

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部
議事次第

[審議事項]

- 議題1 医薬品ミラペックスLA錠0.375 mg及び同LA錠1.5mg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2 医薬品スープレン吸入麻酔液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 医薬品トラムセット配合錠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 医薬品リパクレオン顆粒300mg分包及び同カプセル150mg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

[報告事項]

- 議題1 医薬品ノボリンR注フレックスペン、同R注100単位/mL、同30R注フレックスペン、同N注フレックスペン及びイルレット30R注の製造販売承認について
- 議題2 医薬品注射用プロスタンディン20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 医薬品ワーファリン錠0.5mg、同錠1mg及び同錠5mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題6 医療用医薬品の再審査結果について

平成 23 年 1 月 31 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 ミラベックスLA錠0.375mg 同 LA錠1.5mg (日本ベーリンガーインゲル ハイム(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	プラミベキゾール塩酸 塩水和物	パーキンソン病を効能・効果と する新剤形・新用量医薬品	4年	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (予定)
2 スープレン吸入麻酔液 (バクスター(株))	製 販	承 認	デスフルラン	全身麻酔の維持を効能・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)
3 ترامセット配合錠 (ヤンセン ファーマ(株))	製 販	承 認	トラマドール塩酸塩/ アセトアミノフェン	非オピオイド鎮痛剤で治療困 難な非がん慢性疼痛及び抜 歯後の疼痛における鎮痛を効 能・効果とする新医療用配合剤	6年	原体:いずれも劇薬 (済) 配合剤:劇薬 (予定)
4 リパクレオン顆粒300mg分包 同 カプセル150mg (アボット製薬(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	パンクレリパーゼ	膵外分泌機能不全における膵 消化酵素の補充を効能・効果と する新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当 (予定) 製剤:非該当 (予定)
<報告品目>						
5 ノボリンR注フレックスペン 同 R注100単位/mL 同 30R注フレックスペン 同 N注フレックスペン イノレット30R注 (ノボ ノルディスク ファーマ(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認 承 認	ヒトインスリン (遺伝 子組換え)	インスリン療法が適応となる 糖尿病を効能・効果とする新有 効成分含有医薬品。 ただし、本申請は原薬の製法変 更のみに係るものであり、製剤 の処方及び製法、効能・効果及 び用法・用量については、既承 認製剤と同じである。	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
6 注射用プロスタジン20 (小野薬品工業(株))	製 販	一 変	アルプロスタジル ア ルファデクス	勃起障害の診断を追加とする 新投与経路・新効能・新用量医 薬品	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
7 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	スルホニルウレア系薬剤併用 及びビグアナイド系薬剤併用 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)
8 ワーファリン錠0.5mg 同 錠1mg 同 錠5mg (エーザイ(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	ワルファリンカリウム	血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋 梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、 緩徐に進行する脳血栓症等)の 治療及び予防を効能効果とし、 小児用量を追加する新用量医 薬品 【事前評価済告知申請】	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)

平成23年1月31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	パキシル錠10mg	グラクソ・スミスクライン (株)	パロキセチン塩酸塩水和物	強迫性障害	4年	平成18年1月23日
	パキシル錠20mg					
2	ミオカーム内服液 33.3%	ユーシービージャパン (株)	ピラセタム	皮膚性ミオクローヌスに対する抗てんかん剤 などとの併用療法	10年	平成11年9月22日
3	ゾーミッグ錠2.5mg	アストラゼネカ(株)	ゾルミトリプタン	片頭痛	8年	平成13年6月20日
	ゾーミッグRM錠2.5mg				残余(平成21年 6月19日まで)	平成14年3月15日

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	<p>ノボリンR注 フレックスペン ノボリンR注 100 単位/mL ノボリン30R注 フレックスペン イノレット 30R注 ノボリンN注 フレックスペン</p>
2	一 般 名	<p>ヒトインスリン (遺伝子組換え)</p>
3	申 請 者 名	<p>ノボ ノルディスク ファーマ株式会社</p>
4	成 分 ・ 分 量	<p><u>ノボリンR注 フレックスペン、ノボリン30R注 フレックスペン、イノレット 30R注、ノボリンN注 フレックスペン</u> 1 筒 (3 mL) 中ヒトインスリン (遺伝子組換え) 300 単位含有</p> <p><u>ノボリンR注 100 単位/mL</u> 1 バイアル (10 mL) 中ヒトインスリン (遺伝子組換え) 1000 単位含有</p>
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>ノボリンR注 フレックスペン</u> 本剤は持続型インスリン製剤と併用する速効型インスリン製剤である。 成人では通常毎食前に 2~20 単位を皮下注射する。 なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。</p> <p><u>ノボリンR注 100 単位/mL</u> 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4~100 単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。</p> <p><u>ノボリン30R注 フレックスペン</u> 本剤は速効型インスリンと中間型インスリンをそれぞれ 3 : 7 の割合で含有する混合製剤である。 成人では通常 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食前と夕食前 30 分以内に皮下注射する。 なお、1 日 1 回投与のときは朝食前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。</p> <p><u>イノレット 30R注</u> 本剤は速効型インスリンと中間型インスリンをそれぞれ 3 : 7 の割合で含有する混合製剤である。 成人では通常 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食前と夕食前 30 分以内に皮下注射する。 なお、1 日 1 回投与のときは朝食前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。</p> <p><u>ノボリンN注 フレックスペン</u> 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を朝食前 30 分以内に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。 以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>インスリン療法が適応となる糖尿病</p>

日本標準商品分類番号		872492	
製 剤	承認番号	薬価収載	販売開始
ノボリンR注フレックスペン		2003年7月	2003年7月

劇薬
処方せん医薬品^(注)

ノボリン[®]R注フレックスペン[®] Novolin[®]R FlexPen[®]

合成ヒト中性インスリン注射液

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

使用期限：製造後30ヵ月（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）】

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】

1筒（3 mL）中

ヒトインスリン（遺伝子組換え）		300単位
添加物	酸化亜鉛	21 µg ^(注)
	m-クレゾール	9 mg
	濃グリセリン	48 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (注入ボタン)	色	黄色
	刻み	
剤形・性状		注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH		7.0～7.8
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.6～0.8

注）亜鉛含量として

原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、63 µgである。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈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・用量】

本剤は持続型インスリン製剤と併用する速効型インスリン製剤である。

成人では通常毎食前に2～20単位を皮下注射する。

なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

適用にあたっては本剤の作用時間、1 mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

【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）
 - (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) 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）
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) 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) 肝機能障害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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
 - (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の頭在化又は増悪、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。
 - (7) 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ヵ月間必要になることがある。

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	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。
メトホルミン塩酸塩	
プロホルミン塩酸塩	

スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	インスリン分泌促進作用による血糖 降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 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。
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。
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	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。
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	機序不明
ガアナチジン硫酸塩	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。
ペザフィブラート	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。
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。

(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
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	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 レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺	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。

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。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖 利用抑制、インスリン分泌抑制等 による血糖上昇作用を有する。
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。
フェントイン	インスリン分泌抑制作用を有する。

(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。

4. 副作用

ヒトインスリン製剤の承認時及び承認後の調査症例 5,802 例中 178 例 (3.07%) に、ヒトインスリン製剤との関連が疑われる副作用が 212 件認められた。このうち主なものは低血糖で、135 件 (2.33%) に認められた。

(1) 重大な副作用

1) 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) アナフィラキシーショック(0.1%未満)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫(頻度不明)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

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	血圧降下		アレルギー、蕁麻疹、発疹、瘙癢感
肝臓			肝機能障害
消化器	嘔気		食欲不振
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)		
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常		
注射部位		疼痛、発赤、腫脹、硬結、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	発疹
その他	浮腫、発熱		

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、授乳期にはインスリンの需要量が変化しやすいため、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。

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

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4. 副作用」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1) 保存時

使用中は冷蔵庫に保存しないこと。

(2) 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。

(3) 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3 cm離して注射すること。

(4) 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。
- 2) 本剤は 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。
[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
- 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) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 5) インスリン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ることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
- 6) インスリン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本のフレックスペンを複数の患者に使用しないこと。

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】

健康成人男子 16 名に本剤と同一組成のノボリン R 注 100 単位/mL を 0.1 単位/kg 皮下注射したところ、血中インスリン濃度 (IRI) は急速に上昇し 60 分後に最高値となった。その後徐々に低下して投与後 240 分で前値に復した²⁾。

