

製品情報概要

食欲抑制剤

薬価基準収載

サノレックス[®]錠 0.5mg

Sanorex[®] Tablets マジンドール錠

劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、処方箋医薬品

■ 警告

1. 本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。また、海外においては食欲抑制剤の多くで数週間以内に薬物耐性がみられるとの報告がある。
2. 本剤の適用にあたっては、使用上の注意に留意し、用法・用量、効能・効果を厳守すること。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 緑内障の患者[眼内圧が上昇するおそれがある。]
- (3) 重症の心障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (4) 重症の腎障害のある患者[インスリン分泌抑制作用を有する。]
- (5) 重症の腎・肝障害のある患者[代謝又は排泄が遅延するおそれがある。]
- (6) 重症高血圧症の患者[カテコラミンの昇圧作用を増強する。]
- (7) 脳血管障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (8) 不安・抑うつ・異常興奮状態の患者及び統合失調症等の精神障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (9) 薬物・アルコール乱用歴のある患者[このような患者では一般に依存性、乱用が起こりやすいと考えられる。]
- (10) MAO阻害剤投与中又は投与中止後2週間以内の患者(「相互作用」の項参照)
- (11) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (12) 小児(「小児等への投与」の項参照)

Contents

● 開発の経緯	3
● 製品の特徴	3
● 製品情報(ドラッグインフォメーション)	
・警告・禁忌	4
・組成・性状	4
・有効成分に関する理化学的知見	4
・効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意	4
・用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意	5
・使用上の注意	5~11
● 臨床成績	
・試験デザイン	12
・有効性	12
・安全性	12
● 薬物動態	
・血中濃度の推移(外国人データ)	13
・薬物速度論的パラメータ(外国人データ)	13~14
● 薬効薬理	
・摂食行動および体重に対する作用	15
・体重への影響	16
・薬理学的特徴	16
● 一般薬理試験及び毒性試験	
・一般薬理試験	17
・毒性試験	17
● 製剤学的事項	
・取扱い上の注意	18
・包装	18
・関連情報	18
● 主要文献	19
● 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	19

開発の経緯

サルレックス®錠0.5mgは、1967年に米国サンド ファーマ社(現ノバルティス ファーマ社)で開発された食欲抑制剤、マジンドールの製剤である。

本剤は1973年に米国で発売されて以来、ヨーロッパをはじめ世界十数カ国で食欲抑制剤として、肥満症の治療に用いられ、国内における開発は1977年に前臨床試験が始まり、1992年に承認・発売された。

再審査結果は2003年1月に通知され、効能・効果、用法・用量は承認のとおりで変更はなかった。2014年に富士フィルムファーマ株式会社が製造販売を承継した。

さらに2019年4月に富士フィルム富山化学株式会社が製造販売を承継した。

製品の特徴

- 本剤は食欲抑制剤として承認された薬剤である。(p3)
- 本剤を短期的に用いることにより、高度肥満症治療における食事療法及び運動療法の導入並びにそれらを習慣として維持・継続するための動機付けが可能となる。(p4)
- 本剤はisoindol骨格を有し、薬理的には視床下部にある摂食調節中枢に作用し食欲抑制作用を示すが、欧米で食欲抑制剤として使用されていたアンフェタミン類とは異なり、phenethylamine骨格を有さず、また、開発時の依存性調査においては明らかな依存性は認められていない。¹⁾しかし、本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミンと類似していることから、依存性に留意すること。(p4)
- 本剤の投与期間はできる限り短期間とし、3カ月を限度とするが、1カ月以内に効果が見られない場合は投与を中止する。(p5)
- 副作用発現率は21.4%(1,721/8,060例)であり、主な副作用は口渇感、便秘、悪心・嘔吐、睡眠障害、胃部不快感等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)(p10)
- 重大な副作用として、依存性、肺高血圧症が報告されている。(p7)

警告・禁忌

添付文書：2019年3月作成（第13版）

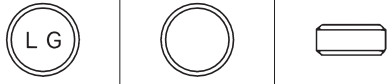
■ 警告

1. 本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。また、海外においては食欲抑制剤の多くで数週間以内に薬物耐性がみられるとの報告がある。
2. 本剤の適用にあたっては、使用上の注意に留意し、用法・用量、効能・効果を厳守すること。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

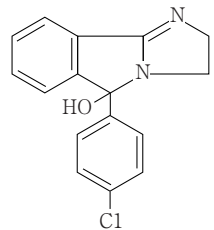
- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 緑内障の患者[眼内圧が上昇するおそれがある。]
- (3) 重症の心障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (4) 重症の腎障害のある患者[インスリン分泌抑制作用を有する。]
- (5) 重症の腎・肝障害のある患者[代謝又は排泄が遅延するおそれがある。]
- (6) 重症高血圧症の患者[カテコラミンの昇圧作用を増強する。]
- (7) 脳血管障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (8) 不安・抑うつ・異常興奮状態の患者及び統合失調症等の精神障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (9) 薬物・アルコール乱用歴のある患者[このような患者では一般に依存性、乱用が起こりやすいと考えられる。]
- (10) MAO阻害剤投与中又は投与中止後2週間以内の患者(「相互作用」の項参照)
- (11) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (12) 小児(「小児等への投与」の項参照)

組成・性状

品名	サノレックス錠0.5mg	外形	
成分・含量	1錠中マジンドール0.5mg		
添加物	ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖	識別コード	LG
性状	白色の素錠	大きさ(約)	直径:5.0mm 厚さ:2.0mm 質量:0.055g

有効成分に関する理化学的知見

構造式



一般名：マジンドール(JAN)
 化学名：(±)-5-(p-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isindol-5-ol
 分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O
 分子量：284.74
 性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。酢酸(100)に溶けやすく、メタノール、エタノール(95)、クロロホルム又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、アセトン又はジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水又はヘキサンにはほとんど溶けない。

効能・効果

あらかじめ適用した食事療法及び運動療法の効果が不十分な高度肥満症(肥満度が+70%以上又はBMIが35以上)における食事療法及び運動療法の補助

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 肥満症治療の基本である食事療法及び運動療法をあらかじめ適用し、その効果が不十分な高度肥満症患者にのみ、本剤の使用を考慮すること。

2. 本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症であることを確認した上で適用を考慮すること。

$$\text{肥満度}(\%) = (\text{実体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \times 100$$

$$\text{BMI (Body Mass Index)} = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身長}(\text{m})^2$$

