

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年 9 月）に準拠して作成

RA寛解導入剤

**リドーラ錠**<sup>®</sup>  
**Ridaura**<sup>®</sup> Tablets  
 オーラノフィン錠

劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	1錠中 オーラノフィン3mg含有
一般名	和名：オーラノフィン 洋名：auranofin
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：1986年 4 月30日 薬価基準収載年月日：1986年 6 月19日 発売年月日：1986年 7 月 1 日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

# IF利用の手引きの概要

## — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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、IF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IF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IF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IFの記載事項とはならない。

### 3. IF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。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF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「IF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応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF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IFの内容を充実させ、IF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IF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

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の特徴及び有用性	1	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名 (命名法)	2	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	
7. CAS登録番号	2	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 有効成分の規制区分	3	
2. 物理化学的性質	3	
(1) 外観・性状	3	
(2) 溶解性	3	
(3) 吸湿性	3	
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	
(5) 酸塩基解離定数	3	
(6) 分配係数	3	
(7) その他の主な示性値	3	
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
4. 有効成分の確認試験法	4	
5. 有効成分の定量法	4	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	5	
(1) 剤形の区別及び性状	5	
(2) 製剤の物性	5	
(3) 識別コード	5	
2. 製剤の組成	5	
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	
(2) 添加物	5	
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	
4. 溶出試験	6	
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	
6. 製剤中の有効成分の定量法	6	
7. 容器の材質	6	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	7	
2. 用法及び用量	7	
3. 臨床成績	7	
(1) 臨床効果	7	
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	7	
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	7	
(4) 検証的試験	7	
(5) 治療的使用	8	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	9	
2. 薬理作用	9	
(1) 作用部位・作用機序	9	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	9	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移・測定法	11	
(1) 治療上有効な血中濃度	11	
(2) 最高血中濃度到達時間	11	
(3) 通常用量での血中濃度	11	
2. 薬物速度論的パラメータ	11	
(1) 吸収速度定数	11	
(2) バイオアベイラビリティ	11	
(3) 消失速度定数	11	
(4) クリアランス	11	
(5) 分布容積	11	
(6) 血漿蛋白結合率	11	
3. 吸収	12	
4. 分布	13	
(1) 血液-脳関門通過性	13	
(2) 胎児への移行性	13	
(3) 乳汁中への移行性	13	
(4) 髄液への移行性	14	
(5) その他の組織への移行性	14	
5. 代謝	14	
(1) 代謝部位及び代謝経路	14	
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450) の分子種	15	

(3) 初回通過効果の有無及びその内容	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排泄	15
(1) 排泄部位	15
(2) 排泄率	16
(3) 排泄速度	16
7. 透析等による除去率	16
(1) 腹膜透析	16
(2) 血液透析	16
(3) 直接血液灌流	16

## 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	17
2. 禁忌内容とその理由	17
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	18
8. 副作用	18
(1) 副作用の概要	18
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20
(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	24
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	24
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
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)	25
15. その他の注意	25

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	26
2. 毒性	26
(1) 単回投与毒性試験	26

(2) 反復投与毒性試験	26
(3) 生殖発生毒性試験	27
(4) その他の特殊毒性	27

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期限又は使用期限	28
2. 貯法・保存条件	28
3. 薬剤取扱い上の注意点	28
4. 承認条件	28
5. 包装	28
6. 同一成分・同効薬	28
7. 国際誕生年月日	28
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	28
9. 薬価基準収載年月日	28
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	28
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
12. 再審査期間	29
13. 長期投与の可否	29
14. 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	29
15. 保険給付上の注意	29

## XI. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
---------------	----

# I . 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

### (1) 開発から承認に至るまでの経緯

米国のSmithKline & French Laboratories社（現GlaxoSmithKline社）において、ラットアジュバント関節炎に対する抑制効果を指標にして、経口投与可能な金化合物を検索した結果、1969年、強い抗関節炎作用を有し、かつ毒性が低いオーラノフィン（Alkylphosphine gold誘導体）を見いだした。

本邦においては、1986年に承認を得て発売に至った。

### (2) 承認から再審査に至るまでの経緯

承認後6年間（1986年4月30日～1992年4月29日）に使用成績調査5,319例を収集した。有効性除外理由に該当する734例を除く4,585例を対象に慢性関節リウマチに対する有効性の解析を行った結果、承認前後における改善率に有意差は認められなかった。

投与開始日が承認前の症例および重複症例の計178例を除く5,141例を対象に安全性の解析を行った結果、副作用発現率は13.77%（708/5,141）であり、承認時までの調査42.55%（217/510）に比し、有意に低かった。

以上の結果、1993年9月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の特徴及び有用性

(1) オーラノフィンは免疫反応だけでなく、炎症反応にも作用するという特徴的な薬理作用を有している。関節リウマチ（RA）の発症過程における免疫系の反応及び炎症反応の両面に作用してRAの自然経過を抑え、寛解へと導く、より原因療法に近づいたRA寛解導入剤である。

(2) オーラノフィンは経口金剤であり、投与方法も簡便なb.i.d.である。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

リドーラ錠

(2) 洋名

Ridaura tablets

(3) 名称の由来

Remission Inducing Drug Aurum Rheumatoid Arthritis

(RA寛解導入金製剤)

### 2. 一般名

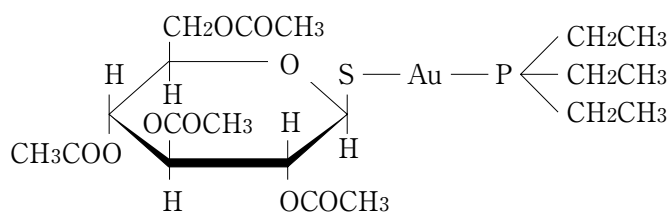
(1) 和名 (命名法)

オーラノフィン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

auranofin (JAN, INN, USAN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>AuO<sub>9</sub>PS

分子量：678.48

### 5. 化学名 (命名法)

(1-thio-β-D-glucopyranosato)(triethylphosphine) gold 2,3,4,6-tetraacetate (Chemical Abstract)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SK&F D-39162

### 7. CAS登録番号

34031-32-8

## Ⅲ．有効成分に関する項目

### 1. 有効成分の規制区分

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

### 2. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

日本薬局方通則に準じて測定。

溶媒	オーラノフィン 1g を溶解 するに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の 溶解性表現
クロロホルム	0.5	極めて溶けやすい
アセトニトリル	0.6	極めて溶けやすい
アセトン	2	溶けやすい
テトラヒドロフラン	2	溶けやすい
酢酸エチル	5	溶けやすい
メタノール	7	溶けやすい
エタノール	43	やや溶けにくい
エーテル	245	溶けにくい
ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

#### (3) 吸湿性

30℃RH91%、8日間で吸湿性を認めない。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：113～116℃

#### (5) 酸塩基解離定数

化学構造上解離基がなく、水にほとんど溶けないため測定せず。

#### (6) 分配係数

n-オクタノール／水系：50

オリブ油／水系：3

#### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]^{20}_D$ ：-52.0～-62.0°（乾燥後、0.2g、メタノール、20mL、100mm）

