は、肝酵素上昇あるいは黄疸によってはじめて気づかれることがあるが、悪心・嘔吐、食欲不振、全身けん怠感等の自覚症状があらわれ、その後、肝機能検査により確認される場合がある。

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
循環器	失神	血圧低下	徐脈、動悸
精神神経系	幻覚、錯乱	眠気、頭痛・頭重感、めまい（回転性めまい、浮動性めまい）・ふらつき	知覚異常（しびれ感等）、構音障害（ろれつがまわらない等）、不眠
消化器	—	口渇、悪心、食欲不振、胃部不快感、腹痛、下痢	胃もたれ、便秘、口内炎、舌のあれ、口中苦味感、流涎
肝臓	—	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	ALPの上昇
過敏症 ^{注)}	血管性浮腫	発疹、皮膚そう痒感	蕁麻疹、紅斑
その他	眼瞼下垂	脱力・けん怠感	浮腫、尿閉、霧視

注) このような場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧

テルネリン錠 1mg 及び顆粒 0.2%の副作用集計成績（新医薬品等の副作用のまとめ）

	承認時迄	使用成績調査	合計
調査施設数	200	1,273	1,403
調査症例数	1,669	12,958	14,627
副作用発現症例数	328 (19.65%)	442 (3.41%)	770 (5.26%)
副作用発現件数	586	575	1,161

