

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

〔 審 議 事 項 〕

- 議題1 医薬品アクレフロ腔粘膜吸収剤200 μ g、同腔粘膜吸収剤400 μ g、同腔粘膜吸収剤600 μ g及び同腔粘膜吸収剤800 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ネバナック懸濁性点眼液0.1%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品ザイザル錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品ボトックス注用50単位及び同注用100単位の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品サムスカ錠15mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品ジプレキサ錠2.5mg、同錠5mg、同錠10mg、同細粒1%、同ザイディス錠5mg及び同ザイディス錠10mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題7 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題8 Canakinumabを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

〔 報 告 事 項 〕

- 議題1 医薬品プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」及び同静注液200 μ g「マルイシ」の製造販売承認事項一部変更承認並びに承認条件の解除について
- 議題2 医薬品タケブロンカプセル15及び同OD錠15の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品ネシーナ錠6.25mg、同錠12.5mg及び同錠25mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題5 希少疾病用医薬品の指定の解除について
- 議題6 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題7 医療用医薬品の承認条件の解除について

〔 そ の 他 〕

平成 22 年 7 月 30 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 アクレフ口腔粘膜吸収剤200 μ g 同 口腔粘膜吸収剤400 μ g 同 口腔粘膜吸収剤600 μ g 同 口腔粘膜吸収剤800 μ g (田辺三菱製薬(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認	フェンタニルクエン 酸塩	強オピオイド鎮痛剤を定時投与 中の癌患者における突出痛の鎮 痛を効能・効果とする新投与経 路医薬品	6年	原体:毒薬 (済) 製剤:劇薬 (予定)
2 ネバナック懸濁性点眼液0.1% (日本アルコン(株))	製 販	承 認	ネパフェナク	内眼部手術における術後炎 症を効能・効果とする新有効 成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:非該当 (予定)
3 ザイザル錠5mg (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販	承 認	レボセチリジン塩酸 塩	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿 疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう 痒症を効能・効果とする新有 効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:非該当 (予定)
4 ボトックス注用50単位 同 注用100単位 (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	A型ボツリヌス毒素	上肢痙縮及び下肢痙縮の効能・ 効果を追加とする新効能・新用 量医薬品	4年	原体:毒薬 (済) 製剤:毒薬 (済) 生物由来製品 (済)
5 サムスカ錠15mg (大塚製薬(株))	製 販	承 認	トルバプタン	ループ利尿薬等の他の利尿 薬で効果不十分な心不全に おける体液貯留を効能・効果 とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
6 ジプレキサ錠2.5mg 同 錠5mg 同 錠10mg 同 細粒1% ジプレキサザイデイス錠5mg 同 ザイデイス錠10mg (日本イーライリリー(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	オランザピン	双極性障害における躁症状 の改善の効能・効果を追加と する新効能・新用量医薬品	4年	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
7 ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL (アボットジャパン(株))	製 販	一 変	アダリムマブ(遺伝子 組換え)	中等症又は重症の活動期にある クローン病の寛解導入及び維持 療法(既存治療で効果不十分な 場合に限る)の効能・効果を追 加とする新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成 28年4 月15日 まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済) 生物由来製品 (済)

販売名 (会社名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬等
<報告品目>						
8 プレセデックス静注液200 μ g 「ホスピーラ」 (ホスピーラ・ジャパン(株)) プレセデックス静注液200 μ g 「マルイシ」 (丸石製薬(株))	製販 製販	一変 一変	デクスメトミジン 塩酸塩	集中治療における人工呼吸 中及び離脱後の鎮静を効 能・効果とする新用量医薬品	残余期 間(平成 24年1月 28日ま で)	原体:毒薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
9 タケプロンカプセル15 同 OD錠15 (武田薬品工業(株))	製販 製販	一変 一変	ランソプラゾール	非ステロイド性抗炎症薬投与時 における胃潰瘍又は十二指腸潰 瘍の再発抑制の効能・効果を追 加とする新効能医薬品	残余 期間 (平成26 年7月22 日まで)	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)
10 ネシーナ錠6.25mg 同 錠12.5mg 同 錠25mg (武田薬品工業(株))	製販 製販 製販	一変 一変 一変	アログリプチン安息 香酸塩	2型糖尿病におけるチアゾリジ ン系薬剤との併用療法の効能・ 効果を追加とする新効能医薬品	残余 期間 (平成30 年4月 15日 まで)	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	Canakinumab (新有効成分)	<p>2歳以上の次のクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患 <p>※ CAPSは、多彩な臨床症状を特徴とする慢性自己炎症疾患であり、インターロイキン-1β (IL-1β)の産生が恒常的に亢進していることが判明している。その多くが生後すぐ、あるいは幼児期に発症し、その後生涯を通じて炎症性病態の再燃・寛解を繰り返す。100万人に1人の頻度で発症すると考えられており、本邦でCAPSと確定診断されている患者は30人未満と報告されている。</p> <p>Canakinumabは、ヒトIL-1βに高い親和性を有する完全ヒトモノクローナル抗体であり、米国、欧州でCAPSを対象疾患として承認されている。本邦では健康成人男性を対象とした第I相試験が終了し、日本人での安全性及び忍容性が確認されており、現在、国内CAPS患者19名を対象とした第III相オープン試験が実施中である。</p>	ノバルティス ファーマ株式会社

平成22年7月30日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	エクストラニール腹膜透析液	バクスター(株)	イコデキストリン 塩化ナトリウム 乳酸ナトリウム 塩化カルシウム 塩化マグネシウム	慢性腎不全患者における腹膜透析	4年	平成15年4月16日
2	献血グロベニン- I 静注用500mg	日本製薬(株)	ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリンG	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動 ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善	10年	平成11年6月16日
	献血グロベニン- I 静注用2500mg					
	献血グロベニン- I 静注用5000mg					
3	プロトピック軟膏0.1%	アステラス製薬(株)	タクロリムス水和物	アトピー性皮膚炎	10年	平成11年6月16日
4	ヒューマログ注カート	日本イーライリリー (株)	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病	残余(平成21年 6月19日まで)	平成13年6月20日
	ヒューマログ注100単位/mL					平成20年9月25日
	ヒューマログミックス25注カート					平成15年3月14日
	ヒューマログミックス50注カート					
	ヒューマログN注カート					平成20年3月28日
	ヒューマログ注ミリオペン					
	ヒューマログミックス25注ミリオペン					
	ヒューマログミックス50注ミリオペン					
ヒューマログN注ミリオペン						

希少疾病用医薬品の指定の取り消しについて

【医薬品第一部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(7薬)第71号	インターフェロンベータ	中心窩新生血管を伴う老人性円板状黄斑変性症	東レ株式会社	平成7年4月1日

平成22年7月30日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
7	レミケード点 滴静注用100	田辺三菱製薬 株式会社	インフリキシマ ブ(遺伝子組 換え)	ベーチェット病に よる難治性網膜 ぶどう膜炎 (その他、関節リ ウマチ、乾癬、強 直性脊椎炎、ク ローン病に係る効 能あり)	通常、体重1kg 当たり5mg を1 回の 投与量とし点滴静注する。初回投与 後、 2 週、6 週に投与し、以後8 週間の 間隔で投与を行うこと。	国内での治験症例が極めて限られて いることから、製造販売後、一定 数の症例に係るデータが集積され るまでの間は、全症例を対象に使用 成績調査を実施することにより、 本剤使用患者の背景情報を把握す るとともに、本剤の安全性及び有効 性に関するデータを早期に収集し、 本剤の適正使用に必要な措置を講 じること。	平成19年1月26日、 「ベーチェット病によ る難治性網膜ぶどう 膜炎」の効能追加

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
7	アクテムラ点 滴静注用 80mg、 同200mg、 同400mg	中外製薬株式 会社	トシリズマブ (遺伝子組換 え)	既存治療で効果 不十分な下記疾 患 関節リウマチ(関 節の構造的損傷 の防止を含む)、 多関節に活動性 を有する若年性特 発性関節炎 (その他、全身型 若年性特発性関 節炎、キャッスル マン病に係る効能 あり)	通常、トシリズマブ(遺伝子組換え) として1回8mg/kg を4 週間隔で点 滴静注する。	1.製造販売後、一定数の症例に係 るデータが蓄積されるまでの間は、 全症 例を対象に使用成績調査を実施す ることにより、本剤の安全性及び有 効性に関するデータを早期に収集 し、本剤の適正使用に必要な措置 を講じること。 2.大規模な製造販売後調査を実施 し、本剤の安全性について十分に 検討す るとともに、長期投与時の安全性、 感染症等の発現について検討する こと。	平成20年4月16日、 「関節リウマチ、多 関節に活動性を有 する若年性特発性 関節炎」の効能追 加

様式7

(報道発表用)

1	販 売 名	①プレセデックス静注液 200 μ g「ホスピーラ」 ②プレセデックス静注液 200 μ g「マルイシ」
2	一 般 名	デクスメドミジン塩酸塩
3	申 請 者 名	①ホスピーラ・ジャパン株式会社 ②丸石製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中デクスメドミジンとして 200 μ g含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、デクスメドミジンを6 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。なお、 <u>患者の状態に合わせて投与速度を適宜減速すること。</u> (下線部は今回変更)
6	効 能 ・ 効 果	<u>集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静</u> (下線部は今回変更)

貯 法: 室温保存
使用期限: 製造後3年(最終使用年月をラベル、ケースに表示)劇薬
習慣性医薬品^(注1)
処方せん医薬品^(注2) α_2 作動性鎮静剤
プレセデックス[®] 静注液200 μ g
「ホスピーラ」
<デクスメトミジン塩酸塩>

日本標準商品分類番号

871129

承認番号
21600AMY00007000
薬価収載
2006年3月
販売開始
2006年3月
国際誕生
1999年12月注1) 注意-習慣性あり
注2) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

©登録商標(オゾン・コーポレーション所有)

Precedex[®]

【警告】

- (1) 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれもあることから、本剤は、患者の循環動態、呼吸等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、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。〔「重大な副作用」の項参照〕

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

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	プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」
有効成分	デクスメトミジン塩酸塩
含量 (1バイアル2mL中)	200 μ g (デクスメトミジンとして)
添加物	塩化ナトリウム 18mg
性状	無色澄明の液
剤形	注射剤(バイアル)
pH	4.5~7.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

*■効能・効果

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

<効能・効果に関連する使用上の注意>

人工呼吸管理下での患者の状態が安定しており、本剤投与から24時間以内に抜管可能な患者を対象に投与すること。

*■用法・用量

通常、成人には、デクスメトミジンを6 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。なお、患者の状態に合わせて投与速度を適宜減速すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は手術室あるいは移送を伴う状況で投与を開始するべきではなく、手術後、集中治療室等へ移送が完了した後、患者の循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。
- (2) 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプ等を用いて、緩徐に持続的に投与すること。
- (3) 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。〔本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。〕

