

平成21年3月30日
薬事・食品衛生審議会
薬事分科会

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品ジルテックドライシロップ1.25%及び同錠5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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 2 医薬品ノルデイトロピンS注5mg、同注10mg、ノルデイトロピンノルディフレックス注5mg、同注10mg及び同注15mg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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 3 医薬品ストラテラカプセル5mg、同カプセル10mg及び同カプセル25mg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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 4 医薬品ミコンビ配合錠AP及び同配合錠BP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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 5 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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 6 医薬品リスバダール 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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 7 医薬品アピドラ注カート、同注オブテック、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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 8 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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 9 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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 10 医薬品ジェービックV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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)

- 11 医薬品ドキシル注20mg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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 12 医薬品オラペネム小児用細粒10%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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 13 医薬品タイケルブ錠250mg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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 14 医薬品クラビット錠250mg、同錠500mg及び同細粒10%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
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 15 生物学的製剤基準の一部改正について
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 16 希少疾病用医薬品の指定について(MC710、SUN11031、グラチラマー酢酸塩)
医薬品担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 17 日本薬局方の一部改正について
担当:審査管理課 化粧品専門官 鷲田(内線2743)
- 18 生物由来原料基準の一部改正について
担当:審査管理課 審査調整官 古賀(内線2736)
- 19 医薬品インサイドプラスゲル、イブフォーカスゲル、アンチスタックスゲル、アンチスタックスゲル、イブアウターゲル、インサイドプラステープ、イブアウターテープ、イブフォーカステープ、トクホンジフェナテープ、インサイドプラステープL、イブアウターテープL、イブフォーカステープL、トクホンジフェナテープL、インサイドプラスパップ、イブアウターパップ、イブフォーカスパップ、インサイドプラスパップL、イブアウターパップL、イブフォーカスパップL、フェイタスZゲル、フェイタスジクロフェナクゲル、サロンパスZゲル、サロンパスジクロフェナクゲル、フェイタスZ、サロンパスZ、フェイタスジクロフェナク、サロンパスジクロフェナク、フェイタスZ-L、サロンパスZ-L、フェイタスジクロフェナクL、サロンパスジクロフェナクL、フェイタスZシップ ハーフ、フェイタスジクロフェナクシップ ハーフ、のびのびサロンシップZ ハーフ、のびのびサロンシップジクロフェナク ハーフ、フェイタスZシップ、のびのびサロンシップZ、フェイタスジクロフェナクシップ及びのびのびサロンシップジクロフェナクの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 補佐 益山(内線2737)
- 20 医薬品ドーゾンゲル、ボルタレンACゲル、ボルタレンACジェル、ボルタレンATゲル、ボルタレンATジェル、ボルタレンSTゲル、ボルタレンSTジェル、ジクロテクトゲル、ジクロフォースゲル、バリゲルゲル、ドーゾンテープ、ボルタレンACテープ、ボルタレンATテープ、ボルタレンSTテープ、ジクロテクトテープ、ジクロフォーステープ、バリゲンテープ、ドーゾンテープL、ボルタレンACテープL、ボルタレンATテープL、ボルタレンSTテープL、ジクロテクトテープL、ジクロフォーステープL、バリゲンテープL、ドーゾンローション、ボルタレンACローション、ボルタレンATローション、ボルタレンSTローション、ジクロテクトローション、ジクロフォースローション及びバリゲンローションの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 補佐 益山(内線2737)

(新聞発表用)

1	販売名	ジルテックドライシロップ 1.25% ジルテック錠 5
2	一般名	セチリジン塩酸塩
3	申請者名	ユーシービージャパン株式会社
4	成分・含量	ジルテックドライシロップ 1.25% (1 g 中にセチリジン塩酸塩 12.5 mg を含有) ジルテック錠 5 (1 錠中にセチリジン塩酸塩 5 mg を含有)
5	用法・用量	<p>〔ドライシロップ剤〕</p> <p>〔成人〕</p> <p>通常、成人には1回0.8 g (セチリジン塩酸塩として10 mg) を1日1回、就寝前に用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1.6 g (セチリジン塩酸塩として20 mg) とする。</p> <p>〔小児〕</p> <p>通常、2歳以上7歳未満の小児には1回0.2 g (セチリジン塩酸塩として2.5 mg) を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。</p> <p>通常、7歳以上15歳未満の小児には1回0.4 g (セチリジン塩酸塩として5 mg) を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。</p> <p>〔5mg錠〕</p> <p>〔成人〕</p> <p>通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10 mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20 mgとする。</p> <p>〔小児〕</p> <p>通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>〔成人〕</p> <p>アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症</p> <p>〔小児〕</p> <p>アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は、持続性選択H ₁ 受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤であり、今回、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒に関する小児への適応拡大について申請したものである。

別紙 添付文書 (案)

規制区分：
指定医薬品
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)

ジルテックドライシロップ1.25%

セチリジン塩酸塩ドライシロップ

Zyrtec®

※※

	ドライシロップ1.25%
承認番号	21700ANZ00754
薬価収載	2006年7月
販売開始	2006年7月
用法・用量追加	
国際誕生	1986年11月

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジルテックドライシロップ1.25%
有効成分 (1g中)	日局セチリジン塩酸塩12.5mg
添加物	β-シクロデキストリン、アセスルファムカリウム、クエン酸ナトリウム水和物、乳糖水和物、D-マンニトール、香料
剤 形	白色～微灰白色のドライシロップ剤

※※【効能・効果】

〔成人〕

アレルギー性鼻炎
蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

〔小児〕

アレルギー性鼻炎
蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

※※【用法・用量】

〔成人〕

通常、成人には1回0.8g(セチリジン塩酸塩として10mg)を1日1回、就寝前に用時溶解して経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1.6g(セチリジン塩酸塩として20mg)とする。

〔小児〕

通常、2歳以上7歳未満の小児には1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

通常、7歳以上15歳未満の小児には1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

【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)腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (2)肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (3)高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)
- (4)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある〕

※※2. 重要な基本的注意

- (1)眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- (2)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (3)本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

※ 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
ビルシカイニド塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

※※ 4. 副作用 〔成人〕

ジルテック錠の承認時までの成人を対象とした調査1,396例中189例(13.5%)に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1,396例中140例(10.0%)にみられ、主なものは眠気84例(6.0%)、倦怠感12例(0.9%)、口渴9例(0.6%)、嘔気7例(0.5%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST(GOT)上昇1.4%(17/1,182例)、ALT(GPT)上昇1.5%(18/1,181例)、好酸球増多0.8%(9/1,114例)、総ビリルビン上昇0.5%(6/1,133例)であった。

ジルテック錠の成人を対象とした市販後の使用成績調査5,759例(小児163例を含む)中207例(3.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件(2.6%)、倦怠感9件(0.2%)、口渴9件(0.2%)、浮動性めまい8件(0.1%)、頭痛6件(0.1%)等であった。(ジルテック錠再審査終了時)

〔小児〕

承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例(4.2%)に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT(GPT)上昇8例(1.3%)、眠気6例(1.0%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**(頻度不明^{注1)})
ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **痙攣**(0.1%未満)
異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **肝機能障害、黄疸**(頻度不明^{注1)})
AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害(初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **血小板減少**(頻度不明^{注1)})
血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ¹⁾
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈(房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動)	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑
眼		結膜充血、霧視	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇	ALP上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽

注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量(例えば5mg)から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

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。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット、イヌ)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

※※7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験が少ない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー皮膚内反応を抑制するため、アレルギー皮膚内反応検査を実施する3~5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

【薬物動態】

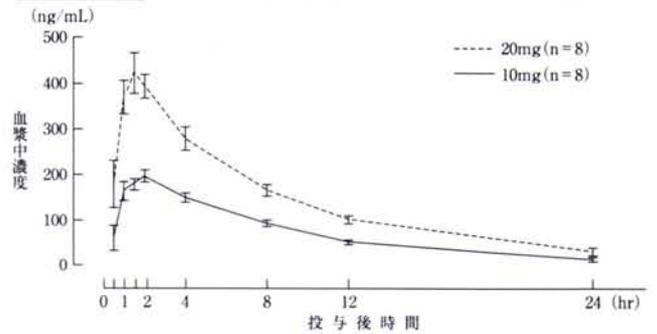
※※1. 血中濃度

(1) 血漿中濃度の推移

〔成人〕

健康成人にセチリジン塩酸塩錠10mgを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約1.4時間後に最高血漿中濃度(C_{max})214.5ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約7時間であった。また、20mgを単回経口投与した場合、投与量の増加に伴ってC_{max}の上昇、AUCの増大が認められた。健康成人に1日1回20mgを7日間連続経口投与した場合、蓄積性は認められなかった¹⁾。

成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の血漿中濃度の推移



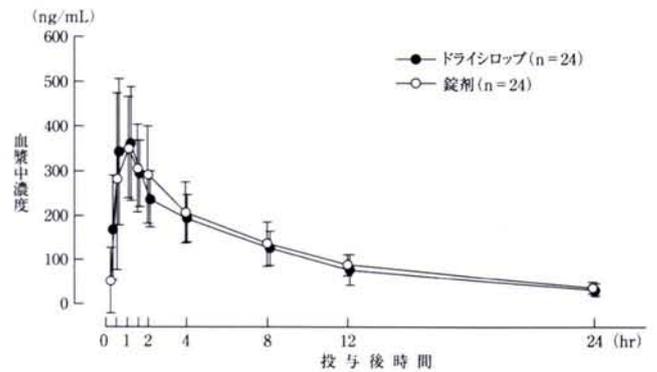
成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg	1.44±0.50	214.5±35.3	6.73±2.30	2.0±0.3
20mg	1.50±0.38	438.1±111.8	6.79±1.85	3.9±0.9

(平均値±標準偏差, n=8)

また、健康成人にセチリジン塩酸塩ドライシロップ0.8gを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約0.82時間後に最高血漿中濃度(C_{max})413.6ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約8時間であった²⁾。

成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の血漿中濃度の推移



成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg錠	1.13±0.52	440.9±144.7	8.36±1.63	3.0±0.8
ドライシロップ0.8g	0.82±0.39	413.6±130.5	8.03±1.45	2.8±0.8

(平均値±標準偏差, n=24)

〔小児〕

日本人の通年性アレルギー性鼻炎患児又は皮膚疾患患児を対象とした臨床試験5試験、570例から得られた血清中濃度値994点を用い、母集団薬物動態解析(非線形混合効果モデル法、NONMEM)を行った。その結果、体重が共変量として認められ、2~6歳の小児(本年齢層における体重の中央値:18.0kg)の全身クリアランス(CL/F)は1.64L/h、分布容積(V/F)は11.9L、7~14歳の小児(同:31.0kg)のCL/Fは2.11L/h、V/Fは17.7Lと推定された。また、2.5mg/日2回投与時の定常状態最低血清中濃度(C_{ss min})及び最高血清中濃度(C_{ss max})は、それぞれ58±25ng/mL及び214±50ng/mL(平均±標準偏差*)、以下同様)と推定され、5mg/日2回投与時のC_{ss min}及びC_{ss max}は、それぞれ100±40ng/mL及び308±74ng/mLと推定された³⁾。

* 1000例の血清中濃度推移をシミュレーションしたときの推定値

(2) 血漿蛋白結合率

¹⁴C標識-セチリジン0.1、1及び10μg/mL濃度の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白との結合率は、平均92%(90.7~92.5%)であった(平衡透析法)⁴⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人にセチリジン塩酸塩10mg又は20mgを単回経口投与した場合、24時間後までに投与量の約50%が未変化体として尿中に排泄された。健康成人に1日1回20mgを7

日間連続経口投与した場合、血漿中に酸化的脱アルキル体がわずかに認められた。また、未変化体の1日投与量に対する尿中排泄率は、1日目は24時間後までに約58%、7日目は約70%であった¹⁾。

※※3. 腎障害患者での体内動態(参考: 外国人データ)
腎障害患者(クレアチンクリアランス: 7-60mL/min)にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べ血清中濃度は持続し、血清中濃度消失半減期の延長が認められた⁵⁾。

腎障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

クレアチンクリアランス (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
>90 (n=5)	0.9±0.2	313±45	7.4±3.0	2.7±0.4
31-60 (n=5)	1.1±0.2	356±64	19.2±3.3	6.9±1.8
7-30 (n=5)	2.2±1.1	357±172	20.9±4.4	10.7±2.4

(平均値±標準偏差)

また、血液透析患者(クレアチンクリアランス: ≤7 mL/min, n=5)にセチリジン塩酸塩10mgを透析開始3時間前に経口投与した場合、血清中濃度消失半減期は平均19.3時間で延長が認められた⁶⁾。これらの成績から、中等度及び高度の腎障害患者では、低用量(例えば通常用量の半量)から投与を開始するなど慎重に投与すること。

※※4. 肝障害患者での体内動態(参考: 外国人データ)

原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、肝機能正常成人⁵⁾に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、Cmaxの上昇、AUCの増大が認められた⁷⁾。これらの成績から、高度の肝障害患者では、低用量(例えば通常用量の半量)から投与を開始するなど慎重に投与すること。

肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg (肝機能正常成人, n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
10mg (原発性胆汁性肝硬変患者, n=6)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

(平均値±標準偏差)

5. 高齢者での体内動態(参考: 外国人データ)

高齢者(年齢: 平均77歳、クレアチンクリアランス: 平均53mL/min)にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、成人(年齢: 平均53歳、クレアチンクリアランス: 平均87mL/min)に比べ、血清中濃度消失半減期の延長とCmaxの上昇が認められ、これらの薬物動態パラメータの変化は、腎機能の低下によるものと考えられた⁵⁾。

高齢者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg (成人, n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
10mg (高齢者, n=16)	0.9±0.3	460±59	11.8±5.4	5.6±1.8

(平均値±標準偏差)

【臨床成績】

※※1. 臨床効果

(1) 成人

国内延べ178施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症636例における一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった^{8)~11)}。

疾患名	改善率(「中等度改善」以上の症例/総症例)
アレルギー性鼻炎	49.6% (66/133)
蕁麻疹	77.3% (211/273)
湿疹・皮膚炎	65.9% (81/123)
痒疹	57.7% (30/52)
皮膚そう痒症	74.5% (41/55)

(10mg 1日1回投与例について集計)

また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が確認されている。

(2) 小児

1) アレルギー性鼻炎

i) 二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象122例)¹²⁾

国内28施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「2歳以上7歳未満: 1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満: 1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回」あるいはプラセボを2週間投与した。総合鼻症状スコア(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感)の変化量を下表に示した。その結果から、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。なお、小児の通年性アレルギー性鼻炎に対するケトチフェンフマル酸塩を対照とする二重盲検試験では、有効性について非劣性は示されなかった。

全治療評価期間における総合鼻症状スコア^{a)}の変化量

群	例数	ベースライン 評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 ^{c)} (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)
セチリジン塩酸塩 vs プラセボ		点推定値 ^{c)} 0.60	95%信頼区間 ^{c)} [0.15~1.05]	p値 p=0.0087	

a) 総合鼻症状スコアが10を超える患児は組入れから除外

b) 変化量 = {ベースライン評価期間(治験薬投与開始日の前3日間) - 全治療評価期間}

c) ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象36例)¹³⁾

国内19施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施され、総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移(平均値±標準偏差)は、投与4週時: 2.81±2.62、投与8週時: 3.66±2.75、投与12週時: 3.40±3.01であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

2) 蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

i) 二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象134例)¹⁴⁾

国内29施設でアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「3歳以上7歳未満: 1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満: 1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回」あるいはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ「3歳以上7歳未満: 1回0.6g(ケトチフェンとして0.6mg)を1日2回、7歳以上15歳未満: 1回1g(ケトチフェンとして1mg)を1日2回」2週間投与した。そう痒の重症度の変化量を下表に示した。その結果から、ケトチフェンフマル酸塩に対する本剤の非劣性が検証された。

全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

群	例数 ^{a)}	ベースライン 評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 ^{c)} (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
ケトチフェン フマル酸塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)
セチリジン塩酸塩 vs ケトチフェンフマル酸塩		点推定値 ^{c)} -0.08	95%信頼区間 ^{c)} [-0.22~0.06]		

a) 変化量が算出可能な被験者数

b) 変化量 = {ベースライン評価期間(治験薬投与開始日の前3日間) - 全治療評価期間}

c) ベースライン評価期間の「そう痒の重症度」及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象73例)¹⁵⁾
国内25施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象に実施され、そう痒の重症度の治療開始日からの変化量の推移(平均値±標準偏差)は、投与4週時: 0.83 ± 0.79、投与8週時: 0.97 ± 0.90、投与12週時: 1.03 ± 0.90であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

※※ 2. 眠気に対する影響(小児)

国内4つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%(5/480例)と低かった^{13~16)}。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%未満(1/122例)であり、プラセボ(0/117例)と同程度であった¹⁷⁾。

【薬効薬理】

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

ヒスタミンH₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH₂、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低く(ラット、モルモット)¹⁷⁾、中枢神経系におけるヒスタミンH₁受容体への影響が少ない(ラット)¹⁸⁾。摘出臓器(ヒト気管支平滑筋)のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した¹⁹⁾。また、ヒスタミン誘発皮膚反応及びヒスタミン誘発鼻症状を抑制し、その作用は速効的かつ持続的であった(ヒト)^{20), 21)}。

2. 好酸球に対する作用

好酸球に対し *in vitro* 及び *in vivo* において遊走抑制を示し、好酸球活性化の指標であるスーパーオキシド産生を抑制した(ヒト)^{22), 23)}。

3. メディエーター遊離抑制作用

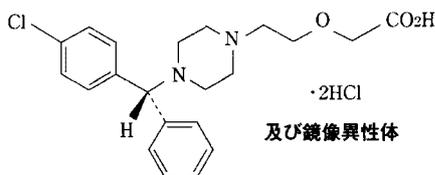
ヒト肺切片からのロイコトリエン及びプロスタグランジンD₂遊離を抑制した²⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: セチリジン塩酸塩 (Cetirizine Hydrochloride)

化学名: 2-(2-[4-[(R,S)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethoxy)acetic acid dihydrochloride

構造式:



分子式: C₂₁H₂₅ClN₂O₃ · 2HCl

分子量: 461.81

融点: 204~210℃(分解)

性状: 白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

分配係数: 24.3 (pH7、水-オクタノール系)

※※【包装】

ジルテックドライシロップ1.25% : 0.4g(100包)
0.8g(100包)
100g(瓶)

※※【主要文献】

- 1) 笹 征史ほか: 臨床薬理 26, 509(1995)
- 2) 社内資料: ドライシロップ剤及び錠剤の生物学的同等性試験
- 3) 社内資料: Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine in Japanese children
- 4) 水野佳子ほか: 基礎と臨床 28, 1951(1994)
- 5) Matzke, G. R., et al.: Ann. Allergy 59, 25(1987)
- 6) Awni, W. M., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 38, 67(1990)
- 7) Simons, F. E. R., et al.: J. Clin. Pharmacol. 33, 949(1993)
- 8) 奥田 稔ほか: 耳鼻咽喉科展望 37, 754(1994)
- 9) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床 28, 2107(1994)
- 10) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床 28, 2147(1994)

- 11) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床 28, 2163(1994)
- 12) 社内資料: 小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2007)
- 13) 社内資料: 小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験
- 14) 社内資料: 小児アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験
- 15) 社内資料: 小児各種皮膚疾患を対象とした長期投与試験
- 16) 社内資料: 小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2005)
- 17) 内田昌子ほか: 基礎と臨床 28, 1795(1994)
- 18) Snyder, S. H., et al.: Ann. Allergy 59, 4(1987)
- 19) Advenier, C., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 88, 104(1991)
- 20) Simons, F. E. R., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 86, 540(1990)
- 21) Braunstein, G., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 33, 445(1992)
- 22) Okada, C., et al.: Int. Arch. Allergy Immunol. 103, 384(1994)
- 23) Fadel, R., et al.: Clin. Allergy 17, 373(1987)
- 24) Fabre, J. M., et al.: Allergy 50, 362(1995)

※【資料請求先】

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。

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL: 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX: 0120-561-047(24時間受付)

製造 販売元  ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都千代田区神田駿河台2丁目2番地

販売元  GlaxoSmithKline
販売元  グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
http://www.glaxosmithkline.co.jp

ジルテック錠5
ジルテック錠10

Zyrtec®

規制区分：
 指定医薬品
 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)

貯 法：室温保存
 使用期限：包装に表示

	錠5	錠10
承認番号	21000AMY00144	21000AMY00145
薬価収載	1998年8月	1998年8月
販売開始	1998年9月	1998年9月
再審査結果	2008年10月	2008年10月
用法・用量追加		-
国際誕生	1986年11月	1986年11月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジルテック錠5	ジルテック錠10
有効成分 (1錠中)	日局セチリジン塩酸塩 5mg	日局セチリジン塩酸塩 10mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、 軽質無水ケイ酸、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロメロ ース、酸化チタン、マクロゴ ール400	乳糖水和物、結晶セルロース、 軽質無水ケイ酸、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロメロ ース、酸化チタン、マクロゴ ール400
剤形	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
外形		
直径	約6mm	約7mm
厚さ	約3mm	約3mm
重量	約88mg	約119mg
識別コード	622	623

※※【効能・効果】

〔成人〕

アレルギー性鼻炎
 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

〔小児〕

アレルギー性鼻炎
 蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそ
 う痒

※※【用法・用量】

〔10mg錠〕

通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1
 回、就寝前に経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1
 日20mgとする。

〔5mg錠〕

〔成人〕

通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、
 就寝前に経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1
 日20mgとする。

〔小児〕

通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として
 1回5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

【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) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (2) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)

(4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある〕

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- (2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

※※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
ビルシカイニド塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

※※4. 副作用

〔成人〕

承認時までの成人を対象とした調査1,396例中189例(13.5%)に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1,396例中140例(10.0%)にみられ、主なものは眠気84例(6.0%)、倦怠感12例(0.9%)、口渇9例(0.6%)、嘔気7例(0.5%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST(GOT)上昇1.4%(17/1,182例)、ALT(GPT)上昇1.5%(18/1,181例)、好酸球増多0.8%(9/1,114例)、総ビリルビン上昇0.5%(6/1,133例)であった。成人を対象とした市販後の使用成績調査5,759例(小児163例を含む)中207例(3.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件(2.6%)、倦怠感9件(0.2%)、口渇9件(0.2%)、浮動性めまい8件(0.1%)、頭痛6件(0.1%)等であった。(再審査終了時)

〔小児〕

ジルテックドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例(4.2%)に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT(GPT)上昇8例(1.3%)、眠気6例(1.0%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明[※])
 ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 痙攣(0.1%未満)
 異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明[※])
 AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害(初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少(頻度不明[※])
 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈(房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動)	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑
眼		結膜充血、霧視	
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、総ビリルビン上昇	ALP 上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽

注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量(例えば5mg)から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

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。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット、イヌ)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

※※ 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験が少ない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3~5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

9. 適用上の注意

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

【薬物動態】

※※ 1. 血中濃度

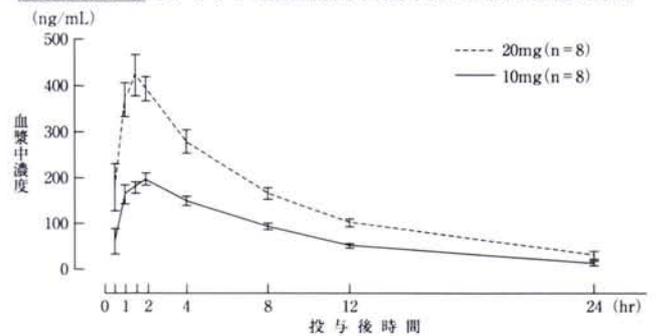
(1) 血漿中濃度の推移

〔成人〕

健康成人にセチリジン塩酸塩錠10mgを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約1.4時間後に最高血漿中濃度(Cmax)214.5ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約7時間であった。また、20mgを単回経口投与した場合、投与量の増加に伴ってCmaxの

