

3. 報告事項

議題1 医薬品ラゲノスNF経口ゼリー分包12 gの製造販売承認について

議題2 医薬品ドブレックス注射液100 mg、同キット点滴静注用200 mg、同キット点滴静注用600 mg、ドブタミン点滴静注液100 mg「ファイザー」、同点滴静注液200 mgキット「ファイザー」及び同点滴静注液600 mgキット「ファイザー」の製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医療用医薬品の再審査結果について
(トラムセット配合錠)
(エビリファイ散1 %、同錠1 mg、同錠3 mg、同錠6 mg、同錠12 mg、同内用液0.1 %、同OD錠3 mg、同OD錠6 mg及び同OD錠12 mg)

4. その他

5. 閉会

平成30年8月30日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	ベオーバ錠50mg	杏林製薬(株)	製販	承認	ピベグロン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
2	審議	ロラピタ静注2mg	ファイザー(株)	製販	承認	ロラゼパム	てんかん重積状態を効能・効果とする新投与経路医薬品	-	6年	原体:非該当 製剤:非該当
3	審議	エイベリス点眼液0.002%	参天製薬(株)	製販	承認	オミデネパグ インプロピル	緑内障、高眼圧症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
4	審議	メアナ配合錠LD 同 配合錠HD	(株)三和化学研究所	製販 製販	承認 承認	アナグリプチン/ メトホルミン塩酸塩	2型糖尿病(ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る)を効能・効果とする新医療用配合剤	-	4年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
5	審議	モビコール配合内用剤	EAファーマ(株)	製販	承認	マクロゴール 4000/塩化ナトリウム/炭酸水素ナトリウム/塩化カリウム	慢性便秘症(器質疾患による便秘を除く)を効能・効果とする新医療用配合剤	-	6年	原体:非該当 製剤:非該当
1	報告	ラグノスNF経口ゼリー分包12g	(株)三和化学研究所	製販	承認	結晶ラクツ ロース	慢性便秘症(器質疾患による便秘を除く)の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤形追加に係る医薬品	-	-	原体:非該当 製剤:非該当
2	報告	①ドブトックス注射液100mg ②ドブトックスキット点滴静注用200mg ③ドブトックスキット点滴静注用 600mg ④ドブタミン点滴静注液100mg「ファイザー」 ⑤ドブタミン点滴静注液200mgキット「ファイザー」 ⑥ドブタミン点滴静注液600mgキット「ファイザー」	①～③ 共和薬品工業(株) ④～⑥ マイラン製薬(株)	製販 製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変 一変	ドブタミン塩酸塩	心エコー図検査における負荷の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価 済公知申請	-	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

申請者	販売名	新規／一部変更
杏林製薬(株)	ベオーバ錠 50 mg	新規承認
一般名	ビベグロン	
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	
用法・用量	通常、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・ 承認申請 (平成 29 年 9 月 29 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 過活動膀胱 (以下、「OAB」) は、尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁で構成される症状症候群を呈する病的状態であり、症状症候群の構成では尿意切迫感が必須で、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともあるとされている。 本邦の 2012 年の人口構成から 1040 万人の OAB 患者が存在すると推定されている。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> 既承認の OAB 治療薬に特徴的な副作用 (抗コリン薬の口内乾燥、便秘、眼障害及び認知機能障害等、並びにミラベグロンの脈拍数の増加及び血圧の変動等の心血管系に対する副作用や QT 延長作用) や薬物相互作用の少ない薬剤の開発を目指した。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は β_3 アドレナリン受容体作動薬であり、膀胱平滑筋を弛緩させることにより尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁等の OAB 症状を改善する。
<p>【類薬】 [製剤名 (一般名)]</p> <p>β_3 アドレナリン受容体作動薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ベタニス錠 (ミラベグロン) <p>抗コリン薬 (OAB に対する効能・効果を有する)</p> <ul style="list-style-type: none"> ベシケア錠 (コハク酸ソリフェナシン)、トビエース錠 (フェソテロジンフマル酸塩)、ウリトス錠/ステーブラ錠 (イミダフェナシン) 等
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2018 年 5 月現在、本薬が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規／一部変更
ファイザー (株)	ロラピタ静注 2 mg	新規承認
一般名	ロラゼパム	
効能・効果	てんかん重積状態	
用法・用量	<p>通常、成人にはロラゼパムとして 4 mg を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4 mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8 mg を超えないこと。</p> <p>通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05 mg/kg (最大 4 mg) を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05 mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1 mg/kg を超えないこと。</p>	
申請区分	1- (3) 新投与経路医薬品	
再審査期間	6 年	
審査等経過	・承認申請 (平成 29 年 10 月 5 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目、向精神薬	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> てんかんとは、大脳の神経細胞が過剰に興奮するためにけいれん等の発作が反復性に起こるものである。てんかん重積状態は、国際抗てんかん連盟により「発作がある程度以上に続くか、または、短い発作でも反復し、その間の意識の回復がないもの」と定義されている。また、日本神経学会監修の「てんかん治療ガイドライン」において、「発作が 10 分、5 分以上続けばてんかん重積状態と診断し、治療を始めるように推奨されている」と記載されている。標準的治療方法として、ベンゾジアゼピン誘導体 (ジアゼパム、ミダゾラム) が第一選択薬として投与される。 米国における疫学調査では、てんかん重積状態の年間発症率は約 41 人/10 万人で、小児 (0～15 歳) は約 38 人/10 万人、成人 (16 歳以上) は約 42 人/10 万人であり、初発のてんかん重積状態は特に 1 歳未満 (約 150 人/10 万人) の発症が最も高いと報告されている (Neurology 1996; 46: 1029-35)。日本における疫学調査でも、15 歳未満の初発のてんかん重積状態の年間発症率は約 40 人/10 万人であり、1 歳での発症が最も多い (179.1 人/10 万人) と報告されている (てんかん研究 2007; 25: 291.)。

【開発の経緯】

- ・ 本薬は、本邦で1977年に錠剤（ワイパックス錠0.5、同錠1.0）が承認され、現在「神経症における不安・緊張・抑うつ」及び「心身症（自律神経失調症、心臓神経症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ」の効能・効果で製造販売されている。
- ・ 本剤は、1976年にオランダで承認されて以来長く使用されており、海外のてんかん重積状態の治療ガイドラインで成人及び小児に対し第一選択薬として推奨されており、本邦では「てんかん重積状態」に対する適応について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2010年12月に申請者に対して開発要請が行われた。

【作用機序・特徴】

- ・ 本薬はベンゾジアゼピン誘導体であり、 γ -アミノ酪酸（以下、「GABA」）_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することで、GABA_A受容体へのGABAの親和性を増大させるため、抗けいれん作用を発揮すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕**ベンゾジアゼピン誘導体**

セルシン注射液 5 mg/10 mg（ジアゼパム）

ホリゾン注射液 10 mg（ジアゼパム）

ミダフレッサ静注 0.1%（ミダゾラム）

他の抗てんかん薬（ベンゾジアゼピン誘導体ではないが、同様の位置付けとなり競合することが想定される）

ホストイン静注 750 mg（ホスフェニトインナトリウム水和物）

ノーベルバル静注用 250 mg（フェノバルビタールナトリウム）

アレピアチン注 250 mg（フェニトインナトリウム）

【海外の開発状況】

- ・ 2017年4月現在、てんかん重積状態の効能・効果で承認されているのは、米国、カナダ、ドイツ、アイルランド、イタリア、英国及びオーストリアの7カ国である。

申請者	販売名	新規／一部変更
参天製薬(株)	エイベリス点眼液 0.002%	新規承認
一般名	オミデネパグ イソプロピル	
効能・効果	緑内障、高眼圧症	
用法・用量	1回1滴、1日1回点眼する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請(平成29年11月22日)	
承認条件	・RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善又は抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患。高眼圧症は、眼圧等房水動態の点では緑内障と共通する特徴を有しながら、視神経及び視野の特徴的変化を欠く病型。 ・原発開放隅角緑内障の治療は薬物治療が第一選択であり、プロスタグランジン関連薬及びβ遮断薬が第一選択薬として使用されるが、FP受容体作動薬では、色素沈着や睫毛異常伸長、上眼瞼陥凹等、容貌が変化する局所での副作用が課題とされていること、β遮断点眼薬では、全身性の作用に基づき禁忌とされる患者がいること等から、緑内障に対する新たな治療薬の開発が望まれている。 ・2000年から2001年にかけて実施された緑内障疫学調査である多治見スタディにおいて、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%、高眼圧症は0.8%であった。
<p>【開発の経緯・作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は、選択的プロスタノイドEP2受容体作動薬であるオミデネパグのプロドラッグ体である。 ・プロスタノイドEP2受容体を介した平滑筋弛緩作用により、ぶどう膜強膜流出路及び線維柱帯流出路からの房水流出促進作用を示す。
<p>【類薬】〔製剤名(一般名)〕</p> <p>主な緑内障点眼薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プロスタグランジン関連薬(キサラタン点眼液0.005%(ラタノプロスト、以下、「LAT」)、タフロスト点眼液0.0015%(タフルプロスト、以下、「TAF」)等) ・β遮断薬(チモプトール点眼液0.25%(チモロールマレイン酸塩)等) ・炭酸脱水酵素阻害薬(トルソプト点眼液0.5%(ドルゾラミド塩酸塩)等)
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2017年11月現在、海外において本薬を有効成分とする点眼剤は承認されていない。

申請者	販売名	新規／一部変更
(株)三和化学 研究所	メトアナ配合錠 LD、同配合錠 HD	新規承認
一般名	アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩	
効能・効果	2型糖尿病 ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	
用法・用量	通常、成人には1回1錠（アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩として100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg）を1日2回朝夕に経口投与する。	
申請区分	1- (2) 新医療用配合剤	
再審査期間	4年	
審査等経過	・承認申請（平成29年11月6日）	
承認条件	・RMP	
その他	特になし	

概要	
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2型糖尿病 ・糖尿病はインスリンの作用不足によって慢性の高血糖状態を呈する代謝疾患群であり、2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン感受性低下によって発病する。糖尿病による慢性的な高血糖状態は、網膜症、腎症、神経障害等の細小血管合併症や冠動脈疾患、脳血管障害等の動脈硬化性疾患の原因となることが知られている。 ・2型糖尿病治療の基本は食事療法及び運動療法であるが、それだけでは血糖コントロールを十分に改善できない場合には、経口血糖降下薬、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬又はインスリン製剤による薬物治療が追加される。経口血糖降下薬にはビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、「DPP-4」）阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、ナトリウム・グルコース共輸送担体-2 (SGLT-2) 阻害剤があり、それぞれ異なる作用機序により血糖コントロールを改善する。1種類の薬剤では血糖コントロールが不十分な患者に対しては、作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用療法が実施される。 ・糖尿病予備群は1000万人、糖尿病が強く疑われる者（糖尿病有病者）は1000万人とされている（平成28年国民健康・栄養調査報告 厚生労働省）。 	
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・メトアナ配合錠（以下、「本配合剤」）は、いずれも2型糖尿病を効能・効果として承認されている、DPP-4阻害剤であるアナグリプチンとビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩を有効成分とする配合剤である。 	

【作用機序・特徴】

- ・アナグリプチンは、食事摂取により消化管から血中に分泌されるインクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害することにより、内因性インクレチンの濃度を高めることで血糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を示す。メトホルミン塩酸塩は、肝臓での糖産生及び消化管からの糖吸収を抑制し、末梢組織でのグルコース利用を促進するとともに脂肪組織へのグルコース取込みを増加させインスリン抵抗性を改善することにより血糖降下作用を示す。

【類薬】【製剤名（一般名）】

DPP-4 阻害剤とビグアナイド系薬剤の配合剤

- ・エクメット配合錠 LD、同配合錠 HD（ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）、イニシク配合錠（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩）