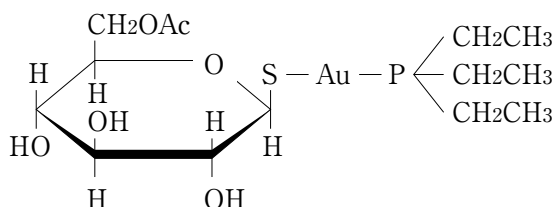
pH：約6（飽和水溶液）

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

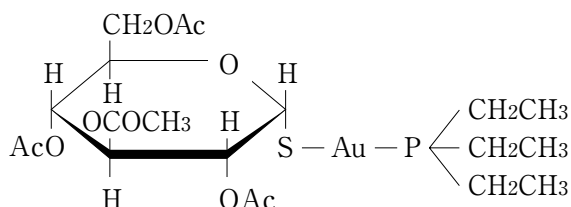
試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	60ヵ月	褐色ガラス製	変化なし	
苛酷試験	熱	50℃	3ヵ月	秤量瓶・密栓	変化なし
	湿度	30℃ RH82%	3ヵ月	褐色ガラス製 秤量瓶・密栓	変化なし
	光	室内散光	6ヵ月	シャーレ蓋付	変化なし
	溶液 状態	40℃ pH2.6 pH7.5 pH9.4 緩衝液・ アセトニトリル混液	24時間 48時間 8時間	ガラス瓶・密栓	継時的に 含量低下を 認めた

強制分解による生成物：

脱アセチル体



$\alpha$ -グルコース体



### 4. 有効成分の確認試験法

- 1) 本品に水、 $\alpha$ -ナフトールのエタノール溶液及び硫酸を加えて振り混ぜるとき、液は赤紫色を呈する。
- 2) 本品をとり、水を吸収液として日本薬局方一般試験法 酸素フラスコ燃焼法によって分解した後、15～30分放置する。この液に希硫酸、モリブデン酸アンモニウム・硫酸試液及び塩化第一スズ試液を加えて振り混ぜ、10～15分静置するとき、液は青色を呈する。
- 3) 本品に水、硝酸及び硫酸を加えて振り混ぜ、放置するとき、金色の浮遊物を生じる。

### 5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法（内部標準法）により定量する。

操作条件：

内部標準物質：パラオキシ安息香酸ブチル

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

カラム：内径4mm、長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mのオクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。




移動相：リン酸二水素ナトリウム溶液（1→100）・テトラヒドロフラン・アセトニトリル混液（12：5：3）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

白色のフィルムコート錠

販売名	表面(直径)	裏面	側面(厚さ)	重量
リドーラ錠	 7.1mm		 3.2mm	138mg

#### (2) 製剤の物性

崩壊試験：日本薬局方一般試験法、崩壊試験法（2）白糖又はそのほかの適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

5ロット（6錠×3／ロット）の崩壊時間：2～6分

#### (3) 識別コード：SBS681

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中オーラノフィンを3mg含有する。

#### (2) 添加物

乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、沈降炭酸カルシウム、カルナウバロウ

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	60ヵ月	PTP包装	変化なし	
苛酷試験	熱	40℃	6ヵ月	PTP包装及びガラス瓶（密栓）	変化なし
	湿度	30℃ RH82%	3ヵ月	PTP包装及び開放	開放品の外観が1ヵ月以降で微帯黄白色に変化
	光	室内散光（500ルクス）	3ヵ月	PTP包装及び開放	変化なし

## IV. 製剤に関する項目

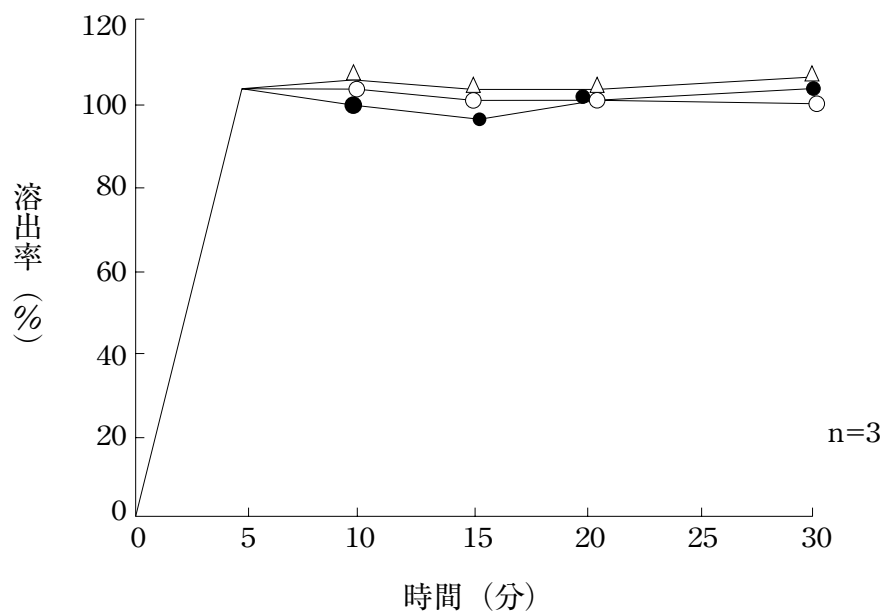
### 4. 溶出試験

方法：日本薬局方一般試験法、溶出試験法の第1法により試験を行う。

条件：回転数 100r.p.m.

試験液 蒸留水

結果：



### 5. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) 本品を粉末とし、磁製のるつぼに入れ、硝酸及び硫酸を加えて強熱して灰化する。冷後、王水、水を加える。この液に塩化第一スズ試液を加えるとき、液は紫色～赤褐色を呈する。
- 2) 本品を粉末とし、水を吸収液として日本薬局方一般試験法酸素フラスコ燃焼法によって分解した後、15～30分間放置する。この液に希硫酸、モリブデン酸アンモニウム・硫酸試液及び塩化第一スズ試液を加えて振り混ぜ10～15分間放置するとき、液は青色を呈する。

### 6. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法（内部標準法）により定量する。

操作条件：

内部標準物質：パラオキシ安息香酸ブチル

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

カラム：内径4mm、長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mのオクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

移動相：リン酸二水素ナトリウム溶液（1→100）・テトラヒドロフラン・アセトニトリル混液（12：5：3）

### 7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

慢性関節リウマチ

(過去の治療において非ステロイド性抗炎症剤により十分な効果の得られなかったもの)

### 2. 用法及び用量

通常成人にはオーラノフィンとして1日6mg（本剤2錠）を朝食後及び夕食後の2回に分割経口投与する。なお、1日6mgを超える用量は投与しないこと。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

国内延べ154施設で実施された二重盲検（1試験）を含む臨床試験（総計521例）の概要は次表のとおりであった<sup>1~13)</sup>。

疾患名	延べ施設数	全般改善度判定例数	改善率		投与期間
			中等度改善以上	軽度改善以上	
慢性関節リウマチ	154	442	39.8% (176/442)	65.4% (289/442)	1週～41ヵ月