上昇、AUCの増大が認められた。健康成人に1日1回20mgを7日間連続経口投与した場合、蓄積性は認められなかった¹⁾。

成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の血漿中濃度の推移



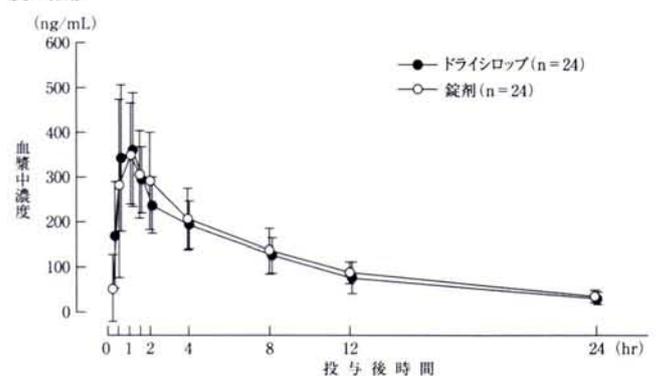
成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg	1.44±0.50	214.5±35.3	6.73±2.30	2.0±0.3
20mg	1.50±0.38	438.1±111.8	6.79±1.85	3.9±0.9

(平均値±標準偏差, n=8)

また、健康成人にセチリジン塩酸塩ドライシロップ0.8gを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約0.82時間後に最高血漿中濃度(Cmax)413.6ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約8時間であった²⁾。

成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の血漿中濃度の推移



成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg錠	1.13±0.52	440.9±144.7	8.36±1.63	3.0±0.8
ドライシロップ 0.8g	0.82±0.39	413.6±130.5	8.03±1.45	2.8±0.8

(平均値±標準偏差, n=24)

〔小児〕

日本人の通年性アレルギー性鼻炎患児又は皮膚疾患患児を対象とした臨床試験5試験、570例から得られた血清中濃度値994点を用い、母集団薬物動態解析(非線形混合効果モデル法、NONMEM)を行った。その結果、体重が共変量として認められ、2~6歳の小児(本年齢層における体重の中央値:18.0kg)の全身クリアランス(CL/F)は1.64L/h、分布容積(V/F)は11.9L、7~14歳の小児(同:31.0kg)のCL/Fは2.11L/h、V/Fは17.7Lと推定された。また、2.5mg/日2回投与時の定常状態時最低血清中濃度(Css min)及び最高血清中濃度(Css max)は、それぞれ58±25ng/mL及び214±50ng/mL(平均±標準偏差*)、と推定され、5mg/日2回投与時のCss min及びCss maxは、それぞれ100±40ng/mL及び308±74ng/mLと推定された³⁾。

* 1000例の血清中濃度推移をシミュレーションしたときの推定値

(2) 血漿蛋白結合率

¹⁴C標識-セチリジン0.1、1及び10µg/mL濃度の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白との結合率は、平均92%(90.7~92.5%)であった(平衡透析法)⁴⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人にセチリジン塩酸塩10mg又は20mgを単回経口投与した場合、24時間後までに投与量の約50%が未変化体として尿中に排泄された。健康成人に1日1回20mgを7日間連続経口投与した場合、血漿中に酸化的脱アルキル体がわずかに認められた。また、未変化体の1日投与量に対する尿中排泄率は、1日目は24時間後までに約58%、7日目は約70%であった¹⁾。

※※3. 腎障害患者での体内動態(参考:外国人データ)

腎障害患者(クレアチニンクリアランス:7-60mL/min)にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べ血清中濃度は持続し、血清中濃度消失半減期の延長が認められた⁵⁾。

腎障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
>90 (n=5)	0.9±0.2	313±45	7.4±3.0	2.7±0.4
31-60 (n=5)	1.1±0.2	356±64	19.2±3.3	6.9±1.8
7-30 (n=5)	2.2±1.1	357±172	20.9±4.4	10.7±2.4

(平均値±標準偏差)

また、血液透析患者(クレアチニンクリアランス:≤7 mL/min, n=5)にセチリジン塩酸塩10mgを透析開始3時間前に経口投与した場合、血清中濃度消失半減期は平均19.3時間で延長が認められた⁶⁾。これらの成績から、中等度及び高度の腎障害患者では、低用量(例えば通常用量の半量)から投与を開始するなど慎重に投与すること。

※※4. 肝障害患者での体内動態(参考:外国人データ)

原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、肝機能正常成人⁵⁾に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、Cmaxの上昇、AUCの増大が認められた⁷⁾。これらの成績から、高度の肝障害患者では、低用量(例えば通常用量の半量)から投与を開始するなど慎重に投与すること。

肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg (肝機能正常成人、n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
10mg (原発性胆汁性肝硬変患者、n=6)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

(平均値±標準偏差)

5. 高齢者での体内動態(参考:外国人データ)

高齢者(年齢:平均77歳、クレアチニンクリアランス:平均53mL/min)にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、成人(年齢:平均53歳、クレアチニンクリアランス:平均87mL/min)に比べ、血清中濃度消失半減期の延長とCmaxの上昇が認められ、これらの薬物動態パラメータの変化は、腎機能の低下によるものと考えられた⁵⁾。

高齢者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg (成人、n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
10mg (高齢者、n=16)	0.9±0.3	460±59	11.8±5.4	5.6±1.8

(平均値±標準偏差)

【臨床成績】

※※1. 臨床効果

(1) 成人

国内延べ178施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症636例における一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった^{8)~11)}。

疾患名	改善率(「中等度改善」以上の症例/総症例)
アレルギー性鼻炎	49.6% (66/133)
蕁麻疹	77.3% (211/273)
湿疹・皮膚炎	65.9% (81/123)
痒疹	57.7% (30/52)
皮膚そう痒症	74.5% (41/55)

(10mg 1日1回投与例について集計)

また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が確認されている。

(2) 小児

1) アレルギー性鼻炎

i) 二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象122例)¹²⁾

国内28施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「2歳以上7歳未満:1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回」あるいはプラセボを2週間投与した。総合鼻症状スコア(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感)の変化量を下表に示した。その結果から、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。なお、小児の通年性アレルギー性鼻炎に対するケトチフェンフマル酸塩を対照とする二重盲検試験では、有効性について非劣性は示されなかった。

全治療評価期間における総合鼻症状スコア^{a)}の変化量

群	例数	ベースライン 評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 ^{c)} (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)
セチリジン塩酸塩 vs プラセボ		点推定値 ^{c)} 0.60	95%信頼区間 ^{c)} [0.15~1.05]	p値 p=0.0087	

a) 総合鼻症状スコアが10を超える患児は組入れから除外

b) 変化量=ベースライン評価期間(治験薬投与開始日の前3日間)-全治療評価期間

c) ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象36例)¹³⁾

国内19施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施され、総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移(平均値±標準偏差)は、投与4週時:2.81±2.62、投与8週時:3.66±2.75、投与12週時:3.40±3.01であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

2) 蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

i) 二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象134例)¹⁴⁾

国内29施設でアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「3歳以上7歳未満:1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回」あるいはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ「3歳以上7歳未満:1回0.6g(ケトチフェンとして0.6mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回1g(ケトチフェンとして1mg)を1日2回」2週間投与した。そう痒の重症度の変化量を下表に示した。その結果から、ケトチフェンフマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された。

全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

群	例数 ^{a)}	ベースライン 評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 ^{c)} (標準偏差)
セチリジン 塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
クチフェン マム酸塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)
セチリジン塩酸塩 vs クチフェンマム酸塩		点推定値 ^{c)} -0.08	95%信頼区間 ^{c)} [-0.22~0.06]		

a) 変化量が算出可能な被験者数
 b) 変化量 = {ベースライン評価期間(治療投与開始日の前3日間) - 全治療評価期間}
 c) ベースライン評価期間の「そう痒の重症度」及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象73例)¹⁵⁾
 国内25施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象に実施され、そう痒の重症度の治療期開始日からの変化量の推移(平均値±標準偏差)は、投与4週時: 0.83 ± 0.79、投与8週時: 0.97 ± 0.90、投与12週時: 1.03 ± 0.90であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

※※ 2. 眠気に対する影響(小児)

国内4つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%(5/480例)と低かった^{13~16)}。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%未満(1/122例)であり、プラセボ(0/117例)と同程度であった¹⁷⁾。

【薬効薬理】

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

ヒスタミンH₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH₂、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低く(ラット、モルモット)¹⁷⁾、中枢神経系におけるヒスタミンH₁受容体への影響が少ない(ラット)¹⁸⁾。摘出臓器(ヒト気管支平滑筋)のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した¹⁹⁾。また、ヒスタミン誘発皮膚反応及びヒスタミン誘発鼻症状を抑制し、その作用は速効的かつ持続的であった(ヒト)^{20, 21)}。

2. 好酸球に対する作用

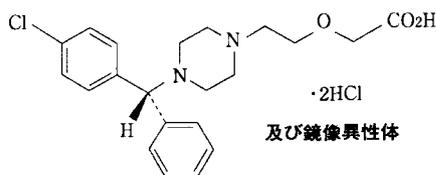
好酸球に対し *in vitro* 及び *in vivo* において遊走抑制を示し、好酸球活性化の指標であるスーパーオキシド産生を抑制した(ヒト)^{22, 23)}。

3. メディエーター遊離抑制作用

ヒト肺切片からのロイコトリエン及びプロスタグランジンD₂遊離を抑制した²⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: セチリジン塩酸塩 (Cetirizine Hydrochloride)
 化学名: 2-(2-(4-[(R,S)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl)ethoxy)acetic acid dihydrochloride
 構造式:



分子式: C₂₁H₂₅Cl₃N₂O₃ · 2HCl

分子量: 461.81

融点: 204~210℃(分解)

性状: 白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

分配係数: 24.3(pH 7、水-オクタノール系)

【包装】

ジルテック錠5: PTP100錠(10錠×10)、PTP500錠(10錠×50)
 ジルテック錠10: PTP100錠(10錠×10)、PTP280錠(14錠×20)、PTP500錠(10錠×50)、PTP1000錠(10錠×100)、500錠(瓶)

※※【主要文献】

- 1) 笹 征史ほか: 臨床薬理 26, 509(1995)
- 2) 社内資料: ドライシロップ剤及び錠剤の生物学的同等性試験
- 3) 社内資料: Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine in Japanese children
- 4) 水野佳子ほか: 基礎と臨床 28, 1951(1994)
- 5) Matzke, G. R., et al.: Ann. Allergy 59, 25(1987)
- 6) Awni, W. M., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 38, 67(1990)
- 7) Simons, F. E. R., et al.: J. Clin. Pharmacol. 33, 949(1993)
- 8) 奥田 稔ほか: 耳鼻咽喉科展望 37, 754(1994)
- 9) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床 28, 2107(1994)
- 10) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床 28, 2147(1994)
- 11) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床 28, 2163(1994)
- 12) 社内資料: 小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2007)
- 13) 社内資料: 小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験
- 14) 社内資料: 小児アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験
- 15) 社内資料: 小児各種皮膚疾患を対象とした長期投与試験
- 16) 社内資料: 小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2005)
- 17) 内田昌子ほか: 基礎と臨床 28, 1795(1994)
- 18) Snyder, S. H., et al.: Ann. Allergy 59, 4(1987)
- 19) Advenier, C., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 88, 104(1991)
- 20) Simons, F. E. R., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 86, 540(1990)
- 21) Braunstein, G., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 33, 445(1992)
- 22) Okada, C., et al.: Int. Arch. Allergy Immunol. 103, 384(1994)
- 23) Fadel, R., et al.: Clin. Allergy 17, 373(1987)
- 24) Fabre, J. M., et al.: Allergy 50, 362(1995)

※【資料請求先】

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。
 グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
 カスタマー・ケア・センター
 TEL: 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日を除く)
 FAX: 0120-561-047(24時間受付)

製造販売元 ユーシービー・ジャパン株式会社
 東京都千代田区神田駿河台2丁目2番地

GlaxoSmithKline

販売元 グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
 http://www.glaxosmithkline.co.jp

®登録商標
 G02-210/10

(新聞発表用)

1	販 売 名	ノルディトロピン S 注 5mg ノルディトロピン S 注 10mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 10mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 15mg
2	一 般 名	ソマトロピン (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	・ ノルディトロピン S 注 5mg、ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg 1 カートリッジまたは 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 5mg 含有 ・ ノルディトロピン S 注 10mg、ノルディトロピン ノルディフレックス注 10mg 1 カートリッジまたは 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 10mg 含有 ・ ノルディトロピン ノルディフレックス注 15mg 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 15mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	(ノルディトロピン S 注 5mg, 10mg) ・ 骨端線閉鎖を伴わない下垂性小人症 通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として0.175mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・ 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・ 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・ 成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) <u>通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.021mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084mg を上限として漸増し、1週間に 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1mg を超えな</u>

		<p><u>いこと。</u></p> <p>(ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg, 10mg, 15mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 <p>通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを6～7回に分けて皮下に注射する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 <p>通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 <p>通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</u> <p><u>通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。</u></p> <p>(下線部は今回追加・変更)</p>
6	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 ・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 ・<u>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</u> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>本剤は溶液型のヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤であり、今回成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）に関する効能効果について申請したものである。</p>

(案)

指定医薬品

ノルディトロピン®S注5mg

処方せん医薬品^{第1}

ノルディトロピン®S注10mg

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤

貯法：2～8℃に遮光して保存すること

使用期限：2年（外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

製 剤	ノルディトロピン S注5 mg	ノルディトロピン S注10mg
承認番号	21200AMY00082000	21200AMY00083000
薬価収載	2000年7月	
販売開始	2000年7月	
効能追加	xxxx年xx月	
再審査結果	2004年3月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 糖尿病患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
- 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1カートリッジ(1.5 mL)中

	ノルディトロピン S注5mg	ノルディトロピン S注10mg
有効成分	5 mg	10 mg
添加物	D-マンニトール	60 mg
	L-ヒスチジン	1.0 mg
	フェノール	4.5 mg
	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	4.5 mg
		4.5 mg
識別(カラーキャップの色)	黄色	青色
剤形・性状	注射剤 本剤は無色透明の液である。	
pH	6.0～6.3	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8～1.1	

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂性小人症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量とし

て1mgを超えないこと。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 下垂性小人症

本剤の下垂性小人症(成長ホルモン分泌不全性低身長症)への適用は、厚生省特定疾患脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。

2. ターナー症候群における低身長

(1)ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の〔標準値－2 SD〕以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の－1.5 SD以下である場合。

(2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- 成長速度 $\geq 4.0\text{cm}/\text{年}$
 - 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$ の場合
 - 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 - 2年目 $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$
 - 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$
- ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

3. 軟骨異栄養症における低身長

(1)軟骨異栄養症における低身長への適用基準

現在の身長が同性、同年齢の〔標準値－3 SD〕以下である場合。

(2)軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- 成長速度 $\geq 4.0\text{cm}/\text{年}$
- 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$ の場合
- 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 - 2年目 $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$
 - 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者(小児期発症型)、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

- 小児期発症型2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値がすべて 3ng/mL 以下(GHRP-2負荷試験では 15ng/mL 以下)であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類

の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

(2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン(あるいは成長ホルモン単独)の分泌低下がある患者で、かつ1種類(成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類)の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では9ng/mL以下)であること。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品	
	遺伝子組換え	下垂体抽出
インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	1.8 ng/mL 以下	3 ng/mL 以下
GHRP-2	9 ng/mL 以下	15 ng/mL 以下

<用法・用量に関する使用上の注意>

1. 成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。
- (2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【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)

- (1)脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による下垂体性小人症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。]
- (2)心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。]
- (3)大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2)本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3)本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。(「禁忌」「4(1)重大な副作用」の項参照)
- (4)本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減

量あるいは投与中止を考慮すること。

(5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

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	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制される可能性がある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇下垂体性小人症

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇軟骨異栄養症における低身長

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。

主な副作用は関節痛(39件;13.9%)、末梢性浮腫(36件;17.8%)、浮腫(24件;10.6%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **O脚の悪化**(頻度不明)：O脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **けいれん**(頻度不明)：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわ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。
- 3) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明)：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **ネフローゼ症候群**(頻度不明)：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) **糖尿病**(頻度不明)：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注1)	そう痒(症)、発疹(麻疹疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下 ^(注2) 、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症 ^(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部	有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨頭辻	関節硬直 ^(注5)

	痛、四肢痛、筋痙縮、側弯症等の脊柱変形の進行	り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害（しびれ、錯感覚、感覚鈍麻等）	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 ^(注4)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、A1-P上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

- (注1) 発現した場合には投与を中止すること。
(注2) 定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。
(注3) 甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。
(注4) 発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。
(注5) 外国のみで報告

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。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある¹⁾²⁾。

8. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(2) 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3) その他

1) ノルディトロピンS注5mg専用の医薬品ペン型注入器はノルディペン5であり、ノルディトロピンS注10mg専用の医薬品ペン型注入器はノルディペン10である。

それぞれ専用の医薬品ペン型注入器、並びにJIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。他の注射器を用いて使用してはならない。

また、使用済みのカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

[専用の医薬品ペン型注入器の品質はペンニードルを使用して確認している。]

2) 本剤の使用にあたっては必ず専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン5・ノルディペン10)の使用説明書を読むこと。

3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

5) 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

(1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではない

が、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

(2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

(3) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

(4) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

(5) ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積 m^2 あたり2.5 mg (約0.08 mg/kg)を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである(外国試験)³⁾。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値,SD)	Tmax(hr) (中央値,SD)	AUC(ng·hr/mL) (幾何平均値,CV)
ノルディトロピンS注5mg	24	46.06 ; 14.45	4.12 ; 1.16	406.79 ; 22.55
ノルディトロピンS注10mg	25	45.18 ; 14.05	4.13 ; 1.52	392.18 ; 23.20

【臨床成績】

1. 下垂体性小人症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁴⁾。

治療歴	対象人数	成長速度(平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した⁵⁾。

治療歴	対象人数	成長速度(平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ノルディトロピン注射用4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した⁶⁾。

治療歴	対象人数	成長速度(平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

注) 試験期間12ヵ月未満の例では1年間の身長伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁷⁾。

治療歴	対象人数	成長速度(平均値±SDcm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6

無	41	3.7±1.0	7.2±1.3
---	----	---------	---------

3. 軟骨異栄養症における低身長

(ノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)
1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回にかけて皮下投与した⁸⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	19	3.9±1.2	—	6.7±1.2
有	2~5ヵ月	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1)比較対照試験

GH分泌刺激試験によりGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	本剤 (n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p値
血清 IGF-1	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	SDスコア プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

2)長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

-用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清IGF-1濃度を参照して用量を調整

-固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p値
躯幹部 体脂肪 量(Kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p値
血清 IGF-1	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	SDスコア 固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す⁹⁾。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ソマトロピン (遺伝子組換え) [命名法: JAN]
somatotropin (genetical recombination) [命名法: JAN]
化学名: ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)
Growth Hormone Human (genetical recombination)
分子式: C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇
分子量: 22,125
構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

性状: 本品は白色の粉末である。

【包装】

ノルディトロピンS注 5mg : 1カートリッジ
ノルディトロピンS注 10mg : 1カートリッジ

【主要文献】

- Gustafsson J.: Acta Paediatr.Scand.[Suppl.], 362: 50, 1989
- Randall R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol.1, 1989, W.B.Saunders Company
- 海外(英国)において実施された生物学的同等性試験(社内資料)
- 新美仁男ほか: 小児科臨床, 52: 923, 1999
- 高野加寿恵ほか: 薬理と臨床, 1: 71, 1991
- 高野加寿恵ほか: 基礎と臨床, 21: 6812, 1987
- 高野加寿恵ほか: Progr. Med., 9: 1236, 1989
- 清野佳紀ほか: ホルモンと臨床, 43: 1041, 1995
- Jørgensen, K.D.: Acta Endocrinol., 114: 124, 1987
- 高野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, 35: 1265, 1987

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
電話番号: 0120-180363 (フリーダイヤル)
受付: 月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)
午前9時~午後6時

ノルディトロピン、Norditropin、ノルディペン、ペンニードルはノボ・ノルディスク A/S (デンマーク) の登録商標です。

(案)

	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
5mg	21600AMY00028000	2004年7月	2004年7月	XXXX年X月
10mg	21600AMY00029000			
15mg	21800AMY10049000	2006年7月	2006年7月	

指定医薬品

処方せん医薬品^{注)}

ノルディトロピン[®] ノルディフレックス[®]注5mg
 ノルディトロピン[®] ノルディフレックス[®]注10mg
 ノルディトロピン[®] ノルディフレックス[®]注15mg

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤

貯法：2～8℃に遮光して保存すること

使用期限：2年（外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 糖尿病患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
- 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【組成・性状】

1筒(1.5 mL)中

		ノルディトロピン ノルディフレックス ^{注)}		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
添加物	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン (30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
識別(キャップ、カートリッジホルダー及び注入ボタンの色)		黄色	青色	緑色
剤形・性状		注射剤 ^{注)} 本剤は無色澄明の液である		
pH		6.0～6.3		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8～1.1		

注) 本剤は成長ホルモンカートリッジが注入器にセットされた(プレフィルド)製剤である。

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 下垂体性小人症

本剤の下垂体性小人症(成長ホルモン分泌不全性低身長症)への適用は、厚生省特定疾患脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。

2. ターナー症候群における低身長

(1)ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の〔標準値-2 SD〕以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5 SD以下である場合。

(2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- 成長速度 $\geq 4.0\text{cm}/\text{年}$
- 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$ の場合
- 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目 $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

3. 軟骨異栄養症における低身長

(1)軟骨異栄養症における低身長への適用基準

現在の身長が同性、同年齢の〔標準値-3 SD〕以下である場合。

(2)軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- 成長速度 $\geq 4.0\text{cm}/\text{年}$
- 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$ の場合
- 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目 $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者(小児期発症型)、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

- 小児期発症型:2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の値値がすべて 3ng/mL 以下(GHRP-2負荷試験では 15ng/mL 以下)であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホ

ルモン濃度の頂値が3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

(2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン(あるいは成長ホルモン単独)の分泌低下がある患者で、かつ1種類(成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類)の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では9ng/mL以下)であること。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品	
	遺伝子組換え	下垂体抽出
インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	1.8 ng/mL 以下	3 ng/mL 以下
GHRP-2	9 ng/mL 以下	15 ng/mL 以下

<用法・用量に関する使用上の注意>

1. 成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週間に 1 回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。
- (2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【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)

- (1)脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による下垂体性小人症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。]
- (2)心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。]
- (3)大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2)本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3)本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。(「禁忌」4(1)重大な副作用)の項参照)
- (4)本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減

量あるいは投与中止を考慮すること。

(5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

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	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇下垂体性小人症

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇軟骨異栄養症における低身長

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。

主な副作用は関節痛(39件:13.9%)、末梢性浮腫(36件:17.8%)、浮腫(24件:10.6%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **O脚の悪化**(頻度不明):O脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **けいれん**(頻度不明):けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわ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。
- 3) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明):甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **ネフローゼ症候群**(頻度不明):ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) **糖尿病**(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注1)	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下 ^(注2) 、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症 ^(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙	有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨頭汙り症、大腿骨	関節硬直 ^(注5)

	縮、側弯症等の脊柱変形の進行	骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害（しびれ、錯感覚、感覚鈍麻等）	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 ^(注4)
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、A1-P上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇

- (注1) 発現した場合には投与を中止すること。
(注2) 定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。
(注3) 甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。
(注4) 発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。
(注5) 外国のみで報告

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。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある¹²⁾。

8. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(2) 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。また、JIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。
[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]
- 2) 使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
- 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 5) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。
- (4) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- (5) ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積 m^2 あたり2.5 mg (約0.08 mg/kg)を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである(外国試験)³⁾。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値;SD)	Tmax(hr) (中央値;SD)	AUC(ng·hr/mL) (幾何平均値;CV)
ノルディトロピンS注5mg	24	46.06; 14.45	4.12; 1.16	406.79; 22.55
ノルディトロピンS注10mg	25	45.18; 14.05	4.13; 1.52	392.18; 23.20
ノルディトロピンS注15mg ^{注)}	27	42.39; 12.96	4.10; 1.23	396.90; 25.20

注) 日本国内では販売していない。

【臨床成績】

1. 下垂体性小人症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁴⁾。

治療歴	対象人数	成長速度(平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

注) 試験期間6ヶ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24IU.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した⁵⁾。

治療歴	対象人数	成長速度(平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

注) 試験期間6ヶ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ノルディトロピン注射用4IU.又はノルディトロピン注射用12IU.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した⁶⁾。

治療歴	対象人数	成長速度(平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

注) 試験期間12ヶ月未満の例では1年間の身長伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4IU.又はノルディトロピン注射用12IU.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁷⁾。

治療歴	対象人数	成長速度(平均値±SDcm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

3. 軟骨異常症における低身長

(ノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁸⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)			
		未治療時	前治療時	治療初年度	
無	19	3.9±1.2	—	6.7±1.2	
有	2~5ヵ月	4	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1)比較対照試験

GH分泌刺激試験によりGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	本剤 (n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p値
血清 IGF-1 SDスコア	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