3. 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等の症候性(二次性)肥満患者においては、原疾患の治療を優先させること。

用法・用量

本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症患者に対して、食事療法及び運動療法の補助療法として用いる。

通常、成人には、マジンドールとして0.5mg(1錠)を1日1回昼食前に経口投与する。

1日最高投与量はマジンドールとして1.5mg(3錠)までとし、2~3回に分けて食前に経口投与するが、できる限り最小有効量を用いること。投与期間はできる限り短期間とし、3カ月を限度とする。なお、1カ月以内に効果の認められない場合は投与を中止すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 食事量、体重の推移、食生活等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量について注意すること。
2. 本剤は、睡眠障害を引き起こすことがあるので夕刻の投与は避けること。

使用上の注意

1 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 糖尿病の患者〔インスリン、経口糖尿病剤の必要量が増加することがある。〕
- (2) 精神病の既往歴のある患者(「禁忌」の項参照)
- (3) てんかん又はその既往歴のある患者〔本剤の副作用で痙攣が報告されており、発作を誘発するおそれがある。〕
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与中に肺高血圧症があらわれたとの報告があり、また、海外で、食欲抑制剤の長期投与により肺高血圧症の発症の危険性が増加するとの報告があるので、本剤を3カ月を超えて投与しないこと。
- (2) 急激な減量による心血管系の合併症のリスクを避けるため本剤投与中は体重の推移に注意すること。
- (3) 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従事させないように注意すること。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

3 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤	高血圧クレーゼを起こすことがあるので、MAO阻害剤投与中又はMAO阻害剤投与中止後2週間は、本剤を投与しないこと。	本剤は、交感神経刺激作用を有し、MAO阻害剤の作用を増強すると考えられる。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン等	昇圧アミンの作用を増強することがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤は、神経終末におけるカテコラミンの再吸収を抑制するため、昇圧アミンの作用を増強する。
グアネチジン系薬物 グアネチジン ベタニジン ラウオルフィア製剤 レセルピン等 クロニジン メチルドパ	降圧効果を減弱することがある。	本剤は、交感神経刺激作用を有するため、グアネチジン系薬剤、ラウオルフィア製剤、クロニジン、メチルドパの交感神経遮断作用に拮抗する。
インスリン 経口糖尿病剤	インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化することがある。	インスリン分泌抑制作用が認められること、また肥満の改善により、インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化するため。
アルコール(飲酒)	めまい、眠気等の副作用が増強されるおそれがある。	併用により、中枢神経系の刺激が増強されるため。
ハロゲン系吸入麻酔剤 ハロタン等	不整脈等を引き起こすおそれがある。	本剤の交感神経刺激の効果により、ハロゲン系吸入麻酔剤の心筋の感受性を高めるため。
中枢神経刺激剤 アマンタジン等	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されるおそれがあるので、用量に注意すること。	いずれも中枢神経刺激作用を有するため。
甲状腺ホルモン	本剤の中枢神経刺激作用を増強するおそれがある。	甲状腺ホルモンが、カテコラミンのレセプターの感受性を増大すると考えられているため。

4 副作用

総症例数8,060例中何らかの副作用が報告されたのは、1,721例(21.4%)であった。主な副作用は口渇感572件(7.1%)、便秘516件(6.4%)、悪心・嘔吐337件(4.2%)、睡眠障害166件(2.1%)、胃部不快感164件(2.0%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

(1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 依存性: 本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、サルでの静脈内薬物自己摂取試験においては摂取頻度の増加がみられ、精神依存の形成が認められている。イヌでの22ヵ月間経口投与による慢性毒性試験においては幻覚様異常行動がみられている。この点に関し、ヒトにおける長期投与による依存性・精神症状の発現は明確ではないが、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。(アンフェタミンをはじめとする中枢興奮剤は耐性及び精神依存を形成することが知られている。)

2) 肺高血圧症: 本剤投与中に肺高血圧症があらわれたとの報告があるので観察を十分行い、労作性呼吸困難、胸痛、失神等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満
精神神経系	神経過敏、激越、抑うつ、精神障害、振戦、幻覚、知覚異常、不安、痙攣	口渇感	睡眠障害、頭痛、脱力感、めまい、けん怠感、いらいら感、眠気、ふらつき	—
消化器	—	便秘	悪心・嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	—
循環器	頻脈、胸痛、血圧上昇、脳卒中、狭心症、心筋梗塞、不整脈、心不全、心停止、顔面潮紅	—	動悸	—
過敏症 ^{注)}	そう痒感	—	発疹	—
肝臓	—	—	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	—
泌尿器	—	—	排尿困難	頻尿
その他	—	—	口中苦味感、発汗、性欲減退、脱毛、さむけ	咽頭不快感、月経異常

注)このような場合には投与を中止すること。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

サノレックスの副作用集計成績(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

	承認時(%)	市販後(%)	合計(%)
調査施設数	54	1,707	1,761
調査症例数	775	7,285	8,060
副作用発現症例数	417(53.81)	1,304(17.90)	1,721(21.35)
副作用発現件数	844	1,832	2,676