- (4) 鎮静の維持開始速度は0.4 μ g/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は0.7 μ g/kg/時を超えないこと。〔海外臨床試験において、0.7 μ g/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。〕
- (5) 本剤は挿管中、抜管中および抜管後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が120時間(5日間)を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。
- (6) 本剤を使用するときは本剤2mLに生理食塩液48mLを加え、50mL(4 μ g/mL)とすること。〔「適用上の注意」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) 心血管系障害のある患者
〔低血圧、徐脈があらわれやすくなる。患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。〕
- (2) 心機能が低下している患者
〔本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがあるので、投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態および出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬および血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。〕
- (3) 循環血流量が低下している患者
〔低血圧があらわれやすくなる。本剤投与開始前および投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合は、肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。このような場合は特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (4) 肝機能障害のある患者
〔肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。〔「薬物動態」, 「臨床成績」の項参照〕〕
- (5) 腎機能障害のある患者
〔鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」, 「臨床成績」の項参照〕〕
- (6) 高齢者
〔生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。〔「高齢者への投与」, 「臨床成績」の項参照〕〕
- (7) 血液浄化を受けている患者
〔頻回に鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度および循環動態を観察すること。〕
- (8) 薬物依存または薬物過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。
- (2) 本剤は α_2 受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。
- (3) 本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候および症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。
- (4) 本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]
- (5) 本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分にを行い、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。〔重大な副作用〕の項参照]
- (6) 本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察および対応を怠らないこと。
- (7) 人工呼吸器からの離脱の過程では患者の呼吸状態を十分に観察すること。
- (8) 全血または血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。
- (9) 24時間を超える長期投与時の安全性および有効性は確立していないため、本剤の投与は24時間を超えないこと。
- (10) 本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越および頭痛があらわれ、同時にまたはこれに続いて血圧の急激な上昇および血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。

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
ベンゾジアゼピン系薬剤 〔ミダゾラム、ジアゼパム等〕 全身麻酔剤 〔プロポフォール、セボフルラン ¹⁾ 等〕 局所麻酔剤 〔リドカイン塩酸塩等〕 中枢神経系抑制剤 〔モルヒネ塩酸塩水和物、 フェンタニル塩酸塩、 バルビツール酸誘導体 等〕	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるため、併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること。抜管後に他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるため、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量する等の注意が必要である。	相互に作用（鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用）を増強するため

4. 副作用

承認時：

国内で実施されたブリッジング試験（本剤投与期間：24時間まで）において安全性が評価された86例中31例（36.0%）に副作用が認められ、その主なものは高血圧9例（10.5%）、低血圧11例（12.8%）、嘔気4例（4.7%）であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022例中464例（45.4%）に副作用が認められ、その主なものは低血圧210例（20.5%）、高血圧94例（9.2%）、嘔気61例（6.0%）、徐脈60例（5.9%）、口内乾燥33例（3.2%）であった。

国内で実施された長期投与試験（本剤投与期間：24時間を超えて最長28日間）において安全性が評価された75例中30例（40.0%）の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧12例（16.0%）、低血圧15例（20.0%）、徐脈3例（4.0%）であった。

臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 低血圧（5%以上）：低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速または中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 2) 高血圧（5%以上）：高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速または中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。

- 3) 徐脈（5%以上）：徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速または中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤（アトロピン等）の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。
- 4) 心室細動（0.1～1%未満）：心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。
- 5) 心停止（0.1～1%未満）、洞停止（頻度不明²⁾）：心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 6) 低酸素症（1～5%未満）、無呼吸、呼吸困難（0.1～1%未満）：低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難があらわれることがあるので、このような場合には、気道を確保し、換気を行う等適切な処置を行うこと。

注）安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。

(2) その他の副作用

次のような症状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。

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
精神神経系	激越、傾眠	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺、せん妄	譫妄、うつ病、錯覚、神経過敏、意識低下、神経痛、神経炎、ニューロパシー、知覚脱失、ジストニア、言語障害、昏迷、痙攣
消化器	嘔吐、嘔気、口内乾燥	腹痛	下痢、おくび
循環器	心房細動、頻脈	末梢性虚血、血管障害、血圧変動、心不全、心電図異常、特異的心電図異常、高血圧悪化、心筋梗塞、不整脈、心室性不整脈、期外収縮、上室性頻脈、心室性頻脈	脳出血、血管拡張、脳血管障害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈
呼吸器		無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	徐呼吸、咳、喀血、肺炎、肺うっ血、呼吸抑制、呼吸障害
感覚器		視覚異常	複視、光視症
血液		出血、血小板減少症、貧血、白血球増加症	凝固障害、播種性血管内凝固症候群、好酸球増多症
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ -GTP上昇、黄疸、肝機能障害
皮膚		多汗	紅斑性皮疹
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉
代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症
その他	発熱、血液量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身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

- (1) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。〔動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下および骨化遅延が認められている。〕
- (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。〕

7. 小児等への投与

18歳未満の患者に対する安全性および有効性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。海外における臨床試験において過量投与（血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の13倍）された健康被験者に、第Ⅰ度AVブロックおよび第Ⅱ度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止（臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与）等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤（アトロピン等）の静脈内投与、またはドパミン、エピネフリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤の取り扱いには、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 2) バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 3) 本剤2mLに生理食塩液48mLを加えて50mLとし、静かに振盪し十分に混和する。
- 4) バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。
- 5) 希釈後は48時間以内に使用すること。

(2) 投与时

- 1) 本剤は静脈内投与のみとすること。
- 2) 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を使用すること。

3) 配合変化

本剤は以下の薬剤との配合変化（沈殿を生ずる）が示されているので混合しないよう注意すること。²⁾

アムホテリシンB、ジアゼパム

本剤は以下の輸液製剤および薬剤との配合変化は示されていない。

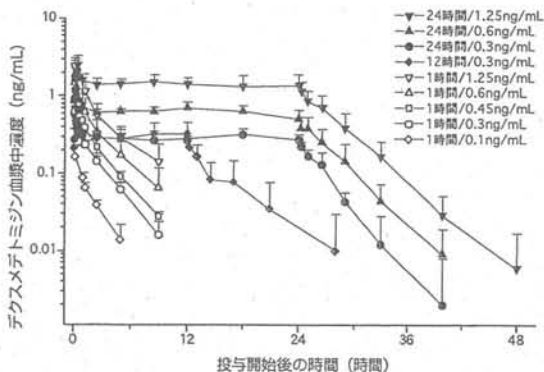
リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオベンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、バンクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルケエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

■薬物動態

1. 血中濃度^{3), 4)}

日本人の健康成人男女（54例：6例9群、平均体重：約66kg）に、目標血漿中濃度が0.1～1.25ng/mLとなるように、本剤を1～6μg/kg/時で10～35分間投与後、維持用量として0.056～0.7μg/kg/時で50分～24時間間持続投与した場合の血漿中濃度推移および薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態学的パラメータ	平均値±S.D.
t _{1/2} (hr)	2.39±0.71
CL (L/hr)	35.47±11.95
V _{ss} (L/kg)	1.54±0.983



2. 代謝および排泄⁵⁾

健康成人男子に³H]デクスメドミジン塩酸塩2.0μg/kgを単回静脈内投与すると、2種のN-グルクロン酸抱合体として主に代謝され、血漿中総放射能の約41%を占めた。代謝物は主に尿中に排泄され、投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄

された。72時間後までに、投与放射能の93.8%が尿中に、2.2%が糞中に排泄され、排泄は速やかであった。尿中に未変化体のデクスメドミジンは検出されなかった。なお、デクスメドミジンは、主に肝血流量依存性の薬剤である。

3. 分布

ヒトにおける蛋白結合率を検討したところ、本剤の蛋白結合率は高く、94%以上であった。本剤の結合性は、0.85～85ng/mLの濃度範囲で一定であり、性差は認められず、他剤の存在下でも一定であった。肝機能障害患者では、蛋白結合率の低下がみられた。

4. 肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者および軽度、中等度および重度肝機能障害患者（それぞれChild-Pugh分類⁶⁾によるGrade A, B, Cに対応）に0.6μg/kgを10分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に関連して有意に延長し、遊離体クリアランス (CL_f) は重症度に関連して低下し、それぞれ健康被験者の約59%、51%、32%であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 (N=18)	肝機能障害患者		
		軽度 (N=6)	中等度 (N=7)	重度 (N=6)
総投与量 (μg)	39.9±6.7	36.9±9.0	38.8±11.7	45.2±5.1
蛋白結合率 (%) †	89.7±1.6	87.9±0.9	86.5±2.0	82.1±3.8
C _{max} (ng/mL)	0.901±0.487	0.930±0.319	0.877±0.498	0.760±0.244
C _{max,t} (ng/mL) †	0.103±0.016	0.120±0.025	0.123±0.090	0.136±0.027
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.02±0.28	1.30±0.42	1.74±0.59	2.03±0.26
t _{1/2} (hr)	2.45±0.47	3.87±1.70	5.39±2.19	7.45±1.44
CL (L/hr)	41.9±12.7	31.0±11.4	27.0±12.8	22.4±2.4
CL _f (L/hr) †	417.7±160.5	247.9±85.5	211.7±140.6	132.9±34.6
V _d (L)	119.6±41.1	102.0±17.5	103.4±35.3	209.2±40.0
V _{d,t} (L) †	1238.7±488.6	776.0±172.1	741.0±338.3	1166.9±217.1

平均値±S.D.

†:健康被験者、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のそれぞれN=12, 3, 6, 5例から各パラメータを算出

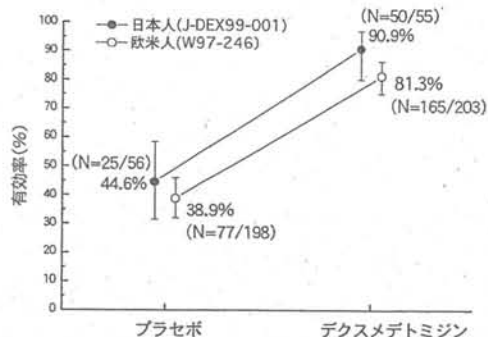
5. 腎機能障害患者における薬物動態

重度腎機能障害患者 (CrCL: <30mL/min) におけるデクスメドミジンの薬物動態 (C_{max}, T_{max}, AUC, t_{1/2}, CL, V_d) に、健康被験者との顕著な差は認められなかった。しかし、腎機能障害患者におけるデクスメドミジン代謝物の薬物動態は検討されていない。代謝物は主に尿中排泄されることから、腎機能障害患者への長時間投与により代謝物が蓄積される可能性がある。

*■臨床成績⁷⁾⁻⁹⁾

第Ⅰ相試験において、本剤の鎮静作用 (Ramsay鎮静スコアおよびVAS鎮静スコア) および薬物動態は、日本人と欧米人と同様であることが確認された。

術後集中治療室に収容された患者 (日本人111例) を対象としたプラセボ対照二重盲験ブリッジング試験において、本剤を6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し、続いて0.2～0.7μg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき (投与時間は最長24時間)、鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォール追加投与を必要としなかった症例の割合は、本剤投与群では90.9% (50/55)、プラセボ群では44.6% (25/56) となり、本剤投与群で有意に高かった (p<0.0005)。本試験成績は、欧米人における成績と類似していた。また、挿管中のモルヒネ追加投与を必要としなかった症例の割合については、本剤投与群では87.3% (48/55)、プラセボ群では75.0% (42/56) となり、本剤投与群で有意に高かった (p=0.032)。



