

バクロフェン
ギャバロン[®]髄注

1.6 外国における使用状況等
に関する資料

第一製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	1
(1) 外国での許可及び使用状況について.....	1
(2) 外国における添付文書.....	3

表の目次

表 1.6-1 外国での承認状況.....	1
表 1.6-2 主要国添付文書の比較.....	4

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況について

髄腔内投与用バクロフェンは表 1.6-1 に示すとおり、現在までに 22 カ国で承認されている（2005 年 12 月現在）。

表 1.6-1 外国での承認状況（1）

国名	承認日	規格	適応
アルゼンチン	1995/10/09	0.05 mg/mL	慢性痙縮（脊髄由来）
	1995/10/09	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）
	1995/10/09	10 mg/20 mL	慢性痙縮（脊髄由来）
オーストラリア	1996/03/19	0.05 mg/mL	慢性痙縮（脊髄由来）
	1996/03/19	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）
	1996/03/19	10 mg/20 mL	慢性痙縮（脊髄由来）
オーストリア	1995/09/05	0.05 mg/mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
	1995/09/05	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
	1995/09/05	10 mg/20 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
ベルギー	1996/04/02	0.05 mg/mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
	1996/04/02	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
	1996/04/02	10 mg/20 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
カナダ	1994/09/21	0.05 mg/mL	慢性痙縮（脊髄由来）
	1994/09/21	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）
	1994/09/21	10 mg/20 mL	慢性痙縮（脊髄由来）
デンマーク	1994/03/04	0.05 mg/mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
	1994/03/04	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
	1994/03/04	10 mg/20 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
フランス	1994/09/26	0.05 mg/mL	脊髄由来または脳性運動障害による痙縮
	1994/09/26	10 mg/5 mL	脊髄由来または脳性運動障害による痙縮
	1994/09/26	10 mg/20 mL	脊髄由来または脳性運動障害による痙縮
ドイツ	1994/01/14	0.05 mg/mL	多発性硬化症または脊髄損傷、あるいは中枢性の重度慢性痙縮
	1994/01/14	10 mg/5 mL	多発性硬化症または脊髄損傷、あるいは中枢性の重度慢性痙縮
	1994/01/14	10 mg/20 mL	多発性硬化症または脊髄損傷、あるいは中枢性の重度慢性痙縮
香港	2003/09/30	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
アイスランド	1995/07/21	0.05 mg/mL	慢性痙縮（脊髄由来）
	1971/04/30	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）
	1995/07/21	10 mg/20 mL	慢性痙縮（脊髄由来）
インド ^a	1999/06/03	0.05 mg/mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
	1999/06/03	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
	1999/06/03	10 mg/20 mL	慢性痙縮（脊髄由来）、脳由来の痙縮
イラク	1975/03/17	10 mg/5 mL	慢性痙縮（脊髄由来）

a) 2003 年 2 月に営業上の理由から販売中止

表 1.6-1 外国での承認状況 (2)

国名	承認日	規格	適応
イタリア	1999/02/19	0.05 mg/mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
	1999/02/19	10 mg/5 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
	1999/02/19	10 mg/20 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
ルクセンブルク	1997/08/13	0.05 mg/mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
	1997/08/13	10 mg/5 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
	1997/08/13	10 mg/20 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
オランダ	1995/11/08	0.05 mg/mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
	1995/11/08	10 mg/5 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
	1995/11/08	10 mg/20 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
ポルトガル	1997/04/30	0.05 mg/mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
	1972/07/01	10 mg/5 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
	1997/04/30	10 mg/20 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
南アフリカ	1973/04/16	10 mg/5 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
スペイン	1999/02/11	0.05 mg/mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
	1999/02/11	10 mg/5 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
	1999/02/11	10 mg/20 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
スウェーデン	1995/12/20	0.05 mg/mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
	1995/12/20	10 mg/5 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
	1995/12/20	10 mg/20 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)、脳由来の痙縮
スイス	1970/09/03	0.05 mg/mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
	1970/09/03	10 mg/5 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
	1970/09/03	10 mg/20 mL	慢性痙縮 (脊髄由来)
イギリス	1994/07/21	0.05 mg/mL	脊髄由来または脳由来の重度慢性痙縮 (損傷、多発性硬化症、脳性麻痺に関連)
	1994/07/21	10 mg/5 mL	脊髄由来または脳由来の重度慢性痙縮 (損傷、多発性硬化症、脳性麻痺に関連)
	1994/07/21	10 mg/20 mL	脊髄由来または脳由来の重度慢性痙縮 (損傷、多発性硬化症、脳性麻痺に関連)
アメリカ合衆国	1996/11/07	0.05 mg/mL	重度痙縮の治療 (脊髄由来および脳由来)
	1992/06/17	10 mg/5 mL	重度痙縮の治療 (脊髄由来および脳由来)
	1992/06/17	10 mg/20 mL	重度痙縮の治療 (脊髄由来および脳由来)

(2) 外国における添付文書

米国における添付文書（原文）を（2.1）に、日本語訳を（2.2）にそれぞれ添付する。また、主要国添付文書の比較を表 1.6-2 に示す。

(2.1) 米国添付文書

(2.2) 米国添付文書（和訳）

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (1)

国名	日本 (案)	米国															
販売名	ギャバロン [®] 髄注	LIORESAL [®] INTRATHECAL (baclofen injection)															
効能・効果	<p>【効能・効果】</p> <p>脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p> <p>【効能・効果に関連する使用上の注意】</p> <p>1. 多発性硬化症に由来する痙性麻痺に対する有効性および安全性は確立しておらず (本邦での使用経験がない)、投与にあたっては、疾患を悪化させることがないように、髄膜炎のリスク等について十分考慮し、適宜髄液検査を実施するなどして、慎重に観察すること。</p> <p>2. 上肢痙縮に対する有効性および安全性は確立していない [臨床試験では下肢痙縮に対してのみ有効性が認められている]。</p>	<p>重度痙縮 (バクロフェンの経口投与に対し奏効しない患者、あるいは有効用量で忍容できない中枢神経系副作用が認められる患者)</p>															
用法・用量	<p>【用法・用量】</p> <p>スクリーニング [効果の確認]</p> <p>本剤専用のポンプシステムを植込み前に本剤の効果を確認するため、スクリーニングを実施する。スクリーニングには髄注 0.005% (0.05 mg/1 mL) を用いる。</p> <p>通常、成人にはバクロフェンとして 1 日 1 回 50 µg [髄注 0.005% を 1 mL (1 管)] をバルボタージュ法 (ポンピング) により髄腔内投与し、抗痙縮効果を 1~8 時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から 24 時間以降に 75 µg [髄注 0.005% を 1.5 mL (1.5 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して 1~8 時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2 回目の投与から 24 時間以降に 100 µg [髄注 0.005% を 2 mL (2 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して 1~8 時間後に効果を確認する。100 µg でも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。</p> <p>通常、小児にはバクロフェンとして 1 日 1 回 25 µg [髄注 0.005% を 0.5 mL (0.5 管)] をバルボタージュ法 (ポンピング) により髄腔内投与し、抗痙縮効果を 1~8 時間後に確認する。ただし、体格、症状などを考慮して増量することができるが、初回投与量の上限は 50 µg [髄注 0.005% を 1 mL (1 管)] とする。期待した効果が認められない場合、初回投与量が 50 µg 未満である場合は 50 µg、50 µg である場合は 75 µg に増量の上、髄腔内投与して 1~8 時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、成人の用法・用量に準じて増量の上、同様に髄腔内投与して 1~8 時間後に効果を確認する。100 µg でも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。</p> <p>適正用量の設定</p> <p>本剤専用のポンプシステム植込み後の適正用量の設定には、髄注 0.05% (10 mg/20 mL) または髄注 0.2% (10 mg/5 mL) を用いる。髄注 0.2% は 0.05~0.2% の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。</p> <p>1. 用量設定期 (滴定期) [ポンプシステム植込み後 60 日まで]</p> <p>スクリーニングのいずれかの用量で期待した抗痙縮効果が認められた患者には、その用量を初回 1 日用量とし、本剤専用の植込み型ポンプシステムを用い 24 時間かけて髄腔内投与する。通常、成人には 1 日用量が 50~250 µg となる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600 µg とする。</p> <table border="1" data-bbox="405 1682 890 1798"> <thead> <tr> <th>原疾患</th> <th>増量時</th> <th>減量時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脊髄疾患 (脊髄損傷、脊髄小脳変性症 (痙性対麻痺) 等)</td> <td>30% 以内の範囲</td> <td>20% 以内の範囲</td> </tr> <tr> <td>脳疾患 (脳性麻痺、頭部外傷等)</td> <td>15% 以内の範囲</td> <td>20% 以内の範囲</td> </tr> </tbody> </table> <p>通常、小児には 1 日用量が 25~150 µg となる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 400 µg とする。</p> <table border="1" data-bbox="405 1892 890 1951"> <thead> <tr> <th></th> <th>増量時</th> <th>減量時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小児</td> <td>15% 以内の範囲</td> <td>20% 以内の範囲</td> </tr> </tbody> </table>	原疾患	増量時	減量時	脊髄疾患 (脊髄損傷、脊髄小脳変性症 (痙性対麻痺) 等)	30% 以内の範囲	20% 以内の範囲	脳疾患 (脳性麻痺、頭部外傷等)	15% 以内の範囲	20% 以内の範囲		増量時	減量時	小児	15% 以内の範囲	20% 以内の範囲	<p>ポンプのプログラミングおよび/あるいはリザーバへの薬液補充を行うための特定の指示および注意に従うために、髄腔内持続投与用に承認された植込み型ポンプの製造者のマニュアルを参照すること。</p> <p>スクリーニング期: ポンプの植込みおよびリオレサル髄注 (バクロフェン注) の長期持続投与を開始する前に、スクリーニング試験で、リオレサル髄注の髄腔内単回投与が、患者に対し臨床的な効果を示すことを確認すること。スクリーニング試験では 50 µg/mL 濃度のリオレサル髄注を用いる。スクリーニング試験用に 1 mL アンブル (50 µg/mL) が用意されている。スクリーニングの方法は次の通りである。初回用量として、1 mL 中に 50 µg を含有する溶液をバルボタージュ法により 1 分以上かけて髄腔内に単回投与する。患者を 4~8 時間におわり慎重に観察する。効果としては、筋緊張の顕著な低下および/またはスパズムの発現率の減少や重症度の低下が現れる。最初の効果が望んでいたものよりも低ければ、1 回目の投与から 24 時間後に、2 回目の単回投与を行う。2 回目のスクリーニング単回投与は 1.5 mL 中に 75 µg を含有する注射剤で行う。再度、患者を 4~8 時間観察し、効果がまだ不十分である場合には、24 時間後に最終単回用量である 2 mL 中に 100 µg を含有する注射剤を投与する。</p> <p>小児患者: 小児患者に対する初回スクリーニング用量は、成人患者と同量、つまり 50 µg である。しかしながら、かなり幼少の患者に対しては、初回スクリーニング用量として 25 µg を投与してもよい。</p> <p>100 µg の髄腔内単回投与に対し効果を示さない患者に対しては、長期持続投与用の植込み型ポンプの候補対象とすべきではない。</p> <p>滴定期: 植込み後、リオレサル髄注の最初の 1 日用量を決定するために、臨床的效果が認められたスクリーニング用量の 2 倍の用量を、24 時間におわり投与すること。この場合単回投与の有効性が 8 時間以上持続した場合を除く。単回投与の有効性が 8 時間以上持続した場合には、最初の 1 日用量は、スクリーニング時の用量を 24 時間かけて投与すること。最初の 24 時間 (すなわち、安定状態に達するまで) は用量の増量は行わないこと。</p> <p>脊髄由来の痙縮を有する成人患者: 最初の投与から 24 時間後に、成人患者に対しては期待する臨床効果が得られるまで、1 日用量を 24 時間に 1 回のみ 10~30% 緩徐に増量する。</p> <p>脳由来の痙縮を有する成人患者: 最初の投与から 24 時間後に、成人患者に対しては期待する臨床効果が得られるまで、1 日用量を 24 時間に 1 回のみ 5~15% 緩徐に増量する。</p> <p>小児患者: 最初の投与から 24 時間後に、小児患者に対しては期待する臨床効果が得られるまで、1 日用量を 24 時間に 1 回のみ 5~15% 緩徐に増量する。1 日用量を増量しても、十分な臨床的效果が得られない場合には、ポンプが適切に作動し、カテーテルが通過しているかどうかを調べる。患者はスクリーニング時および植込み後直後の用量滴定期には、十分な設備およびスタッフが整った環境で、注意深く観察しなければならない。生命の危険を脅かす状態および耐えがたい副作用に備え、蘇生機器が即座に使えるような状態にしておくこと。</p>
原疾患	増量時	減量時															
脊髄疾患 (脊髄損傷、脊髄小脳変性症 (痙性対麻痺) 等)	30% 以内の範囲	20% 以内の範囲															
脳疾患 (脳性麻痺、頭部外傷等)	15% 以内の範囲	20% 以内の範囲															
	増量時	減量時															
小児	15% 以内の範囲	20% 以内の範囲															

英国	フランス	ドイツ
<p>LIORESAL®INTRATHECAL</p> <p>脊髄または脳由来の重度慢性痙縮（脊髄損傷、多発性硬化症、脳性麻痺に関連する）を有し、経口パクロフェンまたは他の経口抗痙縮薬が無効、または経口有効用量では副作用のため使用できない（耐えられない）患者</p>	<p>LIORESAL® solution injectable</p> <p>成人または小児における、脊髄損傷または脳性運動障害による二次的痙縮の対症療法</p>	<p>LIORESAL®INTRATHECAL</p> <p>標準的な薬物治療では効果的な治療では効果的な治療が困難な多発性硬化症または脊髄損傷、あるいは中枢性の重度慢性痙縮</p> <p>[本剤の髄腔内投与に先立つスクリーニング投与、植込み型ポンプの植込み、ならびに用量調整は、専門的経験が豊富な治療センターに入院して、相応の専門資格を有する医師による慎重な監視下で行うこと。]</p>
<p>体内植込み型ポンプによりリオレサールを髄腔内投与する場合は、必要な知識および経験のある医師が行うこと。植込み型ポンプの植込み、プログラミングおよび薬液補充に関しては、ポンプメーカーから詳しい指導を受け、指導内容（それ）を厳守すること。</p> <p>成人、小児、高齢者</p> <p>リオレサール髄注 50 µg/1 mL は、テスト用単回注射液として、腰椎穿刺または髄腔内カテーテルを用いて投与する。リオレサール髄注 10 mg/20 mL および 10 mg/5 mL は植込み型ポンプ用として開発された。本剤の反応は各患者で大きく異なるため、個別の用量調整は不可欠である。初回スクリーニング期にテスト用単回投与量の効果を確認した後、用量設定期で植込み型ポンプによる維持療法用の至適用量スケジュールを決定する。</p> <p>リオレサール髄腔内投与法導入期には呼吸機能をモニターし、（万一に備え、）蘇生設備を確保しておくこと。植込み型ポンプを用いて髄腔内投与する場合は、適切な知識・経験のある医師が行うこと。植込み型ポンプ使用に関する詳しい指導を、ポンプメーカーから受けること。本製品に適合性のある材料で製造され、in-line 細菌捕集フィルターを組み込んだポンプのみを使用すること。</p> <p>スクリーニング期：</p> <p>長期持続投与開始にあたっては、あらかじめ、カテーテルまたは腰椎穿刺による髄腔内単回投与用量と患者の反応とを評価すること。本評価には、パクロフェン 50 µg/1 mL を含有する低用量アンプルを用いる。患者が全身性感染症に罹患している場合、有効性を正確に評価できないおそれがあるため、スクリーニング前に患者に感染がないことを確認しておくこと。</p> <p>成人では、通常、初回テスト用量は 25 または 50 µg とし、約 4~8 時間の効果持続が観察されるまで、24 時間以上間隔をあげ、25 µg ずつ段階的に増量する。小児（18 歳未満）の初回推奨テスト用量は 25 µg である。投与時には、ゆっくりと（少なくとも 1 分以上かけ）注入する。本治療の対象者（レスポンダー）と判断するには、患者の筋緊張、スパズムの発現頻度と重症度の有意な軽減が認められなくてはならない。</p> <p>髄腔内投与パクロフェンへの感受性については、患者間で変動のあることを留意しておくこと。成人において、25 µg 単回テスト投与後、重症の過量投与（昏睡）の徴候が観察されている。初回テスト投与にあたっては、手近に蘇生装置を配備しておくことが推奨される。</p> <p>テスト用量 100 µg が奏功しない場合には、それ以上、増量すべきでない。また、髄腔内持続投与を検討すべきではない。</p> <p>スクリーニング期には、呼吸機能、循環器機能を必ずモニターする。特に、心肺疾患患者や呼吸筋の筋力低下のある患者、またはベンジジアゼピン系製剤やアヘン製剤投与中の患者は、呼吸抑制リスクが高いため、厳重にモニターする。</p>	<p>用量：</p> <p>パクロフェンに対する感受性には大きな個人差があるので、至適用量は各患者の治療において次の 3 段階のプロトコルにより個別に決定すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第 1 段階：髄腔内単回投与によるスクリーニング期（用量試験） ・第 2 段階：用量設定期 ・第 3 段階：維持治療 <p>スクリーニング期：</p> <p>リオレサール髄注のスクリーニングでは、腰椎穿刺または髄腔内カテーテルにより単回投与し、患者のパクロフェンに対する反応を評価する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人の初回用量には 25 µg または 50 µg を用いる。 ・小児の初回用量には 25 µg を推奨する。 <p>この用途では低濃度アンプル（0.05 mg/ml）を使用する。</p> <p>投与は緩徐に行うこと（少なくとも 1 分間をはかける）。約 4~8 時間持続する効果が得られるまで、24 時間以上の間隔で初回投与量から 25 µg ずつ段階的に増量する。</p> <p>スクリーニング期におけるパクロフェンの髄腔内投与が筋肉の過緊張および/またはスパズムの頻度および/または重篤度を有意に改善する場合、本治療は有効であると考えられる。</p> <p>100 µg のスクリーニング投与でも全く改善が認められない場合、治療の継続を中止すること。</p> <p>用量設定期：</p> <p>患者がスクリーニング投与に有効であった場合、髄腔内持続投与に適切な装置を植込む（「取扱い説明書」を参照）。スクリーニング投与で効果が 12 時間以上持続した場合、最初の 1 日用量はスクリーニング時の用量を 24 時間かけて投与する。効果の持続が 12 時間未満の場合、最初の 1 日用量は、スクリーニング用量の 2 倍量を 24 時間かけて投与する。</p> <p>24 時間後、脊髄由来の痙縮の場合には用量の 10-30%、脳性運動障害による二次的痙縮では 5-15% ずつ漸増して 1 日用量を調整する。この場合、過量投与のリスクを抑え、目標とする臨床効果を得るために増量は 24 時間に 1 回とする。</p> <p>76 cm カテーテル付き非プログラム式ポンプを使用して、1 ml/day 投与する場合、治療への反応を 48 時間毎に評価すること。1 日用量を多量に増量して 48 時間経過しても臨床効果が全く得られない場合には、ポンプ機能およびカテーテルの開閉性を確認すること。</p> <p>以下の場合には、患者に必要な蘇生装置とスタッフで厳重にモニターすること：</p>	<p>本剤の用量は？</p> <p>外傷後の痙縮患者に対して本剤を用いる前に、脊髄造影を実施し、クモ膜下腔の検査を実施すること。X 線像にクモ膜炎の徴候が認められた場合には本剤の治療を見合わせる。リオレサール®髄腔内投与用 0.05 mg/1 mL のスクリーニング用量は、髄腔内にまで到達させたカテーテルや腰椎穿刺によって髄腔内に投与することができる。植込み型ポンプを利用して髄腔内にパクロフェン液を持続投与する場合には、リオレサール®髄腔内投与用 10 mg/20 mL またはリオレサール®髄腔内投与用 10 mg/5 mL を使用する。</p> <p>本剤の至適用量を把握するために、維持期に移行する前に、すべての患者に対して本剤のスクリーニング投与として髄腔内単回投与を行い、引き続き慎重な用量調整を個別に行う。各患者ごとに治療の有効量は大きく異なるため、用量調整の手順を遵守すること。腎機能低下患者では、場合により、臨床症状または腎クリアランスの低下の程度に応じて用量を減量しなければならぬ。本剤の有効性は、SynchroMed®植込み用持続注入システムを利用して実施した臨床試験において立証されている。Infusaid®植込み用持続注入システムを利用した場合の治療的経験も追加的に得られている。これらの医療器具は、補充可能なポンプリザーバを備えた投与システムであり、一般的に腹壁の皮下に植込まれる。これらの医療器具には髄腔内カテーテルが接合されており、このカテーテルは同様に皮下を通してクモ膜下腔内に挿入される。植込み可能な他のポンプシステムを利用した経験は現時点では得られていない。</p> <p>スクリーニング投与期（入院条件）：</p> <p>本剤の持続注入を開始する前に、パクロフェンに対する患者の反応性を把握するために、本剤のスクリーニング投与を実施しなければならない。その際には、リオレサール®髄腔内投与用 0.05 mg/1 mL を利用する。一般に、腰椎穿刺または髄腔内カテーテルを利用して、希釈せずにスクリーニング用量を投与する。一般的な初回スクリーニング用量はパクロフェン 25 µg ~ 50 µg であり、これはリオレサール®髄腔内投与用 0.05 mg/1 mL のアンプル半本 ~ 1 本に相当する。小児の場合には、スクリーニング用量として 25 µg を投与することが望ましい。スクリーニング用量は髄液と混和しながら（バルボタージュ法）、1 分（またはそれ以上）の時間をかけて投与する。24 時間ごとに 25 µg ずつ漸増させながら最高量が 100 µg に達するまでスクリーニング投与を継続する。用量とアンプル本数との関係については下記の表を参照のこと（表省略）。</p> <p>単回投与を行うたびに、患者を 4~8 時間監視すること。髄腔内に単回投与を行った場合の作用発現時間は、一般に投与後 30 分 ~ 1 時間である。抗痙縮効果がピークに達するのは、投与後約 4 時間の時点であり、4~8 時間持続する。作用発現時間、最強効果発現時間、作用持続時間等は患者ごとに異なっており、用量、症状の重症度、投与方法、投与速度等に依存する。治療に対する反応性を評価するために、患者の臨床的に重要な筋緊張低下、痙縮の発現頻度、重症度等を把握できるようにしておかなければならない。スクリーニング用量として 2 アンプルのリオレサール®髄腔内投与用 0.05 mg/1 mL（パクロフェン 100 µg に相当）を投与しても無効な場合には、それ以上増量させず、本剤の髄腔内持続注入を中止すること。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (2)

国名	日本 (案)	米国																							
用法・用量 (つづき)	<p>2. 維持期[ポンプシステム植込み後 61 日以降]</p> <p>通常、成人では標準 1 日用量として 50~250 µg であるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600 µg とする。</p> <table border="1" data-bbox="408 434 887 551"> <thead> <tr> <th>原疾患</th> <th>増量時</th> <th>減量時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脊髄疾患 (脊髄損傷、脊髄小脳変性症 (痙性対麻痺) 等)</td> <td>40%以内の範囲</td> <td>20%以内の範囲</td> </tr> <tr> <td>脳疾患 (脳性麻痺、頭部外傷等)</td> <td>20%以内の範囲</td> <td>20%以内の範囲</td> </tr> </tbody> </table> <p>通常、小児では標準 1 日用量として 25~150 µg であるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 400 µg とする。</p> <table border="1" data-bbox="408 692 887 752"> <thead> <tr> <th></th> <th>増量時</th> <th>減量時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小児</td> <td>20%以内の範囲</td> <td>20%以内の範囲</td> </tr> </tbody> </table> <p><参考>用量設定期および維持期において使用が推奨される製剤 (1 日用量別) は次のとおり。</p> <table border="1" data-bbox="408 822 887 931"> <thead> <tr> <th>1 日用量</th> <th>使用が推奨される製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>200 µg 未満</td> <td>髄注 0.05%</td> </tr> <tr> <td>200 µg 以上、300 µg 未満</td> <td>髄注 0.05%または髄注 0.2%</td> </tr> <tr> <td>300 µg 以上、600 µg 以下</td> <td>髄注 0.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> バクロフェンの髄腔内および経口以外の投与経路におけるヒトでの薬物動態、有効性および安全性は本邦においては確認されていないため、静脈内、筋肉内、皮下または硬膜外への投与は行わないこと。 髄注 0.005%は、スクリーニング専用の製剤であり、適正用量の設定には用いないこと。髄注 0.05%および髄注 0.2%は、専用のポンプシステム [本剤の髄腔内持続投与用に承認を受けた植込み型のプログラマブルポンプおよびカテーテル、用量調整用の体外プログラミング機器 (プログラマ)] と組み合わせる適正用量の設定に使用する製剤であり、スクリーニングには使用しないこと。 用量を調整する際には、用法・用量に従うこと。適切な手順に従わなかったり、使用する薬液濃度を誤った場合、離脱症状や過量投与が発現するおそれがあるため、注意すること (「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照)。 本剤の中止に際しては、1 日用量の 20%以内の範囲で 2 日ごとに減量し、患者の状態を慎重に観察しながらポンプシステム植込み時の初回 1 日用量まで減量すること。なお、本剤の投与再開に際しては、用量設定期における初回投与量から開始し、用量の増減については用量設定期の用法・用量に従うこと。 臨床試験では、カテーテル先端を第 10 胸椎 (T10) 以下に設置して本剤が投与されており、より高位に留置した場合には、呼吸抑制等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため注意すること。 体躯が極端に小さい患者の場合には、通常よりも低用量からスクリーニング試験を開始することを考慮すること。 スクリーニング実施時およびポンプシステム植込み直後の用量設定期には、過量投与など重篤な副作用発現に備え、注意深く観察するとともに蘇生設備を確保しておくこと。 突然大量に増量する必要が生じた場合、ポンプまたはカテーテルの不具合 (移動、外れ、中折れなど) が疑われるので、ポンプ内の薬液残量検査、X 線検査等により確認すること。また、耐薬性発現 (「その他の注意」の項参照) との判別を行うこと。 用量の調整には、痙縮が循環器系機能の維持および深部静脈血栓症を予防している可能性のあることも考慮し、立位、歩行のバランス維持など日常生活動作を適切に保持するために、ある程度の痙縮を残すことも検討すること。 	原疾患	増量時	減量時	脊髄疾患 (脊髄損傷、脊髄小脳変性症 (痙性対麻痺) 等)	40%以内の範囲	20%以内の範囲	脳疾患 (脳性麻痺、頭部外傷等)	20%以内の範囲	20%以内の範囲		増量時	減量時	小児	20%以内の範囲	20%以内の範囲	1 日用量	使用が推奨される製剤	200 µg 未満	髄注 0.05%	200 µg 以上、300 µg 未満	髄注 0.05%または髄注 0.2%	300 µg 以上、600 µg 以下	髄注 0.2%	<p>維持期:</p> <p>脊髄由来の痙縮を有する患者:臨床的目標は、耐えがたい副作用を誘発することなく、筋緊張を可能な限り正常に近い状態で維持し、また可能な限りスパズムの発現率と重症度を最小にすることである。患者が痙縮の軽減によりライフスタイルの変化に適応している、治療開始後の最初の数ヶ月間は、維持用量を頻りに調整する必要がある。定期的なポンプへの薬液補充を行っている間は、適切な症状のコントロールを維持するために 1 日用量を 10 - 40%増量してもよいが、40%以上増量してはならない。患者に副作用が発現する場合には、1 日用量を 10 - 20%減量してもよい。ほとんどの患者では、長期投与中最適な効果を維持するために経時的に用量を徐々に増加させる必要がある。突然大量に増量する必要がある場合は、カテーテルによる合併症 (すなわち、カテーテルの中折れ、あるいは移動) を示唆する。リオレサール髄注 (バクロフェン注) の長期持続投与用の維持用量は、12 µg/日~2003 µg/日であり、ほとんどの患者は 1 日 300 µg~800 µg で十分維持されている。1000 µg/日を超える用量については、使用経験が限られている。リオレサール髄注の至適用量を決定するには、個々に調べる必要がある。適切な効果が得られる最小用量を用いること。</p> <p>脳由来の痙縮を有する患者:臨床的目標は、耐えがたい副作用を誘発することなく、筋緊張を可能な限り正常に近い状態で維持し、また可能な限りスパズムの発現率と重症度を最小にすること、あるいは適切な機能を得るために筋緊張を好ましい程度にするように用量を調整することである。患者が痙縮の軽減により生活スタイルの変化に適応している間、治療開始後の最初の数ヶ月間は、維持用量を頻りに調整する必要がある。定期的なポンプへの薬液補充を行っている間は、適切な症状のコントロールを維持するために 1 日用量を 5 - 20%増量してもよいが、20%以上増量してはならない。患者に副作用が発現する場合には、1 日用量を 10~20%減量してもよい。ほとんどの患者では、長期投与中最適な効果を維持するために経時的に用量を徐々に増加させる必要がある。突然大量に増量する必要がある場合は、カテーテルによる合併症 (すなわち、カテーテルの中折れ、あるいは移動) が示唆される。</p> <p>リオレサール髄注 (バクロフェン注) の長期持続投与用の維持用量は、22 µg/日~1400 µg/日であり、ほとんどの患者は 1 日 90~703 µg で十分維持されている。臨床試験では、150 例中 3 例のみで 1000 µg/日を超える用量が必要であった。</p> <p>小児患者:脳由来の痙縮を有する患者に対して推奨されるのと同じ用量を用いる。12 歳未満の小児患者では、臨床試験で必要な 1 日用量が低いようであった。12 歳未満の 1 日平均用量は 274 µg/日であり、範囲は 24~1199 µg/日であった。12 歳以上の小児患者で必要な用量は成人患者の用量と変わらないようであった。リオレサール髄注の至適用量を決定するには、個々に調べる必要がある。適切な効果が得られる最少用量を用いること。</p> <p>長期投与で必要な用量調整:長期投与中、患者の約 5% (28/627) は用量の増量に対し耐薬性を示すようになった。耐薬性治療に対し確実に推奨できるだけの十分な経験はないが、この「耐薬性」に対しては、時として病院で 2~4 週間にわたりリオレサール髄注を徐々に減量すること、また痙縮を管理する代替方法に変えることにより「休薬期間」を設けることで対処されている。リオレサール髄注は初回持続投与用量で再開されることになる。</p>
原疾患	増量時	減量時																							
脊髄疾患 (脊髄損傷、脊髄小脳変性症 (痙性対麻痺) 等)	40%以内の範囲	20%以内の範囲																							
脳疾患 (脳性麻痺、頭部外傷等)	20%以内の範囲	20%以内の範囲																							
	増量時	減量時																							
小児	20%以内の範囲	20%以内の範囲																							
1 日用量	使用が推奨される製剤																								
200 µg 未満	髄注 0.05%																								
200 µg 以上、300 µg 未満	髄注 0.05%または髄注 0.2%																								
300 µg 以上、600 µg 以下	髄注 0.2%																								