投与量 (単位)	n	Cmax (μU/mL)	Tmax (hr)	AUC (μU・hr/mL)
0.1U/kg	16	29.8	0.84	80.3

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
約 30 分	1~3 時間	約 8 時間

【臨床成績】

1. 追加分泌補充療法による検討³⁾

対象	18 例 (他のインスリン製剤で治療中の糖尿病患者)	
方法・実施期間	本剤と同一組成のノボレット R 注の 1 日 3 回毎食前投与に切り替え、2 週間経過観察。	
観察項目	インスリン 1 日投与量 空腹時血糖値	わずかに低下傾向がみられた。
	HbA _{1c}	試験開始時に比較し、2 週後に有意な低下がみられた。
	フルクトサミン	
有用度の最終評価	有用以上 13/18 例 (72.2%) やや有用以上 17/18 例 (94.4%)	

2. 基礎/追加分泌補充療法による検討⁴⁾

対象	18 例 (他のヒトインスリン製剤で 4 週間以上、基礎/追加分泌補充療法を受けているインスリン依存型糖尿病患者)	
方法・実施期間	追加分泌補充に対応する速効型インスリンをノボレット R 注に切り替えて 1 日 3 回毎食前投与し、4 週間にわたって経過観察。	
観察項目	インスリン 1 日投与量 空腹時血糖値	有意な変動は認められなかった。
	HbA _{1c}	
	フルクトサミン	
有用度の最終評価	有用以上 13/18 例 (72.2%) やや有用以上 17/18 例 (94.4%)	

【薬効薬理】

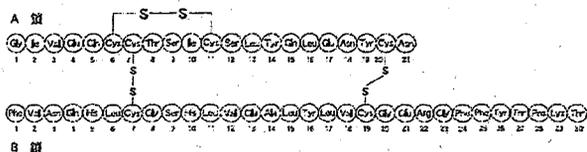
インスリンは標的臓器のインスリンレセプターに結合し、次のような種々の作用をあらわす。それらの結果、血糖降下作用があらわれる。

1. 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
2. 肝臓における糖新生の抑制
3. 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
4. 肝臓における解糖系の促進
5. 脂肪組織における脂肪合成促進

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ヒトインスリン (遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Insulin Human (genetical recombination) [命名法: JAN]
分子式: C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆
分子量: 5807.57

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けないが、0.1 mol/L 塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

1 筒 3 mL (100 単位/mL)

ノボリン R 注フレックスペン：2 本、5 本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345 : 1195 (1995)
- 2) A-40 および A-100 の生物学的同等性試験 (社内資料)
- 3) 七里元亮ほか：医学と薬学, 30 : 1205 (1993)
- 4) 青木矩彦ほか：基礎と臨床, 24 : 7087 (1990)

【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下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 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

ノボリン®、Novolin®、フレックスペン®、FlexPen®及びペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1
www.novonordisk.co.jp

日本標準商品分類番号		872492
承認番号	薬価収載	販売開始
	2008年12月	1992年5月

劇薬
処方せん医薬品⁽²⁾

ノボリン[®]R注 100単位/mL

Novolin[®] R 100IU/mL

生合成ヒト中性インスリン注射液

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

使用期限：製造後30ヵ月（外箱及びバイアル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）】

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】

1バイアル（10 mL）中

ヒトインスリン（遺伝子組換え）		1000 単位
添加物	酸化亜鉛	70 µg ⁽²⁾
	m-クレゾール	30 mg
	濃グリセリン	160 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状		注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH		7.0～7.8
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.6～0.8

注）亜鉛含量として

原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、210 µg である。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈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・用量】

通常、成人では、初期は1回4～20単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常1日4～100単位である。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤の特徴に適合する場合に投与すること。

【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）
 - (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) 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）
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) 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) 肝機能障害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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
 - (6) 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。
 - (7) 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ヵ月間必要になることがある。

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	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	

速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 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。
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。
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	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、低血糖を遅延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	機序不明
グアネチジン硫酸塩	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。
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。
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。

(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
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	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	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。
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。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。
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。

(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。

4. 副作用

ヒトインスリン製剤の承認時及び承認後の調査症例 5,802 例中 178 例 (3.07%) に、ヒトインスリン製剤との関連が疑われる副作用が 212 件認められた。このうち主なものは低血糖で、135 件 (2.33%) に認められた。

(1) 重大な副作用

1) 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うまま、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。

低血糖は臨時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) アナフィラキシーショック(0.1%未満)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫(頻度不明)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

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	血圧低下		アレルギー、蕁麻疹、発疹、痒痒感
肝臓			肝機能障害
消化器	嘔気		食欲不振
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)		
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常		

注射部位		疼痛、発赤、腫脹、硬結、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	発疹
その他	浮腫、発熱		

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ことが多く、低血糖が起りやすいので、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増加しやすいので、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増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

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

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと（「4. 副作用」の項参照）。

9. 適用上の注意

(1) 調製時・調製方法

1) 本剤は中間型ヒトインスリン製剤と混注できる。また、混合に際しては各製剤の1mLあたりのインスリン含有単位に注意し、混合後直ちに皮下注射すること。

2) 本剤は緩衝液を含まない製剤である。なお、異なるインスリン製剤の混和に際しては、各製剤ごとに付された注意を守ること。

(2) 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(3) その他

バ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ることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。

10. その他の注意

(1) 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⁾。

(2) 本剤を持続皮下インスリン注入療法(CSII)に使用した場合、シリンジ内の沈殿物の発生や注入ルートへの閉塞等の理由により血糖コントロールへの影響がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

健康成人男子16名にノボリンR注40(40単位/mL)又はノボリンR注100単位/mLをそれぞれ0.1単位/kg皮下注射したところ、血中インスリン濃度(IRI)は、ノボリンR注40では30分後、ノボリンR注100単位/mLでは60分後に最高値となった。両剤ともその後経時的に低下し、240分後にはほぼ前値に復した²⁾。

製剤	Cmax (μ U/mL)	Tmax (hr)	AUC (μ U \cdot hr/mL)
ノボリンR注40	30.9	0.75	79.2
ノボリンR注100単位/mL	29.8	0.84	80.3

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
約30分	1~3時間	約8時間

【臨床成績】

一般臨床試験の概要は以下のとおりである³⁾。

対象	97例 (インスリン治療を必要とする糖尿病患者)	
方法・実施期間	モノタード注40単独もしくは必要に応じてノボリンR注40を併用して24週間投与	
観察項目	インスリン1日投与量	16週、20週、24週で有意に増加したが、その差はわずかであった。
	空腹時血糖値	有意な変動はみられなかった。
	HbA _{1c}	
	IgG抗体価	
イースト蛋白抗体価		
有用度の最終評価	有用以上 57/87例(65.5%) やや有用以上 76/87例(87.4%)	

【薬効薬理】

インスリンは標的臓器のインスリンレセプターに結合し、次のような種々の作用をあらわす。それらの結果、血糖降下作用があらわれる。

1. 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
2. 肝臓における糖新生の抑制
3. 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
4. 肝臓における解糖系の促進
5. 脂肪組織における脂肪合成促進

【有効成分に関する理化学的知見】

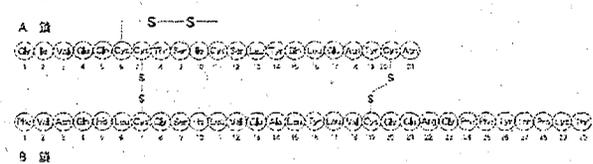
一般名：ヒトインスリン（遺伝子組換え） [命名法：JAN]

Insulin Human (genetical recombination) [命名法：JAN]

分子式：C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

分子量：5807.57

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けないが、0.1mol/L塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

1 バイアル 10 mL (100 単位/mL) : 1 本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345 : 1195 (1995)
- 2) A-40 および A-100 の生物学的同源性試験 (社内資料)
- 3) 原 均 ほか：プラクティス, 7 : 528 (1990)

【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下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 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

ノボリン[®]、Novolin[®]及びモノタード[®]は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

東京都千代田区丸の内2-1-1

www.novonordisk.co.jp

(案)