【海外の開発状況】

- ・2018年6月現在、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の配合剤は韓国で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
EA ファーマ(株)	モビコール配合内用剤	新規承認
一般名	マクロゴール 4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム	
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）	
用法・用量	<p>本剤は、水で溶解して経口投与する。</p> <p>通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで（1回量として2包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。</p> <p>通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで（1回量として2包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。</p> <p>通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで（1回量として4包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。</p>	
申請区分	医療用医薬品（2）新医療用配合剤	
再審査期間	6年	
審査等経過	・承認申請（平成29年11月27日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 便秘は、「慢性便秘症診療ガイドライン2017」（日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編）によれば「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義され、便秘症は排便回数の減少、便の硬さ、排便困難感、残便感等により診断され、主な症状は腹痛、直腸残便感、腹部膨満感等である。便秘は発症経過から急性便秘と慢性便秘に大別され、さらに原因・病態等により機能性便秘、器質性便秘等に分類される。 成人の便秘に対する薬物治療には、大腸刺激性下剤（センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物等）、浸透圧性下剤（酸化マグネシウム等）及び上皮機能変容薬（ルビプロストン）等が単独又は併用で使用されているが、それぞれ長期連用による耐性又は習慣性、高マグネシウム血症を含む電解質異常、悪心の発現等が課題となっている。小児の便秘に対する薬物治療は、浸透圧性下剤から治療を開始することが原則とされており、十分な効果が得られない場合、大腸刺激

<p>性下剤等が併用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦における便秘で受診している総患者数は 20.9 万人、うち 14 歳以下の小児は 2.7 万人（厚生労働省の患者調査（平成 26 年））。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本小児栄養消化器肝臓学会より本剤の開発の要望書が提出され、第 23 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における検討結果を踏まえ、申請者に開発要請が行われた。 ・今般、申請者は、本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・浸透圧性下剤であり、ポリエチレングリコール（以下、「PEG」）であるマクロゴール 4000 が浸透圧により腸管内への水分貯留を促進し、糞容積を増大させることで便秘症状を改善する。 ・塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムは電解質バランスを維持し、糞中水分の浸透圧を適切なレベルに保持する。
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>浸透圧性下剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マグミット錠等（酸化マグネシウム）^{注1} ・ラグノス NF 経口ゼリー分包（結晶ラクツロース）^{注3} <p>大腸刺激性下剤（作用機序は異なるが同様の位置付けの便秘治療薬であり、競合することが想定される）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プルゼイド錠等（センノシド A・B）^{注1} ・ラキソベロン錠等（ピコスルファートナトリウム）^{注2} <p>その他（作用機序は異なるが同一の効能・効果を有するため、競合することが想定される）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アミティーザカプセル（ルビプロストン） ・グーフィス錠（エロビキシバット水和物） ・リンゼス錠（リナクロチド）^{注4} <p>注1：効能・効果は「便秘症」 注2：効能・効果は「各種便秘症」 注3：平成 30 年 8 月第一部会上程予定 注4：平成 30 年 7 月第一部会上程予定</p>
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び 12 歳以上の小児：英国で 1995 年 12 月に承認され、2018 年 6 月現在、欧州を中心に海外 37 カ国で承認されている。 ・2～11 歳の小児：2002 年 10 月に英国で承認された。2018 年 6 月現在、小児用製剤^{注5}は欧州を中心に海外 28 カ国で承認されている。 <p>注5：小児用製剤が承認されている国数。海外では成人用の製剤の 1/2 量を 1 包とした小児用製剤が開発された。なお、本邦における申請製剤の処方（成分及び含量）は海外小児用製剤と同じである。</p>

申請者	販売名	新規/一部変更
(株)三和化学 研究所	ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g	新規承認
一般名	ラクツロース	
効能・効果	<p>○慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）</p> <p>○高アンモニア血症に伴う下記症候の改善 精神神経障害、手指振戦、脳波異常</p> <p>○産婦人科術後の排ガス・排便の促進</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>	
用法・用量	<p>○慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）</p> <p><u>通常、成人には本剤 24g（本剤 2 包）を 1 日 2 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 72g（本剤 6 包）までとする。</u></p> <p>○高アンモニア血症に伴う症候の改善</p> <p><u>通常、成人には本剤 12～24g（本剤 1～2 包）を 1 日 3 回（1 日量として本剤 3～6 包）経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。</u></p> <p>○産婦人科術後の排ガス・排便の促進</p> <p><u>通常、成人には本剤 12～36g（本剤 1～3 包）を 1 日 2 回（1 日量として本剤 3～6 包）経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部追加、破線部変更）</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品 (8 の 2) 剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請（平成 29 年 10 月 25 日）	
承認条件	なし	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・便秘は、便が大腸内に滞留し排便が順調に行われない状態であり、排便回数の減少、便の硬さ、排便困難感、残便感等により診断され、主な症状は腹痛、直腸残便感、腹部膨満感等である。本邦において、便秘は発症経過から急性便秘と慢性便秘に大別され、さらに原因・病態等により機能性便秘、器質性便秘等に分類されている。 ・便秘に対する薬物治療として、塩類下剤（酸化マグネシウム等）、大腸刺激性下剤（センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物等）及び上皮機能変容薬（ルビプロストン）等が単独又は併用で使用されているが、それぞれ高マグネシウム血症を含む電解質異常、長期連用による耐性又は習慣性、下痢・悪心の発現等が課題となっている。 ・本邦における便秘の有訴数は人口 1,000 人あたり 70.2 人（女性 45.7 人、男性 24.5 人）である（平成 28 年国民生活基礎調査）。また、便秘で医療機関を受診している患者数は人口 1,000 人あたり 20.3 人である（平成 26 年患者調査）。

【開発の経緯】

- ・本剤はラクツロースを有効成分とする経口ゼリー剤であり、浸透圧性下剤として作用する。
- ・今般、申請者は本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・本剤の有効成分であるラクツロースはフルクトースとガラクトース各 1 分子からなる人工二糖類である。
- ・本剤は消化・吸収されることなく下部消化管に達し、腸管内容物の浸透圧を高め腸管内への水分の分泌等を促進する浸透圧性下剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

ラクツロース製剤

モニラック・シロップ 65%等（ただし、承認効能・効果は「高アンモニア血症に伴う下記症候の改善 精神神経障害、手指振戦、脳波異常」、「産婦人科術後の排ガス・排便の促進」等である。

便秘症治療薬（浸透圧性下剤であり、同様の位置づけとなり競合することが想定される）

マグミット錠 250 mg 他（酸化マグネシウム）

便秘症治療薬（作用機序は異なるが、同様の効能・効果を有することから競合することが想定される）

アミティーザカプセル 24 µg（ルビプロストン）、グーフイス錠 5 mg（エロビキシバット水和物）

【海外の開発状況】

- ・海外において欧米等 60 カ国以上でラクツロース製剤は「便秘」の適応を有している。

申請者	販売名	新規/一部変更
①,②,③ 共和薬品工業(株) ④,⑤,⑥ マイラン製薬(株)	①ドブトレックス注射液 100 mg、②ドブトレックスキット点滴静注用 200 mg、③ドブトレックスキット点滴静注用 600 mg、④ドブタミン点滴静注液 100 mg 「ファイザー」、⑤ドブタミン点滴静注液 200 mg キット「ファイザー」、⑥ドブタミン点滴静注液 600 mg キット「ファイザー」	一部変更
一般名	ドブタミン塩酸塩	
効能・効果	1. <u>急性循環不全における心収縮力増強</u> 2. <u>心エコー図検査における負荷</u> (下線部追加)	
用法・用量	①、④ 1. <u>急性循環不全における心収縮力増強</u> 本剤は、用時、5%ブドウ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして通常、1分間あたり 1~5 µg/kg を点滴静注する。投与量は、患者の病態に応じて適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり 20 µg/kg まで増量できる。 2. <u>心エコー図検査における負荷</u> <u>通常、ドブタミンとして、1分間あたり 5 µg/kg から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり 10、20、30、40 µg/kg と3分毎に増量する。</u> ②、③、⑤、⑥ 1. <u>急性循環不全における心収縮力増強</u> 通常、ドブタミンとして、1分間あたり 1~5 µg/kg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり 20 µg/kg まで増量できる。 2. <u>心エコー図検査における負荷</u> <u>通常、ドブタミンとして、1分間あたり 5 µg/kg から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり 10、20、30、40 µg/kg と3分毎に増量する。</u> (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請 (①,②,③, 平成30年5月22日、④,⑤,⑥平成30年5月24日)	
承認条件	なし	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 事前評価済告知申請 (平成30年4月27日開催医薬品第一部会において事前評価済)	

概 要

【対象疾患】

- ・心筋虚血、心筋バイアビリティ及び弁膜症等の評価のために負荷心エコー図検査を要する患者
- ・日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査における 2015 年度のドブタミン塩酸塩（以下、「本薬」）を用いた負荷心エコー図検査の実施件数は 1,700 件（調査回答施設数：1,506 施設）

【開発の経緯】

- ・本薬は、本邦では 1891 年 9 月に「急性循環不全における心収縮力増強」の効能効果で承認されている。
- ・今般、国内外の公表文献、国内外の教科書及びガイドラインの記載状況、並びに国内における使用実態を踏まえ、日本循環器学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して、開発要望が提出された。当該会議で取り纏められた公知申請への該当性に係る報告書を基に、平成 30 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて事前評価が行われた結果、本申請が可能であると判断された。

【作用機序・特徴】

- ・本薬の β_1 アドレナリン受容体刺激作用により、心臓の収縮能の増強及び心拍出量の増大を誘起することから、心エコー図検査において左心室壁運動又は血行動態の変化を検出することにより、患者の病態を評価することが可能となる。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・なし

【海外の開発状況】

- ・本申請に関して、欧米等 6 カ国（米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州）のうち、英国、独国において承認され、豪州において保険償還されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ラブリズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	アレクシオンファーマ合同会社
予定される効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症
疾 病 の 概 要	発作性夜間ヘモグロビン尿症（以下、「PNH」）は、細胞表面上に存在する主要な終末補体制御因子である CD55 及び CD59 が、PIG-A 遺伝子の体細胞（後天的）突然変異により欠損することにより、補体第二経路が持続的に活性化され、慢性的な血管内溶血が生じ、重篤な疾患である。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦の主要研究機関における 1998 年の調査結果では、PNH の推計患者数は約 430 人とされている。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既存治療としてエクリズマブ（遺伝子組換え）（以下、エクリズマブ）があるが、エクリズマブ治療中の一部の PNH 患者で血管内溶血の再発が認められ、その一因として、PNH 患者間で C5 濃度のばらつきが大きく、持続的な補体阻害効果が得られなかった可能性等が考えられている。 ・ 本剤は、補体 C5 に結合してその活性化を阻害するヒト化モノクローナル抗体で、エクリズマブを改変した薬剤であり、エクリズマブに比べ、消失半減期が長いことから、血清中 C5 の十分な阻害が持続されることが期待でき期待できる。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国際共同第Ⅲ相試験を2試験実施中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	Defibrotide
申 請 者	日本新薬株式会社
予定される効能・効果	造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症（肝類洞閉塞症候群）
疾 病 の 概 要	肝中心静脈閉塞症（以下「VOD」）は肝類洞閉塞症候群（以下「SOS」）とも呼ばれ、主に造血幹細胞移植（以下「HSCT」）前の骨髄破壊的前処置（大量化学療法、全身放射線照射等）により、肝類洞内皮細胞が傷害され、肝類洞の狭小化や非血栓性閉塞を生じ、引き続いて凝固能亢進による血栓形成や肝類洞の線維化が進行し、重症例では二次的に肝中心静脈が閉塞する疾患である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会による 2016年のHSCT年間実施件数（同種HSCT：3,669件、自家HSCT：1,812件）からは、本邦におけるVOD/SOSの患者数は年間403例程度と推定される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ VOD/SOSの重症例では腎不全、呼吸不全、脳症・意識障害等の多臓器不全を続発する致死的な疾患である。 ・ VOD/SOSに対する治療は、水分バランスの管理、血行動態の維持等の支持療法が主体となり、薬物治療については、本邦ではVOD/SOSを適応症とする既承認薬は存在しない。 ・ Defibrotide（以下「本剤」）は、ブタ腸粘膜由来の一本鎖ポリデオキシリボヌクレオチドの混合物であり、作用機序は明確でないものの、内皮細胞保護、線溶亢進作用等により、VOD/SOSに対する治療効果を発揮することが期待される。欧米のガイドライン等でVOD/SOSに対する治療薬として本剤が推奨されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 海外第Ⅲ相試験において、本剤群での生存率の有意な改善が示され、2013年に欧州、2016年に米国で承認されている。 ・ 国内第Ⅱ相試験では、日本人における本剤の治療効果が示唆された。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)
申 請 者	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
予定される効能・効果	セロイドリポフスチン症 2 型
疾 病 の 概 要	セロイドリポフスチン症 2 型 (以下、「CLN2」) は、セロイドリポフスチン症 (以下、「NCL」) の一種であり、指定難病の「ライソゾーム病」に含まれ、TPP1 をコードする <i>TPP1</i> 遺伝子の変異に起因する。臨床経過が急激で不可逆的な神経変性疾患の進行を特徴とする。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が 5 万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 欧米における CLN2 の推定発症率は出生児 10 万人当たり 0.5~1 人、推定有病率は 100 万人当たり 0.6~0.7 人であるとの報告がある。 ・ 本邦における CLN2 の患者数は報告されていないものの、2001 年に実施された全国調査では NCL の患者数として 11 人が報告されており CLN2 は NCL の約 25%を占めることから、NCL として診断された患者の中に CLN2 患者が含まれていることが推定される。 <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ CLN2 の治療法は、対症療法及び緩和療法のみであり、CLN2 の疾患進行の根本原因に対する治療を可能とする医薬品は本邦においては承認されていない。 ・ 本剤は、遺伝子組換え技術により製造されるヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1 (以下、「rhTPP1」) であり、本剤の投与 (酵素補充療法) によって、TPP1 活性が回復し、ライソゾーム蓄積物質を減少させることで CLN2 患者の徴候及び症状の改善が期待される。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 海外第 I/II 相試験及びその継続投与試験が実施され、投与約 2 年間の継続的な治療効果 (疾患進行の抑制) が認められた。なお、欧米では 2017 年 4 月に米国、同年 5 月に欧州で本剤が承認されている。 ・ 本邦においては、海外第 I/II 相試験及びその継続投与試験に日本人患者が参加中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