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

慢性関節リウマチ患者25例を対象とし、オーラノフィン1日1～6mgを24週間投与して、忍容性の確認を主目的とした初期臨床試験が実施された。その結果、特に重篤な副作用は認められず、慢性関節リウマチに対する有効性を期待しうる成績が得られた<sup>4)</sup>。

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし。

##### 2) 比較試験

慢性関節リウマチに対するオーラノフィン6mg/日、24週間投与によるプラセボとの比較試験において、本剤の有用性が認められた<sup>1)</sup>。

##### 3) 安全性試験

該当資料なし。

## V. 治療に関する項目

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

## (5) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

「I.概要に関する項目 1.開発の経緯 (2) 承認から再審査に至るまでの経緯」参照

### 2) 承認条件として実施予定の内容

該当しない。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

金チオリンゴ酸ナトリウム

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤の作用部位は不明である。作用機序は、選択的な自己抗体産生の抑制、炎症性細胞の機能抑制による慢性及び急性炎症の抑制作用により抗リウマチ作用を発揮する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 免疫系に対する作用

###### ①血中自己抗体（リウマトイド因子）産生に対する作用<sup>14)</sup>

MRL/l マウス（自己免疫疾患自然発症マウス）に6週齢からオーラノフィンを経口投与することにより、加齢に伴って増加するが血中IgMリウマトイド因子（RF）が著明に抑制された。この作用は3.2mgAu/kg/日でも認められたが、10mgAu/kg/日でほぼ完全であった。

###### ②血中IgG量及び脾臓中免疫グロブリン産生細胞数に対する作用<sup>14)</sup>

MRL/l マウスでは血中自己抗体と同様に、加齢に伴ってIgG量及び脾臓中の免疫グロブリン産生細胞数が増加するが、オーラノフィン3.2mgAu/kg/日経口投与によりこれらは抑制され、10mgAu/kg/日経口投与でほぼ完全に抑制された。

###### ③外来抗原に対する免疫応答への作用<sup>14)</sup>

MRL/l マウスに外来抗原としてヒツジ赤血球（SRBC）を静注投与し、産生される脾臓中抗SRBC抗体産生細胞へのオーラノフィンの作用を検討した。その結果、この外来抗原に対する抗体産生は3.2～10mgAu/kg/日経口投与により全く抑制されなかった。

##### 2) 抗炎症作用

###### ①アジュバント関節炎に対する作用<sup>15)</sup>

慢性関節炎モデルであるラットのアジュバント関節炎に対して、オーラノフィンは10ないし20mgAu/kg/日経口投与で、アジュバント投与足及び非投与足の炎症を明らかに抑制した。

###### ②アルサス型足浮腫に対する作用<sup>15)</sup>

免疫複合体が関与する急性炎症モデルであるラットのアルサス型足浮腫に対して、オーラノフィンは10mgAu/kg経口投与で36.7%、32mgAu/kg経口投与で49.0%の抑制作用を示した。

## VI. 薬効・薬理に関する項目

### ③ケモタクシスに対する作用<sup>15)16)</sup>

In vitroにおいて、ヒト多形核白血球、マウス多形核白血球及びマウスマクロファージのケモタクシスをオーラノフィンは明確に抑制した。

### ④ライソゾーム酵素遊離に対する作用<sup>16)</sup>

IgG・RF coated latex 又は zymosan に対するヒト多形核白血球のライソゾーム酵素遊離を、オーラノフィンは0.7 µg/mL以上の濃度で著明に抑制した。

### ⑤その他の各種急性炎症モデルに対する抑制作用（経口投与）<sup>15)</sup>

ラットにおける急性炎症モデルとしてカラゲニン足浮腫、デキストラン足浮腫について検討した。各モデルに対しオーラノフィン10mgAu/kgで50%の抑制がみられた。またマスタード足浮腫モデルに対し1～32mgAu/kgで20～30%の抑制がみられた。マウスにおける急性炎症モデルとしての酢酸誘発血管透過性亢進試験では、3.2mgAu/kgで25%の抑制がみられた。

また、Cyclooxygenase 活性には影響を与えなかった。

### 3) 慢性関節リウマチ患者の免疫及び炎症パラメーターに対する作用<sup>1)</sup>

本剤6mg/日とプラセボとの二重盲検比較試験で、24週後のRAテスト陰性化率及びRAHA改善率はプラセボ群に比しリドーラ群で高かった。なお、悪化例も含めるとRAHAではプラセボ群に比し有意差（ $p<0.05$ ）が認められた。また、免疫グロブリン値の低下及び赤沈値、CRPの低下はプラセボ群に比し有意であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

約2時間（血中金濃度、6mg 単回投与時）

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 単回投与（外国人における成績）<sup>17)</sup>

慢性関節リウマチ患者にオーラノフィン溶液（オーラノフィンとして6mg）を単回経口投与した場合、全血中金濃度は約2時間で最高に達し、半減期は約17日であった。

##### 2) 連続投与<sup>18)</sup>

28例のRA患者にリドーラ錠1回1錠（オーラノフィンとして3mg）、1日2回反復経口投与し、金の全血中濃度を原子吸光分光光度法により検討した。ヒトにおけるリドーラの吸収は速やかであり、反復投与期間中全血中金濃度は徐々に上昇し、金濃度が定常状態の90%に達する期間は63日、定常状態における金濃度は $0.672\mu\text{gAu/mL}$ であり、推定半減期は15.7日であった。

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 吸収速度定数

該当資料なし。

#### (2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし。

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし。

#### (4) クリアランス

該当資料なし。

#### (5) 分布容積

該当資料なし。

#### (6) 血漿蛋白結合率

In vitro での蛋白結合

In vitro における  $[^{195}\text{Au}]$  オーラノフィンとラット、イヌ及びヒト血漿蛋白との結合率はそれぞれ35%、17%及び51%であり、それ以外は血球成分と結合しており、非結合型としては検出され

## VII. 薬物動態に関する項目

なかった（標準的限外濾過法）<sup>19)</sup>。

ヒト血清中でオーラノフィン<sup>®</sup>を37℃、1時間振とうすると金は65%が分子量約70,000のアルブミン画分に、35%が分子量250,000以上の高分子（グロブリン）画分に検出された<sup>20)</sup>。

### 3. 吸収

吸収部位：消化管

吸収率：約15%～33%

〈参考〉

吸収部位（ラット）

ラットの腸を数箇所結紮し、各結紮部位に [<sup>195</sup>Au] オーラノフィン10または30mg/kgを注入したのちの全血中放射能濃度を測定した。胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸のいずれに注入した場合も投与後4時間の全血中に放射能が検出され、オーラノフィンはラットにおける消化管の各部位で吸収された。

全血中未変化体、総量及び金濃度（ラット）

ラットにオーラノフィン100mg/kgを経口投与した後の全血中未変化体、総量（主としてオーラノフィン及びその脱アセチル体）及び金濃度を測定した。未変化体は検出できなかったが、脱アセチル体は投与1時間後に最高となり、その濃度は同時に測定した金濃度の約70%であった。また、脱アセチル体は血中から速やかに減少した。