英国	フランス	ドイツ
<p>用量設定期: リオレサル髄注に対する患者の有効性が確認された場合は、髄腔内持続投与を開始してもよい。リオレサル髄注は非常に多くの場合、胸壁または腹壁組織に植込んだポンプを用いて投与する。ポンプ植込みは、経験豊富な施設のみで行い、周術期リスクを極力抑えること。 感染は手術合併症リスクを上昇させ、用量調整を困難にするおそれがある。 初回1日総注入量は、スクリーニング期で明らかな効果が認められた単回投与量の2倍とし、24時間かけて投与する。しかし、スクリーニング期に、効果持続(12時間以上持続)が観察された場合は、スクリーニング期の用量を、そのまま初回1日総注入量として用い、24時間かけて投与する。最初の24時間の間には、増量しないこと。 初回の24時間投与後、ゆっくりと用量調節し、目標の臨床効果を達成させる。プログラミングポンプを使用する場合、増量は24時間毎に1回のみとすること。非プログラム式リザーバーポンプについては、48時間毎に用量調整することが推奨される。いずれの場合も、過量投与を回避するため、増量(範囲)を以下の如く、抑えること: 脊髄由来の痙縮患者: 前回の一日用量の10~30% 脳由来の痙縮患者: 前回の一日用量の5~15% 明らかな臨床効果を伴うことなく、投与量が大幅に増えた場合は、ポンプ機能およびカテーテル開閉を調べること。 1000 µg/日を上回る用量の臨床経験は限られている。スクリーニング期およびポンプ植込み直後には、適切な設備とスタッフのもとに、注意深くモニタリングすることが重要である。致命的副作用の発現に備え、蘇生装置が直ちに使用できるよう準備しておくこと。</p> <p>維持療法: 臨床目標は、耐え難い副作用を誘発することなく、筋トラスをできるだけ正常に維持し、 spasms の発現頻度および重症度を最小にすることである。適切な効果をもたらす最低用量を使用すること。患者側の“麻痺”の感覚を回避するため、若干の痙縮は残しておくことが望ましい。さらに、ある程度の筋トラスおよび時折の spasms は、循環機能の維持や深部静脈血栓形成の予防に役立つと考えられる。 脊髄由来の痙縮患者におけるパクロフェン髄腔内長期持続投与の維持用量は、12~2003 µg/日であり、ほとんどの患者は300~800 µg/日で十分維持されている。 脳由来の痙縮患者におけるパクロフェン髄腔内長期持続投与の維持用量は、22~1400 µg/日であり、12ヵ月で平均276 µg/日、24ヵ月で307 µg/日である。12歳未満の小児患者では、一般に必要な用量は少なく; 維持用量は24~1199 µg/日(平均274 µg/日)である。 薬剤投与の方法 (Delivery regimen)</p> <p>薬剤投与の方法 リオレサル髄注は、多くの場合、ポンプ植込み直後に持続投与モードで投与する。一日用量および機能状態が安定化した後、1日の異なる時間帯により、痙縮コントロールの最適化をはかるため、より複雑な投与モードを始めてもよいかもしれない。 長期投与では、約5%の患者で増量に対して無反応となる。これは、耐薬性または薬物の送達不全によるものと考えられる(“投与中止”を参照)。耐薬性に対する治療については、臨床経験が少なく、確固たる治療指針はないが、この“耐薬性”は、時々“休薬”することにより是正可能である。具体的には、2~4週間、リオレサル髄注を漸減し、その間、代替療法(例えば、髄腔内硫酸モルヒネ投与など)に切り換える。休薬後、リオレサル髄注を再開する場合は、過量投与を回避すべく、初回持続投与量から開始し、再度、用量調節を行うこと。リオレサル髄腔内投与からモルヒネへの切り換え、またはその逆の切り換えは、慎重に行うこと(“相互作用”を参照)。</p>	<p>・ポンプ植込み時および用量設定のための持続投与開始直後 ・ポンプ中のパクロフェン濃度変更時 持続投与患者に良好な忍容性と安定した有効性が確保されるまでモニターを継続すること。 維持治療: 耐えがたい副作用を誘発することなく、筋緊張を可能な限り正常に近い状態で維持し、また可能な限り spasms の発現率と重症度を最小に維持する最少量を維持量として使用する。 ・脊髄由来の痙縮患者: -パクロフェンの長期持続投与における維持用量は、12~2,003 µg/日である。 -ほとんどの患者は300~800 µg/日で十分維持されている。 -1,000 µg/日以上用量については使用経験が限られている。 ・脳性運動障害による二次的痙縮患者: -パクロフェンの長期持続投与における維持用量は、22~1,400 µg/日(12ヵ月投与平均276 µg/日、ならびに24ヵ月投与307 µg/日)である。 -12歳未満の小児に対する必要用量は一般に成人患者より低く、24~1199 µg/日(平均274 µg/日)である。 一方、治療中または進行性疾患の患者では、患者の治療への反応は減弱することが一般的であり、臨床的改善を最適に維持するためには、時間の経過とともに用量の増量が場合により必要となる。 この場合、ポンプ流量またはパクロフェンの薬液濃度を調整し、脊髄由来の痙縮患者では10~30%、脳性運動障害による二次的痙縮患者では5~20%ずつ1日用量を漸増する。用量の増量が緊急に必要な場合には、ポンプまたはカテーテルの機能不全(振れまたは移動等)を検討すること。 副作用が発現した場合には1日用量を10~20%減量すること。 いくつかの長期持続投与試験の結果によると、用量の増量にもかかわらず、患者のおよそ5~10%は治療に耐性を示すことが報告されている。このパクロフェンへの耐性の問題を解決するためには、10~14日間の治療期間中、保存料を含有しない硫酸モルヒネを髄腔内投与することが推奨される。この期間後にパクロフェンへの感受性が再び確立される。したがって、入院環境下において髄腔内リオレサル治療を再開することができるが、この際には過量投与と事故を避けるために初回持続投与用量で再開すること。</p> <p>用法: リオレサル髄注は髄腔内投与用であり、他の投与経路による使用はすべて厳禁である。 ・スクリーニング試験は単回投与で実施する(髄腔内カテーテルまたは腰椎穿刺)。 ・持続投与には植込みポンプを用い、髄腔内投与用に調整したパクロフェン溶液を持続投与する(「取扱い説明書」を参照)。</p> <p>本剤の用法は以下の通りである: ・初回投与は入院下、 ・蘇生装置を直ちに使用可能な環境下において(25 µg スクリーニング試験で成人患者に昏睡を伴う重篤な過量投与症状が観察されている)、この用法について経験を有する医師が、適切な器材を用い、無菌操作で実施する。</p>	<p>スクリーニング用量の耐容性は個々の患者ごとに異なる。患者1例においては、スクリーニング用量としてパクロフェン25 µgを投与した際に重度の過量投与症状(昏睡)が発現したとのデータが得られており、治療を開始するには患者を入院させ、集中治療室レベルの処置が速やかに行える態勢におかなければならない。 植込み期/用量設定期(入院条件下): 本剤のスクリーニング投与によってその有効性が確認された段階で、前記の植込み可能な持続注入ポンプのいずれかを利用して髄腔内投与を開始する。パクロフェンの抗痙縮効果は、持続注入の開始後6~8時間で現われ、最大効果は24~48時間で現れる。 本剤の初期1日量は以下の通り計算する: スクリーニング投与を行った際に効果持続時間が12時間を上回っていた場合には、スクリーニング投与量を初期1日量として投与する。スクリーニング投与を行った際に効果持続時間が12時間を下回っていた場合には、スクリーニング投与量を倍増させ、それを初期1日量として投与する。投与開始後24時間は増量してはならない。 投与1日目が過ぎた時点で、希望する効果を達成させるために、1日ごとに用量を徐々に調整することができる。1日当たりの用量の増量幅は、脊髄性痙縮患者では過去の最終用量の10~30%、中枢性痙縮患者では5~15%を上回らないようにする。プログラミング可能なポンプを使用している場合には、用量の調整間隔を24時間に1回に設定しておくことが望ましい。長さ76 cmのカテーテルが付いており、1日に液剤1 mLを投与するプログラミングが不可能なポンプを使用している場合には、増量に対する反応性を評価することができるように、調整間隔を48時間とすることが望ましい。1日量を大幅に増量させても臨床効果が改善されない場合には、ポンプが正しく機能しているか、カテーテルに目詰まりを生じていないか等について確認する必要がある。 一般に、脊髄性痙縮患者では維持量を300~800 µg/日まで増量し、中枢性痙縮患者では概してそれより低用量で十分である(下記参照)。 本剤の髄腔内投与に先立つスクリーニング投与、植込み型ポンプの植込み、ならびに用量設定は、致死性の事象または重篤な副作用の発現に備えて、患者に入院を要請し、集中治療室レベルの装置を速やかに利用できる態勢を整えておく必要がある。</p> <p>維持期: 許容できない副作用の発現を見ることなく、痙縮を良好にコントロール可能な最低量を投与すること。投与期間中に治療効果が減弱したり、痙縮の重症度が変化する可能性が存在するため、長期投与の実施期間中は適宜入院して、用量の調整を行わなければならない。この場合にも、ポンプからの注入速度を変化させたり、ポンプリザーバー内のパクロフェン濃度を変化させることにより、脊髄性痙縮患者では10~30%、中枢性痙縮患者では5~20%(上限値)の範囲で1日量を増量させることができる。一方、副作用の発現が見られた場合には、1日量を10~20%減量させることができる。 本剤の髄腔内持続注入を受けている脊髄性痙縮患者の長期投与における維持量は、一般にパクロフェン300~800 µg/日である。この患者に対する用量調整を個別に検討した試験では、1日の最低用量は12 µgであり、最高用量は2,003 µgであった(米国の試験データ)。しかし、1,000 µg/日以上用量を投与した経験は十分とはいえない。治療開始1か月間は用量の確認と調整を頻回にわたって実施すること。本剤の髄腔内持続注入を受けている中枢性痙縮患者の長期投与における維持量は、一般にパクロフェン22~1,400 µg/日である。1日の平均投与量は、観察期間1年後の時点で276 µg、2年後の時点で307 µgと報告されている。12歳未満の小児の必要量は一般に低く、1日量は24~1,199 µg、平均用量は274 µg/日であった。十分な効果を得るために、用量を緊急かつ大幅に増量する必要があった場合には、ポンプの機能障害、カテーテルの屈曲、破裂(磨耗)、位置のずれ等を確認すること。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (3)

国名	日本 (案)	米国
警告	<p style="text-align: center;">〔 警 告 〕</p> <p>1. 本剤の長期持続投与は、本剤の髄腔内持続投与用に承認された専用のポンプシステムと組み合わせて行うため、ポンプシステムの植込み手術ならびに専用機器による用量の調節を伴う。したがって、本剤の長期持続投与は、当該手技および専用機器の取り扱いに関する講習を受けた上で、本剤の安全性および有効性を十分理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師のみが行うこと。</p> <p>2. 本剤の長期連用中に投与が突然中断されると離脱症状(高熱、精神状態の変化、強いリバウンド痙縮、筋硬直、横紋筋融解症等)が発現し、死亡に至る例も報告されているので、「使用上の注意」に十分留意し、離脱症状が発現しないよう適切な措置を講じるとともに、患者に対し離脱症状発現の可能性について十分説明すること(「重要な基本的注意」の項参照)。</p> <p>3. 本剤の投与に際しては、患者またはそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の危険性、本剤の投与が長期にわたる可能性があること、ならびに長期持続投与時には専用のポンプシステムと組み合わせて使用する必要があり、ポンプシステムに由来する危険性があることを十分に説明し、文書による同意を得た上で投与を開始すること。</p>	<p>バクロフェンの髄腔内投与がその原因に係らず突然中断されると、高熱、精神状態の変化、リバウンド症状としての痙縮の増強、および筋固縮などの症状が現われ、まれには横紋筋融解症へと進行し、多臓器不全、死に至ることもある。</p> <p>バクロフェンの髄腔内投与が突然中断されることを予防するためには、持続注入システムのプログラミングおよびモニタリング、薬液の補充スケジュールおよびその手順、ならびにポンプのアラームに慎重な注意を払う必要がある。患者および介護者には、再充填のための受診を計画通り行うことの重要性を説明し、また、バクロフェン離脱の早期症状について教育を行っておく必要がある。明らかにリスクがある患者(例えば、T-6以上の脊髄損傷、意思疎通困難、バクロフェンの経口投与あるいは髄腔内投与からの離脱症状歴あり等)には、特に注意を払う必要がある。離脱症状と思われる場合には、バクロフェンの経口投与および/またはジアゼパムの坐剤(経腸用ゲル)を緊急用として処方してもよい。植込み後の臨床家および患者への追加情報に関しては、植込み用持続注入システムの技術マニュアルを参照のこと(「警告」の項参照)。</p> <p>警告</p> <p>リオレサール髄注は(腰椎髄腔内に挿入されたカテーテルあるいは腰椎穿刺による注入による)髄腔内単回投与、およびリオレサール髄注の髄腔内投与用にFDAにより承認された専用の植込み型ポンプで投与する。生命に危険を及ぼす可能性のある中枢神経系抑制、心血管虚脱、および/あるいは呼吸不全がおこる場合があるため、医師は長期髄腔内持続投与治療に対し十分な訓練および教育を受けていなければならない。</p> <p>リオレサール髄注の単回投与に対する効果が十分に評価されるまで、ポンプ装置を植込んではいならない。スクリーニングの評価(「用量および用法」の項を参照)は、リオレサール髄注をカテーテルあるいは腰椎穿刺により髄腔内に投与して行うこと。スクリーニング法およびポンプ植込み後の用量調整にはリスクがあるため、これらの行為は「用量および用法」の項で説明されている指示に従い、医療的に管理され、十分に設備が整った状況で実施する。</p> <p>蘇生機器を準備しておくこと</p> <p>ポンプの外科的植込み後、特にポンプ使用開始時期は、持続投与に対する効果が十分認められ、比較的安定していることが確認されるまで、患者を注意深く観察すること。ポンプの投与速度および/またはリザーバのリオレサール髄注(バクロフェン注)濃度を調整するたびごとに、持続投与に対する効果が十分で、比較的安定していることが確認されるまで、患者を注意深く観察する。</p> <p>患者、介護者、および担当医師は、本治療法により起こりうるリスクに関し十分な情報提供を必ず受けていなければならない。全ての医療関係者および介護者には、1) 過量投与により現れる徴候および症状、2) 過量投与による事象が発現した時に取るべき処置、および3) ポンプおよび挿入部位の家庭での適切なケアについて知らせておくこと。</p> <p>過量投与: 過量投与の徴候は突然、気づかないうちに発現する可能性がある。急激な大量の過量投与により昏睡状態になる場合がある。突然性でなくおよび/または重度でない過量投与では、傾眠状態、頭部のふらつき、めまい、意識減弱、呼吸抑制、けいれん発作、筋緊張低下の上行および昏睡状態に進行する意識喪失の徴候を示す場合がある。過量投与の可能性のある場合には、検査を行い、ポンプリザーバを空にするために患者を速やかに病院に連れて行くこと。現在までに報告されている症例では、概して過量投与はポンプの誤作動あるいは投与ミスによるものである(「過量投与による症状および処置」の項を参照)。</p> <p>FDAに承認された植込み型ポンプに注入する際には、極めて注意しなければならない。このようなポンプではリザーバの充填口より補充すること。しかしながら、ポンプの中には髄腔内カテーテルに直接アクセス可能なカテーテルアクセスポートが備わっているものもある。このカテーテルアクセスポートへの直接注入が、生命に危険を及ぼす過量投与を引き起こす場合がある。</p>

英国	フランス	ドイツ
<p>警告および使用上の注意</p> <p>パクロフェン髄腔内投与療法は有用であるが、リスクもある。注意深い術前の評価が必要である。患者は、本治療法のリスクに関する、適切な情報提供を受け、ポンプを肉体的および心理的に受け入れることができなくてはならない。担当医および患者の治療に携わる全ての医師は、過量投与の徴候および症状、過量投与時の処置、および自宅でのポンプおよび挿入部位の正しい取り扱いについて、十分な指導を受けることが不可欠である。</p>	<p>警告</p> <p>- スクリーニング期： スクリーニング試験中、特に心肺疾患患者、呼吸筋に障害のある患者、ならびに呼吸抑制剤（アヘン製剤、ベンゾジアゼピン等）による治療を受けている患者については、呼吸機能および循環器系機能を注意深くモニターすること。 スクリーニング時、パクロフェン髄腔内単回投与の効果発現に妨げとなるいかなる感染症にも罹患していないこと。</p> <p>- 用量設定期 過度の筋弛緩は転倒の原因となることがある。この場合、起立位および歩行のバランス保持のためにある程度の痙縮の維持が必要となる。また、これはその他の最適な筋肉機能が必要なすべての場合に当てはまる。さらに、循環器系機能の維持および深部静脈の血栓症予防にはある程度の筋緊張とスパズムの維持が重要となる。 医学的監視下におけるパクロフェン持続投与の開始前には、過量投与の可能性および好ましくない薬物相互作用を避けるために、投薬中の経口抗痙縮薬は漸次的中止が推奨される。</p> <p>- 患者のモニター： 患者をモニターする看護スタッフには以下の点を十分に説明する： ・パクロフェン髄腔内投与に関連するリスク ・過量投与症状の発現とその場合におけるべき処置 ・ポンプ植込み部位の注意、ならびに在宅でのポンプ管理における注意 リオレサル髄腔内投与を突然中止した場合、特に高用量の場合には突発的なスパズムを伴う硬直状態が発現し、数日間持続することがある。 動物データによると、ボルフィリン症患者ではパクロフェンの使用は推奨されない。</p>	<p>使用上の安全対策および警告</p> <p>本説明書の記載に従って本剤の髄腔内投与を行うことができるのは、この投与方法の専門的経験が豊富な医師に限定される。本剤の髄腔内投与に先立つスクリーニング投与、植込み型ポンプの植込み、ならびに用量設定は、患者に対する継続した監視を確保するために、専門的経験の豊富な治療センターに患者を入院させ、相応の専門資格を有する医師による慎重な監視下で行うこと。致死性の事象または重篤な副作用の発現に備え、集中治療室レベルの装置を速やかに利用できる態勢を整えておく必要がある。治療を開始する前に、相応の安全対策を講じておかなければならない。植込み型ポンプに本剤を補充するたびに患者を24時間監視しなければならない。この時間帯において医師1名が常時対応可能な態勢にしておく。本剤の髄腔内投与が急激に中断された場合には、その原因とは無関係に、高熱、精神状態の変化、リバウンド症状としての痙縮の増強、筋硬直等の続発症状が現れることがあり、まれに痙攣発作・てんかん状態、横紋筋融解、多臓器不全、あるいは死に至ることもある。本剤の髄腔内投与の急激な中断を回避するために、植込み用持続注入システムの正しいプログラミングと監視、植込み型ポンプに本剤を補充する時間的プランと方法、ポンプの警告サイン等に特別な注意を払わなければならない。患者とその介護者には、本剤を補充する時間を厳守する必要性について説明し、パクロフェンの早期離脱症状について教育しておかなければならない。リスクを有することが明らかな患者では特に注意を要する（例えば、第7胸椎またはそれより上位の脊髄損傷患者、意思疎通困難な患者、過去に経口パクロフェンまたは髄腔内投与用パクロフェンの投与中止後に離脱症状が現れたことのある患者）。植込み用持続注入システムの製造会社は、ポンプのプログラミングと薬剤の補充について専用のマニュアルを作成しており、その指示内容に正確に従わなければならない。現時点では、SynchroMed®植込み用持続注入システムおよびInfusald®植込み用持続注入システムのみ使用経験が得られている。他の植込み型ポンプの信頼性に関する使用経験は現時点では得られていない。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (4)

国名	日本 (案)	米国
警告 (つづき)		<p>離脱症状: バクロフェンの髄腔内投与がその原因に係わらず突然中断すると、高熱、精神状態の変化、リバウンド症状としての痙縮の増強、および筋固縮などの症状が現われ、まれには横紋筋融解症へと進行し、多臓器不全、死に至ることもある。市販後9年目までの経験では、時間的にバクロフェン投与の中断と関連している離脱症状が27例報告されている；そのうち6例が死亡している。ほとんどの症例で、離脱症状はバクロフェンの投与中断後数時間から数日以内に現われている。バクロフェンの髄腔内投与の突然の中断の一般的な原因は、カテーテルの障害 (特に外れ)、ポンプリザーバの薬液不足、およびポンプの電池切れである；人為的なミスが原因となったり、あるいはそれが何らかの要因となっていることもある。バクロフェンの髄腔内投与が突然中断されることを予防するためには、持続注入システムのプログラミングおよびモニタリング、薬液の補充スケジュールおよびその手順、ならびにポンプのアラームに十分な注意を払う必要がある。患者および介護者には、薬液補充のための受診を計画通り行うことの重要性を指導し、また、バクロフェンの早期離脱症状について知らせ、症状発現時には、早期に受診する必要性を理解させておく必要がある。</p> <p>バクロフェンの髄腔内投与を受けた患者すべてに、離脱症状のリスクがあると思われる。バクロフェンの離脱症状の早期症状としては、投与により改善していた痙縮の増悪、そう痒症、血圧低下および感覚異常が挙げられる。バクロフェン髄腔内投与の中断が続いた際の離脱症候群の臨床的特徴は、自律神経過反射等の自律神経の反射異常、感染症 (敗血症)、悪性高体温症、神経遮断性悪性症候群、あるいは、代謝亢進状態や広範な横紋筋融解症等に類似することもある。</p> <p>生命を脅かす可能性のある中枢神経系および全身性の離脱症状が現われることを予防するためには、迅速かつ正確な診断と治療を行うことが重要であり、症状により緊急入院や集中治療室での加療も必要になる。バクロフェン髄腔内投与の離脱症状に対する治療としては、投与中断前の用量あるいはそれに近い用量でのバクロフェンの髄腔内投与の再開が推奨される。しかしながら、髄腔内投与の再開が遅れるのであれば、バクロフェンの経口投与または経腸投与、あるいは、ベンゾジアゼピン系薬剤の経口投与、経腸投与、または静脈内投与などのGABA作働薬により、致死性の合併症を予防することができることもある。バクロフェン髄腔内投与の離脱症候群の進行を止めるためには、バクロフェンやベンゾジアゼピン系薬剤の経口投与あるいは経腸投与のみに頼ってはならない。</p> <p>死亡例: 脊髄由来の痙縮: 1992年12月現在、評価された市販前および市販後試験において、リオレサール髄注 (バクロフェン注) を投与された576例の米国患者中、16例の死亡例が報告された。これらの患者は非管理下にある臨床施設で投与を受けていたため、リオレサール髄注が死亡に対しどのように関係したかを明らかにすることは不可能であった。集団的に見て、死亡した患者は比較的若かったが (年齢は25歳~63歳で平均年齢47歳であった)、大半の患者は長年にわたり重度の痙縮を患い、歩行不能であったり、肺炎、尿路感染症、褥瘡等の様々な合併症を伴っていたり、複数の併用薬の投与を受けているなどであった。死亡した16例の臨床経過を個別に検討したが、リオレサール髄注の投与が死因であることを示唆するような特異的な徴候、症状、あるいは臨床検査結果は見つけられなかった。しかしながら、2例はポンプ植込みを行ってから2週間以内の突然死であり、また1例はスクリーニング後の突然死であった。</p> <p>1例目は多発性硬化症の44歳の男性であり、ポンプ植込み2日後に病院で死亡した。病理解剖により、冠状伝導系の重度の線維化が明らかになった。2例目は多発性硬化症で下壁心筋梗塞の既往歴を有する52歳の女性であり、ポンプ植込み12日後、正常な臨床所見が記録された2時間後にベッドで死亡しているのが発見された。病理解剖により、肺うっ血および左右の胸水が明らかになった。リオレサール髄注がこれらの死亡原因であるかどうかを確定することは不可能であった。3例目の患者は、バクロフェンのスクリーニング試験を3度受けていた。病歴として、脊髄損傷、誤嚥性肺炎、敗血症性ショック、播種性血管内凝固症候群、重度の代謝性アシドーシス、肝毒性、およびてんかん重積状態があった。スクリーニング12日後 (この患者には植込みは行われなかった)、再びてんかん重積状態になり、その後著しい神経症状の悪化が起こった。事前の指示に基づき、特別な蘇生処置は行われることなく死亡した。</p> <p>脳由来の痙縮: 1996年3月現在、市販前試験において、リオレサール髄注の投与を受けていた211例のうち3例が死亡した。これらの死亡は治療によるものではなかった。</p>

英国	フランス	ドイツ

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (5)

国名	日本 (案)	米国
禁忌	<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。 ポンプシステム植込み前に感染症に罹患している患者。〔感染症に罹患している患者では、術後の合併症のリスクが高まるため。〕 	<p>禁忌</p> <p>リオレサール髄注はパクロフェンに過敏症を有する患者には禁忌である。リオレサール髄注は静注、筋注、皮下注、および硬膜外投与してはならない。</p>
使用上の注意	<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> てんかん患者およびその既往歴のある患者〔症状を誘発するおそれがある。〕 精神障害のある患者〔精神症状が悪化するおそれがある。〕 消化性潰瘍のある患者〔腹痛等の消化器系の副作用が報告されており、症状が悪化するおそれがある。〕 腎機能低下のある患者〔本剤は大部分が未変化体のまま尿中に排泄されるため、このような患者は血中濃度が上昇するおそれがあるので用量の調節に注意すること。〕 肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 呼吸不全のある患者〔本剤の筋弛緩作用により呼吸抑制があらわれるおそれがある。〕 自律神経反射異常の既往歴を有する患者〔侵害受容刺激あるいは本剤の突然の中止により、自律神経系反射異常発作が起こるおそれがある。〕 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕 低体重の患者〔低体重の患者に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。〕 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 離脱症状 : 本剤の長期連用中に投与が突然中止・中断されると、高熱、精神状態の変化 (幻覚、錯乱、興奮状態等)、痙攣発作、リバウンド症状としての痙縮の増強、筋硬直などの症状が発現し、まれに横紋筋融解症、多臓器不全、および死に至ることもあるとの報告があるので、投与を中止する場合は、用量を徐々に減量するなど慎重に行うこと [海外の市販後 12 年間の調査で 82 例 (死亡に至った 17 例を含む) の離脱症状が報告されている]。通常、離脱症状は本剤の投与中止・中断後数時間から数日以内に発現している。また、離脱症状の臨床的特徴は、自律神経反射異常、感染症 (敗血症)、悪性高体温症、神経遮断性悪性症候群、あるいは代謝亢進状態や広範な横紋筋融解症等に類似することもあるので鑑別に注意すること。 <p>【一般的な原因】</p> <p>本剤における離脱症状は、カテーテルのトラブル (特に外れ)、ポンプ内の薬液不足、ポンプの電池切れ、または誤った用量設定等が原因で、発現するおそれがある。ポンプ、カテーテルおよびプログラムの説明書を熟読の上、ポンプシステムのプログラミングおよびモニタリング、薬液の補充スケジュールおよびその手順、ならびにポンプのアラームに十分注意すること。患者および介護者には薬液補充のための受診の重要性および離脱症状の初期症状 (投与により改善していた痙縮の増悪、そう痒症、血圧低下および感覚異常) について十分説明し、異常がみられた場合には直ちに受診するよう指導すること。</p> <p>【処置】</p> <p>離脱症状に対する治療として、投与中止・中断前の用量あるいはそれに近い用量での本剤の投与再開が推奨される。投与再開が遅れる場合は、パクロフェンの経口投与、ベンゾジアゼピン系薬剤 (ジアゼパム等) の経口、経腸、または静脈内投与により症状の重篤化を予防できることがある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 眠気等を催すことがあるので、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注意すること。 本剤の投与に際しては、離脱症状、過量投与等による副作用が発現するおそれがあり、患者またはそれに代わり得る適切な者に対して、これらの初期症状について十分に説明し、異常を感じた場合には、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。 	<p>使用にあたっての注意</p> <p>小児においては、長期持続投与用の植込みポンプを装着しうだけの十分な体格をしていること。特別な注意事項に関してはポンプ製造会社のマニュアルを参考にすること。4 歳未満の小児患者における安全性および有効性については確認されていない。</p> <p>スクリーニング</p> <p>全身性感染症により、リオレサール髄注単回投与に対する患者の効果判定を妨げる場合があるため、患者にはリオレサール髄注 (パクロフェン注) のスクリーニング試験前に、感染症がないこと。</p> <p>ポンプ植込み</p> <p>感染症があると外科合併症のリスクが高まるため、患者にはポンプ植込み前に感染症がないこと。さらに、全身性感染症が用量設定を複雑にする場合がある。</p> <p>ポンプの用量調整および用量の設定</p> <p>多くの患者では、効果を持続させるために、経時的に用量を徐々に増量する必要がある。突然かなりの増量を行わなければならない場合は、通常カテーテル合併症を示す (すなわち、カテーテルの中折れ、あるいは移動)。リザーバへの薬液補充は、ポンプ製造者により提供されている指示書に従い、十分な訓練を受けた適格な者が行わなければならない。リザーバ内の薬液が尽きることにより、重度の痙縮の再発および投与中止になる可能性のある症状が起こる場合があるので、補充間隔はリザーバが空にならないよう慎重に算出すること。</p> <p>細菌性汚染および重篤な感染症を防ぐために、補充時には完全な無菌操作で行う必要がある。それぞれリザーバの補充あるいは操作後は、臨床状態により十分な期間観察を行う。</p> <p>髄腔内カテーテルへの直接アクセスが可能である注入口が付いた FDA 承認の植込み型ポンプへ薬液を補充する時には、きわめて注意しなければならない。カテーテルアクセスポートからカテーテルに直接注入する場合には、生命に危険を及ぼす過量投与が起こる可能性がある。</p> <p>用量調整時の重要事項 : ある程度の筋緊張を保ち、許容可能な範囲のスパズムを残す程度の用量を設定する。スパズムが 1) 循環機能を補助し、2) 深部静脈血栓の形成を予防している可能性があることも配慮し、3) 日常生活動作および介護の容易さを最適にしうる用量に設定することが重要である。過量投与の緊急時を除き、何らかの理由でリオレサール髄注の投与を中止する場合には通常徐々に減量すること。</p> <p>起こりうる過量投与または副作用を回避するために、スクリーニング前、または植込み後およびリオレサール髄注の長期持続投与開始後に、併用している経口抗痙縮剤の中止を試みる。経口抗痙縮剤を減量および中止する場合には、医師が徐々に、十分観察しながら行うこと。併用している抗痙縮剤を急激に減量あるいは中止してはならない。</p> <p>傾眠状態 : 傾眠状態がリオレサール髄注の投与を受けている患者で報告されている。患者は自動車の運転あるいは他の危険をともなう機器の操作、および敏捷性の低下により危険が生じる行動に関しては注意すること。また、リオレサール髄注 (パクロフェン注) の中枢神経系抑制作用が、アルコールおよび他の中枢神経系抑制剤の作用を増強する場合があるので注意すること。</p> <p>特殊な対象患者に対する留意点 : 痙縮を立位保持や、歩行運動のバランスをとるのに利用している場合、あるいは痙縮が適度な機能および介護のために利用されるときには必ず、リオレサール髄注の用量を慎重に設定しなければならない。</p>