2)長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

-用量調整群：0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清IGF-1濃度を参照して用量を調整

-固定用量群：0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p値
躯幹部 体脂肪 量(Kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p値
血清 IGF-1 SDスコア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す⁹⁾。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソマトロピン (遺伝子組換え) [命名法：JAN]

somatropin (genetical recombination) [命名法：JAN]

化学名：ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)

Growth Hormone Human (genetical recombination)

分子式：C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量：22,125

構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

性状：本品は白色の粉末である。

【包装】

ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg：1筒

ノルディトロピン ノルディフレックス注 10mg：1筒

ノルディトロピン ノルディフレックス注 15mg：1筒

【主要文献】

- Gustafsson J. : Acta Paediatr.Scand.[Suppl.], 362 : 50, 1989
- Randall R.V. : Acromegaly and Gigantism, Chapter 26 : Endocrinology, Vol.1,1989, W.B.Saunders Company
- 海外 (英国) において実施された生物学的同源性試験 (社内資料)
- 新美仁男ほか：小児科臨床, 52 : 923, 1999
- 高野加寿恵ほか：薬理と臨床, 1 : 71, 1991
- 高野加寿恵ほか：基礎と臨床, 21 : 6812, 1987
- 高野加寿恵ほか：Progr. Med., 9 : 1236, 1989
- 清野佳紀ほか：ホルモンと臨床, 43 : 1041, 1995
- Jørgensen,K.D. : Acta Endocrinol., 114 : 124, 1987
- 高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35 : 1265, 1987

【文献請求先及び問い合わせ先】

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。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

電話番号：0120-180363 (フリーダイヤル)

受付：月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)

午前9時~午後6時

ノルディトロピン、Norditropin、ノルディフレックス、Nordiflex、ペンニードルはノボ・ノルディスク A/S (デンマーク) の登録商標です。

(新聞発表用)

1	販売名	ストラテラカプセル 5 mg、 ストラテラカプセル 10 mg、 ストラテラカプセル 25 mg
2	一般名	アトモксеチン塩酸塩
3	申請者名	日本イーライリリー株式会社
4	成分・含量	ストラテラカプセル 5 mg (1 カプセル中アトモксеチン塩酸塩として 5.71 mg (アトモксеチンとして 5 mg) 含有) ストラテラカプセル 10 mg (1 カプセル中アトモксеチン塩酸塩として 11.43 mg (アトモксеチンとして 10 mg) 含有) ストラテラカプセル 25 mg (1 カプセル中アトモксеチン塩酸塩として 28.57 mg (アトモксеチンとして 25 mg) 含有)
5	用法・用量	通常、小児にはアトモксеチンとして 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8 mg/kg で維持する。ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。
6	効能・効果	小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)
7	備考	本剤は、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤であり、小児期における注意欠陥/多動性障害の治療に用いる。

注意欠陥/多動性障害治療剤(選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)

劇薬
指定医薬品
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)

ストラテラ[®] ①
カプセル 5mg
ストラテラ[®] ②
カプセル 10mg
ストラテラ[®] ③
カプセル 25mg

Strattera[®]

アトモキセチン塩酸塩カプセル

貯 法:室温保存

使用期限:外箱等に表示(3年)

	①	②	③
承認番号	未定	未定	未定
薬価収載	未定	未定	未定
販売開始	未定	未定	未定
国際誕生	2002年11月	2002年11月	2002年11月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者
[「相互作用」の項参照]
3. 閉塞隅角緑内障の患者[散瞳があらわれることがある。]

【組成・性状】

販売名	ストラテラカプセル 5 mg	ストラテラカプセル 10 mg	ストラテラカプセル 25 mg
成分・含量 (1カプセル中)	アトモキセチン塩酸塩 5.71mg (アトモキセチンとして5mg)	アトモキセチン塩酸塩 11.43mg (アトモキセチンとして10mg)	アトモキセチン塩酸塩 28.57mg (アトモキセチンとして25mg)
添加物	内容物: 部分アルファー化デンブ、ジメチルポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	内容物: 部分アルファー化デンブ、ジメチルポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	内容物: 部分アルファー化デンブ、ジメチルポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 青色二号、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン
性状・剤形	キャップ部及びボディ部がだいたい色の硬カプセル剤	キャップ部及びボディ部が白色不透明の硬カプセル剤	キャップ部が青色不透明、ボディ部が白色不透明の硬カプセル剤
外形	 3号	 3号	 3号
寸法・重量	長径:約15.8 mm 短径:約5.85 mm 重量:約0.28 g	長径:約15.8 mm 短径:約5.85 mm 重量:約0.28 g	長径:約15.8 mm 短径:約5.85 mm 重量:約0.28 g
識別コード	Lilly 3226	Lilly 3227	Lilly 3228

【効能・効果】

小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]
2. AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM*)等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

【用法・用量】

通常、小児にはアトモキセチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2～1.8mg/kgで維持する。

ただし、増量は1週間以上の間隔を空けて行うこととし、いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8mg/kg又は120mgのいずれか少ない量を超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. CYP2D6阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない場合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
2. 中等度(Child-Pugh Class B)の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の50%に減量すること。また、重度(Child-Pugh Class C)の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の25%に減量すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

【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) 肝機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。] (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)
 - (2) 腎機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
 - (3) 痙攣発作又はその既往歴のある患者[痙攣をおこすことがある。]
 - (4) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者[本剤の投与による突然死の報告がある。]
 - (5) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状を悪化又は再発させるおそれがある。]
 - (6) 高血圧又はその既往歴のある患者[症状を悪化又は再発させるおそれがある。]
 - (7) 脳血管障害又はその既往歴のある患者[症状を悪化又は再発させるおそれがある。]
 - (8) 起立性低血圧の既往歴のある患者[本剤の投与による起立性低血圧の報告がある。]
 - (9) 下記の精神系疾患のある患者[行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。]
精神病性障害、双極性障害
 - (10) 排尿困難のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
- (2) 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発

現について注意深く観察すること。[「その他の注意」の項参照]

- (3) 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休業期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。
- (4) 小児に本剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されていることから、本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。[「小児等への投与」の項参照]
- (5) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。
- (6) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数(脈拍数)及び血圧を測定すること。
- (7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (8) 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。[「その他の注意」の項参照]
- (9) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。

3. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される。[「薬物動態」の項参照]

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩(エプビー)	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルブタモール硫酸塩(静脈内投与等の全身性投与、吸入投与を除く)	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]
β-受容体刺激剤(サルブタモール硫酸塩を除く)	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。
CYP2D6阻害剤 /ハロキセチン塩酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[「用法・用量」に関する使用上の注意及び「薬物動態」の項参照]
昇圧作用を有する薬剤 トバミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。
ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤(イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 塩酸メチルフェニデート等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象例278例中200例(71.9%)に副作用が報告され、主なものは頭痛(21.6%)、食欲減退(15.5%)、傾眠(14.0%)、腹痛(11.2%)、悪心(9.7%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害、黄疸(頻度不明):肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) アナフィラキシー様症状(頻度不明):血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	食欲減退、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	消化不良	
精神神経系	頭痛、傾眠	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、攻撃性、不快気分、不眠症、浮動性めまい	早朝覚醒、気分変化、振戦	幻覚を含む感覚障害
過敏症		そう痒症、発疹		
循環器		動悸、傾脈	心電図QT延長	失神、レイノー現象
皮膚			皮膚炎	
その他		体重減少、胸痛、胸部不快感	生殖器痛、擦過傷、結膜炎、排尿困難	無力症、持続勃起、勃起時疼痛、散瞳、疲労、尿閉

国内外における臨床試験の併合解析より、以下のような結果が得られた。
CYP2D6活性欠損(PM)患者において、2%以上かつCYP2D6通常活性(EM)患者に比べ2倍以上の発現率が認められ、かつ統計学的有意差をもって多く認められた事象:早朝覚醒、振戦、失神、擦過傷、結膜炎、散瞳

5. 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。また、動物実験(ラット)において胎盤通過性が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。]

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない。[6歳未満の小児等を対象とした試験は、実施されていない。]
- (2) 長期投与時に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]

7. 過量投与

徴候、症状:過量投与時には、痙攣、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、傾脈及び口渴等が認められている。また、本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には、死亡例も報告されている。
処置:気道を確保し、心機能やバイタルサインのモニターを行い、適切な対症療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄又は活性炭の投与を行うこと。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

8. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。

9. その他の注意

- (1) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD患者における11試験及び遺尿症患者における1試験の計12試験)の併合解析において、プラセボ投与群に対して本剤投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある (本剤投与群5/1357 (0.37%)、プラセボ投与群0/851 (0%))。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HDに併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。
- (2) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD患者における11試験)の併合解析において、プラセボ投与群に対して本剤投与群では攻撃的行動、敵意のリスクが大きかったとの報告がある (本剤投与群21/1308 (1.6%)、プラセボ投与群9/806 (1.1%))。
- (3) 幼若ラットにアトモキセチン1、10及び50mg/kgを約75日間反復投与したところ、1mg/kg以上で性成熟のわずかな遅延、10 mg/kg以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度 (AUC)を臨床最大用量投与時 (1.8mg/kg)のAUCと比較すると1mg/kgでは最大で0.2倍 (EM) 又は0.02倍 (PM)、10mg/kgでは最大で1.9倍 (EM) 又は0.2倍 (PM) であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験では本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

【薬物動態】

<CYP2D6の遺伝子型の解析>

本臨床評価に際し、CYP2D6活性を遺伝子型により分類し、不活性型アレルをホモで有する場合を不活性 (Poor Metabolizer, PM)、それ以外を通常活性 (Extensive Metabolizer, EM)と定義した。日本人ではPMの割合が少ないことから、EMを更に細分化し、CYP2D6の活性が低下した遺伝子が関連する Intermediate Metabolizer (IM)を定義した。

《遺伝子に基づいたCYP2D6分類》

CYP2D6 表現型	CYP2D6 表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型 ^{注1)} (アレル/アレル)
PM	PM	不活性型 / 不活性型
EM	UM (Ultra Rapid Metabolizer)	通常活性型 / 通常活性型 ^{注2)}
	ホモ接合型EM	通常活性型 / 通常活性型 活性低下型 / 通常活性型
	ヘテロ接合型EM	不活性型 / 通常活性型 活性低下型 / 不活性型
	IM	活性低下型 / 活性低下型

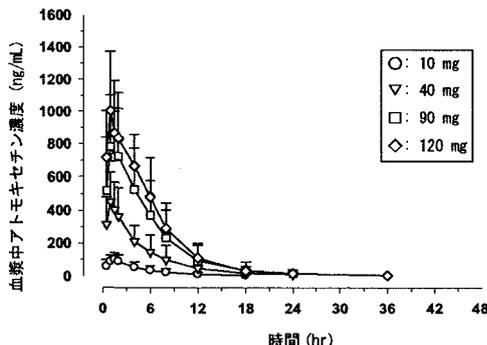
注1) 通常活性型:野生型,*2
活性低下型:*10
不活性型:*3,*4,*5,*6,*7,*8,*21

注2) 通常活性型を3以上有する場合

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与^{注1)}したときの最高血漿中濃度 (Cmax) 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC)は、投与量に比例して増加した。



《CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与したときの血漿中アトモキセチン濃度 (標準偏差)》

《CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチンを単回経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ [算術平均値 (CV%)]》

投与量	AUC _{0-∞} (ug·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注2)}	T _{1/2} (hr) ^{注2)}	CL/F (L/hr)
10mg(n=22)	0.574 (70.2)	110.53 (33.2)	1.25 (0.50~2.00)	3.46 (1.85~6.61)	22.93 (43.0)
40mg(n=21)	2.51 (68.5)	478.36 (33.5)	1.00 (0.50~4.00)	4.12 (2.09~7.06)	21.18 (47.0)
90mg(n=20)	5.30 (54.2)	920.03 (33.1)	1.75 (0.50~6.00)	4.01 (2.16~7.03)	20.50 (39.3)
120mg(n=19)	6.43 (37.5)	1086.23 (30.6)	1.00 (0.50~4.00)	4.27 (2.86~6.23)	21.43 (38.7)

注1) Tmax: 中央値 (範囲)

注2) T_{1/2}: 算術平均値 (範囲)

(2) 反復投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン1回40mg又は60mgを1日2回7日間反復経口投与^{注1)}したときの血漿中濃度は、初回投与約1時間後にそれぞれCmax 427.34ng/mL及び615.52ng/mLに達した。反復投与開始から約24時間後で定常状態に達すると予測され、反復投与時において最終投与約12時間後にCmax 604.52ng/mL及び874.33ng/mLに達した。

《CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチンを反復経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ [算術平均値 (CV%)]》

投与量	投与	AUC _{0-∞} (ug·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注1)}
40mg(n=10)	初回	1.95 (38.3)	427.34 (33.9)	1.25 (0.50~2.00)
40mg(n=10)	反復	2.47 (42.0) ^{注2)}	604.52 (35.3)	1.00 (0.50~1.50)
60mg(n=10)	初回	3.14 (41.6)	615.52 (32.3)	1.00 (1.00~2.00)
60mg(n=9)	反復	3.73 (41.8) ^{注2)}	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注1) Tmax: 中央値 (範囲)

注2) AUC_{0-∞}

(3) 成人と患児の薬物動態比較 (外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人と患児 (7~14歳)の薬物動態を比較した結果を示した。患児と成人のCmax (投与量を体重で補正) 及び消失半減期は同程度であることが示された。体重補正したクリアランスと分布容積にも両者間で大きな違いは認められなかった。

《CYP2D6 EM AD/HD患児群とCYP2D6 EM健康成人群 (臨床薬理試験統合解析)のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータの比較 (最小二乗幾何平均値)》

集団	Cmax ^{注1)} (ng/mL)(mg/kg)	Cmax,ss ^{注1)} (ng/mL)(mg/kg)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	V/F (L/kg)
患児EM	512	524	3.19	0.435	2.01
成人EM	569	667	3.56	0.352	1.82

注1) 体重当たりの投与量で補正した。

2. 吸収 (外国人での成績)

CYP2D6 EM及びPM健康成人における絶対的生物学的利用率はそれぞれ約63%及び94%であった。

3. 分布

アトモキセチン静脈内投与後の分布容積は0.85L/kg (CYP2D6 EM健康成人) 及び0.91L/kg (CYP2D6 PM健康成人) であり、主に全液体中に広く分布すると考えられた (外国人での成績)。アトモキセチン濃度150~3000ng/mLの範囲において、in vitroヒト血漿蛋白結合率は約98%であり、主にアルブミンに結合する。

4. 代謝

アトモキセチンは主に薬物代謝酵素CYP2D6によって代謝される。主要酸化代謝物は4-ヒドロキシ体であり、これはすぐにグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモキセチンとほぼ同等のノルアドレナリン取り込み阻害作用を有するが血漿中濃度は非常に低い。4-ヒドロキシ体は主にCYP2D6により生成されるが、CYP2D6活性が欠損している場合、他の数種のCYP酵素から低速ながら生成される (外国人での成績)。また、CYP2D6活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた in vitro試験では、アトモキセチンとCYP2D6阻害剤を併用しても4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた in vitro試験により、アトモキセチンはCYP1A2又はCYP3Aを誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6又はCYP2C9を阻害しないことが確認された。

5. 排泄 (外国人での成績)

健康成人統合解析におけるアトモキセチンの平均消失半減期は、CYP2D6 EM及びPMでそれぞれ3.6時間及び20.6時間であった。健康成人にアトモキセチン1回20mgを1日2回5日間反復経口投与した後に、¹⁴C標識アトモキセチン20mgを単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6 EMでは投与後168時間以内に投与量の約96%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約2%が排泄された。CYP2D6 PMでは、投与後264時間以内に投与した放射能の約80%が尿中にほとんど代謝物と

して排泄され、糞中には約17%が排泄された。また尿中から回収された放射能のうち、未変化体は約1%(EM)及び約2%(PM)であり、主代謝物の4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体は84%(EM)及び31%(PM)であった。

《外国人健康成人男性に¹⁴C-アトモキセチン20mgを単回経口投与後の放射能の累積排泄率(%) [算術平均値±標準誤差]》

	尿	糞	尿糞
EM (n=4) ^{注1)}	95.81 ± 2.16	1.67 ± 0.32	97.48 ± 1.92
PM (n=3) ^{注2)}	79.92 ± 2.39	16.91 ± 2.50	96.83 ± 1.09

注1) ¹⁴C-アトモキセチン投与後168時間まで採取した検体で評価
注2) ¹⁴C-アトモキセチン投与後264時間まで採取した検体で評価

6. 食事の影響(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg又は60mgを空腹時又は食後に単回経口投与^{注1)}したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比べCmaxは37%減少し、Tmaxは約2時間遅延したが、AUCには差は認められなかった。CYP2D6 EM患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事によるCmaxの減少は9%であった。

7. 腎機能障害時の血漿中濃度(外国人での成績)

CYP2D6 EMの成人腎不全患者にアトモキセチン20mgを単回経口投与^{注1)}したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して64%のAUCの増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は24%になった。

《健康成人と成人腎不全患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ(最小二乗幾何平均値)》

	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)/(mg/kg) ^{注1)}	Cmax (ng/mL)	Cmax (ng/mL)/(mg/kg) ^{注1)}
健康成人 (n=6)	0.469	2.26	86.0	415
腎不全患者 (n=6)	0.769	2.80	92.2	336

注1) 体重当たりの投与量で補正した。

8. 肝機能障害時の血漿中濃度(外国人での成績)

CYP2D6 EMの成人肝硬変患者にアトモキセチン20mgを単回経口投与^{注1)}したとき、中等度(Child-Pugh Class B)及び重度(Child-Pugh Class C)肝硬変患者において、それぞれ健康成人と比較してAUCが約2倍及び約4倍に増大した。

《健康成人と成人肝硬変患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ[算術平均値(CV%)]》

	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注1)}	T _{1/2} (hr) ^{注2)}	Cl/F (L/hr/kg)
健康成人 (n=10)	0.706 (67.9)	142 (36.0)	1.02 (0.50~1.55)	4.26 (2.35~8.03)	0.506 (53.5)
中等度肝硬変患者 (n=6)	1.17 (36.7)	116 (55.2)	3.27 (0.50~6.00)	11.0 (7.85~17.9)	0.208 (28.1)
重度肝硬変患者 (n=4)	2.73 (63.0)	126 (44.8)	5.98 (0.50~12.02)	16.0 (7.21~26.3)	0.165 (78.5)

注1) Tmax: 中央値(範囲)

注2) T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

9. CYP2D6遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

外国のPM健康成人では、EM健康成人に比較して、定常状態の本剤の平均血漿中濃度(C_{av,ss})が約10倍、定常状態のCmax,ssが約5倍高値であった。

《外国人健康成人における臨床薬理試験統合解析から得られたアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値(被験者間CV%))》

遺伝子型	C _{av,ss} (ng/mL)/(mg/kg) ^{注1)}	C _{max,ss} (ng/mL)/(mg/kg) ^{注1)}	Tmax (hr) ^{注2)}	T _{1/2} (hr)	Cl/F (L/hr/kg)
EM(n=223)	249(58.5)	667(41.3)	1.00(0.50, 2.00)	3.56(27.5)	0.352(55.7)
PM(n=28)	2540(14.0)	3220(11.3)	2.50(1.00, 6.00)	20.6(17.3)	0.0337(18.8)

注1) 体重当たりの投与量で補正した。

注2) Tmax: 中央値(10パーセント点, 90パーセント点)

日本人において、EMを更に3つに分類した場合(ホモ接合型EM、ヘテロ接合型EM及びIM)、IMのAUCの幾何平均値はホモ接合型EM又はヘテロ接合型EMに比べてそれぞれ約2倍又は約1.7倍高値であった。なお、日本人ではPMは1%未満と報告されている。

《日本人CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン120mgを単回経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ[算術平均値(CV%)]》

遺伝子型	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr) ^{注1)}
ホモ接合型EM (n=9)	5.33 (35.9)	963 (32.0)	4.04 (2.85-4.87)
ヘテロ接合型EM (n=6)	5.76 (22.5)	1140 (36.2)	4.13 (3.04-5.05)
IM (n=4)	9.90 (13.2)	1280 (11.3)	4.98 (4.27-6.23)

注1) T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

10. 薬物相互作用

(1) 蛋白結合率の高い薬剤との併用(in vitro試験)

アトモキセチンは、治療濃度のアセチルサリチル酸、ジアゼパム、フェニトイン、ワーファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。同様に上記薬剤は、アトモキセチンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

(2) メチルフェニデートとの併用(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にメチルフェニデート60mgを1日1回5日間経口投与し、アトモキセチン60mgを3、4、5日目に1日2回3日間経口投与^{注1)}したとき、アトモキセチンとメチルフェニデートの併用により、メチルフェニデート単剤投

与時に認められた心拍数及び収縮期・拡張期血圧への影響は増強しなかった。

(3) 吸入サルブタモールとの併用(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン80mgを1日1回経口投与時^{注1)}の定常状態で、サルブタモール200μgを吸入投与したとき、アトモキセチンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキセチン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールの反復投与した後も心拍数は変化しなかった。

(4) サルブタモール静脈内投与との併用(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人においてアトモキセチン60mgを1日2回5日間経口投与^{注1)}し、サルブタモールの1、3、5日目に5μg/minの流速で2時間かけて静脈内投与したとき、サルブタモール静脈内投与に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた。

(5) CYP2D6阻害剤との併用(外国人での成績)

CYP2D6 EMの健康成人にパロキセチン20mgを1日1回経口投与時の定常状態で、アトモキセチン20mgを1日2回反復経口投与したとき、パロキセチンとの併用により、定常状態における本剤のCmax及びAUCはそれぞれ約3.5倍及び約6.5倍に増加し、そのときの血中濃度はCYP2D6 PM健康成人に本剤を単剤投与したときの血中濃度と同程度であった。

《アトモキセチン単剤又はパロキセチンと併用投与したときのアトモキセチンの薬物動態パラメータ(最小二乗幾何平均値)》

	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
アトモキセチン単剤 (n=21)	0.77	173	3.92
パロキセチン併用 (n=14)	5.01	612	10.0

CYP2D6 EM健康成人にフルオキセチン(本邦未承認)60mgを1日1回で7日間経口投与、次に20mgを1日1回14日間投与、最後に20mg1日1回とアトモキセチン(10、45、75mg)1日2回を15日間投与^{注1)}したとき、EM被験者では、フルオキセチンを併用することによりPM被験者に近いアトモキセチンの血漿中濃度が認められた。

(6) 胃のpHに影響する薬剤との併用(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg単回経口投与^{注1)}、あるいはオメプラゾール80mg又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物20mLを併用投与したとき、アトモキセチンの生物学的利用率は変化しなかった。

(7) デンブラムとの併用(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg又は60mgを1日2回13日間経口投与^{注1)}し、CYP2D6の基質であるデンブラム50mgを単回経口投与したとき、アトモキセチンはデンブラムの薬物動態に影響を与えなかった。

(8) ミダゾラムとの併用(外国人での成績)

CYP2D6 PM健康成人にアトモキセチン60mgを1日2回12日間経口投与^{注1)}し、CYP3A4の基質であるミダゾラム5mgを単回経口投与後したとき、ミダゾラムのCmaxとAUC_{0-∞}は約16%増加したが被験者内変動に含まれるものであった。

(9) エタノールとの併用(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人及びCYP2D6 PM健康成人にアトモキセチン40mgを1日2回5日間経口投与^{注1)}し、エタノール2.0mL/kg(0.6mg/kg)を単回経口投与したとき、疲労スケール、複合鎮静スコア、継続的注意力で示されるエタノールの中樞作用をアトモキセチンは増強も減弱もしなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は[用法・用量]の項参照。

【臨床成績】

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、主要な有効性の解析対象となった被験者における成績は以下のとおりである。

1. 二重盲検試験¹⁾

小児AD/HD患者(6歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版(医師用)総スコアは下表のとおりであった。

《ADHD RS-IV日本語版(医師用)のベースラインから最終観察時までの変化(LYBC試験)》

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量 平均 標準偏差	差**	95%信頼区間**		p値* Williams
		平均	標準偏差	平均	標準偏差			信頼下限	信頼上限	
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1			
ATX 0.5	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3
ATX 1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3
ATX 1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8

N: 最大の解析対象集団の症例数

ATX: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

* p値(片側)はWilliams検定に基づき算出された。

** 差及び信頼区間は、共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出された。

2. 長期継続投与試験³⁾

小児AD/HD患者(6歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期継続投与試験(2008年6月30日カットオフ)において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版(医師用)総スコアの推移は下表のとおりであった。

《ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアの推移(LYDA試験)》

期間(月)	N	平均	標準偏差
0	228	22.2	10.4
0.5	221	21.7	10.2
1	204	19.7	9.8
1.5	198	18.5	10.3
2	212	17.2	10.2
3	206	16.4	9.6
4	190	16	10.2
5	178	15.4	9.3
6	169	14.6	9.6
7	176	14.6	9.5
8	152	15.2	9.4
9	157	14.2	9.4
10	150	14.1	9.7
11	153	13.4	8.9
12	146	12.7	8.4
15	122	12.4	8.6
18	119	12.3	9.1
21	79	11.5	8.3
24	69	10.1	7.3
27	29	10.1	5.3
30	25	9.8	5.2
33	5	10	7.3

N: 最大の解析対象集団の症例数

3. 外国人における二重盲検試験(参考)³⁾

海外の小児AD/HD患者(8歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV-Parent: Inv総スコアは下表のとおりであった。

《ADHD RS-IV-Parent: Invのベースラインから最終観察時までの変化(LYAC試験)》

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p値*
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9	
ATX 0.5	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
ATX 1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001
ATX 1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	<0.001

N: 最大の解析対象集団の症例数

ATX: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

* p値はベースライン、治験医師、治療、CYP2D6代謝能の項を含むANCOVAモデルの最小二乗平均を用いてプラセボとの対比較により算出し、Dunnnettの方法を用いて多重性を調整した。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) モノアミン取り込み阻害作用(*in vitro*)⁴⁾

本剤はラット脳シナプトソームへのノルアドレナリン取り込みを強力に阻害した(Ki: 4.47nM)。本剤のノルアドレナリン取り込み阻害作用はセロトニン及びドパミン取り込み阻害作用に比べ30倍以上選択的であった。なお、本剤は各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さなかった。

(2) モノアミン取り込み阻害作用(*in vivo*)⁵⁾

本剤は神経毒によるノルアドレナリン枯渇を阻害したが(ED₅₀: 2.5mg/kg, p.o.)、セロトニン枯渇に対してはほとんど作用を示さなかった。

(3) 細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響(*in vivo*)⁵⁾

本剤は前頭前野におけるノルアドレナリン及びドパミンの細胞外濃度を有意に上昇させたが(0.3~3mg/kg, i.p.)、線条体や側坐核における細胞外ドパミン濃度には影響を及ぼさなかった。

2. 作用機序

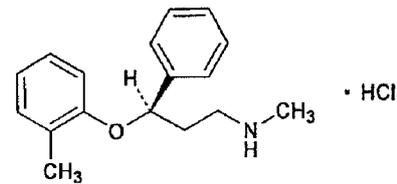
臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アトモキセチン塩酸塩(JAN)
Atomoxetine Hydrochloride

化学名: (3R)-N-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride

構造式:



分子式: C₁₇H₂₁NO·HCl

分子量: 291.82

性状: 白色の粉末又は塊で、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

分配係数: 3.8(1-オクタノール-水系)

【包装】

カプセル剤 5mg : 140 カプセルPTP(14 カプセル×10)

カプセル剤 10mg : 140 カプセルPTP(14 カプセル×10)

カプセル剤 25mg : 140 カプセルPTP(14 カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

- 1) 社内資料: 小児AD/HD患者に対するプラセボを対照とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験
- 2) 社内資料: 小児AD/HD患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験
- 3) 社内資料: 外国の小児AD/HD患者に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験
- 4) 社内資料: モノアミン取り込み阻害作用の検討
- 5) Bymaster, F.P. et al. : *Neuropsychopharmacology*, 27, 699 (2002)

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。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間: 月~金 8:45~17:30

®: 登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ミコンビ配合錠 AP, ミコンビ配合錠 BP
2	一 般 名	テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド
3	申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ミコンビ配合錠 AP : 1錠中テルミサルタン 40mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有 ミコンビ配合錠 BP : 1錠中テルミサルタン 80mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	成人には 1 日 1 回 1 錠(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg 又は 80mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	本剤は、胆汁排泄型持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるテルミサルタンとサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジドの配合剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

貯法	室温保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	指定医薬品 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)

日本標準商品分類番号
872149

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2000年11月

胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー／利尿薬合剤ミコンビ[®]配合錠 APミコンビ[®]配合錠 BPMicombi[®] Combination Tablets AP・BP

(テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠)

®=登録商標

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分及びチアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体)に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 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〕
- (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者〔「慎重投与」の項参照〕
- (4) 無尿の患者又は血液透析中の患者〔本剤の効果が期待できない。〕
- (5) 急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
- (6) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者〔低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕

ミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg の投与を、テルミサルタン 80mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg の投与を検討すること。

- ・肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg を超えて投与しないこと。〔「慎重投与」の項参照〕

【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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (2) 血清カリウム値異常の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (3) 肝障害・肝疾患のある患者〔テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約 3～4.5 倍上昇することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)ヒドロクロロチアジドでは、肝性昏睡を誘発することがある。〕
 - (4) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
 - (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
 - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (7) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓症を誘発するおそれがある。〕
 - (8) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。〕
 - (9) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれることがある。〕
 - (10) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
 - (11) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者〔「相互作用」の項参照〕
 - (12) 減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。〕
 - (13) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強される。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は、テルミサルタン 40mg あるいは 80mg とヒドロクロロチアジド 12.5mg との配合剤であり、テルミサルタンとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
 - (2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
 - (3) 血清クレアチニン値が 2.0mg/dl を超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

【組成・性状】

販売名	ミコンビ配合錠 AP	ミコンビ配合錠 BP
成分・含量	1錠中 テルミサルタン 40 mg ヒドロクロロチアジド 12.5 mg	1錠中 テルミサルタン 80 mg ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
添加物	D-マンニトール、メグルミン、結晶セルロース、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、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、黄色三酸化鉄	D-マンニトール、メグルミン、結晶セルロース、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、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、黄色三酸化鉄
剤形	黄橙色の素錠	黄橙色の素錠
外形		
直径	約 8.5mm	約 11mm
厚さ	約 3.4mm	約 4.1mm
重さ	約 0.24g	約 0.48g

【効能・効果】

高血圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

成人には1日1回1錠(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg 又は 80mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

・原則として、テルミサルタン 40mg で効果不十分な場合にテル

- (4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤の成分であるテルミサルタンは、高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (6) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているため、血清カリウム値のモニタリングを定期的に行うこと。
- (7) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。
- (8) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に厳重な減塩療法中の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。
- (9) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (10) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (11) 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (12) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (13) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- (14) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

3. 相互作用

テルミサルタンは、主として UGT 酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは肝代謝酵素 P-450 では代謝されない。ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。

【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
ジキタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。 ¹⁾ ヒドロクロロチアジドとの併用により、ジキタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	テルミサルタン:機序不明。 ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジキタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈がおこる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	テルミサルタン:カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子:特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム	テルミサルタン:明確な機序は不明であるが、ナトリウム

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	イオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
	ヒドロクロロチアジドにより、振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血中リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジド:腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
非ステロイド性 抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン:プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン:血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害を起こす恐れがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。 ²⁾	テルミサルタン:機序不明
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	ヒドロクロロチアジド:これらの薬剤の中枢抑制作用と利尿剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジド:あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		ヒドロクロロチアジド:血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 ACE阻害剤 β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	ヒドロクロロチアジド:作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジド及び糖質副腎皮質ホルモン剤ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	ヒドロクロロチアジド:グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。従ってヒドロクロロチアジドとの併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:コレステラミンの吸着作用により、チアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	ヒドロクロロチアジド:チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

4. 副作用

国内における全ての臨床試験では、421例にテルミサルタン 40mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 又はテルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg が投与され、47例(11.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は体位性めまい 12例(2.9%)、浮動性めまい 10例(2.4%)、高尿酸血症 7例(1.7%)、光線過敏性反応 4例(1.0%)、低血圧 3例(0.7%)、肝機能異常 3例(0.7%)、頻尿 2例(0.5%)等であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 血管浮腫(頻度不明):顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 高カリウム血症(頻度不明):重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) 腎機能障害(0.5%未満):腎不全を呈した例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) ショック、失神、意識消失(いずれも頻度不明):ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 低血糖(頻度不明):低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) アナフィラキシー様症状(頻度不明):呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 再生不良性貧血、溶血性貧血(いずれも頻度不明):重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 9) 壊死性血管炎(頻度不明)
- 10) 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症(いずれも頻度不明)
- 11) 全身性紅斑性狼瘡の悪化(頻度不明)

(2) その他の副作用

本剤の投与により以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	0.5~5%未満	0.5%未満
過敏症 ^{注1)}	掻痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅	光線過敏症	発疹
精神神経系	めまい(5.5%) ^{注3)} 、不安感、		眠気

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	0.5~5%未満	0.5%未満
	頭のぼんやり感、不眠、睡眠障害、抑うつ状態、知覚異常、錯感覚、頭痛		
血液	白血球減少、好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、紫斑、貧血		
循環器	ほてり、心悸亢進、ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈、徐脈、不整脈、起立性低血圧	低血圧	
消化器	腹痛、消化不良、胃炎、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、口内炎、膵炎、唾液腺炎、便秘、腹部不快感		下痢、鼓腸
眼	視覚異常、視力異常(霧視等)、黄視症、結膜炎、目のチカチカ感、羞明		
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH上昇等の肝機能異常	
呼吸器	咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、咳、喀痰増加、鼻閉		
腎臓	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇	高尿酸血症	
代謝異常	高コレステロール血症、低クロール性アルカローシス、血清脂質増加、糖尿病のコントロール不良		
骨格筋	関節痛、下肢痛、筋肉痛、下肢痙攣、背部痛、腱炎、筋痙攣		
電解質	低カリウム血症、血清カリウム上昇、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、血清カルシウムの上昇等の電解質失調		
その他	インフルエンザ様症状、上気道感染、インポテンス、尿路感染、膀胱炎、敗血症、		頻尿、疲労、無力症

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	0.5~5%未満	0.5%未満
	耳鳴、倦怠感、CRP陽性、CK(CPK)上昇、浮腫、脱力感、発熱、多汗、胸痛、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、皮膚エリテマトーデス		

注 1)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注 2)外国で認められている本剤の副作用又はテルミサルタン、ヒドロクロチアジドで認められている副作用のため、頻度不明。

注 3)このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]
- 国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。
- 高齢者と非高齢者との間でテルミサルタンのAUC及びC_{max}に差はみられなかった。
- 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

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投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]
- 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[テルミサルタンでは、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験(ラット)出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験の15mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。ヒドロクロチアジドでは、母乳中に薬剤が移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

- 症状
本剤の過量投与に関する情報は得られていないが、テルミサルタンの過量服用(640mg)により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、めまいがあらわれるおそれがある。
- 処置
過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。

- 1) 催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与
- 2) 低血圧が起こった場合は、臥位にさせ、すみやかに生理食塩液及び補液を投与する

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドにおいては、甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

10. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

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

(2) 服用時

本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。

[本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人男子に本剤を空腹時単回経口投与したとき、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドは、それぞれ投与後1.00-1.50及び2.00時間に最高血漿中濃度に達し、消失半減期18.9-19.8及び8.49-8.82時間で消失した。単剤のときと同様に、テルミサルタンのC_{max}は用量比以上に上昇する傾向が認められた。^{3,4)}

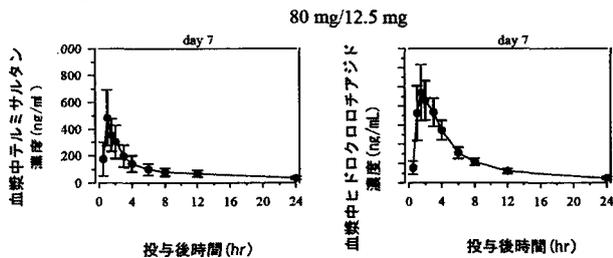
単回投与	テルミサルタン		ヒドロクロロチアジド	
	40mg/12.5mg n=30	80mg/12.5mg n=131	40mg/12.5mg n=30	80mg/12.5mg n=66
C _{max} (ng/mL)	120±72.0	686±516	66.2±11.1	70.8±19.1
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1260±908	2970±2110	507±85.5	478±103
t _{1/2} (hr)	19.8±6.92	18.9±6.83	8.49±1.58	8.82±1.20
t _{max} (hr) ^{a)}	1.50(0.500-4.00)	1.00(0.500-6.00)	2.00(1.00-4.00)	2.00(1.00-4.02)

算術平均値±S.D.

a) 中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与

日本人健康成人男子10例に本剤との生物学的同等性が確認されているテルミサルタン 80mg 錠とヒドロクロロチアジド 12.5mg 錠を1日1回7日間空腹時併用反復経口投与した際のテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態は単回投与時と類似していた。投与1日目及び7日目のAUC及びC_{max}から算出したテルミサルタンの蓄積率(算術平均値±S.D.)はそれぞれ1.34±0.423及び1.50±0.783であり、ヒドロクロロチアジドの蓄積率はそれぞれ1.11±0.197及び1.10±0.286であった。⁹⁾なお、反復投与後のヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は89.3%であった。



反復投与(n=10)	テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
1日目		
C _{max} (ng/mL)	501 ± 430	94.1 ± 27.1
t _{max} (hr) ^{a)}	1.00(1.00-4.00)	1.50(1.00-2.00)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	1970 ± 1050	508 ± 121
C _{max} (ng/mL)	506 ± 182	100 ± 28.6
7日目		
t _{max} (hr) ^{a)}	1.00(1.00-2.00)	1.50(1.00-3.00)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	2310 ± 737	550 ± 105
t _{1/2} (hr)	20.9 ± 10.3	8.56 ± 2.02

算術平均値±S.D.

a) 中央値(最小値-最大値)

外国人健康成人にテルミサルタン160mgとヒドロクロロチア

ジド25mgをそれぞれ単独に1日1回7日間反復経口投与したときと併用反復経口投与したときの薬物動態を比較した結果、単独投与後と併用投与後の血漿中濃度推移はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジドともに類似しており、併用投与による体内動態への影響は認められなかった。⁹⁾

2. 食事の影響

日本人健康成人男子32例(各用量16例)に、本剤(テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg)及びテルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg)を単回経口投与したとき、テルミサルタンは食後投与で空腹時投与に比べt_{max}の中央値が遅延(食後:3.00及び2.50時間、空腹時:1.25及び1.50時間)し、C_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ62%及び29~33%低下した。一方、ヒドロクロロチアジドのt_{max}の中央値(食後:2.00及び2.50時間、空腹時:2.25及び2.00時間)は類似していた。食後投与時のC_{max}及びAUC₀₋₂₄も、空腹時に比べてそれぞれ13~15%及び13%低下する程度であった。⁷⁾

3. 代謝・排泄

テルミサルタンとして、以下の報告がある。テルミサルタンは主としてUGT酵素によるグルクロン酸抱合によって代謝される。テルミサルタンは尿中にはほとんど排泄されず、大部分が胆汁を介して糞中に排泄される。^{8,9)} ヒドロクロロチアジドとして、以下の報告がある。

ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。¹⁰⁾

4. 肝障害患者への投与

テルミサルタンとして、以下の報告がある。外国人肝障害男性患者12例(Child-Pugh分類A(軽症):8例、B(中等症):4例)にテルミサルタン20mg及び120mg^{b)}を経口投与したとき、健康成人に比較しC_{max}は4.5倍及び3倍高く、AUCは2.5倍及び2.7倍高かった。¹¹⁾

注)肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は1日40mgである。

【臨床成績】

1. 用量比較検討試験

日本人高血圧症患者に対する臨床上の至適用量比を設定することを目的とし、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジド複数用量により要因デザインを組み、プラセボ対照比較試験として実施した。結果は次表のとおりであった。最終トラフ時臥位拡張期血圧下降度(mmHg)及び安全性の結果から、テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mgを至適用量として選択した。¹²⁾

投与群	最終トラフ時臥位収縮期血圧下降度(mmHg)	最終トラフ時臥位拡張期血圧下降度(mmHg)
0mg/12.5mg (n=66)	12.6 (13.8)	6.8 (7.9)
40mg/0mg (n=63)	11.8 (12.0)	8.1 (7.3)
40mg/12.5mg (n=64)	23.9 (12.4)	13.9 (7.9)
80mg/0mg (n=65)	16.3 (13.3)	9.7 (8.2)
80mg/12.5mg (n=63)	23.6 (11.9)	13.1 (7.9)

(平均値(標準偏差))

2. 検証試験

日本人高血圧症患者を対象とした、二重盲検群間比較試験(第Ⅲ相検証試験)の結果、テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mgの有効性が認められた。臨床成績の概要は次表のとおりであった。テルミサルタン40mg投与により効果不十分な軽症・中等症の本態性高血圧症患者にテルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg又はテルミサルタン40mgを8週間投与したとき、テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mgはテルミサルタン40mgに比べて坐位拡張期血圧が平均4.7mmHg、坐位収縮期血圧が平均5.6mmHg下降し、追加の降圧効果が確認された。¹³⁾

投与群	例数	最終トラフ時血圧下降度の平均値(拡張期血圧(mmHg)及び収縮期)					
		拡張期血圧(mmHg)			収縮期血圧(mmHg)		
		投与前値	下降度 ^{a)}	群間差 ^{b)}	投与前値	下降度 ^{a)}	群間差 ^{b)}
テルミサルタン40mg	108	97.7 (5.7)	5.0 (0.8)	4.7 ^{b)}	147.7(11.9)	8.4(1.2)	
テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤	105	96.9 (5.2)	9.7 (0.8)	(2.5, 6.9)	148.7(13.6)	14.0(1.2)	5.6 ^{c)} (2.3,8.9)

調整平均値：共分散分析モデルによる最小二乗平均値、95%CI 95%信頼区間

- a) 投与前値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
- b) $p < 0.0001$
- c) $p = 0.0010$

3. 長期投与試験

日本人高血圧症患者を対象とした、テルミサルタン 40mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 及びテルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg の長期投与時の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなかった。また、テルミサルタン 40mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg で効果不十分な患者に対し、テルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を投与した際、増量効果(増量後、拡張期血圧で平均 8.3mmHg 及び収縮期血圧で平均 10.1mmHg (ともに N=80)の追加降圧効果)が確認された。経時的な効果の減弱は認められなかった。¹⁴⁾

【薬効薬理】

1. 高血圧自然発症ラット(SHR)における降圧効果

覚醒下の雄性 SHR を用いて、3 mg/kg のテルミサルタン、10 mg/kg のヒドロクロロチアジドあるいはその両者を 5 日間連続経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果、3 mg/kg のテルミサルタン単独経口投与は投与 5 日目に 36 mmHg の最大降圧作用を示した。ヒドロクロロチアジドの単独投与では明らかな降圧作用は認められなかったが、テルミサルタンとの併用によりテルミサルタンの作用を明らかに増強し、最大降圧作用は 53 mmHg であった。¹⁵⁾

2. 高血圧自然発症ラット(SHR)における利尿作用

覚醒下の雄性 SHR を用いて、3 mg/kg のテルミサルタン、10 mg/kg のヒドロクロロチアジドあるいはその両者を 5 日間連続経口投与したときの利尿作用を検討した。その結果、3 mg/kg のテルミサルタンの単独投与によっては尿量及び尿中電解質濃度(Na⁺、K⁺及びCl⁻)に有意な変化はみられなかった。一方、10 mg/kg のヒドロクロロチアジドの単独投与によって、尿量、Na⁺、K⁺及びCl⁻の電解質濃度の明らかな増加がみられた。テルミサルタンを併用投与しても、ヒドロクロロチアジドの利尿作用はみられ、テルミサルタンはヒドロクロロチアジドの利尿作用にほとんど影響しなかった。¹⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

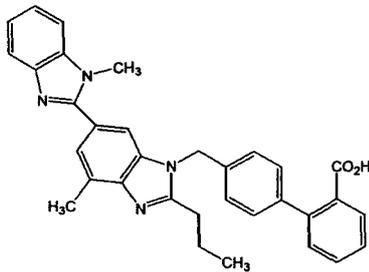
一般名：テルミサルタン(JAN)

Telmisartan(JAN, INN)

化学名：

4'-{[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]methyl}-2-biphenylcarboxylic acid

化学構造式：



分子式：C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量：514.62

性状：

- ・白色～微黄色の粉末である。
- ・ギ酸に溶けやすく、メタノール又は無水酢酸に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：269°C

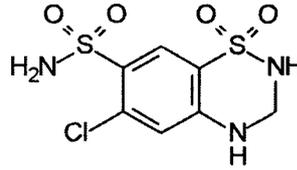
分配係数：logP=3.2(n-オクタノール/pH 7.4 リン酸緩衝液)

一般名：ヒドロクロロチアジド(Hydrochlorothiazide)

化学名：

6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

化学構造式：



分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

分子量：297.74

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約 267°C(分解)

【包装】

ミコンビ配合錠 AP： 100錠(10錠×10)PTP
500錠(10錠×50)PTP
700錠(14錠×50)PTP
500錠 瓶

ミコンビ配合錠 BP： 100錠(10錠×10)PTP
500錠(10錠×50)PTP
700錠(14錠×50)PTP
250錠 瓶

【主要文献】

- 1) Stangier J et al : J Clin Pharmacol 40 : 1373, 2000
- 2) The ONTARGET Investigators : The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 358 (15) : 1547, 2008
- 3) 豊田素子ほか：社内資料 生物学的同等性試験
- 4) 岩井孝一ほか：社内資料 生物学的同等性試験
- 5) 岩井孝一ほか：社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 6) Young CL et al : J Clin Pharmacol 2000 Dec 40 (12 Pt 1) : 1323
- 7) 黒木大介ほか：社内資料 食事の影響試験
- 8) Stangier J et al : J Clin Pharmacol 40 : 1312, 2000
- 9) 萩原俊男ほか：薬理と治療 30 (Suppl.1) : S7, 2002
- 10) Beerman B et al : Clin Pharmacol Ther 19 (5) Part1 : 531, 1976
- 11) Schöndorfer G et al : 社内資料 肝機能障害患者の薬物動態試験
- 12) 関葉子ほか：社内資料 用量比較試験
- 13) 内田正志ほか：社内資料 検証試験
- 14) 関葉子ほか：社内資料 長期投与試験
- 15) Wiene W et al : 社内資料 薬効薬理試験
- 16) Schierok H J : 社内資料 薬効薬理試験

【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。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号

フリーダイヤル：0120-189-371

日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社
DI センター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779

(受付時間)9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)に基づき、薬価基準への取扱いの日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過するまで 1 回 14 日分を超える投薬は認められていません。

発売

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根 3 丁目 17 番 1 号

製造販売

日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

(新聞発表用)

1	販 売 名	アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用
2	一 般 名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1回噴霧中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 μ g を含有
5	用 法 ・ 用 量	成人には、通常1回各鼻腔に2噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5 μ g を含有）を1日1回投与する。
6	効 能 ・ 効 果	アレルギー性鼻炎
7	備 考	本剤は、ステロイド骨格を有する新規のグルココルチコイド受容体アゴニスト点鼻製剤である。 添付文書（案）を別紙として添付。

日本標準商品分類番号

871329

定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤
アラミスト®点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用
Allermist® 27.5 μ g 56 metered Nasal Spray

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液

規制区分：
 貯法：室温保存
 使用期限：包装に表示
 注意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [症状を増悪するおそれがある]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

フルチカゾンフランカルボン酸エステル含量		1 容器の噴霧回数	pH	性状
1g 中	1 回噴霧中	56 回	5.0~7.0	定量噴霧式の点鼻液で、内容物は白色の均一な懸濁液である。
0.5mg	27.5 μ g			

添加物として結晶セルロース、カルメロースナトリウム、ブドウ糖、ポリソルベート 80、ベンザルコニウム塩化物液、エデト酸ナトリウム水和物を含有する。

【効能・効果】

アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

成人には、通常 1 回各鼻腔に 2 噴霧 (1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5 μ g を含有) を 1 日 1 回投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。
2. 新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い (6 回程度)、液が完全に霧状になることを確認した後使用するように患者に指導すること。なお、同じ噴霧器を 2 回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5 日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は 30 日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。

【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) 鼻咽頭感染症の患者 [症状を増悪するおそれがある]
- (2) 反復性鼻出血の患者 [出血を増悪するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- (1) 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。
- (2) 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
- (3) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (4) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (5) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある (このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。
- (6) 通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。

3.相互作用

本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。

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
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。【薬物動態】の項参照