ラットにオーラノフィン100mg/kgを経口投与後の全血中濃度

時間 (hr)	オーラノフィン ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	総量* (主としてオーラノフィン及びその脱アセチル体)**	総金量*
0.5	n.d.	24.1 ± 4.7	43.4 ± 8.5
1	n.d.	32.4 ± 10.6	43.9 ± 9.2
2	n.d.	19.4 ± 5.0	44.3 ± 7.6
4	n.d.	n.d.	56.9 ± 2.1
6	n.d.	n.d.	46.9 ± 8.0

\*)  $\mu\text{g eq}/\text{mL}$

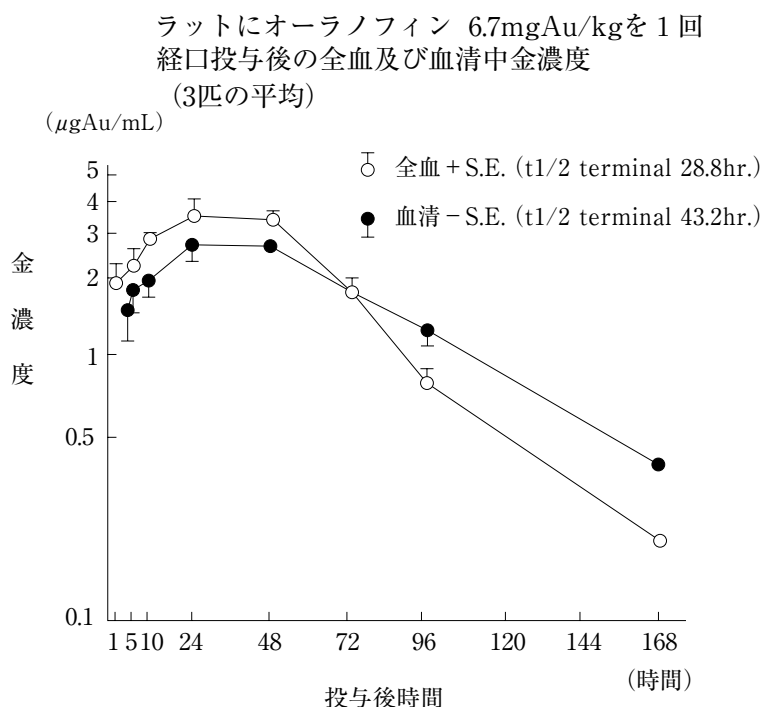
\*\*\*)  $\beta$ -D-thioglucose tetraacetate と反応して生じる代謝物

全血中および血清中金濃度（ラット）<sup>21)22)</sup>

ラットにオーラノフィン6.7mgAu/kgを1回または4日間経口投与して、全血及び血清中の金濃度を測定した。オーラノフィンを1回経口投与すると全血及び血清中金濃度は徐々に上昇し、24～48時間で最高濃度に達した。この間全血中濃度は血清中より高かったが、その後それぞれ消失半減期28.8時間及び43.2時間で減少し、投与後96時間には逆に血清中金濃度が全血中金濃度より高くなった。

連続投与した場合の全血及び血清中金濃度の最高値は投与後3～5時間に得られ、その濃度

はいずれも1回投与後の約1.5倍であったが、この時点では血清中金濃度が全血中金濃度より高かった。金の消失半減期は全血中で39.0時間、血清中で51.7時間であり1回投与後より長かった。



#### 4. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし。

##### (2) 胎児への移行性

〈参考〉

胎盤・胎仔移行 (ラット) <sup>19)</sup>

妊娠14日目のラットに [ $^{195}\text{Au}$ ] オーラノフィン 1mg/kgを8日間経口投与し、各投与後24時間の母体の全血、子宮、胎盤、羊水及び胎仔中の放射能濃度を測定した。投与1日目から子宮及び胎盤に放射能が検出され、これらの放射能濃度は連続投与により上昇した。この間の母体の全血及び血漿中濃度はほぼ一定であった。胎仔及び羊水中には痕跡程度の放射能が認められた程度であり、いずれも連続投与により増加しなかった。

##### (3) 乳汁中への移行性

〈参考〉

乳汁中移行 (ラット) <sup>19)</sup>

分娩5日目のラットに [ $^{195}\text{Au}$ ] オーラノフィン 1mg/kgを5日間経口投与し、各投与0.3時間後から2時間授乳させた仔の胃内容物より乳汁中の放射能濃度を測定した。また仔の体内の放射能を測定した。乳汁中の放射能濃度はいずれの時点においても全血中濃度よりも低く、連続投与により増加しなかった。また、いずれの時点においても授乳された仔の体内に放射能は検出されず、乳汁中より摂取された放射能化合物は吸収されないものと思われる。

### (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 (外国人による成績)

オーラノフィンで治療中のRA患者における滑液内金濃度を測定した。滑液内金濃度は5～45  $\mu\text{gAu}/100\text{mL}$ でありこの時の全血中金濃度は10～70  $\mu\text{gAu}/100\text{mL}$ であった<sup>23)</sup>。

また、オーラノフィンの総投与量が945～3,600mgであるRA患者における皮膚、毛髪、爪の金濃度を測定したが金はほとんど検出されなかった<sup>23)</sup>。

#### <参考>

##### 組織内濃度 (ラット) <sup>19)</sup>

ラットに [<sup>195</sup>Au] オーラノフィンを1mg/kg経口投与し、主要組織内の放射能濃度を測定し金濃度として算出した。投与後24時間、5日及び21日では腎臓中での金濃度が最も高く、血液及び他の組織での金濃度は低かった。また、全血中濃度は時間の経過とともに減少するが、腎臓中の金濃度は持続する傾向がみられた。

##### 全身オートラジオグラフィー (ラット)

ラットに [<sup>195</sup>Au] オーラノフィン10mg/kgを1回静脈内及び経口投与し、投与後経時的に全身オートラジオグラムを作成した。

静脈内及び経口投与後とも投与後24時間及び120時間のいずれにおいても中枢神経組織を除く全ての組織に放射能が検出され、腎臓での濃度が最も高かった。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人による成績)