英国	フランス	ドイツ
<p>パクロフェンへの過敏症が認められている。 本剤は、髄腔内投与以外の経路で投与しないこと。</p>	<p>絶対的： ・パクロフェンに過敏症の既往がある患者 相対的： ・妊婦（妊娠3か月まで）：「妊娠/授乳」を参照</p>	<p>本剤を投与してはならない場合とは？ 本剤は以下の患者に投与してはならない。 ・パクロフェンに対する過敏症の既往を有する患者 ・治療抵抗性のでんかん患者</p>
<p>ポンプ植込み 全身性感染症に罹患している場合、手術合併症リスクが高まるおそれがあるため、患者はポンプ植込み前、感染症がない状態であること。さらに、全身性感染症の場合、用量調整が困難になることがある。局所感染やカテーテル留置不良も、薬物送達不全を招くおそれがあり、この薬物送達不全が原因で、リオレサール髄注が突然中止され、関連症状を引き起こすおそれがある（セクション4.4-警告および使用上の注意における“治療中止”セクションを参照）。</p> <p>リザーバー薬剤補充 リザーバーの薬剤補充は、ポンプメーカーの取扱説明書に従い、訓練を受けた適任者（有資格者）が行わなくてはならない。薬剤補充は、リザーバーが過度に枯渇しないよう、定期的に行うこと。薬液が枯渇した場合、痙攣再発や致命的なリオレサール髄注の離脱症状を来すおそれがある（セクション4.4-警告および使用上の注意における“治療中止”を参照）。</p> <p>ポンプへの薬剤補充にあたっては、カテーテル中の薬液が髄腔内に流出しないよう、注意すること。</p> <p>厳格な無菌操作で補充を行い、微生物汚染や感染を回避すること。</p> <p>注射ポート（口）を備えたポンプを充填する場合は、特に注意を払うこと。注射ポートが髄腔内カテーテルと直接連結されるため、アクセスポートを通して、薬液がカテーテルに直接注入され、致命的な過量投与を来すおそれがあるからである。</p> <p>小児患者における使用上の注意 長期持続投与用の植込み型ポンプを植込めるだけの体格（body mass）があること。6歳未満の小児におけるリオレサール髄注の臨床試験は極めて限られている。4歳未満の小児におけるリオレサール髄注の安全性は、現在のところ確立されていない。</p>	<p>使用上の注意 小児に髄腔内長期持続投与を実施する場合、ポンプ植込みを許容する体重があるか否かを確認する。4-6歳未満の小児におけるリオレサール髄注の臨床データは非常に限られている。4歳未満の小児に対するリオレサール髄注の安全性は確立されていない。髄液の循環異常を示す患者では拡散が不十分なため、本剤の抗痙攣作用が変化する可能性がある。以下の患者ではパクロフェン髄腔内投与に関連するリスクを考慮すること： ・精神障害、精神分裂病、錯乱状態、パーキンソン病の患者では、パクロフェンの経口投与中にこれらの状態の悪化が観察されている。 ・てんかん患者では、パクロフェン髄腔内投与の過量投与時あるいは中止時にてんかん発作が発現することがある。 ・自律神経機能障害の既往、心不全、脳血管障害、呼吸不全を有する患者。 髄腔内投与では完全な無菌操作が非常に重要である。 - 治療中止 緊急の場合を除き、治療は用量の漸次的減量により中止すること（「警告」を参照）。</p> <p>相互作用 薬物相互作用： パクロフェンを以下の薬剤と併用する場合には、患者の生物学的および臨床的状態の厳重なモニターが必要である。 使用上の注意が必要な併用薬： ・降圧薬：降圧作用の増強。血圧のモニターと必要な場合には降圧薬の用量調整。 注意すべき併用： ・イミプラミン系抗うつ薬：筋緊張低下増強のリスク。 ・中枢神経抑制薬：モルヒネ誘導体（鎮痛薬、鎮咳薬および置換療法）、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、ベンゾジアゼピン以外の抗不安薬、睡眠薬、神経遮断薬、鎮静性H1抗ヒスタミン薬、中枢性降圧薬、鎮静性抗うつ剤、サリドマイド：中枢抑制の増強。覚醒度が変化するため、自動車の運転および機械の操作が危険になることがある。</p>	<p>本剤の投与に際して特別な注意が必要な場合とは？ 本剤を以下の患者に投与する場合には特別な注意が必要である。 -通過障害のために髄液循環が緩徐化している患者 -てんかんまたは他の脳発作性疾患の患者 -延髄球麻痺症状または呼吸筋不全麻痺の患者 -急性または慢性錯乱状態の患者 -精神疾患、統合失調症またはパーキンソン病の患者 -自律神経過反射の既往を有する患者 -脳循環障害または呼吸不全の患者 -膀胱括約筋の過緊張の患者 -腎機能低下患者 -消化性潰瘍患者 -重度の肝機能障害患者 腎機能低下患者では場合により用量を減量する（「用量、用法および投与期間」の項を参照）。 妊婦または授乳婦に投与する際の注意点は？ 妊婦や授乳婦に対して本剤を投与した経験は得られていない。本剤は、母親に対する治療的有益性が児に対する危険性を上回ると判断されない限り、妊婦や授乳婦に対して投与してはならない。</p> <p>小児に投与する際の注意点は？ 植込み型ポンプを植込む際には、児が相応の身長に発育している必要がある。6歳未満の小児に関する臨床データは限られている。4歳未満の小児に対して本剤を髄腔内投与した場合の安全性は十分に立証されていない。</p> <p>安全対策上の留意点は？ 本剤の注入液で治療を行う場合には、パクロフェン100 µg までのリオレサール®髄腔内投与用0.05 mg/1 mLを髄腔内に単回投与した際の耐容性および反応性が良好でなければならない。 本剤で治療を開始する前に、効果が不十分な他の抗痙攣薬の投与を段階的に中止すること。 頭部損傷に基づく痙攣患者では、症状が安定し、確実な評価が可能になった時点で本剤の長期投与を開始すること。</p> <p>医療環境 リオレサール®髄腔内投与用0.05 mg/1 mLを髄腔内に試験的に投与して患者の反応性が良好なことを確かめる手順を踏まずに、持続注入システムを体内に植込んではならない。本剤の試験的な初回髄腔内投与または持続注入システムの植込み、初回注入、用量調整等は、中枢神経系の抑制、循環器系機能の低下、呼吸不全などのリスクと結びついている。従って、これらの処置は、患者を入院させ、集中治療レベルの処置が速やかに行える態勢の下に、用法・用量に留意しながら行うこと。極度の過量投与のために致死性の症状が発現した場合、蘇生措置を速やかに行うことができるように、相応の医療機器を準備しておくこと。主治医は、専門的な経験に基づき、髄腔内投与または植込み用持続注入システムの取り扱いを把握して行うこと。</p> <p>患者の監視 ポンプの体内植込み術施行後と、特にポンプの始動時およびパクロフェン濃度または注入速度を変化させた際には、患者の状態が十分に安定化するまで患者の監視を続けなければならない。主治医または病棟スタッフ、患者の看護に従事する者は、この治療法の危険性について十分な知識を得ておかななければならない。特に、過量投与または突然の投与中断の際に現れやすい症状、あるいはそのような場合を取るべき措置、ポンプまたは植込み部位の処置などに精通していなければならない。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (6)

国名	日本 (案)	米国												
使用上の注意 (つづき)	<p>4) 本剤による治療は、原因療法ではなく対症療法であることに留意し、リハビリテーション等の導入について十分に考慮すること。</p> <p>5) 本剤の投与に際しては、投与部位からの感染に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと (海外において感染による髄膜炎が報告されている)。また、髄液漏による頭痛が発現することがあるので、髄液漏に十分注意し、発現が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 感染症を有する患者では、有効性評価が妨げられる場合があるため、スクリーニング時に感染症に罹患していないことを確認すること。また、感染症により手術に伴う合併症のリスクが高まるため、ポンプ植込み前にも患者が全身性感染症に罹患していないことを確認すること。全身性感染症のある場合、用量調整が困難になることがある。</p> <p>7) 投薬中の経口抗痙縮薬は、本剤の投与開始前または開始後に減量または漸次中止を試みる。ただし、突然の減量または中止を避けること。</p> <p>8) 髄液の循環異常を示す患者では、本剤の循環が正常でないため本剤の作用が変化する可能性があるため、注意すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="400 864 890 1039"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>降圧薬</td> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>中枢神経抑制薬 (催眠鎮静薬、抗不安薬、麻酔薬等)、アルコール</td> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>オピオイド系鎮痛剤 (モルヒネ等)</td> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 副作用発生状況の概要 〔国内〕 本剤の承認前の臨床試験で報告されたスクリーニング試験 (脊髄由来性麻痺患者 21 例、脳由来性麻痺患者 9 例 (小児脳性麻痺患者 5 例を含む)) : 単回投与での副作用の発現割合は 43.3% (30 例中 13 例) であった。副作用として、頭痛および血圧低下が各 13.3% (各 4 例)、脱力感および感覚減退が各 10.0% (各 3 例)、悪心、異常感、発熱、排尿困難および尿失禁が各 6.7% (各 2 例)、腹部膨満感、疼痛、悪寒、鼻咽頭炎、CRP 増加、尿閉、性機能障害、そう痒症、ほてりおよび冷感が各 3.3% (各 1 例) に認められた。 長期持続投与試験 (脊髄由来性麻痺患者 16 例、脳由来性麻痺患者 9 例 (小児脳性麻痺患者 5 例を含む)) : ポンプシステム植込み後 6 ヶ月間の副作用発現割合は 56.0% (25 例中 14 例) であった。副作用として、頭痛 12.0% (3 例)、便秘および CK (CPK) 増加が各 8.0% (各 2 例)、耳管開放、腹部膨満感、下痢、悪心、胃部不快感、排便障害、脱力感、歩行困難、浮腫、LDH 増加、血圧低下、頭痛、筋緊張、感覚減退、錯覚、傾眠、情緒不安定、呼吸困難、そう痒症、高血圧および冷感が各 4.0% (各 1 例) に認められた。 長期安全性試験 (脊髄由来性麻痺患者 15 例、脳由来性麻痺患者 9 例 (小児脳性麻痺患者 5 例を含む)) : ポンプシステム植込み後 6 ヶ月以降平均 32 ヶ月、最大 36 ヶ月の副作用発現割合は 54.2% (24 例中 13 例) であった。副作用として、倦怠感が 12.5% (3 例)、便秘、嘔吐、CK (CPK) 増加、頭痛、感覚減退、脱力感、そう痒症および冷感が各 8.3% (各 2 例)、期外収縮、悪心、脱力感、胸部不快感、疼痛、カテーテル留置部位異常感覚、前立腺特異性抗原増加、排尿困難、尿失禁、尿閉、副睾炎、前立腺炎および発疹が各 4.2% (各 1 例) に認められた。死亡例、離脱症状および過量投与は認められなかった。 〔海外〕 本剤の米国臨床試験で報告された脊髄由来性麻痺患者での副作用の発現割合は 55.9% (576 例中 322 例) であった。主な副作用として、脱力感 25.9% (149 件)、傾眠 20.1% (116 件)、筋緊張低下 9.5% (55 件)、めまい (ふらつき) 9.2% (53 件)、嘔気 (嘔吐) 7.6% (44 件)、頭痛 7.3% (42 件)、しびれ 6.1% (35 件)、便秘 5.2% (30 件)、痙攣発作 5.0% (29 件) が認められた。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧薬	(省略)	(省略)	中枢神経抑制薬 (催眠鎮静薬、抗不安薬、麻酔薬等)、アルコール	(省略)	(省略)	オピオイド系鎮痛剤 (モルヒネ等)	(省略)	(省略)	<p>精神病性障害、精神分裂病、あるいは錯乱状態を有する患者では、経口投与により症状の悪化が観察されているため、これらの症状が見られる患者にはリオレサール髄注を慎重に投与し、注意深く観察すること。</p> <p>リオレサール髄注は自律神経過反射の既往歴を有する患者には慎重に投与すること。侵害受容刺激の存在あるいはリオレサール髄注 (パクロフェン注) の途絶により、自律神経過反射が発現する場合がある。</p> <p>リオレサールは主に腎臓で未変化体として排出されるため、腎機能障害を有する患者には慎重に投与し、用量を減量しなければならない場合がある。</p> <p>臨床検査 リオレサール髄注の投与を受けている患者の管理に必須であると考えられる特定の臨床検査はない。</p> <p>薬物相互作用 特異的な薬物間の相互作用が予測される他の薬剤とリオレサール髄注を併用投与することにより、不適切な全身性事象の報告例がある。リオレサール髄注と硬膜外モルヒネの併用投与により起こる相互作用には、低血圧および呼吸困難がある。</p> <p>発癌性、変異原性および生殖試験 経口での最大臨床推奨用量に対して、mg/kg を基にするとほぼ 30-60 倍、mg/m² を基にすると 10-20 倍用量のリオレサール (米国薬局方パクロフェン) を 2 年間経口投与されたラットでは、腫瘍の増加は認められなかった。リオレサールを用いた変異原性試験は実施されなかった。</p> <p>妊娠カテゴリー C 経口での最大臨床推奨用量に対して、mg/kg を基にするとほぼ 13 倍、また mg/m² を基にすると 3 倍のリオレサール (米国薬局方パクロフェン) が経口投与されたラットの胎仔で臍帯ヘルニア (腹壁ヘルニア) の発症率の上昇が認められた。また、この用量で雌親の食餌摂取量および体重増加の減少が認められた。 マウスおよびウサギでは異常は認められなかった。妊婦を対象とした適切に十分に管理された試験は実施されていない。妊婦に対しては有用性が胎児に対する危険性に優ると判断された時のみ、リオレサールを投与すること。</p> <p>授乳婦 リオレサール経口剤 (米国薬局方パクロフェン) の臨床用量を投与されている授乳婦では、活性物質が乳汁に移行する。リオレサール髄注を投与されている授乳婦の乳汁中に検出可能レベルの薬剤が存在する否かはわかっていない。一般的に、リオレサール髄注を投与されている間は、有用性が乳児に対する危険性に優ると判断された時のみ、授乳を行うこと。</p> <p>小児 小児においては、長期持続投与用の植込み型ポンプを装着しうだけの十分な体格をしていること。特別な注意事項に関してはポンプ製造会社のマニュアルを参考にすること。 4 歳未満の小児患者における安全性および有効性については確認されていない。</p> <p>リオレサール経口剤 (米国薬局方パクロフェン) の使用経験を基にした重要事項 卵巣嚢腫の発症率が用量依存的に増加することが、リオレサール経口剤の長期投与を受けていた雌ラットで観察された。卵巣嚢腫は最長 1 年間にリオレサール経口剤の投与を受けていた多発性硬化症の患者の約 4% で触診により発見されている。大半の症例では、これらの嚢腫はリオレサール髄注の投与を続けている間に自然に消失した。卵巣嚢腫は正常な女性の約 1% - 5% で自然に発症すると推定される。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
降圧薬	(省略)	(省略)												
中枢神経抑制薬 (催眠鎮静薬、抗不安薬、麻酔薬等)、アルコール	(省略)	(省略)												
オピオイド系鎮痛剤 (モルヒネ等)	(省略)	(省略)												

英国	フランス	ドイツ
<p>特定患者群における使用上の注意</p> <p>髄液フローが正常でない患者では、薬物循環が異常のため、抗痙縮作用が十分に（正しく）発現しないことがある。</p> <p>精神病、統合失調症、錯乱状態、またはパーキンソン病は、経口リオレサル投与により、悪化することがある。したがって、これらに罹患している患者は、注意深く治療し、厳重に観察すること。</p> <p>てんかん患者には、慎重に投与すること。てんかん患者においては、過量投与のみならず維持量投与の患者においても、発作の発現が認められており、投与中止が報告されている。</p> <p>自律神経反射異常（autonomic dysreflexia）の既往のある患者には、リオレサル髄注を慎重に投与すること。侵害受容刺激が認められる場合、またはリオレサル髄注を突然中止した場合、自律神経の反射異常の発現を促進する可能性がある。</p> <p>脳血管または呼吸機能不全を有する患者には、リオレサルを慎重に投与すること。</p> <p>リオレサル髄注は、経口投与に比べ全身利用率が著しく低いため、非中枢神経系疾患への影響はほとんどないと考えられる。これまでの経口パクロフェン療法の見解から、消化性潰瘍の既往、括約筋緊張亢進、および腎機能低下の患者には、慎重に投与すべきと示唆される。</p> <p>まれに、リオレサル経口投与時のSGOT、血清中アルカリホスファターゼ、グルコースの上昇が報告されている。</p> <p>65歳以上の患者において、特に問題なく、髄腔内パクロフェンが投与されている。また、個別に用量調節が行われるため、高齢者特有の問題は起きにくいと考えられる。</p> <p>投与中止</p> <p>リオレサル髄注の突然中止は、その原因にかかわらず、痙縮増強、そう痒、感覚異常、および低血圧を引き起こし、その後、急速な制御不能のスパズムを伴う機能亢進状態、高熱、神経遮断性悪性症候群に似た症状（例：精神状態の変化および筋硬直）などの続発症を来す。まれに、痙攣発作／てんかん、横紋筋融解症、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全、および死亡に至ることがある。髄腔内パクロフェン投与療法を受けるすべての患者に、これらの離脱症状のリスクがある。</p> <p>患者および介護者には、薬液補充のための受診を計画通り行うことの重要性を指導し、離脱症候群早期に観察されるパクロフェン特有の離脱症状および徴候について教育しておくこと。</p> <p>ほとんどの症例で、離脱症状はパクロフェンの投与中断後数時間から数日以内に現れている。髄腔内パクロフェン投与療法の突然の中断の一般的な理由は、カテーテルの障害（特に外れ）、ポンプリザーバの薬液不足、およびポンプの電池切れである；人為的なミスが原因となったり、あるいはそれが何らかの要因となっていることもある。</p> <p>パクロフェンの髄腔内投与が突然中断されることを予防するためには、持続注入システムのプログラミングおよびモニタリング、薬液の補充スケジュールおよびその手順、ならびにポンプのアラームに十分な注意を払う必要がある。</p> <p>ポンプメーカーが行う植込み型ポンプの植込みプログラミング、および薬液補充に関する教育・取り扱い方法を厳守しなければならない。</p>	<p>妊娠および授乳</p> <p>妊娠： パクロフェンは経口投与により胎盤を通過する。髄腔内投与ではパクロフェンの血中への移行量はごく少量である。動物試験ではパクロフェンの経口投与で催奇作用が確認されている。</p> <p>臨床では現在のところ、妊娠中に投与されたパクロフェンの催奇作用または胎児毒性作用を評価するための十分なデータがない。</p> <p>したがって、妊娠3か月まではパクロフェンの使用を禁止する。</p> <p>妊娠6か月および9か月にも必要がない場合にはパクロフェンを使用しないこと。</p> <p>授乳： 単回経口投与後に観察されたパクロフェンの母乳への移行量はごく少量であり、パクロフェン髄腔内投与時の乳児への危険性はないと推測される。小児の定期的な臨床モニターが推奨される。</p> <p>機械の運転および使用</p> <p>自動車運転者および機械使用者には、本剤の投与に関連する嗜眠、めまい、傾眠のリスクについて注意を促すこと。</p> <p>副作用</p> <p>パクロフェン髄腔内投与中に以下の好ましくない事象が観察されたが、一部の事象は基礎疾患に関連するものと考えられる。</p> <p>報告された最も一般的な副作用は、嗜眠、疲労、嘔気、低血圧、筋緊張低下等のパクロフェン関連事象である。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 神経系 <p>非常に頻発：不眠症、疲労。</p> <p>頻発：めまい、痙攣、頭痛、錯覚、調節障害、呼吸抑制、不眠、錯乱、不安、うつ病。</p> <p>稀発：低体温、眼振、嚥下障害、自殺未遂、自殺観念、身体違和感、幻覚。</p> <p>脊髄由来の痙縮患者に比べて脳由来の痙縮患者では痙攣発作および頭痛の頻度が高い。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 循環器系 <p>頻発：低血圧。</p> <p>稀発：高血圧、徐脈、深部静脈血栓症、皮膚紅潮、蒼白。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 筋骨格系 <p>非常に頻発：筋緊張低下。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 消化器系 <p>頻発：嘔気、嘔吐、便秘、口渇、下痢、食欲不振、過流涎。</p> <p>稀発：脱水、腸閉塞、味覚減退。</p> <p>脊髄由来の痙縮患者に比べて脳由来の痙縮患者では嘔気および嘔吐の頻度が高い。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 呼吸器系 <p>頻発：呼吸困難、徐呼吸。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 泌尿器系 <p>頻発：尿閉、尿失禁。</p> <p>脊髄由来の痙縮患者に比べて脳由来の痙縮患者では尿閉の頻度が高い。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 皮膚系 <p>頻発：掻痒症、蕁麻疹、顔面および末梢の浮腫。</p> <p>稀発：脱毛、発汗。</p> <ul style="list-style-type: none"> - その他 <p>疼痛、振戦。</p>	<p>スクリーニング投与</p> <p>試験的に初回投与する際には、呼吸機能および循環器系機能を慎重に監視する。特に心疾患患者、肝疾患患者、呼吸筋の筋力低下のある患者に留意すること。ベンゾジアゼピンまたはオピオイド剤が併用投与されている患者では、呼吸抑制のリスクが高くなることに注意すること。</p> <p>リオレサル®髄腔内投与用 0.05 mg/1 mL のスクリーニング投与を行う前に、患者が感染症に罹患していないことを確認すること。全身性の感染症は本剤のスクリーニング投与に対する患者の反応性評価に悪影響を与える場合がある。</p> <p>ポンプの植込み</p> <p>ポンプの植込みを行う際にも患者が感染症に罹患していないことを確認すること。感染症に罹患している場合、手術に伴う合併症のリスクが上昇する恐れがある。また、全身性感染症の際には用量調整が困難となる場合がある。</p> <p>ポンプリザーバの補充</p> <p>ポンプリザーバの補充は、専門的な研修を受けた医師がポンプ製造会社の作成したマニュアルに従って行う。ポンプリザーバが完全に空になるのを回避するために、補充の時間的間隔を入念に計算しておくこと。ポンプリザーバが空になった場合、再び重度の痙縮が現れる可能性がある。</p> <p>細菌汚染または感染を回避するために、補充は厳重な無菌操作で行う。ポンプリザーバの充填および取り扱いを行うたびに、臨床症状に応じた観察を続けること。充填ポートが髄腔内カテーテルのアクセス部と直結しているタイプの植込み型ポンプに充填を行う際には特別な注意が必要である。この充填ポートからカテーテル内に薬剤が直接注入してしまう危険性があり、致死性の過量投与を生じる恐れがある。</p> <p>用量設定のための補足的注意</p> <p>体の姿勢または平衡、その他の機能を保つために、ある程度の痙縮が必要となる場合がある。患者が過度に脱力し、転倒することを防止するために、本剤は注意して投与すること。循環器系の機能を保護し、深部静脈血栓症をできる限り防止するために、ある程度の筋緊張または時として痙縮が必要になる場合もある。</p> <p>特殊な患者グループ</p> <p>例えば、炎症または外傷によって通過障害が生じて髄液循環が緩化している患者においては、本剤の分布が緩化して、抗痙縮作用が減弱し、副作用が増強される場合がある（「特別な注意」の項を参照）。</p> <p>多発性硬化症のために約1年間にわたりリオレサル錠を投与した女性患者の約5%において、触診により卵巣嚢胞が認められている。しかし、その大半が治療を継続した場合、この卵巣嚢胞は自然に消失している。周知の通り、健康な女性であっても卵巣嚢胞が自然に現れる場合がある。</p> <p>高齢患者</p> <p>臨床試験において一部で65歳以上の患者に対しても本剤は投与されたが、特別な問題は認められなかった。しかし、リオレサル錠を投与した経験では、高齢患者において副作用の発現頻度が高くなる可能性が示された。従って、高齢患者では副作用の発現の有無について慎重に監視すること。</p> <p>車の運転、機械の操作、足場が不安定な作業に際しての注意点は？</p> <p>本剤の治療期間中は車の運転能力または機械の操作能力が著しく損なわれる場合がある。アルコール飲料を同時に摂取した場合、これらの能力低下が増強される点に特に注意すること。治療期間中の車の運転、機械の操作、他の危険な作業等の可否は主治医の判断に従い、その場合、患者の個々の反応能力または用量を考慮に入れなければならない。危険な作業環境に従事している患者は、主治医に相談した上で、その注意事項に留意すること。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (7)

国名	日本 (案)	米国
使用上の注意 (つづき)	<p>脳由来痙性麻痺患者での副作用の発現割合は 54.8% (252 例中 138 例) であった。主な副作用として、嘔気 (嘔吐) 36.5% (92 件)、筋緊張低下 32.9% (83 件)、傾眠 27.8% (70 件)、頭痛 17.9% (45 件)、尿閉 10.7% (27 件)、痙攣発作 9.5% (24 件)、めまい (ふらつき) 9.1% (23 件) が認められた。</p> <p>1) 重大な副作用 (頻度不明[※])</p> <p>依存性 バクロフェンの経口投与により幻覚・錯乱等が発現したという報告があり、精神依存形成につながるおそれがあるので観察を十分に行い慎重に投与すること。</p> <p>2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(表省略)</p> <p>5. 高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、比較的 low 用量で筋力低下、倦怠感等があらわれることがあるので、低用量 (25 µg) から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦また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まわると判断される場合のみ投与すること。 〔動物実験 (妊娠ラット静脈内投与試験) で胎盤を通過することが報告されている。〕 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。 〔動物実験 (分娩後ラット静脈内投与試験) で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 1) 小児においては、ポンプ植込みに十分な体格であることを考慮すること (本剤専用のポンプの添付文書を参照すること)。 2) 小児等には慎重に投与すること。〔特にてんかんおよびその既往歴のある患者では発作を誘発するおそれがある。なお、国内では 7 歳未満、海外では 4 歳未満の患者における使用経験は得られていない。また、国内では脊椎疾患由来する重度の痙性麻痺患者における使用経験はない。〕</p> <p>8. 過量投与 カテーテルの開存性または位置を確認する際、カテーテル内の薬液を不注意に送達することにより過量投与が生じることがある。また、ポンプシステムのプログラミンミス、極端に急激な増量、経口バクロフェンとの併用、あるいはポンプの機能異常等が原因で発現することがある。</p> <p>徴候・症状：特徴的な症状は傾眠、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の中枢神経抑制症状である。また、痙攣、錯乱、幻覚、全身筋緊張低下、反射低下・消失、血圧低下、徐脈、低体温等があらわれることがある。</p> <p>処置：速やかにポンプを停止させる (ポンプ内の残存薬液をすべて抜き取ることもポンプは停止される)。呼吸抑制がみられる場合、人工呼吸あるいは必要に応じて挿管するとともに心血管系の機能保持のための処置を行う。本剤は主として腎から排泄されるため、水分の供給を十分に行い、可能ならば利尿薬を併用する。痙攣が発現した場合にはジアゼパムを慎重に静脈内注射する。症状の発現直後であれば、髄液中バクロフェン濃度を低下させるために、腰椎穿刺またはポンプアクセスポートより 30~40 mL の髄液を抜き取ることも有効である。ただし、その場合、低髄圧症状、ヘルニア等の発現に注意しながら急激には抜き取らないこと。なお、過量投与による症状が改善した後もポンプを停止させたまま放置した場合には、離脱症状が発現する可能性があるため、症状が改善した後は、患者の痙攣の状態を十分観察しながら、過量投与を起す前の用量あるいはそれに近い用量で本剤の投与を再開すること。</p>	<p>有害事象</p> <p>脊髄由来の痙攣： 脊髄由来の痙攣を有する患者で発現率の高い有害事象一市販前および市販後の臨床試験において、リオレサル髄注 (バクロフェン注) の投与と関係があり、プラセボ投与群では同等の発現率が認められなかった最も発現率の高い有害事象は、意識減弱、めまい、嘔気、低血圧、頭痛、けいれん、および筋緊張低下であった。 投与中止に至った有害事象一米国で実施された市販前および市販後の臨床試験においては、リオレサル髄注の長期持続投与された脊髄由来の痙攣を有する患者 474 例中 8 例が有害事象により投与中止に至った。これらは、ポンプポケット部の感染症 (3)、髄膜炎 (2)、創傷離開 (1)、婦人科領域の線維症 (1)、および、原因不明のポンプ圧の過剰 (1) である。過量投与後に昏睡状態となった 11 例では、投与は一時的に中止されたが、全例ともその後投与は再開されたので、投与中止例とはみなされなかった。 死亡例一「警告」参照</p> <p>脊髄由来の痙攣： 比較試験での発現率一プラセボ対照の無作為化比較試験は、非常に短い期間 (最長で 3 日間の持続投与) で実施され、リオレサル髄注 (バクロフェン注) が投与された対象者は合計でわずか 63 例であったため、本試験で得られた結果からは、有害事象の発現率を推定するための限定的な知見が得られただけであった。2 つのプラセボ対照の無作為化比較試験でリオレサル髄注 (バクロフェン注) を投与された 31 例では、低血圧 (2)、めまい (2)、頭痛 (2)、呼吸困難 (1) が発現した。これらの試験で、プラセボの投与を受けていた 32 例では有害事象は報告されなかった。リオレサル髄注の市販前および市販後試験中に認められた事象一リオレサル髄注の使用により発現した有害事象については、米国でプロスペクティブに追跡した 576 例から得た結果を示す。被験者は 1 日 (スクリーニング期) (N=576) から 8 年以上 (維持期) (N=10) にわたってリオレサル髄注を投与された。これらの試験では、ポンプ植込みに前に投与される普通のスクリーニング単回用量は通常 50 µg であった。維持量は 12~2003 µg/日であった。オープン非比較試験から得られた結果であったため、観察された事象とリオレサル髄注投与間の因果関係については、多くの症例では正確に評価することができず、報告された有害事象の多くは、治療を受けている原疾患により発現することがわかっている。しかし、発現率の高い有害事象の多く (筋緊張低下、意識減弱、めまい、異常感覚、嘔気嘔吐、および頭痛) は、明らかに薬剤と関係があると考えられる。米国の全ての試験 (比較試験と非比較試験の両方) で報告された有害事象を下記の表に示す。植込み型ポンプによる長期持続投与を受けた 474 例中 8 例では、市販前および市販後試験において、長期投与の中止原因となった有害事象が発現した。 表 有害事象 (省略)</p>