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	15 (0.90)	28 (0.22)	43 (0.29)
発疹	5 (0.30)	8 (0.06)	13 (0.09)
皮膚疹	3 (0.18)	3 (0.02)	6 (0.04)
薬疹	—	4 (0.03)	4 (0.03)
湿疹	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
紅斑	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
そう痒み	4 (0.24)	5 (0.04)	9 (0.06)
かゆみ	—	3 (0.02)	3 (0.02)
皮膚そう痒症	—	3 (0.02)	3 (0.02)
蕁麻疹	—	4 (0.03)	4 (0.03)
ざ瘡	1 (0.06)	—	1 (0.01)
脱毛	1 (0.06)	—	1 (0.01)
筋・骨格系障害	4 (0.24)	2 (0.02)	6 (0.04)
頸部痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋肉痛	1 (0.06)	—	1 (0.01)
関節痛	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
関節炎	1 (0.06)	—	1 (0.01)
運動痛	1 (0.06)	—	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	75 (4.49)	24 (0.19)	99 (0.68)
ふらつき(感)	31 (1.86)	6 (0.05)	37 (0.25)
めまい	10 (0.60)	9 (0.07)	19 (0.13)
めまいふらつき	4 (0.24)	—	4 (0.03)
ふらふら(感)	—	3 (0.02)	3 (0.02)
立ちくらみ	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
頭痛	7 (0.42)	1 (0.01)	8 (0.05)
頭重感	4 (0.24)	—	4 (0.03)
頭痛・頭重感	9 (0.54)	—	9 (0.06)
しびれ感	3 (0.18)	—	3 (0.02)
感覚異常	1 (0.06)	—	1 (0.01)
下肢知覚異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蟻走感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
舌のもつれ	1 (0.06)	—	1 (0.01)
構音障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
振戦	—	2 (0.02)	2 (0.01)
眩暈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
寡動(症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋痙直り	1 (0.06)	—	1 (0.01)
肩こり	1 (0.06)	—	1 (0.01)
不随意運動	1 (0.06)	—	1 (0.01)
歩行障害悪化	1 (0.06)	—	1 (0.01)
自律神経系障害	—	2 (0.02)	1 (0.01)
発汗	—	1 (0.01)	1 (0.01)
流涙	—	1 (0.01)	1 (0.01)
視覚障害	2 (0.12)	—	2 (0.01)
目がかすむ	2 (0.12)	—	2 (0.01)
聴覚・前庭障害	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
耳鳴	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
その他の特殊感覚障害	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
苦味	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
精神障害	118 (7.07)	201 (1.55)	319 (2.18)
眠気	116 (6.95)	202 (1.56)	318 (2.17)
鎮静過度	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不眠	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
睡眠減少	1 (0.06)	—	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
消化管障害	169 (10.13)	136 (1.05)	305 (2.09)
口 渴	73 (4.37)	60 (0.46)	133 (0.91)
悪 心	19 (1.14)	—	19 (0.13)
嘔 気	2 (0.12)	12 (0.09)	14 (0.10)
吐 き 気	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食 欲 不 振	20 (1.20)	5 (0.04)	25 (0.17)
食 思 不 振	—	3 (0.02)	3 (0.02)
口 内 炎	3 (0.18)	2 (0.02)	5 (0.03)
胃 不 快 感	18 (1.08)	22 (0.17)	40 (0.27)
腹 部 不 快 感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心窩部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃 痛	5 (0.30)	11 (0.08)	16 (0.11)
心 窩 部 痛	5 (0.30)	4 (0.03)	9 (0.06)
上 腹 部 痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹 痛	1 (0.06)	3 (0.02)	4 (0.03)
胃 重 感	4 (0.24)	1 (0.01)	5 (0.03)
胃もたれ感	—	5 (0.04)	5 (0.03)
胸 や け	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
胃 膨 満	1 (0.06)	3 (0.02)	4 (0.03)
腹 部 膨 満 感	—	2 (0.02)	2 (0.01)
便 秘	8 (0.48)	5 (0.04)	13 (0.09)
下 痢	12 (0.72)	4 (0.03)	16 (0.11)
軟 便	3 (0.18)	—	3 (0.02)
胃 腸 症 状	—	1 (0.01)	1 (0.01)
舌 炎	—	2 (0.02)	2 (0.01)
舌 荒 れ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
流 涎	1 (0.06)	—	1 (0.01)
唾液分泌過多	—	1 (0.01)	1 (0.01)
嘔 吐	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
胃 潰 瘍 悪 化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口 角 び ら ん	1 (0.06)	—	1 (0.01)
舌 疹 痛	2 (0.12)	—	2 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
肝臓・胆管系障害	28 (1.68)	14 (0.11)	42 (0.29)
AST(GOT)上昇	16 (0.96)	7 (0.05)	23 (0.16)
ALT(GPT)上昇	21 (1.26)	6 (0.05)	27 (0.18)
γ-GTP 上昇	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
肝機能悪化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能障害	—	2 (0.02)	2 (0.01)
肝障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ビリルビン値上昇	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
代謝・栄養障害	9 (0.54)	2 (0.02)	11 (0.08)
ALP 上昇	4 (0.24)	2 (0.02)	6 (0.04)
LDH 上昇	4 (0.24)	—	4 (0.03)
血糖上昇	1 (0.06)	—	1 (0.01)
心・血管障害(一般)	9 (0.54)	12 (0.09)	21 (0.14)
血圧低下	7 (0.42)	7 (0.05)	14 (0.10)
血圧降下	—	3 (0.02)	3 (0.02)
低血圧	—	1 (0.01)	1 (0.01)
起立性低血圧	1 (0.06)	—	1 (0.01)
顔色不良	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口唇チアノーゼ	1 (0.06)	—	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	1 (0.06)	3 (0.02)	4 (0.03)
徐脈	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
動悸	—	2 (0.02)	2 (0.01)
呼吸器系障害	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
咽頭違和感	1 (0.06)	—	1 (0.01)
咽喉頭異物感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
赤血球障害	3 (0.18)	—	3 (0.02)
赤血球減少	3 (0.18)	—	3 (0.02)
ヘモグロビン減少	3 (0.18)	—	3 (0.02)
ヘマトクリット値減少	3 (0.18)	—	3 (0.02)
白血球・網内系障害	3 (0.18)	—	3 (0.02)
白血球減少	1 (0.06)	—	1 (0.01)
白血球増多	2 (0.12)	—	2 (0.01)
泌尿器系障害	4 (0.24)	6 (0.05)	10 (0.07)
失禁	1 (0.06)	—	1 (0.01)
頻尿	2 (0.12)	2 (0.02)	4 (0.03)
尿閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
尿量減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN 上昇	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
一般的全身障害	105 (6.29)	86 (0.66)	191 (1.31)
脱力(感)	49 (2.94)	52 (0.40)	101 (0.69)
けん怠感	53 (3.18)	41 (0.32)	94 (0.64)
腰部けん怠感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
四肢が重い	1 (0.06)	—	1 (0.01)
全身違和感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
浮腫	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
下肢浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
下腿浮腫	1 (0.06)	—	1 (0.01)
顔面浮腫	1 (0.06)	4 (0.03)	5 (0.03)
顔面腫脹	—	3 (0.02)	3 (0.02)
意欲減退	2 (0.12)	—	2 (0.01)
下肢痛	1 (0.06)	—	1 (0.01)
熱感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
さむけ	—	1 (0.01)	1 (0.01)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現率

<使用理由別>副作用発現症例率

使用理由	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)
筋緊張状態の改善	10,708	338	437	3.2
痙性麻痺	2,174	102	134	4.7
その他	76	2	4	2.6
合計	12,958	442	575	3.4

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

特記事項なし

VIII-9. 高齢者への投与

(1) 本剤は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので減量するなど注意すること。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）
 (2) 本剤により血圧低下があらわれることがあるので、高齢者では特に注意すること。

(解説)

