

貯法：室温保存
有効期間：3年

筋緊張緩和剤
チザニジン塩酸塩製剤
処方箋医薬品^{注)}

テルネリン[®]錠1mg テルネリン[®]顆粒0.2% Ternelin[®] Tablets, Granules

	錠1mg	顆粒0.2%
承認番号	16300AMY00017000	20600AMZ00041000
販売開始	1988年5月	1994年7月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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[10.1 参照]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者[9.3.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テルネリン錠1mg	テルネリン顆粒0.2%
有効成分	1錠中 日局チザニジン塩酸塩 1.144mg (チザニジンとして1mg)	1g中 日局チザニジン塩酸塩 2.288mg (チザニジンとして2mg)
添加剤	無水ケイ酸、ステアリン酸、 乳糖、セルロース	プルラン、乳糖

3.2 製剤の性状

販売名	テルネリン錠1mg	テルネリン顆粒0.2%
性状	白色～微黄白色の片面割線入りの素錠	白色の顆粒剤ではない。
外形		-
識別コード	BH	-
大きさ（約）	直径：7.1mm 厚さ：2.3mm 質量：0.11g	-

4. 効能又は効果

- 下記疾患による筋緊張状態の改善
頸肩腕症候群、腰痛症
- 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

6. 用法及び用量

〈筋緊張状態の改善〉

通常成人には、チザニジンとして3mg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。

〈痙性麻痺〉

通常成人には、チザニジンとして1日3mgより投与を始め、効果をみながら1日6～9mg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。

8. 重要な基本的注意

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に十分注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

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。[9.8.1、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。[2.3 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

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。[11.1.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与により胎児重量の低下、化骨遅延、出生児の死亡等が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

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。

9.8 高齢者

9.8.1 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。本剤は主として腎から排泄される。また、一般に腎機能が低下していることが多い。[9.2、16.6.1 参照]

9.8.2 血圧低下があらわれることがあるので、特に注意すること。[11.1.2 参照]

10. 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。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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） [2.2 参照]	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。

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
降圧剤 降圧利尿剤等 [11.1.2 参照]	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。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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

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。

11.1.2 急激な血圧低下（頻度不明）

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。特に高齢者及び降圧剤との併用例では注意すること。[9.8.2、10.2 参照]

11.1.3 心不全（頻度不明）

心拡大、肺水腫等があらわれることがある。

11.1.4 呼吸障害（頻度不明）

喘鳴、喘息発作、呼吸困難等があらわれることがある。

11.1.5 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT 等の著しい上昇、悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3.2 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下	徐脈、動悸	失神
精神神経系	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	幻覚、錯乱
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、ALT の上昇	ALP の上昇	—
過敏症	発疹、皮膚そう痒感	蕁麻疹、紅斑	血管性浮腫
その他	脱力・倦怠感	浮腫、尿閉、霧視	眼瞼下垂

注）使用成績調査を含む

13. 過量投与

13.1 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

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

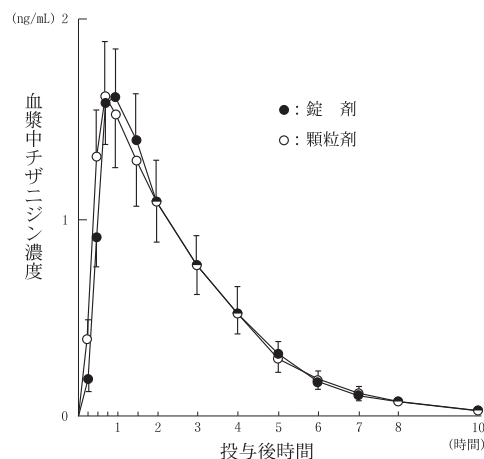
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にテルネリン錠 1mg を 2 錠又は顆粒 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 (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
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）

16.4 代謝

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ゾ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（外国人のデータ）。

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C 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（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎不全患者における薬物動態

腎不全患者（クレアチニンクリアランス 25mL/分以下）及び健康成人（クレアチニンクリアランス 90mL/分以上）に本剤 4mg を 1 回経口投与した後の薬物動態を比較したところ、腎不全患者では AUC は約 7 倍、最高血中濃度は約 2 倍であり、血中濃度の上昇が観察された¹⁾（外国人のデータ）。[9.2、9.8.1 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験 (筋緊張状態の改善)

17.1.1 国内一般臨床試験

頸肩腕部および腰背部の筋緊張性疼痛疾患患者 387 例を対象に本剤（錠剤）を 2 週間投与した結果、本剤の最終全般改善度は、「中等度改善」以上が 55.8%、「軽度改善」以上が 80.0%であった。

副作用発現率は、26 例（6.7%）であった。主な副作用は、眠気 8 例（2.1%）、胃部不快感 6 例（1.6%）、めまい・ふらつき 3 例（0.8%）、発疹・発赤 3 例（0.8%）であった²⁾。

17.1.2 国内一般臨床試験

頸肩腕部および腰背部の筋緊張性疼痛疾患患者 45 例を対象に本剤 1 日 3 包（顆粒 1 包 0.5g 中にチザニジンとして 1mg 含有）を 1 日 3 回 2 週間経口投与した結果、本剤の有効率は 44.4%、やや有効以上を含めると 77.8%であった。副作用発現率は、2 例（4.4%）であり、その内訳は胃重感、眠気がそれぞれ 1 例であった^{3,4)}。