		日本標準商品分類番号	872492
製 剤	承認番号	薬価収載	販売開始
ノボリン30R注フレックスペン		2003年7月	2003年7月
イノレット30R注		2001年7月	2001年7月

劇薬
処方せん医薬品^(註)

ノボリン®30R注フレックスペン® Novolin®30R FlexPen® イノレット®30R注 InnoLet®30R

生成ヒト二相性インスリン水性懸濁注射液

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。
使用期限：製造後30ヵ月（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）】

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】

1筒（3mL）中

ヒトインスリン（遺伝子組換え） （溶解インスリン：インスリン）		300単位 （3：7）
添加物	プロタミン硫酸塩	0.75 mg
	酸化亜鉛	45 µg ^(註)
	フェノール	1.95 mg
	m-クレゾール	4.5 mg
	濃グリセリン	48 mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	7.2 mg
	塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量	
識別 （注入ボタン）	色	茶色
	刻み	
剤形・性状		水性懸濁注射液 本剤は白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、穏やかに振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となる。 本剤は鏡検するとき、沈殿物は小長方形の結晶であり、そのほとんどが長径1～20 µmである。また、大きい凝集物を認めない。
pH		6.9～7.5
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）		0.8～1.0

注）亜鉛含量として
原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は90 µgである。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈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・用量】

ノボリン30R注フレックスペンは速効型インスリンと中間型インスリンを3：7の割合で含有する混合製剤である。

イノレット30R注は速効型インスリンと中間型インスリンをそれぞれ3：7の割合で含有する混合製剤である。

成人では通常1回4～20単位を1日2回、朝食前と夕食前30分以内に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。
但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

なお、糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

【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) 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) 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）
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) 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で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ので、適切な処置を行うこと。
 - (5) 肝機能障害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はインスリン製剤を変更するなど

適切な処置を行うこと。

- (6) 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。
- (7) 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か月間必要になることがある。

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
ビッグアニド系薬剤 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	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 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。
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。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール	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、低血糖を遅延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	機序不明
グアナチジン硫酸塩	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。
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。
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 ピ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。

- (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

チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	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	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。
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。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。
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。

- (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。

4. 副作用

ヒトインスリン製剤の承認時及び承認後の調査症例 5,802 例中 178 例（3.07%）に、ヒトインスリン製剤との関連が疑われる副作用が 212 件認められた。このうち主なものは低血糖で、135 件（2.33%）に認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) 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) アナフィラキシーショック (0.1%未満) (呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫 (頻度不明) 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

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	血圧低下		アレルギー、蕁麻疹、発疹、痒痒感
肝臓			肝機能障害
消化器	嘔気		食欲不振
神経系	治療後神経障害 (主に有痛性)		
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常		
注射部位		疼痛、発赤、腫脹、硬結、リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	発疹
その他	浮腫、発熱		

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、授乳期にはインスリンの需要量が変化しやすいため、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。

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

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと (「4. 副作用」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後、使用すること。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に保存しないこと。

(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) 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3 cm離して注射すること。

(5) 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。

2) 本剤は 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。

[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

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) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

5) 十分混和しても、インスリン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ることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

6) インスリン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本のフレックスペン及びイノレットを複数の患者に使用しないこと。

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。

【薬物動態】

本剤と同一組成のペンフィル 10R~50R 注について英国で実施した試験結果を以下に示す。

1. ペンフィル 10R 注、20R 注及び 30R 注の薬物動態比較試験²⁾

健康成人男子 9 例を対象に、3 剤 3 期の交叉比較試験を実施した。各製剤 20 単位を腹壁に皮下注射し、血中インスリン濃度 (IRI) を 24 時間まで経時的に測定した。IRI は、ペンフィル 10R 注では 2 時間 15 分後、ペンフィル 20R 注及びペンフィル 30R 注では 2 時間 45 分後に最高値となった。10R 注は 4 時間後にも 2 回目のピークがあらわれたが、その後徐々に低下して前値に復した。

ペンフィル 10R 注と 20R 注において、IRI に有意差は認められなかったが、ペンフィル 30R 注投与後の 3~4 時間までの IRI は、10R 注及び 20R 注と比較して有意に高かった。また、30R 注投与後 8 時間までの IRI の AUC は、他の 2 剤に比べて有意差が認められた。

2. ペンフィル 30R 注、40R 注及び 50R 注の薬物動態比較試験³⁾

健康成人男子 8 例を対象に、3 剤 3 期の交叉比較試験を実施した。各製剤 20 単位を腹壁に皮下注射し、血中インスリン濃度 (IRI) を 8 時間まで経時的に測定した。IRI はペンフィル 30R 注及びペンフィル 40R 注では 45 分後、ペンフィル 50R 注では 1 時間後に最高値となり、その後徐々に低下して前値に復した。

ペンフィル 30R 注と 40R 注において、IRI に有意差は認められなかったが、ペンフィル 50R 注投与後の IRI は、30R 注と比較した場合は投与後 1 時間 15 分で、40R 注と比較した場合は投与後 1 時間 15 分と 3 時間 15 分で、有意に高かった。

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
約 30 分	2~8 時間	約 24 時間

【臨床成績】

本剤と同一組成のペンフィル 10R~50R 注での臨床試験結果を以下に示す⁴⁾。

対象	207 例 (中間型インスリン製剤の単独あるいは速効型インスリン製剤との併用で、1 日 1~2 回投与により治療を受けている糖尿病患者)
方法・実施期間	原則として試験開始前の速効型と中間型インスリンの混合比に近い組成の製剤に切り替え、24 週にわたって経過観察。
観察項目	インスリン 1 日投与量
	HbA _{1c}
	インスリン IgG 抗体価
	イースト蛋白抗体価
空腹時血糖値	16 週目及び 20 週目に有意に低下した。
有用度の最終評価	有用以上 94/181 例 (51.9%) やや有用以上 141/181 例 (77.9%)

【薬効薬理】

インスリンは標的臓器のインスリンレセプターに結合し、次のような種々の作用をあらわす。それらの結果、血糖降下作用があらわれる。

1. 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
2. 肝臓における糖新生の抑制
3. 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
4. 肝臓における解糖系の促進
5. 脂肪組織における脂肪合成促進

【有効成分に関する理化学的知見】

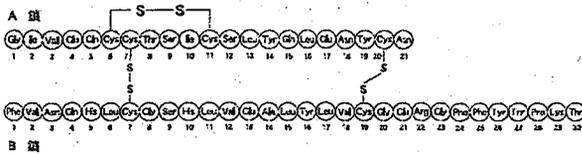
一般名：ヒトインスリン（遺伝子組換え） [命名法：JAN]

Insulin Human (genetical recombination) [命名法：JAN]

分子式：C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

分子量：5807.57

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けないが、0.1 mol/L 塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

1筒 3 mL (100 単位/mL)

ノボリン 30R 注フレックスペン：2本、5本

イノレット 30R 注：2本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345 : 1195 (1995)
- 2) MX-10、MX-20 および MX-30 の薬物動態比較試験 (社内資料)
- 3) MX-30、MX-40 および MX-50 の薬物動態比較試験 (社内資料)
- 4) 石田俊彦ほか：プラクティス, 8 : 161 (1991)

【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下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1

Tel 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

ノボリン®、Novolin®、フレックスペン®、FlexPen®、イノレット®、InnoLet®、ペンフィル®及びペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

東京都千代田区丸の内 2-1-1

www.novonordisk.co.jp

(案)

		日本標準商品分類番号	872492
製 剤	承認番号	薬価収載	販売開始
ノボリン®N注フレックスペン		2003年7月	2003年7月

劇薬
処方せん医薬品[※]

ノボリン®N注フレックスペン® Novolin®N FlexPen®

生合成ヒトインスリン水性懸濁注射液

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

使用期限：製造後 30 ヶ月（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）】

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

なお、糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

【組成・性状】

1 筒 (3 mL) 中

ヒトインスリン (遺伝子組換え)		300 単位
添加物	プロタミン硫酸塩	1.05 mg
	酸化亜鉛	54 µg [※]
	フェノール	1.95 mg
	m-クレゾール	4.5 mg
	濃グリセリン	48 mg
	リン酸水素ナトリウム二水合物	7.2 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (注入ボタン)	色	黄緑
	刻み	なし ○
剤形・性状		水性懸濁注射剤 本剤は白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、穏やかに振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となる。 本剤は鏡検するとき、沈殿物は小長方形の結晶であり、そのほとんどが長径 1～20 µm である。また、大きい凝集物を認めない。
pH		6.9～7.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8～1.0