有効率 (%): 治療中のプロポフォール追加投与が不要例の割合

挿管中の追加投与 国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001)			
プロポフォール	デクスメドミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)	検定
0mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)	<0.0005 ^{a)}
>0mg~50mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)	
>50mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)	
モルヒネ			
なし	48 (87.3%)	42 (75.0%)	0.032 ^{b)}
あり	7 (12.7%)	14 (25.0%)	
挿管中の追加投与 海外Phase III試験 (W97-246)			
プロポフォール	デクスメドミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)	検定
0mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)	<0.0001 ^{a)}
>0mg~50mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)	
>50mg	38 (18.7%)	121 (61.1%)	
モルヒネ			
なし	93 (45.8%)	48 (24.2%)	<0.0001 ^{b)}
あり	110 (54.2%)	150 (75.8%)	

a) 施設で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定 (scores=MODRIDIT)

b) 施設で調整したMantel-Haenszel検定 (scores=MODRIDIT)

<長期投与における有効性及び安全性>

集中治療室にて24時間を超える鎮静を要する患者(日本人75例)を対象にした非盲検非対照試験において、本剤を0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で24時間を超えて最長28日間静脈内投与したとき、主要評価項目である低血圧、高血圧及び徐脈の副作用発現率は下表のとおりであり、いずれの事象も投与開始後24時間以内と24時間超で統計学的な有意差は認められなかった(スコア検定)。本剤投与中に鎮静レベルRichmond Agitation-Sedation Score (RASS) \leq 0を維持した時間の割合は、投与開始後24時間までは95.5%、24時間以降は70%以上で推移した。

副作用	24時間以内			24時間超			発現時期別の比較 ^{b)} (p値)
	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	
低血圧	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
高血圧	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
徐脈	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

a) 発現件数をのべ投与日数(各症例の投与日数の合計値: 24時間以内75.00, 24時間超276.08)で除した値(単位: 件/人日)

b) 投与開始後24時間以内と24時間超の発現率の比較(スコア検定)

高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、相互作用試験成績
高齢者(>65歳)および非高齢者(18~65歳)を対象に第I相試験を海外で実施した。その結果、高齢者と非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用(鎮静作用等)にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められなかった。

肝機能障害患者および健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、肝機能障害の程度が重度になるに従い、本剤の消失が遅延し、鎮静深度が深くなり、鎮静状態の持続が認められた。有害事象の発現例数は、健康被験者(20例中8例)に比べ肝機能障害患者(20例中16例)で多かった。

腎機能障害患者および健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、重度腎機能障害患者と健康被験者の間で、薬物動態パラメータの差は認められなかった。しかし、重度腎機能障害患者では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。

海外の健康成人を対象に、鎮静剤(ミダゾラム、プロポフォール)、鎮痛剤(アルフェンタニル)、吸入麻酔剤(イソフルラン)との相互作用を検討したところ、薬物動態学的な相互作用は認められなかったが、鎮静、鎮痛、麻酔作用がそれぞれ増強された。神経筋弛緩剤(ロクロニウム)との明らかな相互作用は認められなかった。

■薬効薬理^{10)~15)}

1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α_2 アドレナリン受容体を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する。

2. α_2 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α_1 受容体に比して α_2 アドレナリン受容体に対する選択性が高く、本剤のラット大脳皮質における中枢性 α_1 、 α_2 アドレナリン受容体に対する親和性(pKi値)は、

α_2 : 9.27, α_1 : 6.16であり、本剤の α_2 受容体への親和性は α_1 受容体への親和性よりも約1300倍高かった。

3. 鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静作用(自発運動の低下、正向反射の消失、催眠脳波の出現等)が認められた。

■有効成分に関する理化学的知見

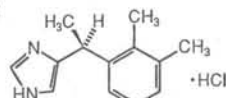
一般名: デクスメドミジン塩酸塩 (JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

化学名: (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl) ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride

分子式および分子量: $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$: 236.74

構造式:



性状: 白色の結晶または結晶性の粉末である。

水、メタノールまたはエタノール(99.5)に溶けやすい。

融点: 約157 $^{\circ}$ C

■承認条件

本剤の本邦における臨床的位置付けを明確化するための市販後臨床試験を実施すること。

■包装

プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」: 2mL(200 μ g) \times 5バイアル

* 主要文献

- 1) Fragen R.J. et al.: J. Clin. Anesth. 11: 466-470, 1999
- 2) Trissel L.A. et al.: Int. J. Pharm. Comp. 6: 230-233, 2002
- 3) 社内資料: Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian). 1997
- 4) 社内資料: Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Japanese). 1999
- 5) 社内資料: A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of [³H] Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 6) Pugh R.N. et al.: Br. J. Surg. 60: 646-649, 1973
- 7) 社内資料: A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 8) 社内資料: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Bridging Study of DA-9501 for ICU Sedation and Analgesic in Post-Operative Patients, 2001
- 9) 社内資料: Long-term treatment study to evaluate the safety and efficacy of long-term treatment with DA-9501 for ICU Sedation, 2009
- 10) 社内資料: Gillon J.-Y. et al.: RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 11) Macdonald E. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 259: 848-854, 1991
- 12) Sabbe M.B. et al.: Anesthesiology 80: 1057-1072, 1994
- 13) Cornelis J.J.G. Bol et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 283: 1051-1058, 1997
- 14) 社内資料: ROUX S. et al.: CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
- 15) Takano Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 258: 438-446, 1991

* 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。
ホスピーラ・ジャパン株式会社
カスタマーサービス部 カスタマーケア担当
〒540-6026 大阪市中央区城見1-2-27
TEL 0120-999-256 FAX 06-4560-2011



製造販売元

ホスピーラ・ジャパン株式会社

大阪市中央区城見1-2-27

添付文書案

貯法: 室温保存
使用期限: 3年(ラベル等に表示の使用期限を参照すること)

日本標準商品分類番号	
871129	
承認番号	21600AMY00010
薬価収載	2004年 4月
販売開始	2004年 5月
国際誕生	1999年 12月

α₂作動性鎮静剤

劇薬・習慣性医薬品^{注1)}・処方せん医薬品^{注2)}

プレセデックス[®] 静注液 200μg 「マルイシ」

<デクスメトミジン塩酸塩>
PRECEDEX[®]

◎ 登録商標

(オリオン・コーポレーション所有)

注1) 注意-習慣性あり、注2) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれもあることから、本剤は、患者の循環動態、呼吸等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。(「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)
- 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与など、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、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。(「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)

- 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。[本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。]
- 鎮静の維持開始速度は 0.4μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は 0.7μg/kg/時を超えないこと。[海外臨床試験において、0.7μg/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている]
- 本剤は挿管中、抜管中及び抜管後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が 120 時間 (5 日間) を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。
- 本剤を使用するときは本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加え、50mL (4μg/mL) とすること。(「9.適用上の注意」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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	プレセデックス静注液 200μg 「マルイシ」
有効成分	デクスメトミジン塩酸塩
含量 (1バイアル2mL中)	200μg (デクスメトミジンとして)
添加物	塩化ナトリウム 18mg
性状	無色澄明の液
剤形	注射剤 (バイアル)
pH	4.5~7.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

*【効能・効果】

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

*【用法・用量】

通常、成人には、デクスメトミジンを 6μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤は手術室あるいは移送を伴う状況で投与を開始するべきではなく、手術後、集中治療室等へ移送が完了した後、患者の循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。
- 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプ等を用いて、緩徐に持続的に投与すること。

*【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)

- 心血管系障害のある患者
[低血圧、徐脈があらわれやすくなる。患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。]
- 心機能が低下している患者
[本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがあるので、投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。]
- 循環血流量が低下している患者
[低血圧があらわれやすくなる。本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合は、肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。このような場合は特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)]
- 肝機能障害のある患者
[肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)]
- 腎機能障害のある患者
[鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を慎重に投与すること。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)]
- 高齢者
[生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。(「5.高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照)]

(7)血液浄化を受けている患者

〔頻回に鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度及び循環動態を観察すること。〕

(8)薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

2.重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。
- (2)本剤は α_2 受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。
- (3)本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。
- (4)本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意(3)〕の項参照
- (5)本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分にいき、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。〔4.副作用 (1)重大な副作用〕の項参照
- (6)本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。
- (7)人工呼吸器からの離脱の過程では患者の呼吸状態を十分に観察すること。
- (8)全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。
- (9)本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。

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
ベンゾジアゼピン系薬剤(ミダゾラム、ジアゼラム等) 全身麻酔剤(プロポフォール、セボフルラン [®] 等) 局所麻酔剤(リドカイン塩酸塩等) 中枢神経系抑制剤(モルヒネ塩酸塩水和物、フェンタニル硫酸塩、バルビツール酸誘導体等)	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下などの症状があらわれるおそれがあるため、併用する場合には投与速度を減速するなど慎重に投与すること。投与後には他の鎮静薬、鎮痛薬などと併用する場合は、鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるため、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量するなどの注意が必要である。	相互に作用(鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用)を増強するため。

4.副作用

承認時:

国内で実施されたブリッジング試験(本剤投与期間:24時間まで)において安全性が評価された86例中31例(36.0%)に副作用が認められ、その主なものは高血圧9例(10.5%)、低血圧11例(12.8%)、嘔気4例(4.7%)であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022例中464例(45.4%)に副作用が認められ、その主なものは低血圧210例(20.5%)、高血圧94例(9.2%)、嘔気61例(6.0%)、徐脈60例(5.9%)、口内乾燥33例(3.2%)であった。
国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間:24時間を越えて最長28日間)において安全性が評価された75例中30例(40.0%)の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧12例(16.0%)、低血圧15例(20.0%)、徐脈3例(4.0%)であった。
臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

(1)重大な副作用

- 1)低血圧(5%以上):低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 2)高血圧(5%以上):高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 3)徐脈(5%以上):徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。
- 4)心室細動(0.1~1%未満):心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。
- 5)心停止(0.1~1%未満)、洞停止(頻度不明[※]):心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 6)低酸素症(1~5%未満)、無呼吸、呼吸困難(0.1~1%未満):低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難があらわれることがあるので、このような場合には、気道を確保し、換気を行う等適切な処置を行うこと。

注)安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状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。

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
精神神経系	激越、傾眠	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺、せん妄	うつ病、錯乱、神経過敏、意識低下、神経痛、神経炎、ニューロパシー、知覚脱失、ジストニア、言語障害、昏迷、痙攣
消化器	嘔吐、嘔気、口内乾燥	腹痛	下痢、おくび
循環器	心房細動、頻脈	末梢性虚血、血管障害、血圧変動、心不全、心電図異常、特異的心電図異常、高血圧悪化、心筋梗塞、不整脈、心室性不整脈、期外収縮、上室性頻脈、心室性頻脈	脳出血、血管拡張、脳血管障害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈
呼吸器		無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	徐呼吸、咳、咯血、肺炎、肺うっ血、呼吸抑制、呼吸障害
感覚器		視覚異常	複視、光視症
血液		出血、血小板減少症、貧血、白血球増加症	凝固障害、播種性血管内凝固症候群、好酸球増多症
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ -GTP上昇、黄疸、肝機能障害
皮膚		多汗	紅斑性皮疹
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉
代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症
その他	発熱、血液量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症