副作用の種類	承認時	市販後(%)	合計(%)
皮膚付属器障害	4例(0.52)	36例(0.49)	40例(0.50)
発疹	1(0.13)	12(0.16)	13(0.16)
顔面皮疹	—	1(0.01)	1(0.01)
痒疹	—	2(0.03)	2(0.02)
かゆみ	—	3(0.04)	3(0.04)
そう痒感	—	2(0.03)	2(0.02)
脱毛(症)	2(0.26)	9(0.12)	11(0.14)
湿疹	—	2(0.03)	2(0.02)
急性湿疹	—	1(0.01)	1(0.01)
蕁麻疹	—	2(0.03)	2(0.02)
肌荒れ	1(0.13)	2(0.03)	3(0.04)
筋骨格系障害	1例(0.13)	1例(0.01)	2例(0.02)
関節痛	1(0.13)	—	1(0.01)
筋(肉)痛	—	1(0.01)	1(0.01)
膠原病	—	1例(0.01)	1例(0.01)
リウマチ様関節炎悪化	—	1(0.01)	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	71例(9.16)	131例(1.80)	202例(2.51)
めまい	43(5.55)	47(0.65)	90(1.12)
眩暈	—	2(0.03)	2(0.02)
ふらつき(感)	1(0.13)	9(0.12)	10(0.12)
ふらふら(感)	—	5(0.07)	5(0.06)
頭のふらつき	—	1(0.01)	1(0.01)
立ちくらみ	1(0.13)	1(0.01)	2(0.02)
頭痛	40(5.16)	58(0.80)	98(1.22)
頭重(感)	—	3(0.04)	3(0.04)
もうろう状態	—	1(0.01)	1(0.01)
意識障害	—	1(0.01)	1(0.01)
手指振戦	1(0.13)	1(0.01)	2(0.02)
振戦	—	1(0.01)	1(0.01)
手足のしびれ(感)	—	1(0.01)	1(0.01)
肩こり	—	1(0.01)	1(0.01)
ミオクロヌス	—	1(0.01)	1(0.01)
強直発作	—	1(0.01)	1(0.01)
手指しびれ(感)	—	1(0.01)	1(0.01)
排尿時に頭がサツとする	—	1(0.01)	1(0.01)
手指のこわばり	—	2(0.03)	2(0.02)
ろれつがまわらない	—	1(0.01)	1(0.01)
嘔声	—	1(0.01)	1(0.01)
自律神経系障害	210例(27.10)	400例(5.49)	610例(7.57)
口渇感	202(26.06)	196(2.69)	398(4.94)
口渇	—	170(2.33)	170(2.11)
口内乾燥	—	2(0.03)	2(0.02)
咽喉乾燥	—	2(0.03)	2(0.02)
動悸	7(0.90)	15(0.21)	22(0.27)
心悸亢進	—	1(0.01)	1(0.01)
発汗	12(1.55)	16(0.22)	28(0.35)
冷汗	1(0.13)	1(0.01)	2(0.02)
頻脈	—	1(0.01)	1(0.01)
顔面潮紅	1(0.13)	2(0.03)	3(0.04)
のぼせ(感)	—	1(0.01)	1(0.01)
発赤	1(0.13)	—	1(0.01)
高血圧	—	1(0.01)	1(0.01)
食欲不振	—	2(0.03)	2(0.02)
食思不振	—	1(0.01)	1(0.01)
視覚障害	1例(0.13)	2例(0.03)	3例(0.04)
目のチカチカ	1(0.13)	—	1(0.01)
視力低下	—	1(0.01)	1(0.01)
眼球乾燥	—	1(0.01)	1(0.01)
聴覚・前庭障害	2例(0.26)	2例(0.03)	4例(0.05)
耳鳴	2(0.26)	2(0.03)	4(0.05)

副作用の種類	承認時(%)	市販後(%)	合計(%)
その他の特殊感覚障害	29例(3.74)	46例(0.63)	75例(0.93)
苦味	29(3.74)	41(0.56)	70(0.87)
味覚異常	—	5(0.07)	5(0.06)
精神障害	90例(11.61)	193例(2.65)	283例(3.51)
睡眠障害	70(9.03)	49(0.67)	119(1.48)
夜間覚醒	—	2(0.03)	2(0.02)
睡眠減少	—	1(0.01)	1(0.01)
不眠(症)	—	44(0.60)	44(0.55)
いらいら感	34(4.39)	43(0.59)	77(0.96)
眠気	10(1.29)	42(0.58)	52(0.65)
傾眠	—	2(0.03)	2(0.02)
性欲減退	8(1.03)	10(0.14)	18(0.22)
インボ [®] テンス	—	5(0.07)	5(0.06)
抑うつ	1(0.13)	1(0.01)	2(0.02)
幻覚	—	1(0.01)	1(0.01)
悪夢	—	2(0.03)	2(0.02)
多夢	1(0.13)	—	1(0.01)
思考減退	1(0.13)	—	1(0.01)
性欲亢進	1(0.13)	1(0.01)	2(0.02)
幻視	—	1(0.01)	1(0.01)
譫妄	—	1(0.01)	1(0.01)
夢幻症	—	1(0.01)	1(0.01)
不安	—	2(0.03)	2(0.02)
抑うつ状態	—	4(0.05)	4(0.05)
妄想	—	1(0.01)	1(0.01)
人格変化	—	1(0.01)	1(0.01)
離人症	—	1(0.01)	1(0.01)
消化管障害	163例(21.03)	703例(9.65)	866例(10.74)
便秘	158(20.39)	358(4.91)	516(6.40)
胃不快感	70(9.03)	89(1.22)	159(1.97)
腹部不快感	—	3(0.04)	3(0.04)
上腹部異和感	—	1(0.01)	1(0.01)
下腹部異和感	—	1(0.01)	1(0.01)
悪心・嘔吐	73(9.42)	—	73(0.91)
悪心	—	142(1.95)	142(1.76)
嘔気	—	61(0.84)	61(0.76)
吐き気	—	12(0.16)	12(0.15)
むかつき	—	4(0.05)	4(0.05)
嘔吐	—	45(0.62)	45(0.56)
腹部膨満感	4(0.52)	38(0.52)	42(0.52)
腹部膨満	—	1(0.01)	1(0.01)
下痢	1(0.13)	11(0.15)	12(0.15)
胃痛	2(0.26)	3(0.04)	5(0.06)
腹痛	—	5(0.07)	5(0.06)
心窩部痛	—	3(0.04)	3(0.04)
胃炎	—	1(0.01)	1(0.01)
口内炎	1(0.13)	1(0.01)	2(0.02)
胃潰瘍	—	1(0.01)	1(0.01)
十二指腸潰瘍	—	1(0.01)	1(0.01)
痔核	—	1(0.01)	1(0.01)
ゲップ	—	1(0.01)	1(0.01)
胸やけ	—	2(0.03)	2(0.02)
大腸炎	—	1(0.01)	1(0.01)
口内のあれ	—	1(0.01)	1(0.01)
胃もたれ感	—	1(0.01)	1(0.01)
肝臓・胆管系障害	1例(0.13)	10例(0.14)	11例(0.14)
AST・ALT上昇	1(0.13)	—	1(0.01)
肝機能障害	—	4(0.05)	4(0.05)
AST上昇	—	3(0.04)	3(0.04)
ALT上昇	—	3(0.04)	3(0.04)
肝酵素上昇	—	1(0.01)	1(0.01)
肝障害	—	2(0.03)	2(0.02)
代謝・栄養障害	—	3例(0.04)	3例(0.04)
血糖上昇	—	1(0.01)	1(0.01)
CK上昇	—	1(0.01)	1(0.01)
AL-P上昇	—	1(0.01)	1(0.01)

