

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ミコンピ配合錠AP及び同配合錠SPの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品アラミスト点鼻液27.5 μ g56噴霧用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品リスパダール コンスタ筋注用25mg、同筋注用37.5mg及び同筋注用50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品アビドラ注カート、同注オプチクリック、同注ソロスター及び同注100単位/mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品クロザリル錠25mg及び同錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品ニフレック内用並びにガスモチン錠2.5mg、同錠5mg及び同散の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題7 グラチラマー酢酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品アクトス錠15及び同錠30の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品エルネオパ1号輸液及び同2号輸液の製造販売承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題4 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確認のための指針」について

4. その他

5 閉会

平成 21 年 2 月 27 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸 入・製販	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 ミコンビ配合錠AP 同 配合錠SP (日本ベーリンガーインゲ ルハイム(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	テルミサルタン/ヒ ドロクロロチアジド	高血圧症を効能・効果 とする新医療用配合剤	6年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当し ない
2 アラミスト点鼻液27.5 μg56噴霧用 (グラクソ・スミスクライ ン(株))	製 販	承 認	<u>フルチカゾンフラン</u> <u>カルボン酸エステル</u>	アレルギー性鼻炎を効 能・効果とする新有効 成分含有医薬品	8年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当し ない。
3 リスパダール コンスタ 筋注用25mg 同 筋注用37.5mg 同 筋注用50mg (ヤンセン ファーマ(株))	製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認	リスペリドン	統合失調症を効能・効 果とする新投与経路医 薬品	6年	原体：毒薬 製剤：劇薬
4 アピドラ注カート 同 注オプチック 同 注ソロスター 同 注100単位/mL (サノフィ・アベンティス(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認	<u>インスリン グルリ</u> <u>ジン(遺伝子組換え</u> <u>)</u>	インスリン療法が適応 となる糖尿病を効能・ 効果とする新有効成分 含有医薬品	8年	原体：劇薬 製剤：劇薬
5 クロザリル錠25mg 同 錠100mg (ノバルティス ファー マ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>クロザピン</u>	治療抵抗性統合失調症 を効能・効果とする新 有効成分含有医薬品	8年	原体：劇薬 製剤：劇薬
6 ニフレック内用 (味の素(株))	製 販	一 変	(医療用配合剤のため 該当しない)	バリウム注腸 X 線造影 検査の前処置における 腸管内容物の排除の効 能・効果を追加とする 新効能・新用量医薬品	4年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当し ない。
ガスモチン錠2.5mg 同 錠5mg 同 散 (大日本住友製薬(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	モサプリドクエン酸 塩	経口腸管洗浄剤による バリウム注腸 X 線造影 検査前処置の補助の効 能・効果を追加とする 新効能・新用量医薬品		

販売名 (会社名)	製造・輸入・製販	承認・一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査期間	毒・劇薬等
<報告品目>						
7 アクトス錠15 同 錠30 (武田薬品工業(株))	製販 製販	一変 一変	ピオグリタゾン塩酸塩	食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用しても十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合の2型糖尿病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (済み)
8 エルネオパ1号輸液 同 2号輸液 ((株)大塚製薬工場)	製販 製販	承認 承認	(医療用配合剤のため該当しない)	経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガ及びヨウ素の補給を効能・効果とする類似処方医療用配合剤	—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (予定)

※ (訂正) 平成 21 年 1 月 30 日 医薬品第一部会 審議品目

販売名 (会社名)	製造・輸入・製販	承認・一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
2 ノルディトロピンS注5mg 同 注10mg ノルディトロピン ノルディフレックス注5mg 同 注10mg 同 注15mg (ノボ ノルディスク ファーマ(株))	製販 製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変 一変	ソマトロピン (遺伝子組換え)	成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品	残余期間 (2010年4月19日まで)	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。

1	販 売 名	アクトス錠 15 アクトス錠 30
2	一 般 名	(日本名) ピオグリタゾン塩酸塩 (英 名) Pioglitazone Hydrochloride
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	アクトス錠 15 (1錠中、ピオグリタゾンとして 15 mg 含有) アクトス錠 30 (1錠中、ピオグリタゾンとして 30 mg 含有)
5	用法・用量	<p>1. <u>食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合</u></p> <p>通常、成人にはピオグリタゾンとして 15~30mg を 1日 1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mg を上限とする。</p> <p>2. <u>食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合</u></p> <p><u>通常、成人にはピオグリタゾンとして 15mg を 1日 1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mg を上限とする。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>2型糖尿病</p> <p>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。</p> <p>1. ① 食事療法、運動療法のみ ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③ 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ④ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</p> <p>2. <u>食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>

**2009年 3月改訂(第19版)
*2008年 12月改訂

インスリン抵抗性改善剤
-2型糖尿病治療剤-

日本標準商品分類番号 873969

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

指定医薬品 処方せん医薬品^{※1)}

アクトス®錠 15
アクトス®錠 30
「タケダ」

	承認番号	薬価収載	販売開始
15	21100AMZ00642	1999年11月	1999年12月
30	21100AMZ00643	1999年11月	1999年12月

** * 効能追加 2009年3月

ACTOS® TABLETS 15 & 30
ピオグリタゾン塩酸塩錠

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕
- (2) 重症ケトアシトシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕
- (3) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者
- (5) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 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)

通常、成人にはピオグリタゾンとして15~30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。

- **2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合
通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- (2) 1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。
- (3) インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。
- (4) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

【組成・性状】

	アクトス錠 15	アクトス錠 30
1錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして15mg (ピオグリタゾン塩酸塩16.53mg)	ピオグリタゾンとして30mg (ピオグリタゾン塩酸塩33.06mg)
剤形	素錠	割線入りの素錠
錠剤の色	白色～帯黄白色	
識別コード	⊕ 390	⊕ 391
形状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面
直径(mm)	7.0	7.0
厚さ(mm)	2.4	2.5

添加物：カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物

【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) 次に掲げる患者又は状態

- 1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
- 2) 肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
- 3) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 6) 過度のアルコール摂取者
〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

- (2) 他の糖尿病用薬を投与中の患者(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照)
 - 1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
 - 2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
 - 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限り。

1. ①食事療法、運動療法のみ
②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
③食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用
*④食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用

- **2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

【用法・用量】

1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはピグアナイド系薬剤を使用する場合

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

投与すること。（「その他の副作用」の項参照）

- (3) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (4) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。
- (6) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3カ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。
- (9) α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。
- (10) α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない(臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。

* (11) ビグアナイド系薬剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。

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・機序等
** 糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 ナテグリニド、 ミチグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース 等 インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、 サリチル酸剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。

リファンピシンの CYP2C8 を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタソンの AUC が 54% 低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。
-------------------------	--

4. 副作用

** * 承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgが投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%(26/665例)、女性11.2%(72/643例)、インスリン併用投与：男性13.6%(3/22例)、女性28.9%(11/38例)]、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある[糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)]。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%(9/1,308例)、インスリン併用投与：33.3%(20/60例)]。市販後の使用成績調査(2005年11月時点)では、3,421例中の556例(16.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(1) 重大な副作用

** * 1) 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

** * 2) 循環血漿量の増加によると思われる浮腫(8.2%、112/1,368例)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。なお、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

3) AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

** * 4) 他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状(0.1~5%未満)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。

5) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 ^{注2)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^{注4)}		発疹、湿疹、そう痒		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5) 肝臓 ^{注5)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 γ -GTPの上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
** 7) その他	LDH及びCK (CPK)の上昇 ^{注6)}	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 ^{注7)}

注2) 血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。

**注5) 発現頻度: AST (GOT) 0.86% (11/1,272例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276例)、AL-P 0.47% (6/1,272例)、 γ -GTP 0.95% (12/1,263例)

**注6) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK (CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)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、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注7) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

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、1日1回15mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 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、更には穿孔をお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。]

9. その他の注意

(1) ラット及びマウスに24カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。

(2) 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis:FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(トログリタゾン及びビロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。^{2,3)}

(3) 本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

健康成人男子にピオグリタゾンを経口投与した時、血中には未変化体及び代謝物I~VI(M-I~VI)が検出され、そのうちM-II~IVは活性代謝物である。

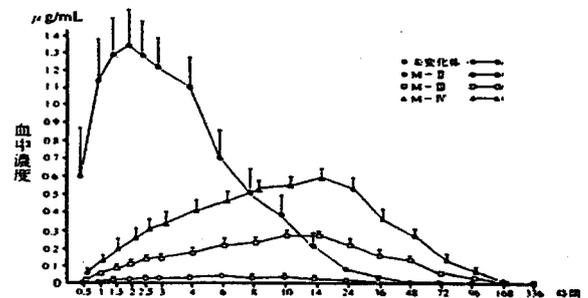
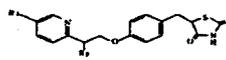
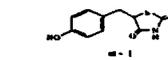
健康成人男子(8例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、未変化体及び活性代謝物の血中濃度は次図のとおりである。

健康成人男子における血中濃度
30mg空腹時投与(8例)

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μ g·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	1.4 \pm 0.2	1.8 \pm 0.4	11.6 \pm 2.2	5.4 \pm 1.7
M-II	0.04 \pm 0.02	4.8 \pm 2.5	0.4 \pm 0.3	—
M-III	0.3 \pm 0.0	11.5 \pm 2.1	12.8 \pm 2.1	25.0 \pm 4.7
M-IV	0.6 \pm 0.1	14.8 \pm 4.0	29.5 \pm 4.5	23.8 \pm 2.7

(平均値 \pm 標準偏差)

	R ₁	R ₂
未変化体	H ₂ C-H ₂ C-	H-
M-II	H ₂ C-H ₂ C-	HO-
M-III	H ₂ C-OC-	H-
M-IV	H ₂ C- HO- HC-	H-
M-V	HOOC-H ₂ C-	H-
M-VI	HOOC-	H-



また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる。

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-II~IVの活性は未変化体より弱い。

2. 尿中排泄

健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である。⁵⁾

3. 反復投与時の血中濃度

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は6~7日目ではほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる。⁶⁾

4. スルホニルウレア剤併用時の血中濃度

スルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド)使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間投与した時、本剤の未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみでの2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない。⁶⁾

5. α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の血中濃度

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している。⁷⁾

*6. ビグアナイド系薬剤併用時の血中濃度

メトホルミン反復投与中の健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は本剤単独投与時の健康成人男子(8例)での結果と近似している。

7. その他

ピオグリタゾンの代謝にはチトクローム P450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 の複数の分子種が関与している。また、ピオグリタゾンはヒトチトクローム P450 分子種発現ミクロソームの代謝活性に対して、チトクローム P450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 にほとんど影響を与えない(*in vitro*)。

【臨床成績】 7~14)

2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率(「中等度改善」以上)は50.8%(417/821例)である。

さらに、長期投与試験(28~48週間以上投与)でも、空腹時血糖及びHbA_{1c}の下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている。

なお、下記の治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は次のとおりである。

1. 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.08±1.47%(63例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

2. 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.24±1.33%(56例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

3. 食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.91±0.89%(55例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

*4. 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.67±0.80%(83例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

**5. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.22±1.11%(45例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

【薬効薬理】

本剤はインスリン受容体のインスリン結合部に降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用

(1) 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇が認められている。¹⁰⁾

(2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2

型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹¹⁾

(3) 食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

* (4) 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

** (5) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

(6) インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA⁺マウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない。^{15,16)}

2. 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている。^{15,16)}

3. インスリン抵抗性改善作用

(1) 食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている。^{17,18)}

(2) インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている。^{15,16)}

(3) 肥満型糖尿病であるKKA⁺マウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる。¹⁹⁾

(4) 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める。¹⁹⁾

4. 作用機序

(1) 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副睾丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。¹⁶⁾

(2) 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制する(*in vivo*)。¹⁹⁾

(3) インスリン受容体作用増強

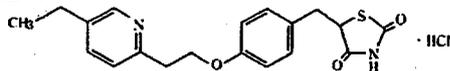
Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する(*in vivo*)。²⁰⁾

(4) TNF- α 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する(*in vivo*)。²¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名：(RS)-5-[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl

分子量：392.90

融点：193℃(分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) 又はクロロホルムに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

錠15：100錠 (10錠×10)、420錠 (14錠×30)、
500錠 (バラ、10錠×50)

錠30：100錠 (10錠×10)、420錠 (14錠×30)、
500錠 (バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1)前芝良宏 他：薬理と治療, 24(12) : 2597, 1996.
- 2)Saez E. et al. : Nature Medicine, 4(9) : 1058, 1998.
- 3)Lefebvre A-M. et al. : ibid., 4(9) : 1053, 1998.
- 4)平賀興吾：臨牀と研究, 74(5) : 1184, 1997.
- 5)東 純一 他：ibid., 74(6) : 1627, 1997.
- 6)播 穰治 他：ibid., 74(5) : 1217, 1997.
- 7)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1540, 1997.
- 8)兼子俊男 他：ibid., 74(5) : 1250, 1997.
- 9)兼子俊男 他：ibid., 74(5) : 1278, 1997.
- 10)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1491, 1997.
- 11)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1515, 1997.
- 12)高科成良 他：ibid., 74(6) : 1614, 1997.
- 13)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1557, 1997.
- 14)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1589, 1997.
- 15)池田 衡 他：薬理と治療, 25(2) : 337, 1997.
- 16)Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(I), 3 : 263, 1990.
- 17)Kawamori R. et al. : Diabetes Research and Clinical Practice, 41(1):35, 1998.
- 18)Yamasaki Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med., 183(3) : 173, 1997.
- 19)Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(I), 4 : 436, 1990.
- 20)Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2) : 439, 1996.
- 21)Murase K. et al. : Diabetologia, 41(3) : 257, 1998.