注) 亜鉛含量として

原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、99 µg である。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈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・用量】

通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を朝食前 30 分以内に皮下注射するが、ときに回数をもやしたり、他のインスリン製剤を併用する。

以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4～80 単位である。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

適用にあたっては本剤の作用時間、1 mL あたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適合する場合に投与すること。

【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）

- (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) 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）

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) 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) 肝機能障害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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 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。
- (7) 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。

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	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 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。
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。
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	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、低血糖を遅延させる可能性がある。
ケマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明
クロラムフェニコール	機序不明
グアナチジン硫酸塩	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。
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。
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、空腹状態の遅延、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。

(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
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	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	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。
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。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。
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。

(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。

4. 副作用

ヒトインスリン製剤の承認時及び承認後の調査症例 5,802 例中 178 例 (3.07%) に、ヒトインスリン製剤との関連が疑われる副作用が 212 件認められた。このうち主なものは低血糖で、135 件 (2.33%) に認められた。

(1) 重大な副作用

1) 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) アナフィラキシーショック (0.1%未満) (呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫 (頻度不明) 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

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	血圧降下		アレルギー、蕁麻疹、発疹、痒感
肝臓			肝機能障害
消化器	嘔気		食欲不振
神経系	治療後神経障害 (主に有痛性)		
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常		
注射部位		疼痛、発赤、腫脹、硬結、リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	発疹
その他	浮腫、発熱		

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ため、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。

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

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと (「4. 副作用」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後、使用すること。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に保存しないこと。

(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) 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等を行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3 cm離して注射すること。

(5) 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。
- 2) 本剤は 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。
[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
- 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) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 5) 十分混和しても、インスリン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ることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
- 6) インスリン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本のフレックスペンを複数の患者に使用しないこと。

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】

健康成人男子 10 名に本剤と同一組成のノボリン N 注 100 単位/mL を 0.2 単位/kg 皮下注射したところ、血中インスリン濃度 (IRI) は 2.5 時間後に最高値に達した。その後漸減し、投与 14 時間後には投与開始前値まで復した²⁾。

投与量 (単位)	n	Cmax (μU/mL)	Tmax (hr)	AUC (μU・hr/mL)
0.2U/kg	10	19.2	2.20	206.8

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
約 1.5 時間	4~12 時間	約 24 時間

【薬効薬理】

インスリンは標的臓器のインスリンレセプターに結合し、次のような種々の作用をあらわす。それらの結果、血糖降下作用があらわれる。

1. 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
2. 肝臓における糖新生の抑制
3. 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
4. 肝臓における解糖系の促進
5. 脂肪組織における脂肪合成促進

【有効成分に関する理化学的知見】

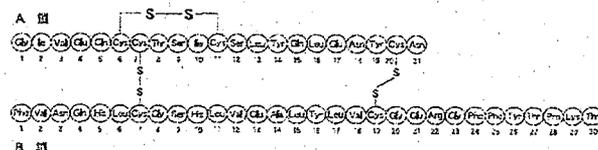
一般名: ヒトインスリン (遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Insulin Human (genetical recombination) [命名法: JAN]

分子式: C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

分子量: 5807.57

構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末で、においはない。水、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けないが、0.1 mol/L 塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

1 筒 3 mL (100 単位/mL)

ノボリン N 注フレックスペン: 2 本、5 本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, 345: 1195 (1995)
- 2) 浦江明憲ほか: 医学と薬学, 30: 301 (1993)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 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

ノボリン[®]、Novolin[®]、フレックスペン[®]、FlexPen[®]及びペンニードル[®]は Novo Nordisk A/S
の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

(新聞発表用)

1	販 売 名	注射用プロスタンディン 20						
2	一 般 名	アルプロスタジル アルファデクス						
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社						
4	成 分 ・ 含 量	1バイアル中 アルプロスタジル 20 μ g をアルプロスタジル アルファデクスとして含有						
5	用 法 ・ 用 量	<table border="1"> <tr> <td>I. 動脈内投与 慢性動脈閉塞症(パージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善</td> <td>(1)本品1バイアル(アルプロスタジル 20μg)を生理食塩液 5 mL に溶かし, 通常成人1日量アルプロスタジルとして 10~15μg(およそ 0.1~0.15 ng/kg/分)をシリンジポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。 (2)症状により 0.05~0.2 ng/kg/分の間で適宜増減する。</td> </tr> <tr> <td>II. 静脈内投与 1. 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復 2. 血行再建術後の血流維持 3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(パージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善 4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存</td> <td>(1)通常成人1回量本品 2~3 バイアル(アルプロスタジル 40~60μg)を輸液 500 mL に溶解し, 2時間かけて点滴静注する(5~10 ng/kg/分)。なお, 投与速度は体重 1 kg 2時間あたり 1.2μg をこえないこと。 (2)投与回数は1日 1~2回。 (3)症状により適宜増減する。 通常, アルプロスタジルとして 50~100 ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し, 症状に応じて適宜増減し, 有効最小量で持続投与する。</td> </tr> <tr> <td>III. 陰茎海綿体内投与 勃起障害の診断</td> <td>本品1バイアル(アルプロスタジル 20μg)を生理食塩液 1 mL に溶かし, 通常, 成人1回量アルプロスタジルとして 20μg を陰茎海綿体へ注射する。</td> </tr> </table> <p>(下線部は今回追加)</p>	I. 動脈内投与 慢性動脈閉塞症(パージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善	(1)本品1バイアル(アルプロスタジル 20 μ g)を生理食塩液 5 mL に溶かし, 通常成人1日量アルプロスタジルとして 10~15 μ g(およそ 0.1~0.15 ng/kg/分)をシリンジポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。 (2)症状により 0.05~0.2 ng/kg/分の間で適宜増減する。	II. 静脈内投与 1. 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復 2. 血行再建術後の血流維持 3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(パージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善 4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存	(1)通常成人1回量本品 2~3 バイアル(アルプロスタジル 40~60 μ g)を輸液 500 mL に溶解し, 2時間かけて点滴静注する(5~10 ng/kg/分)。なお, 投与速度は体重 1 kg 2時間あたり 1.2 μ g をこえないこと。 (2)投与回数は1日 1~2回。 (3)症状により適宜増減する。 通常, アルプロスタジルとして 50~100 ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し, 症状に応じて適宜増減し, 有効最小量で持続投与する。	III. 陰茎海綿体内投与 勃起障害の診断	本品1バイアル(アルプロスタジル 20 μ g)を生理食塩液 1 mL に溶かし, 通常, 成人1回量アルプロスタジルとして 20 μ g を陰茎海綿体へ注射する。
I. 動脈内投与 慢性動脈閉塞症(パージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善	(1)本品1バイアル(アルプロスタジル 20 μ g)を生理食塩液 5 mL に溶かし, 通常成人1日量アルプロスタジルとして 10~15 μ g(およそ 0.1~0.15 ng/kg/分)をシリンジポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。 (2)症状により 0.05~0.2 ng/kg/分の間で適宜増減する。							
II. 静脈内投与 1. 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復 2. 血行再建術後の血流維持 3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(パージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善 4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存	(1)通常成人1回量本品 2~3 バイアル(アルプロスタジル 40~60 μ g)を輸液 500 mL に溶解し, 2時間かけて点滴静注する(5~10 ng/kg/分)。なお, 投与速度は体重 1 kg 2時間あたり 1.2 μ g をこえないこと。 (2)投与回数は1日 1~2回。 (3)症状により適宜増減する。 通常, アルプロスタジルとして 50~100 ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し, 症状に応じて適宜増減し, 有効最小量で持続投与する。							
III. 陰茎海綿体内投与 勃起障害の診断	本品1バイアル(アルプロスタジル 20 μ g)を生理食塩液 1 mL に溶かし, 通常, 成人1回量アルプロスタジルとして 20 μ g を陰茎海綿体へ注射する。							
6	効 能 ・ 効 果	<p>I. 動脈内投与 慢性動脈閉塞症(パージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善</p> <p>II. 静脈内投与 1. 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復 2. 血行再建術後の血流維持 3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(パージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善 4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存</p> <p>III. 陰茎海綿体内投与 勃起障害の診断</p> <p>(下線部は今回追加)</p>						