5.高齢者への投与

高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身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

- (1)妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。〔動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。〕
- (2)ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。〕

7. 小児等への投与

18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。

海外における臨床試験において過量投与(血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の13倍)された健康被験者に、第1度AVブロック及び第II度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止(臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与)等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、又はドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤の取り扱いには、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 2) バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 3) 本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加えて 50mL とし、静かに振盪し十分に混和する。
- 4) バイアルからの採取は 1 回のみとし残液は廃棄すること。
- 5) 希釈後は 48 時間以内に使用すること。

(2) 投与時

- 1) 本剤は静脈内投与のみとすること。
- 2) 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。
- 3) 配合変化
本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること²⁾。
アムホテリシンB、ジアゼパム
本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。

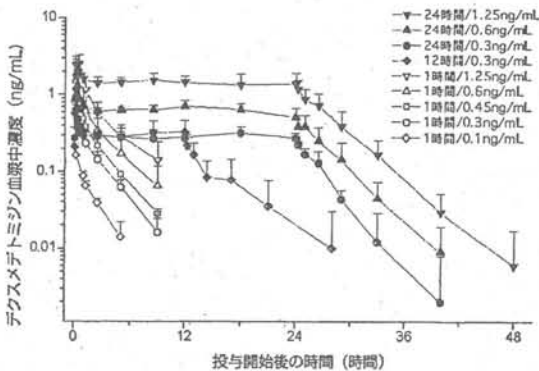
リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオベンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、バンクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

【薬物動態】

1. 血中濃度^{3), 4)}

日本人の健康成人男女(54例: 6例9群、平均体重: 約66kg)に、目標血漿中濃度が0.1~1.25ng/mLとなるように、本剤を1~6µg/kg/時で10~35分間投与後、維持用量として0.056~0.7µg/kg/時で50分~24時間持続投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態学的パラメータ	平均値±S.D.
t _{1/2} (hr)	2.39±0.71
CL(L/hr)	35.47±11.95
V _{ss} (L/kg)	1.54±0.983



2. 代謝及び排泄⁵⁾

健康成人男子に[¹⁴C]デクスメドミジン塩酸塩 2.0µg/kg を単回静脈内投与すると、2種のN-グルクロン酸抱合体として主に代謝され、血漿中総放射能の約41%を占めた。代謝物は主に尿中に排泄され、投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄された。72時間後までに、投与放射能の93.8%が尿中に、2.2%が糞中に排泄され、排泄は速やかであった。尿中に未変化体のデクスメドミジンは検出されなかった。なお、デクスメドミジンは、主に肝血流量依存性の薬剤である。

3. 分布

ヒトにおける蛋白結合率を検討したところ、本剤の蛋白結合率は高く、94%以上であった。本剤の結合性は、0.85~85ng/mLの濃度範囲で一定であり、性差は認められず、他剤の存在下でも一定であった。肝機能障害患者では、蛋白結合率の低下がみられた。

4. 肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者及び軽度、中等度及び重度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類⁶⁾によるGrade A、B、Cに対応)に0.6µg/kgを10分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に関連して有意に延長し、遊離体クリアランス(CL_f)は重症度に関連して低下し、それぞれ健康被験者の約59%、51%、32%であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者(N=18)	肝機能障害患者		
		軽度(N=6)	中等度(N=7)	重度(N=6)
総投与量(µg)	39.9±6.7	36.9±9.0	38.8±11.7	45.2±5.1
蛋白結合率(%) [†]	89.7±1.6	87.9±0.9	86.5±2.0	82.1±3.8
C _{max} (ng/mL)	0.901±0.487	0.930±0.319	0.877±0.498	0.760±0.244
C _{max} (ng/mL) [†]	0.103±0.016	0.120±0.025	0.123±0.090	0.136±0.027
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.02±0.28	1.30±0.42	1.74±0.59	2.03±0.26
t _{1/2} (hr)	2.45±0.47	3.87±1.70	5.39±2.19	7.45±1.44
CL(L/hr)	41.9±12.7	31.0±11.4	27.0±12.8	22.4±2.4
CL _f (L/hr) [†]	417.7±160.5	247.9±85.5	211.7±140.6	132.9±34.6
V _{ss} (L)	119.6±41.1	102.0±17.5	103.4±35.3	209.2±40.0
V _{ss} (L) [†]	1238.7±488.6	776.0±172.1	741.0±338.3	1166.9±217.1

平均値±S.D.

†:健康被験者、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のそれぞれN=12、3、6、5例から各パラメータを算出

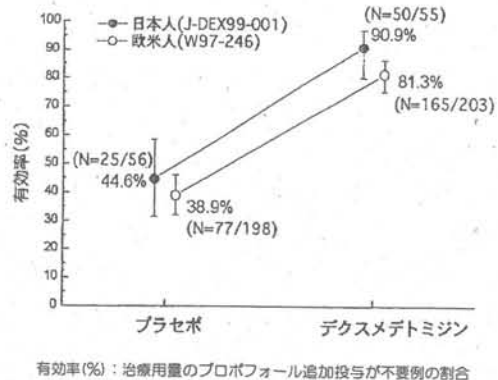
5. 腎機能障害患者における薬物動態

重度腎機能障害患者(CrCL: <30mL/min)におけるデクスメドミジンの薬物動態(C_{max}、T_{max}、AUC、t_{1/2}、CL、V_{ss})に、健康被験者との顕著な差は認められなかった。しかし、腎機能障害患者におけるデクスメドミジン代謝物の薬物動態は検討されていない。代謝物は主に尿中排泄されることから、腎機能障害患者への長時間投与により代謝物が蓄積される可能性がある。

*【臨床成績】^{7), 8), 9)}

第I相試験において、本剤の鎮静作用(Ramsay鎮静スコア及びVAS鎮静スコア)及び薬物動態は、日本人と欧米人で同様であることが確認された。

術後集中治療室に収容された患者(日本人111例)を対象にしたプラセボ対照二重盲検ブリッジング試験において、本剤を6µg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し、続いて0.2~0.7µg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき(投与時間は最長24時間)、鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、本剤投与群では90.9%(50/55)、プラセボ群では44.6%(25/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p<0.0005)。本試験成績は、欧米人における成績と類似していた。また、挿管中のモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合については、本剤投与群では87.3%(48/55)、プラセボ群では75.0%(42/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p=0.032)。



挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001)		
プロポフォール	デクスメドミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)	検定
0mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)	<0.0005 ^{a)}
>0mg~50mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)	
>50mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)	
モルヒネ			
なし	48 (87.3%)	42 (75.0%)	0.032 ^{b)}
あり	7 (12.7%)	14 (25.0%)	
挿管中の追加投与	海外 Phase III 試験 (W97-246)		
プロポフォール	デクスメドミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)	検定
0mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)	<0.0001 ^{a)}
>0mg~50mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)	
>50mg	38 (18.7%)	121 (61.1%)	
モルヒネ			
なし	93 (45.8%)	48 (24.2%)	0.0001 ^{b)}
あり	110 (54.2%)	150 (75.8%)	

- a) 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (scores=MODRIDIT)
b) 施設で調整した Mantel-Haenszel 検定 (scores=MODRIDIT)

<長期投与における有効性及び安全性>

集中治療室にて24時間を超える鎮静を要する患者(日本人75例)を対象にした非盲検非対照試験において、本剤を0.2~0.7 µg/kg/時の範囲で24時間を超えて最長28日間静脈内投与したとき、主要評価項目である低血圧、高血圧及び徐脈の副作用発現率は下表のとおりであり、いずれの事象も投与開始後24時間以内と24時間超で統計学的な有意差は認められなかった(スコア検定)。本剤投与中に鎮静レベル Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) ≤0 を維持した時間の割合は、投与開始後24時間までは95.5%、24時間以降は70%以上で推移した。

副作用	24時間以内			24時間超			発現時期別の比較 ^{b)} (p値)
	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	
低血圧	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
高血圧	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
徐脈	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

- a) 発現件数をのべ投与日数(各症例の投与日数の合計値:24時間以内75.00、24時間超276.08)で除した値(単位:件/日)
b) 投与開始後24時間以内と24時間超の発現率の比較(スコア検定)

高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、相互作用試験成績
高齢者(>65歳)及び非高齢者(18~65歳)を対象に第I相試験を海外で実施した。その結果、高齢者と非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用(鎮静作用等)にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められなかった。
肝機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、肝機能障害の程度が重度になるに従い、本剤の消失が遅延し、鎮静深度が深くなり、鎮静状態の持続が認められた。有害事象の発現例数は、健康被験者(20例中8例)に比べ肝機能障害患者(20例中16例)が多かった。
腎機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、重度腎機能障害患者と健康被験者の間で、薬物動態パラメータの差は認められなかった。しかし、重度腎機能障害患者では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。
海外の健康成人を対象に、鎮静剤(ミダゾラム、プロポフォール)、鎮痛剤(アルフェンタニル)、吸入麻酔剤(イソフルラン)との相互作用を検討したところ、薬物動態学的な相互作用は認められなかったが、鎮静、鎮痛、麻酔作用がそれぞれ増強された。神経筋弛緩剤(ロクロニウム)との明らかな相互作用は認められなかった。

【薬効薬理】^{10)~15)}

1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α_2 アドレナリン受容体を介して、大脳皮質などの上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する。

2. α 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α_1 受容体に比して α_2 アドレナリン受容体に対する選択性が高く、本剤のラット大脳皮質における中枢性 α_1 、 α_2 アドレナリン受容体に対する親和性(pKi値)は、 α_2 :9.27、 α_1 :6.16であり、本剤の α_2 受容体への親和性は α_1 受容体への親和性よりも約1300倍高かった。

3. 鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静作用(自発運動の低下、正向反射の消失、催眠脳波の出現等)が認められた。

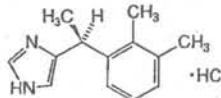
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:デクスメドミジン塩酸塩(JAN)
(dexmedetomidine hydrochloride)

化学名:(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride

分子式及び分子量: $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$:236.74

構造式:



性状:白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすい。

融点:約157℃

【包装】

5バイアル(2mL×5バイアル)

*【主要文献】

- 1) Fragen R.J. et al.:J. Clin. Anesth. 11:466-470, 1999
- 2) Trissel L.A. et al.:Int. J. Pharm. Comp. 6:230-233,2002
- 3) 社内資料: Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 4) 社内資料: Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Japanese), 1999
- 5) 社内資料: A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of [3H] Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 6) Pugh R.N. et al.:Br. J. Surg. 60:646-649, 1973
- 7) 社内資料: A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 8) 社内資料: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Bridging Study of DA-9501 for ICU Sedation and Analgesic in Post-Operative Patients, 2001
- 9) 社内資料: Long-term treatment study to evaluate the safety and efficacy of long-term treatment with DA-9501 for ICU Sedation, 2009
- 10) 社内資料:Gillon J.-Y. et al.: RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 11) Macdonald E. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 259:848-854, 1991
- 12) Sabbe M.B. et al.:Anesthesiology 80:1057-1072, 1994
- 13) Cornelis J.J.G.Bol et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:1051-1058, 1997
- 14) 社内資料: ROUX S. et al.: CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
- 15) Takano Y. et al.:J. Rharmacol. Exp. Ther. 258:438-446, 1991