平成30年8月30日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	トラムセット配合錠	ヤンセンファーマ株式会社	トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 ・非がん性慢性疼痛 ・抜歯後の疼痛	平成23年4月22日	6年	カテゴリー1	—
2	① エビリファイ散1% ② エビリファイ錠1mg ③ エビリファイ錠3mg ④ エビリファイ錠6mg ⑤ エビリファイ錠12mg ⑥ エビリファイ内用液0.1% ⑦ エビリファイOD錠3mg ⑧ エビリファイOD錠6mg ⑨ エビリファイOD錠12mg	大塚製薬株式会社	アリピプラゾール	統合失調症 双極性障害における躁症状の改善 うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	1. 平成18年1月23日：①③④において「統合失調症」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成19年4月2日：⑤の剤型追加 3. 平成21年1月6日：⑥の剤型追加 4. 平成24年1月18日：⑦～⑨の剤型追加 5. 平成24年1月18日：①③④⑤⑥⑦⑧⑨において「双極性障害における躁症状の改善」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 6. 平成25年6月14日：①③④⑤⑥⑦⑧⑨において「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 7. 平成28年9月28日：②の剤型追加 8. 平成28年9月28日：①～⑨において「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に対する効能・効果及び用法・用量の追加	1. 10年 5. 1. の残余期間 6. 4年（ただし、②については、平成28年9月28日～平成29年6月13日） 8. 4年	カテゴリー1	—

(新聞発表用)

1	販売名	ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g
2	一般名	ラクツロース
3	申請者名	株式会社三和化学研究所
4	成分・含量	ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g (1包中にラクツロース 6.5g を含有)
5	用法・用量	<p>○慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) <u>通常, 成人には本剤 24g (本剤 2包) を 1日 2回経口投与する。症状により適宜増減するが, 1日最高用量は 72g (本剤 6包) までとする。</u></p> <p>○高アンモニア血症に伴う下記症候の改善 (精神神経障害, 手指振戦, 脳波異常) 通常, 成人には本剤 12~24g (本剤 1~2包) を 1日 3回 (1日量として本剤 3~6包) 経口投与する。年齢, 症状により適宜増減する。</p> <p>○産婦人科術後の排ガス・排便 通常, 成人には本剤 12~36g (本剤 1~3包) を 1日 2回 (1日量として本剤 3~6包) 経口投与する。年齢, 症状により適宜増減する。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>○慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) ○高アンモニア血症に伴う下記症候の改善 精神神経障害, 手指振戦, 脳波異常 ○産婦人科術後の排ガス・排便の促進 (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>・「添付文書 (案)」は別紙として添付 本剤は人工二糖類であるラクツロースを有効成分とする浸透圧性下剤であり、今回、慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) に関する効能追加について申請した。</p>



20 年 月作成(第1版)

- 貯 法■:室温保存
- 有効期間■: 3年

生理的腸管機能改善剤・高アンモニア血症用剤

ラグノス®NF 経口ゼリー一分包 12g

LAGNOS®

(ラクツロース製剤)

日本標準商品分類番号	873999
	872359

承認番号	●●●●●●●●
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

ガラクトース血症の患者
 [本剤はラクツロースのほか、ガラクトース(1%以下)及び乳糖(1%以下)を含有する。]

■組成・性状■

1. 組成

ラグノス NF 経口ゼリー一分包 12g は、1g 中に下記の成分分量を含有する製剤である。

結晶ラクツロース……541.67mg(ラクツロースとして)

[本剤 1 包(12g)中にラクツロース 6.5g を含有する。]

添加物として、カンテン末、カロブドーンガム、pH 調節剤、ソルビン酸 K を含有する。

2. 製剤の性状

ラグノス NF 経口ゼリー一分包 12g は、無色～淡褐色のゼリー様である。

■効能・効果■

- 慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)
- 高アンモニア血症に伴う下記症候の改善
精神神経障害、手指振戦、脳波異常
- 産婦人科術後の排ガス・排便の促進

■用法・用量■

- 慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)
通常、成人には本剤 24 g(本剤 2 包)を 1 日 2 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 72 g(本剤 6 包)までとする。
- 高アンモニア血症に伴う症候の改善
通常、成人には本剤 12~24 g(本剤 1~2 包)を 1 日 3 回(1 日量として本剤 3~6 包)経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。
- 産婦人科術後の排ガス・排便の促進
通常、成人には本剤 12~36 g(本剤 1~3 包)を 1 日 2 回(1 日量として本剤 3~6 包)経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤投与中に下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の継続投与の必要性を検討すること。

■使用上の注意■

1. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース等	消化器系副作用が増強される可能性がある。	α-グルコシダーゼ阻害剤により増加する未消化多糖類及びラクツロースは、共に腸内細菌で分解されるため、併用により腸内ガスの発生や下痢等が増加する可能性がある。

2. 副作用

国内で実施した日本人慢性便秘症患者を対象とした臨床試験で、270 例中、31 例(11.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 9 例(3.3%)、腹部膨満 6 例(2.2%)、腹痛 6 例(2.2%)であった。

また、国内で実施した高アンモニア血症患者を対象とした臨床試験で、43 例中、2 例(4.7%)に副作用が認められ、いずれも下痢であった。[承認時]

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢 ^{注)} 、腹部膨満、腹痛、鼓腸、腹鳴	悪心・嘔吐	食欲不振

注)水様便が惹起された場合には減量するか、又は投与を中止すること。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、少量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。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

■臨床成績■

1. 慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

(1)第II/III相試験¹⁾

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6カ月以上持続している日本人慢性便秘症患者を対象に、本剤1回12g、24g、36g(ラクツロースとして1回6.5g、13g、19.5g)又はプラセボを1日2回2週間経口投与した。その結果、主要評価項目である投与第1週の自発排便回数のベースラインからの変化量は、本剤48g/日群及び72g/日群でプラセボ群に対して有意な増加を認めた。

投与第1週の自発排便回数のベースラインからの変化量

投与群	ベースラインからの 変化量 [#] (回/週) [95%信頼区間]	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	p値 (閉手順)
プラセボ群 (n=62)	2.04 [1.21~2.87]	-	-
本剤24g/日群 (n=63)	2.17 [1.35~2.99]	0.13 [-1.04~1.30]	p = 0.826
本剤48g/日群 (n=63)	3.78 [2.96~4.61]	1.74 [0.57~2.92]	p = 0.003
本剤72g/日群 (n=62)	5.06 [4.23~5.89]	3.02 [1.84~4.19]	p < 0.001

検定方法:ベースラインの自発排便回数を共変量とした共分散分析

#:最小二乗平均

(2)一般臨床試験²⁾

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6カ月以上持続している日本人慢性便秘症患者を対象に、本剤1回24g(ラクツロースとして1回13g)1日2回より投与を開始し、その後症状により本剤24~72g/日の範囲内で用量調節を行い4週間経口投与した。その結果、自発排便回数のベースラインからの変化量はいずれの時期も増加を認め、4週間にわたり効果が持続した。

各評価時期の自発排便回数のベースラインからの変化量

評価時期	ベースラインからの 変化量(回/週)	95%信頼区間
投与第1週(n=54)	3.70±2.46	3.03~4.37
投与第2週(n=54)	3.69±2.17	3.10~4.28
投与第3週(n=54)	3.60±2.54	2.91~4.29
投与第4週(n=54)	3.84±2.09	3.27~4.41

(Mean±S.D.)

2. 高アンモニア血症に伴う症候の改善(治療学的同等性)³⁾

ラクツロース製剤にて治療中の高アンモニア血症患者を対象に、本剤又は標準製剤(シロップ剤)との2週間投与によるクロスオーバー試験を実施した。分散分析の結果、両薬剤の血中アンモニア濃度、Number Connection Test(NCT)値に、有意な差を認めなかった。

投与群	血中アンモニア濃度 測定値の変化量(%)	NCT値の 変化量(秒)
本剤(n=43)	-12.49±54.78	-3.72±8.96
標準製剤(シロップ剤)(n=44)	8.13±54.47 ^{※)}	-2.63±9.96

変化量:15日目-1日目, ^{※)} n=43

(Mean±S.D.)

■薬効薬理■

1. 作用機序⁴⁻⁶⁾

ラクツロースは、経口投与されると大部分が消化・吸収されずに下部消化管に達し、腸管内容物の浸透圧を高め、腸

管内への水分分泌等を促進し、緩下作用を発揮する。また、ラクツロースは大腸で腸内細菌により分解されて有機酸(乳酸、酪酸等)が生成され、腸管の蠕動運動を亢進させるとともに浸透圧性の緩下作用を示す。さらに、有機酸は腸管内pHを低下させ、アンモニア産生菌の発育を抑制し、アンモニア吸収が抑制されることにより、血中アンモニア濃度低下作用を示す。

2. 高アンモニア血症に対する作用⁷⁾

高アンモニア血症モデルラットを用いた試験で、本剤群では対照群(無処置)と比較して血中アンモニア濃度の有意な低下が認められた。

3. 糞便pHの低下作用⁸⁾

ラットを用いた試験で、本剤群では対照群(無処置)と比較して糞便pHの有意な低下が認められた。

4. 緩下作用及び糞便排泄量に対する作用⁹⁾

便秘症モデルラットを用いた試験で、本剤群では対照群(無処置)と比較して緩下作用の増強及び糞便排泄量の有意な増加が認められた。

■有効成分に関する理化学的知見■

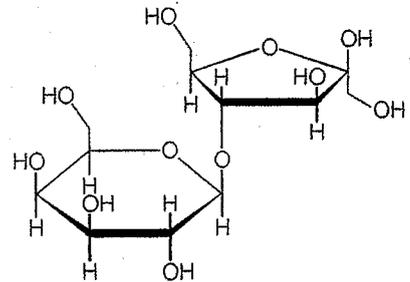
一般名:Lactulose ラクツロース

化学名:β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-D-fructose

分子式:C₁₂H₂₂O₁₁

分子量:342.30

構造式:



性状:結晶ラクツロースは白色~微黄色の結晶性の粉末である。

■取扱い上の注意■

- 1.本剤は天然の成分を含有するため、色調に変化がみられることがあるが、服用上さしつかえない。
- 2.使用後の分包内残薬は保存せずに廃棄すること。

■包装■

12g × 84包

■主要文献■

- 1)(株)三和化学研究所 社内資料(第II/III相試験)
- 2)(株)三和化学研究所 社内資料(一般臨床試験-日本人慢性便秘症患者-)
- 3)(株)三和化学研究所 社内資料(高アンモニア血症患者を対象としたクロスオーバー試験)
- 4)中島淳 編:臨床医のための慢性便秘のマネジメントの必須知識。(医薬ジャーナル社):107, 2015
- 5)Hoffmann K, et al.: Schweiz Med Wochenschr. 99(16), 608, 1969
- 6)Castell DO, et al.: Gastroenterology. 60(1), 33, 1971