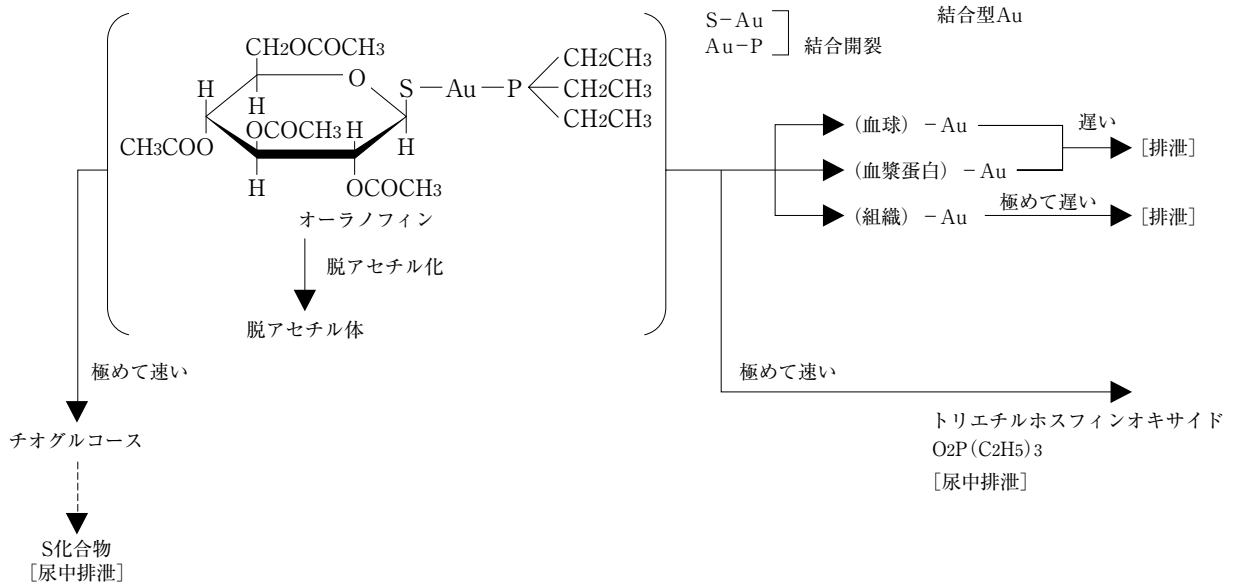
オーラノフィン3mgを1日2回投与した患者6名の最初の投与後6～24時間の尿についてトリエチルホスフィンオキサイドがガスクロマトグラフィーにより測定された。各患者の尿中に379ng/mL～839ng/mL (投与量に対して平均88.4%) のトリエチルホスフィンオキサイドが検出され、ヒトにオーラノフィンを経口投与した場合の主要代謝産物は本物質であることが確認された。

#### <参考>

##### 推定代謝経路及び代謝物 (ラット、イヌ) <sup>22) 24)</sup>

オーラノフィンは消化管壁及び血中で脱アセチル化され、さらにS—Au—P結合が開裂すると思われる。P及びSを含む代謝物は、それぞれ8.3時間及び15.7時間の半減期で消失するが、Auの消失は非常に遅く、大部分は血球や細胞あるいは蛋白と結合した形で存在すると考える。

これらの結合型Auは、徐々に代謝されて低分子化され、尿中あるいは胆汁中に排泄されると思われる。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450) の分子種

該当資料なし。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈参考〉

カラゲニン足浮腫抑制作用 (ラット)

オーラノフィンの代謝物であるトリエチルホスフィンオキシドは、ラットのカラゲニン足浮腫に対して、抑制作用を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし。

6. 排泄

(1) 排泄部位

主として糞中に排泄されることが認められている。

〈参考〉

尿・糞・胆汁中排泄 (ラット) <sup>22)</sup>

ラットに [<sup>195</sup>Au] オーラノフィンを投与して、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率を検討した。ラットに経口投与すると放射能の大部分は投与後2~3日の糞中に排泄され、尿中への排泄率は少なかった。また、胆汁中への排泄率もわずかであった。経口投与した場合の尿、胆汁中排泄率及び屍体中の残存率より、ラットにおいて投与した放射能の19.1%が吸収されるものと思われる。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 排泄率

#### 1) 単回投与時

RA患者に対するオーラノフィン6mgの単回経口投与では7日間で投与量の2.7%の金が尿中に排泄された。

#### 2) 反復投与時（外国人による成績）<sup>25)</sup>

RA患者に対してオーラノフィン3mg 1日2回を3日間経口投与した場合、その間に全投与量の73%の金が糞及び尿中に排泄され、そのうち約95%が糞中に排泄された。

### (3) 排泄速度

前項参照。

## 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

### 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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 金製剤による重篤な副作用（「重大な副作用」の項参照）の既往歴のある患者  
[重篤な副作用が発現するおそれがある。]
2. 金製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
3. 腎障害、肝障害、血液障害あるいは重篤な下痢、消化性潰瘍等のある患者  
[悪化するおそれがある。]
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
5. 小児（「小児等への投与」の項参照）

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 金製剤による副作用の既往歴のある患者  
[同種の副作用が発現するおそれがある。]
- (2) 重篤な消化器障害、腎障害、肝障害、血液障害あるいは薬物過敏症の既往歴のある患者  
[再発するおそれがある。]
- (3) 蕁麻疹、乾癬等慢性皮疹のある患者  
[発疹、癢痒等の副作用の確認が遅れるおそれがある。]
- (4) 炎症性腸疾患のある患者 [悪化するおそれがある。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与にあたっては、金療法を含む慢性関節リウマチの治療法を十分把握していること。
- (2) 過去の治療において非ステロイド性抗炎症剤により十分な効果の得られなかった症例に使用すること。  
なお、罹病期間が比較的短く、骨破壊や関節変形等の進んでいない活動性の慢性関節リウマチに対し本剤の使用を考慮すること。
- (3) 本剤は遅効性であり、6ヵ月以降に効果がみられる例もあるが、通常、効果は1～3ヵ月後より発現するので、少なくとも3ヵ月以上継続投与すること。なお、従来より投与している非ステロイド性抗炎症剤はその間継続して併用することが望ましい。
- (4) 本剤並びに疾患の特性を考慮して、治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。
- (5) 本剤の投与開始に先立ち、主な副作用を患者に説明し、特に発熱、咳嗽、労作時息切れ、全身倦怠感、皮下・粘膜下出血、下痢、癢痒、発疹、口内炎等の症状が認められた場合は、

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

- (6) 本剤投与前には必ず血液検査（赤血球数、血色素量、白血球数、白血球分類及び血小板数）、肝機能検査（トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ）、腎機能検査及び尿検査（蛋白、沈渣）を実施すること。投与中は毎月1回及び医師が必要と判断した時に血液検査（赤血球数、血色素量、白血球数、白血球分類及び血小板数）並びに尿検査（蛋白、沈渣）を行うこと。また、その他の検査項目については必要に応じて実施すること。

なお、臨床検査のうち白血球数、血小板数及び尿蛋白の検査値が下記のいずれかの値を示したときは、投与を中止し適切な処理を行うこと。

白血球数……3,000/mm<sup>3</sup>未満

血小板数……100,000/mm<sup>3</sup>未満

尿蛋白……持続的又は増加傾向を示す場合、及び血尿が認められた場合

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

### (2) 併用注意とその理由

[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
免疫抑制剤	血液障害が増強されるおそれがある。但し、本剤に関する症例報告はない。	機序は不明 〔本剤及び免疫抑制剤ともに血液障害を起こす可能性のある薬剤である。〕
D-ペニシラミン	類薬（注射金剤）で副作用の発現が増加したとの報告がある。但し、本剤に関する症例報告はない。	機序は不明
ワルファリン	動物実験で本剤の急性毒性増強が報告されているので、本剤を減量するなど慎重に投与すること。但し、症例報告はない。	機序は不明
フェニトイン	外国で併用によりフェニトインの血中濃度が増加したとの報告がある。	機序は不明