- 一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、本剤を腎不全患者に投与した場合、腎機能正常者に比べて血中濃度の上昇及び排泄時間の遅延がみられていることから、高齢者に投与する場合には用量に注意する。（VIII-5. 「慎重投与内容とその理由」の項参照）
- 本剤による血圧低下が報告されており、特に本剤の投与開始初期には高齢者では重篤な血圧低下が発現することがあるので十分に注意する。（VIII-6. 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

VIII-10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で、大量投与（100mg/kg）により奇形（脳ヘルニア、小眼球）の増加及び10～30mg/kg 投与により胎仔重量の低下、化骨遅延、出生児の死亡等が報告されている。〕
 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(解説)

- 記載どおり
- 本剤がヒト母乳中に移行するかどうかは明らかでないが、動物実験で乳汁中への移行が報告されている。（「VII-4. 分布(3)乳汁中への移行性」の項参照）

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(解説)

承認時までの調査及び使用成績調査での小児使用例は137例あり、26例(19.0%)に31件の副作用が報告されている。症状としては眠気7件、脱力感7件、けん怠感3件、便秘2件、口渇、食欲低下、口唇チアノーゼ、発汗がそれぞれ1件あった。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

徴候・症状：悪心、嘔吐、血圧低下、徐脈、QT 延長、めまい、縮瞳、呼吸窮迫、不穏、傾眠、昏睡等
処置：活性炭投与あるいは、強制利尿などにより薬物除去を行う。また必要により対症療法を行う。

(解説)

本剤の過量投与に関する報告例は少なく、その症状、解毒剤、治療などは十分確立していない。症状としては、縮瞳、口渇等の自律神経症状をはじめとして、血圧低下、呼吸抑制等が考えられる。特別な解毒方法がなく、処置としては、活性炭投与や強制利尿などによる薬物除去が有用とされている。その他は必要により対症療法を行う。

VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

VIII-15. その他の注意

動物実験（サル）により精神依存の形成が示唆されたとの報告がある。

(解説)

アカゲザルにチザニジン 10、18、32mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて、5 週間胃内強制投与後中止すると、18、32mg/kg 投与群で一過性の弱い退薬徴候（withdrawal-syndrome）がみられた。
（社内資料）³⁸⁾

なお、ヒトにおける精神依存性の有無を明らかにするために健常人を対象に行った依存性試験の結果では、本剤による精神依存性を示唆する自覚効果は認めていない。¹⁶⁾

VIII-16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理作用

(1) 疼痛緩和作用

試験項目		対象	方法	投与量	結果	
疼痛緩和作用	ライジン法	マウス	酢酸法	後肢を完全に伸展させる行動の回数を測定	ED ₅₀ 値を測定 p. o. , s. c.	ED ₅₀ 値は 1.07 μ mol/kg (p. o.) 0.38 μ mol/kg (s. c.) ³⁹⁾
			フェニルパラベンゾキノロン法			ED ₅₀ 値は 0.86 μ mol/kg (p. o.) 0.31 μ mol/kg (s. c.) ³⁹⁾
			アセチルコリン法			ED ₅₀ 値は 0.97 μ mol/kg (p. o.) 0.38 μ mol/kg (s. c.) ³⁹⁾
	熱板法	マウス	後肢の異常反応時間を測定	ED ₅₀ 値を測定 p. o. , s. c.	ED ₅₀ 値は 12.7 μ mol/kg (p. o.) 2.3 μ mol/kg (s. c.) ³⁹⁾	
	圧刺激法	疼痛反応を示す圧力を測定	ED ₅₀ 値は 16.5 μ mol/kg (p. o.) 11.4 μ mol/kg (s. c.) ³⁹⁾			
	電気刺激法	動物が鳴くまでの時間を測定	ED ₅₀ 値は 15.2 μ mol/kg (p. o.) ³⁹⁾			
	C 線維反射に及ぼす影響	ネコ	浅腓骨神経を電気刺激し、C 線維反射活動電位を測定	50, 125, 250, 500 μ g/kg, 1, 2 mg/kg i. v.	用量依存的に電位の下降を示した。 ⁴⁰⁾	
	A δ 線維反射に及ぼす影響	ネコ	足蹠部に光熱刺激を行い活動電位を測定	125, 250, 500 μ g/kg, 1, 2 mg/kg i. v.	用量依存的に電位の下降を示した。 ⁴⁰⁾	
	Tail-flick法	マウス	尾を動かすまでの時間を測定	ED ₅₀ 値を測定 p. o. , s. c.	ED ₅₀ 値は 11.7 μ mol/kg (p. o.) 1.5 μ mol/kg (s. c.) ³⁹⁾	
		ラット	尾を振るまでの時間を測定		ED ₅₀ 値は 19.0 μ mol/kg (p. o.) ³⁹⁾	
マウス		各種拮抗薬の影響	0.5, 1 mg/kg s. c.	チザニジンの鎮痛作用は α_2 遮断薬ヨヒンビンで拮抗されたが、プラゾシン、ドパミン、セロトニン、GABA 拮抗薬では抑制されなかった。 ⁴¹⁾		
抗炎症作用 (後肢足蹠浮腫法)	ラット	カラゲニンによる後肢足蹠浮腫容積を測定	5, 10, 20 mg/kg p. o.	用量依存的な抑制作用を示した。 ⁴²⁾		