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	エルネオバ1号輸液、エルネオバ2号輸液
2	一般名	医療用配合剤のため該当しない
3	申請者名	株式会社 大塚製薬工場
4	成分・分量	別紙(1)のとおり
5	用法・用量	<p>エルネオバ1号輸液</p> <p>本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。</p> <p>用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。</p> <p>通常、成人には1日2000mLの開始液又は維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。</p> <p>なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。</p> <p>エルネオバ2号輸液</p> <p>本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。</p> <p>用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。</p> <p>通常、成人には1日2000mLの維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。</p> <p>なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。</p>
6	効能・効果	<p>エルネオバ1号輸液、エルネオバ2号輸液</p> <p>経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給</p>
7	備考	添付文書(案)を別紙(2)として添付

別紙 (1)

表1 エルネオバ1号輸液の成分・分量一覧表

		1000mL 容量	1500mL 容量	2000mL 容量		
上室液	液量	692 mL	1038 mL	1384 mL		
	日本薬局方	ブドウ糖	120 g	180 g	240 g	
	日本薬局方	塩化ナトリウム	2.220 g	3.330 g	4.440 g	
	日本薬局方	塩化カリウム	0.597 g	0.8955 g	1.194 g	
	別紙規格	乳酸ナトリウム液	1.819 g	2.7285 g	3.638 g	
	局外規	リン酸二水素カリウム	0.688 g	1.032 g	1.376 g	
	日本薬局方	ヨウ化カリウム	0.0830 mg	0.1245 mg	0.1660 mg	
	日本薬局方	チアミン塩化物塩酸塩	1.95 mg	2.925 mg	3.90 mg	
	日本薬局方	ピリドキシン塩酸塩	2.45 mg	3.675 mg	4.90 mg	
	日本薬局方	シアノコバラミン	2.5 µg	3.75 µg	5.0 µg	
	局外規	パンテノール	7 mg	10.5 mg	14 mg	
	日本薬局方	氷酢酸	適量	適量	適量	
	日本薬局方	注射用水	適量	適量	適量	
下室液	液量	300 mL	450 mL	600 mL		
	日本薬局方	L-ロイシン	2.80 g	4.20 g	5.60 g	
	日本薬局方	L-イソロイシン	1.60 g	2.40 g	3.20 g	
	日本薬局方	L-バリン	1.60 g	2.40 g	3.20 g	
	局外規	酢酸L-リジン	2.96 g	4.44 g	5.92 g	
	日本薬局方	L-トレオニン	1.14 g	1.71 g	2.28 g	
	日本薬局方	L-トリプトファン	0.40 g	0.60 g	0.80 g	
	日本薬局方	L-メチオニン	0.78 g	1.17 g	1.56 g	
	局外規	アセチルシステイン	0.27 g	0.405 g	0.54 g	
	日本薬局方	L-フェニルアラニン	1.40 g	2.10 g	2.80 g	
	局外規	L-チロジン	0.10 g	0.15 g	0.20 g	
	日本薬局方	L-アルギニン	2.10 g	3.15 g	4.20 g	
	局外規	L-ヒスチジン	1.00 g	1.50 g	2.00 g	
	局外規	L-アラニン	1.60 g	2.40 g	3.20 g	
	局外規	L-プロリン	1.00 g	1.50 g	2.00 g	
	局外規	L-セリン	0.60 g	0.90 g	1.20 g	
	日本薬局方	グリシン	1.18 g	1.77 g	2.36 g	
	日本薬局方	L-アスパラギン酸	0.20 g	0.30 g	0.40 g	
	局外規	L-グルタミン酸	0.20 g	0.30 g	0.40 g	
	日本薬局方	塩化カルシウム水和物	0.294 g	0.441 g	0.588 g	
	日本薬局方	硫酸マグネシウム水和物	0.493 g	0.7395 g	0.986 g	
	別紙規格	酢酸カリウム	0.884 g	1.326 g	1.768 g	
	日本薬局方	ニコチン酸アミド	20 mg	30 mg	40 mg	
	日本薬局方	葉酸	0.2 mg	0.3 mg	0.4 mg	
	日本薬局方	亜硫酸水素ナトリウム	15 mg	22.5 mg	30 mg	
	別紙規格	コハク酸	適量	適量	適量	
	日本薬局方	注射用水	適量	適量	適量	
	小室V液	液量	4 mL	6 mL	8 mL	
		日本薬局方	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	2.3 mg	3.45 mg	4.6 mg
		日本薬局方	アスコルビン酸	50 mg	75 mg	100 mg
		局外規	ビオチン	30 µg	45 µg	60 µg
日本薬局方		ビタミンA油	1650 VAU*	2475 VAU*	3300 VAU*	
日本薬局方		コレカルシフェロール	2.5 µg	3.75 µg	5.0 µg	
日本薬局方		トコフェロール酢酸エステル	5 mg	7.5 mg	10 mg	
日本薬局方		フィトナジオン	1 mg	1.5 mg	2 mg	
日本薬局方		ポリソルベート 80	20 mg	30 mg	40 mg	
薬添規		ポリソルベート 20	4 mg	6 mg	8 mg	
日本薬局方		D-ソルビトール	80 mg	120 mg	160 mg	
日本薬局方		マクロゴール 400	40 mg	60 mg	80 mg	
日本薬局方		水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	
別紙規格		リン酸二水素ナトリウム	適量	適量	適量	
日本薬局方	注射用水	適量	適量	適量		
小室T液	液量	4 mL	6 mL	8 mL		
	別紙規格	塩化第二鉄	4.730 mg	7.095 mg	9.460 mg	
	別紙規格	塩化マンガン	0.09895 mg	0.148425 mg	0.1979 mg	
	日本薬局方	硫酸亜鉛水和物	8.625 mg	12.9375 mg	17.25 mg	
	別紙規格	硫酸銅	0.624 mg	0.936 mg	1.248 mg	
	局外規	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	4.887 mg	7.3305 mg	9.774 mg	
	日本薬局方	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	
日本薬局方	注射用水	適量	適量	適量		

*: VAU ビタミンA単位

別紙 (1)