英国	フランス	ドイツ
<p>4.5 他剤との相互作用およびその他の剤型で相互作用 その他の髄腔内投与薬物とリオレサル髄注との併用は推奨されない。 併用する経口抗痙縮薬は、パクロフェンの持続投与開始前に、減量または中止を試みる。しかし、髄腔内パクロフェン長期持続投与療法中は、突然の減量または中止を避けること。 全身性投与医薬品とリオレサル髄注との併用経験は十分でないため、特異的な薬物相互作用を予測できないが、髄腔内投与では血漿中パクロフェン濃度が低いため、相互作用の可能性は低いものと示唆される。経口パクロフェンとの併用経験からは以下のことが示唆される： ・リオレサルと中枢神経系作動薬、またはアルコールとの併用にて、鎮静が増強することがある。 ・三環系抗うつ薬との併用中、リオレサルの効果が増強し、筋緊張低下を来すことがある。 ・リオレサルと降圧薬との併用は、降圧作用を増強する可能性があるため、降圧薬の減量が必要ことがある。 ・リオレサル、レボドパ、カルビドパ (carbidopa) を併用中のパーキンソン病患者では、精神錯乱、幻覚、激越が起こることがある。 ・モルヒネと髄腔内パクロフェン投与との併用による低血圧が1例報告されている；両剤の併用による呼吸困難またはその他の中枢神経系症状を来す可能性は否定できない。</p> <p>4.6 妊婦および授乳婦 妊婦における適切な比較対照研究は行われていない。高用量のパクロフェンが経口投与されたラットの胎仔で胎帯ヘルニア（腹壁ヘルニア）発生率の上昇が認められている。マウスおよびウサギでは、催奇形性作用は認められていない。 雌ラットに2年間投与したところ、用量相関性の卵巣嚢腫発生率の上昇、肥大および出血性副腎発生率の軽度上昇が観察された。これらの所見の臨床的意義は不明である。 リオレサル髄注は、その有用性が胎児へのリスクに優ると判断された時のみ、使用すること。パクロフェンは胎盤関門を通過する。 経口リオレサル治療量を服用中の授乳婦では、活性物質が乳汁中に移行するが、極めて微量であるため、乳児への悪影響はないと考えられる。リオレサル髄注を投与中の授乳婦の乳汁中に検出可能レベルの薬物が存在するか否かはわかっていない。</p> <p>4.7 運転および機械の操作への影響 髄腔内パクロフェンの投与を受けている一部の患者で傾眠が報告されている。患者に注意するよう指導すること。機器や機械の操作は危険である可能性がある。</p> <p>4.8 副作用 以下の観察された事象とパクロフェン投与との因果関係については、正確に評価できないものが多い。報告されている有害事象は、治療中の基礎疾患に伴って発症する場合も多いからである。比較的報告が多い有害事象の一部—傾眠/意識減弱、めまい、頭痛、嘔気、低血圧、筋緊張低下—は、薬物との関連性が考えられる。 以下に記した有害事象の一部は、脊髄由来の痙縮患者で報告されているが、脳由来の痙縮患者でも発症することが考えられる。両患者において、比較的頻度の高い有害事象を以下に示す。 有害事象は発症頻度の高い順に、以下の頻度用語を用いて分類した：極めて多い $\geq 10\%$以上、多い $\geq 1\% \sim < 10\%$、比較的少ない $\geq 0.1\% \sim < 1\%$、まれ $\geq 0.01\% \sim < 0.1\%$、極めてまれ $< 0.01\%$。 (表省略)</p>	<p>過量投与 過量投与の徴候は、治療中、特にスクリーニング試験、用量設定期、ならびに一時中止後の治療再開時のいずれの場合にも潜在的または突発的に発現する。 過量投与の症候としては、過度の筋緊張低下、傾眠、めまい、痙攣、嘔気、嘔吐、流涎、昏睡に至る意識障害、呼吸抑制などが含まれる。 - 治療： ・特異的解毒剤は存在しない。以下の処置を行うこと： ・ポンプ内のパクロフェン溶液の緊急回収 ・腰椎穿刺が禁忌でない場合、髄腔内パクロフェン濃度を低下させるために髄液を 30~40 ml 抜き取る。 ・对症治療 ・成人における呼吸抑制および昏睡を伴う過量投与の場合、フィズスチグミン 1~2 mg を 5 分間かけて使用できる。症状が持続する場合、コリン作動薬の投与は嘔吐、過流涎、徐脈や痙攣を誘発することがあり、フィズスチグミンの再投与は慎重に考慮すること。 ・小児ではフィズスチグミン 0.02 mg/kg の投与を行うが、投与速度は 0.5 mg/ml を超えないこと。再投与する場合、総量が 2 mg を超えないこと。</p> <p>薬力学 中枢性筋弛緩薬 (M：筋肉と骨格) パクロフェンは、γ-アミノ酪酸 (GABA) の構造的類似物質であり、脊髄作用点において抗痙攣作用を及ぼす。脊髄 GABA_B 受容体の刺激により単シナプスおよび多シナプス反射の伝達を抑制する。 また、パクロフェンには鎮痛作用がある。 髄腔内単回投与では、パクロフェンの作用は一般に投与後 0.5~1 時間で発現し、4~8 時間持続する。しかし、作用の発現、強度および持続性は以下に依存する： ・個々の患者の感受性 ・症状の重篤度 ・本剤投与の方法と速度 抗痙攣作用は、持続投与では投与開始後 6~8 時間認められる。この作用は 24~48 時間で最大効果に達する。</p> <p>薬物動態 - 分布： 髄腔内単回投与または短期持続投与後の分布容積は 22~157 ml である。 50~1,200 $\mu\text{g/day}$ の連続髄腔内灌流では、1~2 日で平衡に達し、腰部髄液中のパクロフェン濃度は 130~1,240 ng/ml である。 小児を対象とした対応するデータはない。 平衡状態では腰部と脳槽部の髄液中に平均 4 : 1 の濃度勾配があり (範囲：1.8/1~8.7/1)、上肢や脳の機能にはあまり作用を及ぼすことなく、下肢の痙攣を有効に治療することができる。 髄腔内持続投与では、血液脳関門を越えるパクロフェン量は血液循環に比べると微量である (5 ng/ml 以内)。小児における血漿濃度は、それぞれ 10 ng/ml またはそれ以下と測定されている。 - 排泄 パクロフェンの髄腔内単回投与あるいは短期持続投与後では： ・髄液クリアランスは平均 30 ml/hr ・パクロフェン 50~136 μg 投与後の半減期は、1~5 時間である。</p>	<p>離脱症状 本剤の投与が急激に中断された場合、その原因とは関係なく、リバウンド症状としての痙縮の増強、掻痒、感覚異常 (蟻走感または灼熱感)、血圧低下等が発現する可能性がある。従って、コントロール不能な激しい痙攣を伴う動作過多のような続発症状または体温上昇が引き起こされる場合があり、例えば精神状態の変化または筋硬直といった neuroleptic malignant syndrome (悪性症候群) に類似した症状が引き起こされる場合がある。まれに、これらの症状が発端となり、痙攣発作・てんかん状態、横紋筋融解、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全、あるいは死亡につながる場合がある。 本剤の投与を受けているすべての患者は、本剤の投与が急激に中断されるといったある程度リスクにさらされている。従って、患者またはその介護者は、本剤を補充する時間を厳守する必要性について説明を受け、特に早期に認められるパクロフェンの離脱徴候または離脱症状について教育を受ける必要がある。 パクロフェン離脱の早期症状としては、以前に存在していた痙縮の再発、掻痒、血圧低下、感覚異常等が挙げられる。すでに進行した離脱症状の臨床的徴候としては、自律神経反射異常、感染症、敗血症、悪性高熱、悪性症候群、あるいは代謝亢進状態、広範な横紋筋融解を伴う他の病態に類似している場合もある。 本剤の投与が急激に中断された場合その他の症状としては、幻覚、躁状態、偏執状態、激しい頭痛、不眠等が挙げられる。スティフマン様症候群の数例においては、心不全を伴う自律神経系のクリーゼが観察されている。 離脱症状は多くの場合、髄腔内投与が中断されてから数時間以内または数日以内に現れている。髄腔内投与が中断される多くの原因は、カテーテルの機能的異常 (特に接合部における異常)、ポンプリザーバ内の注入液の過少、ポンプのバッテリー消耗等である。また、人為的過誤が関与している場合もある。本剤の髄腔内投与が急激に中断されるのを防止するために、植込み用持続注入システムの正しいプログラミングと監視、植込み型ポンプに本剤を補充する時間的プランと方法、ポンプの警告サイン等に特別な注意を払わなければならない。</p> <p>離脱症状の治療 パクロフェンの髄腔内投与の中断によって現れる中枢神経系または全身に対する致死性の影響を回避するために、的確な診断を迅速に確立し、救急治療室または集中治療室で治療を行うことが重要である。治療としては、パクロフェンの髄腔内投与が中断される前の用量に等しい用量、あるいはほぼ等しい用量でパクロフェンの髄腔内投与を再開することが望ましい。しかし、パクロフェンの髄腔内投与の再開が遅延した場合には、経口または経腸パクロフェンなどの GABA 作動薬、経口、経腸または静注用ベンゾジアゼピンを投与することにより潜在的かつ致死性の続発症状を防止することができる。しかし、経口または経腸パクロフェンの単剤投与により、髄腔内パクロフェン投与の離脱症状の進行を抑えられることに関して立証された保証はない。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (8)

国名	日本 (案)	米国
使用上の注意 (つづき)	<p>9. 適用上の注意</p> <p>1) 本剤の長期持続投与は、本剤の髄腔内持続投与用に承認された専用の植込み型プログラマブルポンプを用いること。本ポンプは本剤を保存するリザーバを内蔵し、本剤の充填は、注射器に 0.22 µm のフィルターを必ず装着し、ポンプの充填用薬液注入口へ行う。本ポンプは、体外からの専用プログラマを使用して用量の変更が可能である。本ポンプはいくつかの投与モードを内蔵しているが、臨床試験は主に単純連続モードで実施されており、単純連続モード以外のモードに関する有効性および安全性は確立されていない。詳細に関しては、本ポンプの添付文書、説明書等を参照すること。</p> <p>2) 離脱症状や過量投与は、一般にカテーテルおよびポンプの障害、誤った用量設定等によって起こるおそれがあるので、ポンプ、カテーテルおよびプログラマ等の説明書の指示および注意に従い、ポンプおよびカテーテルの植込み、本剤の補充、用量の調節等を適切に行うこと。</p> <p>3) 本剤は、いずれのアンブルも 1 回使い切りの製剤であり、未使用の残液は廃棄すること。</p> <p>4) 薬液を補充する際は、ポンプ内の薬液を抜き取り、新しい薬液を補充すること。また、薬液の補充は、前回の充填から 3 ヶ月以内に行うこと。</p> <p>5) 本剤のスクリーニングならびにポンプシステム植込み時には、頭痛、悪心、嘔吐等を発現することがある。意思表示をできない小児等の場合、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>1) 本剤は錐体外路系疾患（パーキンソン症候群、アテトシス等）の治療には適当でない。</p> <p>2) 本剤使用中に本剤に対し耐薬性を生じ、効果が減弱することがある [米国の臨床試験中、662 例中 27 例 (4.1%) に耐薬性が認められ本剤の休薬が行われている]。ポンプまたはカテーテルの不具合（移動、外れ、中折れなど）によって、効果が減弱する場合もあるので、ポンプ内の薬液残量検査、X 線検査等によりポンプまたはカテーテルの不具合がないか確認すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。耐薬性が発現したと判断された場合には、本剤の投与を 2~4 週間休止する。休止にあたっては、本剤の急激な投与中断による離脱症状の発現に注意し、投与量を徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、本剤の投与再開は、用量設定期における初回投与量から始めること。</p>	<p>市販前および市販後試験において、プロスペクティブに追跡した 576 例の米国人患者で報告された発現率の高い (1% 以上) 有害事象に加え、海外の試験でリオレサール髄注 (パクロフェン注射剤) の投与を受けた別の 194 例から得られた結果が報告されている。有害事象のうち、表中に記載されていないものを発現率の高い順にまとめ、器官別に分類し下記に示す：</p> <p>神経系: 異常歩行、思考異常、振戦、健忘、びくつき、血管拡張、脳血管障害、眼振、人格障害、精神病性うつ病、脳虚血、感情不安定、多幸症、筋緊張亢進、イレウス、薬物依存、巧緻性の低下、パラノイア、および眼瞼下垂</p> <p>消化器系: 鼓腸放屁、嚥下障害、消化不良、および胃腸炎</p> <p>循環器系: 起立性低血圧、徐脈、心悸亢進、失神、心室性不整脈、深部血栓性静脈炎、蒼白、および頻脈</p> <p>呼吸器系: 呼吸障害、誤嚥性肺炎、過換気、肺塞栓、および鼻炎</p> <p>泌尿生殖器: 血尿および腎不全</p> <p>皮膚および付属器: 脱毛および発汗</p> <p>代謝および栄養障害: 体重減少、アルブミン尿、脱水、および高血糖</p> <p>特殊感覚: 異常視力、調節異常、羞明、味覚喪失、および耳鳴</p> <p>全身: 自殺、薬効不足、腹痛、低体温、頸部硬直、胸痛、悪寒、顔面浮腫、インフルエンザ症候群、および過量投与</p> <p>血液およびリンパ系: 貧血</p> <p>脳由来の痙縮: 発現率の高い有害事象—市販前臨床試験において、リオレサール髄注 (パクロフェン注) の投与と関係があり、プラセボ投与群では同等の発現率が認められなかった最も発現率の高い有害事象は、アジテーション、便秘、意識減弱、白血球増加、悪寒、尿閉、および筋緊張低下であった。投与中止に至った有害事象—米国で実施された市販前臨床試験においては、リオレサール髄注の投与を受けていた 211 例中、9 例が髄腔内投与に関係する有害事象により、長期持続投与が中止された。投与中止の原因であった 9 例の有害事象は、感染症 (3)、髄液漏 (2)、髄膜炎 (2)、ドレーナージ (1) および維持し難い体幹制御 (1) であった。死亡例—リオレサール髄注の投与とは関係のない 3 例の死亡が、脳由来の痙縮を有する患者を対象とした臨床試験の患者で報告された。脊髄由来の痙縮を有する患者で報告された他の死亡例に関しては「警告」の項を参照のこと。比較試験での発現率—プラセボ対照の無作為化比較試験では、リオレサール髄注 (パクロフェン注) 50 µg の髄腔内単回投与を受けたのは合計 62 例であったため、本試験から得られた結果からは、有害事象の発現率を推定するための限定的な知見が得られただけであった。それぞれ脳性麻痺患者および頭部外傷患者を対象とした 2 つのプラセボ対照の無作為化比較試験でリオレサール髄注の投与を受けた 62 例で発現した有害事象は、アジテーション、便秘、意識減弱、白血球増加、嘔気、嘔吐、眼振、悪寒、尿閉、および筋緊張低下であった。リオレサール髄注の市販前評価中に認められた事象—リオレサール髄注の使用により発現した有害事象は、脳由来の痙縮を有する計 211 例の米国人から得た結果を示す。これらのうち 112 例は小児患者であった (登録時の年齢が 16 歳未満)。彼らは 1 日 (スクリーニング期) (N=211) から 84 ヶ月間 (維持期) (N=1) リオレサール髄注の投与を受けた。これらの試験では、ポンプ植込み前に投与される通常のスクリーニング単回用量は 50 - 75 µg であった。維持量は 22~1400 µg/日であった。長期持続投与用に本患者群で使用される用量は、脊髄由来の痙縮を有する患者に必要な投与用量よりも通常低い。</p>

英国	フランス	ドイツ
<p>薬物送達システムに関連する有害事象（カテーテル移動、ポケット部の感染、髄膜炎、医療機器の操作ミスによる過量投与）は、本表に記載していない。</p> <p>4.9 過量投与 過量投与の症状および徴候については、常に、特別の注意を払い察知すべきであるが、特に最初の“スクリーニング期”および“用量設定期”とリオレサル髄注中止後の再開時には、注意が必要がある。過量投与の徴候は、突然あるいは（比較的一般的には）知らぬ間に出現する。 過量投与の症状：過度の筋緊張低下、傾眠、頭のふらつき、めまい、意識減弱、けいれん発作、意識喪失、過度の唾液分泌、嘔気および嘔吐。 呼吸抑制、無呼吸、重度の過量投与による昏睡。発作は増量に伴って起こることがあるが、（比較的）過量投与からの回復期に起こりやすい。重度の過量投与は、カテーテル中の薬液の不意な送達、ポンプ・プログラミングのミス、急激な過剰の増量、あるいは経口パクロフェンとの併用で起こる。ポンプ機能の異常の可能性についても調べること。</p> <p>対処法 髄腔内パクロフェンの過量投与を治療する特定の解毒剤はない。ポンプ・メーカーの取扱説明書に従うこと。一般に、以下の手順で行う。 プログラム可能な持続注入ポンプが使用されている場合は、直ちに、リザーバーから残存薬液を除去し、パクロフェンの投与を休止させること。 外科的処置を必要とせずに、ポンプからカテーテルをはずすことができる場合は、直ちにカテーテルをはずし、注入液を一部の髄液（30～40 mL 程度）と共に排出する。 呼吸抑制患者には、必要に応じて挿管する。また、必要であれば、人工呼吸を行う。また、循環器系機能を管理し、けいれん発作が発症した場合は、静注ジアゼパムを慎重に投与する。 事例報告により、静注フィソスチグミンが中枢性の副作用（特に、傾眠および呼吸抑制）を回復させる可能性が示唆されているが、本剤使用によりけいれん発作、徐脈、心臓刺激伝導障害を誘発させる場合があるので、重度の過量投与のケースには使用しないこと。これらの患者には、挿管および人工呼吸が必須である。フィソスチグミンを成人に投与する場合、総量 1～2 mg を 5～10 分間かけ、静注する。この間、厳重に患者をモニターすること。呼吸管理設備がない場合は、30～60 分間隔でフィソスチグミン 1 mg を反復投与し、適切な呼吸を維持すること。 小児には、フィソスチグミン 0.02 mg/kg を流速 0.5 mg/min 以下で静注投与する。治療効果が得られるまで、または、投与総量 2mg に達するまで、5分～10分間隔で反復投与する。</p>	<p>非臨床試験における安全性 動物2種（ラットおよびイス）のリオレサル髄腔内持続投与による亜急性および亜慢性毒性試験では、局所刺激徴候、ならびに組織学的検査による炎症は認められなかった。 <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の変異原性試験では、変異原性作用の徴候は認められなかった。</p> <p>配合禁忌 原則として、リオレサル髄注アンプルは、持続投与または単回投与のいずれにおいても他の溶液と混合しないこと。 パクロフェンとの化学反応においてデキストロースは不適合性を示した。</p> <p>貯蔵条件 30° C 以下で貯蔵すること。</p> <p>取扱い方法 リオレサル髄注は、髄腔内単回投与および注入システムを用いた髄腔内持続投与用である。 アンプルは1回使用量であり、未使用溶液は廃棄すること。 凍結や加熱滅菌を避けること。 - 投与指示： 50、500、2,000 µg/ml 以外の濃度が必要な患者では、無菌操作においてリオレサル髄注を保存剤を含まない注射用塩化ナトリウム液で希釈すること。 - 本剤の投与装置： リオレサールの髄腔内投与には、注入システムとして Medtronic 社の SynchroMed および Infusaid が使用された。 他のシステムの使用前には、リザーバー内でのパクロフェンの化学的安定性を含み、投与の技術的指示が髄腔内用リオレサールの使用に適していることを確認すること。</p>	<p>他剤との相互作用 他剤との相互作用の注意点は？ 以下の記載は、最近まで投与されていた医薬品にも当てはまる点に留意すること。 他剤との相互作用について特別な検討はなされていない。他剤と本剤とを併用させた場合のこれまでの経験は、個々のケースごとに相互作用を予測するには十分とはいえない。 有害となる反応を回避するために、本剤を他の抗痙縮薬と併用させてはならない。 中枢神経系機能に対して抑制作用を有する薬剤と本剤とを併用させた場合には、本剤の効果が増強される場合がある。特に、同時にアルコール飲料を摂取することは控えること。アルコールとの相互作用は予測が不可能である。 リオレサル錠と特定の抗うつ薬（三環系抗うつ薬）との併用により、作用が増強される場合があり、顕著な筋弛緩が現れる場合がある。従って、本剤と三環系抗うつ薬とを併用させた場合にも、そのような相互作用の可能性を否定することができない。 リオレサル錠と降圧剤との併用により、血圧が著しく低下する場合がある。従って、本剤と降圧剤とを併用させる場合には、定期的に血圧測定を実施すること。場合によっては、降圧剤の用量を減量すること。 本剤とモルヒネとを併用させた1例において血圧低下が現れた。こうした併用により呼吸障害または中枢神経系の障害が現れる可能性は否定できない。従って、本剤にオピオイド剤またはベンゾジアゼピンを併用させる場合には、上記障害のリスクが高くなる点に留意すること。 本剤と他の髄腔内投与薬との併用に関する情報は現時点では得られていない。</p> <p>配合禁忌 リオレサル®髄腔内投与用 0.05 mg/1 mL は希釈せずに使用する。 リオレサル®髄腔内投与用 10 mg/20 mL またはリオレサル®髄腔内投与用 10 mg/5 mL は、必要に応じて無菌操作で滅菌注射用生理食塩水で希釈する。 本剤を他の点滴液または注射液と混和してはならない。 ブドウ糖はパクロフェンと化学反応を生じるため配合禁忌である。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (9)

国名	日本 (案)	米国
使用上の注意 (つづき)	<p style="text-align: center;">〔薬物動態〕</p> <p>1. 髄液中および血漿中濃度 重度痙性麻痺患者 (8 名) に本剤 50 µg を髄腔内単回投与した場合、投与 2 時間後までの髄液中濃度は 350~1320 ng/mL であり、2~4 時間後では 29~950 ng/mL であった。投与 1~4 時間後までの血漿中濃度は 0.4~0.6 ng/mL であった¹⁾。 参考 (動物実験) 雄性イスに ¹⁴C-バクロフェン 250 µg (約 0.019 mg/kg) を髄腔内単回投与した場合、髄液中放射能濃度は投与 0.58 時間後で C_{max} (11263.7 ng/mL) に達し、生物学的半減期は 0.54 時間 (投与 2 または 4 時間後まで) および 8.2 時間 (投与 4 または 6 時間後以降) であった。血漿中放射能濃度は投与 0.50 時間後で C_{max} (20.5 ng/mL) に達し、生物学的半減期は 8.0 時間であった²⁾。</p> <p>2. 代謝 バクロフェンを経口投与した場合、大部分が未変化体として存在するが、一部は酸化的脱アミノ化されて 4-hydroxy-3-(4-chlorophenyl) butyric acid になる³⁾。</p> <p>3. 排泄 健康成人にバクロフェン 5 mg、10 mg を経口投与した場合、尿中排泄率は投与 24 時間後でそれぞれ投与量の約 81%、79% であった。漸増法により連続投与した場合、累積投与量に対して尿中排泄率は 1 日目 80.8%、2 日目 75.8% であり、3 日目以降は 62~63% と一定であった⁴⁾。 参考 (動物実験) 雄性イスに ¹⁴C-バクロフェン 250 µg (約 0.019 mg/kg) を髄腔内単回投与した場合、投与 72 時間後までの尿中および糞中排泄率は、それぞれ投与量の 98.5%、0.1% であった²⁾。</p> <p style="text-align: center;">〔臨床成績〕</p> <p>[国内]⁵⁾ 重度痙性麻痺患者 30 例 (脊髄損傷 12 例、脊髄小脳変性症 4 例、脊髄血管障害 3 例、後縦靭帯骨化症 1 例、頸部脊椎症 1 例、脳性麻痺 2 例、頭部外傷 2 例および小児脳性麻痺 (7 歳以上) 5 例) を対象とした、本剤 25 µg (4 例: 成人 1 例、小児 3 例)、50 µg (25 例: 成人 23 例、小児 2 例) または 75 µg (1 例) の髄腔内単回投与によるスクリーニング試験の結果、主要評価項目である下肢平均 Ashworth 評点は投与前 3.79 から投与 4 時間後には 1.76 となり、有意な低下が認められた。「有効」例数の割合は 96.7% (30 例中 29 例) であった。さらに、スクリーニング試験における有効例を対象とした本剤専用ポンプシステム植込み後 6 ヶ月後までの長期持続投与試験 (25 例: 成人 20 例、小児 5 例) ならびに 6 ヶ月以降長期フォローを行った長期安全性試験 (24 例: 成人 19 例、小児 5 例) の結果、主要評価項目の下肢平均 Ashworth 評点について成人患者では 36 ヶ月後まで、小児患者では 27 ヶ月までの各評価時期で有意な低下が認められ、抗痙縮効果が長期間持続することが確認された。 (図省略)</p> <p>[海外]⁶⁻¹⁰⁾ 脊髄損傷による重度痙性麻痺患者を対象とした 2 つのスクリーニング試験、脳性麻痺 (4 歳以上) による重度痙性麻痺患者を対象とした 2 つのスクリーニング試験および外傷等の脳損傷による重度痙性麻痺患者を対象としたスクリーニング試験の結果、いずれの試験においても主要評価項目である下肢平均 Ashworth 評点の統計的に有意な低下がみられ、本剤による抗痙縮効果が確認された。また長期持続投与試験の結果、抗痙縮効果は 24 ヶ月以上にわたり持続することが確認された。(表省略)</p>	<p>オープンで比較対照のない試験から得られた結果であったため、観察された事象とリオレサール髄注投与間の因果関係については、多くの症例において正確に評価することができない。しかし、発現率の高い有害事象の多く (意識減弱、めまい、頭痛、嘔気、血圧低下、筋緊張低下、および昏睡状態) は、明らかに薬剤と関係があると考えられる。全ての臨床試験実施中に報告された最も発現率の高い (1% 以上) 有害事象については、下記の表に示す。9 例では有害事象により長期投与が中止された。</p> <p>表 有害事象 (省略)</p> <p>リオレサール髄注 (バクロフェン注) の投与を受けた 211 例を対象としたプロスペクティブ追跡試験において報告された発現率の高い (1% 以上) 有害事象が報告されている。報告された有害事象のうち、表に記載されていないものを、発現率の高い順にまとめ、器官別に分類し下記に示す:</p> <p>神経系: アカシジア (運動性不隠)、失調症、錯乱、うつ病、後弓反張、健忘、不安、幻覚、ヒステリー、不眠、眼振、人格異常、反射低下および血管拡張 消化器系: 嚥下障害、便失禁、胃腸管出血および舌障害 循環器系: 徐脈 呼吸器系: 無呼吸、呼吸困難および過換気 泌尿生殖器: 射精異常、腎結石、乏尿および膣炎 皮膚および付属器: 発疹、発汗、脱毛、接触性皮膚炎および皮膚潰瘍 特殊感覚: 調節異常 全身系: 死亡、発熱、腹痛、癌、倦怠および低体温 血液およびリンパ系: 白血球増多および点状出血性皮疹</p> <p>過量投与 特に最初のスクリーニング時および滴定期、また投与を中断後、再開する際には過量投与による徴候および症状に十分注意しなければならない。 リオレサール髄注の過量投与による症状: 傾眠状態、頭のふらつき、めまい、意識減弱、呼吸抑制、けいれん発作、筋緊張低下の上行、および最長 72 時間におよぶ昏睡状態へ進行する意識喪失がある。報告されているほとんどの症例において、昏睡状態は薬剤中止後、後遺症を伴わず、可逆性である。 リオレサール髄注の過量投与による症状は、25 µg の髄腔内単回投与を受けた感受性の高い成人患者で報告された。 過量投与に対する処置: リオレサール髄注 (バクロフェン注) の過量投与を治療する特定の解毒剤はないが、通常は以下の処置を行う: 1) できる限り速やかに、残存するリオレサール髄注の薬液をポンプから除去する。 2) 呼吸抑制が認められる患者には、リオレサール髄注が排泄されるまで必要な場合には挿管する。 事例報告により、静注フィゾスチグミンが中枢系の副作用、特に傾眠状態および呼吸抑制を回復させる可能性が示唆される。しかしながら、フィゾスチグミンがけいれん発作、徐脈を誘発させる場合があるので、投与する際には注意が必要である。 成人患者へのフィゾスチグミン投与: 2 mg のフィゾスチグミンを筋肉内投与するか、1 mg につき 1 分以上かけてゆっくりと静脈内投与する。不整脈やけいれん、昏睡などの致死的な症状が続く場合は投与を繰り返す。 小児患者へのフィゾスチグミン投与: フィゾスチグミン 0.02 mg/kg を静脈内投与し、1 分間に 0.5 mg を超えてはいけない。治療効果が得られるまで、あるいは最大用量である 2 mg に達するまで、5~10 分間隔で反復投与してもよい。フィゾスチグミンは大幅な過量投与に対しては有効でないこともあり、呼吸確保も含めて患者の状態を維持する必要がある場合もある。 腰椎穿刺が禁忌でない場合には、髄液バクロフェン濃度を減少させるために、30~40 mL の髄液を抜き取ることを検討すること。</p>