- 7) (株)三和化学研究所 社内資料(高アンモニア血症に対する作用)
- 8) (株)三和化学研究所 社内資料(糞便 pH に対する作用)
- 9) (株)三和化学研究所 社内資料(緩下作用及び糞便排泄量に対する作用)

■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町 35 番地
TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305

【製造販売元】

株式会社三和化学研究所
名古屋市東区東外堀町 35 番地 〒461-8631

(新聞発表用)

1	販売名	①ドブトレックス注射液 100 mg ②ドブトレックスキット点滴静注用 200 mg ③ドブトレックスキット点滴静注用 600 mg ④ドブタミン点滴静注液 100 mg 「ファイザー」 ⑤ドブタミン点滴静注液 200 mg キット「ファイザー」 ⑥ドブタミン点滴静注液 600 mg キット「ファイザー」
2	一般名	ドブタミン塩酸塩
3	申請者名	①、②、③ 共和薬品工業株式会社 ④、⑤、⑥ マイラン製薬株式会社
4	成分・含量	①、④ 1 アンプル中にドブタミンとして 100 mg を含有 ②、⑤ 1 袋中にドブタミンとして 200 mg を含有 ③、⑥ 1 袋中にドブタミンとして 600 mg を含有
5	用法・用量	①、④ 1. <u>急性循環不全における心収縮力増強</u> 本剤は、用時、5%ブドウ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして通常、1 分間あたり 1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静注する。投与量は、患者の病態に応じて適宜増減し、必要ある場合には 1 分間あたり 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで増量できる。 2. <u>心エコー図検査における負荷</u> <u>通常、ドブタミンとして、1 分間あたり 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで 1 分間あたり 10、20、30、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と 3 分毎に増量する。</u> ②、③、⑤、⑥ 1. <u>急性循環不全における心収縮力増強</u> 通常、ドブタミンとして、1 分間あたり 1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には 1 分間あたり 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで増量できる。 2. <u>心エコー図検査における負荷</u> <u>通常、ドブタミンとして、1 分間あたり 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から点滴静注を開始し、病態が評価できるまで 1 分間あたり 10、20、30、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と 3 分毎に増量する。</u> (下線部は今回追加)
6	効能・効果	1. <u>急性循環不全における心収縮力増強</u> 2. <u>心エコー図検査における負荷</u> (下線部は今回追加)
7	備考	・「添付文書(案)」は別紙として添付 ・本剤は合成カテコールアミンであり、今回、心エコー図検査における負荷に関する効能・効果、用法・用量の追加について申請した。

(案)

**2018年●月改訂(第12版)
*2018年4月改訂

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

** 日本標準商品分類番号
872119, 87799

承認番号	16100AMZ04375
薬価収載	1987年10月
販売開始	1987年10月
再審査結果	1989年1月
** 効能追加	2018年●月

** 急性循環不全改善剤, 心臓疾患診断補助剤
劇薬, 処方箋医薬品^{注1)}

ドブトレックス® 注射液100mg ドブタミン塩酸塩注射液 Dobutrex®

**

【警告】

心エコー図検査における負荷に用いる場合は、以下の点に注意すること。

1. 緊急時に十分措置できる医療施設において、負荷心エコー図検査に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
2. 心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞等があらわれるおそれがあるため、蘇生処置ができる準備を行い実施すること。負荷試験中は、心電図、血圧等の継続した監視を行い、患者の状態を注意深く観察すること。また、重篤な胸痛、不整脈、高血圧又は低血圧等が発現し、検査の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止すること。
【重大な副作用の項参照】

**

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

＜効能共通＞

- (1) 肥大型閉塞性心筋症(特発性肥厚性大動脈弁下狭窄)の患者[左室からの血液流出路の閉塞が増強され、症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) ドブタミン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
＜心エコー図検査における負荷＞
- (3) 急性心筋梗塞後早期の患者[急性心筋梗塞後早期に実施したドブタミン負荷試験中に、致死的な心破裂がおきたとの報告^{1)~3)}がある。]
- (4) 不安定狭心症の患者[陽性変時作用及び陽性変力作用により、症状が悪化するおそれがある。]
- (5) 左冠動脈主幹部狭窄のある患者[陽性変力作用により、広範囲に心筋虚血を来すおそれがある。]
- (6) 重症心不全の患者[心不全が悪化するおそれがある。]
- (7) 重症の頻拍性不整脈のある患者[陽性変時作用により、症状が悪化するおそれがある。]
- (8) 急性の心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (9) 大動脈解離等の重篤な血管病変のある患者[状態が悪化するおそれがある。]
- (10) コントロール不良の高血圧症の患者[陽性変力作用により、過度の昇圧を来すおそれがある。]
- (11) 褐色細胞腫の患者[カテコールアミンを過剰に産生する腫瘍であるため、症状が悪化するおそれがある。]
- (12) 高度な伝導障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]

- (13) 心室充満の障害(収縮性心膜炎、心タンポナーデ等)のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (14) 循環血液量減少症の患者[症状が悪化するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ドブトレックス注射液100mg
有効成分 (1管(6mL)中)	ドブタミン塩酸塩 112.1mg (ドブタミンとして100mgに相当)
添加物	D-マンニトール 100mg 亜硫酸水素ナトリウム 2.4mg 塩酸、注射用水

2. 性状

販売名	ドブトレックス注射液100mg
性状・剤形	無色澄明の液体である。(注射剤)
pH	2.7~3.3
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.8

**【効能・効果】

1. 急性循環不全における心収縮力増強
2. 心エコー図検査における負荷

**

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

＜心エコー図検査における負荷＞

負荷試験前に患者の病歴を確認し、安静時心エコー図検査等により本剤による薬物負荷心エコー図検査が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

**【用法・用量】

1. 急性循環不全における心収縮力増強

本剤は、用時、5%ブドウ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして通常、1分間あたり1~5μg/kgを点滴静注する。投与量は、患者の病態に応じて適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり20μg/kgまで増量できる。

2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1分間あたり5μg/kgから点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり10、20、30、40μg/kgと3分毎に増量する。

参考: 希釈法

希釈には5%ブドウ糖注射液、「日局」生理食塩液のほか5%果糖、5%キシリトール、5%ソルビトール、20%マンニトールあるいは乳酸リンゲルの各注射液も用いることができる。

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

＜心エコー図検査における負荷＞

本剤による負荷終了の目安等を含めた投与方法等については、ガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

****【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）

＜効能共通＞

(1) 重篤な冠動脈疾患のある患者〔複数の冠動脈主枝に高度の閉塞性変化のある患者では、本剤投与時の冠血流増加が少なく、心筋局所灌流が不均一になることがある。また、心収縮力及び心拍数を増す薬剤は、一般に、心筋虚血を強め心筋梗塞を拡大するおそれがあるとの報告がある。〕

(2) 高血圧症の患者〔過度の昇圧を来すおそれがある。〕

＜急性循環不全における心収縮力増強＞

(3) 心房細動のある患者〔本剤には房室伝導を促進する作用があるので、心房細動のある患者では心拍数を増加するおそれがある。〕

＜心エコー図検査における負荷＞

(4) 重症心臓弁膜症の患者〔陽性変力作用により、血行動態が不安定となり、心機能が悪化するおそれがある。〕

(5) 心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

(1) β遮断剤の投与を受けている患者及び最近にβ遮断剤の投与を受けていた患者では、本剤の効果が抑制されるおそれがある。〔「相互作用」の項参照〕

＜急性循環不全における心収縮力増強＞

(2) 本剤の投与前に、体液減少の是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。

(3) 本剤の投与は、血圧、心拍数、心電図及び尿量、また可能な限り肺動脈楔入圧及び心拍出量等、患者の状態を観察しながら行うこと。

(4) 本剤は通常、末梢血管収縮作用を示さないもので、過度の血圧低下を伴う急性循環不全患者においては、末梢血管収縮剤を投与するなど他の適切な処置を考慮すること。

(5) 本剤の投与中に過度の心拍数増加・収縮期血圧上昇のあらわれた場合には、過量投与の可能性があるので、このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。〔「過量投与」の項参照〕

(6) 高度の大動脈弁狭窄等、重篤な血流閉塞がある患者では、本剤による改善がみられない可能性がある。

(7) 72時間以上投与すると耐性がみられることがあり、増量の必要な場合がある。

＜心エコー図検査における負荷＞

負荷試験中に、心停止、心筋梗塞、ストレス心筋症、心室頻拍、心室細動等の不整脈、並びに急激な血圧の変動等が発現することがあるため、以下の点に留意すること。

(8) 負荷試験を行う検査室には、除細動器を含めた救急備品を準備すること。

(9) 負荷試験中に何らかの異常を認めた場合は速やかに断えるよう患者に指導すること。

(10) 負荷試験中は、心電図、血圧、心拍数及び自覚症状等の観察を注意深く行い、負荷試験の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止し、必要に応じて適切な

処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	本剤の効果の減弱、末梢血管抵抗の上昇等が起こるおそれがある。	機序：本剤のβ受容体刺激作用が遮断され、α受容体刺激作用があらわれるおそれがある。 危険因子：β遮断剤の投与を受けている患者及び最近にβ遮断剤の投与を受けていた患者

4. 副作用

承認時（急性循環不全における心収縮力増強）における安全性評価対象例 521 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 30 例（5.8%）に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 6506 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 166 例（2.55%）に認められた。

〔本剤及び「注射用ドブトレックス 100mg（凍結乾燥品を充填したバイアル製剤：販売中止）」の合計〕

(1) 重大な副作用

＜心エコー図検査における負荷＞

1) 心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞（頻度不明*）：心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞があらわれることがあるので、負荷試験中は心電図等の継続した監視を行うこと。また、蘇生措置ができる準備をしておくこと。

2) ストレス心筋症（頻度不明*）：ストレス心筋症があらわれることがあるので、負荷試験中に心室性期外収縮、ST 上昇、壁運動異常（心室基部の過収縮と心尖部広範囲におよぶ収縮低下）等の異常所見を認めた場合は、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類／頻度	5%以上又は頻度不明*	0.1～5%未満
循環器*	不整脈（頻脈・期外収縮 ^{注1} 等）、血圧低下	過度の血圧上昇、動悸、胸部不快感、狭心痛、前胸部熱感、息切れ
消化器		悪心、腹部痛等
投与部位		注射部位の発赤、腫脹等
その他	血清カリウムの低下	頭痛、発疹、好酸球増多

注1：症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注2：心エコー図検査における負荷に用いた場合、期外収縮が30%以上発現したとの報告^{あり}がある。（心エコー図検査における負荷に対して、使用成績調査等の発現頻度が明確となる調査を実施していない。）

*：自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又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回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

＜急性循環不全における心収縮力増強＞

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には、観察を十分に行い、少量より慎重に開始すること。〔開心術後に心拍数が多い小児等に投与し、過度の頻拍を来したとの報告がある。〕

8. 過量投与

徴候、症状：食欲不振、悪心、嘔吐、動悸、息切れ、胸痛

等、また、陽性変力作用及び変時作用による血圧上昇、頻拍性不整脈、心筋虚血、心室細動、血管拡張による低血圧等が生じるおそれがある^{9),11)}。

処置：ドブタミン塩酸塩の半減期は短いため、通常、血圧上昇は減量あるいは投与中止により回復する。回復しない場合には、短時間型 α 遮断薬の投与を考慮する。重症の心室性頻拍性不整脈には、プロプラノロール塩酸塩あるいはリドカインの投与も考慮する。

9. 適用上の注意

- (1) アンプルカット時：アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (2) 調製方法
 - 1) 他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。[患者の病態及び本剤に対する反応に応じて絶えず本剤の点滴速度を調節する必要があるため、他の注射液と混合するといずれかの薬剤の点滴速度調節に支障を来すおそれがある。]
 - 2) 希釈後は24時間以内に投与すること。[希釈後時間が経過するにつれて着色することがある。これは本剤がわずかに酸化されるためであるが、希釈後24時間以内は着色しても本剤の含量にはほとんど変化がない。]
- (3) 調製時
 - 1) pH8以上のアルカリ性の注射液(炭酸水素ナトリウム注射液、アミノフィリン注射液等)と混合しないこと。[このような注射液と混合時、混合液がpH8以上になることがあり、pH8以上の溶液中では、本剤の分解・着色が促進される。またこのような注射液と混合すると、着色のほか混濁・沈殿を生じることがある。]
 - 2) 一部のナトリウム塩(ヘパリンナトリウム、セファロチンナトリウム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム等)を含む注射液と混合すると、混濁・沈殿を生じることがある。
- (4) 投与経路：点滴静注によるのみ投与すること。
- (5) 静脈内注射時：血管外へ漏れた場合、注射部位を中心に発赤、腫脹又は壊死を起こすことがあるので慎重に投与すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性に $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で40分間点滴静注したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す⁹⁾。

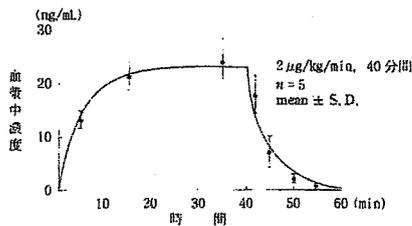


図1 点滴静注時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{ss} ⁹⁾ (ng/mL)	T _{1/2} (min)
2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 40分間	5	25	3.58 \pm 0.86

注1：定常状態における血漿中濃度

(mean \pm S.D.)