*【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。
丸石製薬株式会社 学術情報グループ
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL. 0120-014-561

製造販売元

丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2

(報道発表用)

1	販売名	タケブロンカプセル 15、タケブロン OD 錠 15
2	一般名	(日本名) ランソプラゾール (英名) lansoprazole
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	タケブロンカプセル 15 : 1 カプセル中、ランソプラゾール 15mg 含有 タケブロン OD 錠 15 : 1 錠中、ランソプラゾール 15mg 含有
5	用法・用量	<p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。</p> <p>○逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常 8 週間までの投与とする。 さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。</p> <p>○非びらん性胃食道逆流症の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常 4 週間までの投与とする。</p> <p>○<u>非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合</u> <u>通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。</u></p> <p>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg(力価)の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg(力価)1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg(力価)及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、<u>非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制</u></p> <p>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 (下線部は今回追加)</p>

添付文書(案)

日本標準商品分類番号 872329

プロトンポンプインヒビター

処方せん医薬品^(注1)

タケプロンカプセル 15

タケプロンカプセル 30

「タケダ」

Takepron capsules 15 & 30

ランソプラゾールカプセル

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

承認番号	薬価収載	販売開始
15 (4AM) 1104	1992年11月	1992年12月
30 (4AM) 1105	1992年11月	1992年12月

効能追加(カプセル15のみ)	
再審査結果	2008年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

	タケプロンカプセル 15	タケプロンカプセル 30
1カプセル中の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg
色調・剤形	白色～わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む白色の硬カプセル剤	白色～わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤
識別コード	△ 281	△ 283
形状・号数	 3号	 3号
長径(mm)	15.8	15.8
短径(mm)	5.8	5.8

添加物：炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

【効能・効果】

＜カプセル 15＞

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

＜カプセル 30＞

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

- (1) 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量】

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○逆流性食道炎の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。

○非びらん性胃食道逆流症の場合(カプセル 15 のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合(カプセル 15 のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

逆流性食道炎の維持療法において、1 日 1 回 30mg の投与は、1 日 1 回 15mg 投与中に再発した例など 15mg では効果が不十分な場合に限る。

注 1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者 [本剤の代謝、排泄が遅延することがある。]
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。
- (3) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること(「その他の注意」の項参照)。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- (6) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(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
アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(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
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度

		が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬(オメプラゾール)で報告されている。	

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)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ALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。なお、外国で行われた試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与)では680例中239例(35.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー反応(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、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) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1~5%未満)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。
- 3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機

能障害(0.1%未満)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) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)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。
- 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、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

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注2)}	発疹、痒疹		
2) 肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇		
3) 血液	好酸球増多		
4) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎 ^{注4)}
5) 精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
6) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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。

注4)下痢が継続する場合、内視鏡検査では腸管粘膜に異常を認めないが、組織学的に大腸粘膜下に膠原線維束の肥厚や炎症細胞の浸潤を伴う大腸炎が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便(13.7%)、下痢(9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
2) 肝臓 ^{注3)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血液 ^{注3)}		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^{注2)}		発疹	痒疹
5) 精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用(頻度1%以上)は次のとおりである。

	5%以上	1~5%未満
1) 消化器	下痢(13.2%)、味覚異常(8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
2) 肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
3) 過敏症		発疹
4) 精神神経系		頭痛、めまい

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与の試験成績に基づく。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾なお、ラットにランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。¹⁾]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- (1) 類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。
- (2) ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。³⁾さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。
- (3) ラットにランソプラゾール(15mg/kg/日以上)、アモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにランソプラゾール(100mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
- (4) 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。
- (5) 長期投与における安全性は確立していない(本邦においては長期投与の経験は十分でない)。
- (6) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。
- (7) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

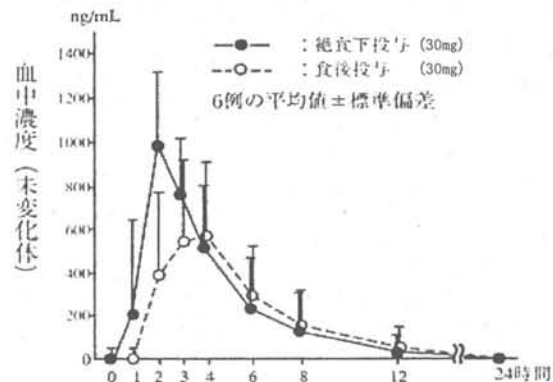
【薬物動態】

1. 血中濃度

本剤のバイオアベイラビリティには個体間で差が認められる。健康成人(6例)に1回30mg(1号カプセル)をクロスオーバー法にて絶食下又は食後に、また、別の健康成人(6例)に1回15mgを絶食下に経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、他に代謝物も検出される。1回30mgを経口投与した場合の未変化体の血中濃度は図のとおりであり、個体間で差がみられている。⁴⁾

投与量	30mg (クロスオーバー法)		15mg
	絶食下	食後	絶食下
T _{max} (h)	2.2±0.4	3.5±0.8	2.2±0.8
C _{max} (ng/mL)	1,038±323	679±359	530±267
T _{1/2} (h)	1.44±0.94	1.60±0.90	1.37±1.09
AUC(ng·h/mL)	3,890±2,484	3,319±2,651	2,183±2,195

6例の平均値±標準偏差



また、本剤とスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、本剤の血中濃度が低下することが外国で報告されている。⁵⁾なお、本剤の代謝型がEM (Extensive Metabolizer)の健康成人(48例)に、1回30mg(3号カプセルあるいは1号カプセル)をクロスオーバー法にて絶食下に経口投与した場合の薬物動態学的パラメータは下記のとおりであり、3号カプセルと1号カプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

投与量	30mg (クロスオーバー法)	
	3号カプセル	1号カプセル
C _{max} (ng/mL)	907±334	1,022±442
AUC(ng·h/mL)	2,444±1,080	2,475±1,241

48例の平均値±標準偏差

2. 尿中排泄⁴⁾

健康成人(6例)に1回30mgを絶食下又は食後に、また、1回15mgを絶食下に経口投与した場合、尿中にはランソプラゾールの未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、投与後24時間までの尿中排泄率は13.1~23.0%である。

3. 反復投与時の薬物動態⁴⁾

健康成人(6例)に1回30mg又は15mgを1日1回7日間朝絶食下に反復経口投与した時の血中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられる。

4. ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用時の薬物動態

健康成人(6例)にランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回400mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合⁵⁾、ランソプラゾールの未変化体の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

絶食下	
T _{max}	1.7±0.5h
C _{max}	1,104±481ng/mL
T _{1/2}	1.88±1.88h
AUC	5,218±6,284ng·h/mL

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康成人(7例)に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与した時の薬物動態からみて、蓄積性に問題はないと考えられる。

注5)ヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。(【用法・用量】の項参照)

【臨床成績】

1. 臨床効果⁶⁻²⁸⁾

(1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

上記患者を対象に、1日1回30mgを一般臨床試験では主として2~8週間、二重盲検比較対照試験では8週間(胃潰瘍)及び6週間(十二指腸潰瘍)経口投与した臨床試験において、最終内視鏡判定が行われた1,137例の疾患別治癒率は表のとおりである。

疾患名	例数	治癒例数(治癒率)
胃潰瘍	604	535(88.6)
十二指腸潰瘍	445	418(93.9)
吻合部潰瘍	19	17(89.5)
逆流性食道炎	66	61(92.4)
Zollinger-Ellison 症候群	3	3(100)
計	1,137	1,034(90.9)

数字は例数、()内は%

なお、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法として1日1回15mgを24週間経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が確認されている。

(2) 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で67.9%(69例)、プラセボ群で42.9%(72例)である。

なお、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は、本剤投与群で37.5%(20例)、プラセボ群で46.4%(24例)である。

(3) 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

関節リウマチ、変形性関節症等の疼痛管理のために、非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした本剤群(1日1回15mg経口投与)と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群12.7%(95%信頼区間:5.85~19.59)、対照群36.9%(95%信頼区間:27.51~46.35)であり、対照群に対するハザード比は0.2510(95%信頼区間:0.1400~0.4499)(logrank検定:p<0.0001)であった。

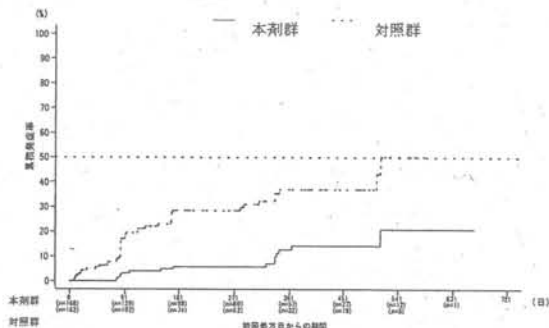


図 Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率[※]は、二重盲検比較対照試験の治療開始361日時点で14.4%(95%信頼区間:7.89~20.85)、631日時点で19.6%(95%信頼区間:11.10~28.05)であった。

※二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行しなかった患者、及び二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行した患者を合算して算出した。

(4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与)における除菌[※]率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	87.5% (84/96例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	89.2% (83/93例)

・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	91.1% (82/90例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	83.7% (82/98例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^{注6)}においても、同程度の成績が認められている。

注6)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。(【用法・用量】の項参照)

米国:ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国:ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回250mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

2. 血清ガストリン、内分泌機能、胃粘膜の内分泌細胞に及ぼす影響²⁴⁻²⁶⁾

- (1) 1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する。
- (2) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、T₃、T₄、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない。
- (3) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁹⁻³²⁾

本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移

生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っている H^+ 、 K^+ -ATPase の SH 基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる。

2. 胃酸分泌抑制作用 ^{4, 20, 33~38)}

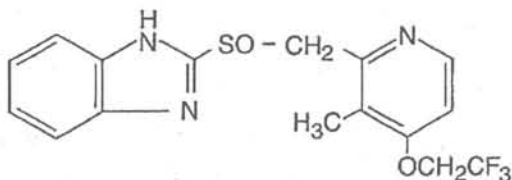
- (1) ペンタガストリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg 単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- (2) インスリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (3) 夜間分泌: 健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- (4) 24時間分泌: 健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- (5) 24時間胃内 pH モニタリング: 健康成人及び十二指腸潰瘍癒痕期の患者への1日1回30mg7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (6) 24時間下部食道内 pH モニタリング: 逆流性食道炎患者への1日1回30mg7~9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

- (1) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- (2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるランソプラゾールの役割は胃内 pH を上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: ランソプラゾール(Lansoprazole) [JAN]

化学名: (RS)-2-((3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methyl)sulfinyl)benzimidazole

分子式: $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

分子量: 369.36

融点: 約166°C (分解)

性状: ランソプラゾールは白色～帯褐色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、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。

【包装】

- 15: 100 カプセル(10 カプセル×10)
 140 カプセル(14 カプセル×10)
 500 カプセル(バラ、10 カプセル×50)
 700 カプセル(14 カプセル×50)
- 30: 100 カプセル(10 カプセル×10)
 300 カプセル(10 カプセル×30)
 500 カプセル(バラ、10 カプセル×50)
 700 カプセル(14 カプセル×50)