表2 エルネオバ2号輸液の成分・分量一覧表

		1000mL 容量	1500mL 容量	2000mL 容量	
上室液	液量	692 mL	1038 mL	1384 mL	
	日本薬局方	ブドウ糖	175 g	262.5 g	350 g
	日本薬局方	塩化ナトリウム	2.050 g	3.075 g	4.100 g
	日本薬局方	塩化カリウム	0.746 g	1.119 g	1.492 g
	別紙規格	乳酸ナトリウム液	2.292 g	3.438 g	4.584g
	局外規	リン酸二水素カリウム	0.821 g	1.2315 g	1.642 g
	日本薬局方	ヨウ化カリウム	0.0830 mg	0.1245 mg	0.1660 mg
	日本薬局方	チアミン塩化物塩酸塩	1.95 mg	2.925 mg	3.90 mg
	日本薬局方	ピリドキシン塩酸塩	2.45 mg	3.675 mg	4.90 mg
	日本薬局方	シアノコバラミン	2.5 µg	3.75 µg	5.0 µg
	局外規	パンテノール	7 mg	10.5 mg	14 mg
	日本薬局方	氷酢酸	適量	適量	適量
	日本薬局方	注射用水	適量	適量	適量
下室液	液量	300 mL	450 mL	600 mL	
	日本薬局方	L-ロイシン	4.20 g	6.30 g	8.40 g
	日本薬局方	L-イソロイシン	2.40 g	3.60 g	4.80 g
	日本薬局方	L-バリン	2.40 g	3.60 g	4.80 g
	局外規	酢酸L-リジン	4.44 g	6.66 g	8.88 g
	日本薬局方	L-トレオニン	1.71 g	2.565 g	3.42 g
	日本薬局方	L-トリプトファン	0.60 g	0.90 g	1.20 g
	日本薬局方	L-メチオニン	1.17 g	1.755 g	2.34 g
	局外規	アセチルシステイン	0.40 g	0.60 g	0.80 g
	日本薬局方	L-フェニルアラニン	2.10 g	3.15 g	4.20 g
	局外規	L-チロジン	0.15 g	0.225 g	0.30 g
	日本薬局方	L-アルギニン	3.15 g	4.725 g	6.30 g
	局外規	L-ヒスチジン	1.50 g	2.25 g	3.00 g
	局外規	L-アラニン	2.40 g	3.60 g	4.80 g
	局外規	L-プロリン	1.50 g	2.25 g	3.00 g
	局外規	L-セリン	0.90 g	1.35 g	1.80 g
	日本薬局方	グリシン	1.77 g	2.655 g	3.54 g
	日本薬局方	L-アスパラギン酸	0.30 g	0.45 g	0.60 g
	局外規	L-グルタミン酸	0.30 g	0.45 g	0.60 g
	日本薬局方	塩化カルシウム水和物	0.370 g	0.555 g	0.740 g
	日本薬局方	硫酸マグネシウム水和物	0.620 g	0.930 g	1.240 g
	別紙規格	酢酸カリウム	1.080 g	1.620 g	2.160 g
	日本薬局方	ニコチン酸アミド	20 mg	30 mg	40 mg
	日本薬局方	葉酸	0.2 mg	0.3 mg	0.4 mg
	日本薬局方	亜硫酸水素ナトリウム	15 mg	22.5 mg	30 mg
	別紙規格	コハク酸	適量	適量	適量
	日本薬局方	注射用水	適量	適量	適量
小室V液	液量	4 mL	6 mL	8 mL	
	日本薬局方	リポフラビンリン酸エステルナトリウム	2.3 mg	3.45 mg	4.6 mg
	日本薬局方	アスコルビン酸	50 mg	75 mg	100 mg
	局外規	ビオチン	30 µg	45 µg	60 µg
	日本薬局方	ビタミンA油	1650 VAU*	2475 VAU*	3300 VAU*
	日本薬局方	コレカルシフェロール	2.5 µg	3.75 µg	5.0 µg
	日本薬局方	トコフェロール酢酸エステル	5 mg	7.5 mg	10 mg
	日本薬局方	フィトナジオン	1 mg	1.5 mg	2 mg
	日本薬局方	ポリソルベート 80	20 mg	30 mg	40 mg
	薬添規	ポリソルベート 20	4 mg	6 mg	8 mg
	日本薬局方	D-ソルビトール	80 mg	120 mg	160 mg
	日本薬局方	マクロゴール 400	40 mg	60 mg	80 mg
	日本薬局方	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	別紙規格	リン酸二水素ナトリウム	適量	適量	適量
日本薬局方	注射用水	適量	適量	適量	
小室T液	液量	4 mL	6 mL	8 mL	
	別紙規格	塩化第二鉄	4.730 mg	7.095 mg	9.460 mg
	別紙規格	塩化マンガ	0.09895 mg	0.148425 mg	0.1979 mg
	日本薬局方	硫酸亜鉛水和物	8.625 mg	12.9375 mg	17.25 mg
	別紙規格	硫酸銅	0.624 mg	0.936 mg	1.248 mg
	局外規	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	4.887 mg	7.3305 mg	9.774 mg
	日本薬局方	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
日本薬局方	注射用水	適量	適量	適量	

*: VAU ビタミンA単位

指定医薬品、処方せん医薬品^(注)

高カロリー輸液用 糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン・微量元素液

エルネオパ.1号輸液

エルネオパ.2号輸液

貯法：遮光・室温保存

使用期限：製造後 18 カ月 (使用期限は容器に表示)

使用時及び保管：取扱上の注意の項参照

^(注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号 87 3259

包装材料	1000mL袋	1500mL袋	2000mL袋	包装材料	1000mL袋	1500mL袋	2000mL袋
承認番号				承認番号			
薬価収載				薬価収載			
販売開始				販売開始			

ELNEOPA. No.1 Injection

ELNEOPA. No.2 Injection

【警告】

ビタミンB₁欠乏症と思われる重篤なアシドーシスが発現した場合には、直ちに100～400mgのビタミンB₁製剤を急速静脈内投与すること。また、高カロリー輸液療法を施行中の患者では、基礎疾患及び合併症に起因するアシドーシスが発現することがあるので、症状があらわれた場合には高カロリー輸液療法を中断し、アルカリ化剤の投与等の処置を行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 電解質代謝異常のある患者 [電解質異常を助長し、症状が悪化するおそれがある。]
 - 高ナトリウム血症の患者
 - 高クロル血症の患者
 - 高カリウム血症(乏尿、アシソン病、高窒素血症等)の患者
 - 高リン血症(副甲状腺機能低下症等)の患者
 - 高マグネシウム血症(甲状腺機能低下症等)の患者
 - 高カルシウム血症の患者
- 重篤な肝障害(肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれ等)のある患者 [アミノ酸の代謝が十分に行われなため、症状が悪化するおそれがある。]
- 胆道閉塞のある患者 [排泄障害により、マンガンの全血中濃度及び銅などの微量元素の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者 [水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。また、アミノ酸の代謝産物である尿素等が滞留し、症状が悪化するおそれがある。]
- アミノ酸代謝異常のある患者 [投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化するおそれがある。]
- 本剤又は本剤配合成分に過敏症の既往歴のある患者
- 血友病の患者 [出血時間を延長させるおそれがある(パントテノール含有のため)。]

【組成・性状】

1. 組成

本剤は上室、小室V、小室T、下室の4室を有し、ブドウ糖、アミノ酸、電解質、ビタミン及び微量元素を含む注射液で、それぞれ次の成分を含有する。

■上室液

成分	エルネオパ1号輸液			エルネオパ2号輸液			
	692mL	1038mL	1384mL	692mL	1038mL	1384mL	
糖質							
ブドウ糖	120g	180g	240g	175g	262.5g	350g	
電解質	塩化ナトリウム	2.220g	3.330g	4.440g	2.050g	3.075g	4.100g
	塩化カリウム	0.597g	0.8955g	1.194g	0.746g	1.119g	1.492g
	乳酸ナトリウム	1.310g	1.965g	2.620g	1.650g	2.475g	3.300g
	リン酸二水素ナトリウム	0.688g	1.032g	1.376g	0.821g	1.2315g	1.642g
微量元素							
	ヨウ化カリウム	0.0830mg	0.1245mg	0.1660mg	0.0830mg	0.1245mg	0.1660mg
ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩(チアミンとして)	1.95mg (1.53mg)	2.925mg (2.30mg)	3.90mg (3.07mg)	1.95mg (1.53mg)	2.925mg (2.30mg)	3.90mg (3.07mg)
	ピリドキシン塩酸塩(ピリドキシンとして)	2.45mg (2.02mg)	3.675mg (3.02mg)	4.90mg (4.03mg)	2.45mg (2.02mg)	3.675mg (3.02mg)	4.90mg (4.03mg)
	シアノコバラミン	2.5µg	3.75µg	5.0µg	2.5µg	3.75µg	5.0µg
	パントテノール(パントテン酸として)	7mg (7.5mg)	10.5mg (11.2mg)	14mg (15.0mg)	7mg (7.5mg)	10.5mg (11.2mg)	14mg (15.0mg)
	添加物						
	水酢酸(pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量