2. 分布

(参考)

ラットに¹⁴C-標識ドブタミン塩酸塩を1回静脈内投与したとき、心臓、副腎、肝臓、腎臓に高濃度に分布し、その他の組織は血液より高いか同程度の放射活性を示した。多くの組織からの消失は、投与後急速に、2時間以降はやや緩やかに減少した⁹⁾。

3. 代謝

尿中の主代謝産物は3-O-メチルドブタミンのグルクロン酸抱合体である。

(参考)

モルモット摘出心筋において3-O-メチルドブタミンの心筋収縮力増強作用はドブタミンに比して著しく弱い¹⁰⁾。(in vitro)

4. 排泄

主要排泄部位：腎

点滴静注後10時間までに3-O-メチルドブタミン及びそのグルクロン酸抱合体として約35%が尿中に排泄された⁹⁾。

5. その他

血漿蛋白結合率：38.2 \pm 12.8% (mean \pm S.D.)¹¹⁾

【臨床成績】

承認時における一般臨床試験での改善率は次のとおりであった¹²⁾。

表2 臨床成績

疾患名	投与量	「改善」以上の症例数/有効性評価対象例数	改善率 (%)
急性循環不全	通常用量 (1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	45/46	97.8

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) 冠動脈結紮等により心原性ショックを起こさせたイヌ及びその他の急性循環不全病態モデルにおいて、ドブタミン塩酸塩は心収縮力を増強し、心拍出量の増加、冠血流量の増加、左室拡張終期圧の低下等の循環動態の改善を来す。
- (2) イヌ等において他のカテコールアミン剤(ドパミン、イソプロテレノール、ノルアドレナリン)と同等の心筋収縮力増強作用をあらわす用量で、心拍数増加作用、催不整脈作用及び血管に対する作用はいずれも他のカテコールアミン剤よりも弱い。

2. 作用機序

- (1) 心筋の β_1 受容体に直接作用し心収縮力を増強する。
- (2) 軽度ではあるが、血管の β_2 及び α_1 受容体に作用し末梢血管抵抗を軽減する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ドブタミン塩酸塩 (JAN) [日局]

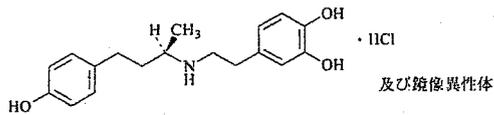
Dobutamine Hydrochloride

化学名：4-(2-[(1*RS*)-3-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl)benzene-1,2-diol monohydrochloride

分子式：C₁₈H₂₃NO₃·HCl

分子量：337.84

化学構造式：



性状：白色～ごくうすいだいだい色の結晶性の粉末又は粒である。

メタノールに溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

融点：188～192℃

分配係数：0.283 [pH7.0, 酢酸エチル/緩衝液]

【包装】

ドブトレックス注射液 100mg：5mL 10 管

【主要文献】

- ** 1) Daniels, C. J. et al. : J. Am. Soc. Echocardiogr., 1997, 10(9), 979
- ** 2) Kemdem, A. et al. : Ann. Cardiol. Angiol., 2010, 59(2), 100
- ** 3) Viviana, S. et al : Rev. Esp. Cardiol, 2002, 55(3), 312
- ** 4) 平野豊ほか：J Cardiol., 2001, 38, 73
- ** 5) Wilson Mathias et al. : J Am Soc Echocardiogr, 1999, 12, 785
- 6) Goethals, M. et al. : Acta Cardiologica, 1984, 39(5), 373
- 7) Paulman, P. M. et al. : JAMA, 1990, 264(18), 2386
- 8) 山崎登自ほか：社内資料(持続静脈内注入時の薬動学的検討, 1979)
- 9) 菅野浩一ほか：薬理と治療, 1979, 7(2), 338
- 10) 上田元彦ほか：社内資料(摘出心筋標本に対する作用, 1977)
- 11) 沼田弘明ほか：実中研・前臨床研究報, 1978, 4(1), 23
- 12) 白井希明：社内資料(人工心肺離脱時における臨床検討, 1985)を含む計 3 文献

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

共和薬品工業株式会社 薬事部, 安全管理部

〒532-0011 大阪市淀川区西中島 5-13-9

☎ 0120-041-189 (製品情報お問い合わせ先)

FAX 06-6308-0334



◎：登録商標

DBX 23

(案)

**2018年●月改訂(第12版)
*2018年4月改訂

** 日本標準商品分類番号
872119, 87799

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

	200mg	600mg
承認番号	21900AMX00719	21900AMX00720
薬価収載	2007年6月	2007年6月
販売開始	2002年8月	2002年8月
効能追加	2018年●月	2018年●月

** 急性循環不全改善剤, 心臓疾患診断補助剤
劇薬, 処方箋医薬品^{注1)}

ドブトレックス®キット点滴静注用200mg ドブトレックス®キット点滴静注用600mg 希釈型ドブタミン塩酸塩注射液 Dobutrex®

**

【警告】

心エコー図検査における負荷に用いる場合は、以下の点に注意すること。

1. 緊急時に十分措置できる医療施設において、負荷心エコー図検査に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
2. 心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞等があらわれるおそれがあるため、蘇生処置ができる準備を行い実施すること。負荷試験中は、心電図、血圧等の継続した監視を行い、患者の状態を注意深く観察すること。また、重篤な胸痛、不整脈、高血圧又は低血圧等が発現し、検査の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止すること。
【重大な副作用の項参照】

**

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

〈効能共通〉

- (1) 肥大型閉塞性心筋症(特発性肥厚性大動脈弁下狭窄)の患者[左室からの血液流出路の閉塞が増強され、症状を悪化させるおそれがある。]
 - (2) ドブタミン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
- #### 〈心エコー図検査における負荷〉
- (3) 急性心筋梗塞後早期の患者[急性心筋梗塞後早期に実施したドブタミン負荷試験中に、致死的な心破裂がおきたとの報告^{1)~3)}がある。]
 - (4) 不安定狭心症の患者[陽性変時作用及び陽性変力作用により、症状が悪化するおそれがある。]
 - (5) 左冠動脈主幹部狭窄のある患者[陽性変力作用により、広範囲に心筋虚血を来すおそれがある。]
 - (6) 重症心不全の患者[心不全が悪化するおそれがある。]
 - (7) 重症の頻拍性不整脈のある患者[陽性変時作用により、症状が悪化するおそれがある。]
 - (8) 急性の心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者[症状が悪化するおそれがある。]
 - (9) 大動脈解離等の重篤な血管病変のある患者[状態が悪化するおそれがある。]
 - (10) コントロール不良の高血圧症の患者[陽性変力作用により、過度の昇圧を来すおそれがある。]
 - (11) 褐色細胞腫の患者[カテコールアミンを過剰に産生する腫瘍であるため、症状が悪化するおそれがある。]

- (12) 高度な伝導障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (13) 心室充満の障害(収縮性心膜炎、心タンポナーデ等)のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (14) 循環血液量減少症の患者[症状が悪化するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ドブトレックス キット点滴静注用 200mg	ドブトレックス キット点滴静注用 600mg
有効成分 [1袋 (200mL) 中]	ドブタミン塩酸塩 224.2mg (ドブタミンとして 200mg に 相当)	ドブタミン塩酸塩 672.6mg (ドブタミンとして 600mg に 相当)
添加物	D-マンニトール 200mg 亜硫酸水素ナトリウム 30mg ブドウ糖 10g 塩酸、注射用水	D-マンニトール 600mg 亜硫酸水素ナトリウム 30mg ブドウ糖 10g 塩酸、注射用水

2. 性状

販売名	ドブトレックス キット点滴静注用 200mg	ドブトレックス キット点滴静注用 600mg
性状・剤形	無色澄明の液である。(注射 剤)	無色澄明の液である。(注射 剤)
pH	3.0~4.0	3.0~4.0
浸透圧比 [生理食塩液 に対する比]	約 1	約 1

**【効能・効果】

1. 急性循環不全における心収縮力増強
2. 心エコー図検査における負荷

**

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

〈心エコー図検査における負荷〉

負荷試験前に患者の病歴を確認し、安静時心エコー図検査等により本剤による薬物負荷心エコー図検査が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

**【用法・用量】

1. 急性循環不全における心収縮力増強
通常、ドブタミンとして、1分間あたり1~5μg/kgを点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり20μg/kgまで増量できる。
2. 心エコー図検査における負荷
通常、ドブタミンとして、1分間あたり5μg/kgから点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり10、20、30、40μg/kgと3分毎に増量する。

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

参考：投与量表

1. ドブトレックスキット点滴静注用 200mg

体重 (kg)	ドブタミン投与量 (μg/kg/分)							
	3	5	7	10	15	20	30*	40*
10	1.8	3.0	4.2	6.0	9.0	12.0	18.0	24.0
20	3.6	6.0	8.4	12.0	18.0	24.0	36.0	48.0
30	5.4	9.0	12.6	18.0	27.0	36.0	54.0	72.0
40	7.2	12.0	16.8	24.0	36.0	48.0	72.0	96.0
50	9.0	15.0	21.0	30.0	45.0	60.0	90.0	120.0
60	10.8	18.0	25.2	36.0	54.0	72.0	108.0	144.0
70	12.6	21.0	29.4	42.0	63.0	84.0	126.0	168.0
80	14.4	24.0	33.6	48.0	72.0	96.0	144.4	192.0

表内の単位：小児用点滴セット (60 滴=1mL) を使用する場合は、滴/分、微量輸液ポンプを使用する場合は、mL/時を表示する。

※：心エコー図検査における負荷において使用する投与量

2. ドブトレックスキット点滴静注用 600mg

体重 (kg)	ドブタミン投与量 (μg/kg/分)*							
	3	5	7	10	15	20	30*	40*
10	0.6	1.0	1.4	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
20	1.2	2.0	2.8	4.0	6.0	8.0	12.0	16.0
30	1.8	3.0	4.2	6.0	9.0	12.0	18.0	24.0
40	2.4	4.0	5.6	8.0	12.0	16.0	24.0	32.0
50	3.0	5.0	7.0	10.0	15.0	20.0	30.0	40.0
60	3.6	6.0	8.4	12.0	18.0	24.0	36.0	48.0
70	4.2	7.0	9.8	14.0	21.0	28.0	42.0	56.0
80	4.8	8.0	11.2	16.0	24.0	32.0	48.0	64.0

表内の単位：小児用点滴セット (60 滴=1mL) を使用する場合は、滴/分、微量輸液ポンプを使用する場合は、mL/時を表示する。

※：心エコー図検査における負荷において使用する投与量

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

＜心エコー図検査における負荷＞

本剤による負荷終了の目安等を含めた投与方法等については、ガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

**【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）

＜効能共通＞

- 重篤な冠動脈疾患のある患者 [複数の冠動脈主枝に高度の閉塞性変化のある患者では、本剤投与時の冠血流増加が少なく、心筋局所灌流が不均一になることがある。また、心収縮力及び心拍数を増す薬剤は、一般に、心筋虚血を強め心筋梗塞を拡大するおそれがあるとの報告がある。]
- 高血圧症の患者 [過度の昇圧を来すおそれがある。]