4.副作用

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験 (2週間投与) において、80 例中 6 例 (7.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少 2 例 (2.5%) であった。また、12 週間投与した長期試験において、65 例中 1 例 (1.5%) に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加 1 例 (1.5%) が報告された (承認時)。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験 (2週間投与) において、149 例中 9 例 (6.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加 2 例 (1.3%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応: アナフィラキシー反応があらわれることがある (頻度不明^{注1)}) ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.5%~2% 未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症			血管浮腫、発疹、蕁麻疹
鼻腔		鼻出血	鼻潰瘍
その他	血中コルチゾール減少、白血球数増加		

注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

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、患者の状態を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

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。[グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット (91µg/kg/日まで) 及びウサギ (8µg/kg/日まで) において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。]

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 (国内における使用経験がない)。

8.適用上の注意

鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

9.その他の注意

レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。

【薬物動態】

1.血中濃度

健康成人に本剤 110、220、440µg の単回及び 1 日 1 回 (440µg/日) 7 日間反復鼻腔内投与した時の血中濃度は、220µg までの単回投与では定量下限 (10pg/mL) 未満であった。440µg では単回投与で 8 例中 1 例、反復投与で 8 例中 3 例に定量下限値をわずかに超える値がみられた。定量下限値を超えた単回投与の 1 例と反復投与の 3 例の最高血

漿中濃度は、10.7~14.6 pg/mL であった。

2. 分布・代謝・排泄 (外国人データ)

血漿蛋白結合率は 99%以上であった。本剤は主に肝臓で CYP3A4 により代謝を受け、健康成人における経口投与時の血中主要代謝物は 17β-カルボン酸体であった。主な排泄経路は糞中であり、尿中排泄率は経口投与で約 1%、静脈内投与で約 2%であった。

3. 肝障害患者における薬物動態データ (外国人データ)

本剤の肝障害患者への鼻腔内投与は検討していない。

なお、中等度肝機能障害患者に本剤 400μg を単回吸入投与した結果、C_{max} 及び AUC の増加が認められている。

4. 相互作用 (外国人データ)

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール (200mg を 1 日 1 回経口投与、国内未発売) との 7 日間併用投与により、本剤 110μg を反復鼻腔内投与した時の血中濃度は 20 例中 6 例で定量可能であり、プラセボとの併用投与時の 20 例中 1 例より増加した。併用投与 7 日後の 24 時間血清コルチゾール値の加重平均値の比 (90%信頼区間) は、プラセボ投与時と比較して 0.95 (0.86-1.04) であった。

【臨床成績】

1. 用量反応試験

国内において通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 110μg/日、220μg/日又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与する用量反応試験を実施した¹⁾。くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の 3 鼻症状の程度をスコア化 (各症状 0~3 点、合計 0~9 点) し、ベースラインと全投与期間 (2 週間) における、3 鼻症状合計スコア平均の差を変化量として評価した。その結果、3 鼻症状合計スコア平均の変化量 (調整済み平均値) は、本剤 110μg 群で-1.95、220μg 群で-2.14、プラセボ群で-1.16 であり、本剤群はプラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた (表-1)。

表-1 3 鼻症状合計スコア平均の変化量 (国内用量反応試験)

投与群	症例数	ベースライン (平均値 ±SD)	全投与期間 (平均値 ±SD)	変化量 (調整済み平均値 ^{注1)} ±SE)	プラセボ群との差 (調整済み平均値の差)
本剤 110μg 群	80	6.3±1.17	4.3±1.48	-1.95±0.163	-0.791*
本剤 220μg 群	81	5.8±0.96	3.9±1.47	-2.14±0.160	-0.985*
プラセボ群	79	6.5±1.07	5.2±1.50	-1.16±0.165	—

注 1) 共変量にて調整

*p<0.001 (共分散分析, Dunnett の多重比較)

海外において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 55、110、220、440μg またはプラセボを 1 日 1 回、2 週間投与する用量反応試験を実施した²⁾。全ての用量でプラセボと比較して 4 鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) 合計スコアの有意な減少が認められた。なお、110μg 以上の用量で眼症状 (眼のかゆみ、流涙、眼の赤み) 合計スコアの有意な減少が認められた。

2. 比較試験

国内において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 (110μg/日、1 日 1 回)、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP、200μg/日、1 日 2 回) 又はプラセボを 2 週間投与する比較試験を実施した。その結果、3 鼻症状合計スコア平均の変化量 (調整済み平均値) は、本剤 110μg 群で-1.23、FP 200μg 群で-1.06 であり、本剤の FP に対する非劣性が検証された (表-2)。本剤 110μg 群の効果発現までの日数 (プラセボと比較し、有意差が認められた最初の日までの日数) は 1 日であり、FP 200μg 群の効果発現までの日数は 2 日であったことから、本剤では FP より早い効果の発現が確認された。さらに、本剤 110μg 群と本剤プラセボ群の 3 鼻症状合計スコア平均の変化量を比較した結果、調整済み平均値の差は-1.689 であり、本剤プラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた (表-3)。

表-2 3鼻症状合計スコア平均の変化量（本剤110 μ g群とFP200 μ g群との比較）

投与群	症例数	ベースライン (平均値 \pm SD)	全投与期間 (平均値 \pm SD)	変化量 (調整済み平均値 \pm SE)	調整済み平均値の差 (両側95%信頼区間)
本剤110 μ g群	147	5.8 \pm 1.33	4.4 \pm 1.73	-1.23 \pm 0.140	-0.173 (-0.51、0.17 \pm 2 σ)
FP200 μ g群	144	5.9 \pm 1.43	4.6 \pm 1.55	-1.06 \pm 0.142	

注1) 共変量にて調整

注2) 非劣性の同等限界値 (Δ) = 0.75。両側95%信頼区間の上限が0.75未満の場合に非劣性が検証されたと判断する。

表-3 3鼻症状合計スコア平均の変化量（本剤110 μ g群と本剤プラセボ群との比較）

投与群	症例数	ベースライン (平均値 \pm SD)	全投与期間 (平均値 \pm SD)	変化量 (調整済み平均値 \pm SE)	調整済み平均値の差
本剤110 μ g群	147	5.8 \pm 1.33	4.4 \pm 1.73	-1.27 \pm 0.151	-1.689*
本剤プラセボ群	70	5.9 \pm 1.28	6.1 \pm 1.62	0.42 \pm 0.201	

*p<0.001 (共分散分析)

3. 視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響

海外の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において、本剤110 μ gを1日1回6週間投与した場合、視床下部-下垂体-副腎皮質系機能への影響は認められなかった³⁾。

【薬効薬理】

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは強力かつ選択的なグルココルチコイド受容体アゴニストであり、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びモメタゾンフランカルボン酸エステルと同程度の薬理活性を示す。

1. アレルギー性鼻炎抑制作用⁴⁾

ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻腔内投与により鼻症状（くしゃみ、鼻掻き行動）を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。また、作用の持続時間は、鼻掻き行動に対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であり、くしゃみに対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも長い。

2. 好酸球浸潤抑制作用

能動感作ラットにおいて、気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

3. 抗炎症作用

ラット及びマウスの遅延型過敏症モデルにおいて、耳介塗布により抗原誘発耳介浮腫を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

【有効成分に関する理化学的知見】

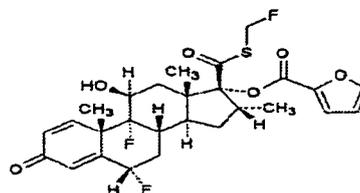
一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
化学名：

6 α ,9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -ylfuran-2-carboxylate

分子式：C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量：538.58

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

1. 定められた用法・用量を守るよう、患者に指示すること。
2. 患者には添付の鼻用定量噴霧器の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
3. 本剤の使用前に容器を上下によく振ること。

【包装】

アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56噴霧用：6g \times 6

【主要文献】

- 1) Okubo K., et al. : Curr Med Res Opin, Dec;24(12):3393-403 (2008)
- 2) Martin BG., et al. : Allergy Asthma Proc, Mar-Apr;28(2):216-25 (2007)
- 3) Patel D., et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, May;100(5):490-6 (2008)
- 4) 中野祥行ほか：薬理と治療, 12;36(12):1119-1122 (2008)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)



GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	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
2	一般名	リスペリドン
3	申請者名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成分・分量	リスパダールコンスタ筋注用 25mg : 1バイアル中にリスペリドン 25mg を含有する。 リスパダールコンスタ筋注用 37.5mg : 1バイアル中にリスペリドン 37.5mg を含有する。 リスパダールコンスタ筋注用 50mg : 1バイアル中にリスペリドン 50mg を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはリスペリドンとして1回 25mg を 2 週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は 25mg とし、その後、症状により適宜増減するが、1回量は 50mg を超えないこと。
6	効能・効果	統合失調症
7	備考	本剤は、リスペリドンを有効成分とする持効性注射剤であり、今回、新投与経路医薬品として申請したものである。

貯 法: 2~8°C (避光保存)
 使用期限: 3年 (内装図に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号
871179

持効性抗精神病剤

創薬
指定医薬品
処方せん医薬品*

リスパダール コンスタ®筋注用 25mg
 リスパダール コンスタ®筋注用 37.5mg
 リスパダール コンスタ®筋注用 50mg (案)

キット製品

RISPERDAL Consta® Long Acting Injection
 リスペリドン持効性懸濁注射液
 *注意—医師等の処方せんにより使用すること

	25mg	37.5mg	50mg
承認番号			
薬価収載	年 月	年 月	年 月
販売開始	年 月	年 月	年 月
国際医生	年 月	年 月	年 月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 1) 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2) パルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強されることがある。]
- 3) アドレナリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤であり、それぞれ下記の成分・分量を含有する。

販売名	リスパダール コンスタ筋注用 25mg	リスパダール コンスタ筋注用 37.5mg	リスパダール コンスタ筋注用 50mg
成分・含量 ²⁾ (1バイアル中)	リスペリドン 25mg 含有	リスペリドン 37.5mg 含有	リスペリドン 50mg 含有
添加物 (1バイアル中)	d,l-ラクチド-グリコリド共重合体 (75:25) 40.6mg	d,l-ラクチド-グリコリド共重合体 (75:25) 60.9mg	d,l-ラクチド-グリコリド共重合体 (75:25) 81.2mg
色・性状	白色～微黄白色の粉末		

注) 本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を注射するに足る量である。

専用懸濁用液 (2mL)

添加物 (1シリンジ中)	カルメロースナトリウム 45mg、塩化ナトリウム 12mg、リン酸水素ナトリウム二水和物 2.54mg、ポリソルベート 20 2mg、無水クエン酸 2mg、水酸化ナトリウム 1.08mg
色・性状	無色澄明の水溶液

懸濁後の pH 及び浸透圧比

pH	約 7
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはリスペリドンとして1回25mgを2週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は25mgとし、その後、症状により適宜増減するが、1回量は50mgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 本剤は臀部筋肉内のみ投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。 [静脈内に投与された場合、肺等の臓器に微小血栓を誘発するおそれがある。]
- 2) 本剤は、投与3週間後より血中濃度が上昇するため、臨床効果は投与3週間後以降にあらわれると考えられることから、初回投与後3週間は経口抗精神病薬を併用するなど適切な治療を行うこと。また、増量後3週間についても必要に応じて経口抗精神病薬の併用を考慮すること。
 なお、増量が必要な場合は、少なくとも同一用量で4週間以上投与した後に、原則として12.5mgずつ、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。
- 3) 本剤は、投与中止後も4~6週間は血中濃度が治療域に維持され、消失するまで約8週間かかるため、投与中止後も一定期間は患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。 [「薬物動態」の項参照]
- 4) 炎症部位への投与は行わないこと。また、本剤による治療中に発熱した場合には、患者の状態を十分観察すること。 [リスペリドンマイクロスフェアからの放出が増加し、血中薬物濃度が

増加するおそれがある。]

【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) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者 [一過性の血圧降下があらわれることがある。]
 - 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 [本剤の投与により QT が延長する可能性がある。]
 - 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者 [悪性症候群が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。]
 - 4) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣閾値を低下させるおそれがある。]
 - 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
 - 6) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。]
 - 7) 腎障害のある患者 [本剤の半減期の延長及び AUC が増大することがある (「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。]
 - 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 [血糖値が上昇することがある (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
 - 9) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
 - 10) 小児 [「小児等への投与」の項参照]
 - 11) 薬物過敏症の患者
 - 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者 [悪性症候群 (Syndrome malin) が起こりやすい。]
- 2) 重要な基本的注意
 - 1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照]
 - 2) 過去にリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること。
 - 3) 肝障害若しくは腎障害のある患者へ投与する場合には、本剤を投与する前に、少なくとも1日2mgまでの経口リスペリドン製剤により忍容性があることを確認した上で、本剤を投与すること。
 - 4) 本剤投与後の血中濃度は個体間変動が大きく、原因が特定されていない本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移を示す症例が認められたとの報告があるため、特に本剤の投与初期及び増量時には、患者の症状を十分観察すること。 [「薬物動態」の項参照]
 - 5) リスペリドンではα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることが知られているので、本剤投与にて低血圧があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 6) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
 - 7) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

- 8) 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 9) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8) の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
3. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。

1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により、 β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6 を阻害する薬剤 (パロキセチン等)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン ¹⁾ 、フェニトイン、リファンピシン ²⁾ 、フェノバルビタール)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。

4. 副作用

承認時までに国内で実施した本剤の臨床試験 (本剤 25~50mg を2週間隔で反復投与)での安全性評価対象例 175例において、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 142例 (81.1%) に認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加 (33.1%)、不眠症 (22.9%)、体重増加 (13.1%)、注射部位疼痛 (10.9%)、精神症状 (9.7%)、ALT (GPT) 増加 (8.0%)、便秘 (7.4%)、トリグリセリド増加 (7.4%)、 γ -GTP 増加 (5.7%)、アカシジア (5.1%) 及び CK (CPK) 増加 (5.1%) であった。

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明) ^{注1)}、^{注2)}: 無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- (2) 遅発性ジスキネジア (5%未満): 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- (3) 麻痺性イレウス (頻度不明) ^{注2)}: 他の抗精神病薬で、腸

管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、本剤との併用により腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があることので注意すること。

- (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌 (SIADH) (頻度不明) ^{注2)}: 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌があらわれることがある。
- (5) 肝機能異常、黄疸 (頻度不明) ^{注1)}、^{注2)}: AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能異常、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 横紋筋融解 (頻度不明) ^{注2)}: 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) 不整脈 (5%未満): 心房細動、心室性期外収縮等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するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) 脳血管障害 (頻度不明): 脳血管障害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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明) ^{注2)}: 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]

注1) 外国の臨床試験で報告がある。

注2) 国内の経ロリスベリドン製剤で報告がある。

2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻咽頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位腫瘍、限局性感染、下気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織腫瘍、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎
血液およびリンパ系障害			無顆粒球症、貧血、好中球減少症、血小板減少症
免疫系障害			アナフィラキシー反応、過敏症
内分泌障害		高プロラクチン血症	
代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症	食欲不振、水中毒、食欲減退
精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	躁越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ、性欲異常
神経系障害	アカシジア	浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、ジストニー、腱体外路障害、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、パーキンソンズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭重、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面様顔貌、後弓反張、錯覚、鎮静、失神
眼障害		眼脂	眼の調節障害、結膜炎、眼球上転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい

	5%以上	5%未満	頻度不明
心臓障害		右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮	不整脈、第一度房室ブロック、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈
血管障害		高血圧、起立性低血圧	低血圧、末梢循環不全
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻淵、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛
胃腸障害	便秘	上腹部痛、嘔下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐	腹部膨満感、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、肺炎、歯痛
肝胆道系障害			肝機能異常
皮膚および皮下組織障害		ざ瘡、湿疹、多汗症、そう痒症、発疹	脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥
筋骨格系および結合組織障害		背部痛、筋骨痛、筋肉痛、四肢痛	関節痛、顔面・喉頭・頸部の攣縮、筋力低下、筋骨格痛、頸部痛、姿勢異常、痙攣性斜頸、筋骨格系胸痛
腎および尿路障害			排尿障害、尿失禁、尿閉
生殖系および乳房障害		無月経、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、月経障害	月経遅延、不規則月経、希発月経、持続勃起症、性機能不全、乳房不快感、勃起不全
全身障害および投与局所様態	注射部位疼痛	低体温、注射部位紅斑、注射部位硬結、易刺激性、倦怠感、浮腫、発熱、口渴、注射部位腫脹	無力症、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、疲労、歩行障害、インフルエンザ様疾患、注射部位囊腫、注射部位血腫、注射部位壊死、注射部位反応、注射部位潰瘍、末梢性浮腫、疼痛、不活発、注射部位結節、硬結
臨床検査	ALT(GPT)増加、CK(CPK)増加、血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加、 γ -GTP増加、体重増加	AST(GOT)増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH増加、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、心電図QT延長、心電図T波逆転、グリコヘモグロビン増加、尿中血陽性、血小板数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、Al-P増加	血圧低下、BUNの上昇、心電図異常、総蛋白減少、体重減少、白血球数減少、肝酵素上昇
傷害、中毒および処置合併症		転倒・転落、引っかかり傷	処置による疼痛

5. 高齢者への投与

本剤を高齢者に投与したときの血中濃度は非高齢者の範囲内であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいことから、患者の症状を十分観察し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、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。妊娠後期のリスベリドン製剤投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。〕

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。
〔経口リスベリドン製剤においてヒトで乳汁移行が認められている。〕³⁾

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：

一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、嗜眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状等である。また、まれにQT延長があらわれることがある。

処置：

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。特別な解毒剤はないので、必要に応じて適

切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

1) 調製方法

(1) 調製は付属の懸濁液調製器具(アダプター)を用い、薬剤及び専用懸濁液を常温に戻してから行うこと。本剤を冷蔵庫から取り出した後は25°C以下で保管し、7日以内に調製を行うこと。

(2) 懸濁後は25°C以下で取り扱い、6時間以内に投与すること。なお、投与直前に激しく振盪し、再懸濁させること。

2) 投与方法

(1) 専用懸濁液及び注射針は付属のものを用いること。

(2) 筋肉内注射にあたっては、次の点に注意すること。

①注射部位は、左右臀部の外側上部とし、他の筋には投与しないこと。

②注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。

③懸濁後の薬剤は1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。

④注射部位をもまないように患者に指示すること。

⑤注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

10. その他の注意

1) 国内臨床試験では、他の抗精神病薬持続性注射剤からの切り替えについての有効性及び安全性を裏付けるデータは得られていない。

2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

3) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、経口リスベリドン製剤を含む非定型抗精神病薬投与群(本剤は含まない)はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関するとの報告がある。

4) リスベリドンは動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

5) げっ歯類(ラット)に5及び40mg/kg/回を2週間ごとに24カ月間筋肉内投与したが、原性試験において、40mg/kgで降島細胞腫、副腎褐色細胞腫、下垂体腫瘍及び腎皮質尿管腫、5mg/kg以上で乳腺腫瘍の発生率の上昇が報告されている。また、40mg/kgで骨形成異常がみられた⁴⁾。

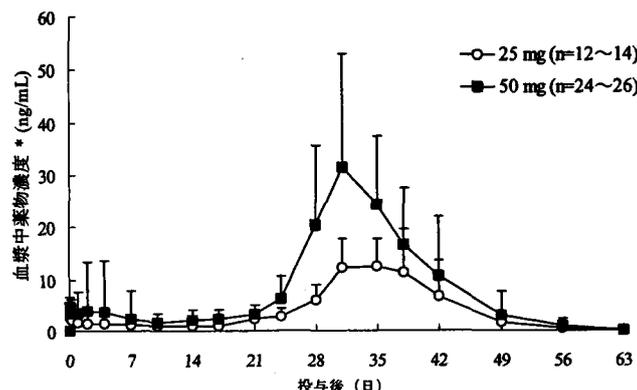
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

未変化体リスベリドンと主代謝物9-ヒドロキシリスベリドンは同程度の薬理作用を有することから、本剤の薬物動態については、両成分を合算した「活性成分」として検討された。

<単回投与：外国人での成績>⁵⁾

統合失調症患者に本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中薬物濃度は、極めて低い濃度を投与後3週間維持した(ラグタイム)後、投与後3~4週で上昇し、4~6週でC_{max}に到達した(メイン・ピーク)。その後、投与7週以降から低下し、約8週後には定量下限未満となる推移を示した。



統合失調症患者に単回筋肉内投与したときの血漿中薬物濃度推移(平均値±S.D.)
*: 活性成分(リスベリドン+9-ヒドロキシリスベリドン)
本剤単回投与時の個体間変動は活性成分のC_{max}及びAUCで24~48%(変動係数)であった。また、本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移(ラグタイムにおける一過性の高値又はメイン・ピーク後の上昇)を示す症例が認められた。

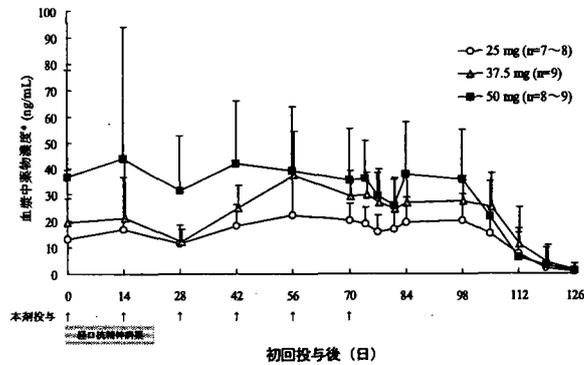
統合失調症患者に単回筋肉内投与したときの活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	(平均値±S.D.)	
	25mg (n=14)	50mg (n=26)
C _{max} (ng/mL)	16.1 ± 7.12	39.8 ± 15.7
t _{max} (day)	34.7 ± 4.0	32.8 ± 7.1
AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)	5644 ± 2513	11978 ± 4469
AUC (ng·hr/mL)	5766 ± 2485	11654 ± 4129 *
t _{1/2} (hr)	130.81 ± 118.57	95.12 ± 75.74 *

a: n=25

<反復投与：日本人での成績>⁶⁾

統合失調症患者に本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中薬物濃度は、初回投与後6週(投与4回目)に定常状態に達した。定常状態における血漿中薬物濃度は25~50mgの範囲で用量相関性が認められた。



統合失調症患者に反復筋肉内投与（2週間隔で6回）したときの血漿中薬物濃度推移 (平均値±S.D.)

*: 活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）本剤投与前及び初回投与後3週間の平均血漿中活性成分濃度は、経口リスペリドン製剤又はリスペリドン以外の他の経口抗精神病薬を併用投与された症例をあわせて算出

統合失調症患者に反復筋肉内投与（2週間隔で6回）したときの定常状態における活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態パラメータ (平均値±S.D.)