製品情報(ドラッグインフォメーション)

副作用の種類	承認時(%)	市販後(%)	合計(%)
心拍数・心リズム障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
心室性期外収縮	—	1(0.01)	1(0.01)
呼吸器系障害	4例(0.52)	7例(0.10)	11例(0.14)
咽頭痛	1(0.13)	—	1(0.01)
咽のつまる感じ	3(0.39)	—	3(0.04)
咽頭不快感	—	3(0.04)	3(0.04)
咽頭異和感	—	1(0.01)	1(0.01)
咳嗽	—	1(0.01)	1(0.01)
過呼吸	—	1(0.01)	1(0.01)
鼻汁	—	1(0.01)	1(0.01)
鼻閉	—	1(0.01)	1(0.01)
赤血球障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
貧血	—	1(0.01)	1(0.01)
血小板・出血凝固障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
血小板減少	—	1(0.01)	1(0.01)
泌尿器系障害	2例(0.26)	16例(0.22)	18例(0.22)
頻尿	1(0.13)	4(0.05)	5(0.06)
尿閉	—	3(0.04)	3(0.04)
排尿困難	—	5(0.07)	5(0.06)
残尿感	1(0.13)	—	1(0.01)
排尿障害	—	2(0.03)	2(0.02)
尿変色	—	1(0.01)	1(0.01)
排尿回数減少	—	1(0.01)	1(0.01)
女性生殖(器)障害	—	7例(0.10)	7例(0.09)
月経不順	—	5(0.07)	5(0.06)
経血量過多	—	1(0.01)	1(0.01)
無月経	—	1(0.01)	1(0.01)
一般的全身障害	47例(6.06)	127例(1.74)	174例(2.16)
脱力(感)	48(6.19)	47(0.65)	95(1.18)
けん怠(感)	—	59(0.81)	59(0.73)
全身けん怠(感)	2(0.26)	5(0.07)	7(0.09)
精力減退	—	1(0.01)	1(0.01)
気分不良	—	9(0.12)	9(0.11)
易疲労感	—	1(0.01)	1(0.01)
不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
さむけ	2(0.26)	6(0.08)	8(0.10)
熱感	—	2(0.03)	2(0.02)
発熱	—	2(0.03)	2(0.02)
胸部圧迫感	1(0.13)	—	1(0.01)
胸部異常感	1(0.13)	—	1(0.01)
胸痛	—	2(0.03)	2(0.02)
四肢腫脹	1(0.13)	—	1(0.01)
顔面浮腫	—	1(0.01)	1(0.01)
下肢浮腫	—	1(0.01)	1(0.01)
体重増加	—	1(0.01)	1(0.01)
浮腫	—	2(0.03)	2(0.02)

5 高齢者への投与

市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、高齢者における副作用発現症例率は、65歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。

6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で母獣に毒性のあらわれ大量投与により胎児毒性(体重増加の抑制、出生率の低下等)が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には投与しないこと。〔安全性は確立していない〕

8 過量投与

徴候、症状：悪心、嘔吐、頭痛、頻脈、不整脈、呼吸困難、排尿障害、興奮、痙攣発作、昏睡

処置法：胃洗浄及び活性炭の投与による本剤の除去。

必要に応じて補助的な対症療法や心血管系及び呼吸系のモニタリングを行う。興奮及び痙攣発作が認められる場合には、短時間作用型バルビツール酸誘導体又はベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。

9 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

臨床成績²⁾ 「警告・禁忌を含む使用上の注意」等の詳細はP4~11をご参照ください。

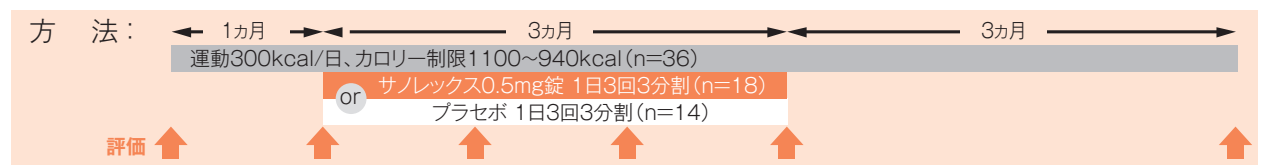
試験デザイン

試験方法：二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験

目的：重度の肥満女性患者において低カロリー食とオプティファースト[®](1100-940kcal/day)の併用食事療法に加え、サノレックス錠を併用投与し、体重減少効果を高めることが可能か、また治療からの脱落を減らすことが可能かを調査する。

対象：BMI35以上の重度肥満の女性患者36名。平均年齢39.7±10.3歳、平均身長153.7±9.5cm、平均体重99.9±7.1kg、平均BMI43.0±4.4kg/m²。

評価項目：体重、カリパス測定による二頭筋・上腕三頭筋・肩甲下筋の皮下脂肪、血圧、血糖値、血清脂質(総コレステロール・中性脂肪・HDLコレステロール)の各パラメータを測定した。体脂肪量はDumin&Womersley法で測定した。患者のカロリー摂取は食事摂取記録を、運動量は万歩計を基に分析された。



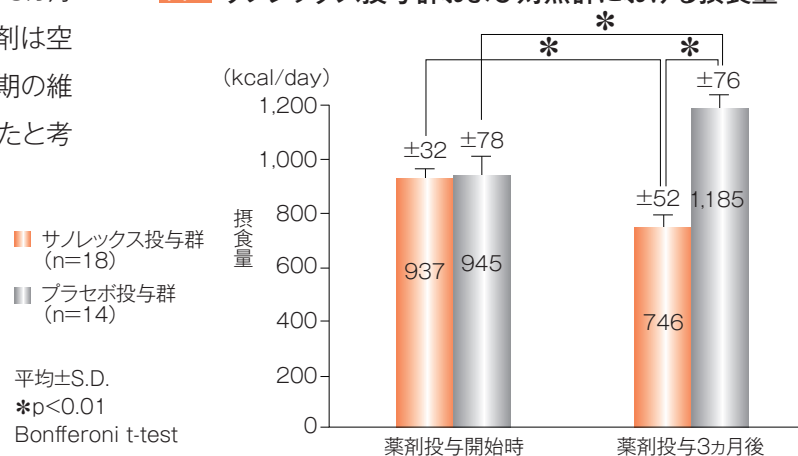
※プラセボ群の18例中4例は激しい空腹に耐えきれず2か月目に脱落し、評価対象から除外