7	備 考	<p>取扱い区分:医療用医薬品(3)新投与経路医薬品, 医療用医薬品(4)新効能医薬品, 医療用医薬品(6)新用量医薬品</p> <p>「添付文書(案)」は、別紙として添付。</p> <p>本剤はプロスタグランジン E₁ 製剤であり、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号, 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づき、「勃起障害の診断」に関する効能追加について申請した。</p>
---	--------	--

** 2000年〇月改訂(第12版)

* 2010年 9月改訂

日本標準商品分類番号87219

フロスタグランジンE1製剤

劇薬、処方せん医薬品[※]注射用プロスタンディン[®]20〔PROSTANDIN[®]〕

**

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：外箱に表示(3年)

注射用アルプロスタジル アルファデクス

承認番号	21700AMZ00211
薬価収載	2006年 7月
販売開始	2006年 8月
再審査結果	1988年 1月 (注射用プロスタンディン)
効能追加	2000年〇月
国際誕生	1979年 8月

〔警告〕

1. 動脈管依存性先天性心疾患に投与する場合には、本剤投与により無呼吸発作が発現することがあるので、呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。

** 2. 勃起障害の診断で投与する場合

(1) 本剤投与により4時間以上の勃起の延長又は持続勃起症(6時間以上持続する勃起)が発現することがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、速やかに適切な処置を行うこと。持続勃起症に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがある。

(2) 本剤投与により勃起の延長又は持続勃起症、不整脈、一過性の低血圧等が発現することがあるので、本剤を用いた勃起障害の診断は、勃起障害の診断及び治療に精通し、本剤投与時の副作用への対処が可能な医師が、緊急時の対応が可能な状況で行うこと。

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- 重篤な心不全、肺水腫のある患者(ただし、動脈管依存性先天性心疾患の患者は除く)[心不全、肺水腫を増悪させることがある。]
- 出血(頭蓋内出血、出血性眼疾患、消化管出血、喀血等)している患者[出血を助長するおそれがある。]
- 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)
- 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	注射用プロスタンディン20
成分・含量 (1バイアル中)	アルプロスタジル20 μ gをアルプロスタジルアルファデクスとして含有する。
添加物 (1バイアル中)	マルトース水和物 50mg
剤形	注射剤(バイアル)
pH	4.0~6.0 (本品5バイアルを生理食塩液3mLに溶かした液)
浸透圧比	1.1~1.2 (本品1バイアルを生理食塩液5mLに溶かした液)
性状	白色、凍結乾燥品

〔効能・効果〕

I. 動脈内投与

慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善

II. 静脈内投与

- 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復
- 血行再建術後の血流維持
- 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善
- 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

** III. 陰茎海綿体内投与

勃起障害の診断

〔用法・用量〕

I. 動脈内投与

慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善

- * (1) 本品1バイアル(アルプロスタジル20 μ g)を生理食塩液5mLに溶かし、通常成人1日量アルプロスタジルとして10~15 μ g(およそ0.1~0.15ng/kg/分)をシリンジポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。
- (2) 症状により0.05~0.2ng/kg/分の間で適宜増減する。

II. 静脈内投与

- 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復
- 血行再建術後の血流維持
- 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善
- 通常成人1回量本品2~3バイアル(アルプロスタジル40~60 μ g)を輸液500mLに溶解し、2時間かけて点滴静注する(5~10ng/kg/分)。
なお、投与速度は体重1kg2時間あたり1.2 μ gをこえないこと。
- 投与回数は1日1~2回。
- 症状により適宜増減する。
- 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
通常、アルプロスタジルとして50~100ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。

** III. 陰茎海綿体内投与

勃起障害の診断

本品1バイアル(アルプロスタジル20 μ g)を生理食塩液1mLに溶かし、通常、成人1回量アルプロスタジルとして20 μ gを陰茎海綿体へ注射する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

動脈管依存性先天性心疾患に対し投与する場合は、観察を十分行い慎重に投与量の調整を行うこと。効果が得られた場合には減量し、有効最小量で投与を継続すること。動脈管開存の維持には10ng/kg/分でも有効な場合がある。

注) 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) 心不全のある患者〔心不全の増強傾向があらわれるとの報告があるので、循環状態に対する観察を十分に行い、慎重に投与すること。〕
- (2) 重症糖尿病患者〔網膜症等、脆弱血管からの出血を助長することがある。〕
- (3) 出血傾向のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (4) 胃潰瘍の合併症及び既往歴のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (5) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (6) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。〕
- (7) 腎不全の患者〔腎不全を増悪することがある。〕
- (8) 高齢者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

** (9) 勃起障害の診断で投与する場合には、陰茎の構造上欠陥(屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等)のある患者〔陰茎痛を伴うおそれがある。〕

** (10) 勃起障害の診断で投与する場合には、持続勃起症の素因となり得る疾患(鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等)のある患者

2. 重要な基本的注意

・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症

- (1) 本剤による治療は対症療法であり投与中止後再燃することがあるので注意すること。
- (2) 心不全、肺水腫、胸水があらわれることがあるので、輸液量に留意するとともに、循環状態(血圧、脈拍等)を十分に観察すること。また、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等の症状があらわ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。特に高齢者は心機能等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。
- (3) 慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍の改善を治療目的とする場合、静脈内投与は動脈内投与に比し治療効果がやや劣るので、動脈内投与が非適応と判断される患者(高位血管閉塞例等)又は動脈内投与操作による障害が、期待される治療上の効果を上まわると判断される患者に行うこと。

・動脈管依存性先天性心疾患

- (1) 本剤による治療は対症療法であり投与中止後症状が悪化することがあるので注意すること。
- (2) 本剤の投与を継続しても、状態の改善がみられなければ、緊急手術等、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の高用量投与により、副作用発現率が高まるおそれがあるため、有効最小量にて使用すること。
- (4) 本剤の長期投与により長管骨膜に肥厚、多毛及び脱毛がみられるとの報告があるので観察を十分に行い、必要以上の長期投与は避けること。

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
抗血小板剤 アスピリン チクロピジン シロスタゾール 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似的作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強することが考えられる。

4. 副作用

(動脈内投与)

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった465例中220例(47.3%)に408件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは注射部位では浮腫・腫脹145件(31.2%)、鈍痛・疼痛115件(24.7%)、発赤57件(12.3%)、熱感・発熱51件(11.0%)、及び注射部位以外では発熱11件(2.4%)等であった。(承認時及び1982年10月までの副作用頻度報告結果)

(静脈内投与)

・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった2,200例中221例(10.0%)に318件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは注射部位では血管痛77件(3.5%)、静脈炎13件(0.6%)、疼痛16件(0.7%)、発赤97件(4.4%)、及び注射部位以外では悪心・嘔吐16件(0.7%)、頭痛・頭重11件(0.5%)等であった。(再審査終了時)

・動脈管依存性先天性心疾患

承認時までの調査及び市販後調査において無呼吸発作は23.0%(53/230例)に認められた。無呼吸発作以外では、副作用集計の対象となった343例中75例(21.9%)に114件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、主なものは発熱31件(9.0%)、低ナトリウム血症9件(2.6%)、CRP上昇6件(1.7%)、頻脈4件(1.2%)等であった。(承認時及び2007年9月の特別調査報告結果)

** (陰茎海绵体内投与)

本対象疾患については、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、海外からの自発報告、国内及び海外の文献等を参考にした。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害、呼吸困難、発疹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。

2) 心不全、肺水腫

心不全、肺水腫、胸水(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

3) 脳出血、消化管出血

脳出血(頻度不明*)、消化管出血(0.05%)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こと。

4) 心筋梗塞

心筋梗塞(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、胸部圧迫感、心電図異常等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) 無顆粒球症、白血球減少

無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明*)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) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸(いずれも頻度不明*)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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 間質性肺炎

間質性肺炎(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 無呼吸発作

動脈管依存性先天性心疾患に投与した場合、無呼吸発作(23.0%)があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。なお、発現した場合は、人工呼吸器の装着、皮膚への刺激等、適切な処置を行うこと。

