

RA寛解導入剤

※ リドーラ錠3mg

Ridaura® Tablets 3mg

オーラノフィン錠

※※規制区分:

劇薬、
処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

※承認番号	21900AMX01262
※薬価収載	2007年12月
販売開始	1986年7月
再審査結果	1993年9月

貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

【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]

※【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中にオーラノフィン3mg
添 加 物	乳糖水和物、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、ヒプロメロース、沈降炭酸カルシウム、カルナウバロウ

2. 製剤の性状

剤 形	フィルムコート錠		
	白色		
外形、大きさ、 質量	表	裏	側面
			
	直径 7.1mm	厚さ 3.2mm	質量 138mg
識別コード	SBS681		

※※【効能・効果】

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)

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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、痒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。]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与にあたっては、金療法を含む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、痒痒、発疹、口内炎等の症状が認められた場合は、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置を行うこと。

白血球数…… 3,000/mm³未満

血小板数……100,000/mm³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

3. 相互作用

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

4. 副作用

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%)、痒痒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

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。

(2) 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。

(3) 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	

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
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

5. 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。

6. 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¹⁾]。

(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)]。

7. 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。

8. 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。

9. 適用上の注意

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)。

10. 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^{2),3)}。

(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。

※※【薬物動態】

1. 血中金濃度

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⁴⁾。関節リウマチ患者にリドー錠2錠(オーラノフィンとして6mg)を連続経口投与した場合、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日であり、その推定半減期は15.7日であった⁵⁾。

2. 排泄

関節リウマチ患者にリドー錠2錠(オーラノフィンとして6mg：金1.7mgに相当)を単回経口投与した場合、7日間で投与量の2.7%の金が尿中に排泄された⁶⁾。また、連続経口投与で投与開始後3~8週での排泄を検討した結果、投与期間中の任意の3日間で平均3.8mg(1.9~5.8mg)の金が尿及び糞中に排泄され、その内約95%が糞中に排泄された⁷⁾。

3. 滑液内金濃度

リドーで治療中の関節リウマチ患者における滑液内金濃度は5~45μgAu/100mLであり、この時の全血中金濃度は10~70μgAu/100mLであった⁸⁾。[注：4),7),8)は外国人のデータ]

(参考)

乳汁中移行

分娩後のラットに¹⁹⁵Au標識オーラノフィンを経口投与すると、金は乳汁中に移行するが、全血中金濃度より低く、連続投与により増加しなかった⁹⁾。

※※【臨床成績】

1. 関節リウマチに対するリドーラ 6 mg/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¹⁰⁾。
2. 関節リウマチに対する投与24週後の全般改善度は、中等度改善以上が39.8% (176/442例)、軽度改善以上が65.4% (289/442例)であった。
3. 一般臨床試験及び長期投与試験では、322例においてリドーラを主として6 mg/日、最長3年5ヵ月間投与したが、関節リウマチの諸症状(朝のこわばり、関節の疼痛・腫脹、握力の低下、赤沈の亢進等)は投与開始後1～3ヵ月で有意に改善され、長期にわたり効果が維持された。

【薬効薬理】

1. 免疫応答系に対する作用

自己免疫疾患自然発症動物であるMRL/1系マウスの自己抗体産生及び血中IgG量の増加を明らかに抑制した。しかし、外来抗原に対する反応性に対しては抑制作用を示さず、本剤の作用は異常な免疫反応に選択的であることが示唆された¹¹⁾。

2. 抗炎症作用

ラットのアジュバント関節炎及び免疫複合体等による急性炎症にも有効であった。特に、インドメタシンの効き難いラットのアルサス型足浮腫や逆PCA反応に抑制効果を示したことが特徴的であった¹²⁾。

in vitroの試験では好中球やマクロファージのケモタクシス及びライソゾーム酵素の遊離を抑制したが^{12),13)}、cyclooxygenase活性には影響を与えなかった¹²⁾。

※※ 3. 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

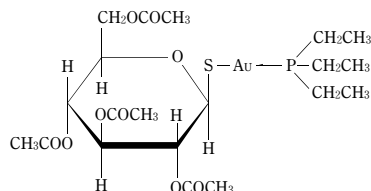
本剤6 mg/日とプラセボとの二重盲検比較試験で、24週後のRAテスト陰性化率及びRAHA改善率はプラセボ群に比しリドーラ群で高かった¹⁰⁾。なお、悪化例も含めるとRAHAではプラセボ群に比し優れた(P<0.05)結果が得られた。また、免疫グロブリン値の低下及び赤沈値、CRPの低下はプラセボ群に比し有意であった¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オーラノフィン (Auranofin)

化学名：(1-thio-β-D-glucopyranosato) (triethylphosphine) gold 2, 3, 4, 6-tetraacetate

構造式：



分子式：C₂₀H₃₄AuO₉PS

分子量：678.48

融点：113～116℃

分配係数(logP)：1.7(n-オクタノール/水系)

金の含量：29.0%

性状：白色の結晶性の粉末である。

アセトニトリル又はクロロホルムに極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、エーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

※【包装】

リドーラ錠 3 mg：120錠(10錠×12)PTP、600錠(10錠×60)PTP

【主要文献】

- 1) Szabo, K. T. et al. : Vet Pathol, 15(Suppl. 5), 97-102, (1978)
- 2) 古川 剛ほか：基礎と臨床 17, 4049-4065, (1983)
- 3) Payne, B. J. et al. : Vet Pathol, 15(Suppl. 5), 13-22, (1978)
- 4) Blocka, K. et al. : J Rheumatol, 9(Suppl. 8), 110-119, (1982)
- 5) 安倍 達：抗炎症薬－基礎と臨床－P. 331-336, (1985) 塩川優一, 藤村一編(医薬ジャーナル社)

6) 岡崎太郎：未発表(CLR860022)

7) Gottlieb, N. L. : J Rheumatol, 6(Suppl. 5), 61-67, (1979)

8) Gottlieb, N. L. : J Rheumatol, 9(Suppl. 8), 99-109, (1982)

9) Walz, D. T. et al. : Am J Med, 75, 90-108, (1983)

10) 本間光夫ほか：医学のあゆみ, 127, 770-787, (1983)

11) Fujitsu, T. et al. : Int J Immunopharmacol, 8, 897-910, (1986)

12) 広井 純ほか：日薬理誌, 86, 441-455, (1985)

13) 長野吉伸ほか：基礎と臨床, 17, 2900-2908, (1983)

※※【資料請求先】

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

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

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

1100000005544

®登録商標