上室液のK⁺濃度は、1号が19mEq/L、2号が23mEq/L。

■小室V液

成分	エルネオパ1号輸液			エルネオパ2号輸液			
	4mL	6mL	8mL	4mL	6mL	8mL	
ビタミン	リボフラビン(リボフラビンとして)	2.3mg (1.8mg)	3.45mg (2.7mg)	4.6mg (3.6mg)	2.3mg (1.8mg)	3.45mg (2.7mg)	4.6mg (3.6mg)
	アスコルビン酸	50mg	75mg	100mg	50mg	75mg	100mg
	ピオチン	30µg	45µg	60µg	30µg	45µg	60µg
ミネラル	ビタミンA油						
	1650	2475	3300	1650	2475	3300	
添加物	ビタミンB ₁₂ 単位						
	2.5µg	3.75µg	5.0µg	2.5µg	3.75µg	5.0µg	
	トコフェロール酢酸エステル	5mg	7.5mg	10mg	5mg	7.5mg	10mg
フオナジオン	1mg	1.5mg	2mg	1mg	1.5mg	2mg	
添加物	ポリソルベート80	20mg	30mg	40mg	20mg	30mg	40mg
	ポリソルベート20	4mg	6mg	8mg	4mg	6mg	8mg
	D-ソルビトール	80mg	120mg	160mg	80mg	120mg	160mg
	マクロゴール400	40mg	60mg	80mg	40mg	60mg	80mg
	水酸化ナトリウム(pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	リン酸二水素ナトリウム(pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量

■小室T液

成分	エルネオパ1号輸液			エルネオパ2号輸液			
	4mL	6mL	8mL	4mL	6mL	8mL	
微量元素	塩化第二鉄	4.730mg	7.095mg	9.460mg	4.730mg	7.095mg	9.460mg
	塩化マンガン	0.09895mg	0.148425mg	0.1979mg	0.09895mg	0.148425mg	0.1979mg
	硫酸亜鉛水和物	8.625mg	12.9375mg	17.25mg	8.625mg	12.9375mg	17.25mg
	硫酸銅	0.624mg	0.936mg	1.248mg	0.624mg	0.936mg	1.248mg
添加物							
	コドロイチン硫酸エステルナトリウム水酸化ナトリウム(pH調整剤)	4.887mg	7.3305mg	9.774mg	4.887mg	7.3305mg	9.774mg
添加物	適量	適量	適量	適量	適量	適量	

■下室液

成分	エルネオパ1号輸液			エルネオパ2号輸液			
	300mL	450mL	600mL	300mL	450mL	600mL	
アミノ酸	L-ロイシン	2.80g	4.20g	5.60g	4.20g	6.30g	8.40g
	L-イソロイシン	1.60g	2.40g	3.20g	2.40g	3.60g	4.80g
	L-バリン	1.60g	2.40g	3.20g	2.40g	3.60g	4.80g
	酢酸L-リジン(L-リジンとして)	2.96g (2.10g)	4.44g (3.15g)	5.92g (4.20g)	4.44g (3.15g)	6.66g (4.72g)	8.88g (6.29g)
	L-トレオニン	1.14g	1.71g	2.28g	1.71g	2.565g	3.42g
	L-トリプトファン	0.40g	0.60g	0.80g	0.60g	0.90g	1.20g
	L-メチオニン	0.78g	1.17g	1.56g	1.17g	1.755g	2.34g
	アセチルシステイン(L-システインとして)	0.27g (0.20g)	0.405g (0.30g)	0.54g (0.40g)	0.40g (0.30g)	0.60g (0.45g)	0.80g (0.60g)
	L-フェニルアラニン	1.40g	2.10g	2.80g	2.10g	3.15g	4.20g
	L-チロシン	0.10g	0.15g	0.20g	0.15g	0.225g	0.30g
	L-アラギニン	2.10g	3.15g	4.20g	3.15g	4.725g	6.30g
	L-ヒスチジン	1.00g	1.50g	2.00g	1.50g	2.25g	3.00g
	L-アラニン	1.60g	2.40g	3.20g	2.40g	3.60g	4.80g
	L-プロリン	1.00g	1.50g	2.00g	1.50g	2.25g	3.00g
	L-セリン	0.60g	0.90g	1.20g	0.90g	1.35g	1.80g
グリシン	1.18g	1.77g	2.36g	1.77g	2.655g	3.54g	
L-アスパラギン酸	0.20g	0.30g	0.40g	0.30g	0.45g	0.60g	
L-グルタミン酸	0.20g	0.30g	0.40g	0.30g	0.45g	0.60g	

(裏面につづく)

電解質	塩化カルシウム水和物	0.294g	0.441g	0.588g	0.370g	0.555g	0.740g
	硫酸マグネシウム水和物	0.493g	0.7395g	0.986g	0.620g	0.930g	1.240g
	酢酸カリウム	0.884g	1.326g	1.768g	1.080g	1.620g	2.160g
ビタミン	ニコチン酸アミド	20mg	30mg	40mg	20mg	30mg	40mg
	葉酸	0.2mg	0.3mg	0.4mg	0.2mg	0.3mg	0.4mg
添加物	亜硫酸水素ナトリウム	15mg	22.5mg	30mg	15mg	22.5mg	30mg
	コハク酸 (pH調整剤)	適量	適量	適量	適量	適量	適量

下室液のK⁺濃度は、1号が30mEq/L、2号が37mEq/L。

■混合時 (1袋中)