【主要文献】

- 1) 三輪 清 他: 薬理と治療, 18:3413, 1990.
- 2) Schardein, J.L. et al.: *ibid.*, 18(Suppl. 10):2773, 1990.
- 3) Atkinson, J.E. et al.: *ibid.*, 18(Suppl. 10):2713, 1990.
- 4) 立野政雄 他: 臨床医薬, 7:51, 1991.
- 5) Delhotal-Landes, B. et al.: *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 3:315, 1991.
- 6) 竹本忠良 他: 臨床成人病, 21:769, 1991.
- 7) 竹本忠良 他: *ibid.*, 21:975, 1991.
- 8) 竹本忠良 他: *ibid.*, 21:995, 1991.
- 9) 竹本忠良 他: *Modern Physician*, 11:117, 1991.
- 10) 竹本忠良 他: *ibid.*, 11:253, 1991.
- 11) 中村 肇 他: *Therapeutic Research*, 11:4039, 1990.
- 12) 安武晃一 他: 消化器科, 13:602, 1990.
- 13) 浅香正博 他: 薬理と治療, 19:953, 1991.
- 14) 児玉 正 他: *ibid.*, 18:4891, 1990.
- 15) 森瀬公友 他: *ibid.*, 19:327, 1991.
- 16) 湯川永洋 他: *ibid.*, 18:4919, 1990.
- 17) 興梶憲男 他: *Therapeutic Research*, 12:917, 1991.
- 18) 園田孝志 他: 薬理と治療, 18:4911, 1990.
- 19) 西村善也 他: *ibid.*, 18:4901, 1990.
- 20) 関口利和 他: *Therapeutic Research*, 12:191, 1991.
- 21) 岸清一郎 他: *Progress in Medicine*, 10:3197, 1990.
- 22) 竹本忠良 他: 臨床成人病, 21:327, 1991.
- 23) 竹本忠良 他: *ibid.*, 21:613, 1991.
- 24) 牧山和也 他: 薬理と治療, 19:307, 1991.
- 25) 三澤 正 他: *Therapeutic Research*, 12:175, 1991.
- 26) 小越和榮 他: 薬理と治療, 19:933, 1991.
- 27) 遠藤光夫 他: 臨床成人病, 29:805, 1999.
- 28) 遠藤光夫 他: *ibid.*, 29:959, 1999.
- 29) Satoh, H. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 248:806, 1989.
- 30) Nagaya, H. et al.: *Jpn. J. Pharmacol.*, 55:425, 1991.
- 31) Nagaya, H. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 248:799, 1989.
- 32) Nagaya, H. et al.: *ibid.*, 252:1289, 1990.
- 33) 杉山 貢 他: 消化器科, 14:183, 1991.
- 34) 松尾 裕 他: 薬理と治療, 18:4865, 1990.
- 35) 多田正弘 他: 臨床成人病, 21:633, 1991.
- 36) Hongo, M. et al.: *Digestive Diseases and Sciences*, 37:882, 1992.
- 37) 浜向伸治 他: 薬理と治療, 19:925, 1991.
- 38) 木平 健 他: 日本消化器病学会雑誌, 88:672, 1991.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

添付文書(案)

日本標準商品分類番号 872329

プロトンポンプインヒビター

処方せん医薬品^(注1)

タケプロンOD錠15

タケプロンOD錠30

「タケダ」

Takepron OD Tablets 15 & 30

ランソプラゾール口腔内崩壊錠

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

	承認番号	薬価収載	販売開始
15	21400AMZ00223	2002年6月	2002年6月
30	21400AMZ00224	2002年6月	2002年6月

効能追加(OD錠15のみ)	
再審査結果	2008年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
 (2) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

	タケプロンOD錠15	タケプロンOD錠30
1錠中の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg
剤形	素錠(腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠)	
錠剤の色	白色～帯黄白色の素錠で赤褐色～暗褐色の斑点がある。	
識別コード	△212	△213
形状		
直径(mm)	8.5	11.5
厚さ(mm)	4.6	4.9

添加物：ポリソルベート80、アスパルテーム、香料、乳糖水和物、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、無水クエン酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム

【効能・効果】

<OD錠15>

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<OD錠30>

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<効能・効果に関連する使用上の注意>

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

(1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除

- 菌治療の有効性は確立していない。
 (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
 (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量】

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の場合
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。
 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎の場合
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。
 さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。
- 非びらん性胃食道逆流症の場合(OD錠15のみ)
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とする。
- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合(OD錠15のみ)
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。
 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。
 (2) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)。

注1) 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者 [本剤の代謝、排泄が遅延することがある。]
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。
- (3) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること(「その他の注意」の項参照)。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- (6) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(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
アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(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
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジ

		ゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬(オメプラゾール)で報告されている。	

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)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ALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。なお、外国で行われた試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与)では680例中239例(35.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー反応(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、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) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1~5%未満)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。
- 3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害(0.1%未満)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) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis :TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)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。
- 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、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

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注2)}	発疹、痒疹		
2) 肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、γ-GTPの上昇		
3) 血液	好酸球増多		
4) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎 ^{注4)}
5) 精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
6) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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。

注4)下痢が継続する場合、内視鏡検査では腸管粘膜に異常を認めないが、組織学的に大腸粘膜下に肥厚線維束の肥厚や炎症細胞の浸潤を伴う大腸炎が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便(13.7%)、下痢(9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、

			食欲不振
2) 肝臓 ^{注3)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血液 ^{注3)}		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^{注2)}		発疹	痒疹
5) 精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用(頻度1%以上)は次のとおりである。

	5%以上	1~5%未満
1) 消化器	下痢(13.2%)、味覚異常(8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
2) 肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
3) 過敏症		発疹
4) 精神神経系		頭痛、めまい

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与の試験成績に基づく。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾ また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾ なお、ラットにランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。¹⁾〕

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

9. その他の注意

- (1) 類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。
- (2) ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。³⁾ さらに、24カ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特異な変化と考えられる。
- (3) ラットにランソプラゾール(15mg/kg/日以上)、アモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにランソプラゾール(100mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
- (4) 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。
- (5) 長期投与における安全性は確立していない(本邦においては長期投与の経験は十分でない)。
- (6) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。
- (7) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

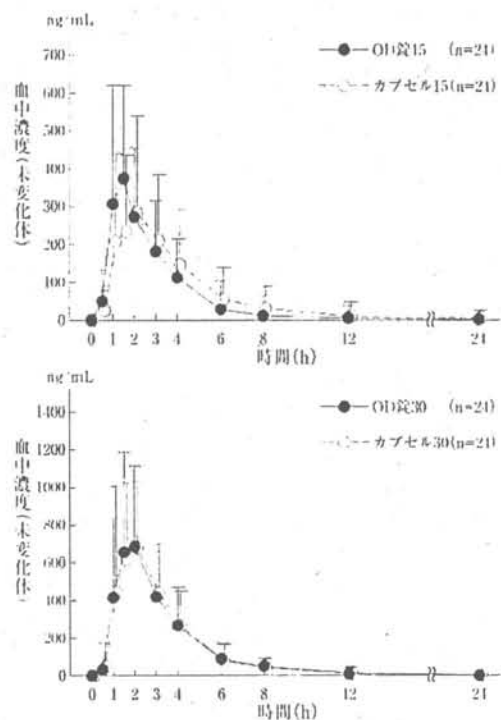
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人24例にタケロンOD錠15あるいはタケロンカプセル15を、また、別の健康成人24例にタケロンOD錠30あるいはタケロンカプセル30をそれぞれクロスオーバー法にて、朝絶食下に単回経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、未変化体の血中濃度は図のとおりであり、OD錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
OD錠15	15	1,105.3±1,101.40	474.1±254.04
カプセル15	15	1,136.2±1,186.29	442.7±231.71
OD錠30	30	2,216.5±1,270.16	992.8±384.34
カプセル30	30	2,223.6±1,203.07	949.2±361.68

各々24例の平均値±標準偏差



また、ランソプラゾールとスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、ランソプラゾールの血中濃度が低下することが外国で報告されている。⁵⁾

2. 尿中排泄⁴⁾

健康成人(6例)に1回30mg(カプセル剤)を絶食下又は食後に、また、1回15mg(カプセル剤)を絶食下に経口投与した場合、尿中にはランソプラゾールの未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、投与後24時間までの尿中排泄率は13.1~23.0%である。

3. 反復投与時の薬物動態⁴⁾

健康成人(6例)に1回30mg又は15mg(いずれもカプセル剤)を1日1回7日間朝絶食下に反復経口投与した時の血中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられる。

4. ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用時の薬物動態

健康成人(6例)にランソプラゾールとして1回30mg(カプセル剤)、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回400mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合^{注5)}、ランソプラゾールの未変化体の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

	絶食下
T _{max}	1.7±0.5h
C _{max}	1,104±481ng/mL
T _{1/2}	1.88±1.88h
AUC	5,218±6,284ng·h/mL

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康成人(7例)に3剤を同様の用量で同時に1

日2回7日間反復経口投与した時の薬物動態からみて、蓄積性に問題はないと考えられる。

注5)ヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。(【用法・用量】の項参照)

【臨床成績】

1. 臨床効果^{6~28)}

(1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

上記患者を対象に、1日1回30mgを一般臨床試験では主として2~8週間、二重盲検比較対照試験では8週間(胃潰瘍)及び6週間(十二指腸潰瘍)経口投与した臨床試験において、最終内視鏡判定が行われた1,137例の疾患別治癒率は表のとおりである。

疾患名	例数	治癒例数(治癒率)
胃潰瘍	604	535(88.6)
十二指腸潰瘍	445	418(93.9)
吻合部潰瘍	19	17(89.5)
逆流性食道炎	66	61(92.4)
Zollinger-Ellison 症候群	3	3(100)
計	1,137	1,034(90.9)

数字は例数、()内は%

なお、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法として1日1回15mgを24週間経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が確認されている。

(2) 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で67.9%(69例)、プラセボ群で42.9%(72例)である。

なお、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は、本剤投与群で37.5%(20例)、プラセボ群で46.4%(24例)である。

(3) 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

関節リウマチ、変形性関節症等の疼痛管理のために、非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした本剤群(1日1回15mg経口投与)と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群12.7%(95%信頼区間:5.85~19.59)、対照群36.9%(95%信頼区間:27.51~46.35)であり、対照群に対するハザード比は0.2510(95%信頼区間:0.1400~0.4499)(logrank検定:p<0.0001)であった。

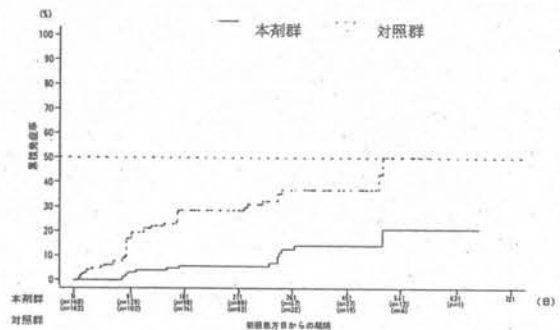


図 Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率^{*}は、二重盲検比較対照試験の治療開始361日時点で14.4%(95%信頼区間:7.89~20.85)、631日時点で19.6%(95%信頼区間:11.10~28.05)であった。