有効性

食事・運動療法との併用による摂食量に及ぼす影響

本剤投与群は対照群に比し、薬剤投与3か月後の摂食量は有意に減少していた。本剤は空腹感を減じることにより、食事療法の長期の維持を可能にし、患者の減量意欲を高めたと考えられている。

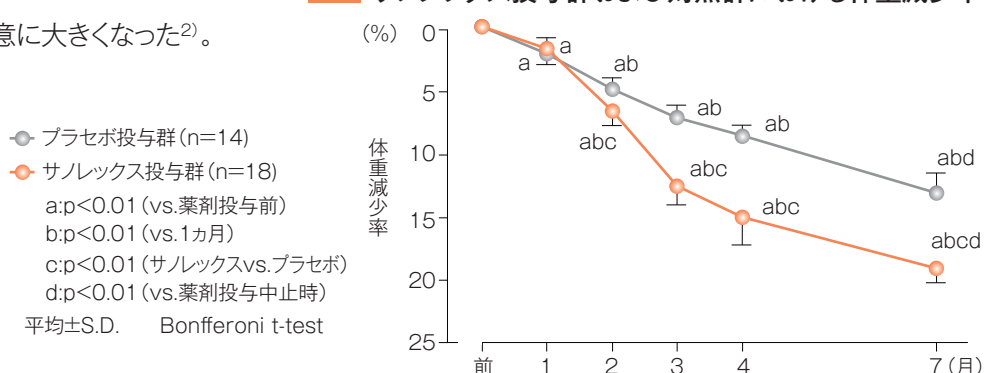
図1 サノレックス投与群および対照群における摂食量



食事・運動療法との併用による体重減少率

3か月後の体重減少率は本剤投与群で投与前および対照群に比し有意に大きくなった²⁾。

図2 サノレックス投与群および対照群における体重減少率



安全性

本剤投与群での副作用の発現数は安全性解析対象例18例中5例で、主な副作用は口渇感3例、便秘2例であった。

薬物動態

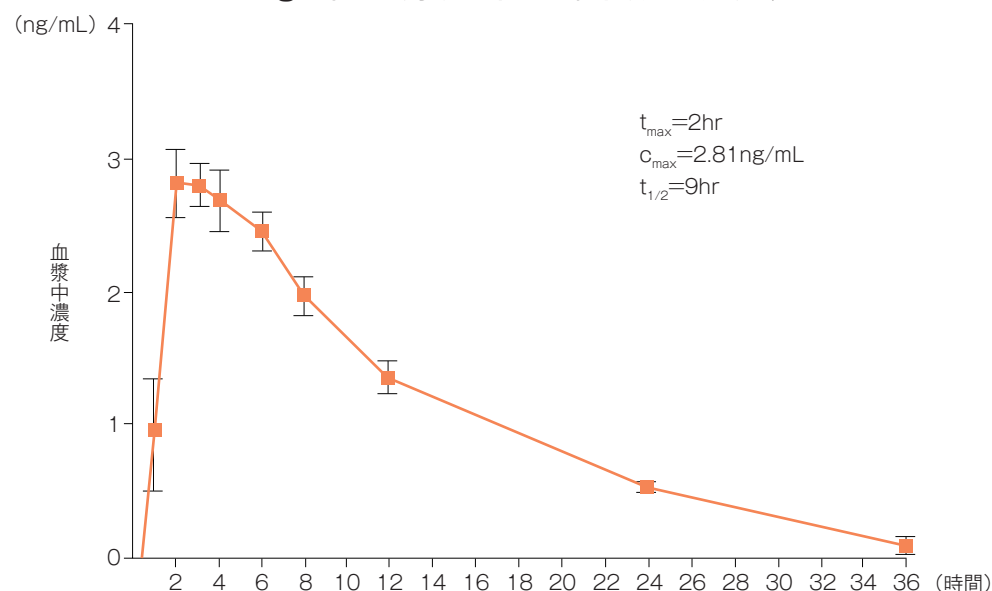
血中濃度の推移(外国人データ)

健康成人12例にマジンドール2mgを1回経口投与し、ガスクロマトグラフ法を用いてマジンドール未変化体の血漿中濃度の推移を検討した。

最高血漿中濃度は投与2時間後に得られ、その値は平均2.81ng/mLであった。また、血漿中半減期は約9時間であった。(富士フィルム富山化学社内資料)

(注:本剤の承認されている用法及び用量は、1回0.5mgで、1日量1.5mgである。)

図3 健康成人にマジンドール2mgを経口投与後の平均血漿中濃度の推移 (n=12, mean±S.E.)



通常用量での血中濃度

健康成人に³H-マジンドール1mgを経口投与し、その血中放射活性を測定したところ、投与後2~4時間にピーク(0.04μg相当量/mL)を示した。また、1mg投与群と2mg投与群の血中濃度の比が1:2であったことから血中濃度の用量依存性が示唆されている。

薬物速度論的パラメータ(外国人データ)