成分	エルネオバ1号輸液			エルネオバ2号輸液				
	1000mL	1500mL	2000mL	1000mL	1500mL	2000mL		
糖質								
ブドウ糖	120g	180g	240g	175g	262.5g	350g		
糖濃度	12.0%	12.0%	12.0%	17.5%	17.5%	17.5%		
電解質	Na ⁺	50mEq	75mEq	100mEq	50mEq	75mEq	101mEq	
	K ⁺	22mEq	33mEq	44mEq	27mEq	41mEq	54mEq	
	Mg ²⁺	4mEq	6mEq	8mEq	5mEq	7.5mEq	10mEq	
	Ca ²⁺	4mEq	6mEq	8mEq	5mEq	7.6mEq	10mEq	
	Cl ⁻	50mEq	75mEq	100mEq	50mEq	75mEq	100mEq	
	SO ₄ ²⁻	4mEq	6mEq	8mEq	5mEq	8mEq	10mEq	
	Acetate ⁻	11mEq	61mEq	82mEq	50mEq	75mEq	100mEq	
	Lactate ⁻	12mEq	18mEq	23mEq	15mEq	22mEq	29mEq	
	Succinate ²⁻	8mEq	12mEq	16mEq	13mEq	20mEq	26mEq	
	P	5mmol (157mg)	7.6mmol (235mg)	10mmol (313mg)	6mmol (187mg)	9mmol (280mg)	12mmol (374mg)	
	ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	1.95mg	2.925mg	3.90mg	1.95mg	2.925mg	3.90mg
		リボフラビン塩酸塩	2.3mg	3.45mg	4.6mg	2.3mg	3.45mg	4.6mg
		ピリドキシン塩酸塩	2.45mg	3.675mg	4.90mg	2.45mg	3.675mg	4.90mg
シアノコバラミン		2.5μg	3.75μg	5.0μg	2.5μg	3.75μg	5.0μg	
ニコチン酸アミド		20mg	30mg	40mg	20mg	30mg	40mg	
パンテノール		7mg	10.5mg	14mg	7mg	10.5mg	14mg	
葉酸		0.2mg	0.3mg	0.4mg	0.2mg	0.3mg	0.4mg	
ピオチン		30μg	45μg	60μg	30μg	45μg	60μg	
アスコルビン酸		50mg	75mg	100mg	50mg	75mg	100mg	
ビタミンA油		1650	2475	3300	1650	2475	3300	
		μg/100kcal	μg/100kcal	μg/100kcal	μg/100kcal	μg/100kcal	μg/100kcal	
コレカルシフェロール		2.5μg	3.75μg	5.0μg	2.5μg	3.75μg	5.0μg	
トコフェロール酢酸エステル		5mg	7.5mg	10mg	5mg	7.5mg	10mg	
フィトナジオン	1mg	1.5mg	2mg	1mg	1.5mg	2mg		
微量元素	鉄 (Fe)	17.5μmol	26.25μmol	35μmol	17.5μmol	26.25μmol	35μmol	
	マンガン (Mn)	0.5μmol	0.75μmol	1μmol	0.5μmol	0.75μmol	1μmol	
	亜鉛 (Zn)	30μmol	45μmol	60μmol	30μmol	45μmol	60μmol	
	銅 (Cu)	2.5μmol	3.75μmol	5μmol	2.5μmol	3.75μmol	5μmol	
	ヨウ素 (I)	0.5μmol	0.75μmol	1μmol	0.5μmol	0.75μmol	1μmol	
アミノ酸	総遊離アミノ酸量	20g	30g	40g	30g	45g	60g	
	総窒素量	3.13g	4.70g	6.27g	4.70g	7.05g	9.40g	
	必須アミノ酸/非必須アミノ酸	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	
	分枝鎖アミノ酸含有率	30w/w%	30w/w%	30w/w%	30w/w%	30w/w%	30w/w%	
総熱量	560kcal	840kcal	1120kcal	820kcal	1230kcal	1640kcal		
非蛋白熱量	480kcal	720kcal	960kcal	700kcal	1050kcal	1400kcal		
非蛋白熱量/窒素	153	153	153	149	149	149		

*: 添加物に由来するものを含む。

2. 製剤の性状

	エルネオバ1号輸液				
	上室液	小室V液	小室T液	下室液	混合時
性状	無色澄明	黄褐色澄明	赤褐色澄明	無色澄明	黄色澄明
pH (製造直後の平均実測値) (規格値)	約4.0 3.5~4.5	約6.6 6.0~7.5	約5.2 4.6~5.6	約7.0 6.5~7.5	約5.1 —
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約4	約1	約0.1	約2	約4

	エルネオバ2号輸液				
	上室液	小室V液	小室T液	下室液	混合時
性状	無色澄明	黄褐色澄明	赤褐色澄明	無色澄明	黄色澄明
pH (製造直後の平均実測値) (規格値)	約4.0 3.5~4.5	約6.6 6.0~7.5	約5.2 4.6~5.6	約6.9 6.4~7.4	約5.3 —
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約6	約1	約0.1	約3	約5

【効能・効果】

経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給

【用法・用量】

エルネオバ1号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。通常、成人には1日2000mLの開始液又は維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

エルネオバ2号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。

通常、成人には1日2000mLの維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

黄疸がある場合又は本剤投与中にマンガンの全血中濃度の上昇が認められた場合及び銅などの微量元素の血漿中濃度の上昇が認められた場合には、投与を中止し、他の高カロリー輸液療法を考慮すること。

【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)

- 菌血症の患者 [カテーテルが二次感染巣となることがあり、敗血症さらには敗血症性ショックを起こすおそれがある。]
- 脱水症の患者 [本症には適切な水分、電解質管理が必要であり、本剤の投与により水分、電解質等に影響を与え、症状が悪化するおそれがある。]
- 肝機能障害のある患者 [代謝機能が低下している。微量元素の血漿・全血中濃度を上昇させるおそれがある。]
- 腎障害のある患者 [水分、電解質等の調節機能が低下している。微量元素の血漿・全血中濃度を上昇させるおそれがある。]
- 重症熱傷のある患者 [水分、電解質代謝等が著しく障害されている。]
- 心不全のある患者 [循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]
- 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者 [水分、電解質の過負荷となり、症状が悪化するおそれがある。]
- 糖尿病の患者 [ブドウ糖の組織への移行が抑制されているので、高血糖を生じ症状が悪化するおそれがある。]
- 尿崩症の患者 [本症には適切な水分、電解質管理が必要であり、本剤の投与により電解質等に影響を与え、症状が悪化するおそれがある。]
- 高度のアシドーシスのある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 脾障害 (脾炎、脾硬化症、脾腫瘍等) のある患者 [糖代謝異常等を伴うことがある。]
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦 (「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 小児 (「7.小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 高カロリー輸液療法用の栄養輸液として組成を固定しているため、重篤な肝障害、腎障害等の特殊な輸液組成を必要とする疾患には使用しないこと。
- 高血糖、尿糖があらわれるおそれがあるため、エルネオバ1号輸液から開始するなど、ブドウ糖の濃度を徐々に高めること。
- エルネオバ2号輸液の急激な投与の中止により低血糖を起こすおそれがあるため、投与を中止する場合には、糖濃度を徐々に下げること。

- (4) エルネオパ1号輸液は高カロリー輸液療法の開始時で、耐糖能が不明の場合及び病態により耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、熱量制限の必要がある場合には高カロリー輸液療法の維持液として用いる。エルネオパ2号輸液は通常の熱量が必要な患者の維持液として用いる。
- (5) 本剤を長期連用する場合には、以下の点に注意すること。

- 臨床症状の推移を十分観察したうえで、慎重に投与すること。また、必要に応じ、マンガンの全血中濃度及びその他の微量元素の血漿中濃度を測定することが望ましい。
- 特にマンガンについては、マンガン 20 μmol 配合微量元素製剤*の投与により全血中濃度の上昇がみられたり、脳内蓄積によって脳MRI検査(T₂強調画像)で高信号を示したり、パーキンソン様症状があらわれたとの報告がある。このような所見がみられた場合には、マンガンが配合されていない高カロリー輸液療法を考慮すること。

*マンガン 20 μmol、鉄 35 μmol、亜鉛 60 μmol、銅 5 μmol、ヨウ素 1 μmol 配合製剤

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
パーキンソン病治療薬 レボドパ	レボドパの有効性を減じるおそれがある。	ビロドキシリン塩酸塩はレボドパの血中での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減少させる。
ワルファリン	ワルファリンの作用が減弱することがある。	フィトナジオン(ビタミンK ₁)がワルファリンの作用に拮抗するため(本剤 2000mL にフィトナジオン 2mg を含有する)。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	不整脈等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。	カルシウムにはジギタリス製剤の作用を増強することが知られている。