＜急性循環不全における心収縮力増強＞

- 心房細動のある患者 [本剤には房室伝導を促進する作用があるので、心房細動のある患者では心拍数を増加するおそれがある。]
- 境界型糖尿病及び糖尿病の患者

＜心エコー図検査における負荷＞

- 重症心臓弁膜症の患者 [陽性変力作用により、血行動態が不安定となり、心機能が悪化するおそれがある。]
- 心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者 [症状が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

- β 遮断剤の投与を受けている患者及び最近に β 遮断剤の投与を受けていた患者では、本剤の効果が抑制されるおそれがある。[「相互作用」の項参照]

＜急性循環不全における心収縮力増強＞

- 本剤の投与前に、体液減少の是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。
- 本剤の投与は、血圧、心拍数、心電図及び尿量、また可能な限り肺動脈楔入圧及び心拍出量等、患者の状態を観察し

ながら行うこと。

- 本剤は通常、末梢血管収縮作用を示さないで、過度の血圧低下を伴う急性循環不全患者においては、末梢血管収縮剤を投与するなど他の適切な処置を考慮すること。
- 本剤の投与中に過度の心拍数増加・収縮期血圧上昇のあらわれた場合には、過量投与の可能性があるため、このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。[「過量投与」の項参照]
- 高度の大動脈弁狭窄等、重篤な血流閉塞がある患者では、本剤による改善がみられない可能性がある。
- 72 時間以上投与すると耐性がみられることがあり、増量の必要な場合がある。
- 本剤はブドウ糖を含んでいるので、ブドウ糖の投与が好ましくない患者には他の希釈剤で希釈したドブタミン塩酸塩を使用する。
- 新生児・乳幼児、老人等の重篤な心疾患患者に使用する場合には、水分摂取量が過剰にならないように十分注意して投与する。また、必要に応じ高濃度製剤の使用も考慮する。

＜心エコー図検査における負荷＞

負荷試験中に、心停止、心筋梗塞、ストレス心筋症、心室頻拍、心室細動等の不整脈、並びに急激な血圧の変動等が発現することがあるため、以下の点に留意すること。

- 負荷試験を行う検査室には、除細動器を含めた救急備品を準備すること。
- 負荷試験中に何らかの異常を認めた場合は速やかに訴えるよう患者に指導すること。
- 負荷試験中は、心電図、血圧、心拍数及び自他覚症状等の観察を注意深く行い、負荷試験の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β 遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	本剤の効果の減弱、末梢血管抵抗の上昇等が起こるおそれがある。	機序：本剤の β 受容体刺激作用が遮断され、α 受容体刺激作用があらわれるおそれがある。 危険因子：β 遮断剤の投与を受けている患者及び最近に β 遮断剤の投与を受けていた患者

4. 副作用

ドブトレックスキット点滴静注用では、承認時（急性循環不全における心収縮力増強）における安全性評価対象例 88 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 3 例（3%）に認められた。

参考：ドブトレックス注射液 100mg では、再審査終了時における安全性評価対象例 6506 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 166 例（2.55%）に認められた。

(1) 重大な副作用

＜心エコー図検査における負荷＞

- 心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞（頻度不明*）：心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞があらわれることがあるので、負荷試験中は心電図等の継続した監視を行うこと。また、蘇生措置ができる準備をしておくこと。
- ストレス心筋症（頻度不明*）：ストレス心筋症があらわれることがあるので、負荷試験中に心室性期外収縮、ST 上昇、壁運動異常（心室基部の過収縮と心尖部広範囲におよぶ収縮低下）等の異常所見を認めた場合は、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類・頻度	5%以上又は頻度不明*	0.1~5%未満
循環器*	不整脈（頻脈・期外収縮等）、血圧低下	過度の血圧上昇、動悸、胸部不快感、狭心痛、前胸部熱感、息切れ

種類\頻度	5%以上又は頻度不明 [※]	0.1~5%未満
消化器		悪心、腹部痛等
投与部位		注射部位の発赤、腫脹等
その他	血清カリウムの低下	頭痛、発疹、好酸球増多

注1: 症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注2: 心エコー図検査における負荷に用いた場合、期外収縮が30%以上発現したとの報告^{4),5)}がある。(心エコー図検査における負荷に対して、使用成績調査等の発現頻度が明確となる調査を実施していない。)

※: 自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又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回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

〈急性循環不全における心収縮力増強〉

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には、観察を十分に行い、少量より慎重に開始すること。

[開心術後に心拍数が多い小児等に投与し、過度の頻拍を来したとの報告がある。]

8. 過量投与

徴候、症状: 食欲不振、悪心、嘔吐、動悸、息切れ、胸痛等、また、陽性変力作用及び変時作用による血圧上昇、頻拍性不整脈、心筋虚血、心室細動、血管拡張による低血圧等が生じるおそれがある^{9),10)}。

処置: ドブタミン塩酸塩の半減期は短いため、通常、血圧上昇は減量あるいは投与中止により回復する。回復しない場合には、短時間型 α 遮断薬の投与を考慮する。重症の心室性頻拍性不整脈には、プロプラノロール塩酸塩あるいはリドカインの投与も考慮する。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。[患者の病態及び本剤に対する反応に応じて絶えず本剤の点滴速度を調節する必要があるため、他の注射液と混合するといずれかの薬剤の点滴速度調節に支障を来すおそれがある。]

(2) 調製時

1) pH8以上のアルカリ性の注射液(炭酸水素ナトリウム注射液、アミノフィリン注射液等)と混合しないこと。[このような注射液と混合時、混合液がpH8以上になることがあり、pH8以上の溶液中では、本剤の分解・着色が促進される。またこのような注射液と混合すると、着色のほか混濁・沈殿を生じることがある。]

2) 一部のナトリウム塩(ヘパリンナトリウム、セファロチンナトリウム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム等)を含む注射液と混合すると、混濁・沈殿を生じることがある。

(3) 投与経路: 点滴静注によるのみ投与すること。

(4) 静脈内注射時: 血管外へ漏れた場合、注射部位を中心に発赤、腫脹又は壊死を起こすことがあるので慎重に投与すること。

(5) 投与速度: 必要に応じ微量投与可能な輸液ポンプの使用も考慮すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性にドブタミン塩酸塩を $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で40分間点滴静注したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す⁹⁾。

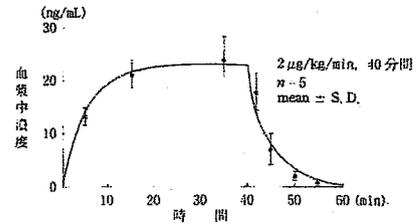


図1 点滴静注時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{ss} ^{±1} (ng/mL)	T _{1/2} (min)
2 µg/kg/min, 40分間	5	25	3.58±0.86

注1: 定常状態における血漿中濃度

(mean±S.D.)

2. 分布

(参考)

ラットに¹⁴C-標識ドブタミン塩酸塩を1回静脈内投与したとき、心臓、副腎、肝臓、腎臓に高濃度に分布し、その他の組織は血液より高いか同程度の放射活性を示した。多くの組織からの消失は、投与後急速に、2時間以降はやや緩やかに減少した⁹⁾。

3. 代謝

尿中の主代謝産物は3-O-メチルドブタミンのグルクロン酸抱合体である。

(参考)

モルモット摘出心筋において3-O-メチルドブタミンの心筋収縮力増強作用はドブタミンに比して著しく弱い¹⁰⁾。(in vitro)

4. 排泄

主要排泄部位: 腎

点滴静注後10時間までに3-O-メチルドブタミン及びそのグルクロン酸抱合体として約35%が尿中に排泄された⁹⁾。

5. その他

血漿蛋白結合率: 38.2±12.8% (mean±S.D.)¹⁰⁾

【臨床成績】

承認時における一般臨床試験での改善率は次のとおりであった¹²⁾。

表2 臨床成績

疾患名	投与量	「改善」以上の症例数/有効性評価対象例数	改善率 (%)
急性循環不全	通常用量 (1~5 µg/kg/min)	39/50	78.0

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 冠動脈結紮等により心原性ショックを起こさせたイヌ及びその他の急性循環不全病態モデルにおいて、ドブタミン塩酸塩は心収縮力を増強し、心拍出量の増加、冠血流量の増加、左室拡張終期圧の低下等の循環動態の改善を来す。

(2) イヌ等において他のカテコールアミン剤(ドパミン、イソプロテレノール、ノルアドレナリン)と同等の心筋収縮力増強作用をあらわす用量で、心拍数増加作用、催不整脈作用及び血管に対する作用はいずれも他のカテコールアミン剤よりも弱い。

2. 作用機序

(1) 心筋の β_1 受容体に直接作用し心収縮力を増強する。

(2) 軽度ではあるが、血管の β_2 及び α_1 受容体に作用し末梢血管抵抗を軽減する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ドブタミン塩酸塩 (JAN) [日局]

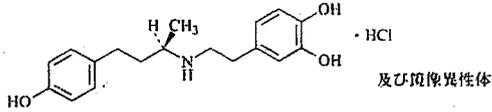
Dobutamine Hydrochlorid

化学名：4-{2-[(1*R*S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl}benzene-1,2-diol monohydrochlorid

分子式：C₁₈H₂₃NO₃ · HCl

分子量：337.84

化学構造式：



性状：白色～ごくうすいだいだい色の結晶性の粉末又は粒である。
メタノールに溶けやすく、水又はエタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
水溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

融点：188～192℃

分配係数：0.283 [pH7.0, 酢酸エチル/緩衝液]

【包装】

ドブトレックスキット点滴静注用 200mg：200mL×10袋

ドブトレックスキット点滴静注用 600mg：200mL×10袋

【主要文献】

- **1) Daniels, C. J. et al. : J. Am. Soc. Echocardiogr., 1997, 10 (9), 979
- **2) Kemdem, A. et al. : Ann. Cardiol. Angiol., 2010, 59 (2), 100
- **3) Viviana, S. et al. : Rev. Esp. Cardiol, 2002, 55 (3), 312
- **4) 平野豊ほか：J Cardiol., 2001, 38, 73
- **5) Wilson Mathias et al. : J Am Soc Echocardiogr, 1999, 12, 785
- 6) Goethals, M. et al. : Acta Cardiologica, 1984, 39 (5), 373
- 7) Paulman, P. M. et al. : JAMA, 1990, 264 (18), 2386
- 8) 山崎登自ほか：社内資料 (持続静脈内注入時の薬動力学的検討, 1979)
- 9) 菅野浩一ほか：薬理と治療, 1979, 7 (2), 338
- 10) 上田元彦ほか：社内資料 (摘出心筋標本に対する作用, 1977)
- 11) 沼田弘明ほか：実中研・前臨床研究報, 1978, 4 (1), 23
- 12) 早崎和也ほか：基礎と臨床, 1990, 24 (13), 6999

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

共和薬品工業株式会社 薬事部, 安全管理部

〒532-0011 大阪市淀川区西中島 5-13-9

☎ 0120-041-189 (製品情報お問い合わせ先)

FAX 06-6308-0334



●：登録商標

DBXX 13

※※急性循環不全改善剤、心臓疾患診断補助剤

劇薬、処方箋医薬品※

※ ドブタミン点滴静注液100mg「ファイザー」

DOBUTAMINE Injection 100mg [Pfizer]

ドブタミン塩酸塩注射液

貯法 室温保存
 使用期限 最終年月を外箱等に記載

※ 承認番号	22700AMX00247
※ 薬価収載	2015年6月
※ 販売開始	1994年7月
※※ 効能追加	2018年●月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

※※【警告】

心エコー図検査における負荷に用いる場合は、以下の点に注意すること。

1. 緊急時に十分措置できる医療施設において、負荷心エコー図検査に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
2. 心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞等があらわれるおそれがあるため、蘇生処置ができる準備を行い実施すること。負荷試験中は、心電図、血圧等の継続した監視を行い、患者の状態を注意深く観察すること。また、重篤な胸痛、不整脈、高血圧又は低血圧等が発現し、検査の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