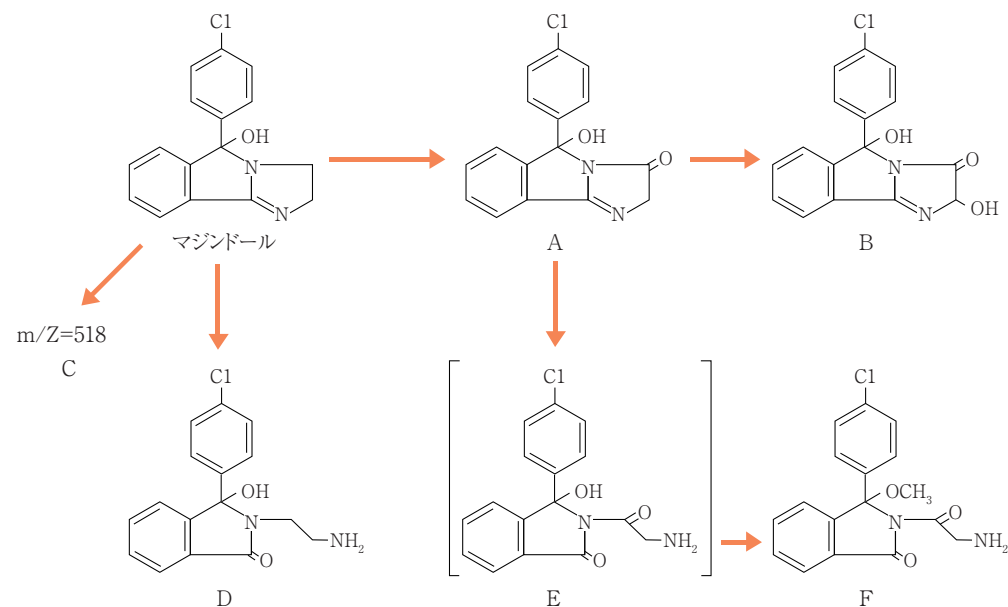
消失速度定数	0.078hr ⁻¹
分布容積	健康成人に ³ H-マジンドールを3mg/日で5日間経口投与した際の平均の分布容積は約450Lであった。
血漿蛋白結合率	¹⁴ C-マジンドールをヒト血清アルブミンの等張緩衝液に添加した時の蛋白結合率は、マジンドール濃度が0.05μg/mLでは60.0%であった。
バイオアベイラビリティ	健康成人にマジンドール2mgを経口投与したところ、AUCは37.32ng・hr/mL(マジンドール未変化体)であった。

吸収 ほぼ完全に吸収されると考えられる。(0~48時間の糞中排泄は極めて少量であった。)³⁾

代謝 代謝部位:主として肝で代謝される。

代謝経路:代謝物及び代謝経路としては以下に示すものが確認されている。また、定量的には代謝物D[2-(2-アミノエチル)-3-(p-クロロフェニル)-3-ヒドロキシフタルイミジン]が多く、抱合体も認められている。

図4 マジンドールのヒトにおける推定代謝経路⁴⁾



代謝物の活性の有無:ヒトにおけるマジンドールの主代謝物である代謝物Dは、マジンドール様の生物活性を持たないことが示唆されている(ラット)。⁵⁾

排泄 排泄部位:主として尿及び糞中に排泄される。

排泄率:健康成人にマジンドール2mgを経口投与した場合、尿中排泄は投与後72時間でほぼ終了し、未変化体の総排泄量は投与量の約4.5%であった。(富士フィルム富山化学社内資料)

摂食行動および体重に対する作用

1回及び1日摂餌量の減少、食事後食事間隔の延長及び体重減少が認められる(ラット)。^{6,7)}また、肥満動物モデルであるVMH破壊ラットにおいて正常ラットに対して影響を与えない用量で摂餌量及び体重減少が認められる。^{8,9)}

図5 マジンドールの摂餌量に対する効果(ラット)⁸⁾

VMH破壊群及びSham群(VMH非破壊群)について3週間自由摂食させ、4週目からマジンドールを含む飼料(マジンドール50mgと普通食1kgを混合して作製)を与えた結果、VMH破壊群では有意な摂餌量の低下が認められた。

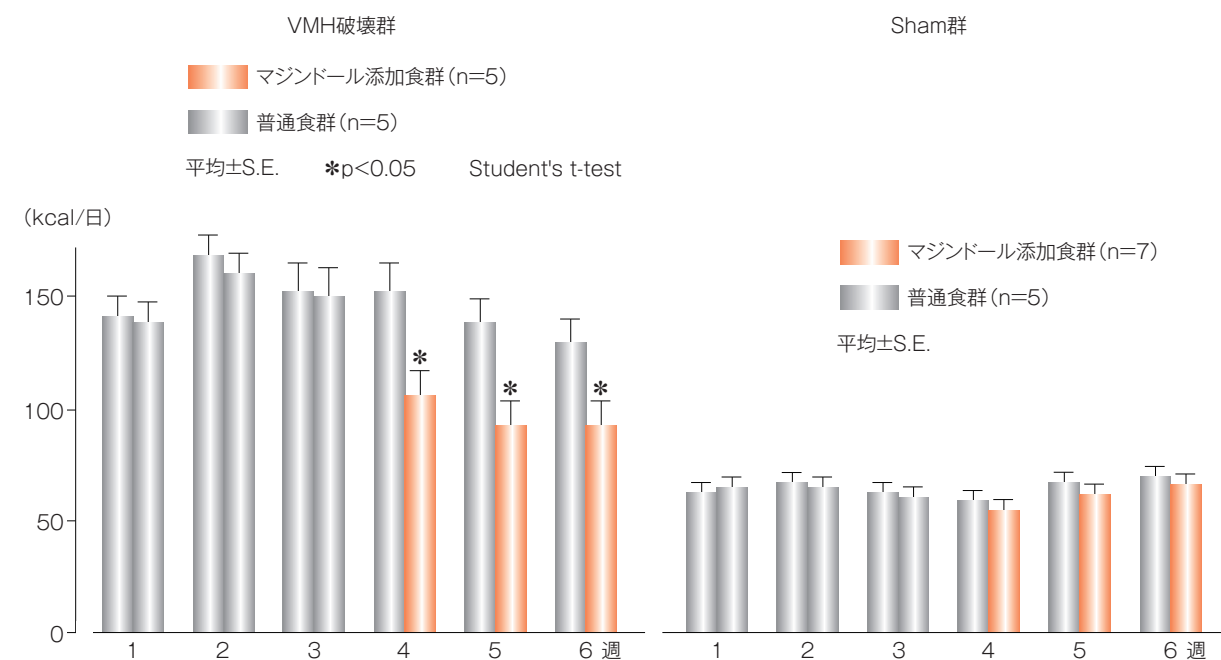
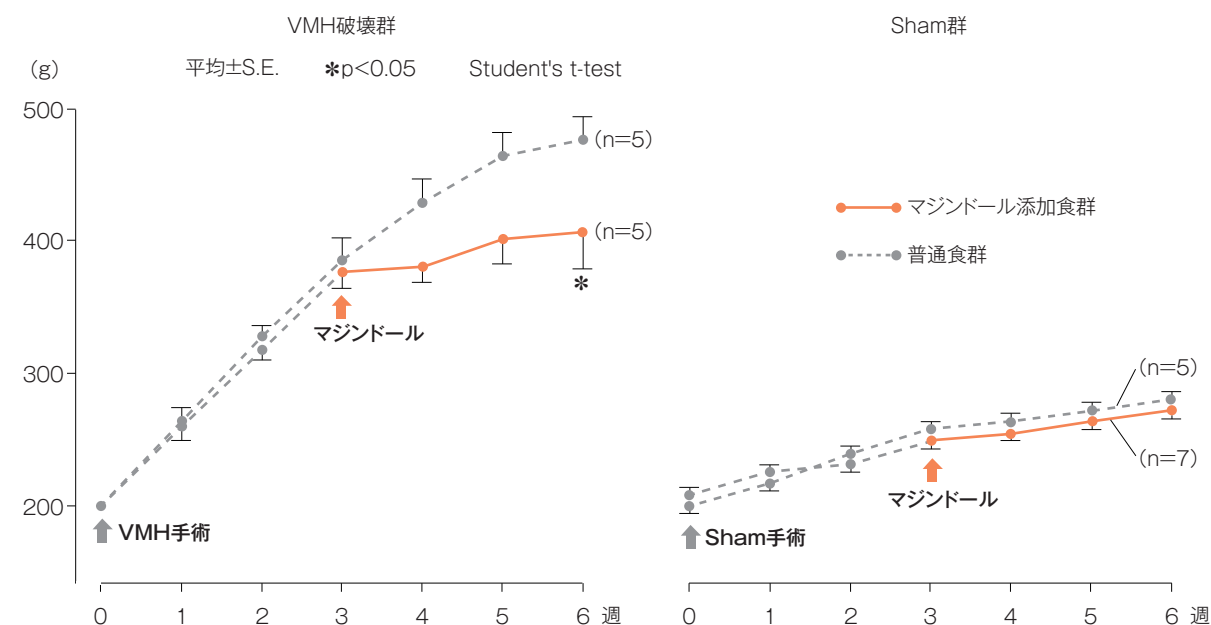