4. 副作用

消化器 (胃又は大腸) 手術の術後患者を対象とした総症例 53 例の臨床第Ⅲ相試験¹⁾において、副作用は 6 例 (11.3%) で、発現件数は 8 件 (血清 AST(GOT) 上昇、血清 ALT (GPT) 上昇、血糖上昇が各 2 件、頭痛、発疹が各 1 件) であった (【臨床成績】の項を参照)。

(承認時: 200 年)

(1) 重大な副作用

1) アシドーシス

重篤なアシドーシスがあらわれた場合には、【警告】の項を参照し、適切な処置を行うこと。

2) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害、呼吸困難、チアノーゼ、悪心、胸内苦悶、顔面潮紅、そう痒感、発汗等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 高血糖

本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれるので、このような症状があらわれた場合には、インスリン投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	0.1 ~ 5% 未満	頻度不明
過敏症	そう痒感 ^{※1)} 、発疹	顔面潮紅 ^{※1)}
代謝異常	高カルシウム血症 ^{※1)} 、血糖上昇	(高ナトリウム血症、高カルシウム血症) ^{※1)}
消化器	悪心・嘔吐 ^{※1)}	(腹痛、下痢、食欲不振) ^{※1)}
肝臓	(Al-P、総ビリルビンの上昇) ^{※1)} 、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	肝機能異常 ^{※1)}
腎臓	BUNの上昇 ^{※1)}	
循環器		(胸部不快感、動悸) ^{※1)}
精神神経系		パーキンソン様症状 ^{※2)}
大量・急速投与		(脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫、水中毒) ^{※1)}
その他	血中マンガン上昇 ^{※2)} 、頭痛	(悪寒、発熱、熱感) ^{※1)}

注 1): 高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液でみられる副作用

注 2): 高カロリー輸液用微量元素製剤でみられる副作用

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おり、肝・腎・心等の機能障害を伴うことも多いので、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦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。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

(3) 外国において、妊娠前 3 か月から妊娠初期 3 か月までにビタミン A を 10000 IU/日以上摂取した女性から出生した児に、頭蓋神経堤などを中心とする奇形発現の増加が推定されたとする疫学調査結果があるので、妊娠 3 か月以内又は妊娠を希望する婦人に投与する場合は用法・用量に留意し、本剤によるビタミン A の投与は 5000 IU/日未満 (本剤 2000mL は 3300 IU) に留めるなど必要な注意を行うこと。

(4) ビタミン D 過剰にならぬように、慎重に投与すること。

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(2) ビタミン D 過剰を起こしやすいので、慎重に投与すること。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) 尿糖の検出を妨害することがある (アスコルビン酸含有のため)。

(2) 各種の尿検査 (潜血、ビリルビン、亜硝酸塩)・便潜血反応検査で、偽陰性を呈することがある (アスコルビン酸含有のため)。

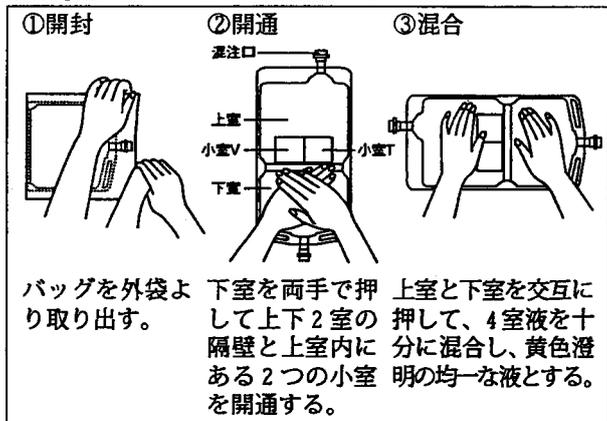
(3) 尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある (リボフラビンリン酸エステルナトリウム含有のため)。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路: 末梢静脈内には投与しないこと。

(2) 調製方法: 用時に外袋を開封し、必ず 2 室の隔壁と小室を同時に開通して 4 室液を十分に混合すること。また、開通操作後は両方の小室が開通していることを確認すること。

混合方法 (必ず4室の液を混合すること)



- (3) 調製時: 1) 次のような製剤を配合する場合は、沈殿等の外観変化を生じることがあるので注意すること。
- ①アルカリ性側で安定化されている製剤
 - ②水に難溶性の製剤
 - ③リン酸塩又は炭酸塩を含む製剤
- 2) 脂肪乳剤と配合しないこと。
- 3) 投与に際しては、感染に対する配慮をすること (患者の皮膚や器具消毒)。
- 4) 寒冷期には体温程度に温めて使用すること。
- 5) 残液は決して使用しないこと。
- 6) 外袋開封後及び混合後は速やかに使用すること。
- (4) 投与時: 1) 尿量は1日500mL又は1時間あたり20mL以上あることが望ましい。
- 2) ビタミンの光分解を防ぐため、遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。
- (5) その他: 可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

【臨床成績】

全国16施設で、消化器術後患者109例を対象に臨床試験 (比較試験) を実施した¹⁾。

有効性の評価は、有効性評価対象症例99例 [エルネオバ群51例、対照薬群 (市販の高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液と高カロリー輸液用微量元素製剤の組み合わせ) 48例] で検討した結果、総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白、血中微量元素濃度 (亜鉛、鉄、銅、マンガン)、ヨウ素関連項目の血清濃度 (トリヨードサイロニン、サイロキシン)、血中ビタミン濃度が両群で同様に推移した。

また、安全性の評価は、安全性評価対象症例102例 (エルネオバ群53例、対照薬群49例) で検討し、自覚症状・他覚所見、バイタルサインの異常変動、臨床検査値異常変動として取り扱った事象を有害事象とし、治験薬との因果関係が否定されない事象を副作用とした。

なお、バイタルサイン及び臨床検査値は、手術後治験薬投与前値に比較し、治験薬投与開始後に施設基準値を逸脱し悪化方向に変動した場合及びそれ以外でも医師が異常変動と判断した場合は有害事象と定義した。

その結果、副作用は53例中6例 (11.3%) に認められ、発現件数は8件であったが、対照薬群 [49例中5例 (10.2%)、12件] と差はなかった。発現した事象は、消化器疾患の術後に発現し得るものであり、その発生頻度は対照薬群と同程度であった (下表参照)。

自他覚的副作用	程度		エルネオバ群 53例 件数	対照薬群 49例 件数
	グレード ^{a)}	検査値の範囲		
頭痛		軽度 ^{b)}	1	0
発疹		高度	1*	0
臨床検査値異常変動				
AST(GOT)増加 (IU/L)	1	50以上~100未満	1	0
	2	100以上~500未満	1*	1*
ALT(GPT)増加 (IU/L)	2	100以上~500未満	1	2
			1*	1*
血中AI-P増加 (Nは施設の上限值) (IU/L)	1	1.25×N以上~2.5×N未満	0	1
	2	2.5×N以上~5×N未満	0	1*
血中K増加	1	5.0以上~5.5未満	0	1
	<1	160未満	0	1
血中ブドウ糖増加	1	160以上~200以下	2	0
	2	201以上~300以下	0	1
血中Zn増加		軽度 ^{b)}	0	1
総発現件数			8	12
総発現例数 (発現率)			6 (11.3%)	5 (10.2%)