英国	フランス	ドイツ
<p>5 薬理学的特性</p> <p>5.1 薬力学的作用</p> <p>脊髄部位発作に対する抗痙縮作用</p> <p>バクロフェンは、GABAB 受容体を刺激することにより、脊髄における単シナプスおよび多シナプス反射の両方を抑制する。バクロフェンは抑制性神経伝達物質 γ-アミノ酪酸 (GABA) の化学的類似体である。バクロフェンは神経筋伝達に影響を及ぼさない。バクロフェンは抗侵害受容作用を呈する。骨格筋のスパズムを伴う神経疾患では、リオレサールの臨床効果は、反射性筋収縮の改善と疼痛性スパズム、自動症およびクロアスの著明な緩解に認められる。リオレサールは、患者の可動性を改善し、補助器具なしでの生活をより容易にし、理学療法を促進する。</p> <p>その結果、歩行改善、褥瘡の予防および治癒、疼痛性筋スパズムの消失による睡眠改善などの重要な効果が得られる。さらに、膀胱や括約筋機能の改善およびカテーテル挿入の容易化がみられ、いずれも患者の生活の質を明らかに改善する。バクロフェンは全般的な中枢神経抑制作用を有することが認められており、鎮静、意識減弱、呼吸器および循環器の抑制をもたらす。バクロフェンを髄腔内に直接投与した場合、経口投与時に比べ、100 分の 1 以下の用量で痙縮治療効果が得られる。</p> <p>髄腔内単回投与：</p> <p>バクロフェンの髄腔内単回投与後、一般に 30 分から 1 時間で作用が発現する。最大抗痙縮効果のピークは投与約 4 時間後に観察され、作用は 4~8 時間持続する。作用発現時間、反応のピーク、作用の持続時間は、投与量、症状の重症度、投与方法・速度により、患者間で大きく異なる。</p> <p>持続投与：</p> <p>バクロフェンの持続投与開始後、6~8 時間で抗痙縮作用が発現する。最大効果は 24~48 時間以内に観察される。</p> <p>5.2 薬物動態</p> <p>髄腔内投与が緩徐な髄液循環と密接に関連していることを踏まえ、以下の動態パラメータを解釈すること。</p> <p>吸収</p> <p>脊髄クモ膜下腔に直接注入した場合、通過・吸収により、脊髄後角における受容体部位が曝露される。</p> <p>分布</p> <p>髄腔内単回投与/短時間の持続注入した時の、分布容積 (髄液中濃度から算出) は、22~157 mL である。50~1200 μg/日を髄腔内持続注入した場合、定常状態における髄腔レベルでの髄液中バクロフェン濃度は 130~1240 ng/mL に達する。髄液中の半減期から算出すると 1~2 日以内に、髄液中定常状態濃度に到達する。小児データは得られていない。</p> <p>髄腔内投与中、血漿中濃度は 5 ng/mL (小児患者では 10 ng/mL) を超えないことから、バクロフェンは血液脳関門をわずかしこ通過しないことが確認できる。</p> <p>排泄</p> <p>バクロフェン 50~136 μg を髄腔内単回投与/短時間持続注入した時の髄液中半減期は 1~5 時間である。定常状態到達後の髄液中バクロフェン半減期は特定されていない。</p> <p>単回投与後および植込み型ポンプシステムを用いた腰髄クモ膜下への長期持続投与後の平均髄液クリアランスは約 30 mL/h であった。</p> <p>髄腔内持続投与による定常状態では、バクロフェンの髄腔-脳脊髄液での濃度勾配は、1.8 : 1~8.7 : 1 (平均 4 : 1) の範囲内である。これは (この濃度勾配により)、上肢にはあまり影響を及ぼさず、また、脳中枢への影響による中枢神経系副作用があまり発現せずに下肢で痙縮治療効果が得られるという点で、臨床上重要である。</p>		<p>本剤の投与期間は？</p> <p>本剤の投与期間は主治医が決定する。投与期間を特に限定しなければならないといった規定は存在しない。過量投与による緊急時または重篤な副作用の発現時は例外であるが、治療を終了する際には、用量を徐々に漸減しながら終了する。本剤の投与を急激に中止してはならない。本剤の髄腔内投与を急激に中止した場合には、その原因とは無関係に、高熱、精神状態の変化、リバウンド症状としての痙縮の増強、筋硬直等の続発症状が現れることがあり、まれに痙攣発作/てんかん状態、横紋筋融解、多臓器不全、あるいは死に至る場合もある (「使用上の安全対策および警告」の項を参照)。</p> <p>基準領域を上回る用量で投与されていた本剤の投与を急激に中止した場合、痙縮が許容される範囲を越えて増強されることがある。リオレサール錠の投与を急激に中止した場合には、上記の症状に加えて、錯乱状態または幻覚、妄想を伴う気分変動状態、痙攣発作/てんかん状態、時折増強される痙縮等が観察されており、長期投与後には特に著しく認められる。</p> <p>長期療法期間中には約 5% の症例において、作用減弱のために増量が必要になる場合がある。文献にも記述されている通り、バクロフェンの休業期間を 10~14 日間設け、その期間中は硫酸モルヒネの髄腔内投与によりこの「薬耐性」に対処できる場合がある。この休業期間後に、本剤の投与に対して反応することが再び可能になる場合がある。このような場合には、持続注入の初期量から治療を再開すること。その後は引き続き、過量投与による事象を回避するために、新たに用量の調整を行うこと。これらの処置も同様に、入院条件下で実施すること。</p> <p>過量投与およびその他の投与過誤、離脱症状 (意図的または過誤により) 本剤を大量に投与した場合の処置は？</p> <p>患者が外来治療を行っている際に過量投与の最初の徴候が認められた場合、直ちに患者を入院させる手続きを取ること。</p> <p>過量投与の症状には全投与期間を通じて注意すること。スクリーニング投与、用量設定期、投与中断後に本剤の投与を再開した場合には、特に注意が必要である。</p> <p>カテーテルの開存または位置を確認している際に、カテーテルの内容物がうっかり流入し、過量投与が生じる場合もある。過量投与の他の原因としては、プログラミングのミス、極端に急速な用量の増量、経口バクロフェンの併用、ポンプの機能異常等が挙げられる。成人 1 例にバクロフェン 25 μg (本剤) の単回投与を行ったところ、重篤な過量投与症状 (昏睡) が観察されている。一方、1 日の投与量として 4,000 μg を治療上必要とし、耐容性も良好であった症例も認められている (ドイツの試験)。ドイツでの試験において報告されている最低致死量は、バクロフェン 4,000 μg、随伴症状を伴うことなく生存可能であった最高量は 20,000 μg であった (本剤を使用)。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (10)

国名	日本 (案)	米国
その他	<p style="text-align: center;">【薬効薬理】</p> <p>バクロフェンはγ-アミノ酪酸 (GABA) の誘導体で、脊髄の単シナプスおよび多シナプス反射の両方を抑制し、γ-運動ニューロンの活性を低下させる抗痙縮剤である。</p> <p>1. 脊髄反射の抑制作用 脊髄の単シナプス反射および多シナプス反射の両方の反射を抑制し、特に単シナプス反射をより強く抑制することが認められている。これらの反射抑制作用は持続的である (髄腔内投与：ラット¹¹⁾、ウサギ¹²⁾、静脈内投与：ラット¹³⁾、ヒヨコ¹³⁾、ネコ¹⁴⁾、<i>in vitro</i>：カエル¹³⁾)。</p> <p>2. 運動ニューロン活性の抑制作用 γ-運動ニューロン活性を持続的に抑制することが認められている (静脈内投与：ラット¹³⁾、ネコ¹⁴⁾)。なお、脊髄反射および運動ニューロンの抑制用量では筋紡錘ならびに神経筋接合部に対する末梢作用は認められていない。</p> <p>3. 実験的固縮の抑制作用 上丘-下丘間除脳固縮 (γ-固縮) および貧血性除脳固縮 (α-固縮) の両方の固縮を用量依存的に抑制することが認められている (髄腔内投与：ラット¹⁵⁾、静脈内投与：ラット¹³⁾、ネコ¹⁴⁾)。</p> <p>4. 筋電図学的改善作用 遺伝性痙性ラット¹¹⁾において筋電図活性を用量依存的に抑制することが認められている (髄腔内投与および腹腔内投与)。 痙性麻痺患者において他動的伸展反射および誘発筋電図法による検討の結果、クロームスの減少¹⁶⁾ およびH波回復曲線の改善作用^{17,18)} が認められている (いずれも経口投与)。</p> <p>5. 鎮痛作用 圧刺激法等で調べると痛覚閾値を上昇させ、鎮痛作用が認められている (髄腔内投与：ラット¹⁹⁾、ネコ¹⁹⁾、サル²⁰⁾、腹腔内投与：マウス¹³⁾、ラット¹³⁾)。</p> <p style="text-align: center;">【有効成分に関する理化学的知見】</p> <p>一般名：baclofen (バクロフェン) 化学名：(RS)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid 構造式：(省略) 分子式：C₁₀H₁₂ClNO₂ 分子量：213.66 融点：約 200℃ (分解) 性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、水に溶けにくく、メタノールまたはエタノール (95) にきわめて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。</p> <p style="text-align: center;">【承認条件】</p> <p>1. 市販後一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。 2. 本剤 (ポンプシステムの内容を含む) についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によるのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。</p> <p>【包装】</p> <p>ギャバロン髄注 0.005% (1 mL 中 0.05 mg 含有) 1 mL1 管 ギャバロン髄注 0.05% (20 mL 中 10 mg 含有) 20 mL1 管 ギャバロン髄注 0.2% (5 mL 中 10 mg 含有) 5 mL1 管</p>	

英国	フランス	ドイツ
<p>5.3 前臨床安全性データ 髄腔内パクロフェン持続投与によるラットおよびイヌの亜急性および亜慢性試験で、局所刺激の徴候、組織学的炎症所見はいずれも認められなかった。</p> <p>ラット2年間経口投与試験において、パクロフェンの発癌性は認められなかった。同試験では、用量相関性の卵巣嚢腫発生率の上昇、および肥大および出血性副腎発生率の軽度上昇が観察された。</p> <p>多発性硬化症患者にリオレサールを1年間経口投与したところ、約5%に触診による卵巣嚢腫が認められた。これらの嚢腫は、本剤継続投与中、大半の患者で自然消失した。卵巣嚢腫は、正常女性に、ある程度の割合で自然発症することが認められている。</p> <p>in vitro および in vivo 変異原性試験で、変異原性は認められなかった。</p> <p>6 薬剤の事項</p> <p>6.1 賦形剤 塩化ナトリウム、注射用精製水</p> <p>6.2 配合変化(配合禁忌) パクロフェン濃度を変更する必要がある場合は、リオレサール髄注を無菌操作で、保存剤を含有していない注射用塩化ナトリウム液を用いて希釈する。アンプルには、他の注射液または輸液を混和しないこと（ブドウ糖はパクロフェンと化学反応を起こすため、配合禁忌が判明している）。</p> <p>リオレサール髄注と注入ポンプ材料（リザーバー中のパクロフェンの化学的安定性を含む）との適合性、および in-line 細菌捕集フィルターの有無も、使用前にポンプメーカーに確認しておくこと。</p> <p>6.3 使用期限 リオレサール[®]髄注 50 µg /1mL : 3年 リオレサール[®]髄注 10 mg/20mL : 3年 リオレサール[®]髄注 10 mg/5mL : 5年</p> <p>6.4 保存条件 熱を避ける（30℃以下で保存する）。 小児の手が届かないところに保管する。</p> <p>6.5 包装形態 無色ガラスアンプル、ガラスタイプ I（欧州薬局方）</p> <p>6.6 使用および取扱い説明 各アンプルは1回使い切りであり、未使用の残液は処分すること。凍結させたり、高圧滅菌しないこと。</p>		<p>中毒症状 筋緊張低下の増強、眠気、昏迷、めまい、鎮静、痙攣発作、意識混濁、唾液分泌過多、悪心、嘔吐 過度の急性過量投与の場合、呼吸抑制、無呼吸、昏睡等が発現する可能性がある。</p> <p>過量投与の治療 本剤を過量投与した際の治療用の解毒剤は知られていない。一般に次の通り対処すること。 1.ポンプ内に残っているパクロフェン液をできる限り速やかに除去する。 2.呼吸抑制患者では、薬物が排泄されるまで、気管内挿管を行い人工呼吸器による呼吸管理を行うこと。 フィソスチグミンの静脈内投与を行った場合、中枢神経系に対する作用、特に眠気と呼吸抑制に対処することができるという観察データが存在する。試験的に、成人患者に対して総量にして1~2 mg のフィソスチグミンを5~10分の時間をかけて静脈内投与することができる。こうした処置の際には、特に痙攣発作、徐脈、心臓刺激伝導障害が発現しないことを慎重に監視すること。この処置の有効性が確認された段階で、呼吸と覚醒状態を維持するために、30~60分間隔で再びフィソスチグミン1 mg を投与することができる。小児に対するフィソスチグミン静脈内投与量は0.02 mg/kg 体重、注入速度は1分間に最高0.5 mg とする。治療的効果が達成されるまで、5~10分間隔で再投与を行うことができる。最高量は2 mg とし、この用量を上回ってはならない。 フィソスチグミンだけでは過量投与の治療として不十分と考えられるため、患者に対して人工呼吸器による呼吸管理を行うこと。 腰椎穿刺が禁忌でない場合には、髄液中のパクロフェン濃度を低下させるために、中毒が早期の場合には髄液30~40 mL を採取する。 循環器系の機能強化に努めること。痙攣の発現を認めた場合には、慎重にジアゼパムの静脈内投与を行うこと。 本剤が無効であると判明した場合には？ 速やかに主治医に連絡する。外来治療を受けている場合には、主治医が直ちに入院の手続きを取り、その原因の究明に努め、必要に応じて適切な処置を講じること。 治療の中止、早期終了の場合の注意点は？ 本剤の投与を勝手に中止したり、早期に終了してはならない。 いかなる場合にも主治医に相談すること。治療効果の喪失、あるいは重篤な離脱症状または疾患症状の再発といった危険性を伴うためである。 離脱症状 本剤の髄腔内投与が急激に中断された場合には、その原因とは無関係に、高熱、精神状態の変化、リバウンド症状としての痙攣の増強、筋硬直等の続発症状が現れることがあり、まれに痙攣発作/てんかん状態、横紋筋融解、多臓器不全、あるいは死に至る場合もある（「使用上の安全対策および警告」の項を参照）。 離脱症状が発現した際の治療法 パクロフェン髄腔内投与の中断によって中枢神経系や全身に致死性の影響が現れるのを回避するために、速やかに診断を受け、救急治療室または集中治療室で治療を行うことが重要である（「使用上の安全対策および警告」の項を参照）。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (11)

国名	日本 (案)	米国
その他 (つづき)		

英国	フランス	ドイツ
		<p>副作用 本剤の使用による副作用は？ 中枢神経系 眠気、鎮静、めまい、昏迷、集中力低下、痙攣発作、頭痛、臀部または足部領域の蟻走感を伴う感覚異常、かすみ目および複視を伴う視力調節障害、不明瞭な話し方、嗜眠（眠気と思考緩慢）、筋力低下、呼吸抑制、低体温、眼振、嚥下困難、不眠、中枢性の測定障害/協調運動障害、脳血管障害、見当識障害、歩行および平衡障害、記憶喪失/忘却、錯乱状態、不安、攻撃性、抑うつ、自殺願望や自殺実行、気分障害（身体違和感、多幸感）、認識力低下、幻覚、躁状態（妄想）、項部と頭部の圧迫感。中枢性痙縮患者では、痙攣発作および頭痛の発現頻度が高い。</p> <p>循環器系 起立性低血圧、高血圧、徐脈、循環器系機能の低下、深部静脈血栓、下肢の腫脹、皮膚紅潮、蒼白。</p> <p>骨格筋系 筋緊張減弱または筋緊張増強。</p> <p>消化器系 悪心と嘔吐、便秘、口渇、下痢/便失禁、食欲不振、唾液分泌増加、脱水症状、腸閉塞、味覚低下。中枢性痙縮患者では、悪心および嘔吐の発現頻度が高い。</p> <p>呼吸器系 胸部苦悶感、呼吸困難、徐呼吸、誤嚥性肺炎。</p> <p>泌尿生殖器系 尿失禁、尿閉、膀胱弛緩、過敏膀胱（膀胱の痙攣）、性交障害。中枢性痙縮患者では、尿閉の発現頻度が高い。</p> <p>皮膚と付属器 顔面や手の蕁麻疹、掻痒、脱毛、顔面や四肢の浮腫、発汗。</p> <p>その他 敗血症、クモ膜下出血、突発性の外傷、体重減少、疼痛、発熱/悪寒。</p> <p>表（省略）</p> <p>前記の副作用と本剤投与との間に因果関係が存在すると断定することは常に可能とは限らない。これらの副作用の一部は治療対象の原疾患の症状といった可能性がある。しかし、めまい、昏迷、傾眠、頭痛、悪心、血圧低下、筋力低下等の多発しやすい副作用は多くの場合、薬剤投与によるものである。</p> <p>植込み用持続注入システムに基づく好ましくない事象としては次のものが考えられる：髄腔内カテーテルの転位（位置の移動）/屈曲/破裂（磨耗）、植込み部位の感染、髄膜炎、敗血症、炎症の危険性を伴うポンプポケットの漿液腫（ポンプの植込み部位における創分泌物の貯留）や血腫（同部位における血液漏出）、ポンプ機能不全、髄液の漏出、長期投与後における皮膚穿孔、誤操作による過量投与または過少投与。</p> <p>離脱症状 本剤の急激な投与中断による副作用については「使用上の安全対策および警告」の項を参照のこと。 離脱症状は中毒症状と判別される場合がある。これらの症状が発現した場合、患者を入院させなければならない。 本添付文書に記載されていない副作用を患者自身が認めた場合、主治医または薬剤師に伝えること。</p> <p>副作用に対する対処法は？ 上記の副作用のうち1種類でも患者に認められた場合、必要となる処置について判断を下すことができるように、主治医に伝えること。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (12)

国名	日本 (案)	米国
その他 (つづき)	<p>省略</p> <p>(組成・性状)</p>	<p>【用量および用法】</p> <p>安定性 非経口製剤は溶液および容器により可能であれば、投与前に異物および変色を調べること。</p> <p>投与規定 使用すべき一定濃度は1日の総使用量およびポンプの投与速度により異なる。リオレサール髄注は特定の植込み型ポンプで投与する時には、希釈が必要な場合がある。特別な注意事項に関しては、製造者のマニュアルを参照すること。</p> <p>調製方法: スクリーニング 1 mL スクリーニング用アンプル (50 µg/mL) は、髄腔内への単回投与にのみ使用する。50 µg 単回投与には、スクリーニング用アンプル 1 mL を使用する。75 µg 単回投与には、50 µg/mL バクロフェン注射剤を 1.5 mL 使用する。最高スクリーニング用量である 100 µg を投与する場合には、50 µg/mL バクロフェン注射剤を 2 mL 使用する (スクリーニング用アンプル 2)。</p> <p>維持 500 µg/mL あるいは 2000 µg/mL 以外の濃度を必要とする患者には、リオレサール髄注を希釈しなければならない。リオレサール髄注は保存剤を含有しない滅菌塩化ナトリウム注射用水 (米国薬局方) で希釈しなければならない。</p> <p>投与計画: リオレサール髄注は植込み直後より、持続投与されることが最も多い。プログラム可能なポンプを植込み、持続投与により比較的満足のいくコントロールが行われている患者には、より複雑な投与計画に従って投与することにより、さらに高い効果が得られる可能性がある。たとえば、夜に発作が増える患者に対しては、1時間あたりの投与速度を 20% 上げてよい。投与速度の変更は、臨床効果を望む 2 時間前から開始するようにプログラムすること。</p> <p>【性状】 リオレサール髄注 (バクロフェン注) は、筋弛緩作用および鎮痛作用を有する薬剤である。化学名は 4-amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid であり、化学構造式は以下の通りである。(図省略) バクロフェンは分子量 213.66、白色～微黄白色、無臭あるいはほぼ無臭の結晶性粉末である。水にわずかに溶け、メタノールに極めて溶けにくく、クロロフォルムにほとんど溶けない。 リオレサール髄注は、酸化防止剤、保存剤、他の神経毒性を引き起こす可能性のある添加剤、および発熱物質を含有しない無菌性等張液であり、髄腔内投与のみ承認されている。リオレサール髄注は 37°C の溶液で安定であり、髄液と適合性を有する。リオレサール髄注 1 mL 中には、注射用精製水にそれぞれ米国薬局方バクロフェン 50 µg、500 µg、あるいは 2000 µg および塩化ナトリウム 9 mg が含有される。pH は 5.0 - 7.0 である。各アンプルは 1 回使い切りであり、未使用の残液は処分すること。オートクレーブにかけてはいけない。</p>

英国	フランス	ドイツ
<p>[1 製品名] リオレサール®髄注 50 µg/1 mL リオレサール®髄注 10 mg/20 mL リオレサール®髄注 10 mg/5 mL</p> <p>[2 組成] 有効成分 b-(Aminomethyl)-p-chlorohydrocinnamic acid (= バクロフェン)、R (+) および S (-) 異性体のラセミ混合物 本剤 1 mL アンプルはバクロフェン 50 µg を含有する。 本剤 5 mL アンプルはバクロフェン 10 mg (2000 µg/mL) を含有する。 本剤 20 mL アンプルはバクロフェン 10 mg (500 µg/mL) を含有する。</p> <p>[3 剤型] 髄腔内単回投与用および髄腔内持続投与用注射液</p> <p>[4 臨床] 4.1 適応 リオレサール髄注の適応は、脊髄または脳由来の重度慢性痙縮（損傷、多発性硬化症、脳性麻痺に関連する）を有し、経口バクロフェンまたは他の経口抗痙縮薬が無効、または経口有効用量では副作用のため使用できない（耐えられない）患者が対象となる。 脊髄由来の痙縮を有する 18 歳未満の患者に対しては、本年齢群におけるリオレサール髄注の臨床経験が少ないため、その使用を推奨するものではない。 頭部損傷による痙縮患者に対しては、痙縮症状が安定する発症後 1 年以上経過した後、リオレサール髄注を開始することが推奨される。 リオレサール髄注は、脳神経外科的切除・切断術などの代替療法とみなされるかもしれない。</p>	<p>[剤型および包装] 0.05 mg/1 mL、髄腔内単回投与用注射液： 1 mL アンプル、1 箱 1 本入り 10 mg/5 mL、10 mg/20 mL、髄腔内持続投与用注射液： 5 mL アンプルまたは 20 mL アンプル、1 箱 1 本入り</p> <p>[組成] 省略</p>	<p>リオレサール®髄腔内投与用 0.05 mg/1 mL リオレサール®髄腔内投与用 10 mg/20 mL リオレサール®髄腔内投与用 10 mg/5 mL 有効成分：バクロフェン</p> <p>組成 省略</p> <p>貯蔵法および保存 未開封容器の保存期間 リオレサール®髄腔内投与用 0.05 mg/1 mL の注射液：3 年間 リオレサール®髄腔内投与用 10 mg/20 mL の注射液：5 年間 リオレサール®髄腔内投与用 10 mg/5 mL：3 年間 使用期限に関しては、製品外箱およびアンプルの表示を参照のこと。使用期限の過ぎた製品を使用してはならない。</p> <p>アンプルを開封した場合の保存期間 すべてのアンプルは 1 回使用と規定されている。不必要な残余液は廃棄すること。冷凍してはならない。加熱滅菌してはならない。</p> <p>調整後の注入液の保存期間 植込み可能な持続注入システムは、SynchroMed®において本剤は 11 週間、Infusaid®において 4 週間安定である。</p> <p>本剤の貯蔵法は？ +25° C 以上で保存してはならない。 医薬品は小児の手の届かないところに保管する。</p> <p>保存期間が過ぎていなくても本剤を使用してはならない場合とは？ 本剤を使用する前に、いずれの液剤も無色透明であることを確認しなければならない。浮遊物または着色が認められた場合、その液剤は使用禁止であり、廃棄する。</p> <p>規制区分 要処方薬 本剤には、髄腔内投与した場合に発現する作用について、医学的に十分な知見が得られていない物質が含有されている。従って、本剤の製薬企業は医薬品法第 49 条第 6 項に従い、治験報告書を当該連邦上級官庁に提出しなければならない。</p> <p>薬理作用、毒性、薬物動態、ならびにバイオアベイラビリティに関する治療上の重要な情報 薬理作用特性 バクロフェンは、中枢神経系の重要な抑制性伝達物質として中枢神経系に普遍的に存在する γ-アミノ酪酸 (GABA) の p-クロロフェニル誘導体である。バクロフェンの正確な作用機序については、現在のところ完全には把握されていない。バクロフェンはシナプス前およびシナプス後に局在している GABA_B 受容体を刺激する。その作用は、主として脊髄を標的とするシナプス前抑制の増強に基づくものであり、興奮の伝達が抑制される。これにより、痙縮性の筋緊張と痙縮時の病的過剰反射が減弱する。バクロフェンは、中枢性の筋弛緩物質として、神経筋伝達には影響を与えない。バクロフェンは動物の場合と同様に、ヒトにおいても中枢神経系を全般的に抑制し、鎮静、傾眠、呼吸機能または循環器系機能の抑制等を引き起こすことがある。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (13)

国名	日本 (案)	米国
その他 (つづき)		<p>【臨床薬理】</p> <p>筋弛緩剤および鎮痛剤としてのバクロフェンの正確な作用機序についてはまだ明らかではない。バクロフェンの作用は脊髄より上位レベルでも発現し、臨床効果に寄与している可能性があるが、興奮性神経伝達物質放出を減少させることにより、脊髄レベルで単シナプスおよび多シナプス反射の両方を阻害する。バクロフェンは抑制性神経伝達物質ガンマーアミノ酪酸 (GABA) の誘導体であり、GABAB受容体を刺激することにより効果を発現する可能性がある。</p> <p>リオレサール髄注を髄腔内に直接投与すると、経口投与時の100分の1以下の血漿中濃度で有効髄液中濃度に達する。動物と同様にヒトでも、リオレサール髄注は耐性、意識減弱、失調症、呼吸抑制、循環器系抑制を伴う鎮静の発現により示される通り、全身性中枢神経系 (CNS) 抑制作用を有することが知られている。</p> <p>リオレサール髄注の薬力学:</p> <p>髄腔内単回投与:</p> <p>成人患者: 一般的に髄腔内単回単回投与後、30分~1時間で作用が発現する。鎮痙作用は投与約4時間後に最大に達し、作用は4~8時間持続する場合がある。発現、最大効果、および作用持続時間は用量ならび症状の重症度により、個々の患者で異なる場合がある。</p> <p>小児患者: 発現、最大効果、および作用持続時間は成人患者と同等である。</p> <p>髄腔内持続投与:</p> <p>リオレサール髄注の鎮痙作用は持続投与開始6~8時間後で発現する。最大効果は24~48時間で認められる。</p> <p>髄腔内持続投与: 小児患者に対する追加情報は無い。</p> <p>リオレサール髄注の薬物動態:</p> <p>髄腔内単回投与あるいは髄腔内持続投与試験から算出されたリオレサール髄注の髄液クリアランスの薬物動態は髄液のターンオーバーに近く、このことからリオレサール髄注は髄液自身の循環血中への流出にともなって髄腔より消失していることが示唆される。</p> <p>髄腔内単回投与: リオレサール髄注 50 µg あるいは 100 µg を7例に腰椎単回投与した後の、髄液中濃度の半減期の平均は、最初の4時間では1.51時間であり、平均髄液クリアランスは約30 mL/hであった。</p> <p>髄腔内持続投与: 10例の患者に髄腔内持続投与を行った試験では、リオレサール髄注 (バクロフェン注) の平均髄液クリアランスは約30 mL/hであった。髄腔内投与時の血漿中バクロフェン濃度は低いと予測される (0 - 5 ng/mL)。限られた薬物動態データから、バクロフェン持続投与中、中枢神経軸に沿って腰髄-脳脊髄ではほぼ4:1の濃度勾配が確認されている。これは治療効果が得られる用量のバクロフェンを腰髄レベルに持続投与している5例から、脳脊髄および腰髄より髄液を同時採取することから得た。患者間のばらつきは大きかった。勾配は体位による変化は認められなかった。</p> <p>バクロフェン 77 - 400 µg/日の髄腔内持続投与を受けていた小児6例 (8~18歳) の血漿中バクロフェン濃度は10 ng/mL以下であった。</p>

英国	フランス	ドイツ
		<p>毒性 急性毒性 本剤の急性毒性に関しては動物実験が実施されていない（「過量投与およびその他の投与過誤、離脱症状」の項も参照）。</p> <p>亜急性/亜慢性毒性 ラットまたはイヌを対象に本剤を持続的に髄腔内投与する亜急性または亜慢性試験における組織検査では、パクロフェンによる局所刺激や炎症の徴候は認められなかった。認められた反応は、カテーテルによる刺激に基づくものであった。</p> <p>変異原性および発がん性 in vitro および in vivo 変異原性試験の結果、パクロフェンに変異原性は認められなかった。 ラットを対象とする2年間の経口投与試験では、パクロフェンに発がん性は認められなかった。パクロフェンを2年間投与した雌ラットでは、卵巣嚢胞発現率の用量依存的な上昇と副腎肥大および/または出血発現率の軽度の上昇が認められた。これらの所見は、パクロフェンが内分泌系に対して影響を与えることを推測させるものであり、視床下部ホルモンに対する作用が根底に存在している可能性が考えられる。実験動物（おそらくヒトについても同様）において、これらの作用は加齢に伴うホルモン系の変化との関連で発現している可能性が考えられる。</p> <p>繁殖毒性 ヒトに対して推奨されている最高経口量の約13倍量を投与したラット胎仔において臍帯ヘルニアの発現率が上昇した。マウスやウサギでは、このような奇形は観察されていない。 パクロフェンは雌ラットの生殖能力に影響を与えなかった。オスの生殖能に対する影響に関しては試験は実施されていない。 パクロフェンは乳汁に移行するが、その量的な検討はなされていない。</p> <p>体内動態 髄腔内投与（本剤）後のパクロフェンの全身への分布量は、経口投与後（リオレサル錠）のそれよりもはるかに少ない。 本剤の体内動態データを検討する際には、髄液循環が緩徐に行われることによって生じる影響に留意する必要がある。</p> <p>吸収 脊椎のクモ膜下腔に注入を直接行うことにより髄液へ移行するプロセスが割愛され、脊髄後角の受容体部位へのアプローチが可能になる。 髄腔内へパクロフェンを直接投与することにより、経口療法（リオレサル錠）の用量の少なくとも100倍低い用量で痙縮を効果的に治療することができる。</p> <p>分布 本剤の単回投与/短時間注入後に髄液中濃度から計算した分布容積は22~157 mLである。その平均値は約75 mLである。これはヒト脊髄中の髄液容量にほぼ匹敵し、髄腔内投与されたパクロフェンの大半がこの部位に分布されることを示唆している。1日量50~1,200 µgの本剤を髄腔内に持続注入した場合、1~2日以内に腰椎領域のパクロフェン濃度は130~1,240 ng/mLの定常状態に達する。1日量95~190 µgの髄腔内持続注入を行った際の定常状態における腰椎から脳槽にかけてのパクロフェンの平均濃度勾配は4:1であった（8.7:1~1.8:1）。これは患者の体位とは無関係である。本剤の3種製品のパクロフェン溶液（比重:23°Cで1.003±0.001 g/cm³）とヒト髄液（比重:1.006~1.008 g/cm³）は実質上、等張性である。治療的常用量のパクロフェンを髄腔内投与した場合の血漿中パクロフェン濃度は5 ng/mL以下であり（小児では<10 ng/mL）、分析的な検出限界以下である。このことから、パクロフェンは脳血液関門を緩徐にしか通過せず、全身に分布される量は極僅かにすぎないと思われる。</p>