17.1.3 国内二重盲検試験

頸肩腕部および腰背部の筋緊張性疼痛疾患患者 386 例（本剤投与群 193 例、トルペリゾン投与群 193 例）を対象として、本剤 1mg3 錠とトルペリゾンのプラセボ錠 6 錠を併用して 1 日 3 回 2 週間経口投与した二重盲検比較試験の結果、全般改善度は、1 週後では「中等度改善」以上で 39.4%、「軽度改善」以上で 70.6%であった。2 週後では、「中等度改善」以上で 57.9%、「軽度改善」以上で 83.6%であり、両群間に有意差は認められなかったが、1 週後に比べ 2 週後の改善率が高く、特に著明改善例が増加しており、本疾患に対しての有効性が高い薬剤であることが示された。

副作用発現率は、22 例（11.9%）であった。主な副作用は、眠気 10 例（5.4%）、脱力感 5 例（2.7%）、悪心 3 例（1.6%）、下痢 3 例（1.6%）等であった⁵⁾。

(痙性麻痺)

17.1.4 国内一般臨床試験

種々の脳性、脊髄性疾患に起因する痙性麻痺患者 405 例を対象に本剤を 8 週間以上投与した結果、本剤の最終全般改善度は、「中等度改善」以上の改善率が 32.1%、「軽度改善」以上が 76.3%であった。

副作用発現率は、64 例（20.7%）であった。主な副作用は、眠気 33 例（8.1%）、口喝 17 例（4.2%）、脱力感 15 例（3.7%）、倦怠感 11 例（2.7%）等であった⁶⁾。

17.1.5 国内一般臨床試験

脳性・脊髄性痙性麻痺患者 36 例を対象に本剤 1 日 3 包～9 包（顆粒 1 包 0.5g 中にチザニジンとして 1mg 含有）を 1 日 3 回 6 週間経口投与した結果、本剤の有効率は 37.1%であった。副作用発現率は、2 例（5.6%）であり、その内訳は口喝、右上肢の重い感じがそれぞれ 1 例であった^{7,8)}。

17.1.6 国内二重盲検試験

脳性・脊髄性痙性麻痺患者 226 例（本剤投与群 113 例、トルペリゾン投与群 113 例）を対象として、本剤 1mg 錠とトルペリゾンのプラセボ錠を併用して 1 日 3 回 4 週間経口投与した二重盲検比較試験の結果、最終全般改善度は、「中等度改善」以上で 19.1%、「軽度改善」以上で 66.4%と対照薬との間に有意差はみられなかった。有用度は、「有用」以上で 18.2%、「やや有用」以上で 62.7%であり本剤が優れる傾向を示した。副作用発現率は、22 例（20.0%）であった。主な副作用は、口喝 8 例（7.3%）、眠気 7 例（6.4%）、めまい・ふらつき 4 例（3.6%）、悪心 3 例（2.7%）等であった⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チザニジンは中枢性のアドレナリン α_2 作動効果を有し、脊髄及び脊髄上位中枢に作用して、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。

18.2 行動薬理的検討

一般行動（サル）、斜面法（マウス）及び回転円筒法（マウス）等における行動観察により本剤の筋弛緩作用が認められる。

18.3 実験的固縮緩解作用

骨格筋の異常緊張モデルである貧血性除脳固縮（ α -固縮）及び上丘・下丘間除脳固縮（ γ -固縮）を緩解する（ラット）。

18.4 脊髄反射抑制作用

脊髄後根刺激による多シナプス反射電位を抑制するが、単シナプス反射電位を抑制する作用は弱い（ラット、ネコ）。また、多シナプス反射の一つである脚の交差性伸展反射を抑制する（ヒヨコ）。

18.5 γ -運動ニューロンに対する抑制

筋紡錘を直接に抑制しないが、脊髄からの γ -運動ニューロンを抑制して二次的に筋紡錘の感度を低下する（ラット）。

18.6 抗侵害受容作用

侵害刺激に対する脊髄後角ニューロンの興奮を抑制するが、非侵害刺激に対する反応は抑制しない（ネコ）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：チザニジン塩酸塩（Tizanidine Hydrochloride）

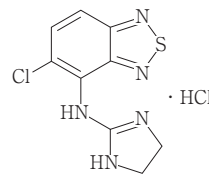
化学名：5-Chloro-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2,1,3-benzothiadiazole-4-amine monohydrochloride

分子式：C₉H₈ClN₅S · HCl

分子量：290.17

性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末で、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。

化学構造式：



融点：約 290℃（分解）

分配係数：0.06（1-オクタノール/pH1.2 緩衝液）
8.4（1-オクタノール/pH7.5 緩衝液）

20. 取扱い上の注意

(錠)

20.1 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。

(顆粒)

20.2 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可能性がある。

22. 包装

(テルネリン錠 1mg)

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]
500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]
1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]
1,000 錠 [瓶、バラ]
2,100 錠 [21 錠 (PTP) × 100]

(テルネリン顆粒 0.2%)

100g [瓶]

23. 主要文献

- 1) Kirch, W. et al. : In 3rd European Congr. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Proc.1987 ; 3:6-10
- 2) 社内資料：国内一般臨床試験（頸肩腕症候群、腰痛症）に関する資料
- 3) 山本龍二：診療と新薬.1993 ; 30 (1) :107-115
- 4) 田中 守：新薬と臨床.1993 ; 42 (2) :283-288
- 5) 青木虎吉ほか：医学のあゆみ.1986 ; 136(4):311-326
- 6) 社内資料：国内一般臨床試験（痙性麻痺）に関する資料
- 7) 中島八十一：Prog. Med.1993 ; 13 (2) :395-406
- 8) 橋本朋子ほか：臨牀と研究.1993 ; 70 (6) :1934-1944
- 9) 社内資料：国内二重盲検試験（痙性麻痺）に関する資料

*** 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

サンファーマ株式会社 くすり相談センター
〒105-0011 東京都港区芝公園1-7-6
受付時間：9時～17時
(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/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **サンファーマ株式会社**
SUN PHARMA 東京都港区芝公園1-7-6

(06)