注) 動脈管依存性先天性心疾患への投与において、上記等の副作用が発現した場合には、患者の状態を観察し、本剤の投与継続の必要性について考慮した上で、適切な処置を行うこと。

** 9) 持続勃起症

勃起障害の診断で投与した場合、持続勃起症(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合にはα刺激剤の投与、脱血と生理食塩水による洗浄等、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

(動脈内投与)

	10~35%未満	3%未満	頻度不明*
注射部	疼痛、腫脹、発赤、発熱	脱力感、痒痒	
その他		頭痛、発熱、動悸	血漿蛋白分画の変動

(静脈内投与)

・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注)}		痒痒	発疹、蕁麻疹
循環器 ^{注)}		胸部絞扼感、血圧低下、顔面潮紅、動悸、発赤	
出血傾向 ^{注)}			眼底出血、皮下出血
注射部	血管痛、静脈炎、疼痛、発赤	腫脹、痒痒	
呼吸器			咳嗽、喘息 ^{注)}
消化器	悪心・嘔吐	胃部不快感、食欲不振、下痢、腹痛	
精神神経系		発熱、めまい	悪寒
肝臓		AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇等	
腎臓 ^{注)}			腎不全の増悪
血液 ^{注)}			血小板減少、貧血
その他	頭痛・頭重	熱感、浮腫、乳房硬結、四肢疼痛(増強を含む)	関節痛、しびれ、CRP上昇、低ナトリウム血症

注)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

・動脈管依存性先天性心疾患

本剤の投与により副作用が発現した場合には、患者の状態を観察しながら、適切な処置を行うこと。

	1~10%未満	1%未満	頻度不明*
循環器	頻脈、浮腫、発赤	低血圧、徐脈	肺動脈中膜の菲薄化
中枢神経系	発熱、多呼吸		痙攣、振戦
注射部			血管痛、静脈炎、疼痛、発赤、腫脹、痒痒
その他	低ナトリウム血症、低クロール血症、CRP上昇	胃粘膜肥厚、下痢、骨膜肥厚、低カリウム血症、口腔内・気道分泌液の増加、出血傾向、アシドーシス	脱毛、多毛、腹水

** (陰茎海綿体内投与)

本剤の投与により副作用が発現した場合には、患者の状態を観察しながら、適切な処置を行うこと。

	頻度不明*
過敏症	発疹、痒痒
泌尿・生殖器	勃起の延長、陰茎痛、陰茎腫脹
注射部	疼痛、血腫、出血、腫脹、灼熱感、発赤、痒痒
循環器	低血圧、胸部絞扼感、発赤
消化器	悪心、嘔吐、腹痛
その他	めまい、発熱、頭痛、悪寒

※：頻度不明は自発報告又は文献等の報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、心機能等生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている。2)]

7. 小児等への投与

動脈管依存性先天性心疾患以外の低出生体重児、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(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

- 投与速度：本剤投与により、副作用があらわれた場合には、すみやかに投与速度を遅くするか又は投与を中止すること。
- 調製方法：シリンジポンプ使用に際しては、シリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。

9. その他の注意

- 本剤の投与により脳梗塞がみられたとの報告がある。
- 適応外であるが、勃起障害の治療目的でPGE₁製剤を複数回投与した症例において、陰茎海綿体の線維化が生じたとの報告がある。
- 適応外であるが、勃起障害の治療目的でPGE₁製剤をパバリン等の勃起不全治療剤と併用投与した症例において、勃起の延長又は持続勃起症があらわれたとの報告がある。

〔薬物動態〕

〔静脈内投与〕

心カテーテル中の3例に ^3H -PGE₁0.03ng/kg/分を静脈内投与した実験では全血代謝クリアランス率は2,686±654L/日/m²であり、肺での代謝は投与量の67.8±6.8%であった。すなわち、人では静注されたPGE₁は肺で完全に代謝されることなく、およそ、その1/3は全身循環すると考えられる。³⁾

** 〔陰茎海綿体内投与〕

- (1) 勃起障害患者に PGE₁ 20μg を陰茎海綿体投与後、PGE₁ 及び代謝物 15-keto-13,14 dihydro-PGE₁ 濃度は陰茎海綿体で上昇したが、速やかに減少した。⁴⁾
- (2) 勃起障害患者に PGE₁ 20μg を陰茎海綿体投与後、PGE₁ 濃度は末梢血で投与4.8分後をピークに上昇したが速やかに減少し、投与60分以内に投与前まで減少した。⁵⁾

〔参考〕動物における吸収・分布・代謝・排泄〔ラット〕

^3H 標識PGE₁・ ^{14}C 標識CDをラットに動脈又は静脈内に投与を行った実験では、いずれもPGE₁血中濃度は2相性を示し、6分で血中から速やかに消失する。

静脈内投与5分後の主要臓器内のPGE₁は、肺12%、腎16%、肝25%であり、投与24時間以内に投与量の30~40%が尿中に、25~30%が糞中に排泄される。この時の主代謝物は8-[(1R,2R,5R)-2-(2-Carboxyethyl-1-yl)-5-hydroxy-3-oxocyclopentyl]-6-oxooctanoic acidである。一方、CDは代謝を受けずに、そのままの形で90~100%が尿中に排泄される。なお、7日間連続静脈内投与した場合、PGE₁及びCDとも各臓器への蓄積は認められない。⁶⁾

〔臨床成績〕

〔動脈内投与〕

- (1) 慢性動脈閉塞症患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤による治療効果が認められている。⁷⁾
- (2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験161例において、患肢の冷感や安静時疼痛の軽減、潰瘍の治癒あるいは縮小が認められ、有効率67.5%を示す。⁸⁾

〔静脈内投与〕

- (1) 慢性動脈閉塞症
四肢に虚血性潰瘍を有する慢性動脈閉塞症196例において、虚血性潰瘍の改善率は64.3%、安静時疼痛の改善率は78.1%を示す。⁹⁾
- (2) 振動病
1) 振動病患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤による治療効果が認められている。¹⁰⁾
2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験266例において、自覚症状の改善と末梢循環・神経・運動機能障害の回復が認められ、有効率57.5%を示す。¹¹⁾
- (3) 血行再建術後の補助療法
慢性動脈閉塞症で動脈血行再建術施行52例において、血行再建部血管の開存率は退院時で91%、術後7カ月経過時で83%である。¹²⁾
- (4) 動脈管依存性先天性心疾患
1) 国内文献で動脈管依存性先天性心疾患患者において、有効であったとの報告がある。¹³⁾
2) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に対して、維持用量として10ng/kg/分以下でも有効なことがある。^{13,14)}

** 〔陰茎海綿体内投与〕

勃起障害の診断

海外文献で勃起障害患者において、勃起反応による診断で有用であったとの報告がある。¹⁵⁾

〔薬効薬理〕

1. 作用機序

PGE₁は血管平滑筋弛緩作用を有し血流量を増加させ、さらに、血小板凝集抑制作用を示し、慢性動脈閉塞症、振動病、及び血行再建時に効果が認められている。また、PGE₁は動脈管拡張作用を有し、動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に有効であることが認められている。

** 勃起障害の診断においては、陰茎海綿体平滑筋弛緩作用が認められている。

2. 薬理作用

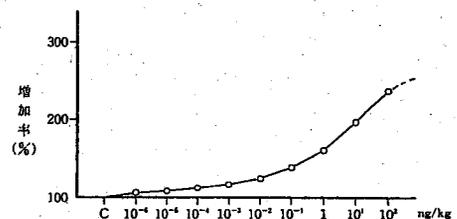
(1) 血管平滑筋に対する作用 (血流量に対する作用)

ウサギの摘出血管平滑筋に対してPGE₁は大動脈のような太い血管では収縮、腸管動脈のような細い血管では低用量(PGE₁・CDをPGE₁として10⁻⁷~5×10⁻⁶g/mL)で弛緩、高用量(PGE₁・CDをPGE₁として10⁻⁵g/mL以上)で収縮の2相性の作用を示す (*in vitro*)。²⁾

イヌでは血管平滑筋を直接弛緩し、用量に依存した血流量の増加が認められるが、血圧が著しく下降する高用量では灌流圧の低下により血流量の増加率は小さくなる (*in vivo*)。¹⁶⁾