図6 マジンドールの体重への影響(ラット)⁸⁾



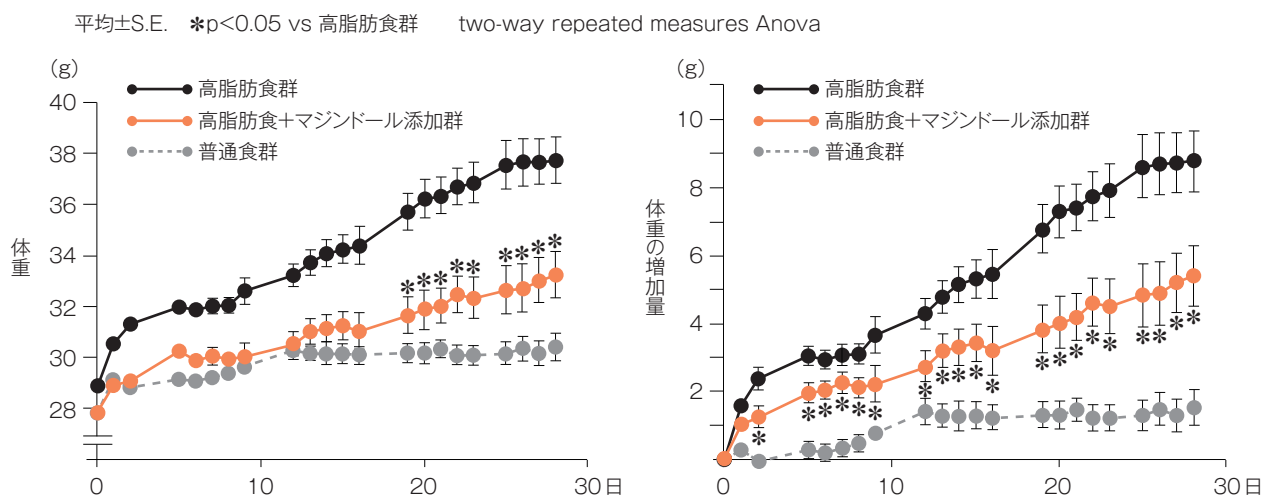
薬効薬理

体重への影響

普通食を自由摂食させた14~16週齢の雄C57BL6/Jマウスに高脂肪食を投与し、肩甲骨部分に埋め込んだ浸透圧ポンプからマジンドール(1.5mg/kg)もしくはコントロールを皮下投与し28週間、体重を計測した。高脂肪食+マジンドール添加群では高脂肪食群よりも19週目以降体重が有意に低く、体重の増加量については2週目から28週目まで有意に少なかった。

マジンドール投与により高脂肪食摂取による体重増加が抑制された。

図7 マジンドールの体重への影響(マウス)¹⁰⁾



薬理学的特徴

- 本剤は摂取エネルギー抑制^{6~13)}及び消費エネルギー促進^{15~17)}の両作用を合わせ持つ。
- 本剤は肥満動物モデルにおいて正常ラットに対して影響を与えない用量で摂餌量及び体重の減少が認められる。^{8,9)}
- 食欲調節に密接に関与するノルアドレナリン(NA)について、アンフェタミンは合成を阻害し、遊離を促進することから、効果に耐性を生じる可能性があるが、マジンドールはNAの合成を阻害することなく、再吸収を阻害することによりNAを有効的に作用させることが示唆されており、耐性は生じにくいと考えられる。¹⁸⁾

一般薬理試験及び毒性試験

一般薬理

中枢神経系	投与量に比例して自発運動量の増加(マウス、ラット)がみられたほか、高用量で1℃前後の体温上昇(ラット)及びテトラペナジン誘発カタレプシーに対する拮抗(ラット)が認められた。睡眠延長作用、抗痙攣作用、鎮痛作用、協調運動に対する作用(マウス)、脳波に対する作用(ウサギ)、催吐・制吐作用(イヌ)は認められなかった。
末梢神経系	局所刺激作用、局所麻酔作用(ウサギ角膜)、筋弛緩作用(ラット)は認められなかった。摘出標本についての検討では、ラット横隔膜の電気刺激による収縮を徐々に減少し、ラット輸精管においてはノルアドレナリンによる収縮を用量依存的に増強し、チラミンによる収縮は用量依存的に減少した。また、モルモット回腸に対しては、アセチルコリン、ヒスタミン及びニコチンによる収縮を用量依存的に減少し、電気刺激、セロトニン、バリウムイオンによる収縮及びマグネシウムイオンによる弛緩を高濃度で阻害した。
呼吸・循環器系	高用量において一過性で軽度の血圧上昇と呼吸数の増加が認められたが心電図の波形に変化は認められなかった。また、アドレナリンによる血圧上昇の大きさや持続時間は用量依存的に増大した。(イヌ)
その他	ラット摘出子宮においてオキシトシンによる収縮を高濃度で抑制した。尿量、尿中電解質、血液凝固、血糖に対していずれも著しい作用はみられなかった(ラット)。