^{*}二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行しなかった患者、及び二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行した患者を合算して算出した。

(4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与)における除菌^{*}率は表のとおりである。

^{*}培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	87.5% (84/96例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	89.2% (83/93例)

・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	91.1% (82/90例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	83.7% (82/98例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^{注6)}においても、同程度の成績が認められている。

注6)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。(【用法・用量】の項参照)

米国:ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国:ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回250mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

2. 血清ガストリン、内分泌機能、胃粘膜の内分泌細胞に及ぼす影響^{24~26)}

(1)1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰

瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する。

- (2) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、 T_3 、 T_4 、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない。
- (3) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{29~32)}

本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っている H^+ 、 K^+ -ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる。

2. 胃酸分泌抑制作用^{4, 20, 33~38)}

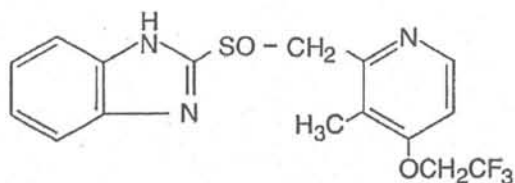
- (1) ペンタガストリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- (2) インスリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (3) 夜間分泌: 健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- (4) 24時間分泌: 健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- (5) 24時間胃内pHモニタリング: 健康成人及び十二指腸潰瘍癒痕期の患者への1日1回30mg7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (6) 24時間下部食道内pHモニタリング: 逆流性食道炎患者への1日1回30mg7~9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

- (1) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- (2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるランソプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: ランソプラゾール(lansoprazole) [JAN]
化学名: (RS)-2-((3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methyl)sulfinyl)benzimidazole

分子式: $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

分子量: 369.36

融点: 約166°C (分解)

性状: ランソプラゾールは白色~帯褐色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、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。

【包装】

- 15: 100錠(10錠×10)
140錠(14錠×10)
500錠(10錠×50)
700錠(14錠×50)
30: 100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)
700錠(14錠×50)

【主要文献】

- 1) 三輪 清 他: 薬理と治療, 18:3413, 1990.
- 2) Schardein, J. L. et al.: ibid., 18(Suppl.10):2773, 1990.
- 3) Atkinson, J. E. et al.: ibid., 18(Suppl.10):2713, 1990.
- 4) 立野政雄 他: 臨床医薬, 7:51, 1991.
- 5) Delhotal-Landes, B. et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 3:315, 1991.
- 6) 竹本忠良 他: 臨床成人病, 21:769, 1991.
- 7) 竹本忠良 他: ibid., 21:975, 1991.
- 8) 竹本忠良 他: ibid., 21:995, 1991.
- 9) 竹本忠良 他: Modern Physician, 11:117, 1991.
- 10) 竹本忠良 他: ibid., 11:253, 1991.
- 11) 中村 肇 他: Therapeutic Research, 11:4039, 1990.
- 12) 安武晃一 他: 消化器科, 13:602, 1990.
- 13) 浅香正博 他: 薬理と治療, 19:953, 1991.
- 14) 児玉 正 他: ibid., 18:4891, 1990.
- 15) 森瀬公友 他: ibid., 19:327, 1991.
- 16) 湯川永洋 他: ibid., 18:4919, 1990.
- 17) 興紹憲男 他: Therapeutic Research, 12:917, 1991.
- 18) 園田孝志 他: 薬理と治療, 18:4911, 1990.
- 19) 西村善也 他: ibid., 18:4901, 1990.
- 20) 関口利和 他: Therapeutic Research, 12:191, 1991.
- 21) 岸清一郎 他: Progress in Medicine, 10:3197, 1990.
- 22) 竹本忠良 他: 臨床成人病, 21:327, 1991.
- 23) 竹本忠良 他: ibid., 21:613, 1991.
- 24) 牧山和也 他: 薬理と治療, 19:307, 1991.
- 25) 三澤 正 他: Therapeutic Research, 12:175, 1991.
- 26) 小越和栄 他: 薬理と治療, 19:933, 1991.
- 27) 遠藤光夫 他: 臨床成人病, 29:805, 1999.
- 28) 遠藤光夫 他: ibid., 29:959, 1999.
- 29) Satoh, H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 248:806, 1989.
- 30) Nagaya, H. et al.: Jpn. J. Pharmacol., 55:425, 1991.
- 31) Nagaya, H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 248:799, 1989.
- 32) Nagaya, H. et al.: ibid., 252:1289, 1990.
- 33) 杉山 貢 他: 消化器科, 14:183, 1991.
- 34) 松尾 裕 他: 薬理と治療, 18:4865, 1990.
- 35) 多田正弘 他: 臨床成人病, 21:633, 1991.
- 36) Hongo, M. et al.: Digestive Diseases and Sciences, 37:882, 1992.
- 37) 浜向伸治 他: 薬理と治療, 19:925, 1991.
- 38) 木平 健 他: 日本消化器病学会雑誌, 88:672, 1991.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区土修町四丁目1番1号

様式7

(報道発表用)

1	販売名	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
2	一般名	(日本名) アログリプチン安息香酸塩 (英名) Alogliptin Benzoate
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	ネシーナ錠 25mg : 1錠中、アログリプチン安息香酸塩として 34mg (アログリプチンとして 25mg) 含有 ネシーナ錠 12.5mg : 1錠中、アログリプチン安息香酸塩として 17mg (アログリプチンとして 12.5mg) 含有 ネシーナ錠 6.25mg : 1錠中、アログリプチン安息香酸塩として 8.5mg (アログリプチンとして 6.25mg) 含有
5	用法・用量	通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1日1回経口投与する。
6	効能・効果	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 <u>(下線部は今回追加)</u>

添付文書(案)

選択的 DPP-4 阻害剤
—2 型糖尿病治療剤—

日本標準商品分類番号 873969

処方せん医薬品^{注1)}貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用
期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はな
るべく速やかに使用すること。)ネシーナ[®]錠 25mg
ネシーナ[®]錠 12.5mg
ネシーナ[®]錠 6.25mg

「タケダ」

NESINA[®] Tablets 25mg, 12.5mg & 6.25mg.

アログリブチン安息香酸塩錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
25mg	22200AMX00311	2010年6月	2010年6月
12.5mg	22200AMX00309	2010年6月	2010年6月
6.25mg	22200AMX00310	2010年6月	2010年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ネシーナ錠25mg	ネシーナ錠12.5mg	ネシーナ錠6.25mg
1錠中の有効成分	アログリブチン安息香酸塩として34mg(アログリブチンとして25mg)	アログリブチン安息香酸塩として17mg(アログリブチンとして12.5mg)	アログリブチン安息香酸塩として8.5mg(アログリブチンとして6.25mg)
剤形	割線入りのフィルムコーティング錠		
錠剤の色	黄色	微黄色	淡赤色
識別コード	△387	△386	△385
形状	上面		
	下面		
	側面		
長径(mm)	10.1	10.1	10.1
短径(mm)	5.1	5.1	5.1
厚さ(mm)	約3.4	約3.4	約3.4

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン(以上全製剤に含有)、黄色三酸化鉄(錠25mg, 12.5mgにのみ含有)、三酸化鉄(錠6.25mgにのみ含有)

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

-----<効能・効果に関連する使用上の注意>-----

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

【用法・用量】

通常、成人にはアログリブチンとして25mgを1日1回経口投与する。

-----<用法・用量に関連する使用上の注意>-----

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量すること。(【薬物動態】の項参照)

中等度以上の腎機能障害患者における投与量

	血清クレアチニン (mg/dL) ≡		投与量
	クレアチニン クリアランス (Ccr, mL/min)		
中等度腎機能障害患者	男性：1.4<-2.4	30<-50	12.5mg、1日1回
	女性：1.2<-2.0		
高度腎機能障害患者/ 末期腎不全患者	男性：>2.4 女性：>2.0	<30	6.25mg、1日1回

末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。
※：Ccrに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

【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)
次に掲げる患者又は状態
(1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者(<用法・用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照)
(2) 心不全(NYHA 分類Ⅲ~Ⅳ)のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕
(3) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
(4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
(5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
(6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。本剤とスルホニルウレア剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが、DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合にはスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
(2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
(3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2~3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (5) チアゾリジン系薬剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤（フロセミド等）を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (6) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、ビグアナイド系薬剤、GLP-1 アナログ製剤及びインスリン製剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。（【薬物動態】の項参照）

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 ^{注2)} グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進薬 ^{注2)} ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール ビグアナイド系薬剤 ^{注2)} メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン塩酸塩 GLP-1 アナログ製剤 ^{注2)} リラグルチド インスリン製剤 ^{注2)}	<ul style="list-style-type: none"> ・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 ・チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン分泌促進作用が加わることによる影響に十分に注意すること。

注2) 「重要な基本的注意(5)」の項参照

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、838例中の184例(22.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、浮腫、腹部膨満、鼓腸、便秘等であった。

外国の臨床試験では、396例中の78例(19.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、浮動性めまい、頭痛、発疹等であった。

(1) 重大な副作用

低血糖症状(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満 ^{注3)}
1) 過敏症 ^{注4)}	発疹、痒疹、蕁麻疹
2) 消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘
3) 精神神経系	頭痛、めまい、四肢のしびれ
4) その他	倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛

注3) 頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。

注4) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので、腎機能に注意し、腎機能障害の程度に応じて適切な用量調整を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）

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まわ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。動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。〕

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

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

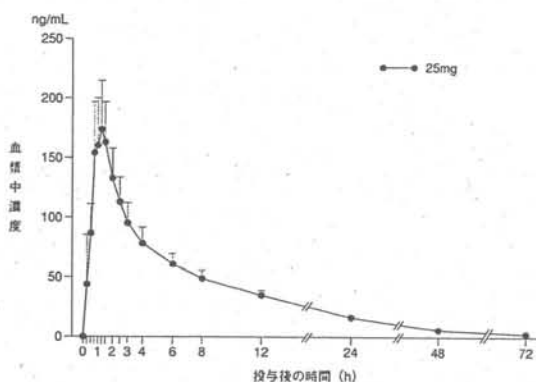
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人にアログリプチンとして25mgを単回投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである。



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
25mg	193.3±32.5	1.1±0.3	1604.6±178.0	17.1±2.0

(平均値±標準偏差、n=8)

(2) 反復投与²⁾

2型糖尿病患者(80例)にアログリプチンとして25mgを1日1回12週間投与した時の血漿中トラフ濃度は25.0±10.2ng/mL(平均値±標準偏差)であった。

(3) 食事の影響³⁾

健康成人(24例)にアログリプチンとして25mgを食後投与した時のC_{max}、AUCは、絶食下投与した時と比較して、それぞれ7.1%増加し、2.9%減少した。

2. 蛋白結合率⁴⁾

[¹⁴C]アログリプチンを0.01~10µg/mLの濃度でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は、28.2~38.4%であった(*in vitro*)。

3. 代謝⁵⁾

(1)アログリプチンはCYP2D6によりN-脱メチル化体の活性代謝物M-Iに、また、N-アセチル化により非活性代謝物M-IIに代謝されるが、M-I及びM-IIのAUCはそれぞれ血漿中アログリプチンの1%未満及び6%未満であり、いずれも微量代謝物であった。