(2) 中枢神経系抑制作用

脳波：皮質脳波の高振幅徐波化がみられ中枢抑制の兆候を示した（ラット、0.1～1mg/kg、i. v.）。¹⁸⁾

体温：マウスでは体温降下作用がみられたが、ウサギでは影響はみられなかった。^{43)、44)}

(3) 呼吸・循環器系

血圧：下降がみられたが、これは本剤の α_2 刺激作用によると考えられる（ラット、0.3・1・3mg/kg、p. o.）。³⁷⁾

心電図：心拍数の減少がみられた以外は変化はみられなかった（麻酔イヌ、3・10・30・100 μ g/kg、i. v.）。³⁷⁾

呼吸：呼吸数に変化はみられなかった（麻酔イヌ、3・10・30・100 μ g/kg、i. v.）。³⁷⁾

(4) 平滑筋に対して

気管(モルモット)、膀胱(ラット)、胃(ラット)、子宮(ラット)に対して何ら影響はみられなかった^{45)、46)}

(5) 消化器系

炭末輸送の抑制、胃液分泌抑制、アスピリン、インドメタシンによる胃粘膜刺激の抑制がみられた(ラット)。^{47)、48)、49)}

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀(mg/kg) 値は下表のとおりである。⁵⁰⁾

動物種 投与経路	マウス	ラット		ウサギ
		雄	雌	
経口	235	457	414	98

観察された症状は、四肢の弛緩、失調歩行、歩行困難、自発運動量の減少、散瞳、角膜混濁、眼球突出がみられた。また、死亡例では呼吸困難、間代性痙攣がみられた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット (0.5, 1.7, 5.4, 18, 60mg/kg 5週 経口)

5.4mg/kg 以上で失調歩行、四肢の弛緩、自発運動減少、散瞳などがみられ、体重増加の抑制及び摂餌量減少がみられたが、いずれも休薬により回復した。無影響量は 1.7mg/kg であった。⁵⁰⁾

イヌ (0.15, 0.45, 1.5mg/kg 52週 経口)

高用量群 (1.5mg/kg) の一部のイヌで、試験期間中の GPT が断続的に高値を示したが、対応する肝臓の組織学的所見は認められなかった。休薬により GPT は正常値に復した。また、高用量群で鎮静、散発性の嘔吐、心拍数の減少などの症状がみられたが休薬によりいずれも消失した。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット (3, 10, 30mg/kg 交配2週間前～分娩後21日まで経口)

3mg/kg 投与群で出生後の児の死亡が増加し、10及び30mg/kg 投与群で、出生前、周産期及び出生後の児の死亡が増加した。

ラット (1, 3, 10, 30mg/kg 妊娠7日～17日まで経口)

10及び30mg/kg 投与群で、胎児重量の低下、化骨遅延等がみられた。⁵¹⁾

ラット (0.3・1・3・10・100mg/kg 妊娠6日～15日まで経口)

100mg/kg 投与群で奇形 (脳ヘルニア、小眼球) の増加がみられた。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 溶血性はみられなかった (ヒト赤血球 *in vitro*) 。
- 2) 発癌性はみられなかった (マウス、ラット) 。
- 3) 抗原性はみられなかった (ウサギ、モルモット、マウス) 。
- 4) 局所刺激性はみられなかった (ウサギ) 。
- 5) 変異原性はみられなかった。
変異原性試験 (ネズミチフス菌)、小核試験 (マウス、チャイニーズハムスター)、不定期 DNA 合成試験 (マウス精子頭)、優性致死試験 (雄マウス)
- 6) 依存性試験
サルにチザニジン 10～32mg/kg/日を1日2回に分けて、5週間胃内強制投与後中止すると一過性の弱い行動変化、退薬徴候がみられた。
(ヒトにおいては依存性の兆候は認められていない。)