※※【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

※※（効能共通）

- (1) 肥大型閉塞性心筋症（特発性肥厚性大動脈弁下狭窄）の患者〔左室からの血液流出路の閉塞が増強され、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) ドブタミン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者〔心エコー図検査における負荷〕
- (3) 急性心筋梗塞後早期の患者〔急性心筋梗塞後早期に実施したドブタミン負荷試験中に、致死的な心破裂がおきたとの報告がある。〕
- (4) 不安定狭心症の患者〔陽性変時作用及び陽性変力作用により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 左冠動脈主幹部狭窄のある患者〔陽性変力作用により、広範囲に心筋虚血を来すおそれがある。〕
- (6) 重症心不全の患者〔心不全が悪化するおそれがある。〕
- (7) 重症の頻拍性不整脈のある患者〔陽性変時作用により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (8) 急性の心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (9) 大動脈解離等の重篤な血管病変のある患者〔状態が悪化するおそれがある。〕
- (10) コントロール不良の高血圧症の患者〔陽性変力作用により、過度の昇圧を来すおそれがある。〕
- (11) 褐色細胞腫の患者〔カテコールアミンを過剰に産生する腫瘍であるため、症状が悪化するおそれがある。〕
- (12) 高度な伝導障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (13) 心室充満の障害（収縮性心膜炎、心タンポナーデ等）のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (14) 循環血液量減少症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

※【組成・性状】

1. 組成

1 管中：

成分	販売名	容量
	ドブタミン点滴静注液100mg「ファイザー」	5 mL
有効成分	日局 ドブタミン塩酸塩 112.1mg (ドブタミンとして 100mg)	
添加物	D-マンニトール 100mg 亜硫酸水素ナトリウム 2.4mg pH調整剤 適量	

2. 性状

本剤は無色澄明の液で、その溶液のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	2.5~3.5
浸透圧比	0.75~0.90 (生理食塩液に対する比)

※※【効能・効果】

1. 急性循環不全における心収縮力増強
2. 心エコー図検査における負荷

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

※※〈心エコー図検査における負荷〉

負荷試験前に患者の病歴を確認し、安静時心エコー図検査等により本剤による薬物負荷心エコー図検査が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

※※【用法・用量】

1. 急性循環不全における心収縮力増強
 本剤は、用時、5%ドブ糖注射液又は「日局」生理食塩液で希釈し、ドブタミンとして通常、1分間あたり1~5 µg/kgを点滴静注する。投与量は、患者の病態に応じて適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり20 µg/kgまで増量できる。
2. 心エコー図検査における負荷
 通常、ドブタミンとして、1分間あたり5 µg/kgから点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり10、20、30、40 µg/kgと3分毎に増量する。

※※〈参考：希釈法〉

希釈には5%ドブ糖注射液、「日局」生理食塩液のほか5%果糖、5%キシリトール、5%ソルビトール、20%マンニトールあるいは乳酸リンゲルの各注射液も用いることができる。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

※※〈心エコー図検査における負荷〉

本剤による負荷終了の目安等を含めた投与方法等については、ガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

※※【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）

※※（効能共通）

- (1) 重篤な冠動脈疾患のある患者〔複数の冠動脈主枝に高度の閉塞性変化のある患者では、本剤投与時の冠血流増加が少なく、心筋局所灌流が不均一になることがある。また、心収縮力及び心拍数を増す薬剤は、一般に、心筋虚血を強め心筋梗塞を拡大するおそれがあるとの報告がある。〕
- (2) 高血圧症の患者〔過度の昇圧を来すおそれがある。〕
- ※※（急性循環不全における心収縮力増強）
- (3) 心房細動のある患者〔本剤には房室伝導を促進する作用があるので、心房細動のある患者では心拍数を増加するおそれがある。〕
- ※※（心エコー図検査における負荷）
- (4) 重症心臓弁膜症の患者〔陽性変力作用により、血行動態が不安定となり、心機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

※※（効能共通）

- (1) β遮断剤の投与を受けている患者及び最近にβ遮断剤の投与を受けていた患者では、本剤の効果が抑制されるおそれがある。〔「相互作用」の項参照〕
- ※※（急性循環不全における心収縮力増強）
- (2) 本剤の投与前に、体液減少の是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。
- (3) 本剤の投与は、血圧、心拍数、心電図及び尿量、また可能な限り肺動脈楔入圧及び心拍出量等、患者の状態を観察しながら行うこと。
- (4) 本剤は通常、末梢血管収縮作用を示さないで、過度の血圧低下を伴う急性循環不全患者においては、末梢血管収縮剤を投与するなど他の適切な処置を考慮すること。

- (5)本剤の投与中に過度の心拍数増加・収縮期血圧上昇のあらわれた場合には、過量投与の可能性があるので、このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。〔過量投与〕の項参照
- (6)高度の大動脈弁狭窄等、重篤な血流閉塞がある患者では、本剤による改善がみられない可能性がある。
- (7)72時間以上投与すると耐性がみられることがあり、増量の必要な場合がある。

※※(心エコー図検査における負荷)

負荷試験中に、心停止、心筋梗塞、ストレス心筋症、心室頻拍、心室細動等の不整脈、並びに急激な血圧の変動等が発現することがあるため、以下の点に留意すること。

- (8)負荷試験を行う検査室には、除細動器を含めた救急備品を準備すること。
- (9)負荷試験中に何らかの異常を認めた場合は速やかに訴えるよう患者に指導すること。
- (10)負荷試験中は、心電図、血圧、心拍数及び自覚症状等の観察を注意深く行い、負荷試験の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 等	本剤の効果の減弱、末梢血管抵抗の上昇等が起こるおそれがある。	機序：本剤のβ受容体刺激作用が遮断され、α受容体刺激作用があらわれるおそれがある。 危険因子：β遮断剤の投与を受けている患者及び最近にβ遮断剤の投与を受けていた患者

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

※※(1)重大な副作用 (頻度不明)

(心エコー図検査における負荷)

- 1)心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞：心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞があらわれることがあるので、負荷試験中は心電図等の継続した監視を行うこと。また、蘇生措置ができる準備をしておくこと。
- 2)ストレス心筋症：ストレス心筋症があらわれることがあるので、負荷試験中に心室性期外収縮、ST上昇、壁運動異常(心室基部の過収縮と心尖部広範囲におよぶ収縮低下)等の異常所見を認めた場合は、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明
※※ 循環器 ²⁾	不整脈(頻脈、期外収縮 ²⁾ 等)、血圧低下、過度の血圧上昇、動悸、胸部不快感、狭心痛、前胸部熱感、息切れ
消化器	悪心、腹部痛等
投与部位	注射部位の発赤、腫脹等
その他	血清カリウムの低下、頭痛、発疹、肝酸球増多

注1：症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

※※注2：心エコー図検査における負荷に用いた場合、期外収縮が30%以上発現したとの報告¹⁾がある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又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回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

※※7. 小児等への投与

(急性循環不全における心収縮力増強)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には、観察を十分に行い、少量より慎重に開始すること。〔開心術後に心拍数が多い小児等に投与し、過度の頻拍を来したとの報告がある。〕

8. 過量投与

徴候、症状：食欲不振、悪心、嘔吐、動悸、息切れ、胸痛等、また、

陽性変力作用及び変時作用による血圧上昇、頻拍性不整脈、心筋虚血、心室細動、血管拡張による低血圧等が生じるおそれがある。
処置：ドブタミン塩酸塩の半減期は短いため、通常、血圧上昇は減量あるいは投与中止により回復する。回復しない場合には、短時間型α遮断薬の投与を考慮する。重症の心室性頻拍性不整脈には、プロプラノロール塩酸塩あるいはリドカインの投与も考慮する。

9. 適用上の注意

(1)アンブルカット時

本剤はワンポイントアンブルであるが、異物混入を避けるため、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭したのちカットすることが望ましい。

(2)調製方法

- 1)他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。〔患者の病態及び本剤に対する反応に応じて絶えず本剤の点滴速度を調節する必要があるため、他の注射液と混合するといずれかの薬剤の点滴速度調節に支障を来すおそれがある。〕
- 2)希釈後は24時間以内に投与すること。〔希釈後時間が経過するにつれて着色することがある。これは本剤がわずかに酸化されるためであるが、希釈後24時間以内は着色しても本剤の含量にはほとんど変化がない。〕

(3)調製時

- 1)pH 8 以上のアルカリ性の注射液(炭酸水素ナトリウム注射液、アミノフィリン注射液等)と混合しないこと。〔このような注射液と混合時、混合液がpH 8 以上になることがあり、pH 8 以上の溶液中では、本剤の分解・着色が促進される。またこのような注射液と混合すると、着色のほか混濁・沈殿を生じることがある。〕
- 2)一部のナトリウム塩(ヘパリンナトリウム、セファロチンナトリウム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム等)を含む注射液と混合すると、混濁・沈殿を生じることがある。

(4)投与経路

点滴静注によるのみ投与すること。

(5)静脈内注射時

血管外へ漏れた場合、注射部位を中心に発赤、腫脹又は壊死を起こすことがあるので慎重に投与すること。

【薬効薬理】

選択的β₁受容体作動薬。心臓のβ₁受容体刺激により収縮力を高めるので、急性循環不全の際に心収縮力増強の目的で用いられる。心拍数増大は比較的弱いので、心筋酸素要求量の増大は少ないといわれる³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

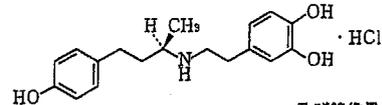
一般名：ドブタミン塩酸塩 (Dobutamine Hydrochloride)

化学名：4-[2-[(1RS)-3-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl]benzene-1,2-diol monohydrochloride

分子式：C₁₄H₂₂NO₃・HCl

分子量：337.84

構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色〜ごくうすいだい色の結晶性の粉末又は粒である。メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：188〜192℃

※【包装】

ドブタミン点滴静注液100mg「ファイザー」：5mL×10管

※※【主要文献】

- 1)平野 豊ほか：J Cardiol.38：73-80, 2001
- 2)Wilson Mathias, et al. : J Am Soc Echocardiogr.12(10)：785-791, 1999
- 3)第十七改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-3425, 2016

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売元】

マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

【販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



2018.12
003

※急性循環不全改善剤、心臓疾患診断補助剤

劇薬、処方箋医薬品[※]

※**ドブタミン点滴静注液200mgキット「ファイザー」**
 ※**ドブタミン点滴静注液600mgキット「ファイザー」**

DOBUTAMINE Injection 200mg・600mg Kit [Pfizer]

希釈型ドブタミン塩酸塩注射液

貯法 室温保存
 使用期限 最終年月を外箱等に記載
 (取扱以上の注意参照)

	200mg	600mg
※承認番号	22700AMX00245	22700AMX00246
※薬価収載	2015年6月	
※販売開始	1996年7月	
※効能追加	2018年●月	

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

※※【警告】

心エコー図検査における負荷に用いる場合は、以下の点に注意すること。

1. 緊急時に十分措置できる医療施設において、負荷心エコー図検査に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
2. 心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞等があらわれるおそれがあるため、蘇生処置ができる準備を行い実施すること。 負荷試験中は、心電図、血圧等の継続した監視を行い、患者の状態を注意深く観察すること。 また、重篤な胸痛、不整脈、高血圧又は低血圧等が発現し、検査の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止すること。 [[重大な副作用]]の項参照]

※※【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

※※ (効能共通)

- (1) 肥大型閉塞性心筋症 (特発性肥厚性大動脈弁下狭窄) の患者 [左室からの血液流出路の閉塞が増強され、症状を悪化するおそれがある。]
- (2) ドブタミン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
- ※※ (心エコー図検査における負荷)
- (3) 急性心筋梗塞後早期の患者 [急性心筋梗塞後早期に実施したドブタミン負荷試験中に、致死的な心破裂がおきたとの報告がある。]
- (4) 不安定狭心症の患者 [陽性変時作用及び陽性変力作用により、症状が悪化するおそれがある。]
- (5) 左冠動脈主幹部狭窄のある患者 [陽性変力作用により、広範囲に心筋虚血を来すおそれがある。]
- (6) 重症心不全の患者 [心不全が悪化するおそれがある。]
- (7) 重症の頻拍性不整脈のある患者 [陽性変時作用により、症状が悪化するおそれがある。]
- (8) 急性の心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (9) 大動脈解離等の重篤な血管病変のある患者 [状態が悪化するおそれがある。]
- (10) コントロール不良の高血圧症の患者 [陽性変力作用により、過度の昇圧を来すおそれがある。]
- (11) 褐色細胞腫の患者 [カテコールアミンを過剰に産生する腫瘍であるため、症状が悪化するおそれがある。]
- (12) 高度な伝導障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (13) 心室充満の障害 (収縮性心膜炎、心タンポナーデ等) のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (14) 循環血液量減少症の患者 [症状が悪化するおそれがある。]