1) 動脈内投与

① 大腿動脈内への1回投与において、用量(PGE₁・CDをPGE₁として10⁻⁶~10²ng/kg)に依存した後肢血流量の増加が認められている。また、持続動注においても用量(PGE₁・CDをPGE₁として10⁻²~7ng/kg/分)に依存した血流量の増加が認められている (イヌ)。¹⁷⁾



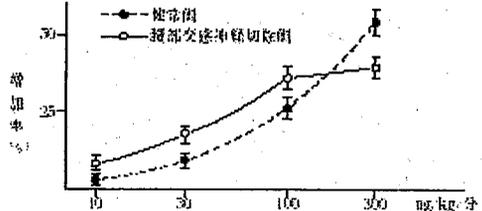
② 後肢の皮膚及び筋血流量の増加が認められている (イヌ、PGE₁・CDをPGE₁として1~30ng/kg)。¹⁸⁾

③ 血流量増加作用はアトロピン、プロプラノロール、ジフェニドラミン等により影響を受けず、交感神経節切除によっても影響されない (イヌ)。¹⁹⁾

④ 慢性動脈閉塞症患者の前脛骨筋血流量の増加が認められている (PGE₁・CDをPGE₁として0.1ng/kg/分)。¹⁹⁾

2) 静脈内投与

① 持続静注により大腿動脈血流量は用量(PGE₁・CDをPGE₁として10~300ng/kg/分)に依存した増加が認められている。100ng/kg/分以下では血圧の下降は10mmHgの範囲内である (イヌ)。²⁰⁾



② 持続静注により交感神経刺激時の皮膚血流量の減少を抑制する (イヌ、PGE₁・CDをPGE₁として50~200ng/kg/分)。²⁰⁾

③ 持続静注により慢性動脈閉塞症患者の足背及び後脛骨動脈血流量の増加が認められている (PGE₁・CDをPGE₁として5~8ng/kg/分)。²¹⁾

(2) 血小板凝集抑制作用

1) PGE₁は種々の凝集剤によるヒト血小板凝集を抑制する。ADP、トロンビン、コラーゲン凝集に対するPGE₁・CDの50%抑制濃度はそれぞれ19、3、61ng/mLである (*in vitro*)。¹⁹⁾

- 2) 動脈内投与 (PGE₁・CDをPGE₁として0.1~1.0ng/kg/分) により末梢動脈閉塞症患者の局所静脈血中の血小板凝集能の抑制が認められている。²²⁾
- 3) 静脈内投与 (PGE₁・CDをPGE₁として5~10ng/kg/分) により慢性閉塞性動脈疾患患者の血小板凝集能の抑制が認められている。²²⁾

(3) 動脈管拡張作用

- 1) ラット新生児及びウサギ新生児に対し、PGE₁はそれぞれ200~1,000 μg/kg及び1,000 μg/kgの投与により、動脈管拡張作用が認められている。²⁴⁾
- 2) ラット新生児に対し、PGE₁を1~1,000 μg/kgの投与により、動脈管拡張作用が認められている。²⁵⁾

** (4) 陰茎海綿体平滑筋弛緩作用

- 1) ヒトの摘出陰茎海綿体及び陰茎海綿体動脈標本に対して、PGE₁はノルアドレナリンやPGF₂αによる収縮を減少させる (*in vitro*)。²⁶⁾
- 2) ヒトの摘出陰茎海綿体標本に対して、PGE₁ 2.0 μg/mLの用量により弛緩作用が認められている (*in vitro*)。²⁷⁾

- 19) 塩野谷恵彦ほか：外科治療，34：213，1976
- 20) 桶川忠夫ほか：現代医療，13：2132，1981
- 21) 本間浩樹ほか：現代医療，13：445，1981
- 22) 西島早見：現代医療，9：195，1977
- 23) 原田英之ほか：外科，44：1069，1982
- 24) Sharpe G.L. et al. : Prostaglandins, 9 : 703, 1975
- 25) 門間和夫ほか：日本新生児学会雑誌，21：396，1985
- ** 26) Hedlund H. et al. : J.Urol., 134 : 1245, 1985
- ** 27) Tamura M. et al. : Int.J.Impoten.Res., 2(Suppl.1) : 141, 1990

【文献請求先】

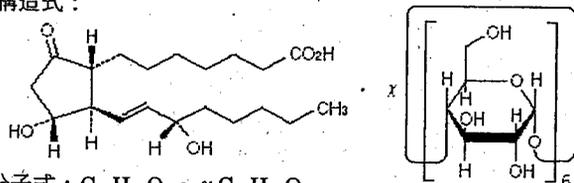
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アルプロスタジル アルファデクス (AlprostadiI Alfadex)
化学名：7- [(1*R*,2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2- [(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl] -5-oxocyclopentyl] heptanoic acid-α-cyclodextrin

構造式：



分子式：C₂₀H₃₄O₅ · x C₃₆H₆₀O₃₀

分子量：354.48(アルプロスタジルとして)

性状：本品は白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール(95)、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

融点：114~118°C (アルプロスタジルとして)

【包装】

注射用プロスタンディン20(20 μg)：10バイアル

【主要文献】

- 1) Chiang T.S. et al. : Arch.Ophthal., 88 : 418, 1972
- 2) 川崎晃義ほか：応用薬理，17：859，1979
- 3) Golub M. et al. : J.Clin.Invest., 56 : 1404, 1975
- ** 4) Ahlen H. et al. : J.Urol., 151 : 1227, 1994
- ** 5) Cawello W. et al. : J.Urol., 158 : 1403, 1997
- 6) 宮本 積 ほか：現代医療，10：589，1978
- 7) 阪口周吉ほか：VASA，7：263，1978
- 8) 小野薬品工業：動脈内投与〈慢性動脈閉塞症〉臨床成績集計(社内資料)
- 9) 小野薬品工業：静脈内投与〈慢性動脈閉塞症〉臨床成績集計(社内資料)
- 10) 阿岸祐幸ほか：現代医療，13：839，1981
- 11) 小野薬品工業：静脈内投与〈振動病〉臨床成績集計(社内資料)
- 12) 田辺達三ほか：外科，42：152，1980
- 13) 佐地 勉 ほか：日本小児循環器学会雑誌，20：663，2004
- 14) 小川 潔 ほか：日本小児科学会雑誌，109：990，2005
- ** 15) Linet O.I. et al. : Clin.Investig., 72 : 139, 1994
- 16) 西村昭男ほか：現代医療，11：1491，1979
- 17) 三島好雄：代謝，12：1727，1975
- 18) 川崎晃義ほか：応用薬理，17：1043，1979

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

(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 25 mg 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 ④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 ⑤食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (下線部追加)
7	備 考	取扱区分：医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 ・ 本剤は、選択的ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤であり、今回、スルホニルウレア系薬剤及びビグアナイド系薬剤の併用に関する追加効能について申請したものである。 ・ 添付文書 (案) を別紙として添付

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.

アログリプチン安息香酸塩錠

	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

効能追加	2010年8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	アログリプチン安息香酸塩として34mg(アログリプチンとして25mg)	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)	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)
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
- ④ 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用
- ⑤ 食事療法、運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用

-----<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、成人にはアログリプチンとして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) [※]	クレアチニン クリアランス (Cr, mL/min)	投与量
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。

※：Cr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) スルホニルウレア剤を投与中の患者[他のDPP-4阻害剤で、併用により重篤な低血糖症が報告されている。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照)]
- (4) 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。]
- (5) 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。]
- (6) 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- (7) 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ため、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。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と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。(「慎重投与」、「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

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

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。
- (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) 速効型インスリン分泌促進薬、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 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 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 ピ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 エキセナチド インスリン製剤 ^{注2)}	・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(6)」の項参照

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、1,427例中の293例(20.5%)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、低血糖症状、便秘、浮腫等であった。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。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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