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	<p>使用期限：</p> <p>テルネリン錠 1 mg 3年</p> <p>テルネリン顆粒 0.2% 3年</p>
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	<p>本剤は処方箋医薬品である。 (注意－医師等の処方箋により使用すること)</p> <p>テルネリン錠 1 mg：アルカリ性薬剤と配合しないこと。〔アルカリ性薬剤（アミノフィリン等）との配合により外観が黄色に変化することがある。〕</p> <p>テルネリン顆粒 0.2%：アルカリ性薬剤、吸湿性の薬剤と配合しないこと。〔アルカリ性薬剤（アミノフィリン等）との配合により外観が黄色に変化することがある。また、吸湿性の薬剤との配合により固化することがある。〕</p>
X-4.	承認条件	なし
X-5.	包装	<p>テルネリン錠 1 mg : 100 錠(PTP) 500 錠(PTP) 1,000 錠(PTP、バラ)</p> <p style="padding-left: 150px;">2,100 錠(PTP)</p> <p>テルネリン顆粒 0.2% : 100g(瓶)</p>
X-6.	同一成分・同効薬	同効薬：バクロフェン(リオレサール)、エペリゾン塩酸塩、トルペリゾン塩酸塩、アフロクアロン、カルバミン酸クロルフェネシンなどの中枢性筋弛緩薬
X-7.	国際誕生年月日	<p>テルネリン錠 1 mg : 1983 年 12 月</p> <p>テルネリン顆粒 0.2% : 1994 年 1 月</p>
X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号	<p>テルネリン錠 1 mg : 承認年月日 1988 年 1 月 20 日</p> <p style="padding-left: 150px;">承認番号 16300AMY00017000</p> <p>テルネリン顆粒 0.2% : 承認年月日 1994 年 1 月 19 日</p> <p style="padding-left: 150px;">承認番号 20600AMZ00041000</p> <p><参考 旧承認番号></p> <p style="padding-left: 40px;">テルネリン錠 1 mg : (63AM輸)17</p> <p style="padding-left: 40px;">テルネリン顆粒 0.2% : (06AM)41</p>
X-9.	薬価基準収載年月日	<p>テルネリン錠 1 mg : 1988 年 4 月 18 日</p> <p>テルネリン顆粒 0.2% : 1994 年 6 月 3 日</p>
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-11.	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：1995 年 6 月 8 日（薬発第 546 号）承認事項に変更なし。
X-12.	再審査期間の年数	
X-13.	長期投与の可否	厚生労働省告示第 99 号（平成 14 年 3 月 18 日）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。
X-14.	厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	<p>テルネリン錠 1 mg : 1249010F1026</p> <p>テルネリン顆粒 0.2% : 1249010D1025</p>
X-15.	保険給付上の注意	なし