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例5,651例中副作用が報告されたのは925例（16.37%）であり、主な副作用は下痢342例（6.05%）、腹痛103例（1.82%）、口内炎57例（1.01%）等の消化器症状、発疹168例（2.97%）、癢疹145例（2.57%）等の皮膚症状、蛋白尿51例（0.90%）、貧血50例（0.88%）、BUN上昇31例（0.55%）、血清AST（GOT）上昇26例（0.46%）、血清ALT（GPT）上昇23例（0.41%）、顔面浮腫19例（0.34%）、白血球減少7例（0.12%）等であった。（再審査結果公示：1993年9月）

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) 間質性肺炎：間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、労作時息切れ等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線、血液ガス分析等の検査を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 再生不良性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症：再生不良性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症（各0.1%未満）があらわれることがあるので、初期症状として全身倦怠感、皮下・粘膜下出血、発熱等がみられたら、速やかに血液検査を実施し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、ネフローゼ症候群（各0.1%未満）があらわれることがあるので、腎機能検査値異常（BUN、クレアチニン上昇等）、尿蛋白等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈参考〉

重大な副作用（類薬）

注射金剤で、剥脱性皮膚炎、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、血小板減少、白血球減少、気管支炎、気管支喘息発作の増悪、大腸炎、角膜潰瘍、網膜出血、多発性神経炎、ミオキミア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中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、経過を観察し、必要に応じて休薬、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚・粘膜		発疹、痒痒感、紅斑、脱毛	蕁麻疹、光線過敏症、結膜炎
消化器	下痢・軟便	胃痛・腹痛、口内炎、悪心・嘔吐、食欲不振、消化不良、便秘、腹部膨満、胃潰瘍、舌炎	口渇、口角炎、消化管出血、歯肉炎、潰瘍性大腸炎
血液		貧血、白血球減少	血小板減少、好酸球増多、好中球減少
腎臓		BUN、クレアチニンの上昇等の腎機能検査値異常、蛋白尿、血尿	
肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇等の肝機能検査値異常	黄疸
呼吸器			鼻出血
その他		浮腫、味覚異常、めまい、体重減少、脱力・倦怠感	発熱、頭痛、耳鳴、IgA低下、動悸、しびれ感

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の 調 査	使用成績 調査の累計	合 計
調査症例数	510	5,141	5,651
副作用発現症例数	217	708	925
副作用発現件数	404	972	1,376
副作用発現症例率 (%)	42.55	13.77	16.37
副作用の種類			
消化管障害	122 (23.92)	376 (7.31)	498 (8.81)
胃炎	0	2 (0.04)	2 (0.04)
胃潰瘍	1 (0.20)	5 (0.10)	6 (0.11)
嘔気	13 (2.55)	16 (0.31)	29 (0.51)
口角炎	1 (0.20)	4 (0.08)	5 (0.09)
下痢	76 (14.90)	266 (5.17)	342 (6.05)
口内炎	17 (3.33)	40 (0.78)	57 (1.01)
口内乾燥	1 (0.20)	4 (0.08)	5 (0.09)
消化不良	11 (2.16)	9 (0.18)	20 (0.35)
食欲不振	11 (2.16)	13 (0.25)	24 (0.42)
舌炎	1 (0.20)	5 (0.10)	6 (0.11)
腹痛	28 (5.49)	75 (1.46)	103 (1.82)
便秘	1 (0.20)	6 (0.12)	7 (0.12)
鼓腸放屁	1 (0.20)	5 (0.10)	6 (0.11)
メレナ	2 (0.39)	1 (0.02)	3 (0.05)
胃腸障害	0	7 (0.14)	7 (0.12)
舌湿疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔吐	4 (0.78)	0	4 (0.07)
口唇のあれ	1 (0.20)	0	1 (0.02)
歯肉痛	1 (0.20)	0	1 (0.02)
口唇腫脹	1 (0.20)	0	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の 調 査	使用成績 調査の累計	合 計
皮膚・皮膚付属器障害	109 (21.37)	207 (4.03)	316 (5.59)
乾癬様皮疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
光線過敏性反応	1 (0.20)	1 (0.02)	2 (0.04)
紅斑性発疹	2 (0.39)	12 (0.23)	14 (0.25)
湿疹	1 (0.20)	17 (0.33)	18 (0.32)
蕁麻疹	1 (0.20)	3 (0.06)	4 (0.07)
水疱性皮疹	1 (0.20)	1 (0.02)	2 (0.04)
痒痒	60 (11.76)	85 (1.65)	145 (2.57)
脱毛（症）	4 (0.78)	6 (0.12)	10 (0.18)
丘疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	65 (12.75)	103 (2.00)	168 (2.97)
皮膚炎	1 (0.20)	5 (0.10)	6 (0.11)
体臭変化	0	1 (0.02)	1 (0.02)
色素沈着	0	1 (0.02)	1 (0.02)
角質剥離	0	1 (0.02)	1 (0.02)
皮下出血斑	1 (0.20)	0	1 (0.02)
皮膚のあれ	2 (0.39)	0	2 (0.04)
泌尿器系障害	17 (3.33)	85 (1.65)	102 (1.80)
血中クレアチニン上昇	1 (0.20)	4 (0.08)	5 (0.09)
急性腎不全	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血尿	2 (0.39)	16 (0.31)	18 (0.32)
腎機能異常	1 (0.20)	4 (0.08)	5 (0.09)
蛋白尿	8 (1.57)	43 (0.84)	51 (0.90)
BUN上昇	5 (0.98)	26 (0.51)	31 (0.55)
頻尿	1 (0.20)	1 (0.02)	2 (0.04)
乏尿	0	1 (0.02)	1 (0.02)
NAG上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿中BMG上昇	1 (0.20)	0	1 (0.02)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の 調 査	使用成績 調査の累計	合 計
肝臓・胆管系障害	2 (0.39)	37 (0.72)	39 (0.69)
肝機能異常	0	11 (0.21)	11 (0.19)
肝障害	1 (0.20)	2 (0.04)	3 (0.05)
血清AST (GOT) 上昇	2 (0.39)	24 (0.47)	26 (0.46)
血清ALT (GPT) 上昇	2 (0.39)	21 (0.41)	23 (0.41)
ウロビリノーゲン陽性	0	1 (0.02)	1 (0.02)
γ-GTP 上昇	0	2 (0.04)	2 (0.04)
代謝・栄養障害	2 (0.39)	18 (0.35)	20 (0.35)
アルカリフォスファターゼ上昇	2 (0.39)	16 (0.31)	18 (0.32)
LDH 上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
低蛋白血症	0	2 (0.04)	2 (0.04)
LAP 上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	8 (1.57)	30 (0.58)	38 (0.67)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.02)	1 (0.02)
貧血	15 (2.94)	35 (0.68)	50 (0.88)
ケームス陽性	2 (0.39)	0	2 (0.04)
白血球・網内系障害	5 (0.98)	11 (0.21)	16 (0.28)
好中球減少	0	1 (0.02)	1 (0.02)
好酸球増多 (症)	2 (0.39)	2 (0.04)	4 (0.07)
白血球減少 (症)	1 (0.20)	6 (0.12)	7 (0.12)
白血球増多 (症)	1 (0.20)	1 (0.02)	2 (0.04)
リンパ球減少	0	1 (0.02)	1 (0.02)
IgA 減少	1 (0.20)	1 (0.02)	2 (0.04)
呼吸器系障害	3 (0.59)	3 (0.06)	6 (0.11)
息切れ	0	1 (0.02)	1 (0.02)
間質性肺炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
咳	1 (0.20)	0	1 (0.02)
鼻出血	2 (0.39)	1 (0.02)	3 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	6 (1.18)	5 (0.10)	11 (0.19)
四肢しびれ (感)	0	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	3 (0.59)	4 (0.08)	7 (0.12)
嘔声	1 (0.20)	0	1 (0.02)
頭痛	3 (0.59)	0	3 (0.05)
自律神経系障害	1 (0.20)	1 (0.02)	2 (0.04)
発赤	0	1 (0.02)	1 (0.02)
寝汗	1 (0.20)	0	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の 調 査	使用成績 調査の累計	合 計
視覚障害	3 (0.59)	2 (0.04)	5 (0.09)
羞明	0	1 (0.02)	1 (0.02)
眼瞼痙攣	0	1 (0.02)	1 (0.02)
眼痛	1 (0.20)	0	1 (0.02)
眼掻痒	2 (0.39)	0	2 (0.04)
聴覚・前庭障害	2 (0.39)	1 (0.02)	3 (0.05)
耳鳴	2 (0.39)	1 (0.02)	3 (0.05)
他の特殊感覚障害	3 (0.59)	5 (0.10)	8 (0.14)
味覚倒錯	3 (0.59)	5 (0.10)	8 (0.14)
筋・骨格系障害	0	3 (0.06)	3 (0.06)
多発性関節痛	0	2 (0.04)	2 (0.04)
筋（肉）痛	0	2 (0.04)	2 (0.04)
女性生殖（器）障害	2 (0.39)	1 (0.02)	3 (0.05)
陰門潰瘍（ヘルペス）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
月経不順	1 (0.20)	0	1 (0.02)
乳房痛	1 (0.20)	0	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	1 (0.20)	0	1 (0.02)
動悸	1 (0.20)	0	1 (0.02)
一般的全身障害	23 (4.51)	27 (0.53)	50 (0.88)
顔面浮腫	8 (1.57)	11 (0.21)	19 (0.34)
胸痛	1 (0.20)	2 (0.04)	3 (0.05)
体重減少	4 (0.78)	2 (0.04)	6 (0.11)
発熱	1 (0.20)	4 (0.08)	5 (0.09)
倦怠（感）	1 (0.20)	4 (0.08)	5 (0.09)
浮腫	1 (0.20)	2 (0.04)	3 (0.05)
CRP陽性	0	1 (0.02)	1 (0.02)
下腿浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
顔のほてり	1 (0.20)	0	1 (0.02)
下肢浮腫	6 (1.18)	0	6 (0.11)
脱力感	1 (0.20)	0	1 (0.02)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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  
該当資料なし。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