表 1.6-2 主要国添付文書の比較 (14)

国名	日本 (案)	米国
その他 (つづき)		<p>〔適応〕 リオレサール髄注の適応は重度痙縮の治療である。患者は植込み型ポンプによる長期投与を検討する前に、まずバクロフェンのスクリーニング用量を髄腔内に投与し効果を確認すること。脊髄由来の痙縮に対しては、植込み型ポンプによるリオレサール髄注の長期持続投与は、バクロフェンの経口投与に対し奏効しない患者、あるいは有効用量で忍容できない中枢神経系副作用が認められる患者に対し使用すること。</p> <p>外傷性脳損傷による痙縮を有する患者では、損傷後最低1年が経過してからバクロフェンの髄腔内長期投与を検討すること。リオレサール髄注 (バクロフェン注) は、(脊髄カテーテルあるいは腰椎穿刺により) 髄腔内へ単回投与すること、また、長期投与する際はリオレサール髄注の髄腔内投与用として FDA により承認された専用の植込み型ポンプのみを用いること。</p> <p>脊髄由来の痙縮: リオレサール髄注の有効性を裏付ける所見が、脊髄損傷または多発性硬化症による重度の痙縮およびスパズムを有する患者を対象とし、リオレサール髄注の髄腔内単回投与あるいは3日間の髄腔内持続投与とプラセボ投与を比較した無作為化比較試験で得られた。リオレサール髄注は、主要評価項目である痙縮の Ashworth 評点およびスパズムの発現率の投与前に対する変化量において、リオレサール髄注はいずれもプラセボよりも優れていた。</p> <p>脳由来の痙縮: リオレサール髄注の有効性は3つの比較試験で検討され、2試験では脳性麻痺の患者、そして1試験では過去の脳損傷により痙縮を有する患者を対象としていた。最初の試験では、51例の脳性麻痺患者を対象とした無作為、クロスオーバー比較試験であり、統計学的に非常に有意な結果が得られ、リオレサール髄注は Ashworth 評点で評価されたようにプラセボに優る抗痙縮効果を示した。二つ目のクロスオーバー試験は、脳損傷による痙縮患者11例を対象に実施された。対象症例数が少なかったにもかかわらず、統計学的にほぼ有意な値 (p=0.066) が得られた。しかしながら、最後の試験では正確に解析されたデータは得られなかった。</p> <p>リオレサール髄注による治療は、破壊的脳神経外科手術の代替治療法と考えられる場合がある。リオレサール髄注の髄腔内長期持続投与用の用具を植込む前に、スクリーニング検査で患者がリオレサール髄注に対し効果を示すかどうか調べなければならない (「用量および用法」を参照)。</p> <p>〔供給形態〕 リオレサール髄注 (バクロフェン注射剤) は、1回使い切りアンプル 10 mg/20 mL (500 µg/mL) あるいは 10 mg/5 mL (2000 µg/mL) が包装された髄腔内投与用の薬液補充キットを用意している。 スクリーニングには、1回使い切りアンプル 50 µg/1 mL が使用可能である。 モデル 8561 リオレサール髄注薬液補充キット 10 mg/20 mL (500 µg/mL) (NDC 58281-560-01) 1アンプル入り モデル 8562 リオレサール髄注薬液補充キット 10 mg/5 mL (2000 µg/mL) (NDC 58281-561-02) 2アンプル入り モデル 8564 リオレサール髄注薬液補充キット 10 mg/5 mL (2000 µg/mL) (NDC 58281-561-04) 4アンプル入り モデル 8563s リオレサール髄注薬液補充キット 0.05 mg/1 mL (NDC 58281-562-01) 1アンプル入り</p> <p>〔保存〕 冷蔵庫に保存する必要はない。 86° F (30° C) 以上で保存しないこと。 凍結させないこと。 加熱滅菌しないこと。</p>
作成 (改訂) 年月日		2002年3月

英国	フランス	ドイツ
		<p>消失</p> <p>バクロフェン 50～135 µg を髄腔内に単回投与/短時間注入した場合の髄液からの消失半減期は 1～5 時間である。体内に植込んだポンプを利用し、脊髄クモ膜下腔内に単回投与をした場合、ならびに持続注入を行った場合にも平均髄液クリアランスは約 30 mL/時間であった (髄液が生理的に入れ替わる率に一致)。従って、24 時間にわたり持続注入したバクロフェンは、実質的に同じ時間内に髄液と共に完全に消失することになる。肝臓内で酸化的な脱アミノ化により生成される少量の代謝体・β-(p-クロロフェニル)-g-ヒドロキシ酪酸は、生理的に不活性である。髄液中においてバクロフェンの代謝は行われなないといった試験データが得られている。現在の知見によれば、他の消失経路の重要性は認められない。</p> <p>高用量の有効成分を投与した場合、髄液中に蓄積するといった動物実験データが得られている。この所見のヒトへの適応性、予測される結果について検討はなされていない。</p>
2003 年 6 月 13 日	1997 年 11 月	2002 年 11 月

1.6 (2.1) 米国添付文書

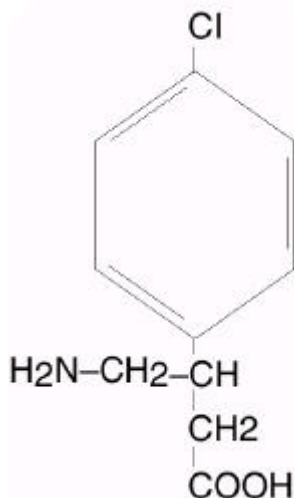
LIORESAL® INTRATHECAL (baclofen injection)

Abrupt discontinuation of intrathecal baclofen, regardless of the cause, has resulted in sequelae that include high fever, altered mental status, exaggerated rebound spasticity, and muscle rigidity, that in rare cases has advanced to rhabdomyolysis, multiple organ-system failure and death.

Prevention of abrupt discontinuation of intrathecal baclofen requires careful attention to programming and monitoring of the infusion system, refill scheduling and procedures, and pump alarms. Patients and caregivers should be advised of the importance of keeping scheduled refill visits and should be educated on the early symptoms of baclofen withdrawal. Special attention should be given to patients at apparent risk (e.g. spinal cord injuries at T-6 or above, communication difficulties, history of withdrawal symptoms from oral or intrathecal baclofen). Consult the technical manual of the implantable infusion system for additional postimplant clinician and patient information (see WARNINGS).

DESCRIPTION

LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) is a muscle relaxant and antispastic. Its chemical name is 4- amino- 3-(4- chlorophenyl) butanoic acid, and its structural formula is:



Baclofen is a white to off- white, odorless or practically odorless crystalline powder, with a molecular weight of 213.66. It is slightly soluble in water, very slightly soluble in methanol, and insoluble in chloroform.

LIORESAL INTRATHECAL is a sterile, pyrogen-free, isotonic solution free of antioxidants, preservatives or other potentially neurotoxic additives indicated only for intrathecal administration. The drug is stable in solution at 37° C and compatible with CSF. Each milliliter of LIORESAL INTRATHECAL contains baclofen U. S. P. 50 mcg, 500 mcg or 2000 mcg and sodium chloride 9 mg in Water for Injection; pH range is 5.0 - 7.0. Each ampule is intended for SINGLE USE ONLY. Discard any unused portion. **DO NOT AUTOCLAVE.**

CLINICAL PHARMACOLOGY

The precise mechanism of action of baclofen as a muscle relaxant and antispasticity agent is not fully understood. Baclofen inhibits both monosynaptic and polysynaptic reflexes at the spinal level, possibly by decreasing excitatory neurotransmitter release from primary afferent terminals, although actions at supraspinal sites may also occur and contribute to its clinical effect. Baclofen is a structural analog of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), and may exert its effects by stimulation of the GABA_B receptor subtype.

LIORESAL INTRATHECAL when introduced directly into the intrathecal space permits effective CSF concentrations to be achieved with resultant plasma concentrations 100 times less than those occurring with oral administration.

In people, as well as in animals, baclofen has been shown to have general CNS depressant properties as indicated by the production of sedation with tolerance, somnolence, ataxia, and respiratory and cardiovascular depression.

Pharmacodynamics of LIORESAL INTRATHECAL:

Intrathecal Bolus:

Adult Patients: The onset of action is generally one-half hour to one hour after an intrathecal bolus. Peak spasmolytic effect is seen at approximately four hours after dosing and effects may last four to eight hours. Onset, peak response, and duration of action may vary with individual patients depending on the dose and severity of symptoms.

Pediatric Patients: The onset, peak response and duration of action is similar to those seen in adult patients.

Continuous Infusion:

LIORESAL INTRATHECAL'S antispastic action is first seen at 6 to 8 hours after initiation of continuous infusion. Maximum activity is observed in 24 to 48 hours.

Continuous Infusion: No additional information is available for pediatric patients.

Pharmacokinetics of LIORESAL INTRATHECAL:

The pharmacokinetics of CSF clearance of LIORESAL INTRATHECAL calculated from intrathecal bolus or continuous infusion studies approximates CSF turnover, suggesting elimination is by bulk-flow removal of CSF.

Intrathecal Bolus: After a bolus lumbar injection of 50 or 100 mcg LIORESAL INTRATHECAL in seven patients, the average CSF elimination half-life was 1.51 hours over the first four hours and the average CSF clearance was approximately 30 ml/ hour.

Continuous Infusion: The mean CSF clearance for LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) was approximately 30 ml/ hour in a study involving ten patients on continuous intrathecal infusion. Concurrent plasma concentrations of baclofen during intrathecal administration are expected to be low (0-5 ng/ ml).

Limited pharmacokinetic data suggest that a lumbar-cisternal concentration gradient of about 4: 1 is established along the neuroaxis during baclofen infusion. This is based upon simultaneous CSF sampling via cisternal and lumbar tap in 5 patients receiving continuous baclofen infusion at the lumbar level at doses associated with therapeutic efficacy; the interpatient variability was great. The gradient was not altered by position.

Six pediatric patients (age 8- 18 years) receiving continuous intrathecal baclofen infusion at doses of 77- 400 mcg/ day had plasma baclofen levels near or below 10 ng/ ml.

INDICATIONS

LIORESAL INTRATHECAL is indicated for use in the management of severe spasticity. Patients should first respond to a screening dose of intrathecal baclofen prior to consideration for long term infusion via an implantable pump. For spasticity of spinal cord origin, chronic infusion of LIORESAL INTRATHECAL via an implantable pump should be reserved for patients unresponsive to oral baclofen therapy, or those who experience intolerable CNS side effects at effective doses. Patients with spasticity due to traumatic brain injury should wait at least one year after the injury before consideration of long term intrathecal baclofen therapy. LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) is intended for use by the intrathecal route in single bolus test doses (via spinal catheter or lumbar puncture) and, for chronic use, only in implantable pumps approved by the FDA specifically for the administration of LIORESAL INTRATHECAL into the intrathecal space.

Spasticity of Spinal Cord Origin: Evidence supporting the efficacy of LIORESAL INTRATHECAL was obtained in randomized, controlled investigations that compared the effects of either a single intrathecal dose or a three day intrathecal infusion of LIORESAL INTRATHECAL to placebo in patients with severe spasticity and spasms due to either spinal cord trauma or multiple sclerosis. LIORESAL INTRATHECAL was superior to placebo on both principal outcome measures employed: change from baseline in the Ashworth rating of spasticity and the frequency of spasms.

Spasticity of Cerebral Origin: The efficacy of LIORESAL INTRATHECAL was investigated in three controlled clinical trials; two enrolled patients with cerebral palsy and one enrolled patients with spasticity

due to previous brain injury. The first study, a randomized controlled cross-over trial of 51 patients with cerebral palsy, provided strong, statistically significant results; LIORESAL INTRATHECAL was superior to placebo in reducing spasticity as measured by the Ashworth Scale. A second cross-over study was conducted in 11 patients with spasticity arising from brain injury. Despite the small sample size, the study yielded a nearly significant test statistic ($p= 0.066$) and provided directionally favorable results. The last study, however, did not provide data that could be reliably analyzed.

LIORESAL INTRATHECAL therapy may be considered an alternative to destructive neurosurgical procedures. Prior to implantation of a device for chronic intrathecal infusion of LIORESAL INTRATHECAL, patients must show a response to LIORESAL INTRATHECAL in a screening trial (see Dosage and Administration).

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to baclofen. LIORESAL INTRATHECAL is not recommended for intravenous, intramuscular, subcutaneous or epidural administration.

WARNINGS

LIORESAL INTRATHECAL is for use in single bolus intrathecal injections (via a catheter placed in the lumbar intrathecal space or injection by lumbar puncture) and in implantable pumps approved by the FDA specifically for the intrathecal administration of baclofen. Because of the possibility of potentially life-threatening CNS depression, cardiovascular collapse, and/ or respiratory failure, physicians must be adequately trained and educated in chronic intrathecal infusion therapy.

The pump system should not be implanted until the patient's response to bolus LIORESAL INTRATHECAL injection is adequately evaluated. Evaluation (consisting of a screening procedure: see Dosage and Administration) requires that LIORESAL INTRATHECAL be administered into the intrathecal space via a catheter or lumbar puncture. Because of the risks associated with the screening procedure and the adjustment of dosage following pump implantation, these phases must be conducted in a medically supervised and adequately equipped environment following the instructions outlined in the Dosage and Administration section.

Resuscitative equipment should be available.

Following surgical implantation of the pump, particularly during the initial phases of pump use, the patient should be monitored closely until it is certain that the patient's response to the infusion is acceptable and reasonably stable.

On each occasion that the dosing rate of the pump and/ or the concentration of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) in the reservoir is adjusted, close medical monitoring is required until it is certain that the patient's response to the infusion is acceptable and reasonably stable.

It is mandatory that the patient, all patient care givers, and the physicians responsible for the patient receive adequate information regarding the risks of this mode of treatment. All medical personnel and care givers should be instructed in 1) the signs and symptoms of overdose, 2) procedures to be followed in the event of overdose and 3) proper home care of the pump and insertion site.

Overdose: Signs of overdose may appear suddenly or insidiously. Acute massive overdose may present as coma. Less sudden and/ or less severe forms of overdose may present with signs of drowsiness, lightheadedness, dizziness, somnolence, respiratory depression, seizures, rostral progression of hypotonia and loss of consciousness progressing to coma. Should overdose appear likely, the patient should be taken immediately to a hospital for assessment and emptying of the pump reservoir. In cases reported to date, overdose has generally been related to pump malfunction or dosing error. (See Drug Overdose Symptoms and Treatment.)

Extreme caution must be used when filling an FDA approved implantable pump. Such pumps should only be refilled through the reservoir refill septum. However, some pumps are also equipped with a catheter access port that allows direct access to the intrathecal catheter. Direct injection into this catheter access port may cause a life-threatening overdose.

Withdrawal: Abrupt withdrawal of intrathecal baclofen, regardless of the cause, has resulted in sequelae that included high fever, altered mental status, exaggerated rebound spasticity and muscle rigidity that in rare cases progressed to rhabdomyolysis, multiple organ-system failure, and death. In the first 9 years of post-marketing experience, 27 cases of withdrawal temporally related to the cessation of

baclofen therapy were reported; six patients died. In most cases, symptoms of withdrawal appeared within hours to a few days following interruption of baclofen therapy. Common reasons for abrupt interruption of intrathecal baclofen therapy included malfunction of the catheter (especially disconnection), low volume in the pump reservoir, and end of pump battery life; human error may have played a causal or contributing role in some cases. Prevention of abrupt discontinuation of intrathecal baclofen requires careful attention to programming and monitoring of the infusion system, refill scheduling and procedures, and pump alarms. Patients and caregivers should be advised of the importance of keeping scheduled refill visits and should be educated on the early symptoms of baclofen withdrawal.

All patients receiving intrathecal baclofen therapy are potentially at risk for withdrawal. Early symptoms of baclofen withdrawal may include return of baseline spasticity, pruritus, hypotension, and paresthesias. Some clinical characteristics of the advanced intrathecal baclofen withdrawal syndrome may resemble autonomic dysreflexia, infection (sepsis), malignant hyperthermia, neuroleptic- malignant syndrome, or other conditions associated with a hypermetabolic state or widespread rhabdomyolysis.

Rapid, accurate diagnosis and treatment in an emergency-room or intensive- care setting are important in order to prevent the potentially life-threatening central nervous system and systemic effects of intrathecal baclofen withdrawal. The suggested treatment for intrathecal baclofen withdrawal is the restoration of intrathecal baclofen at or near the same dosage as before therapy was interrupted. However, if restoration of intrathecal delivery is delayed, treatment with GABA-ergic agonist drugs such as oral or enteral baclofen, or oral, enteral, or intravenous benzodiazepines may prevent potentially fatal sequelae. Oral or enteral baclofen alone should not be relied upon to halt the progression of intrathecal baclofen withdrawal.

Seizures have been reported during overdose and with withdrawal from LIORESAL INTRATHECAL as well as in patients maintained on therapeutic doses of LIORESAL INTRATHECAL.

Fatalities :

Spasticity of Spinal Cord Origin: There were 16 deaths reported among the 576 U.S. patients treated with LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) in pre- and post- marketing studies evaluated as of December 1992. Because these patients were treated under uncontrolled clinical settings, it is impossible to determine definitively what role, if any, LIORESAL INTRATHECAL played in their deaths. As a group, the patients who died were relatively young (mean age was 47 with a range from 25 to 63), but the majority suffered from severe spasticity of many years duration, were nonambulatory, had various medical complications such as pneumonia, urinary tract infections, and decubiti, and/ or had received multiple concomitant medications. A case- by- case review of the clinical course of the 16 patients who died failed to reveal any unique signs, symptoms, or laboratory results that would suggest that treatment with LIORESAL INTRATHECAL caused their deaths. Two patients, however, did suffer sudden and unexpected death within 2 weeks of pump implantation and one patient died unexpectedly after screening.

One patient, a 44 year-old male with MS, died in hospital on the second day following pump implantation. An autopsy demonstrated severe fibrosis of the coronary conduction system. A second patient, a 52 year-old woman with MS and a history of an inferior wall myocardial infarction, was found dead in bed 12 days after pump implantation, 2 hours after having had documented normal vital signs. An autopsy revealed pulmonary congestion and bilateral pleural effusions. It is impossible to determine whether LIORESAL INTRATHECAL contributed to these deaths. The third patient underwent three baclofen screening trials. His medical history included SCI, aspiration pneumonia, septic shock, disseminated intravascular coagulopathy, severe metabolic acidosis, hepatic toxicity, and status epilepticus. Twelve days after screening (he was not implanted), he again experienced status epilepticus with subsequent significant neurological deterioration. Based upon prior instruction, extraordinary resuscitative measures were not pursued and the patient died.

Spasticity of Cerebral Origin: There were three deaths occurring among the 211 patients treated with LIORESAL INTRATHECAL in pre- marketing studies as of March 1996. These deaths were not attributed to the therapy.

PRECAUTIONS

Children should be of sufficient body mass to accommodate the implantable pump for chronic infusion. Please consult pump manufacturer's manual for specific recommendations.

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 4 have not been established.

Screening

Patients should be infection-free prior to the screening trial with LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) because the presence of a systemic infection may interfere with an assessment of the patient's response to bolus LIORESAL INTRATHECAL.

Pump Implantation

Patients should be infection-free prior to pump implantation because the presence of infection may increase the risk of surgical complications. Moreover, a systemic infection may complicate dosing.

Pump Dose Adjustment and Titration

In most patients, it will be necessary to increase the dose gradually over time to maintain effectiveness; a sudden requirement for substantial dose escalation typically indicates a catheter complication (i. e., catheter kink or dislodgement).

Reservoir refilling must be performed by fully trained and qualified personnel following the directions provided by the pump manufacturer. Refill intervals should be carefully calculated to prevent depletion of the reservoir, as this would result in the return of severe spasticity and possibly symptoms of withdrawal.

Strict aseptic technique in filling is required to avoid bacterial contamination and serious infection. A period of observation appropriate to the clinical situation should follow each refill or manipulation of the drug reservoir.

Extreme caution must be used when filling an FDA approved implantable pump equipped with an injection port that allows direct access to the intrathecal catheter. Direct injection into the catheter through the catheter access port may cause a life-threatening overdose.

Additional considerations pertaining to dosage adjustment: It may be important to titrate the dose to maintain some degree of muscle tone and allow occasional spasms to: 1) help support circulatory function, 2) possibly prevent the formation of deep vein thrombosis, 3) optimize activities of daily living and ease of care.

Except in overdose related emergencies, the dose of LIORESAL INTRATHECAL should ordinarily be reduced slowly if the drug is discontinued for any reason.

An attempt should be made to discontinue concomitant oral antispasticity medication to avoid possible overdose or adverse drug interactions, either prior to screening or following implant and initiation of chronic LIORESAL INTRATHECAL infusion. Reduction and discontinuation of oral anti-spasmodics should be done slowly and with careful monitoring by the physician. Abrupt reduction or discontinuation of concomitant antispastics should be avoided.

Drowsiness: Drowsiness has been reported in patients on LIORESAL INTRATHECAL. Patients should be cautioned regarding the operation of automobiles or other dangerous machinery, and activities made hazardous by decreased alertness. Patients should also be cautioned that the central nervous system depressant effects of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) may be additive to those of alcohol and other CNS depressants.

Precautions in special patient populations: Careful dose titration of LIORESAL INTRATHECAL is needed when spasticity is necessary to sustain upright posture and balance in locomotion or whenever spasticity is used to obtain optimal function and care.

Patients suffering from psychotic disorders, schizophrenia, or confusional states should be treated cautiously with LIORESAL INTRATHECAL and kept under careful surveillance, because exacerbations of these conditions have been observed with oral administration.

LIORESAL INTRATHECAL should be used with caution in patients with a history of autonomic dysreflexia. The presence of nociceptive stimuli or abrupt withdrawal of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) may cause an autonomic dysreflexic episode.

Because LIORESAL is primarily excreted unchanged by the kidneys, it should be given with caution in patients with impaired renal function and it may be necessary to reduce the dosage.

LABORATORY TESTS

No specific laboratory tests are deemed essential for the management of patients on LIORESAL INTRATHECAL.

DRUG INTERACTIONS

There is inadequate systematic experience with the use of LIORESAL INTRATHECAL in combination with other medications to predict specific drug-drug interactions. Interactions attributed to the

combined use of LIORESAL INTRATHECAL and epidural morphine include hypotension and dyspnea.
CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, AND IMPAIRMENT OF FERTILITY

No increase in tumors was seen in rats receiving LIORESAL (baclofen USP) orally for two years at approximately 30- 60 times on a mg/ kg basis, or 10- 20 times on a mg/ m² basis, the maximum oral dose recommended for human use. Mutagenicity assays with LIORESAL have not been performed.

PREGNANCY CATEGORY C

LIORESAL (baclofen USP) given orally has been shown to increase the incidence of omphaloceles (ventral hernias) in fetuses of rats given approximately 13 times on a mg/ kg basis, or 3 times on a mg/m² basis, the maximum oral dose recommended for human use; this dose also caused reductions in food intake and weight gain in the dams.

This abnormality was not seen in mice or rabbits. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. LIORESAL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

NURSING MOTHERS

In mothers treated with oral LIORESAL (baclofen USP) in therapeutic doses, the active substance passes into the breast milk. It is not known whether detectable levels of drug are present in breast milk of nursing mothers receiving LIORESAL INTRATHECAL. As a general rule, nursing should be undertaken while a patient is receiving LIORESAL INTRATHECAL only if the potential benefit justifies the potential risks to the infant.

PEDIATRIC USE

Children should be of sufficient body mass to accommodate the implantable pump for chronic infusion. Please consult pump manufacturer's manual for specific recommendations.

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 4 have not been established.

Considerations based on experience with oral LIORESAL (baclofen USP)

A dose- related increase in incidence of ovarian cysts was observed in female rats treated chronically with oral LIORESAL. Ovarian cysts have been found by palpation in about 4% of the multiple sclerosis patients who were treated with oral LIORESAL for up to one year. In most cases these cysts disappeared spontaneously while patients continued to receive the drug. Ovarian cysts are estimated to occur spontaneously in approximately 1% to 5% of the normal female population.

ADVERSE DRUG EVENTS

Spasticity of Spinal Cord Origin:

Commonly Observed in Patients with Spasticity of Spinal Origin — In pre- and post- marketing clinical trials, the most commonly observed adverse events associated with use of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) which were not seen at an equivalent incidence among placebo-treated patients were: somnolence, dizziness, nausea, hypotension, headache, convulsions and hypotonia.

Associated with Discontinuation of Treatment — 8/ 474 patients with spasticity of spinal cord origin receiving long term infusion of LIORESAL INTRATHECAL in pre- and post- marketing clinical studies in the U. S. discontinued treatment due to adverse events. These include: pump pocket infections (3), meningitis (2), wound dehiscence (1), gynecological fibroids (1) and pump overpressurization (1) with unknown, if any, sequela. Eleven patients who developed coma secondary to overdose had their treatment temporarily suspended, but all were subsequently re-started and were not, therefore, considered to be true discontinuations.

Fatalities — See Warnings.

Spasticity of Spinal Cord Origin:

Incidence in Controlled Trials — Experience with LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) obtained in parallel, placebo-controlled, randomized studies provides only a limited basis for estimating the incidence of adverse events because the studies were of very brief duration (up to three days of infusion) and involved only a total of 63 patients. The following events occurred among the 31 patients receiving LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) in two randomized, placebo- controlled trials: hypotension (2), dizziness (2), headache (2), dyspnea (1). No adverse events were reported among the 32 patients receiving placebo in these studies.

Events Observed during the Pre- and Post- marketing Evaluation of LIORESAL INTRATHECAL — Adverse events associated with the use of LIORESAL INTRATHECAL reflect experience gained with 576 patients followed prospectively in the United States. They received LIORESAL INTRATHECAL for periods

of one day (screening) (N = 576) to over eight years (maintenance) (N = 10). The usual screening bolus dose administered prior to pump implantation in these studies was typically 50 mcg. The maintenance dose ranged from 12 mcg to 2003 mcg per day. Because of the open, uncontrolled nature of the experience, a causal linkage between events observed and the administration of LIORESAL INTRATHECAL cannot be reliably assessed in many cases and many of the adverse events reported are known to occur in association with the underlying conditions being treated. Nonetheless, many of the more commonly reported reactions— hypotonia, somnolence, dizziness, paresthesia, nausea/vomiting and headache— appear clearly drug-related.

Adverse experiences reported during all U.S. studies (both controlled and uncontrolled) are shown in the following table. Eight of 474 patients who received chronic infusion via implanted pumps had adverse experiences which led to a discontinuation of long term treatment in the pre- and post- marketing studies.

INCIDENCE OF MOST FREQUENT (1%) ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH SPASTICITY OF SPINAL ORIGIN IN PROSPECTIVELY MONITORED CLINICAL TRIALS

Adverse Event	Percent of Patients Reporting Events		
	N = 576 Screening ^a Percent	N = 474 Titration ^b Percent	N = 430 Maintenance ^c Percent
Hypotonia	5.4	13.5	25.3
Somnolence	5.7	5.9	20.9
Dizziness	1.7	1.9	7.9
Paresthesia	2.4	2.1	6.7
Nausea and Vomiting	1.6	2.3	5.6
Headache	1.6	2.5	5.1
Constipation	0.2	1.5	5.1
Convulsion	0.5	1.3	4.7
Urinary Retention	0.7	1.7	1.9
Dry Mouth	0.2	0.4	3.3
Accidental Injury	0.0	0.2	3.5
Asthenia	0.7	1.3	1.4
Confusion	0.5	0.6	2.3
Death	0.2	0.4	3.0
Pain	0.0	0.6	3.0
Speech Disorder	0.0	0.2	3.5
Hypotension	1.0	0.2	1.9
Amyopia	0.5	0.2	2.3
Diarrhea	0.0	0.8	2.3
Hypoventilation	0.2	0.8	2.1
Coma	0.0	1.5	0.9
Impotence	0.2	0.4	1.6
Peripheral Edema	0.0	0.0	2.3
Urinary Incontinence	0.0	0.8	1.4
Insomnia	0.0	0.4	1.6
Anxiety	0.2	0.4	0.9
Depression	0.0	0.0	1.6
Dyspnea	0.3	0.0	1.2
Fever	0.5	0.2	0.7
Pneumonia	0.2	0.2	1.2
Urinary Frequency	0.0	0.6	0.9
Urticaria	0.2	0.2	1.2
Anorexia	0.0	0.4	0.9
Diplopia	0.0	0.4	0.9
Dysautonomia	0.2	0.2	0.9
Hallucinations	0.3	0.4	0.5
Hypertension	0.2	0.6	0.5

^a Following administration of test bolus

^b Two month period following implant

^c Beyond two months following implant

N= total number of patients entering each period

%=% of patients evaluated

In addition to the more common (1% or more) adverse events reported in the prospectively followed 576 domestic patients in pre- and post- marketing studies, experience from an additional 194 patients exposed to LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) from foreign studies has been reported. The

following adverse events, not described in the table, and arranged in decreasing order of frequency, and classified by body system, were reported:

Nervous System: Abnormal gait, thinking abnormal, tremor, amnesia, twitching, vasodilatation, cerebrovascular accident, nystagmus, personality disorder, psychotic depression, cerebral ischemia, emotional lability, euphoria, hypertonia, ileus, drug dependence, incoordination, paranoid reaction and ptosis.

Digestive System: Flatulence, dysphagia, dyspepsia and gastroenteritis.

Cardiovascular: Postural hypotension, bradycardia, palpitations, syncope, arrhythmia ventricular, deep thrombophlebitis, pallor and tachycardia.

Respiratory: Respiratory disorder, aspiration pneumonia, hyperventilation, pulmonary embolus and rhinitis.

Urogenital: Hematuria and kidney failure.