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|-------------|
| 1) 平林 洸ほか：診療と新薬 22(8), 2079-2090, 1985 | (TENJ00006) |
| 2) 太田光宣ほか：新薬と臨床 34(11), 2127-2134, 1985 | (TENJ00034) |
| 3) 中村精一ほか：医学と薬学 14(3), 776-784, 1985 | (TENJ00013) |
| 4) 田中 守：新薬と臨床 42(2), 283-288, 1993 | (TENJ00248) |
| 5) 山本龍二：診断と新薬 30(1), 107-115, 1993 | (TENJ00247) |
| 6) 中島八十一：Prog. Med. 13(2), 395-406, 1993 | (TENJ00250) |
| 7) 橋本朋子ほか：臨床と研究 70(6), 1934-1944, 1993 | (TENJ00263) |
| 8) 黒岩義五郎ほか：臨床と研究 62(10), 3295-3303, 1985 | (TENJ00020) |
| 9) 西 克典：Prog. Med 5(9), 2572-2580, 1985 | (TENJ00015) |
| 10) 木下真男ほか：薬理と治療 13(10), 5945-5953, 1985 | (TENJ00029) |
| 11) 篠原幸人ほか：臨床成人病 16(4), 591-598, 1986 | (TENJ00068) |
| 12) 青木虎吉ほか：臨床医薬 1(4), 533-547, 1985 | (TENJ00048) |
| 13) 黒岩義五郎ほか：臨床と研究 61(2), 584-592, 1984 | (TENJ00002) |
| 14) 青木虎吉ほか：医学のあゆみ 136(4), 311-326, 1986 | (TENJ00056) |
| 15) 黒岩 義五郎ほか：臨床評価 14(1), 43-76, 1986 | (TENJ00058) |
| 16) 柳田知司ほか：臨床薬理 17(3), 509-525, 1986 | (TENJ00069) |
| 17) 佐藤勝彦ほか：東京医科大学雑誌 43(6), 1093-1099, 1985 | (TENJ00051) |
| 18) 小野秀樹ほか：応用薬理 30(5), 873-880, 1985 | (TENJ00044) |
| 19) Ono, H. et al. : Gen. Pharmac. 17, 137-142, 1986 | (TENM00070) |
| 20) Coward, D. M. : Triangle 20(4), 151-158, 1981 | (TENM00023) |
| 21) Davies, J. : Br. J. Pharmac. 76, 473-481, 1982 | (TENM00026) |
| 22) Knutsson, E. et al. : In : "Die Klinische Wertung der Spastizitaet", 147-155
ED. : Conrad, B. Pbl. : Schattauer Verlag, 1984 | (TENM0027B) |
| 23) 井奥匡彦ほか：基礎と臨床 19(13), 6595-6604, 1985 | (TENJ00038) |
| 24) Sayers, A. C. et al. : Arzneim. -Forsch 30, 793-803, 1980 | (TENM00001) |
| 25) Coward, D. M. et al. : J. Inter. Med. Res. 17, 358-362, 1989 | (TENM00164) |
| 26) Davies, J. : Neuropharmacology 28(12), 1357-1362, 1989 | (TENM00168) |
| 27) Davies, J. et al. : Br. J. Pharmacol. 82, 409-421, 1984 | (TENM0031A) |
| 28) 社内資料 | (TENU00021) |
| 29) 社内資料 | (TENU00007) |
| 30) KIRCH, W. et al. : IN:3ed European Congr. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics
Proc. 3, 6-10, 1987 | (TENM00165) |
| 31) Granfors, M. T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 76(6), 598-606, 2004 | (TENM00417) |
| 32) Granfors, M. T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 75(4), 331-341, 2004 | (TENM00433) |
| 33) Granfors, M. T. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 57(3), 349-353, 2003 | (TENM00443) |
| 34) Tse, F. L. S. et al. : Fundam. Clin. Pharmacol. 1, 479-488, 1987 | (TENM00138) |
| 35) 白水 重義：Geriat. Med. 23(11), 1921-1934, 1985 | (TENJ00031) |
| 36) Kao, C. D. et al. : Ann. Pharmacother. 38(11), 1840-1843, 2004 | (TENM00441) |
| 37) Nomura, M. et al. : 応用薬理 29(4), 477-491, 1985 | (TENM00057) |
| 38) 社内資料 | (TENU00008) |
| 39) Kameyama, T. et al : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 330, 93-96, 1985 | (TENM0054A) |
| 40) 松宮輝彦ほか：応用薬理 31(1), 81-86, 1986 | (TENJ00065) |
| 41) Nabeshima, T. et al. : Neuropharmacology 26(10), 1453-1455, 1987 | (TENM0063A) |
| 42) 亀山 勉ほか：応用薬理 30(5), 867-871, 1985 | (TENJ00043) |
| 43) Kameyama, T. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 52(2), 225-235, 1986 | (TENS00001) |
| 44) 佐藤勝彦ほか：東京医科大学雑誌 44(1), 10-15, 1986 | (TENJ00066) |
| 45) 高柳一成ほか：応用薬理 29(4), 493-500, 1985 | (TENJ00054) |
| 46) Takayanagi, I. et al. : Gen. pharmac. 15(3), 239-241, 1984 | (TENM00042) |
| 47) Takayanagi, I. et al. : Gen. Pharmacol. 16(5), 501-503, 1985 | (TENM0058A) |
| 48) 渡辺和夫ほか：日本薬理学雑誌 82(4), 237-245, 1983 | (TENJ00001) |
| 49) Maeda-Hagiwara, M. et al. : Arch. Intern. Pharmacodyn. 277, 321-327, 1985 | (TENM0056A) |
| 50) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 19(11), 5811-5824, 1985 | (TENJ00026) |
| 51) 中島敏夫ほか：基礎と臨床 19(11), 5825-5837, 1985 | (TENJ00027) |
| 52) Backman, JT. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 62:451-61, 2006 | (TENM00466) |
| 53) Backman, JT. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 64:17-24, 2008 | (TENM00488) |

X I -2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

下記の国において発売されている。

商品名：Sirdalud®

発売国：スイス、ドイツ、デンマーク、ベルギー、ギリシャ、ルクセンブルグ、イタリア、ウルグアイ、フィンランド、オーストリア、スペイン、アルゼンチン、韓国、チリ、コロンビア、タイ ほか

X III. 備考

X III-1. その他の関連資料

特になし

テルネリン[®]錠 1mg、顆粒 0.2%

インタビューフォーム別冊

《配合変化試験》

本資料は2003年3月に作成した。

なお、薬剤名、販売会社名は2021年7月時点の情報に基づき訂正した。

【社内資料】

テルネリン錠 1mg の配合変化試験 (1)

1. 試験方法

テルネリン錠 1mg の 1 回投与量(1 錠)に配合薬剤の 1 回投与量を配合し、ポリエチレンラミネートグラシン紙にてヒートシール包装(4×5cm)し、25℃、75%RH で遮光保存した。