2. 金製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2) 重篤な消化器障害、腎障害、肝障害、血液障害あるいは薬物過敏症の既往歴のある患者  
[再発するおそれがある]

### 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと [動物実験で催奇形作用が報告されている<sup>26)</sup>]。

(2) 授乳婦：本剤投与中は授乳させないように注意すること [動物実験で乳汁中移行が報告されている（「薬物動態」の項参照）]。

### 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないので投与しないこと。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

### 13. 過量投与

外国において、本剤27mg/日を10日間服用したところ、中枢・末梢神経障害が発現し、本剤の投与中止とキレート剤の投与により回復した例がある。過量投与した場合には、催吐、胃洗浄等を行うとともにキレート剤を投与するなど適切な療法を行うこと。なお、注射金剤の過量投与の治療にキレート剤が使用されている。

#### 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）

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること  
（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）。

#### 15. その他の注意

- (1) ラットに3ヵ月、12ヵ月及び24ヵ月投与した毒性試験で、腎尿細管上皮の細胞の巨大化、核の巨大化及び腫瘍がみられたとの報告がある<sup>27)28)</sup>。
- (2) ヒトで水晶体・角膜への金沈着がみられたとの報告がある。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

各種動物を用い、オーラノフィンの一般薬理作用を検討した。生体位の試験では主として静脈内投与により3.2mg/kgまで、また摘出臓器の試験および*in vitro*での試験では $3.2 \times 10^{-5}$ g/mLまで、溶血試験では0.1%までの濃度を用いた。これらの試験において、オーラノフィンは、血圧、心拍数に対しては一定の傾向を示さなかったが、嘔吐、徘徊の惹起、消化管運動および子宮運動の抑制を示した。

また、オーラノフィンは溶血作用は示さず、出血時間、血液凝固時間にも影響を与えなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>27)</sup>

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

投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静脈内	22.6	19.9	23.8	39.0
腹腔内	33.8	36.5	16.3	25.5
皮下	53.6	45.3	321	235
経口	281	311	344	240

#### 中毒症状と死因

全身状態及び剖検ではラットの腹腔内投与でライジング反応が、マウス及びラットにおいて皮下投与で投与局所皮膚に痂皮形成が、経口投与で胃粘膜の出血あるいは前胃粘膜の角化亢進等オーラノフィンによる刺激作用がみられた。なお、死亡例の剖検で肺のうっ血、胸水または腹水の貯留等がみられたが、これは循環不全によるものと思われた。

#### (2) 反復投与毒性試験

- ラットにオーラノフィン3.2、10及び32mg/kgを13週間経口投与した試験では10mg/kg以上の投与群で軟便、流涎、体重増加抑制、腺胃の出血、盲腸の潰瘍及びこれに伴う貧血、代償性の脾臓及び骨髓の造血亢進等が見られ、また腎尿細管上皮細胞の核の巨大化がみられたが、これらの変化はいずれも投与中止により回復した。これらから、本試験におけるオーラノフィンの無影響量は3.2mg/kgと考えられた<sup>27)28)</sup>。
- ラットにオーラノフィン3.6、12及び23mg/kgを12ヵ月間経口投与した試験においてもほぼ亜急性毒性試験と同様の結果であったが、腎臓では3.6～23mg/kg投与群で投与量に相関して尿細管上皮細胞の核の巨大化及び細胞の巨大化、23mg/kg投与群で腫瘍がみられた。更に低用量の0.36及び1.2mg/kgを12ヵ月間経口投与した試験では、全身状態として1.2mg/kg投与群で散発的に流涎がみられた以外投与各群とも異常はみられなかった。眼科学的検査、尿検査、血液学的検査等においても投与各群とも対照群と差はなく、臓器の肉眼的観察でも薬物による異常は認められなかった。病理組織学的検査においては投与各群とも尿細管上皮細胞の核の巨大化がみられた。しかし0.36mg/kg投与群では12ヵ月後のみに、軽度の発生がみられたのみであった。その他には薬