Skin and Appendages: Alopecia and sweating.

Metabolic and Nutritional Disorders: Weight loss, albuminuria, dehydration and hyperglycemia.

Special Senses: Abnormal vision, abnormality of accommodation, photophobia, taste loss and tinnitus.

Body as a Whole: Suicide, lack of drug effect, abdominal pain, hypothermia, neck rigidity, chest pain, chills, face edema, flu syndrome and overdose.

Hemic and Lymphatic System: Anemia.

Spasticity of Cerebral Origin:

Commonly Observed — In pre- marketing clinical trials, the most commonly observed adverse events associated with use of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) which were not seen at an equivalent incidence among placebo-treated patients included: agitation, constipation, somnolence, leukocytosis, chills, urinary retention and hypotonia.

Associated with Discontinuation of Treatment — Nine of 211 patients receiving LIORESAL INTRATHECAL in pre-marketing clinical studies in the U.S. discontinued long term infusion due to adverse events associated with intrathecal therapy.

The nine adverse events leading to discontinuation were: infection (3), CSF leaks (2), meningitis (2), drainage (1), and unmanageable trunk control (1).

Fatalities — Three deaths, none of which were attributed to LIORESAL INTRATHECAL, were reported in patients in clinical trials involving patients with spasticity of cerebral origin. See Warnings on other deaths reported in spinal spasticity patients.

Incidence in Controlled Trials — Experience with LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) obtained in parallel, placebo-controlled, randomized studies provides only a limited basis for estimating the incidence of adverse events because the studies involved a total of 62 patients exposed to a single 50 mcg intrathecal bolus. The following events occurred among the 62 patients receiving LIORESAL INTRATHECAL in two randomized, placebo-controlled trials involving cerebral palsy and head injury patients, respectively: agitation, constipation, somnolence, leukocytosis, nausea, vomiting, nystagmus, chills, urinary retention, and hypotonia.

Events Observed during the Pre- marketing Evaluation of LIORESAL INTRATHECAL — Adverse events associated with the use of LIORESAL INTRATHECAL reflect experience gained with a total of 211 U. S. patients with spasticity of cerebral origin, of whom 112 were pediatric patients (under age 16 at enrollment). They received LIORESAL INTRATHECAL for periods of one day (screening) (N= 211) to 84 months (maintenance) (N= 1). The usual screening bolus dose administered prior to pump implantation in these studies was 50- 75 mcg. The maintenance dose ranged from 22 mcg to 1400 mcg per day. Doses used in this patient population for long term infusion are generally lower than those required for patients with spasticity of spinal cord origin.

Because of the open, uncontrolled nature of the experience, a causal linkage between events observed and the administration of LIORESAL INTRATHECAL cannot be reliably assessed in many cases. Nonetheless, many of the more commonly reported reactions— somnolence, dizziness, headache, nausea, hypotension, hypotonia and coma— appear clearly drug-related.

The most frequent (1%) adverse events reported during all clinical trials are shown in the following table. Nine patients discontinued long term treatment due to adverse events.

INCIDENCE OF MOST FREQUENT (1%) ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH SPASTICITY OF CEREBRAL ORIGIN IN PROSPECTIVELY MONITORED CLINICAL TRIALS

Adverse Event	Percent of Patients Reporting Events		
	N = 211 Screening ^a Percent	N = 153 Titration ^b Percent	N = 150 Maintenance ^c Percent
Hypotonia	2.4	14.4	34.7
Somnolence	7.6	10.5	18.7
Headache	6.6	7.8	10.7
Nausea and Vomiting	6.6	10.5	4.0
Vomiting	6.2	8.5	4.0
Urinary Retention	0.9	6.5	8.0
Convulsion	0.9	3.3	10.0
Dizziness	2.4	2.6	8.0
Nausea	1.4	3.3	7.3
Hypoventilation	1.4	1.3	4.0
Hypertonia	0.0	0.7	6.0
Paresthesia	1.9	0.7	3.3
Hypotension	1.9	0.7	2.0
Increased Salivation	0.0	2.6	2.7
Back Pain	0.9	0.7	2.0
Constipation	0.5	1.3	2.0
Pain	0.0	0.0	4.0
Pruritus	0.0	0.0	4.0
Diarrhea	0.5	0.7	2.0
Peripheral Edema	0.0	0.0	3.3
Thinking Abnormal	0.5	1.3	0.7
Agitation	0.5	0.0	1.3
Asthenia	0.0	0.0	2.0
Chills	0.5	0.0	1.3
Coma	0.5	0.0	1.3
Dry Mouth	0.5	0.0	1.3
Pneumonia	0.0	0.0	2.0
Speech Disorder	0.5	0.7	0.7
Tremor	0.5	0.0	1.3
Urinary Incontinence	0.0	0.0	2.0
Urination Impaired	0.0	0.0	2.0

^a Following administration of test bolus

^b Two month period following implant

^c Beyond two months following implant

N= Total number of patients entering each period. 211 patients received drug; (1 of 212) received placebo only.

The more common (1% or more) adverse events reported in the prospectively followed 211 patients exposed to LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) have been reported. In the total cohort, the following adverse events, not described in the table, and arranged in decreasing order of frequency, and classified by body system, were reported:

Nervous System: Akathisia, ataxia, confusion, depression, opisthotonos, amnesia, anxiety, hallucinations, hysteria, insomnia, nystagmus, personality disorder, reflexes decreased, and vasodilatation.

Digestive System: Dysphagia, fecal incontinence, gastrointestinal hemorrhage and tongue disorder.

Cardiovascular: Bradycardia.

Respiratory: Apnea, dyspnea and hyperventilation.

Urogenital: Abnormal ejaculation, kidney calculus, oliguria and vaginitis.

Skin and Appendages: Rash, sweating, alopecia, contact dermatitis and skin ulcer.

Special Senses: Abnormality of accommodation.

Body as a Whole: Death, fever, abdominal pain, carcinoma, malaise and hypothermia.

Hemic and Lymphatic System: Leukocytosis and petechial rash.

DRUG OVERDOSE

Special attention must be given to recognizing the signs and symptoms of overdosage, especially during the initial screening and dose-titration phase of treatment, but also during re-introduction of LIORESAL INTRATHECAL after a period of interruption in therapy.

Symptoms of LIORESAL INTRATHECAL Overdose: Drowsiness, lightheadedness, dizziness, somnolence, respiratory depression, seizures, rostral progression of hypotonia and loss of consciousness progressing to coma of up to 72 hr. duration. In most cases reported, coma was reversible without sequelae after drug was discontinued. Symptoms of LIORESAL INTRATHECAL overdose were reported in a sensitive adult patient after receiving a 25 mcg intrathecal bolus.

Treatment Suggestions for Overdose:

There is no specific antidote for treating overdoses of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection); however, the following steps should ordinarily be undertaken:

- 1) Residual LIORESAL INTRATHECAL solution should be removed from the pump as soon as possible.
- 2) Patients with respiratory depression should be intubated if necessary, until the drug is eliminated.

Anecdotal reports suggest that intravenous physostigmine may reverse central side effects, notably drowsiness and respiratory depression. Caution in administering physostigmine is advised, however, because its use has been associated with the induction of seizures and bradycardia.

Physostigmine Doses for Adult Patients: Administer 2 mg of physostigmine intramuscularly or intravenously at a slow controlled rate of no more than 1 mg per minute. Dosage may be repeated if life-threatening signs, such as arrhythmia, convulsions or coma occur.

Physostigmine Doses for Pediatric Patients: Administer 0.02 mg/ kg physostigmine intramuscularly or intravenously, do not give more than 0.5 mg per minute. The dosage may be repeated at 5 to 10 minute intervals until a therapeutic effect is obtained or a maximum dose of 2 mg is attained.

Physostigmine may not be effective in reversing large overdoses and patients may need to be maintained with respiratory support.

If lumbar puncture is not contraindicated, consideration should be given to withdrawing 30- 40 ml of CSF to reduce CSF baclofen concentration.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Refer to the manufacturer's manual for the implantable pump approved for intrathecal infusion for specific instructions and precautions for programming the pump and/ or refilling the reservoir.

Screening Phase: Prior to pump implantation and initiation of chronic infusion of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection), patients must demonstrate a positive clinical response to a LIORESAL INTRATHECAL bolus dose administered intrathecally in a screening trial. The screening trial employs LIORESAL INTRATHECAL at a concentration of 50 mcg/ ml. A 1 ml ampule (50 mcg/ ml) is available for use in the screening trial. The screening procedure is as follows. An initial bolus containing 50 micrograms in a volume of 1 milliliter is administered into the intrathecal space by barbotage over a period of not less than one minute. The patient is observed over the ensuing 4 to 8 hours. A positive response consists of a significant decrease in muscle tone and/ or frequency and/ or severity of spasms. If the initial response is less than desired, a second bolus injection may be administered 24 hours after the first. The second screening bolus dose consists of 75 micrograms in 1.5 milliliters. Again, the patient should be observed for an interval of 4 to 8 hours. If the response is still inadequate, a final bolus screening dose of 100 micrograms in 2 milliliters may be administered 24 hours later.

Pediatric Patients: The starting screening dose for pediatric patients is the same as in adult patients, i.e., 50 mcg. However, for very small patients, a screening dose of 25 mcg may be tried first. **Patients who do not respond to a 100 mcg intrathecal bolus should not be considered candidates for an implanted pump for chronic infusion.**

Post-Implant Dose Titration Period: To determine the initial total daily dose of LIORESAL INTRATHECAL following implant, the screening dose that gave a positive effect should be doubled and administered over a 24-hour period, unless the efficacy of the bolus dose was maintained for more than 8 hours, in which case the starting daily dose should be the screening dose delivered over a 24-hour period. No dose increases should be given in the first 24 hours (i.e., until the steady state is achieved).

Adult Patients with Spasticity of Spinal Cord Origin: After the first 24 hours, for adult patients, the daily dosage should be increased slowly by 10- 30% increments and only once every 24 hours, until the desired clinical effect is achieved.

Adult Patients with Spasticity of Cerebral Origin: After the first 24 hours, the daily dose should be increased slowly by 5- 15% only once every 24 hours, until the desired clinical effect is achieved.

Pediatric Patients: After the first 24 hours, the daily dose should be increased slowly by 5-15% only once every 24 hours, until the desired clinical effect is achieved. If there is not a substantive clinical response to increases in the daily dose, check for proper pump function and catheter patency. Patients must be monitored closely in a fully equipped and staffed environment during the screening phase and dose- titration period immediately following implant. Resuscitative equipment should be immediately available for use in case of life- threatening or intolerable side effects.

Maintenance Therapy:

Spasticity of Spinal Cord Origin Patients: The clinical goal is to maintain muscle tone as close to normal as possible, and to minimize the frequency and severity of spasms to the extent possible, without inducing intolerable side effects. Very often, the maintenance dose needs to be adjusted during the first few months of therapy while patients adjust to changes in life style due to the alleviation of spasticity. During periodic refills of the pump, the daily dose may be increased by 10-40%, but no more than 40%, to maintain adequate symptom control. The daily dose may be reduced by 10-20% if patients experience side effects. Most patients require gradual increases in dose over time to maintain optimal response during chronic therapy. A sudden large requirement for dose escalation suggests a catheter complication (i.e., catheter kink or dislodgement).

Maintenance dosage for long term continuous infusion of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) has ranged from 12 mcg/ day to 2,003 mcg/ day, with most patients adequately maintained on 300 micrograms to 800 micrograms per day. There is limited experience with daily doses greater than 1000 mcg/ day. Determination of the optimal LIORESAL INTRATHECAL dose requires individual titration. The lowest dose with an optimal response should be used.

Spasticity of Cerebral Origin Patients: The clinical goal is to maintain muscle tone as close to normal as possible and to minimize the frequency and severity of spasms to the extent possible, without inducing intolerable side effects, or to titrate the dose to the desired degree of muscle tone for optimal functions. Very often the maintenance dose needs to be adjusted during the first few months of therapy while patients adjust to changes in life style due to the alleviation of spasticity. During periodic refills of the pump, the daily dose may be increased by 5 - 20%, but no more than 20%, to maintain adequate symptom control. The daily dose may be reduced by 10-20% if patients experience side effects. Many patients require gradual increases in dose over time to maintain optimal response during chronic therapy. A sudden large requirement for dose escalation suggests a catheter complication (i.e., catheter kink or dislodgement).

Maintenance dosage for long term continuous infusion of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) has ranged from 22 mcg/ day to 1400 mcg/ day, with most patients adequately maintained on 90 micrograms to 703 micrograms per day. In clinical trials, only 3 of 150 patients required daily doses greater than 1000 mcg/ day.

Pediatric Patients: Use same dosing recommendations for patients with spasticity of cerebral origin. Pediatric patients under 12 years seemed to require a lower daily dose in clinical trials. Average daily dose for patients under 12 years was 274 mcg/ day, with a range of 24 to 1199 mcg/ day. Dosage requirement for pediatric patients over 12 years does not seem to be different from that of adult patients. Determination of the optimal LIORESAL INTRATHECAL dose requires individual titration. The lowest dose with an optimal response should be used.

Potential need for dose adjustments in chronic use : During long term treatment, approximately 5% (28/627) of patients become refractory to increasing doses. There is not sufficient experience to make firm recommendations for tolerance treatment; however, this “tolerance” has been treated on occasion, in hospital, by a “drug holiday” consisting of the gradual reduction of LIORESAL INTRATHECAL over a 2 to 4 week period and switching to alternative methods of spasticity management. After the “drug holiday,” LIORESAL INTRATHECAL may be restarted at the initial continuous infusion dose.

Stability

Parenteral drug products should be inspected for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Delivery Specifications

The specific concentration that should be used depends upon the total daily dose required as well as the delivery rate of the pump. LIORESAL INTRATHECAL may require dilution when used with certain implantable pumps. Please consult manufacturer’s manual for specific recommendations.

Preparation Instruction:

Screening

Use the 1 ml screening ampule only (50mcg/ml) for bolus injection into the subarachnoid space. For a 50mcg bolus dose, use 1 ml of the screening ampule. Use 1.5 ml of 50mcg/ml baclofen injection for a 75mcg bolus dose. For the maximum screening dose of 100mcg, use 2 ml of 50mcg/ ml baclofen injection (2 screening ampules).

Maintenance

For patients who require concentrations other than 500 mcg/ ml or 2000 mcg/ ml, LIORESAL INTRATHECAL **must be diluted**.

LIORESAL INTRATHECAL **must be diluted** with sterile preservative free Sodium Chloride for Injection, U.S.P.

Delivery Regimen:

LIORESAL INTRATHECAL is most often administered in a continuous infusion mode immediately following implant. For those patients implanted with programmable pumps who have achieved relatively satisfactory control on continuous infusion, further benefit may be attained using more complex schedules of LIORESAL INTRATHECAL delivery. For example, patients who have increased spasms at night may require a 20% increase in their hourly infusion rate. Changes in flow rate should be programmed to start two hours before the time of desired clinical effect.

HOW SUPPLIED

LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) is available in single use ampules of 10 mg/20 ml (500 mcg/ ml) or 10 mg/ 5 ml (2000 mcg/ml) packaged in a Refill Kit for intrathecal administration. For screening, LIORESAL INTRATHECAL is available in a single use ampule of 0.05 mg/ 1 ml.

Model 8561 LIORESAL INTRATHECAL Refill Kit contains one ampule of 10 mg/ 20 ml (500 mcg/ml) (NDC 58281-560-01).

Model 8562 LIORESAL INTRATHECAL Refill Kit contains two ampules of 10 mg/ 5 ml (2000 mcg/ml) (NDC 58281-561-02).

Model 8564 LIORESAL INTRATHECAL Refill Kit contains four ampules of 10 mg/ 5 ml (2000 mcg/ml) (NDC 58281-561-04).

Model 8563s LIORESAL INTRATHECAL contains one ampule of 0.05 mg/ 1 ml (NDC 58281-562-01).

STORAGE

Does not require refrigeration.

Do not store above 86° F (30° C).

Do not freeze.

Do not heat sterilize.

Manufactured by Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland, for Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota 55432- 5604 USA.

Medtronic, Inc.
710 Medtronic Parkway NE
Minneapolis, MN 55432- 5604 USA
Internet: www.medtronic.com
Tel. 763-505-5000
Toll- free 1-800-328-0810
Fax 763-505-1000

1.6 (2.2) 米国添付文書和訳

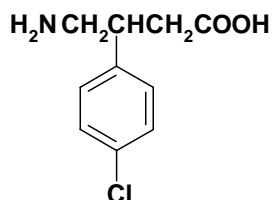
LIORESAL® INTRATHECAL : リオレサール®髄注 (バクロフェン注)

バクロフェンの髄腔内投与がその原因に係らず突然中断されると、高熱、精神状態の変化、リバウンド症状としての痙縮の増強、および筋固縮などの症状が現われ、まれには横紋筋融解症へと進行し、多臓器不全、死に至ることもある。

バクロフェンの髄腔内投与が突然中断されることを予防するためには、持続注入システムのプログラミングおよびモニタリング、薬液の補充スケジュールおよびその手順、ならびにポンプのアラームに慎重な注意を払う必要がある。患者および介護者には、再充填のための受診を計画通り行うことの重要性を説明し、また、バクロフェン離脱の早期症状について教育を行っておく必要がある。明らかにリスクがある患者（例えば、T 6以上の脊髄損傷、意思疎通困難、バクロフェンの経口投与あるいは髄腔内投与からの離脱症状歴あり等）には、特に注意を払う必要がある。離脱症状と思われる場合には、バクロフェンの経口投与および/またはジアゼパムの坐剤（経腸用ゲル）を緊急用として処方してもよい。植込み後の臨床家および患者への追加情報に関しては、植込み用持続注入システムの技術マニュアルを参照のこと（「警告」の項参照）。

性状

リオレサール髄注（バクロフェン注）は、筋弛緩作用および鎮痛作用を有する薬剤である。化学名は 4-amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid であり、化学構造式は以下の通りである。



バクロフェンは分子量 213.66、白色～微黄白色、無臭あるいはほぼ無臭の結晶性粉末である。水にわずかに溶け、メタノールに極めて溶けにくく、クロロフォルムにほとんど溶けない。

リオレサール髄注は、酸化防止剤、保存剤、他の神経毒性を引き起こす可能性のある添加剤、および発熱物質を含有しない無菌性等張液であり、髄腔内投与のみ承認されている。リオレサール髄注は 37 の溶液で安定であり、髄液と適合性を有する。リオレサール髄注 1 mL 中には、注射用精製水にそれぞれ米国薬局方バクロフェン 50 µg、500 µg、あるいは 2000 µg および塩化ナトリウム 9 mg が含有される。pH は 5.0 ～ 7.0 である。各アンプ

ルは1回使い切りであり、未使用の残液は処分すること。オートクレーブにかけてはいけない。

臨床薬理

筋弛緩剤および鎮痛剤としてのバクロフェンの正確な作用機序についてはまだ明らかではない。バクロフェンの作用は脊髄より上位レベルでも発現し、臨床効果に寄与している可能性があるが、興奮性神経伝達物質放出を減少させることにより、脊髄レベルで単シナプスおよび多シナプス反射の両方を阻害する。バクロフェンは抑制性神経伝達物質ガンマーアミノ酪酸（GABA）の誘導体であり、GABA_B受容体を刺激することにより効果を発現する可能性がある。

リオレサール髄注を髄腔内に直接投与すると、経口投与時の100分の1以下の血漿中濃度で有効髄液中濃度に達する。

動物と同様にヒトでも、リオレサール髄注は耐性、意識減弱、失調症、呼吸抑制、循環器系抑制を伴う鎮静の発現により示される通り、全身性中枢神経系（CNS）抑制作用を有することが知られている。

リオレサール髄注の薬力学：

髄腔内単回単回投与：

成人患者：一般的に髄腔内単回単回投与後、30分～1時間で作用が発現する。鎮痙作用は投与約4時間後に最大に達し、作用は4～8時間持続する場合がある。発現、最大効果、および作用持続時間は用量ならび症状の重症度により、個々の患者で異なる場合がある。

小児患者：発現、最大効果、および作用持続時間は成人患者と同等である。

髄腔内持続投与：

リオレサール髄注の鎮痙作用は持続投与開始6～8時間後で発現する。最大効果は24～48時間で認められる。

髄腔内持続投与：小児患者に対する追加情報はない。

リオレサール髄注の薬物動態：

髄腔内単回投与あるいは髄腔内持続投与試験から算出されたりオレサール髄注の髄液クリアランスの薬物動態は髄液のターンオーバーに近く、このことからリオレサール髄注は髄液自身の循環血中への流出にともなって髄腔より消失していることが示唆される。

髄腔内単回投与：リオレサール髄注50μgあるいは100μgを7例に腰椎単回投与した後の、髄液中濃度の半減期の平均は、最初の4時間では1.51時間であり、平均髄液クリアランスは約30 mL/hであった。

髄腔内持続投与：10例の患者に髄腔内持続投与を行った試験では、リオレサール髄注（バクロフェン注）の平均髄液クリアランスは約30 mL/hであった。髄腔内投与時の血漿中バクロフェン濃度は低いと予測される（0～5 ng/mL）。

限られた薬物動態データから、バクロフェン持続投与中、中枢神経軸に沿って腰髄 - 脳槽でほぼ 4 : 1 の濃度勾配が確認されている。これは治療効果が得られる用量のバクロフェンを腰髄レベルに持続投与している 5 例から、脳槽および腰髄より髄液を同時採取することから得た。患者間のばらつきは大きかった。勾配は体位による変化は認められなかった。

バクロフェン 77 400 µg/日の髄腔内持続投与を受けていた小児 6 例 (8 ~ 18 歳) の血漿中バクロフェン濃度は 10 ng/mL 以下であった。

適応

リオレサル髄注の適応は重度痙縮の治療である。患者は植込み型ポンプによる長期投与を検討する前に、まずバクロフェンのスクリーニング用量を髄腔内に投与し効果を確認すること。脊髄由来の痙縮に対しては、植込み型ポンプによるリオレサル髄注の長期持続投与は、バクロフェンの経口投与に対し奏効しない患者、あるいは有効用量で忍容できない中枢神経系副作用が認められる患者に対し使用すること。

外傷性脳損傷による痙縮を有する患者では、損傷後最低 1 年が経過してからバクロフェンの髄腔内長期投与を検討すること。リオレサル髄注 (バクロフェン注) は、(脊髄カテーテルあるいは腰椎穿刺により) 髄腔内へ単回投与すること、また、長期投与する際はリオレサル髄注の髄腔内投与用として FDA により承認された専用の植込み型ポンプのみを用いること。

脊髄由来の痙縮：リオレサル髄注の有効性を裏付ける所見が、脊髄損傷または多発性硬化症による重度の痙縮およびスパズムを有する患者を対象とし、リオレサル髄注の髄腔内単回投与あるいは 3 日間の髄腔内持続投与とプラセボ投与を比較した無作為化比較試験で得られた。リオレサル髄注は、主要評価項目である痙縮の Ashworth 評点およびスパズムの発現率の投与前に対する変化量において、リオレサル髄注はいずれもプラセボよりも優れていた。

脳由来の痙縮：リオレサル髄注の有効性は 3 つの比較試験で検討され、2 試験では脳性麻痺の患者、そして 1 試験では過去の脳損傷により痙縮を有する患者を対象としていた。最初の試験では、51 例の脳性麻痺患者を対象とした無作為、クロスオーバー比較試験であり、統計学的に非常に有意な結果が得られ、リオレサル髄注は Ashworth 評点で評価されたようにプラセボに優る抗痙縮効果を示した。二つ目のクロスオーバー試験は、脳損傷による痙縮患者 11 例を対象に実施された。対象症例数が少なかつたにもかかわらず、統計学的にほぼ有意な値 ($p=0.066$) が得られた。しかしながら、最後の試験では正確に解析されたデータは得られなかった。

リオレサル髄注による治療は、破壊的脳神経外科手術の代替治療法と考えられる場合がある。リオレサル髄注の髄腔内長期持続投与用の用具を植込む前に、スクリーニング

検査で患者がリオレサール髄注に対し効果を示すかどうか調べなければならない(「用量および用法」を参照)。

禁忌

リオレサール髄注はバクロフェンに過敏症を有する患者には禁忌である。リオレサール髄注は静注、筋注、皮下注、および硬膜外投与してはならない。

警告

リオレサール髄注は(腰椎髄腔内に挿入されたカテーテルあるいは腰椎穿刺による注入による)髄腔内単回投与、およびリオレサール髄注の髄腔内投与用にFDAにより承認された専用の植込み型ポンプで投与する。生命に危険を及ぼす可能性のある中枢神経系抑制、心血管虚脱、および/あるいは呼吸不全がおこる場合があるため、医師は長期髄腔内持続投与治療に対し十分な訓練および教育を受けていなければならない。

リオレサール髄注の単回投与に対する効果が十分に評価されるまで、ポンプ装置を植込んではならない。スクリーニングの評価(「用量および用法」の項を参照)は、リオレサール髄注をカテーテルあるいは腰椎穿刺により髄腔内に投与して行うこと。スクリーニング法およびポンプ植込み後の用量調整にはリスクがあるため、これらの行為は「用量および用法」の項で説明されている指示に従い、医療的に管理され、十分に設備が整った状況で実施する。

蘇生機器を準備しておくこと

ポンプの外科的植込み後、特にポンプ使用開始時期は、持続投与に対する効果が十分認められ、比較的安定していることが確認されるまで、患者を注意深く観察すること。

ポンプの投与速度および/またはリザーバのリオレサール髄注(バクロフェン注)濃度を調整するたびに、持続投与に対する効果が十分で、比較的安定していることが確認されるまで、患者を注意深く観察する。

患者、介護者、および担当医師は、本治療法により起こりうるリスクに関し十分な情報提供を必ず受けていなければならない。全ての医療関係者および介護者には、1) 過量投与により現れる徴候および症状、2) 過量投与による事象が発現した時取るべき処置、および3) ポンプおよび挿入部位の家庭での適切なケアについて知らせておくこと。

過量投与：過量投与の徴候は突然、気づかないうちに発現する可能性がある。急激な大量の過量投与により昏睡状態になる場合がある。突然性でなくおよび/または重度でない過量投与では、傾眠状態、頭部のふらつき、めまい、意識減弱、呼吸抑制、けいれん発作、筋緊張低下の上行および昏睡状態に進行する意識喪失の徴候を示す場合がある。過量投与の可能性のある場合には、検査を行い、ポンプリザーバを空にするために患者を速やかに

病院に連れて行くこと。現在までに報告されている症例では、概して過量投与はポンプの誤作動あるいは投与ミスによるものである（「過量投与による症状および処置」の項を参照）。

FDAに承認された植込み型ポンプに注入する際には、極めて注意しなければならない。このようなポンプではリザーバの充填口より補充すること。しかしながら、ポンプの中には髄腔内カテーテルに直接アクセス可能なカテーテルアクセスポートが備わっているものもある。このカテーテルアクセスポートへの直接注入が、生命に危険を及ぼす過量投与を引き起こす場合がある。

離脱症状：バクロフェンの髄腔内投与がその原因に係わらず突然中断すると、高熱、精神状態の変化、リバウンド症状としての痙縮の増強、および筋固縮などの症状が現われ、まれには横紋筋融解症へと進行し、多臓器不全、死に至ることもある。市販後9年目までの経験では、時間的にバクロフェン投与の中断と関連している離脱症状が27例報告されている；そのうち6例が死亡している。ほとんどの症例で、離脱症状はバクロフェンの投与中断後数時間から数日以内に現われている。バクロフェンの髄腔内投与の突然の中断の一般的な原因は、カテーテルの障害（特に外れ）、ポンプリザーバの薬液不足、およびポンプの電池切れである；人為的なミスが原因となったり、あるいはそれが何らかの要因となっていることもある。バクロフェンの髄腔内投与が突然中断されることを予防するためには、持続注入システムのプログラミングおよびモニタリング、薬液の補充スケジュールおよびその手順、ならびにポンプのアラームに十分な注意を払う必要がある。患者および介護者には、薬液補充のための受診を計画通り行うことの重要性を指導し、また、バクロフェンの早期離脱症状について知らせ、症状発現時には、早期に受診する必要性を理解させておく必要がある。

バクロフェンの髄腔内投与を受けた患者すべてに、離脱症状のリスクがあると思われる。バクロフェンの離脱症状の早期症状としては、投与により改善していた痙縮の増悪、そう痒症、血圧低下および感覚異常が挙げられる。バクロフェン髄腔内投与の中断が続いた際の離脱症候群の臨床的特徴は、自律神経過反射等の自律神経の反射異常、感染症（敗血症）、悪性高体温症、神経遮断性悪性症候群、あるいは、代謝亢進状態や広範な横紋筋融解症等に類似することもある。

生命を脅かす可能性のある中枢神経系および全身性の離脱症状が現われることを予防するためには、迅速かつ正確な診断と治療を行うことが重要であり、症状により緊急入院や集中治療室での加療も必要になる。バクロフェン髄腔内投与の離脱症状に対しての治療としては、投与中断前の用量あるいはそれに近い用量でのバクロフェンの髄腔内投与の再開が推奨される。しかしながら、髄腔内投与の再開が遅れるのであれば、バクロフェンの経口投与または経腸投与、あるいは、ベンゾジアゼピン系薬剤の経口投与、経腸投与、または静脈内投与などのGABA作働薬により、致死性の合併症を予防することができるこ

ともある。バクロフェン髄腔内投与の離脱症候群の進行を止めるためには、バクロフェンやベンゾジアゼピン系薬剤の経口投与あるいは経腸投与のみに頼ってはならない。

死亡例：

脊髄由来の痙縮：1992年12月現在、評価された市販前および市販後試験において、リオレサル髄注（バクロフェン注）を投与された576例の米国患者中、16例の死亡例が報告された。これらの患者は非管理下にある臨床施設で投与を受けていたため、リオレサル髄注が死亡に対しどのように関係したかを明らかにすることは不可能であった。

集団的に見て、死亡した患者は比較的若かったが（年齢は25歳～63歳で平均年齢47歳であった）、大半の患者は長年にわたり重度の痙縮を患い、歩行不能であったり、肺炎、尿路感染症、褥瘡等の様々な合併症を伴っていたり、複数の併用薬の投与を受けているなどであった。死亡した16例の臨床経過を個別に検討したが、リオレサル髄注の投与が死因であることを示唆するような特異的な徴候、症状、あるいは臨床検査結果は見つけれなかった。しかしながら、2例はポンプ植込みを行ってから2週間以内の突然死であり、また1例はスクリーニング後の突然死であった。