(2)アログリプチンはCYP3A4/5に対して弱い阻害作用と弱い誘導作用を示したが、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6を阻害せず、CYP1A2、

CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19を誘導しなかった(*in vitro*)。

4. 尿中排泄^{1,6)}

健康成人(8例)にアログリプチンとして25mgを1日1回7日間反復投与した時、投与216時間後までのアログリプチンの累積尿中排泄率は72.8%であった。また、健康成人(8例)にアログリプチンとして25mgを単回投与した時の腎クリアランスは10.7L/h(178mL/min)であり、アログリプチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。

5. 加齢の影響⁷⁾

健康な高齢者(65歳以上85歳以下、8例)及び非高齢者(20歳以上35歳以下、8例)にアログリプチンとして25mgを単回投与した時、高齢者のC_{max}、AUCは、非高齢者と比較してそれぞれ47.7%、30.3%の増加であり、加齢に伴う用量調節の必要はないと考えられる。

6. 腎障害時の動態(外国人データ)⁸⁾

腎機能が異なる成人にアログリプチンとして50mgを単回投与した時のAUCは、年齢と性別を対応させた健康成人と比較して、中等度腎機能障害者(C_{cr}=30~50mL/min、6例)では2.1倍、高度腎機能障害者(C_{cr}<30mL/min、6例)では3.2倍、末期腎不全罹患患者(6例)では3.8倍増加した。また、アログリプチンは血液透析3時間後に投与量の7.2%が除去された。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」の項参照)(本剤の国内承認用量は25mgである。)

7. 肝障害時の動態(外国人データ)⁹⁾

中等度肝機能障害者(Child-Pugh[®]スコアが7~9、8例)及び健康成人(8例)にアログリプチンとして25mgを単回投与した時、中等度肝機能障害者のC_{max}、AUCは、健康成人と比較してそれぞれ7.7%、10.1%の減少であり、軽度から中等度肝機能障害者では用量調節の必要はないと考えられる。

※：ビリルビン、アルブミン、PT又はINR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

8. 薬物間相互作用

(1) ボグリボース¹⁰⁾

健康成人(10例)にボグリボース0.2mg、1日3回8日間反復投与及びアログリプチンとして25mgを単回併用投与(ボグリボース投与6日目)した時、アログリプチンのC_{max}、AUCは、単独投与時に比較してそれぞれ10.3%、21.6%の減少であり、用量調節の必要はないと考えられる。(【臨床成績】の項参照)

(2) ピオグリタゾン(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人(30例)にピオグリタゾン(CYP2C8基質)45mg及びアログリプチンとして25mgを1日1回12日間反復投与した時(3×3クロスオーバー試験)、ピオグリタゾン及びアログリプチンのC_{max}、AUCに併用投与による影響は見られなかった。

(3) グリベンクラミド(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人(24例)にグリベンクラミド(CYP2C9基質)5mgを単回投与後、アログリプチンとして25mgを1日1回8日間反復投与及びグリベンクラミド5mgを単回併用投与(アログリプチン投与8日目)した時、グリベンクラミドのC_{max}は単独投与時に比較して15.4%増加した。

(4) メトホルミン(外国人データ)¹⁹⁾

健康成人(17例)にメトホルミン(腎排泄)1,000mg 1日2回及びアログリプチンとして100mg 1日1回を6日間反復投与した時(3×3クロスオーバー試験)、アログリプチンのC_{max}、AUCに影響は見られな

った。一方、メトホルミンのCmaxに影響は見られず、AUCは単独投与時に比較して18.9%増加した。(本剤の国内承認用量は1日1回25mgである)

(5) その他の薬剤(外国人データ)^{11~14, 16~19)}

ゲムフィプロシル(CYP2C8, CYP2C9 阻害剤)、フルコナゾール(CYP2C9 阻害剤)、ケトコナゾール(CYP3A4 阻害剤)、シクロスポリン(P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン(CYP1A2 基質)、ワルファリン(CYP1A2 基質、CYP2C9 基質、CYP3A4 基質)、トルブタミド(CYP2C9 基質)、デキストロメトルファン(CYP2D6 基質)、ミダゾラム(CYP3A4 基質)、アトルバスタチン(CYP3A4 基質)、エチニルエストラジオール(CYP3A4 基質)、ノルエチンドロン(CYP3A4 基質)、フェキソフェナジン(P-糖蛋白基質)、ジゴキシン(P-糖蛋白基質、腎排泄)又はシメチジン(腎排泄)との薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響は見られなかった。

【臨床成績】

1. 食事療法、運動療法のための2型糖尿病

(1) 二重盲検比較試験(用量設定試験)²⁾

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)の結果は次表のとおりであり、HbA_{1c}の投与前からの変化量において、アログリブチン25mg群はプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA _{1c} ※ (%)		空腹血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差
プラセボ (n=75)	0.05	-0.82 ^{***}	5.6	-23.1	-4.2	-40.6
アログリブチン25mg (n=80)	-0.77	[-0.98, -0.65]	-17.5	[-30.4, -15.7]	-44.8	[-53.2, -28.0]

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値
※※：p<0.0001、[]は両側95%信頼区間

(2) 長期継続投与試験²⁰⁾

上記1.(1)のプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)に参加した患者を対象にアログリブチンとして25mgを同一用法にて52週間投与(97例)した結果、HbA_{1c}の投与前からの変化量は、-0.63%(平均値)であり、安定した血糖コントロールが得られた。

(3) 二重盲検比較試験(外国人データ)²¹⁾

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンを26週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであり、HbA_{1c}の投与前からの変化量において、アログリブチン25mg群はプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA _{1c} ※ (%)		空腹血糖 ※ (mg/dL)	
	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差
プラセボ (n=64)	-0.02	-0.57 ^{***}	11.3	-27.8 ^{***}
アログリブチン25mg (n=131)	-0.59	[-0.80, -0.35]	-16.4	[-40.4, -15.1]

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値
※※：p<0.001、[]は両側95%信頼区間

2. 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤を使用中の2型糖尿病

(1) 二重盲検比較試験^{22, 28)}

食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤を投与するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアロ

グリブチンを12週間投与(1日1回朝食前)した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであり、HbA_{1c}の投与前からの変化量において、アログリブチン25mg併用投与群は対照群であるα-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤単独投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA _{1c} ※ (%)		空腹血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差
α-グルコシダーゼ阻害剤併用試験						
α-グルコシダーゼ阻害剤単独投与 (n=75)	0.06	-0.98 ^{***}	-5.6	-13.0	-0.1	-54.1
アログリブチン25mg併用投与 (n=79)	-0.93	[-1.13, -0.84]	-18.5	[-21.5, -4.4]	-54.1	[-66.2, -42.0]
チアゾリジン系薬剤併用試験						
チアゾリジン系薬剤単独投与 (n=115)	-0.19	-0.78 ^{***}	-2.4	-16.5	-4.5	-37.0
アログリブチン25mg併用投与 (n=113)	-0.97	[-0.90, -0.66]	-18.9	[-22.8, -10.2]	-41.5	[-48.6, -28.3]

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値
※※：p<0.0001、[]は両側95%信頼区間

(2) 長期継続投与試験^{23, 29)}

上記2.(1)の二重盲検比較試験に参加した患者を対象にアログリブチンとして25mgを同一用法にて52週間投与した結果、HbA_{1c}の投与前からの変化量はα-グルコシダーゼ阻害剤併用群(105例)で-0.89%(平均値)、チアゾリジン系薬剤併用群(165例)で-0.65%(平均値)であり、安定した血糖コントロールが得られた。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁴⁾

本剤は食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)を不活性化するジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)活性を阻害することにより、GLP-1の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる。

2. DPP-4に対する阻害作用

- (1) ヒト血漿中DPP-4活性を選択的に阻害した(IC₅₀値：10nmol/L)(*in vitro*)。²⁵⁾
- (2) 健康成人にアログリブチンとして25mgを単回投与した時、投与24時間後のDPP-4阻害率は81%であった。¹⁾

3. 活性型GLP-1濃度増加作用²⁾

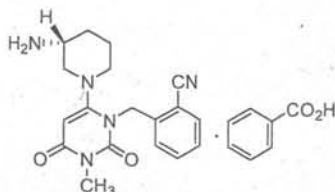
食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして25mgを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、活性型GLP-1濃度の有意な増加が認められた。

4. 食後血糖改善作用及び耐糖能改善作用

- (1) 食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして25mgを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、食後血糖の改善が認められた。²⁾
- (2) 一晚絶食した非肥満2型糖尿病モデル(N-STZ-1.5ラット)及び肥満2型糖尿病モデル(Wistar fattyラット)にアログリブチンを単回投与し、投与1時間後にグルコースを経口投与した糖負荷試験において、耐糖能改善作用が認められた。^{26, 27)}

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：アログリブチン安息香酸塩
(Alogliptin Benzoate) [JAN]

化学名：2-({6-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl}methyl)benzo-nitrile monobenzoate

分子式：C₁₈H₂₁N₅O₂ · C₇H₆O₂

分子量：461.51

融点：182.5℃

性状：アログリブチン安息香酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

【包装】

錠 25mg : 100 錠(10 錠×10)、500 錠(バラ、10 錠×50)
700 錠(14 錠×50)

錠 12.5mg : 100 錠(10 錠×10)、500 錠(バラ、10 錠×50)
700 錠(14 錠×50)

錠 6.25mg : 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)
500 錠(バラ、10 錠×50)

【主要文献】

- 1) アログリブチンの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 2) アログリブチンの臨床試験成績① (社内資料)
- 3) アログリブチンの薬物動態試験成績② (社内資料)
- 4) アログリブチンの蛋白結合に関する検討 (社内資料)
- 5) アログリブチンの代謝に関する検討 (社内資料)
- 6) アログリブチンの薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 7) アログリブチンの薬物動態試験成績④ (社内資料)
- 8) 腎機能障害者における薬物動態試験成績 (社内資料)
- 9) 肝機能障害者における薬物動態試験成績 (社内資料)
- 10) ボグリボースとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 11) フルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィプロジルとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 12) シクロスポリンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 13) カフェイン、トルブタミド、デキストロメトर्फアン、ミダゾラム及びフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 14) ワルファリンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 15) Karim A. et al. : J. Clin. Pharmacol., 49 : 1210, 2009.
- 16) アトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 17) エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 18) ジゴキシンの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 19) Karim A. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 48(1) : 46, 2010.
- 20) アログリブチンの臨床試験成績② (社内資料)
- 21) アログリブチンの臨床試験成績③ (社内資料)
- 22) アログリブチンの臨床試験成績④ (社内資料)
- 23) アログリブチンの臨床試験成績⑤ (社内資料)
- 24) Moritoh Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 588 : 325, 2008.
- 25) アログリブチンの酵素阻害活性に関する検討 (社内資料)
- 26) Asakawa T. et al. : Life Sci., 85(3-4) : 122, 2009.
- 27) Feng J. et al. : J. Med. Chem., 50(10) : 2297, 2007.
- 28) アログリブチンの臨床試験成績⑥ (社内資料)
- 29) アログリブチンの臨床試験成績⑦ (社内資料)

【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。

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

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

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、2011年6月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号