毒性試験

急性毒性 LD₅₀値 (mg/kg)

経口 (95%CI)	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
	44.8	67.3	74.5	36.3
	(37.6-53.3)	(56.6-80.1)	(67.6-82.1)	(32.8-40.2)

(富士フイルム富山化学社内資料)

中毒症状:呼吸不整、自発運動増加、音・接触刺激に対して敏感、立毛等の症状がほぼ共通にみられた。(富士フイルム富山化学社内資料)

亜急性毒性(ラット)

- ラット(2.5・5・10・15mg/kg 5週間連続経口投与、5週投与後4週および8週間休薬)
5mg/kg以上の投与群で自発運動増加、呼吸不整、音、接触刺激に対して敏感、15mg/kg以上投与群に振戦などの症状が見られ全投与群に摂餌量の抑制、それに伴う体重増加抑制、臓器重量の減少が認められた。これらの変化は体重を除いて休薬4週で回復、体重においても休薬8週時には対照群と大差を認めなかった。(富士フイルム富山化学社内資料)

慢性毒性(ラット)

- ラット(0.3・1・3・10mg/kg 26週 経口)
3mg/kg以上の投与群で接触反射亢進、10mg/kg以上投与群で運動亢進、常同行動が認められた。また、低用量群では散瞳が、高用量群では縮瞳がみられ、他に食欲抑制作用に基づく所見が認められた。¹⁴⁾

製剤学的事項

製剤学的事項

製剤の安定性

長期保存試験及び光照射試験においては、いずれの試験項目も開始時と比較して変化は認められなかった。加温・加湿経時試験において、わずかな定量値の低下傾向がみられたが、全て規格内であった。また、40℃・相対湿度75%(PTP+アルミ袋)の6ヵ月間、50℃・相対湿度75%(PTP+アルミ袋)の2週間目から薄層クロマトグラム(TLC)で僅かに変化が認められた。

以上の結果から、本剤は通常の保存状態では安定であると考えられる。

製剤の安定性試験結果

		保存条件		試験結果	
長期保存試験	金属キャップ付き ガラス製薬品びん PTP+アルミ袋	25℃・75%RH	24ヵ月間	いずれの試験項目も開始時と比較して変化を認めなかった。	
	金属キャップ付き ガラス製薬品びん PTP+アルミ袋	40℃・75%RH	6ヵ月間	僅かに定量値の減少傾向が認められた。 僅かな定量値の減少傾向、6ヵ月目にTLCで僅かに変化が認められた。	
苛酷試験	加湿・ 加湿経時	金属キャップ付き ガラス製薬品びん PTP+アルミ袋	50℃・75%RH	4週間	僅かに定量値の減少傾向が認められた。 僅かな定量値の減少傾向、2週目よりTLCで僅かに変化が認められた。
		金属キャップ付き ガラス製薬品びん PTP	室内散光	60万 Lux・hr	いずれの試験項目も開始時と比較して変化を認めなかった。
	石英フタ付きシャーレ PTP	フェードメーター照射 (キセノンランプ、3,000Lux)			
	金属キャップ付き ガラス製薬品びん PTP				

《試験項目》 外観、紫外可視吸収スペクトル、崩壊試験、定量及び薄層クロマトグラフ

取扱い上の注意

規制区分 劇薬 向精神薬 習慣性医薬品(注意-習慣性あり)
処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること。)

貯 法 室温保存

使用期限 3年(包装に表示の使用期限内に使用すること。)

包装

サノレックス錠0.5mg 100錠(PTP)

関連情報

承認番号:20400AMY00230000

薬価基準収載年月日:1992年8月28日

承認年月日:1992年7月3日

発売年月日:1992年9月24日

長期投与の可否:本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、投薬期間は1回14日間分を限度とする。

主要文献

- 1) 栗原雅直ほか:臨床評価 13(2),517~547,1985
- 2) Yoshida T. et al.: Usefulness of mazindol in combined diet therapy consisting of a low-calorie diet and optifast in severely obese women. Int. J. Clin. Pharm. Res. 14(4): 125~132, 1994
- 3) Dugger,H.A. et al.:Drug Metab. Disposit. 7(3),129~131,1979
- 4) Dugger,H.A. et al.:Drug Metab. Disposit. 7(3),132~137,1979
- 5) 岡 哲雄ほか:基礎と臨床 19(7),3149~3166,1985
- 6) 永井克也ほか:日本薬理学雑誌 83(2),133~145,1984
- 7) 藤本一真ほか:日本薬理学雑誌 83(5),425~432,1984
- 8) 宇佐美 勝ほか:日本薬理学雑誌 85(4),297~303,1985
- 9) 井上修二ほか:日本薬理学雑誌 83(5),441~449,1984
- 10) Aotani,D et al.: Neuroscience Letters 633,141~145,2016
- 11) 白石武昌ほか:日本薬理学雑誌 83,159~172,1984
- 12) 大南宏治ほか:日本薬理学雑誌 83(2),123~132,1984
- 13) 土屋正彦ほか:日本薬理学雑誌 87(6),649~654,1986
- 14) 中島敏夫ほか:基礎と臨床 20(4),2243~2278,1986
- 15) Nagai,K. et al.:Eur. J. Pharmacol. 260(1),29~37,1994
- 16) Wyllie,M.G. et al.:Int. J. Obesity 8(S1),85~92,1984
- 17) 吉田俊秀ほか:第15回日本肥満学会、1994年7月21・22日(大阪),(抄録集)p.111-113
- 18) Gogerty,J.H.:Proceedings of the 57th Annual Meeting of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 1~30, 1973

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元

富士フィルム 富山化学株式会社

東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

資料請求先

富士フィルム 富山化学株式会社 製品情報センター

東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

電話番号 0120-502-620