*: 自他覚的副作用又は臨床検査値異常変動に対する処置を実施
a) 臨床検査値は厚生労働省 [医薬品の副作用の重篤度分類基準] に従ってグレード分類した。また、血糖値は食後のグレード分類を採用した。
b) 自他覚的副作用は、担当医師の判断 (軽度: 特別な処置が不要で容易に耐えるもの、中等度: 特別な処置が必要であるもの、高度: 治験薬の投与中止もしくは特別な治療が必要であるもの) を表示した。臨床検査値について重篤度分類基準がないものは、担当医師の前述の判断を表示した。

【薬効薬理】

正常ラット²⁾、微量元素欠乏下開腹術侵襲モデルラット³⁾を用い、市販のTPN用糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液とTPN用微量元素製剤の混合液 (対照液) と比較検討した結果、同様な栄養効果、電解質補給効果、微量元素補給効果を有すると考えられた。

【取扱い上の注意】

- (1) 製品の品質を保持するため脱酸素剤を封入しているため、ソフトバッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- (2) 温度変動により下室液に結晶が析出することがあるが、この場合は常温 (15~25℃) 付近で振とうすることにより溶解して使用できる。
- (3) 次の場合には使用しないこと。
 - 1) 外袋が破損しているとき。
 - 2) 外袋の内側に水滴や内容液の漏出が認められるとき。
 - 3) 黄褐色の小室V (ビタミン液) 又は赤褐色の小室T (微量元素液) が破れ、上室液が着色しているとき。
 - 4) 上室液と下室液を分離している隔壁が万一開通しているときや、隔壁が白色化し (隔壁の溶着が剥離すると白色化する)、白色化部分が両室に通じているとき。
 - 5) 内容液に混濁や変色又は振とうで溶解しない結晶が認められるとき。
- (4) 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。
- (5) 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

【包装】

エルネオバ1号輸液	1000mL	10袋	ソフトバッグ入り
	1500mL	5袋	ソフトバッグ入り
	2000mL	5袋	ソフトバッグ入り
エルネオバ2号輸液	1000mL	10袋	ソフトバッグ入り
	1500mL	5袋	ソフトバッグ入り
	2000mL	5袋	ソフトバッグ入り

【主要文献及び文献請求先】

- 主要文献
- 1) 準備中
 - 2) 藤田泰毅, 他: 社内資料 (薬効薬理)
 - 3) 藤田泰毅, 他: 社内資料 (薬効薬理)
- 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。

株式会社大塚製薬工場 学術部
〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-9
TEL: 03-5217-3675
FAX: 03-5217-3676

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

審議議題	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
7	グラチラマー酢酸塩 (新有効成分)	<p>再発寛解型多発性硬化症における再発頻度の軽減</p> <p>※ 多発性硬化症は、中枢神経系の自己免疫疾患で、神経損傷により感覚障害、運動障害等が起きる。再発寛解型では、急性期と寛解期を繰り返しながら症状が進む。多発性硬化症の国内患者数は、平成16年で約1万2千人(疑い例を含む。)。国内で承認された治療薬はインターフェロンβ-1a、1b。海外では、本剤はインターフェロン製剤と並んで、再発寛解型多発性硬化症に対する第一選択薬として用いられている。</p> <p>※ 本剤は、化学合成されたポリペプチドの皮下注用製剤で、免疫調節作用により抗炎症作用を示すと考えられている。欧米等47ヶ国で承認。</p>	テバファーマスーティカル株式会社

平成21年2月27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	再審査期間	承認年月日		
1	スプレキュアMP皮下注用1.8	サノフィ・アベンティス(株)	酢酸ブセレリン	子宮内膜症 子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善:過多月経、下腹痛、腰痛、貧血	4年	平成10年12月25日		
2	ナサニール点鼻液0.2%	ファイザー(株)	酢酸ナファレリン	子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善:過多月経、下腹痛、腰痛、貧血	4年	平成11年3月12日		
3	リーバクト顆粒	味の素(株)	L-イソロイシン、L-ロイシン、L-バリン	食事摂取量が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する非代謝性肝硬変患者の低アルブミン血症の改善	6年	平成8年1月31日		
4	クリアクター	エーザイ(株)	モンテプラゼ(遺伝子組換え)	医薬品の製剤原料として用いる。	6年	平成10年4月10日		
	クリアクター静注用40万			急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)				
	クリアクター静注用80万							
	クリアクター静注用160万							
5	プロスコープ150注200mL	田辺三菱製薬(株)	イオプロミド	ディジタルX線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影	6年	平成8年1月31日		
	プロスコープ240注50mL							
	プロスコープ240注100mL							
	プロスコープ300注20mL			脳血管撮影、胸部血管撮影、腹部血管撮影、四肢血管撮影、ディジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、ディジタルX線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影	残余(平成14年1月30日まで)	平成11年3月9日		
	プロスコープ300注50mL							
	プロスコープ300注100mL							
	プロスコープ300シリンジ100mL							
	プロスコープ370注20mL						6年	平成8年1月31日
	プロスコープ370注50mL							
プロスコープ370注100mL								

6	エパデールカプセル300	持田製薬(株)	イコサペント酸エチル	高脂血症	10年	平成6年10月5日
	エパデールS300				残余(平成16年10月4日まで)	平成10年10月15日
	エパデールS600					
	エパデールS900					
7	ソマゾン原液	(財)化学及血清療法研究所	メカセルミン(遺伝子組換え)	医薬品の製造原料として用いる。 1. 下記疾患における高血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善:インスリン受容体異常症A型、インスリン受容体異常症B型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群 2. 下記疾患における成長障害の改善:成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症Type1A、ラロン型小人症	10年	平成6年10月5日
	ソマゾン注射用10mg	アステラス製薬(株)				
8	ファスティック錠30	味の素(株)	ナテグリニド	2型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法・運動療法のみ ②食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用	6年	平成11年6月16日
	ファスティック錠90					
	スターシス錠30mg	アステラス製薬(株)				
	スターシス錠90mg					

平成21年2月
審査管理課

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について

1. 概要

バイオ後続品とは、国内で既に承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（以下「先行バイオ医薬品」という。）と同等／同質の医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である。

なお、本指針では、「同等性／同質性」とは、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であることを意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。

本指針は、バイオ後続品の開発を行う際に配慮すべき要件を示すとともに、承認申請に必要なデータについて明らかにしたものである。

【本指針に示されている項目】

- 適用範囲（対象）
- バイオ後続品開発における一般原則
- バイオ後続品の製法・品質特性解析
- 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験
- 規格及び試験方法
- 非臨床試験（毒性試験、薬理試験、）
- 臨床試験（PK試験、PD試験、PK／PD試験等）
- 製造販売後調査

2. 今後の対応等

(1) 本指針については、医薬品第一部会及び同第二部会に報告後、通知等を発出する。

なお、今後、最新の知見等を踏まえ、必要に応じ改訂を実施することとしている。

(2) 薬事・食品衛生審議会との関係においては、バイオ後続品は部会報告とする。