※【組成・性状】

1. 組成

1袋中:

成分	容量	
	200mL	200mL
有効成分	日局 ドブタミン塩酸塩 224.2mg (ドブタミンとして 200mg)	日局 ドブタミン塩酸塩 672.6mg (ドブタミンとして 600mg)
添加物	ブドウ糖 亜硫酸水素ナトリウム pH調整剤	10g 60mg 適量

2. 性状

本剤は無色澄明の液で、その溶液のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	3.0~4.0
浸透圧比	1.0~1.2 (生理食塩液に対する比)

※※【効能・効果】

1. 急性循環不全における心収縮力増強
2. 心エコー図検査における負荷

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

〈心エコー図検査における負荷〉

負荷試験前に患者の病歴を確認し、安静時心エコー図検査等により本剤による薬物負荷心エコー図検査が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

※※【用法・用量】

1. 急性循環不全における心収縮力増強
通常、ドブタミンとして、1分間あたり1~5 µg/kgを点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて、適宜増減し、必要ある場合には1分間あたり20 µg/kgまで増量できる。
2. 心エコー図検査における負荷

通常、ドブタミンとして、1分間あたり5 µg/kgから点滴静注を開始し、病態が評価できるまで1分間あたり10、20、30、40 µg/kgと3分毎に増量する。

ドブタミン点滴静注液200mgキット「ファイザー」投与量表

体重 (kg)	ドブタミン投与量 (µg/kg/min)							
	3	5	7	10	15	20	30*	40*
10	1.8	3.0	4.2	6.0	9.0	12.0	18.0	24.0
20	3.6	6.0	8.4	12.0	18.0	24.0	36.0	48.0
30	5.4	9.0	12.6	18.0	27.0	36.0	54.0	72.0
40	7.2	12.0	16.8	24.0	36.0	48.0	72.0	96.0
50	9.0	15.0	21.0	30.0	45.0	60.0	90.0	120.0
60	10.8	18.0	25.2	36.0	54.0	72.0	108.0	144.0
70	12.6	21.0	29.4	42.0	63.0	84.0	126.0	168.0
80	14.4	24.0	33.6	48.0	72.0	96.0	144.4	192.0

表内単位: 小児用輸液セット (60滴=1 mL) 使用の場合は滴/分
 輸液ポンプ使用の場合はmL/時

*: 心エコー図検査における負荷において使用する投与量

		ドブタミン投与量 (μg/kg/min)							
		3	5	7	10	15	20	30*	40*
体 重 (kg)	10	0.6	1.0	1.4	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
	20	1.2	2.0	2.8	4.0	6.0	8.0	12.0	16.0
	30	1.8	3.0	4.2	6.0	9.0	12.0	18.0	24.0
	40	2.4	4.0	5.6	8.0	12.0	16.0	24.0	32.0
	50	3.0	5.0	7.0	10.0	15.0	20.0	30.0	40.0
	60	3.6	6.0	8.4	12.0	18.0	24.0	36.0	48.0
	70	4.2	7.0	9.8	14.0	21.0	28.0	42.0	56.0
	80	4.8	8.0	11.2	16.0	24.0	32.0	48.0	64.0

表内単位：小児用輸液セット（60滴＝1mL）使用の場合は滴/分
輸液ポンプ使用の場合はmL/時

*：心エコー図検査における負荷において使用する投与量

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

＜心エコー図検査における負荷＞

本剤による負荷終了の目安等を含めた投与方法等については、ガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

※※【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）

※※＜効能共通＞

- (1) 重篤な冠動脈疾患のある患者〔複数の冠動脈主枝に高度の閉塞性変化のある患者では、本剤投与時の冠血流増加が少なく、心筋局所灌流が不均一になることがある。また、心収縮力及び心拍数を増す薬剤は、一般に、心筋虚血を強め心筋梗塞を拡大するおそれがあるとの報告がある。〕
- (2) 高血圧症の患者〔過度の昇圧を来すおそれがある。〕

※※＜急性循環不全における心収縮力増強＞

- (3) 心房細動のある患者〔本剤には房室伝導を促進する作用があるので、心房細動のある患者では心拍数を増加するおそれがある。〕
- (4) 境界型糖尿病及び糖尿病の患者

※※＜心エコー図検査における負荷＞

- (5) 重症心臓弁膜症の患者〔陽性変力作用により、血行動態が不安定となり、心機能が悪化するおそれがある。〕
- (6) 心膜炎、心筋炎、心内膜炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

※※＜効能共通＞

- (1) β遮断剤の投与を受けている患者及び最近にβ遮断剤の投与を受けていた患者では、本剤の効果が抑制されるおそれがある。〔相互作用〕の項参照

※※＜急性循環不全における心収縮力増強＞

- (2) 本剤の投与前に、体液減少の是正、呼吸管理等の必要な処置を行うこと。
- (3) 本剤の投与は、血圧、心拍数、心電図及び尿量、また可能な限り肺動脈楔入圧及び心拍出量等、患者の状態を観察しながら行うこと。
- (4) 本剤は通常、末梢血管収縮作用を示さないため、過度の血圧低下を伴う急性循環不全患者においては、末梢血管収縮剤を投与するなど他の適切な処置を考慮すること。
- (5) 本剤の投与中に過度の心拍数増加・収縮期血圧上昇のあらわれた場合には、過量投与の可能性があるため、このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。〔過量投与〕の項参照
- (6) 高度の大動脈弁狭窄等、重篤な血流閉塞がある患者では、本剤による改善がみられない可能性がある。
- (7) 72時間以上投与すると耐性がみられることがあり、増量の必要な場合がある。
- (8) 本剤はブドウ糖を含んでいるので、ブドウ糖の投与が好ましくない患者には他の希釈剤で希釈したドブタミン塩酸塩を使用する。
- (9) 新生児・乳幼児、老人等の重篤な心疾患患者に使用する場合には、水分摂取量が過剰にならないように十分注意して投与する。また、必要に応じ高濃度製剤の使用も考慮する。

※※＜心エコー図検査における負荷＞

負荷試験中に、心停止、心筋梗塞、ストレス心筋症、心室頻拍、心室細動等の不整脈、並びに急激な血圧の変動等が発現することがあるため、以下の点に留意すること。

- (10) 負荷試験を行う検査室には、除細動器を含めた救急備品を準備すること。
- (11) 負荷試験中に何らかの異常を認めた場合は速やかに訴えるよう患者に指導すること。
- (12) 負荷試験中は、心電図、血圧、心拍数及び自他覚症状等の観察を注意深く行い、負荷試験の継続が困難と判断した場合は、速やかに本剤の投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	本剤の効果の減弱、末梢血管抵抗の上昇等が起こるおそれがある。	機序：本剤のβ受容体刺激作用が遮断され、α受容体刺激作用があらわれるおそれがある。 危険因子：β遮断剤の投与を受けている患者及び最近にβ遮断剤の投与を受けていた患者

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

※※(1) 重大な副作用（頻度不明）

＜心エコー図検査における負荷＞

- 1) 心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞：心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞があらわれることがあるので、負荷試験中は心電図等の継続した監視を行うこと。また、蘇生措置ができる準備をしておくこと。
- 2) ストレス心筋症：ストレス心筋症があらわれることがあるので、負荷試験中に心室性期外収縮、ST上昇、壁運動異常（心室基部の過収縮と心尖部広範囲におよぶ収縮低下）等の異常所見を認めた場合は、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
※※ 循環器 ⁽¹⁾	不整脈（頻脈・期外収縮 ⁽²⁾ 等）、血圧低下、過度の血圧上昇、動悸、胸部不快感、狭心症、前胸部熱感、息切れ
消化器	悪心、腹部痛等
投与部位	注射部位の発赤、腫脹等
その他	血清カリウムの低下、頭痛、発疹、好酸球増多

注1：症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

※※注2：心エコー図検査における負荷に用いた場合、期外収縮が30%以上発現したとの報告^{1,2)}がある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又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回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

※※7. 小児等への投与

＜急性循環不全における心収縮力増強＞

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には、観察を十分に行い、少量より慎重に開始すること。〔開心術後に心拍数が多い小児等に投与し、過度の頻拍を来したとの報告がある。〕

8. 過量投与

徴候、症状：食欲不振、悪心、嘔吐、動悸、息切れ、胸痛等、また、陽性変力作用及び変時作用による血圧上昇、頻拍性不整脈、心筋虚血、心室細動、血管拡張による低血圧等が生じるおそれがある。

処置：ドブタミン塩酸塩の半減期は短いため、通常、血圧上昇は減量あるいは投与中止により回復する。回復しない場合には、短時間型 α 遮断薬の投与を考慮する。重症の心室性頻拍性不整脈には、プロプラノロール塩酸塩あるいはリドカインの投与も考慮する。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

他の注射液と混合せずに用いることが望ましい。[患者の病態及び本剤に対する反応に応じて絶えず本剤の点滴速度を調節する必要があるため、他の注射液と混合するといずれかの薬剤の点滴速度調節に支障を来すおそれがある。]

(2) 調製時

1) pH 8 以上のアルカリ性の注射液（炭酸水素ナトリウム注射液、アミノフィリン注射液等）と混合しないこと。[このような注射液と混合時、混合液がpH 8 以上になることがあり、pH 8 以上の溶液中では、本剤の分解・着色が促進される。またこのような注射液と混合すると、着色のほか混濁・沈殿を生じることがある。]

2) 一部のナトリウム塩（ヘパリンナトリウム、セファロチンナトリウム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム等）を含む注射液と混合すると、混濁・沈殿を生じることがある。

(3) 投与経路

点滴静注によってのみ投与すること。

(4) 静脈内注射時

血管外へ漏れた場合、注射部位を中心に発赤、腫脹又は壊死を起すことがあるので慎重に投与すること。

(5) 投与速度

必要に応じ微量投与可能な輸液ポンプの使用も考慮すること。

【薬効薬理】

選択的 β_1 受容体作動薬。心臓の β_1 受容体刺激により収縮力を高めるので、急性循環不全の際に心収縮力増強の目的で用いられる。心拍数増大は比較的弱いので、心筋酸素要求量の増大は少ないといわれる⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

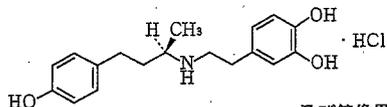
一般名：ドブタミン塩酸塩 (Dobutamine Hydrochloride)

化学名：4-[2-[(1RS)-3-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl]benzene-1, 2-diol monohydrochloride

分子式： $C_{18}H_{22}NO_3 \cdot HCl$

分子量：337.84

構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色～ごくうすいだい色の結晶性の粉末又は粒である。
メタノールに溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

融点：188～192℃

※【取扱い上の注意】

1. 混注の際には注射針をゴム栓にまっすぐ刺してください。
2. 使用直前まで外袋を開封しないでください。
3. 袋が破損または薬液が変色しているものは使用しないでください。
4. 外袋の内面に水滴が付着しているものや薬液の漏出があるものは使用しないでください。
5. 排出口（ゴム栓部）をシールしているフィルムがはがれている場合は使用しないこと。
6. 開封後は速やかに使用してください。
7. 安定性試験^{4,5)}
加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ドブタミン点滴静注液200mgキット「ファイザー」及びドブタミン点滴静注液600mgキット「ファイザー」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

※【包装】

ドブタミン点滴静注液200mgキット「ファイザー」：200mL×10袋
ドブタミン点滴静注液600mgキット「ファイザー」：200mL×10袋

※※【主要文献】

- 1) 平野 豊ほか：J Cardiol.38：73-80, 2001
- 2) Wilson Mathias, et al. : J Am Soc Echocardiogr.12(10)：785-791, 1999
- 3) 第十七改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-3425, 2016
- 4) 社内資料：安定性試験(加速試験)(ドブタミン点滴静注液200mgキット「ファイザー」) [L20140131017]
- 5) 社内資料：安定性試験(加速試験)(ドブタミン点滴静注液600mgキット「ファイザー」) [L20140131020]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売元】
マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

【販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



2018.0 ⑪
004