2. 試験項目

(a) 外観 (変色、湿潤の有無等)

(判定基準) - : 変化を全く認めない。 ± : 変化の有無が疑わしい。
 + : 感知しうる変化を認める。 ++ : 大きな変化を認める。
 記号(C) : 変色

(b) 色差 (配合前に対する色差を算出した)

(c) チザニジン塩酸塩含量(%) (HPLC 法、配合前を 100%とした)

3. 試験結果

配合薬剤名	配合量	試験項目	配合直後	1 日後	3 日後	7 日後	14 日後
マーズレン S 配合顆粒 (アズレンスルホン酸Na配合剤) (EA ファーマ)	0.5 g	外観	-	-	-	-	-
		色差	0.43	0.28	1.34	0.82	1.83
		チザニジン塩酸塩含量 (%)	/	/	/	/	98.8
ロキソニン錠 (ロキソプロフェンナトリウム) (第一三共)	1 錠	外観	-	-	-	-	-
		色差	0.50	0.62	0.31	0.16	0.39
		チザニジン塩酸塩含量 (%)	/	/	/	/	99.8

配合薬剤名	配合量	試験項目	3 日後	6 日後	9 日後	14 日後
エパデールカプセル (イサペント酸エチル) (持田)	1Cap	外観	± (C)	± (C)	± (C)	± (C)
		色差	2.01	2.25	2.88	2.61
		チザニジン塩酸塩含量 (%)	/	/	/	102.0
メチコバル錠 (メコバロミン) (エーザイ)	1 錠	外観	-	-	-	-
		色差	0.6	1.19	1.79	1.52
		チザニジン塩酸塩含量 (%)	/	/	/	/

テルネリン錠 1mg の配合変化試験 (2) -カプセル剤-

1. 試験方法

テルネリン錠 1mg3 錠と配合薬剤 3 カプセルを配合し、ポリエチレンラミネートグラシン紙にてヒートシール包装し、各配合薬剤について 1 包ずつ作製した。(対照：テルネリン錠 1mg 単味)

変色等の変化が認められた薬剤については、シャーレにカプセルより取り出した内用薬液を入れ、テルネリン錠 1mg3 錠と配合した。(25℃、75%RH で遮光保存)

2. 試験項目

外観、色差 (配合変化試験(1)に同じ)

3. 試験結果

配合薬剤名	試験項目	配合前	1 時間後	3 時間後	6 時間後	1 日後	3 日後	7 日後
対照/テルネリン錠	外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
	判定	-	-	-	-	-	-	-
	色差		0.21	0.49	0.63	0.44	0.39	0.41
アルファロールカプセル (アルファカルシトール) (中外)	外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
	判定		-	-	-	-	-	-
	色差		0.15	0.75	0.28	0.14	0.32	0.44
EPL カプセル (ホリエンホスファチンルコリン) (アルフレッサ)	外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
	判定		-	-	-	-	-	±
	色差		0.31	0.45	0.34	0.55	0.68	0.97
エパデールカプセル (イソヘント酸エチル) (持田)	外観	白色	白色	微灰白色	微灰白色	微黄白色	微黄白色	微黄白色
	判定		±	±	±	+	+	+
	色差		0.86	1.05	1.02	1.74	2.18	2.53
ユベランカプセル (ニコチン酸トコフェール) (エーザイ)	外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
	判定		-	-	-	-	-	-
	色差		0.15	0.63	0.57	0.34	0.66	0.36
ロカルトロールカプセル (カルシトリオール) (中外)	外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
	判定		-	-	-	-	-	-
	色差		0.56	0.31	0.41	0.34	0.35	0.4

テルネリン顆粒 0.2%の配合変化試験

1. 試験方法

テルネリン顆粒 0.2%の1回投与量 0.5g と配合薬剤の1回投与量を混和し、ポリエチレンラミネートグラシン紙にてヒートシール包装(4×5cm)した。(対照：配合薬剤単味)

また、エパデールカプセルは、ポリエチレンラミネートグラシン紙にてヒートシール包装(5×6cm)した。(対照：テルネリン顆粒単味)

いずれも保存条件は、25℃、75%RH で遮光保存とした。

2. 試験項目

(a) 外観 (肉眼による観察)

〈判定基準〉

－：変化を全く認めない。

記号(C) 変色

±：変化の有無が疑わしい。

(Cx) 変色、但し配合薬剤単味でも変色

＋：感知しうる変化を認める。

(S) 固化

++：大きな変化を認める。

(Sx) 固化、但し配合薬剤単味でも固化

(b) 重量増加率 (次式により重量増加率を算出した)

$$\text{重量増加率 (\%)} = \frac{\text{経時後の内容物重量} - \text{分包時の内容物重量}}{\text{分包時の内容物重量}} \times 100$$