物による異常所見が認められないことより無影響量は、0.36mg/kgに近い量と考えられた。イヌにオーラノフィン0.6、1.2及び2.4mg/kgを12ヵ月間経口投与した試験では投与量に相関して嘔吐、軟便、下痢、流涎がみられ、2.4mg/kg以上の投与群で体重増加の抑制、1.2mg/kg以上の投与群で貧血及び骨髄赤血球の過形成がみられたが、消化管、腎臓等に異常はみられなかった。以上より本試験における無影響量は0.6mg/kgと考えられた<sup>28)29)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>26)27)</sup>

ラットの妊娠前及び妊娠初期にオーラノフィンを経口投与した試験では10mg/kg投与群で体重増加の抑制、着床数の減少及び未着床卵率の増加がみられたが、3.2mg/kg投与群では異常はみられなかった。

器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験では3.2mg/kgまでの投与量で薬物による異常はみられなかった。

ウサギの器官形成期に経口投与した試験では8mg/kg以上の投与群で流産がみられ、4mg/kg以上の投与群で吸収胚数の増加、同腹仔数及び平均生仔体重の減少がみられた。また、0.5～3mg/kg以上の投与群で主として臍帯ヘルニア及び腹壁破裂等の外形異常の発生が増加した。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 変異原性試験<sup>21)24)</sup>

オーラノフィンの突然変異誘発性の有無を細菌を用いた感受性試験（0.1～100  $\mu$ g/ディスク）、復帰変異性試験（0.01～10  $\mu$ g/プレート）及びマウスでの小核試験（3.2～18mg/kg）により検討したが、オーラノフィンはいずれの試験においても突然変異性を示さなかった。

#### 2) 癌原性試験

マウスにオーラノフィンを1、3及び6ないし9mg/kgを18ヵ月間経口投与した試験では薬物によると思われる腫瘍発生の増加は認められなかった。

ラットにオーラノフィンを0.4、1及び2.5mg/kgを2年間経口投与した試験では1mg/kg以上の投与群で腎尿管上皮細胞の腫瘍発生率が増加した。その他、薬物によると思われる腫瘍発生の増加は認められなかった。

#### 3) 抗原性試験

モルモットを用いて遅延型皮膚反応、全身性アナフィラキシー、PCA反応、感作肺からのヒスタミン遊離、Schultz-Dale反応及びマウスを用いてIgE抗体産性能について検討したが、いずれの試験においても陰性でありオーラノフィンには抗原性は無いものと判断された。

#### 4) 局所刺激<sup>15)</sup>

絶食ラットにオーラノフィン3.2～32mg/kgを経口投与すると50%以上の動物に胃障害がみられたが、重篤なものではなく、小腸では胃におけるよりも障害は軽度であった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期限又は使用期限

有効期間：指定なし

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく。包装に使用期限を表示。）

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

特になし

### 4. 承認条件

該当しない。

### 5. 包装

120錠（10錠×12）PTP

600錠（10錠×60）PTP

### 6. 同一成分・同効薬

グレリース錠（グレラン）ほか

### 7. 国際誕生年月日

1982年11月12日

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1986年4月30日

承認番号：(61AM) 3220

### 9. 薬価基準収載年月日

1986年6月19日

### 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。

### 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：1993年9月8日]

**12. 再審査期間**

6年間

[調査期間：1986年4月30日～1992年4月29日（終了）]

**13. 長期投与の可否**

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

**14. 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード**

4420001F1023

**15. 保険給付上の注意**

該当しない。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 本間光夫 ほか, 医学のあゆみ 127(7):770, 1983.
- 2) 七川歆次 ほか, 炎症 4(2):151, 1984.
- 3) 内田詔爾 ほか, 日本リウマチ・関節外科学会誌 2(4):399, 1983.
- 4) 安倍達 ほか, 薬理と治療 11(9):3759, 1983.
- 5) 安倍達 ほか, 薬理と治療 11(9):3771, 1983.
- 6) 鈴木重男 ほか, 薬理と治療 11(10):4369, 1983.
- 7) 中山昇二 ほか, 薬理と治療 11(9):3787, 1983.
- 8) 木村千仞 ほか, 整形外科と災害外科 32(2):350, 1984.
- 9) 安倍達 ほか, 薬理と治療 11(10):4337, 1983.
- 10) 高杉潔 ほか, 炎症 4(3):229, 1984.
- 11) 石川浩一郎 ほか, 薬理と治療 11(9):3827, 1983.
- 12) 輿石義晴 ほか, 薬理と治療 11(9):3807, 1983.
- 13) 本間光夫 ほか, 薬理と治療 11(10):4351, 1983.
- 14) Fujitsu T., et al. *Int J Immunopharmacol* 8(8):897, 1986.
- 15) 広井純 ほか, 日本薬理学会雑誌 86:441, 1985.
- 16) 長野吉伸 ほか, 基礎と臨床 17(9):2990, 1983.
- 17) Blocka K., et al. *J Rheumatol* 9(Suppl.8):110, 1982.
- 18) 安倍達, 抗炎症薬－基礎と臨床－ p.331, 1985(塩川優一, 藤村一編)  
医薬ジャーナル社
- 19) Walz DT., et al. *Amer J Med* 75(6A):90, 1983.
- 20) Herrlinger JD., et al. *J Rheumatol* 9(Suppl.8):81, 1982.
- 21) Walz DT., et al. *J Rheumatol* 7(6):820, 1980.
- 22) Intoccia AP., et al. *J Rheumatol* 9(Suppl.8):90, 1982.
- 23) Gottlieb NL., et al. *J Rheumatol* 9(Suppl.8):99, 1982.
- 24) 野口英世 ほか, 基礎と臨床 19(7):3121, 1985.
- 25) Gottlieb NL., et al. *J Rheumatol* 6(Suppl.5):61, 1979.
- 26) Szabo KT., et al. *Vet Path* 15(Suppl.5):97, 1978.
- 27) 古川剛 ほか, 基礎と臨床 17(12):4049, 1983.
- 28) Payne BJ., et al. *Vet Path* 15(Suppl.5):13, 1978.
- 29) Payne BJ., et al. *Vet Path* 15(Suppl.5):9, 1978.

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	承認年月	発売年月	国名	承認年月	発売年月
ドイツ	1982年11月	1982年12月	イタリア	1984年2月	1984年3月
アルゼンチン	1983年1月	1983年	オーストリア	1984年4月	1984年5月
南アフリカ	1983年3月	1983年9月	フランス	1984年4月	1988年10月
ポルトガル	1983年4月	1983年10月	オーストラリア	1984年7月	1985年6月
ルクセンブルグ	1983年5月	1983年9月	デンマーク	1984年11月	1984年
スイス	1983年6月	1983年11月	アメリカ	1985年5月	1985年6月
ニュージーランド	1983年6月	1983年12月	ノルウェー	1985年8月	1985年11月
スペイン	1983年6月	1984年3月	カナダ	1985年9月	1985年10月
メキシコ	1983年6月	1984年6月	オランダ	1985年9月	1985年10月
ブラジル	1983年8月	1984年4月	スウェーデン	1986年4月	1986年6月
ベルギー	1983年12月	1984年9月	イギリス	1987年7月	1987年8月



[資料請求・問い合わせ先]

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>