1例目は多発性硬化症の44歳の男性であり、ポンプ植込み2日後に病院で死亡した。病理解剖により、冠状伝導系の重度の線維化が明らかになった。2例目は多発性硬化症で下壁心筋梗塞の既往歴を有する52歳の女性であり、ポンプ植込み12日後、正常な臨床所見が記録された2時間後にベッドで死亡しているのが発見された。病理解剖により、肺うっ血および左右の胸水が明らかになった。リオレサル髄注がこれらの死亡原因であるかどうかを確定することは不可能であった。3例目の患者は、バクロフェンのスクリーニング試験を3度受けていた。病歴として、脊髄損傷、誤嚥性肺炎、敗血症性ショック、播種性血管内凝固症候群、重度の代謝性アシドーシス、肝毒性、およびてんかん重積状態があった。スクリーニング12日後（この患者には植込みは行われなかった）、再びてんかん重積状態になり、その後著しい神経症状の悪化が起こった。事前の指示に基づき、特別な蘇生処置は行われることなく死亡した。

脳由来の痙縮：1996年3月現在、市販前試験において、リオレサル髄注の投与を受けていた211例のうち3例が死亡した。これらの死亡は治療によるものではなかった。

使用にあたっての注意

小児においては、長期持続投与用の植込みポンプを装着しうるだけの十分な体格をしていること。特別な注意事項に関してはポンプ製造会社のマニュアルを参考にする。4歳未満の小児患者における安全性および有効性については確認されていない。

スクリーニング

全身性感染症により、リオレサール髄注単回投与に対する患者の効果判定を妨げる場合があるため、患者にはリオレサール髄注（バクロフェン注）のスクリーニング試験前に、感染症がないこと。

ポンプ植込み

感染症があると外科合併症のリスクが高まるため、患者にはポンプ植込み前に感染症がないこと。さらに、全身性感染症が用量設定を複雑にする場合がある。

ポンプの用量調整および用量の設定

多くの患者では、効果を持続させるために、経時的に用量を徐々に増量する必要がある。突然かなりの増量を行わなければならない場合は、通常カテーテル合併症を示す（すなわち、カテーテルの中折れ、あるいは移動）。

リザーバへの薬液補充は、ポンプ製造者により提供されている指示書に従い、十分な訓練を受けた適格な者が行わなければならない。リザーバ内の薬液が尽きることにより、重度の痙縮の再発および投与中止になる可能性のある症状が起こる場合があるので、補充間隔はリザーバが空にならないよう慎重に算出すること。

細菌性汚染および重篤な感染症を防ぐために、補充時には完全な無菌操作で行う必要がある。それぞれリザーバの補充あるいは操作後は、臨床状態により十分な期間観察を行う。

髄腔内カテーテルへの直接アクセスが可能である注入口が付いた FDA 承認の植込み型ポンプへ薬液を補充する時には、きわめて注意しなければならない。カテーテルアクセスポートからカテーテルに直接注入する場合には、生命に危険を及ぼす過量投与が起こる可能性がある。

用量調整時の重要事項：ある程度の筋緊張を保ち、許容可能な範囲のスパズムを残す程度の用量を設定する。スパズムが 1) 循環機能を補助し、2) 深部静脈血栓の形成を予防している可能性があることも配慮し、3) 日常生活動作および介護の容易さを最適にする用量に設定することが重要である。過量投与の緊急時を除き、何らかの理由でリオレサール髄注の投与を中止する場合には通常徐々に減量すること。

起こりうる過量投与または副作用を回避するために、スクリーニング前、または植込み後およびリオレサール髄注の長期持続投与開始後に、併用している経口抗痙縮剤の中止を試みる。経口抗痙縮剤を減量および中止する場合には、医師が徐々に、十分観察しながら行うこと。併用している抗痙縮剤を急激に減量あるいは中止してはならない。

傾眠状態：傾眠状態がリオレサール髄注の投与を受けている患者で報告されている。患者は自動車の運転あるいは他の危険をとまなう機器の操作、および敏捷性の低下により危険が生じる行動に関しては注意すること。また、リオレサール髄注（バクロフェン注）の中枢神経系抑制作用が、アルコールおよび他の中枢神経系抑制剤の作用を増強する場合が

あるので注意すること。

特殊な対象患者に対する留意点：痙縮を立位保持や、歩行運動のバランスをとるのに利用している場合、あるいは痙縮が適度な機能および介護のために利用されるときには必ず、リオレサル髄注の用量を慎重に設定しなければならない。

精神病性障害、統合失調症、あるいは錯乱状態を有する患者では、経口投与により症状の悪化が観察されているため、これらの症状が見られる患者にはリオレサル髄注を慎重に投与し、注意深く観察すること。

リオレサル髄注は自律神経過反射の既往歴を有する患者には慎重に投与すること。侵害受容刺激の存在あるいはリオレサル髄注（バクロフェン注）の途絶により、自律神経過反射が発現する可能性がある。

リオレサルは主に腎臓で未変化体として排出されるため、腎機能障害を有する患者には慎重に投与し、用量を減量しなければならない場合がある。

臨床検査

リオレサル髄注の投与を受けている患者の管理に必須であると考えられる特定の臨床検査はない。

薬物相互作用

特異的な薬物間の相互作用が予測される他の薬剤とリオレサル髄注を併用投与することにより、不適切な全身性事象の報告例がある。リオレサル髄注と硬膜外モルヒネの併用投与により起こる相互作用には、低血圧および呼吸困難がある。

発癌性、変異原性および生殖試験

経口での最大臨床推奨用量に対して、mg/kg を基にするとほぼ 30 - 60 倍、mg/m² を基にすると 10 ~ 20 倍用量のリオレサル（米国薬局方バクロフェン）を 2 年間経口投与されたラットでは、腫瘍の増加は認められなかった。リオレサルを用いた変異原性試験は実施されなかった。

妊娠カテゴリー C

経口での最大臨床推奨用量に対して、mg/kg を基にするとほぼ 13 倍、また mg/m² を基にすると 3 倍のリオレサル（米国薬局方バクロフェン）が経口投与されたラットの胎仔で臍帯ヘルニア（腹壁ヘルニア）の発症率の上昇が認められた。また、この用量で雌親の食餌摂取量および体重増加の減少が認められた。

マウスおよびウサギでは異常は認められなかった。妊婦を対象とした適切で十分に管理された試験は実施されていない。妊婦に対しては有用性が胎児に対する危険性に優ると判断された時のみ、リオレサルを投与すること。

授乳婦

リオレサル経口剤（米国薬局方バクロフェン）の臨床用量を投与されている授乳婦では、活性物質が乳汁中に移行する。リオレサル髄注を投与されている授乳婦の乳汁中に検出可能レベルの薬剤が存在する否かはわかっていない。一般的に、リオレサル髄注を

投与されている間は、有用性が乳児に対する危険性に優ると判断された時のみ、授乳を行うこと。

小児

小児においては、長期持続投与用の植込み型ポンプを装着しうるだけの十分な体格をしていること。特別な注意事項に関してはポンプ製造会社のマニュアルを参考にすること。4歳未満の小児患者における安全性および有効性については確認されていない。

リオレサル経口剤（米国薬局方バクロフェン）の使用経験を基にした重要事項

卵巣嚢腫の発症率が用量依存的に増加することが、リオレサル経口剤の長期投与を受けていた雌ラットで観察された。卵巣嚢腫は最長1年間リオレサル経口剤の投与を受けていた多発性硬化症の患者の約4%で触診により発見されている。大半の症例では、これらの嚢腫はリオレサル経口剤の投与を続けている間に自然に消失した。卵巣嚢腫は正常な女性の約1%～5%で自然に発症すると推定される。

有害事象

脊髄由来の痙縮：

脊髄由来の痙縮を有する患者で発現率の高い有害事象 - 市販前および市販後の臨床試験において、リオレサル経口剤（バクロフェン注）の投与と関係があり、プラセボ投与群では同等の発現率が認められなかった最も発現率の高い有害事象は、意識減弱、めまい、嘔気、低血圧、頭痛、けいれん、および筋緊張低下であった。

投与中止に至った有害事象 - 米国で実施された市販前および市販後の臨床試験においては、リオレサル経口剤の長期持続投与された脊髄由来の痙縮を有する患者474例中8例が有害事象により投与中止に至った。これらは、ポンプポケット部の感染症（3）、髄膜炎（2）、創傷離開（1）、婦人科領域の線維症（1）、および、原因不明のポンプ圧の過剰（1）である。過量投与後に昏睡状態となった11例では、投与は一時的に中止されたが、全例ともその後投与は再開されたので、投与中止例とはみなされなかった。

死亡例 - 「警告」参照

脊髄由来の痙縮：

比較試験での発現率 - プラセボ対照の無作為化比較試験は、非常に短い期間（最長で3日間の持続投与）で実施され、リオレサル経口剤（バクロフェン注）が投与された対象者は合計でわずか63例であったため、本試験で得られた結果からは、有害事象の発現率を推定するための限定的な知見が得られただけであった。2つのプラセボ対照の無作為化比較試験でリオレサル経口剤（バクロフェン注）を投与された31例では、低血圧（2）、めまい（2）、頭痛（2）、呼吸困難（1）が発現した。これらの試験で、プラセボの投与を受けていた32例では有害事象は報告されなかった。

リオレサル経口剤の市販前および市販後試験中に認められた事象 - リオレサル経口剤の使用により発現した有害事象については、米国でプロスペクティブに追跡した576例が

ら得た結果を示す。被験者は1日(スクリーニング期)(N=576)から8年以上(維持期)(N=10)にわたってリオレサル髄注を投与された。これらの試験では、ポンプ植込み前に投与される普通のスクリーニング単回用量は通常 50 µg であった。維持量は 12 ~ 2003 µg/日であった。オープン非比較試験から得られた結果であったため、観察された事象とリオレサル髄注投与間の因果関係については、多くの症例では正確に評価することができず、報告された有害事象の多くは、治療を受けている原疾患により発現することがわかっている。しかし、発現率の高い有害事象の多く(筋緊張低下、意識減弱、めまい、異常感覚、嘔気/嘔吐、および頭痛)は、明らかに薬剤と関係があると考えられる。

米国の全ての試験(比較試験と非比較試験の両方)で報告された有害事象を下記の表に示す。植込み型ポンプによる長期持続投与を受けた 474 例中 8 例では、市販前および市販後試験において、長期投与の中止原因となった有害事象が発現した。

脊髄由来の痙縮を有する患者を対象とした臨床試験における有害事象(発現率が1%以上)

有害事象	有害事象を発現した症例数		
	N=576 スクリーニング期 ^a	N=474 滴定期 ^b	N=430 維持期 ^c
	%	%	%
筋緊張低下	5.4	13.5	25.3
意識減弱	5.7	5.9	20.9
めまい	1.7	1.9	7.9
異常感覚	2.4	2.1	6.7
嘔気および嘔吐	1.6	2.3	5.6
頭痛	1.6	2.5	5.1
便秘	0.2	1.5	5.1
けいれん発作	0.5	1.3	4.7
尿閉	0.7	1.7	1.9
口内乾燥	0.2	0.4	3.3
事故による外傷	0.0	0.2	3.5
無力症	0.7	1.3	1.4
錯乱	0.5	0.6	2.3
死亡	0.2	0.4	3.0
疼痛	0.0	0.6	3.0
言語障害	0.0	0.2	3.5
低血圧	1.0	0.2	1.9
弱視	0.5	0.2	2.3
下痢	0.0	0.8	2.3
低換気	0.2	0.8	2.1
昏睡	0.0	1.5	0.9
インポテンス	0.2	0.4	1.6
末梢性浮腫	0.0	0.0	2.3
尿失禁	0.0	0.8	1.4
不眠症	0.0	0.4	1.6
不安	0.2	0.4	0.9
うつ状態	0.0	0.0	1.6
呼吸困難	0.3	0.0	1.2
発熱	0.5	0.2	0.7
肺炎	0.2	0.2	1.2
頻尿	0.0	0.6	0.9
蕁麻疹	0.2	0.2	1.2
食欲不振	0.0	0.4	0.9
複視	0.0	0.4	0.9
自律神経異常症	0.2	0.2	0.9
幻覚	0.3	0.4	0.5
高血圧	0.2	0.6	0.5

a 単回投与後

b 植込み後の2ヵ月間

c 植込み後2ヵ月以降

N = 各期間で参加していた患者総数

% = 評価対象患者の割合

市販前および市販後試験において、プロスペクティブに追跡した 576 例の米国人患者で報告された発現率の高い(1%以上)有害事象に加え、海外の試験でリオレサール髄注(バクロフェン注射剤)の投与を受けた別の 194 例から得られた結果が報告されている。有害事象のうち、表中に記載されていないものを発現率の高い順にまとめ、器官別に分類し下記に示す：

神経系：異常歩行、思考異常、振戦、健忘、ぴくつき、血管拡張、脳血管障害、眼振、人格障害、精神病性うつ病、脳虚血、感情不安定、多幸症、筋緊張亢進、イレウス、薬物依存、巧緻性の低下、パラノイア、および眼瞼下垂

消化器系：鼓腸放屁、嚥下障害、消化不良、および胃腸炎

循環器系：起立性低血圧、徐脈、心悸亢進、失神、心室性不整脈、深部血栓性静脈炎、蒼白、および頻脈

呼吸器系：呼吸障害、誤嚥性肺炎、過換気、肺塞栓、および鼻炎

泌尿生殖器：血尿および腎不全

皮膚および付属器：脱毛および発汗

代謝および栄養障害：体重減少、アルブミン尿、脱水、および高血糖

特殊感覚：異常視力、調節異常、羞明、味覚喪失、および耳鳴

全身：自殺、薬効不足、腹痛、低体温、頸部硬直、胸痛、悪寒、顔面浮腫、インフルエンザ症候群、および過量投与

血液およびリンパ系：貧血

脳由来の痙縮：

発現率の高い有害事象 - 市販前臨床試験において、リオレサール髄注(バクロフェン注)の投与と関係があり、プラセボ投与群では同等の発現率が認められなかった最も発現率の高い有害事象は、アジテーション、便秘、意識減弱、白血球増加、悪寒、尿閉、および筋緊張低下であった。

投与中止に至った有害事象 - 米国で実施された市販前臨床試験においては、リオレサール髄注の投与を受けていた 211 例中、9 例が髄腔内投与に関係する有害事象により、長期持続投与が中止された。

投与中止の原因であった 9 例の有害事象は、感染症(3)、髄液漏(2)、髄膜炎(2)、ドレナージ(1)および維持し難い体幹制御(1)であった。

死亡例 - リオレサール髄注の投与とは関係のない 3 例の死亡が、脳由来の痙縮を有する患者を対象とした臨床試験の患者で報告された。脊髄由来の痙縮を有する患者で報告された他の死亡例に関しては「警告」の項を参照のこと。

比較試験での発現率 - プラセボ対照の無作為化比較試験では、リオレサール髄注(バクロフェン注) 50 μ g の髄腔内単回投与を受けたのは合計 62 例であったため、本試験から得られた結果からは、有害事象の発現率を推定するための限定的な知見が得られただけであった。それぞれ脳性麻痺患者および頭部外傷患者を対象とした 2 つのプラセボ対照の無

作為化比較試験でリオレサル髄注の投与を受けた 62 例で発現した有害事象は、アジテーション、便秘、意識減弱、白血球増加、嘔気、嘔吐、眼振、悪寒、尿閉、および筋緊張低下であった。

リオレサル髄注の市販前評価中に認められた事象 - リオレサル髄注の使用により発現した有害事象は、脳由来の痙縮を有する計 211 例の米国人から得た結果を示す。これらのうち 112 例は小児患者であった（登録時の年齢が 16 歳未満）。彼らは 1 日（スクリーニング期）（N=211）から 84 ヶ月間（維持期）（N=1）リオレサル髄注の投与を受けた。これらの試験では、ポンプ植込み前に投与される通常のスクリーニング単回用量は 50 - 75 μg であった。維持量は 22 ~ 1400 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。長期持続投与用に本患者群で使用される用量は、脊髄由来の痙縮を有する患者に必要な投与用量よりも通常低い。

オープンで比較対照のない試験から得られた結果であったため、観察された事象とリオレサル髄注投与間の因果関係については、多くの症例において正確に評価することができない。しかし、発現率の高い有害事象の多く（意識減弱、めまい、頭痛、嘔気、血圧低下、筋緊張低下、および昏睡状態）は、明らかに薬剤と関係があると考えられる。

全ての臨床試験実施中に報告された最も発現率の高い（1%以上）有害事象については、下記の表に示す。9 例では有害事象により長期投与が中止された。

脳由来の痙縮を有する患者を対象とした臨床試験における有害事象（発現率が1%以上）

有害事象	有害事象を発現した症例数		
	N=211 スクリーニング期 ^a	N=153 滴定期 ^b	N=150 維持期 ^c
	%	%	%
筋緊張低下	2.4	14.4	34.7
意識減弱	7.6	10.5	18.7
頭痛	6.6	7.8	10.7
嘔気および嘔吐	6.6	10.5	4.0
嘔吐	6.2	8.5	4.0
尿閉	0.9	6.5	8.0
けいれん発作	0.9	3.3	10.0
めまい	2.4	2.6	8.0
嘔気	1.4	3.3	7.3
低換気	1.4	1.3	4.0
筋緊張亢進	0.0	0.7	6.0
異常感覚	1.9	0.7	3.3
低血圧	1.9	0.7	2.0
唾液分泌亢進	0.0	2.6	2.7
背部痛	0.9	0.7	2.0
便秘	0.5	1.3	2.0
疼痛	0.0	0.0	4.0
そう痒	0.0	0.0	4.0
下痢	0.5	0.7	2.0
末梢性浮腫	0.0	0.0	3.3
思考異常	0.5	1.3	0.7
アジテーション	0.5	0.0	1.3
無力症	0.0	0.0	2.0
悪寒	0.5	0.0	1.3
昏睡	0.5	0.0	1.3
口内乾燥	0.5	0.0	1.3
肺炎	0.0	0.0	2.0
会話障害	0.5	0.7	0.7
振戦	0.5	0.0	1.3
尿失禁	0.0	0.0	2.0
排尿機能障害	0.0	0.0	2.0

a 単回投与後

b 植込み後の2ヵ月間

c 植込み後2ヵ月以降

N = 各期間で参加していた患者総数。211例が薬剤を投与した。（212例中）1例はプラセボのみを投与した。

リオレサル髄注(バクロフェン注)の投与を受けた211例を対象としたプロスペクティブ追跡試験において報告された発現率の高い(1%以上)有害事象が報告されている。報告された有害事象のうち、表に記載されていないものを、発現率の高い順にまとめ、器官別に分類し下記に示す：

神経系：アカシジア(運動性不隠)、失調症、錯乱、うつ病、後弓反張、健忘、不安、幻覚、ヒステリー、不眠、眼振、人格異常、反射低下および血管拡張

消化器系：嚥下障害、便失禁、胃腸管出血および舌障害

循環器系：徐脈

呼吸器系：無呼吸、呼吸困難および過換気

泌尿生殖器：射精異常、腎結石、乏尿および膣炎

皮膚および付属器：発疹、発汗、脱毛、接触性皮膚炎および皮膚潰瘍

特殊感覚：調節異常

全身系：死亡、発熱、腹痛、癌、倦怠および低体温

血液およびリンパ系：白血球増多および点状出血性皮疹

過量投与

特に最初のスクリーニング時および滴定期、また投与を中断後、再開する際には過量投与による徴候および症状に十分注意しなければならない。

リオレサル髄注の過量投与による症状：傾眠状態、頭のふらつき、めまい、意識減弱、呼吸抑制、けいれん発作、筋緊張低下の上行、および最長72時間におよぶ昏睡状態へ進行する意識喪失がある。報告されているほとんどの症例において、昏睡状態は薬剤中止後、後遺症を伴わず、可逆性である。

リオレサル髄注の過量投与による症状は、25 µg の髄腔内単回投与を受けた感受性の高い成人患者で報告された。

過量投与に対する処置：

リオレサル髄注(バクロフェン注)の過量投与を治療する特定の解毒剤はないが、通常は以下の処置を行う：

- 1) できる限り速やかに、残存するリオレサル髄注の薬液をポンプから除去する。
- 2) 呼吸抑制が認められる患者には、リオレサル髄注が排泄されるまで必要な場合には挿管する。

事例報告により、静注フィゾスチグミンが中枢系の副作用、特に傾眠状態および呼吸抑制を回復させる可能性が示唆される。しかしながら、フィゾスチグミンがけいれん発作、徐脈を誘発させる場合があるので、投与する際には注意が必要である。

成人患者へのフィゾスチグミン投与：2 mg のフィゾスチグミンを筋肉内投与するか、1

mg につき 1 分以上かけてゆっくりと静脈内投与する。不整脈やけいれん、昏睡などの致死的な症状が続く場合は投与を繰り返す。

小児患者へのフィゾスチグミン投与：フィゾスチグミン 0.02 mg/kg を筋肉内投与あるいは静脈内投与し、1 分間に 0.5 mg を超えてはいけない。治療効果が得られるまで、あるいは最大用量である 2 mg に達するまで、5～10 分間隔で反復投与してもよい。

フィゾスチグミンは大幅な過量投与に対しては有効でないこともあり、呼吸確保も含めて患者の状態を維持する必要がある場合もある。

腰椎穿刺が禁忌でない場合には、髄液バクロフェン濃度を減少させるために、30～40 mL の髄液を抜き取ることを検討すること。

用量および用法

ポンプのプログラミングおよび/あるいはリザーバへの薬液補充を行うための特定の指示および注意に従うために、髄腔内持続投与用に承認された植込み型ポンプの製造者のマニュアルを参照すること。

スクリーニング期：ポンプの植込みおよびリオレサル髄注（バクロフェン注）の長期持続投与を開始する前に、スクリーニング試験で、リオレサル髄注の髄腔内単回投与が、患者に対し臨床的な効果を示すことを確認すること。スクリーニング試験では 50 µg/mL 濃度のリオレサル髄注を用いる。スクリーニング試験用に 1 mL アンプル（50 µg/mL）が用意されている。スクリーニングの方法は次の通りである。初回用量として、1 mL 中に 50 µg を含有する溶液をバルボタージ法により 1 分間以上かけて髄腔内に単回投与する。患者を 4～8 時間にわたり慎重に観察する。効果としては、筋緊張の顕著な低下および/または spasms の発現率の減少や重症度の低下が現れる。最初の効果が望んでいたものよりも低ければ、1 回目の投与から 24 時間後に、2 回目の単回投与を行う。2 回目のスクリーニング単回投与は 1.5 mL 中に 75 µg を含有する注射剤で行う。再度、患者を 4～8 時間観察し、効果がまだ不十分である場合には、24 時間後に最終単回用量である 2 mL 中に 100 µg を含有する注射剤を投与する。

小児患者：小児患者に対する初回スクリーニング用量は、成人患者と同量、つまり 50 µg である。しかしながら、かなり幼少の患者に対しては、初回スクリーニング用量として 25 µg を投与してもよい。

100 µg の髄腔内単回投与に対し効果を示さない患者に対しては、長期持続投与用の植込み型ポンプの候補対象とすべきではない。

滴定期：植込み後、リオレサル髄注の最初の 1 日用量を決定するために、臨床的効果が認められたスクリーニング用量の 2 倍の用量を、24 時間にわたり投与すること。この場合単回投与の有効性が 8 時間以上持続した場合を除く。単回投与の有効性が 8 時間以上持続した場合には、最初の 1 日用量は、スクリーニング時の用量を 24 時間かけて投与すること。最初の 24 時間（すなわち、安定状態に達するまで）は用量の増量は行わないこ

と。

脊髄由来の痙縮を有する成人患者：最初の投与から 24 時間後に、成人患者に対しては期待する臨床効果が得られるまで、1 日用量を 24 時間に 1 回のみ 10～30% 緩徐に増量する。

脳由来の痙縮を有する成人患者：最初の投与から 24 時間後に、成人患者に対しては期待する臨床効果が得られるまで、1 日用量を 24 時間に 1 回のみ 5～15% 緩徐に増量する。

小児患者：最初の投与から 24 時間後に、小児患者に対しては期待する臨床効果が得られるまで、1 日用量を 24 時間に 1 回のみ 5～15% 緩徐に増量する。

1 日用量を増量しても、十分な臨床的効果が得られない場合には、ポンプが適切に作動し、カテーテルが通過しているかどうかを調べる。

患者はスクリーニング時および植込み後直後の用量滴定期には、十分な設備およびスタッフが整った環境で、注意深く観察しなければならない。生命の危険を脅かす状態および耐えがたい副作用に備え、蘇生機器が即座に使えるような状態にしておくこと。

維持期：

脊髄由来の痙縮を有する患者：臨床的目標は、耐えがたい副作用を誘発することなく、筋緊張を可能な限り正常に近い状態で維持し、また可能な限りスパズムの発現率と重症度を最小にすることである。患者が痙縮の軽減によりライフスタイルの変化に適応している、治療開始後の最初の数ヵ月間は、維持用量を頻繁に調整する必要がある。定期的なポンプへの薬液補充を行っている間は、適切な症状のコントロールを維持するために 1 日用量を 10～40% 増量してもよいが、40% 以上増量してはならない。患者に副作用が発現する場合には、1 日用量を 10～20% 減量してもよい。ほとんどの患者では、長期投与中最適な効果を維持するために経時的に用量を徐々に増加させる必要がある。突然大量に増量する必要がある場合は、カテーテルによる合併症（すなわち、カテーテルの中折れ、あるいは移動）を示唆する。

リオレサル髄注（バクロフェン注）の長期持続投与用の維持用量は、12 µg/日～2003 µg/日であり、ほとんどの患者は 1 日 300 µg～800 µg で十分維持されている。1000 µg/日を超える用量については、使用経験が限られている。リオレサル髄注の至適用量を決定するには、個々に調べる必要がある。適切な効果が得られる最小用量を用いること。

脳由来の痙縮を有する患者：臨床的目標は、耐えがたい副作用を誘発することなく、筋緊張を可能な限り正常に近い状態で維持し、また可能な限りスパズムの発現率と重症度を最小にすること、あるいは適切な機能を得るために筋緊張を好ましい程度にできるように用量を調整することである。患者が痙縮の軽減によりライフスタイルの変化に適応している間、治療開始後の最初の数ヵ月間は、維持用量を頻繁に調整する必要がある。定期的なポンプへの薬液補充を行っている間は、適切な症状のコントロールを維持するために 1 日用量を 5～20% 増量してもよいが、20% 以上増量してはならない。患者に副作用が発現する場合には、1 日用量を 10～20% 減量してもよい。ほとんどの患者では、長期投与中最適な効果

を維持するために経時的に用量を徐々に増加させる必要がある。突然大量に増量する必要がある場合は、カテーテルによる合併症(すなわち、カテーテルの中折れ、あるいは移動)が示唆される。

リオレサール髄注(バクロフェン注)の長期持続投与用の維持用量は、22 µg/日～1400 µg/日であり、ほとんどの患者は1日90～703 µgで十分維持されている。臨床試験では、150例中3例のみで1000 µg/日を超える用量が必要であった。

小児患者：脳由来の痙縮を有する患者に対して推奨されるのと同じ用量を用いる。12歳未満の小児患者では、臨床試験で必要な1日用量が低いようであった。12歳未満の1日平均用量は274 µg/日であり、範囲は24～1199 µg/日であった。12歳以上の小児患者で必要な用量は成人患者の用量と変わらないようであった。リオレサール髄注の至適用量を決定するには、個々に調べる必要がある。適切な効果が得られる最少用量を用いること。

長期投与で必要な用量調整：長期投与中、患者の約5%(28/627)は用量の増量に対し耐薬性を示すようになった。耐薬性治療に対し確実に推奨できるだけの十分な経験はないが、この「耐薬性」に対しては、時として病院で2～4週間にわたりリオレサール髄注を徐々に減量すること、また痙縮を管理する代替方法に変えることにより「休薬期間」を設けることで対処されている。リオレサール髄注は初回持続投与用量で再開されることになる。

安定性

非経口製剤は溶液および容器により可能であれば、投与前に異物および変色を調べること。

投与規定

使用するべき一定濃度は1日の総使用量およびポンプの投与速度により異なる。リオレサール髄注は特定の植込み型ポンプで投与する時には、希釈が必要な場合がある。特別な注意事項に関しては、製造者のマニュアルを参照すること。

調製方法：

スクリーニング

1 mL スクリーニング用アンプル(50 µg/mL)は、髄腔内への単回投与にのみ使用する。50 µg 単回投与には、スクリーニング用アンプル1 mLを使用する。75 µg 単回投与には、50 µg/mL バクロフェン注射剤を1.5 mL使用する。最高スクリーニング用量である100 µgを投与する場合には、50 µg/mL バクロフェン注射剤を2 mL使用する(スクリーニング用アンプル2)。

維持

500 µg/mL あるいは2000 µg/mL 以外の濃度を必要とする患者には、リオレサール髄注を希釈しなければならない。

リオレサール髄注は保存剤を含有しない滅菌塩化ナトリウム注射用水(米国薬局方)で希釈しなければならない。

投与計画：

リオレサール髄注は植込み直後より、持続投与されることが最も多い。プログラム可能なポンプを植込み、持続投与により比較的満足のいくコントロールが行われている患者には、より複雑な投与計画に従って投与することにより、さらに高い効果が得られる可能性がある。たとえば、夜に発作が増える患者に対しては、1時間あたりの投与速度を20%上げてよい。投与速度の変更は、臨床効果を望む2時間前から開始するようにプログラムすること。

供給形態

リオレサール髄注（バクロフェン注射剤）は、1回使い切りアンプル10 mg/20 mL（500 µg/mL）あるいは10 mg/5 mL（2000 µg/mL）が包装された髄腔内投与用の薬液補充キットを用意している。

スクリーニングには、1回使い切りアンプル50 µg/1 mLが使用可能である。

モデル 8561 リオレサール髄注薬液補充キット 10 mg/20 mL（500 µg/mL）（NDC 58281-560-01）1 アンプル入り

モデル 8562 リオレサール髄注薬液補充キット 10 mg/5 mL（2000 µg/mL）（NDC 58281-561-02）2 アンプル入り

モデル 8564 リオレサール髄注薬液補充キット 10 mg/5 mL（2000 µg/mL）（NDC 58281-561-04）4 アンプル入り

モデル 8563s リオレサール髄注薬液補充キット 0.05 mg/1 mL（NDC 58281-562-01）1 アンプル入り

保存

冷蔵庫に保存する必要はない。

86°F（30°C）以上で保存しないこと。

凍結させないこと。

加熱滅菌しないこと。

Manufactured by Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland, for
Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota 55432-5604 USA.