3. 試験結果

配合薬剤名	配合量 (g)	試験項目	配合直後	7日後	14日後	28日後	備考
アスコンプ細粒 25% (アルゾオキサ) (日本ケミファ) (販売中止)	0.4	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率	/	1.31	1.31	1.96	
アルミゲル細粒 99% (水酸化アルミニウムゲル) (中外) (販売中止)	1.0	外観	白色	+(C)	+(C)	++(C)	淡黄色～黄色に変色
		重量増加率	/	1.56	2.01	2.57	
アレピアチン細粒 10% (フェイトイン) (大日本住友)	0.1	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率	/	-0.13	-0.21	0.47	
インプロメン細粒 1% (フロムベリトール) (田辺三菱)	0.9	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率	/	1.66	1.72	2.24	
エパデールカプセル (イコサヘノト酸エチル) (持田)	2cap	外観	淡黄白色	++	++	++	配合直後より淡黄白色に変色し、その後淡黄色に変色
		重量増加率	/	3.40	4.30	4.78	
S・M 配合散 (健胃消化剤) (アルフレッサファーマ)	1.3	外観	茶色	-	+(Sx)	++(Sx)	固化を認めた。但し、配合薬剤単味でも固化が見られた。また、配合薬剤が茶色を呈する為固化の変化と共に配合薬剤が付着し顆粒表面が黄色味を帯びた
		重量増加率	/	1.06	1.35	1.75	
エクセグラン散 20% (ジニサミト) (大日本住友)	1.0	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率	/	0.11	0.08	0.48	
グラマリール細粒 10% (ファブリト塩酸塩) (日医工)	0.5	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率	/	0.16	0.08	0.70	
コランチル配合顆粒 (ジサイクミン塩酸塩配合剤) (塩野義)	1.0	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率	/	3.31	3.87	4.78	
酸化マグネシウム細粒 83% 「ヨシダ」 (酸化マグネシウム) (吉田)	0.5	外観	白色	+(C)	++(C)	++(C)	淡黄色～黄色に変色
		重量増加率	/	1.56	3.61	6.96	

配合薬剤名(成分名)	配合量(g)	試験項目	配合直後	7日後	14日後	28日後	備考
シンメトレル細粒 10%(アマンタジン塩酸塩) (サンファーマ)	0.5	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		0.35	0.34	0.90	
セルベックス細粒 10%(テブレン) (EAファーマ)	2.0	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		0.25	0.22	0.46	
セレナール散 10%(オキサゾラム) (アルフレッサファーマ)	0.2	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		-0.02	-0.10	0.69	
テグレート細粒 50%(カルバマゼピロン) (サンファーマ)	0.4	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		1.83	1.77	2.33	
デパス細粒 1%(エチゾラム) (田辺三菱)	0.1	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		0.00	0.00	0.00	
デパケン細粒 40%(バルプロ酸ナトリウム) (協和キリン)	1.0	外観	白色	±(C)	+(C)	+(C)	ごく薄い淡黄白色～薄い淡黄白色に変色
		重量増加率		0.63	3.05	3.67	
ドプス細粒 20%(トロキシドパ) (大日本住友)	1.0	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		3.14	3.34	3.76	
ネオフィリン原末(アミノフィリン) (エーザイ)	0.1	外観	薄い淡黄白色	+(C)	+(C)	+(C)	配合直後より薄い淡黄白色に変色し、その後変色進行(黄色)
		重量増加率		0.00	0.00	0.00	
ビオフェルミンR(耐性乳酸菌) (大正)	3.0	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		0.96	2.61	5.10	
マーズレンS配合顆粒(アズレンスルホン酸Na配合剤) (EAファーマ)	0.5	外観	淡青色	-	-	-	
		重量増加率		0.00	0.00	0.00	
メパロチン細粒 1%(プラバスタチンナトリウム) (第一三共)	0.5	外観	微紅色	-	-	-	
		重量増加率		0.20	0.10	0.57	
ユベラN細粒 40%(ニコチン酸トコフェロール) (エーザイ)	0.5	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		0.39	0.39	0.81	
リーゼ顆粒 10%(クロチアゼパム) (田辺三菱)	0.1	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		0.01	-0.04	0.83	
レキソタン細粒 1%(プロメセパム) (アスペンジヤハン)	0.5	外観	白色	-	-	-	
		重量増加率		1.14	1.14	1.78	
ロキソニン細粒 10%(ロキソプロフェンナトリウム) (第一三共)	0.6	外観	微紅色	-	-	-	
		重量増加率		0.72	0.82	0.84	

製造販売元：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6