薬物動態パラメータ	25mg (n=8)	37.5mg (n=9)	50mg (n=9)
C _{max} (ng/mL)	22.47 ± 7.47	34.15 ± 11.68	43.58 ± 15.37
t _{max} (day)	9.45 ± 4.76	6.59 ± 4.31	9.41 ± 4.46
AUC _r (ng·hr/mL)	5898.19 ± 2010.51	9104.88 ± 3169.44	10673.61 ± 3698.31
C _{av} (ng/mL)	17.60 ± 5.96	27.21 ± 9.40	31.87 ± 11.11
t _{1/2} (hr)	94.34 ± 25.97	99.33 ± 40.37	95.85 ± 36.87

t_{max}は、最終投与を0時間として算出AUC_rは、最終投与後2週間の血漿中濃度-時間曲線下面積C_{av}は、最終投与後2週間の平均血漿中濃度

<腎機能障害患者における経口リスペリドン製剤の薬物動態：外国人での成績>⁷⁾

経口リスペリドン製剤1mgを単回経口投与したとき、活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態は、健康成人と比べて、中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30~60mL/min/1.73m²）でt_{1/2}に35%の延長及びAUCに2.7倍の増大、重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：10~29mL/min/1.73m²）で活性成分のt_{1/2}に55%の延長、AUCに2.6倍の増大が認められた。

2. 分布

1) 体組織への分布（参考：イヌでのデータ）

イヌに本剤を反復筋肉内投与したとき、最終投与後の組織内活性成分濃度は、投与部位の筋肉を除いて最も高かったのは肺で、次いで肝臓、腎臓、リンパ節及び脳の順で高かった⁸⁾。

2) 血液-脳関門通過性⁹⁾

健康成人にリスペリドン1mg錠を単回経口投与し、脳内におけるドパミンD₂及びセロトニン5-HT₂受容体占拠率について検討した結果、各受容体に結合親和性を有することが確認された。したがって、リスペリドンは血液-脳関門を通過することが示唆された。

3) 血漿蛋白結合率¹⁰⁾

リスペリドン：約90.0% (in vitro, 平衡透析法, 10ng/mL)
9-ヒドロキシリスペリドン：約77.4% (in vitro, 平衡透析法, 50ng/mL)

3. 代謝

リスペリドンはCYP2D6により、活性代謝物9-ヒドロキシリスペリドンに代謝される¹¹⁾。

代謝物の活性の有無：主代謝物9-ヒドロキシリスペリドンの活性はin vitro及びin vivoの薬理試験においてリスペリドン未変化体とほぼ同程度かやや弱いことが示されている^{12), 13)}。

4. 排泄

日本人健康成人にリスペリドン1mg錠及び2mg錠を経口投与した場合、投与後72時間までに排泄された尿中未変化体は約2%であり、主代謝物の9-ヒドロキシリスペリドンは約20%であった¹⁴⁾。外国人健康成人に¹⁴C-リスペリドン1mgを単回経口投与した場合、投与後7日間までに放射活性の14%が糞中に、69%が尿中に排泄された¹¹⁾。

5. 相互作用（外国人における経口リスペリドン製剤での成績）

健康成人、健康高齢者又は患者（統合失調症、双極性障害、精神病）を対象とした薬物相互作用の検討結果を以下に示す。

1) リスペリドンの薬物動態に対する他剤の影響

<カルバマゼピン>¹⁵⁾

統合失調症患者11例にCYP3A4誘導作用を有するカルバマゼピン(400~1000mg/日反復投与)とリスペリドン(6mg/日反復投与)を21日間併用したときの活性成分(リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン)のC_{max}及びAUC_rは約50%減少した。

<シメチジン及びラニチジン>¹⁶⁾

健康成人12例にCYP3A4及びCYP2D6阻害作用を有するシメチジン(800mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg単回投与)を併用したときの活性成分のC_{max}及びAUCはそれぞれ25%及び8%増加した。また、ラニチジン(300mg/日反復投与)と併用したとき、それぞれ36%及び20%増加した。

<その他>^{17)~20)}

統合失調症患者12例にCYP2D6の基質であるアミトリプチリン(50~100mg/日反復投与)とリスペリドン(6mg/日反復投与)を7日間併用したとき、健康成人18例にCYP3A4阻害作用を有するエリスロマイシン(2000mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg単回投与)を併用したとき、双極性障害患者19例にCYP3A4の基質であるトピラマート(100~400mg/日反復投与)とリスペリドン(1~6mg/日反復投与)を39日間併用したとき、健康成人24例にCYP2D6及びCYP3A4の基質であるドネペジル(5mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg/日反復投与)を14日間併用したとき、それぞれ活性成分の薬物動態に併用薬の影響は認められなかった。

<フルオキセチン（国内未発売）>²¹⁾

統合失調症患者10例にCYP2D6阻害作用を有するフルオキセチン(20mg/日反復投与)とリスペリドン(4~6mg/日反復投与)を25日間併用したとき、活性成分のC_{max}及びAUC_rは、それぞれ48%及び39%増加した。

2) 他剤の薬物動態に対するリスペリドンの影響^{15), 18)~20), 22)~24)}

健康高齢者18例にジゴキシン(0.125mg/日)とリスペリドン(0.5mg/日)を10日間併用したとき、双極I型障害患者10例にバルプロ酸(1000mg/日)とリスペリドン(2~4mg/日)を14日間併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。精神病患者13例にリチウム(炭酸リチウムとして443~1330mg/日)を反復投与したときのリチウムの薬物動態に、リスペリドン以外の他の抗精神病薬併用からリスペリドン(6mg/日反復投与)併用へ変更しても影響はみられなかった。また、1)での同時検討で、リスペリドンはカルバマゼピン、エリスロマイシン、トピラマート及びドネペジルの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

統合失調症患者198例を対象に国内で実施したリスペリドン錠に対する非盲検非劣性試験において、本剤又はリスペリドン錠を24週間投与したときの最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は、表に示すとおり両投与群とも同様の減少を示した。また、CGI改善度評価における「軽度改善」以上の改善率も表に示すとおりであった²⁵⁾。

	本剤群	リスペリドン錠群
PANSS 総スコア変化量 ^{a)} (解析対象例数)	-6.7±1.31 (147)	-6.4±2.22 (51)
投与群間差及び95%信頼区間	-0.3 [-5.35; 4.82]	
CGI 改善度評価 (「軽度改善」以上)	53.7% (79/147)	45.1% (23/51)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

<参考：外国における二重盲検比較試験>²⁶⁾

統合失調症患者370例を対象に本剤又はプラセボ注射剤投与による12週間の二重盲検比較試験において、最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)

は、プラセボ注射剤群：2.6 (n=92) に対し、本剤 25mg 群：-6.2 (n=93)、50mg 群：-8.5 (n=98) 及び 75mg 群²⁾：-7.4 (n=87) であり、本剤群で有意な改善が認められた (p<0.01, Dunnett の多重比較)。なお、錐体外路症状関連の有害事象の発現率は、プラセボ注射剤群で 18.4%、25mg 群で 14.1%、50mg 群で 26.2%、75mg 群²⁾で 31.0%であった。

注) 本剤の成人の承認用量は、1回 25~50mg である。[「用法・用量」の項参照]

【薬効薬理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用²⁷⁾

ドパミン D₂ 受容体拮抗作用を有し、ラットでアンフェタミン又はアモルフィンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。その程度はハロペリドールと同等若しくはやや弱いことが示された。

2) 抗セロトニン作用²⁷⁾

セロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン及びメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー惹起作用^{27)、28)、29)、30)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールより弱い。また、ラットの中枢-辺縁系(嗅結節)でのドパミン D₂ 受容体に対する結合親和性は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での親和性より高い。しかしハロペリドールでは線条体における結合親和性の方が高い。なお、セロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序^{27)、30)}

行動薬理並びに神経化学的実験の結果より、主としてドパミン D₂ 受容体拮抗作用及びセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

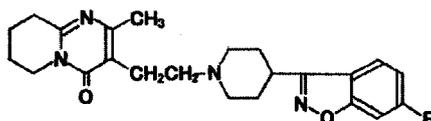
一般名：リスベリドン (risperidone)

化学名：3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

分子式：C₂₃H₂₇FN₄O₂

分子量：410.48

化学構造式：



性状：本品は白色~微黄白色の粉末であり、においはなく、味は極めて苦い。

溶解性：酢酸 (100) にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール (95) にやや溶けにくく、2-ブタノンに溶けにくく、2-プロパノール又はジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：169~173°C

分配係数：LogP=0.98 (1-オクタノール/pH6.1 緩衝溶液)

LogP=2.74 (1-オクタノール/pH8.0 緩衝溶液)

【包装】

リスバダール コンスタ筋注用 25mg： 1バイアル
[専用懸濁液 2mL(シリンジ)、アダプター^{注1)} 1個及び注射針^{注2)} 1本添付]

リスバダール コンスタ筋注用 37.5mg： 1バイアル
[専用懸濁液 2mL(シリンジ)、アダプター^{注1)} 1個及び注射針^{注2)} 1本添付]

リスバダール コンスタ筋注用 50mg： 1バイアル
[専用懸濁液 2mL(シリンジ)、アダプター^{注1)} 1個及び注射針^{注2)} 1本添付]

注1) シュアプラグ/バイアルアダプター (医療機器届出番号：13B1X00101000021)

注2) G1730 注射針 (医療機器届出番号：219AIBZX00073000、針管はステンレス鋼、針もと及び廃棄用カバーはポリプロピレン製)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., 22, 481, 2000
- 2) Mahatthanatrakul, W., et al. : J. Clin. Pharm. Ther., 32, 161, 2007
- 3) Hill, R. C., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 20, 285, 2000
- 4) Borghys, H., et al. : リスバダールコンスタのがん原性試験 (社内資料)
- 5) Vrhovac, B., et al. : リスバダールコンスタの単回投与時の薬物動態の検討 (社内資料)
- 6) 安藤 隆康 : リスバダールコンスタの反復投与時の薬物動態の検討 (社内資料)

- 7) Snoeck, E., et al. : 経ロリスベリドン製剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響の検討 (社内資料)
- 8) Monbaliu, J. : リスバダールコンスタの体組織への分布の検討 (社内資料)
- 9) Nyberg, S., et al. : Psychopharmacol., 110, 265, 1993
- 10) Mannens, G., et al. : Psychopharmacol., 114, 566, 1994
- 11) Mannens, G., et al. : Drug Metab. and Dispos., 21, 1134, 1993
- 12) Schotte, A., et al. : Jpn. J. Pharmacol., 69, 399, 1995
- 13) Megens, A., et al. : リスベリドンの代謝物の活性の検討 (社内資料)
- 14) 石郷岡純, 他 : 臨床評価, 19, 93, 1991
- 15) Papeschi, G., et al. : 経ロリスベリドン製剤とカルバマゼピンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 16) Huang, ML., et al. : 経ロリスベリドン製剤とシメチジン及びラニチジンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 17) Sommers, DK., et al. : 経ロリスベリドン製剤と Amitriptyline との相互作用の検討 (社内資料)
- 18) de Vries, D., et al. : 経ロリスベリドン製剤と Erisomycin との相互作用の検討 (社内資料)
- 19) Robert, L. : 経ロリスベリドン製剤とトピラマートとの相互作用の検討 (社内資料)
- 20) Hsu, H., et al. : 経ロリスベリドン製剤とドネペジルとの相互作用の検討 (社内資料)
- 21) Bondolfi, G., et al. : 経ロリスベリドン製剤とフルオキサセチンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 22) Jones, RW., et al. : 経ロリスベリドン製剤とジゴキシンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 23) Ravindran, A., et al. : 経ロリスベリドン製剤とバルプロ酸との相互作用の検討 (社内資料)
- 24) Demling, J., et al. : 経ロリスベリドン製剤とリチウムとの相互作用の検討 (社内資料)
- 25) 安藤 隆康 : リスバダールコンスタの国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- 26) Eerdeken, M., et al. : リスバダールコンスタの外国第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- 27) Janssen, P. A. J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 244, 685, 1988
- 28) Mannens, G., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 146, 1992
- 29) 菊本 修, 他 : 薬物・精神・行動, 13, 39, 1993
- 30) Leysen, J. E., et al. : Mol. Pharmacol., 41, 494, 1991

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

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。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

 ヤンセン ファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

【取扱い方法】

バックー式



【バイアル】

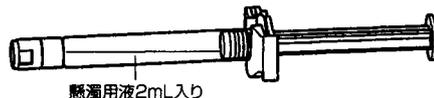
・製品名、投与量、調製作業確認用。



【アダプター】

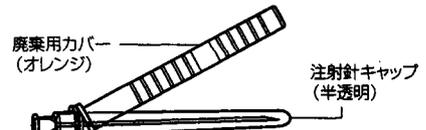
袋入り

・包装が破損、汚損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。
・開封後、直ちに使用し、使用後は感染防止に留意し適切に廃棄すること。
・再使用しないこと



【シリンジ】

懸濁用液2mL入り



【注射針】

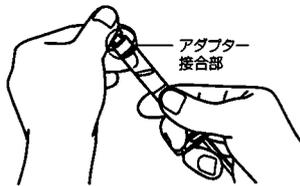
袋入り

・包装が破損、汚損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。
・開封後、直ちに使用し、使用後は感染防止に留意し適切に廃棄すること。
・廃棄用カバーによる針刺し防止機能の使用方法は、「操作方法」14に従うこと。
・再使用しないこと。

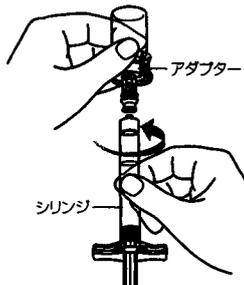
操作方法

- 1 バイアルからプラスチック製のキャップを外す。注射針挿入部分をアルコール等で消毒する。
- 2 アダプターの袋を開ける。アダプターのバイアル接合部（透明プラスチックの内側）には触れないこと。
- 3 アダプターをバイアルにカチリと音がするまで押し込み、装着する。
- 4 アダプターのシリンジ接合部【突起部（白色）内の青い円】を消毒用アルコール（又はポビドンヨード）を含ませた酒精綿等で消毒する。

- 5 シリンジの白色のキャップを折るようにして外す。シリンジのアダプター接合部には触れないこと。



- 6 シリンジとアダプターを接続する。バイアルを上を持ち、下からシリンジを回しながら接続する。接続の際には、アダプターに手をあてシリンジとアダプター、バイアルを直線状に保ち、シリンジがねじれないようにする。



接続後、横方向に過度な負荷を加えないこと（アダプター接合部が破損する可能性がある）。

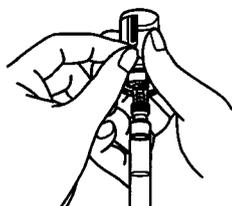
- 7 シリンジ内の懸濁用液の全量をバイアルに注入し、プランジャーロッドを親指で押さえながら、10秒間激しく振り、懸濁液を均質になるよう調整する。

（均質となった懸濁液は、濃い乳白色となる。完全に均質となっても、液体中には粒子が見えるが問題ないリスバダール コンスタの含量（25、37.5、50mg）によって懸濁液の濃さは異なる）



振盪後、投与までに2分間以上放置した場合には沈殿するため、再び激しく振盪すること。接続部の破損を防ぐため、振盪時は水平方向には振らないこと。

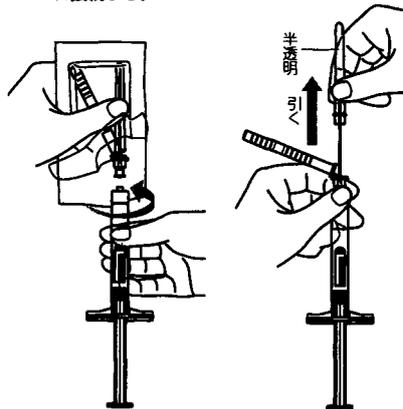
- 8 バイアルを上下逆にし、プランジャーロッドを引きながらバイアル内の懸濁液全量をシリンジ内にゆっくりと吸引する（バイアル内に多少残るが、問題ない）。シリンジ内に懸濁液を吸引し終えたら、バイアルの副片付ラベルからシリンジ貼付部分をはがしシリンジに貼付する。



- 9 シリンジをアダプターから回して外す。シリンジのアダプター接合部には触れないこと。

- 10 注射針の袋を少しはがし、袋の上から注射針を持つ。シリンジを持ち、回しながら注射針の接合部と確実に接続する。

- 11 注射針キャップ（半透明）を引いて外す。ネジ式ではないため、注射針キャップは回さず外す。



注射針キャップを外す際の注意事項

- ◎注射針キャップを外すとき、針の先が注射針キャップに触れないよう注意すること（針先が変形し穿刺しづらくなる場合がある）。
- ◎針管部には直接手を触れないこと。
- ◎穿刺前に、針が真っ直ぐであること、針の先端に異常がないこと、針と廃棄用カバー及び廃棄用カバーとシリンジとの接続が確実であることを確認してから使用すること。
- ◎注射針キャップを取り外したら速やかに使用すること。

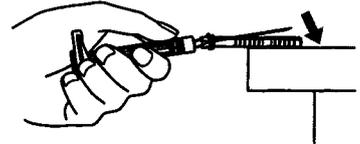
- 12 シリンジ内に気泡がある場合、シリンジを軽く叩いて気泡を先端に集め、注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドを押し、慎重にシリンジから空気を抜く。

- 13 本剤は懸濁液であるため、速やか（2分間以内）に全量を臀部の上下外側四半域に筋肉内注射する。静注しないこと。

■その他の注意事項

懸濁液調製後は、25℃以下に保ち、6時間以内に使用すること。
振盪後、投与までに2分間以上経過した場合には、シリンジを再び激しく（10秒間）振盪すること（再びバイアル内に薬剤を戻さないこと）。

- 14 注射が完了したら、注射針は片手でテーブルの端などで注射針廃棄用カバー（オレンジ）に収納し、廃棄する。



片手で、表面の堅い場所を利用して、注射針を廃棄用カバーにはめ込む。

使用後の針を廃棄用カバーに収納する際の注意事項

- ◎針刺しに十分留意すること。
- ◎勢いよく押しつけないこと（針の先から血液や薬液が飛散する可能性がある）。
- ◎指や掌で収納しないこと（針刺しを引き起こす可能性がある）。
- ◎収納後は、廃棄用カバー内に完全にロックされ、針が完全に覆われていることを確認すること。
- ◎廃棄用カバーに収納した針を、故意に外そうとしないこと（針刺しを引き起こす可能性がある）。
- ◎曲がったり破損した針を無理に廃棄用カバーに収納せず、誤刺に注意し、針のハブを持って針を外し、安全な方法で速やかに処分すること（曲がった針が廃棄用カバーから突き出すと、怪我や針刺しの原因となる）。
- ◎使用後廃棄用カバーに収められた針は、そのまま耐貫通性廃棄容器に、適切に廃棄すること。

(新聞発表用)

1	販 売 名	①アピドラ注カート ②アピドラ注オプチック ③アピドラ注ソロスター ④アピドラ注 100 単位/mL
2	一 般 名	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	サノフィ・アベンティス株式会社
4	成 分 ・ 含 量	① 1カートリッジ中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位/3mL 含有 ② 1カートリッジシステム中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位/3mL 含有 ③ 1キット中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位/3mL 含有 ④ 1バイアル中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 1000 単位/10mL 含有
5	用 法 ・ 用 量	①、② 通常、成人では1回 2~20 単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1日 4~100 単位である。 ③ 通常、成人では1回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1日 4~100 単位である。 ④ 通常、成人では1回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1日 4~100 単位である。 必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。
6	効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病
7	備 考	取扱い区分：1-(1)新有効成分含有医薬品 添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、遺伝子組換え技術を応用して製造されたインスリン グルリジン (遺伝子組換え)を含有する超速効型インスリンアナログ製剤である。

サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

アピドラ注

CTD第一部

1.8 添付文書（案）



sanofi aventis

Because health matters

サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

アピドラ[®]注カート

CTD 第一部

1.8 添付文書 (案)

(薬事分科会用)

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、指定医薬品、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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ[®]注カートAPIDRA[®]

インスリン グルリジン(遺伝子組換え)注射液

sanofi aventis

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アピドラ注カート	
成分	1カートリッジ(3 mL)中の分量	
有効成分	インスリン グルリジン(遺伝子組換え)	300単位
添加物	m-クレゾール	9.45mg
	トロメタモール	18mg
	塩化ナトリウム	15mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	pH 調節剤	適量
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1(生理食塩液に対する比)	

【効能又は効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は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や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法及び用量】

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前(15分以内)に投与すること【【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項3.参照】。
- 2) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
 - 1) 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性【【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項2.参照】を考慮の上投与すること。
 - 2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。

【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) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦【【6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照】
- 2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動

6) 過度のアルコール摂取者

7) 高齢者【【5.高齢者への投与】の項参照】

8) 【【3.相互作用】の1)、(3)に示す薬剤との併用

(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

(4) 自律神経障害のある患者[低血糖の自覚症状が明確でないことがある]

2. 重要な基本的注意

(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。

(2) 2型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行つたうえで適用を考慮すること。

(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。【【4.副作用】の項参照】

(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眩暈、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。

(5) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。

(6) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。

(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。【【4.副作用】の項参照】

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【【4.副作用】の項参照】

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホンアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド ミチグリニド	
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ビオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

薬剤名等	機序
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	糖に対するβ細胞の感受性の充進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明。
クロラムフェニコール	
サルファ剤	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン	低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

②血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿薬 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	糖新生充進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生充進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン	糖新生充進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン	糖新生充進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺	
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	
ニコチン酸	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン	インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩	機序不明。 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体	機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。

③血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状〔4. 副作用〕の項参照、又は減弱による高血糖症状〔2. 重要な基本的注意〕の項参照があらわれることがある。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔4. 副作用〕の項参照

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明。
オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ベンタミジンイセチオン酸塩	膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール セリプロロール塩酸塩 等	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム	機序不明。 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン	機序不明。 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

4. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖9例（3.4%）、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪6例（2.3%）であった。

①重大な副作用

1) 低血糖…低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）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経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{※1}）…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、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

②その他の副作用

	頻度不明 ^{※1}	0.1～5%未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	発赤、腫脹、そう痒感、リポデリストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	

注）海外で自発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

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。
妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせよう指導すること。妊娠中、産後、授乳期等にはインスリンの必要量が変化しやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン必要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの必要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。〔国内では使用経験がない。小児の臨床試験成績は【臨床成績】の項4.参照〕

8. 過量投与

①徴候・症状

低血糖が起こることがある。〔2. 重要な基本的注意〕の項3)及び〔4. 副作用〕の項参照

②処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。〔4. 副作用〕の項参照

- 1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
- 2) ブドウ糖を静脈内投与する。
- 3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

- 1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。また、JIS T 3226-2に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。
- 2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 3) 本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むこと。
- 4) 本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
- 5) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
- 6) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2~3 cm 離して注射すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

- 1) 専用のインスリンペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。
- 2) 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

(5) その他

使用開始後 4 週間は安定である。[使用時の安定性試験 (25℃) に基づく]

10. その他の注意

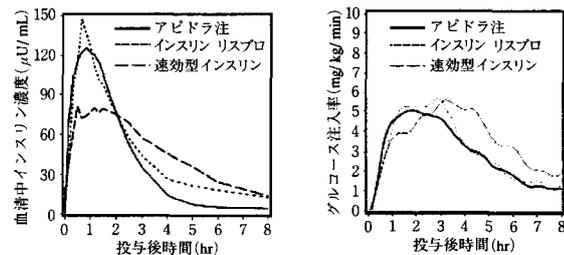
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1) 成人 1 型糖尿病患者²⁾

日本人の成人 1 型糖尿病患者男女 15 例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン 0.2 単位/kg を腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用 (正常血糖クランプ法によるグルコース注入率) の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収 (T_{20%}-AUC: 20% 血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間) 及び作用発現 (T_{20%}-AUC: 20% グルコース利用量到達時間) が速く、最高血清中インスリン濃度 (C_{max}) 及び投与後 2 時間の区間グルコース利用量 (AUC(0-2h)) が大きいこと、並びに、作用持続時間 (GIR が 2 mg/min/kg 以上の値を維持した時間) が短いことが示された。



日本人成人 1 型糖尿病患者にアピドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度 (左図; 平均値) 及び血糖降下作用 (右図; 平均値) の経時的推移

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU·mL) ^{*1}	AUC(0-clamp end) (μU·min/mL) ^{*1}	T _{20%} -AUC (min) ^{*2} *4	T _{max} (min) ^{*3} *5
アピドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	AUC(0-2h) (mg/kg) ^{*2}	AUC(0-clamp end) (mg/kg) ^{*2}	T _{20%} -AUC (min) ^{*2} *4	T _{max} (min) ^{*3}	Duration of action (min) ^{*3}
アピドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±25.5)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±26.6)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±28.4)	124.3(±21.0)	198	393

*1: 幾何平均 (CV%), *2: 算術平均 (±SD), *3: 中央値,
*4: AUC(0-clamp end) に対して 20% 相当の AUC に到達するまでの時間 (被験者毎に分単位で算出)
*5: 投与後 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480 分時点の測定値に基づく

本剤 1 モルと速効型インスリン 1 モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている³⁾。

(2) 小児 1 型糖尿病患者 (外国人データ)⁴⁾

外国人の小児 1 型糖尿病患者男女 20 例 (7~11 歳の児童 10 例、12~16 歳の青少年 10 例) に、本剤又は速効型インスリン 0.15 単位/kg を、標準食の食直前 (食事開始前 2 分以内) に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間 (T_{max}) が短く、最高血清中インスリン濃度 (C_{max}) が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU·mL) ^{*1}	AUC(0-6h) (μU·min/mL) ^{*1}	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{*2} *4	AUC(0-2h) (mg·h/dL) ^{*2} *5	AUC(0-6h) (mg·h/dL) ^{*2} *5	T _{max} (min) ^{*3} *4
アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

*1: 幾何平均 (CV%), *2: 算術平均 (±SD), *3: 中央値,
*4: 投与後 4 時間までのデータ, *5: ベースラインによる補正値

(3) 腎機能障害を有する非糖尿病被験者 (外国人データ)⁵⁾

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女 24 例に、本剤又は速効型インスリン 0.15 単位/kg を、それぞれ標準食の食直前 (食事開始前 2 分以内) 及び食前 (食事開始 15 分前) に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU·mL) ^{*1}	AUC(0-5h) (μU·min/mL) ^{*1}	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注			
腎機能正常 ^A	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害 ^B	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害 ^C	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常 ^A	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害 ^B	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害 ^C	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{*2} *4	AUC(0-2h) (mg·h/dL) ^{*2} *4	AUC(0-5h) (mg·h/dL) ^{*2} *4	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注				
腎機能正常 ^A	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害 ^B	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害 ^C	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常 ^A	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害 ^B	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害 ^C	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

*1: 幾何平均 (CV%), *2: 算術平均 (±SD), *3: 中央値,

*4: 血糖値の換算; mg/dL = mmol/L × 18

A: クレアチニンクリアランス > 80 mL/min

B: クレアチニンクリアランス 30~50 mL/min

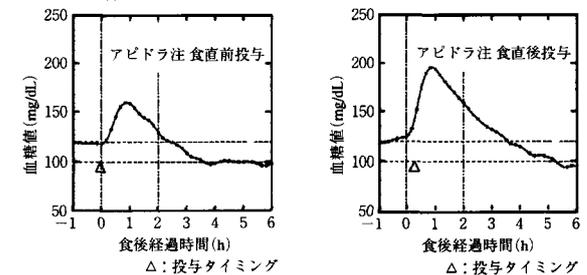
C: クレアチニンクリアランス < 30 mL/min

(4) 投与部位による比較 (外国人データ)⁶⁾

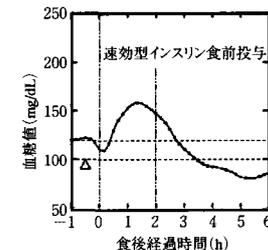
外国人の健康成人男性 16 例に、本剤 0.1 単位/kg を腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与し、並びに本剤 0.1 単位/kg を静脈内投与した。また、本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部 73%、上腕部 71% 及び大腿部 68% であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング (外国人データ)⁷⁾

外国人の成人 1 型糖尿病患者男女 21 例に、本剤 0.15 単位/kg を標準食の食直前 (食事開始前 2 分以内) 又は食直後 (食事開始 15 分後) に、速効型インスリン 0.15 単位/kg を食前 (食事開始 30 分前) に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で 48 分、食直後投与で 45 分、速効型インスリンの食前投与で 115 分であった。



△: 投与タイミング



△: 投与タイミング

外国人成人 1 型糖尿病患者にアピドラ注を食直前 (左上図) 又は食直後 (右上図) に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前 (左下図) に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【臨床成績】

1. 1型糖尿病試験成績⁸⁾

国内における1型糖尿病試験（1日4回回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラリジンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA_{1c}値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差 (信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA _{1c} (%)	7.44±0.932 [132]	7.54±0.974 [132]	7.50±0.960 [134]	7.54±0.978 [134]	0.06 (-0.09;0.21)
追加インスリン 投与量(単位)	29.59±12.980 [131]	29.92±12.934 [131]	31.70±13.589 [135]	31.89±13.538 [135]	0.00 (-1.10;1.11)
基礎インスリン 投与量(単位)	15.69±6.392 [131]	15.18±6.176 [131]	16.26±8.011 [135]	16.50±8.175 [135]	-0.79 (-1.42;-0.17)

[] の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アビドラ注-インスリン リスプロ)、95%信頼区間

2. 2型糖尿病試験成績⁹⁾

日本人及び外国人(韓国人)における2型糖尿病試験(1日3回回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤併用比較、16週間：本剤単独又は経口血糖降下剤との併用)は本剤+経口血糖降下剤併用療法群(130例)、本剤単独療法群(127例)、経口血糖降下剤療法群(130例)を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA_{1c}値の変化量において本剤の優越性が検証された(p<0.0001)。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後2時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アビドラ注 経口血糖降下剤併用		アビドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差 (信頼区間)**
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA _{1c} (%)	8.99±0.805 [128]	6.93±0.888 [†] [128]	9.02±0.938 [124]	7.76±1.151 [‡] [124]	9.04±0.848 [128]	8.42±1.268 [128]	-1.46(-1.69;-1.22) -0.61(-0.88;-0.41)
食後2時間血糖値 (mg/dL)	306.8±60.63 [122]	204.2±66.75 [‡] [122]	324.7±62.60 [122]	214.2±81.81 [‡] [122]	306.2±68.49 [127]	285.7±73.49 [127]	-82.3(-100.1;-64.5) -75.5(-95.4;-59.6)
追加インスリン 投与量(単位)	13.32±2.299 [127]	22.54±12.475 [127]	14.15±3.036 [123]	38.03±16.655 [123]	-	-	-

[] の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較:p<0.0001、共分散分析
※HbA_{1c}は開始時から終了時における変化量の調整平均、食後2時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段：アビドラ注 経口血糖降下剤 併用-経口血糖降下剤、下段：アビドラ注 単独-経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績(海外臨床試験)¹⁰⁾

海外における1型糖尿病試験(1日4回回注射法、食直前(0~15分前)又は食直後(食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点)、速効型インスリン食前(30~45分前)比較、12週間：インスリン グラリジンとの併用)は本剤食直前群(286例)、本剤食直後群(296例)、速効型インスリン群(278例)を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注(食直前)		アビドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差 (信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(-0.11;0.16) -0.13(-0.26;0.01) 0.15(0.02;0.29)
追加インスリン 投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	-2.22(-3.87;-0.58) -2.63(-4.28;-0.99) 0.41(-1.21;2.03)
基礎インスリン 投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	-0.43(-1.50;0.64) 0.30(-0.78;1.37) -0.73(-1.78;0.33)

[] の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段：アビドラ注(食直後)-速効型インスリン、中段：アビドラ注(食直前)-速効型インスリン、下段：アビドラ注(食直後)-アビドラ注(食直前)

4. 小児における臨床試験成績(海外臨床試験)¹¹⁾

海外における小児(4~17歳)の1型糖尿病試験(1日4回回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間：インスリン グラリジン又はNPHインスリンとの併用)は本剤群(277例)、インスリン リスプロ群(295例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差 (信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	-0.06 (-0.24;0.12)
追加インスリン 投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	-1.35 (-2.67;-0.02)
基礎インスリン 投与量(単位)	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	-1.13 (-1.96;-0.29)

[] の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
※：開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アビドラ注-インスリン リスプロ)、95%信頼区間

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

イスを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した¹²⁾。

2. 作用機序

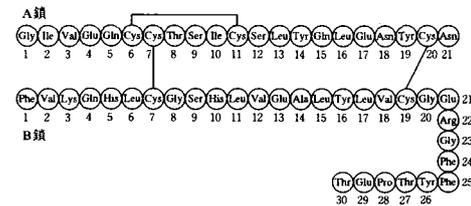
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリン グルリジン (遺伝子組換え)

Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

構造式：



分子式：C₂₅₈H₃₈₄N₆₄O₇₈S₆

分子量：5822.58

性状：白色の粉末である。

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。

吸湿性である。

等電点：pH5.12

【包装】

300単位/3mL×2本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C., et al. : Lancet, 345, 1195, 1995
- 2) 社内資料
- 3) Becker, R.H.A., et al. : Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 113(5), 292, 2005
- 4) Danne, T., et al. : Diabetes Care, 28(9), 2100, 2005
- 5)、6) 社内資料
- 7) Rave, K., et al. : Diabetes Care, 29(8), 1812, 2006
- 8)、9) 社内資料
- 10) Garg, S.K., et al. : Endocrine Practice, 11(1), 11, 2005
- 11)、12) 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



sanofi aventis

Because health matters

サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

アピドラ[®]注オプチクリック[®]

CTD 第一部

1.8 添付文書 (案)

(薬事分科会用)

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、指定医薬品、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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注 オプチック®

APIDRA®

インスリン グルリジン(遺伝子組換え)注射液

sanofi aventis

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アピドラ注 オプチック	
成分	1カートリッジシステム(3 mL)中の分量	
有効成分	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)	300単位
添加物	m-クレゾール	9.45mg
	トロメタモール	18mg
	塩化ナトリウム	15mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	pH調節剤	適量
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1(生理食塩液に対する比)	

【効能又は効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は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や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法及び用量】

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前(15分以内)に投与すること【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項3.参照。
- 2) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
 - 1) 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項2.参照を考慮の上投与すること。
 - 2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。

【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) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦【6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害

4) 飢餓状態、不規則な食事摂取

5) 激しい筋肉運動

6) 過度のアルコール摂取者

7) 高齢者【5.高齢者への投与】の項参照

8) 【3.相互作用】の(1)、(3)に示す薬剤との併用

(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

(4) 自律神経障害のある患者[低血糖の自覚症状が明確でないことがある]

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 2型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。【4.副作用】の項参照
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (6) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。【4.副作用】の項参照

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【4.副作用】の項参照

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
ビッグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド ミチグリニド	
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。

薬剤名等	機 序
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明。
クロラムフェニコール	
サルファ剤	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン	低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

②血糖降下作用を減弱する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。〔**2.重要な基本的注意**〕の項参照〕

2)措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3)薬剤名等・機序

薬剤名等	機 序
チアジド系利尿薬 トリクロルメチアジド フロブ利尿剤 ルオセミド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺	
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	
ニコチン酸	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン	インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩	機序不明。 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体	機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。

③血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状〔**4.副作用**〕の項参照〕、又は減弱による高血糖症状〔**2.重要な基本的注意**〕の項参照〕があらわれることがある。

2)措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔**4.副作用**〕の項参照〕

3)薬剤名等・機序

薬剤名等	機 序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明。
オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩	膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール セリプロロール塩酸塩 等	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム	機序不明。 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン	機序不明。 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

4.副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖9例（3.4%）、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪6例（2.3%）であった。

(1)重大な副作用

1)低血糖…低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）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経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2)ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^①)…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、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	頻度不明 ^①	0.1～5%未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	発赤、腫脹、そう痒感、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	

注) 海外で自発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

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7.小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。〔国内では使用経験がない。小児の臨床試験成績は【臨床成績】の項4.参照〕

8.過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある。〔**2.重要な基本的注意**〕の項3及び〔**4.副作用**〕の項参照〕

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。〔**4.副作用**〕の項参照〕

1)ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。

2)ブドウ糖を静脈内投与する。

3)グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

(1)投与時

- 1) 本剤のカートリッジシステムは専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。ただし、個装箱又は内袋に「JIS T 3226-2 A型」表示のないペンニードルは使用しないこと。[適合性が認められていない]
- 2) 本剤のカートリッジシステムとA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 3) 本剤のカートリッジシステムの使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むこと。
- 4) 本剤のカートリッジシステム中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
- 5) 本剤のカートリッジシステムの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
- 6) 本剤のカートリッジシステムにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本のカートリッジシステムを複数の患者に使用しないこと。

(2)投与部位

皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(3)投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4)保存時

- 1) 専用のインスリンペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。
- 2) 本剤のカートリッジシステムを専用のインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

(5)その他

使用開始後4週間は安定である。[使用時の安定性試験(25℃)に基づく]

10. その他の注意

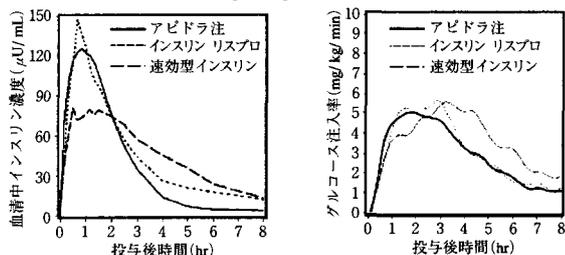
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人1型糖尿病患者²⁾

日本人の成人1型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用(正常血糖クランプ法によるグルコース注入率)の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収(T_{20%}-AUC:20%血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間)及び作用発現(T_{20%}-AUC:20%グルコース利用率到達時間)が速く、最高血清中インスリン濃度(C_{max})及び投与後2時間の区間グルコース利用率(AUC(0-2h))が大きいこと、並びに、作用持続時間(GIRが2mg/min/kg以上の値を維持した時間)が短いことが示された。



日本人成人1型糖尿病患者にアビドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度(左図;平均値)及び血糖降下作用(右図;平均値)の経時的推移

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU・mL) ^{*1}	AUC(0-clamp end) (μU・min/mL) ^{*1}	T _{20%} -AUC (min) ^{*2} ^{*4}	T _{max} (min) ^{*3} ^{*5}
アビドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	AUC(0-2h) (mg/kg) ^{*2}	AUC(0-clamp end) (mg/kg) ^{*2} ^{*4}	T _{20%} -AUC (min) ^{*2} ^{*4}	T _{max} (min) ^{*3}	Duration of action (min) ^{*3} ^{*5}
アビドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±25.5)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±26.6)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±28.4)	124.3(±21.0)	198	393

*1: 幾何平均(CV%)、*2: 算術平均(±SD)、*3: 中央値、*4: AUC(0-clamp end)に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間(被験者毎に分単位で算出)、*5: 投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤1モルと速効型インスリン1モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている³⁾。

(2)小児1型糖尿病患者(外国人データ)⁴⁾

外国人の小児1型糖尿病患者男女20例(7~11歳の児童10例、12~16歳の青少年10例)に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前(食事開始前2分以内)に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間(T_{max})が短く、最高血清中イン

スリン濃度(C_{max})が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下と比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU・mL) ^{*1}	AUC(0-6h) (μU・min/mL) ^{*1}	T _{max} (min) ^{*3}
アビドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{*2} ^{*4}	AUC(0-2h) (mg・h/dL) ^{*2} ^{*5}	AUC(0-6h) (mg・h/dL) ^{*2} ^{*5}	T _{max} (min) ^{*3} ^{*4}
アビドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

*1: 幾何平均(CV%)、*2: 算術平均(±SD)、*3: 中央値、*4: 投与後4時間までのデータ、*5: ベースラインによる補正値

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者(外国人データ)⁵⁾

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前(食事開始前2分以内)及び食前(食事開始15分前)に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU・mL) ^{*1}	AUC(0-5h) (μU・min/mL) ^{*1}	T _{max} (min) ^{*3}
アビドラ注			
腎機能正常 ^A	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害 ^B	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害 ^C	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常 ^A	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害 ^B	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害 ^C	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{*2} ^{*4}	AUC(0-2h) (mg・h/dL) ^{*2} ^{*4}	AUC(0-5h) (mg・h/dL) ^{*2} ^{*4}	T _{max} (min) ^{*3}
アビドラ注				
腎機能正常 ^A	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害 ^B	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害 ^C	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常 ^A	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害 ^B	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害 ^C	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

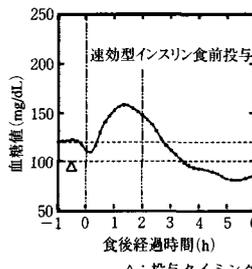
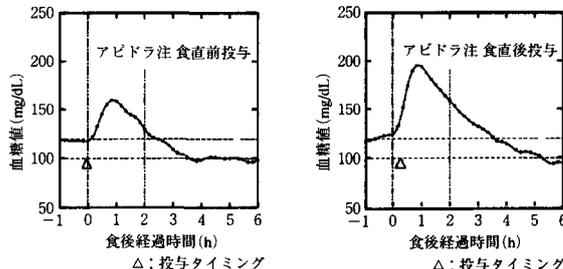
*1: 幾何平均(CV%)、*2: 算術平均(±SD)、*3: 中央値、*4: 血糖値の換算; mg/dL=mmol/L×18
A: クレアチニンクリアランス>80mL/min
B: クレアチニンクリアランス30~50mL/min
C: クレアチニンクリアランス<30mL/min

(4)投与部位による比較(外国人データ)⁶⁾

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。また、本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング(外国人データ)⁷⁾

外国人の成人1型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前(食事開始前2分以内)又は食直後(食事開始15分後)に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前(食事開始30分前)に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人1型糖尿病患者にアビドラ注を食直前(左上图)又は食直後(右上图)に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前(左下图)に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【臨床成績】

1. 1型糖尿病試験成績⁸⁾

国内における1型糖尿病試験(1日4回回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間:インスリン グラリジンとの併用)は本剤群(132例)、インスリン リスプロ群(135例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA_{1c}値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA _{1c} (%)	7.44±0.932 [132]	7.54±0.974 [132]	7.50±0.960 [134]	7.54±0.978 [134]	0.06 (-0.09;0.21)
追加インスリン投与量(単位)	29.59±12.980 [131]	29.92±12.934 [131]	31.70±13.589 [135]	31.89±13.538 [135]	0.00 (-1.10;1.11)
基礎インスリン投与量(単位)	15.69±6.392 [131]	15.18±6.176 [131]	16.26±8.011 [135]	16.50±8.175 [135]	-0.79 (-1.42;-0.17)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
*開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アビドラ注-インスリン リスプロ)、95%信頼区間

2. 2型糖尿病試験成績⁹⁾

日本人及び外国人(韓国人)における2型糖尿病試験(1日3回回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤療法比較、16週間:本剤単独又は経口血糖降下剤との併用)は本剤+経口血糖降下剤併用療法群(130例)、本剤単独療法群(127例)、経口血糖降下剤療法群(130例)を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA_{1c}値の変化量において本剤の優越性が検証された(p<0.0001)。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後2時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アビドラ注 経口血糖降下剤併用		アビドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差(信頼区間)**
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA _{1c} (%)	8.99±0.805 [128]	6.93±0.888# [128]	9.02±0.938 [124]	7.76±1.151# [124]	9.04±0.848 [128]	8.42±1.268 [128]	-1.46(-1.69;-1.22) -0.64(-0.88;-0.41)
食後2時間血糖値(mg/dL)	308.8±60.63 [122]	204.2±66.75# [122]	321.7±62.60 [122]	214.2±81.81# [122]	306.2±68.49 [127]	285.7±73.49 [127]	-82.3(-100.1;-64.5) -77.5(-95.4;-59.6)
追加インスリン投与量(単位)	13.32±2.299 [127]	22.54±12.475 [127]	14.15±3.036 [123]	38.03±16.655 [123]	-	-	-

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
*開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較; p<0.0001、共分散分析
**HbA_{1c}は開始時から終了時における変化量の調整平均、食後2時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段:アビドラ注 経口血糖降下剤 併用-経口血糖降下剤、下段:アビドラ注 単独-経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績(海外臨床試験)¹⁰⁾

海外における1型糖尿病試験(1日4回回注射法、食直前(0~15分前)又は食直後(食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点)、速効型インスリン食前(30~45分前)比較、12週間:インスリン グラリジンとの併用)は本剤食直前群(286例)、本剤食直後群(296例)、速効型インスリン群(278例)を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注(食直前)		アビドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(-0.11;0.16) -0.13(-0.26;0.01) 0.15(0.02;0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	-2.22(-3.87;-0.58) -2.63(-4.28;-0.99) 0.41(-1.21;0.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	-0.43(-1.50;0.64) 0.30(-0.78;1.37) -0.73(-1.78;0.33)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
*開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段:アビドラ注(食直後)-速効型インスリン、中段:アビドラ注(食直前)-速効型インスリン、下段:アビドラ注(食直後)-アビドラ注(食直前)

4. 小児における臨床試験成績(海外臨床試験)¹¹⁾

海外における小児(4~17歳)の1型糖尿病試験(1日4回回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間:インスリン グラリジン又はNPHインスリンとの併用)は本剤群(277例)、インスリン リスプロ群(295例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	-0.06 (-0.24;0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	-1.35 (-2.67;-0.02)
基礎インスリン投与量(単位)	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	-1.13 (-1.96;-0.29)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
*開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アビドラ注-インスリン リスプロ)、95%信頼区間

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した¹²⁾。

2. 作用機序

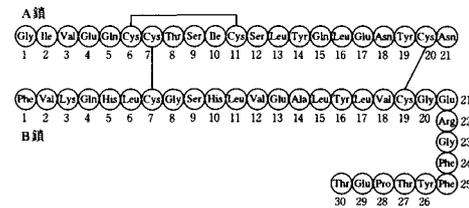
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:インスリン グルリジン(遺伝子組換え)

Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

構造式:



分子式: C₂₅₈H₃₈₄N₆₄O₇₈S₆

分子量: 5822.58

性状: 白色の粉末である。

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。

吸湿性である。

等電点: pH5.12

【包装】

300単位/3mL×2本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C., et al.: Lancet, 345, 1195, 1995
- 2) 社内資料
- 3) Becker, R.H.A., et al.: Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 113(5), 292, 2005
- 4) Danne, T., et al.: Diabetes Care, 28(9), 2100, 2005
- 5)、6) 社内資料
- 7) Rave, K., et al.: Diabetes Care, 29(8), 1812, 2006
- 8)、9) 社内資料
- 10) Garg, S.K., et al.: Endocrine Practice, 11(1), 11, 2005
- 11)、12) 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売:

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



sanofi aventis

Because health matters

サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

アピドラ[®]注ソロスター[®]

CTD 第一部

1.8 添付文書 (案)

【薬事分科会用】

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、指定医薬品、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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注ソロスター®

APIDRA®

インスリン グルリジン(遺伝子組換え)注射液

sanofi aventis

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アピドラ注ソロスター	
成分	1キット (3 mL)中の分量	
有効成分	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)	300単位
添加物	m-クレゾール	9.45mg
	トロメタモール	18mg
	塩化ナトリウム	15mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	pH 調節剤	適量
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1(生理食塩液に対する比)	

【効能又は効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は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や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法及び用量】

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前(15分以内)に投与すること【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項3.参照。
- 2) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
 - 1) 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項2.参照を考慮の上投与すること。
 - 2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。

【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) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦【6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照
- 2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害

4) 飢餓状態、不規則な食事摂取

5) 激しい筋肉運動

6) 過度のアルコール摂取者

7) 高齢者【5.高齢者への投与】の項参照

8) 【3.相互作用】の1)、3)に示す薬剤との併用

(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

(4) 自律神経障害のある患者[低血糖の自覚症状が明確でないことがある]

2. 重要な基本的注意

- 1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- 2) 2型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- 3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。【4.副作用】の項参照
- 4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- 5) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- 6) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。
- 7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。【4.副作用】の項参照

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【4.副作用】の項参照

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド ミチグリニド	
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。

薬剤名等	機序
三環系抗うつ剤 フルトリプチリン塩酸塩等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性が有する。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明。
クロラムフェニコール	
サルファ剤	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンプロリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン	低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性が有する。

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。〔2.重要な基本的注意〕の項参照

2)措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3)薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿薬 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺	
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	
ニコチン酸	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン	インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩	機序不明。 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体	機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。

(3)血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状〔4.副作用〕の項参照、又は減弱による高血糖症状〔2.重要な基本的注意〕の項参照があらわれることがある。

2)措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔4.副作用〕の項参照

3)薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明。
オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ベンタミジンイセチオン酸塩	膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール セリプロロール塩酸塩等	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム	機序不明。 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン	機序不明。 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

4.副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖9例（3.4%）、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪6例（2.3%）であった。

(1)重大な副作用

1)低血糖…低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれなまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）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経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^(B)）…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、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

眼	頻度不明 ^(B)	0.1～5%未満 糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	発赤、腫脹、そう痒感、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	

注）海外で自発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

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7.小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。〔国内では使用経験がない。小児の臨床試験成績は【臨床成績】の項4.参照〕

8.過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある。〔2.重要な基本的注意〕の項3及び〔4.副作用〕の項参照

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。〔4.副作用〕の項参照

1)ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。

2)ブドウ糖を静脈内投与する。

3)グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
- 2) 本剤は JIS T3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。
- 3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 4) 本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
- 5) 本剤のカートリッジの内壁に附着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
- 6) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2~3cm 離して注射すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

- 1) 使用前は凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。
- 2) 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

(5) その他

使用開始後 4 週間は安定である。[使用時の安定性試験 (25℃) に基づく]

10. その他の注意

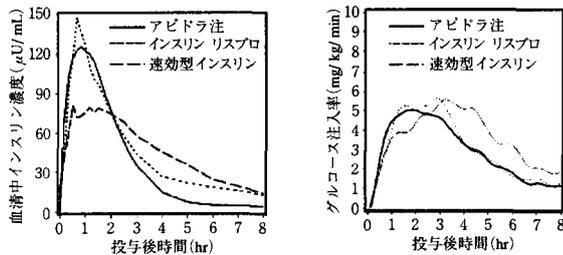
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1) 成人 1 型糖尿病患者²⁾

日本人の成人 1 型糖尿病患者男女 15 例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン 0.2 単位/kg を腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用 (正常血糖クランプ法によるグルコース注入率) の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収 (T_{20%-AUC}: 20% 血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間) 及び作用発現 (T_{20%-AUC}: 20% グルコース利用率到達時間) が速く、最高血清中インスリン濃度 (C_{max}) 及び投与後 2 時間の区間グルコース利用率 (AUC_(0-2h)) が大きいこと、並びに、作用持続時間 (GIR が 2 mg/min/kg 以上の値を維持した時間) が短いことが示された。



日本人成人 1 型糖尿病患者にアピドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度 (左図; 平均値) 及び血糖降下作用 (右図; 平均値) の経時的推移

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU·mL) ^{*1}	AUC _(0-clamp end) (μU·min/mL) ^{*1}	T _{20%-AUC} (min) ^{*2*}	T _{max} (min) ^{*3*}
アピドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	AUC _(0-2h) (mg/kg) ^{*2}	AUC _(0-clamp end) (mg/kg) ^{*2}	T _{20%-AUC} (min) ^{*2*}	T _{max} (min) ^{*3}	Duration of action (min) ^{*3}
アピドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±25.5)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±26.6)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±28.4)	124.3(±21.0)	198	393

*1: 幾何平均 (CV%), *2: 算術平均 (±SD), *3: 中央値。
 *4: AUC_(0-clamp end) に対して 20% 相当の AUC に到達するまでの時間 (被験者毎に分単位で算出)
 *5: 投与後 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480 分時点の測定値に基づく

本剤 1 モルと速効型インスリン 1 モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている³⁾。

(2) 小児 1 型糖尿病患者 (外国人データ)⁴⁾

外国人の小児 1 型糖尿病患者男女 20 例 (7~11 歳の児童 10 例、12~16 歳の青少年 10 例) に、本剤又は速効型インスリン 0.15 単位/kg を、標準食の食直前 (食事開始前 2 分以内) に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間 (T_{max}) が短く、最高血清中インスリン濃度 (C_{max}) が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU·mL) ^{*1}	AUC _(0-6h) (μU·min/mL) ^{*1}	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{*2*}	AUC _(0-2h) (mg·h/dL) ^{*2*}	AUC _(0-6h) (mg·h/dL) ^{*2*}	T _{max} (min) ^{*3*}
アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

*1: 幾何平均 (CV%), *2: 算術平均 (±SD), *3: 中央値。
 *4: 投与後 4 時間までのデータ, *5: ベースラインによる補正値

(3) 腎機能障害を有する非糖尿病被験者 (外国人データ)⁵⁾

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女 24 例に、本剤又は速効型インスリン 0.15 単位/kg を、それぞれ標準食の食直前 (食事開始前 2 分以内) 及び食前 (食事開始 15 分前) に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU·mL) ^{*1}	AUC _(0-6h) (μU·min/mL) ^{*1}	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注			
腎機能正常 ^A	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害 ^B	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害 ^C	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8

速効型インスリン			
腎機能正常 ^A	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害 ^B	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害 ^C	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{*2*}	AUC _(0-2h) (mg·h/dL) ^{*2*}	AUC _(0-6h) (mg·h/dL) ^{*2*}	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注				
腎機能正常 ^A	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害 ^B	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害 ^C	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0

速効型インスリン				
腎機能正常 ^A	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害 ^B	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害 ^C	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

*1: 幾何平均 (CV%), *2: 算術平均 (±SD), *3: 中央値,

*4: 血糖値の換算; mg/dL = mmol/L × 18

A: クレアチニンクリアランス > 80 mL/min

B: クレアチニンクリアランス 30~50 mL/min

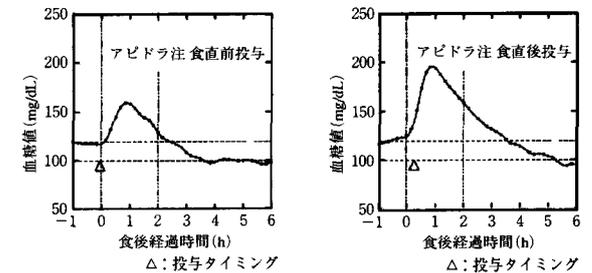
C: クレアチニンクリアランス < 30 mL/min

(4) 投与部位による比較 (外国人データ)⁶⁾

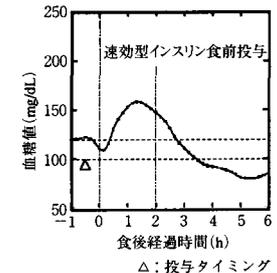
外国人の健康成人男性 16 例に、本剤 0.1 単位/kg を腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤 0.1 単位/kg を静脈内投与した。また、本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部 73%、上腕部 71% 及び大腿部 68% であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用率は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング (外国人データ)⁷⁾

外国人の成人 1 型糖尿病患者男女 21 例に、本剤 0.15 単位/kg を標準食の食直前 (食事開始前 2 分以内) 又は食直後 (食事開始 15 分後) に、速効型インスリン 0.15 単位/kg を食前 (食事開始 30 分前) に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で 48 分、食直後投与で 45 分、速効型インスリンの食前投与で 115 分であった。



△: 投与タイミング



△: 投与タイミング

外国人成人 1 型糖尿病患者にアピドラ注を食直前 (左上図) 又は食直後 (右上図) に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前 (左下図) に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【臨床成績】

1. 1型糖尿病試験成績⁸⁾

国内における1型糖尿病試験(1日4回回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間:インスリン グラリジンとの併用)は本剤群(132例)、インスリン リスプロ群(135例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA_{1c}値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA _{1c} (%)	7.44±0.932 [132]	7.54±0.974 [132]	7.50±0.960 [134]	7.54±0.978 [134]	0.06 (-0.09;0.21)
追加インスリン投与量(単位)	29.59±12.980 [131]	29.92±12.934 [131]	31.70±13.589 [135]	31.89±13.538 [135]	0.00 (-1.10;1.11)
基礎インスリン投与量(単位)	15.69±6.392 [131]	15.18±6.176 [131]	16.26±8.011 [135]	16.50±8.175 [135]	-0.79 (-1.42;-0.17)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アビドラ注-インスリン リスプロ)、95%信頼区間

2. 2型糖尿病試験成績⁹⁾

日本人及び外国人(韓国人)における2型糖尿病試験(1日3回回注射法、毎食直前投与、経口血糖降下剤併用比較、16週間:本剤単独又は経口血糖降下剤との併用)は本剤+経口血糖降下剤併用法群(130例)、本剤単独療法群(127例)、経口血糖降下剤療法群(130例)を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA_{1c}値の変化量において本剤の優越性が検証された(p<0.0001)。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後2時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アビドラ注 経口血糖降下剤併用		アビドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差(信頼区間)**
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA _{1c} (%)	8.99±0.805 [128]	6.93±0.888 [†] [128]	9.02±0.938 [124]	7.76±1.151 [‡] [124]	9.04±0.848 [128]	8.42±1.268 [128]	-1.46(-1.69;-1.22) -0.64(-0.88;-0.41)
食後2時間血糖値(mg/dL)	308.8±60.63 [122]	204.2±66.75 [†] [122]	324.7±62.60 [122]	214.2±81.81 [‡] [122]	306.2±68.49 [127]	285.7±73.49 [127]	-82.3(-100.1;-64.5) -75.5(-95.4;-59.6)
追加インスリン投与量(単位)	13.32±2.299 [127]	22.54±12.475 [127]	14.15±3.036 [123]	38.00±16.655 [123]	-	-	-

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較: p<0.0001、共分散分析
※HbA_{1c}は開始時から終了時における変化量の調整平均、食後2時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段:アビドラ注 経口血糖降下剤 併用-経口血糖降下剤、下段:アビドラ注 単独-経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績(海外臨床試験)¹⁰⁾

海外における1型糖尿病試験(1日4回回注射法、食直前(0~15分前)又は食直後(食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点)、速効型インスリン食前(30~45分前)比較、12週間:インスリン グラリジンとの併用)は本剤食直前群(286例)、本剤食直後群(296例)、速効型インスリン群(278例)を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGhb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注(食直前)		アビドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
Ghb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(-0.11;0.16) -0.13(-0.26;0.01) 0.15(0.02;0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	-2.22(-3.87;-0.58) -2.63(-4.28;-0.99) 0.41(-1.21;2.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	-0.43(-1.50;0.64) 0.30(-0.78;1.37) -0.73(-1.78;0.33)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段:アビドラ注(食直後)-速効型インスリン、中段:アビドラ注(食直前)-速効型インスリン、下段:アビドラ注(食直後)-アビドラ注(食直前)

4. 小児における臨床試験成績(海外臨床試験)¹¹⁾

海外における小児(4~17歳)の1型糖尿病試験(1日4回回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間:インスリン グラリジン又はNPHインスリンとの併用)は本剤群(277例)、インスリン リスプロ群(295例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGhb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
Ghb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	-0.06 (-0.24;0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	-1.35 (-2.67;-0.02)
基礎インスリン投与量(単位)	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	-1.13 (-1.96;-0.29)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
※:開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アビドラ注-インスリン リスプロ)、95%信頼区間

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した¹²⁾。

2. 作用機序

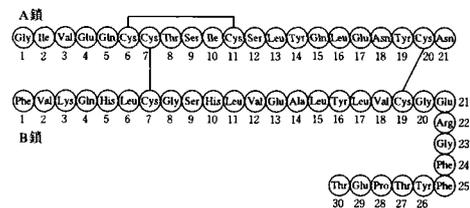
インスリン グラリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グラリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グラリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。インスリン及びインスリン グラリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:インスリン グラリジン(遺伝子組換え)

Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

構造式:



分子式: C₂₅₈H₃₈₄N₆₄O₇₈S₆

分子量: 5822.58

性状: 白色の粉末である。

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。

吸湿性である。

等電点: pH5.12

【包装】

300単位/3mL×2本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C., et al.: Lancet, 345, 1195, 1995
- 2) 社内資料
- 3) Becker, R.H.A., et al.: Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 113(5), 292, 2005
- 4) Danne, T., et al.: Diabetes Care, 28(9), 2100, 2005
- 5)、6) 社内資料
- 7) Rave, K., et al.: Diabetes Care, 29(8), 1812, 2006
- 8)、9) 社内資料
- 10) Garg, S.K., et al.: Endocrine Practice, 11(1), 11, 2005
- 11)、12) 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売:

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



sanofi aventis

Because health matters

サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

アピドラ[®]注 100 単位/mL

CTD 第一部

1.8 添付文書 (案)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2004年 4月

(薬事分科会用)

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、指定医薬品、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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注100単位/mL

APIDRA®

インスリン グルリジン(遺伝子組換え)注射液

sanofi aventis

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アピドラ注100単位/mL	
成分		1バイアル(10mL)中の分量
有効成分	インスリン グルリジン(遺伝子組換え)	1000単位
添加物	m-クレゾール	31.5mg
	トロメタモール	60mg
	塩化ナトリウム	50mg
	ポリソルベート20	0.1mg
	pH調節剤	適量
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1(生理食塩液に対する比)	

【効能又は効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は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や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法及び用量】

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前(15分以内)に投与すること。【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項3.参照。
- 2) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
 - 1) 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項2.参照を考慮の上投与すること。
 - 2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。
- 3) ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いる場合、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦【6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照
- 2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態

- 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者【5.高齢者への投与】の項参照
 - 8) 【3.相互作用】の(1)、(3)に示す薬剤との併用
- (3) 低血糖を起こす事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- (4) 自律神経障害のある患者[低血糖の自覚症状が明確でないことがある]
2. 重要な基本的注意
- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 2型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。【4.副作用】の項参照]
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセト臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (6) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。【4.副作用】の項参照]
- 2) 措置方法
併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【4.副作用】の項参照]
- 3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホンアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド ミチグリニド	
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。

薬剤名等	機序
インスリン抵抗性改善剤 ビオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリチリン塩酸塩 等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明。
クロラムフェニコール	
サルファ剤	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン	低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。〔2.重要な基本的注意〕の項参照

2)措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3)薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿薬 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺	
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	
ニコチン酸	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン	インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩	機序不明。 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体	機序不明であるが、動物実験(ラット)において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。

(3)血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状〔4.副作用〕の項参照、又は減弱による高血糖症状〔2.重要な基本的注意〕の項参照があらわれることがある。

2)措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔4.副作用〕の項参照

3)薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明。
オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ベンタミジンイセチオン 塩酸	膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール セリプロロール塩酸塩 等	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム	機序不明。 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン	機序不明。 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

4.副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例(7.6%)に34件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖9例(3.4%)、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪6例(2.3%)であった。

1)重大な副作用

1)低血糖…低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)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経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内に投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2)ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^(注))…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、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

2)その他の副作用

	頻度不明 ^(注)	0.1～5%未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	発赤、腫脹、そう痒感、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	

注) 海外で自発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

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。
妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7.小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。〔国内では使用経験がない。小児の臨床試験成績は【臨床成績】の項4.参照〕

8.過量投与

1)徴候・症状

低血糖が起こることがある。〔2.重要な基本的注意〕の項3)及び〔4.副作用〕の項参照

2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。〔4.副作用〕の項参照

1)ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場

- 合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
 2)ブドウ糖を静脈内投与する。
 3)グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

(1)調製時

本剤とNPHインスリン製剤を混合する場合は、本剤を最初にシリンジに取り、NPHインスリン製剤と混合後、直ちに皮下注射すること。NPHインスリン製剤以外のインスリン製剤と混合しないこと。

(2)投与時

1)本剤のパイアル中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。

2)パイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。

(3)投与部位

皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(4)投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(5)保存時

凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。なお、使用開始後、冷蔵庫に保存できない場合は、遮光して保存すること。ポータブルインスリン用輸液ポンプを使用する際は、注入セット(シリンジやチューブ等)及びシリンジ内の本剤を48時間以内に交換すること。

10. その他の注意

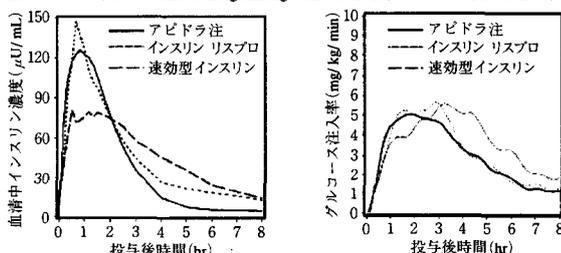
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人1型糖尿病患者²⁾

日本人の成人1型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用(正常血糖クランプ法によるグルコース注入率)の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収(T_{20%}-AUC:20%血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間)及び作用発現(T_{20%}-AUC:20%グルコース利用量到達時間)が速く、最高血清中インスリン濃度(C_{max})及び投与後2時間の区間グルコース利用量(AUC(0-2h))が大きいこと、並びに、作用持続時間(GIRが2mg/min/kg以上の値を維持した時間)が短いことが示された。



日本人成人1型糖尿病患者にアピドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度(左図;平均値)及び血糖降下作用(右図;平均値)の経時的推移

血清中インスリン濃度	C _{max} (µU·mL) ^{*1}	AUC(0-clamp end) (µU·min/mL) ^{*1}	T _{20%} -AUC (min) ^{*2} ^{*4}	T _{max} (min) ^{*3} ^{*5}
アピドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	AUC(0-2h) (mg/kg) ^{*2}	AUC(0-clamp end) (mg/kg) ^{*2}	T _{20%} -AUC (min) ^{*2} ^{*4}	T _{max} (min) ^{*3}	Duration of action (min) ^{*3}
アピドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±25.5)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±26.6)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±28.4)	124.3(±21.0)	198	393

*1: 幾何平均(CV%), *2: 算術平均(±SD), *3: 中央値,
 *4: AUC(0-clamp end)に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間(被験者毎に分単位で算出)
 *5: 投与後10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480分時点の測定値に基づく

本剤1モルと速効型インスリン1モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている³⁾。

(2)小児1型糖尿病患者(外国人データ)⁴⁾

外国人の小児1型糖尿病患者男女20例(7~11歳の児童10例、12~16歳の青少年10例)に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前(食事開始前2分以内)に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間(T_{max})が短く、最高血清中インスリン濃度(C_{max})が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下と比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C _{max} (µU·mL) ^{*1}	AUC(0-6h) (µU·min/mL) ^{*1}	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{*2} ^{*4}	AUC(0-2h) (mg·h/dL) ^{*2} ^{*5}	AUC(0-6h) (mg·h/dL) ^{*2} ^{*5}	T _{max} (min) ^{*3} ^{*4}
アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

*1: 幾何平均(CV%), *2: 算術平均(±SD), *3: 中央値,
 *4: 投与後4時間までのデータ, *5: ベースラインによる補正值

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者(外国人データ)⁵⁾

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前(食事開始前2分以内)及び食前(食事開始15分前)に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C _{max} (µU·mL) ^{*1}	AUC(0-5h) (µU·min/mL) ^{*1}	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注			
腎機能正常 ^A	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害 ^B	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害 ^C	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8

速効型インスリン	腎機能正常 ^A	中等度腎機能障害 ^B	重度腎機能障害 ^C
腎機能正常 ^A	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害 ^B	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害 ^C	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{*2} ^{*4}	AUC(0-2h) (mg·h/dL) ^{*2} ^{*4}	AUC(0-5h) (mg·h/dL) ^{*2} ^{*4}	T _{max} (min) ^{*3}
アピドラ注				
腎機能正常 ^A	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害 ^B	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害 ^C	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0

速効型インスリン	腎機能正常 ^A	中等度腎機能障害 ^B	重度腎機能障害 ^C	
腎機能正常 ^A	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害 ^B	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害 ^C	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

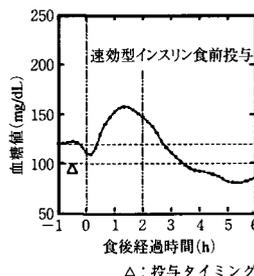
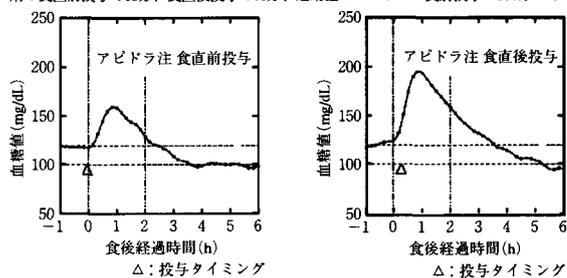
*1: 幾何平均(CV%), *2: 算術平均(±SD), *3: 中央値,
 *4: 血糖値の換算; mg/dL=mmol/L×18
 A: クレアチニンクリアランス>80mL/min
 B: クレアチニンクリアランス30~50mL/min
 C: クレアチニンクリアランス<30mL/min

(4)投与部位による比較(外国人データ)⁶⁾

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。また、本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング(外国人データ)⁷⁾

外国人の成人1型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前(食事開始前2分以内)又は食直後(食事開始15分後)に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前(食事開始30分前)に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人1型糖尿病患者にアピドラ注を食直前(左上图)又は食直後(右上图)に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前(左下图)に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【臨床成績】

1. 1型糖尿病試験成績⁸⁾

国内における1型糖尿病試験(1日4回回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間:インスリン グラリジンとの併用)は本剤群(132例)、インスリン リスプロ群(135例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA_{1c}値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA _{1c} (%)	7.44±0.932 [132]	7.54±0.974 [132]	7.50±0.960 [134]	7.54±0.978 [134]	0.06 (-0.09;0.21)
追加インスリン投与量(単位)	29.59±12.980 [131]	29.92±12.934 [131]	31.70±13.589 [135]	31.89±13.538 [135]	0.00 (-1.10;1.11)
基礎インスリン投与量(単位)	15.69±6.392 [131]	15.18±6.176 [131]	16.26±8.011 [135]	16.50±8.175 [135]	-0.79 (-1.42;-0.17)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
*開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アビドラ注-インスリン リスプロ)、95%信頼区間

2. 2型糖尿病試験成績⁹⁾

日本人及び外国人(韓国人)における2型糖尿病試験(1日3回回注射法、毎食直前投与、経口血糖降下剤併用比較、16週間:本剤単独又は経口血糖降下剤との併用)は本剤+経口血糖降下剤併用療法群(130例)、本剤単独療法群(127例)、経口血糖降下剤療法群(130例)を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA_{1c}値の変化量において本剤の優越性が検証された(p<0.0001)。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後2時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アビドラ注 経口血糖降下剤併用		アビドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差(信頼区間)**
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA _{1c} (%)	8.99±0.805 [128]	6.93±0.888 [†] [128]	9.02±0.938 [124]	7.76±1.151 [†] [124]	9.04±0.848 [128]	8.42±1.268 [128]	-1.46(-1.69;-1.22) -0.61(-0.88;-0.41)
食後2時間血糖値(mg/dL)	308.8±60.63 [122]	204.2±66.75 [†] [122]	324.7±62.60 [122]	214.2±81.81 [†] [122]	306.2±68.49 [127]	285.7±73.49 [127]	-83(-101;-64.5) -75(-95.4;-58.6)
追加インスリン投与量(単位)	13.32±2.299 [127]	22.54±12.475 [127]	14.15±3.036 [123]	38.03±16.655 [123]	-	-	-

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
**開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較:p<0.0001、共分散分析
*HbA_{1c}は開始時から終了時における変化量の調整平均、食後2時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段:アビドラ注-経口血糖降下剤併用-経口血糖降下剤、下段:アビドラ注-単独-経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績(海外臨床試験)¹⁰⁾

海外における1型糖尿病試験(1日4回回注射法、食直前(0~15分前)又は食直後(食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点)、速効型インスリン食前(30~45分前)比較、12週間:インスリン グラリジンとの併用)は本剤食直前群(286例)、本剤食直後群(296例)、速効型インスリン群(278例)を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注(食直前)		アビドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(-0.11;0.16) -0.13(-0.26;0.01) 0.15(0.02;0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	-2.22(-3.87;-0.58) -2.63(-4.28;-0.99) 0.41(-1.21;2.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	-0.43(-1.50;0.64) 0.30(-0.78;1.37) -0.73(-1.78;0.33)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
*開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段:アビドラ注(食直後)-速効型インスリン、中段:アビドラ注(食直前)-速効型インスリン、下段:アビドラ注(食直後)-アビドラ注(食直前)

4. 小児における臨床試験成績(海外臨床試験)¹¹⁾

海外における小児(4~17歳)の1型糖尿病試験(1日4回回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間:インスリン グラリジン又はNPHインスリンとの併用)は本剤群(277例)、インスリン リスプロ群(295例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	-0.06 (-0.24;0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	-1.35 (-2.67;-0.02)
基礎インスリン投与量(単位)	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	-1.13 (-1.96;-0.29)

[]の数字は、解析対象例数 (平均値±標準偏差)
*開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アビドラ注-インスリン リスプロ)、95%信頼区間

5. ボータプルインスリン用輸液ポンプ投与による成績(海外臨床試験)¹²⁾

海外における1型糖尿病試験(持続皮下注入法、インスリン アスパルト比較、12週間)はボータプルインスリン用輸液ポンプを用いて本剤群(29例)、インスリン アスパルト群(30例)を対象に行われた。血糖コントロールパラメータ、有害事象及び重篤な低血糖において、群間に注目すべき差は認められなかった。また、1ヵ月間におけるカテーテル閉塞の頻度及びカテーテル交換の頻度は両群でほぼ同程度であった。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

イスを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した¹³⁾。

2. 作用機序

インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体が多量体よりも速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。

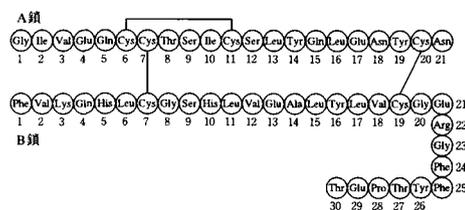
インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を低下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:インスリン グルリジン(遺伝子組換え)

Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

構造式:



分子式: C₂₅₈H₃₈₄N₆₄O₇₈S₆

分子量: 5822.58

性状: 白色の粉末である。

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。
吸湿性である。

等電点: pH5.12

【包装】

1000単位/10mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C., et al. : Lancet, 345, 1195, 1995
- 2) 社内資料
- 3) Becker, R.H.A., et al. : Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 113(5), 292, 2005
- 4) Danne, T., et al. : Diabetes Care, 28(9), 2100, 2005
- 5)、6) 社内資料
- 7) Rave, K., et al. : Diabetes Care, 29(8), 1812, 2006
- 8)、9) 社内資料
- 10) Garg, S.K., et al. : Endocrine Practice, 11(1), 11, 2005
- 11) 社内資料
- 12) Hoogma, R.P.L.M., et al. : Horm. Metab. Res., 38(6), 429, 2006
- 13) 社内資料

【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。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売:

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号