(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、貧血

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

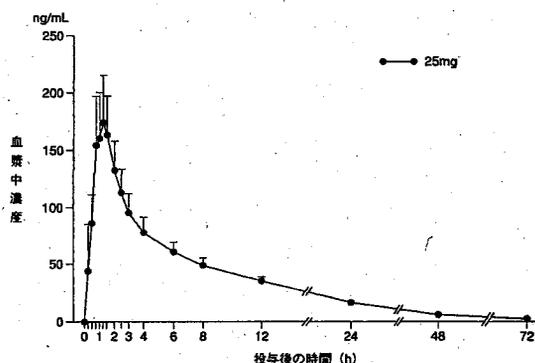
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【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	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
25mg	193.3±32.5	1.1±0.3	1,604.6±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) にアログリブチンとして 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) にアログリブチンとして 25mg を食後投与した時の Cmax、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]アログリブチンを 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) アログリブチンは 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ブチンの 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) アログリブチンは 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) にアログリブチンとして 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ブ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) にアログリブチンとして 25mg を単回投与した時の腎クリアランスは 10.7L/h (178 mL/min) であり、アログリブ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) にアログリブチンとして 25mg を単回投与した時、高齢者の Cmax、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⁾

腎機能の程度が異なる成人にアログリブチンとして 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 (Ccr = 30~50mL/min、6 例) では 2.1 倍、高度腎機能障害者 (Ccr < 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、アログリブチンは血液透析 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) にアログリブチンとして 25mg を単回投与した時、中等度肝機能障害者の Cmax、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 を 1 日 3 回 8 日間反復投与及びアログリブチンとして 25mg を単回併用投与 (ボグリボース投与 6 日目) した時、アログリブチンの Cmax、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) として 45mg 及びアログリブチンとして 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ブチンの Cmax、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、アログリブチンとして 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 (アログリブチン投与 8 日目) した時、グリベンクラミドの Cmax 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) にメトホルミン塩酸塩 (腎排泄) 1,000mg を 1 日 2 回及びアログリブチンとして 100mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した時 (3×3 クロスオーバー試験)、アログリブチンの Cmax、AUC に影響は見られなかった。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 25mg である。)

(5) その他の薬剤 (外国人データ)^{11~14, 16~19)}

ゲムフィプロジル (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र्फアン (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】

いずれの試験も LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

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 ±0.06		5.6 ±25.3		-4.2 ±42.1	
アログリブチン 25mg (n=80)	-0.77 ±0.06	-0.82* [-0.98,-0.65]	-17.5 ±20.7	-23.1 [-30.4,-15.7]	-44.8 ±36.0	-40.6 [-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±標準誤差、***: 平均値±標準偏差
#: 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プチンとして 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(平均値±標準偏差)は-0.63±0.79%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プチンを 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、アログリプチン 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} (%)		空腹時血糖 (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 ±0.09		11.3 ±5.2	
アログリプチン25mg (n=131)	-0.59 ±0.07	-0.57* [-0.80,-0.35]	-16.4 ±3.7	-27.8* [-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±標準偏差
#: 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、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤を使用中の 2 型糖尿病

(1) 二重盲検比較試験^{22, 28, 30, 31)}

食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド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プチンを 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、アログリプチン 25mg 併用投与群は対照群であるα-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド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} (%)		空腹時血糖 (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 ±0.05		-5.6 ±27.9	-13.0	-0.1 ±36.0	-54.1
アログリプチン25mg併用投与 (n=79)	-0.93 ±0.05	-0.98* [-1.13,-0.84]	-18.5 ±25.5	[-21.5,-4.4]	-54.1 ±36.5	[-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 ±0.04		-2.4 ±26.8	-16.5	-4.5 ±48.1	-37.0
アログリプチン25mg併用投与 (n=113)	-0.97 ±0.04	-0.78* [-0.90,-0.66]	-18.9 ±21.0	[-22.8,-10.2]	-41.5 ±39.3	[-48.6,-25.3]
スルホニルウレア系薬剤併用試験						
スルホニルウレア系薬剤単独投与 (n=103)	0.35 ±0.06		6.0 ±33.0	-21.9	8.1 ±42.7	-41.4
アログリプチン25mg併用投与 (n=104)	-0.64 ±0.06	-1.00* [-1.16,-0.85]	-15.9 ±28.1	[-30.3,-13.5]	-33.3 ±47.8	[-54.0,-28.8]
ビグアナイド系薬剤併用試験						
ビグアナイド系薬剤単独投与 (n=100)	0.22 ±0.06		-0.8 ±32.2	-22.4	-3.1 ±43.3	-39.7
アログリプチン25mg併用投与 (n=96)	-0.64 ±0.06	-0.85* [-1.01,-0.70]	-23.1 ±27.8	[-30.9,-13.9]	-42.9 ±36.1	[-51.1,-28.4]

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

(2) 長期継続投与試験^{23, 29, 32)}

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プチンとして 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(平均値±標準偏差)はα-グルコシダーゼ阻害剤併用群(105 例)で-0.89±0.66%、チアゾリジン系薬剤併

用群(165 例)で-0.65±0.66%、スルホニルウレア系薬剤併用群(152 例)で-0.58±0.79%、ビグアナイド系薬剤併用群(145 例)で-0.58±0.78%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: 10 nmol/L) (in vitro)。²⁵⁾

(2) 健康成人にアログリプチンとして 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プチンとして 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。

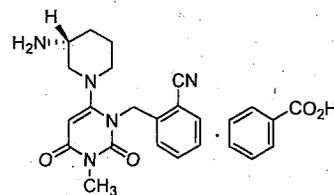
4. 食後血糖改善作用及び耐糖能改善作用

(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プチンとして 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) にアログリプチンを単回投与し、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: アログリプチン安息香酸塩

(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)benzonnitrile monobenzoate

分子式: C₁₈H₂₁N₅O₂ · C₇H₆O₂

分子量: 461.51

融点: 182.5°C

性状: アログリプ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、デキストロメトルフアン、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) ジゴキシンと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)
- 30) アログリブチンの臨床試験成績⑧ (社内資料)
- 31) アログリブチンの臨床試験成績⑨ (社内資料)
- 32) アログリブチンの臨床試験成績⑩ (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

(新聞発表用)

1	販 売 名	ワーファリン錠 0.5 mg, 同 1 mg, 同 5 mg
2	一 般 名	ワルファリンカリウム
3	申 請 者 名	エーザイ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ワーファリン錠 0.5 mg 1 錠中ワルファリンカリウム 0.5 mg 含有 ワーファリン錠 1 mg 1 錠中ワルファリンカリウム 1 mg 含有 ワーファリン錠 5 mg 1 錠中ワルファリンカリウム 5 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	投与量や投与回数のごコントロールに用いられるのは、Quick1 段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。 治療域は前者では正常値に対する比が 2 倍前後、活性に換算して 15～30%とするものが多く、後者では 10%前後とするものが多い。 投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回 20～40 mg を経口投与し、1 両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して 1～5 mg 程度の維持量を毎日 1 回経口投与する方法と、初めから 5～6 mg を毎日 1 回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。 ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。 抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリンを併用することがある。 <u>小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。</u> <u>12 ヶ月未満 : 0.16 mg/kg/日</u> <u>1 歳以上 15 歳未満 : 0.04～0.10 mg/kg/日</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	血栓塞栓症 (静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 緩徐に進行する脳血栓症等) の治療及び予防

添付文書 (案)

日本薬局方ワルファリンカリウム錠

ワ-ファリン錠 0.5mg**ワ-ファリン錠 1mg (案)****ワ-ファリン錠 5mg Warfarin**

	錠0.5mg	錠1mg	錠5mg
承認番号	21600AMZ00224000	15700AMZ00805000	15700AMZ00806000
薬価収載	2004年2月	1978年2月	1978年2月
販売開始	2004年5月	1962年5月	1976年12月
再評価結果	—	1980年8月	

〔貯 法〕 室温保存

バラ包装は、開栓後は光を遮り保存すること（光により変色及び含量の低下を認めることがある。なお、PTPは着色フィルムを使用している）。

〔使用期限〕 外箱又はラベル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

【警 告】

本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が增強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。〔相互作用〕の項参照

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）

〔本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕

2. 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等）

〔出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。〕

3. 重篤な肝障害・腎障害のある患者

〔ビタミンK依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。〕

4. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者

〔出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕

5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〔重要な基本的注意〕及び〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

7. 骨粗鬆症治療用ビタミンK₂（メナテトレノン）製剤を投与中の患者

〔相互作用〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

錠0.5mg：1錠中にワルファリンカリウム0.5mgを含有する淡黄色の割線入り素錠である。

添加物として黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

錠1mg：1錠中にワルファリンカリウム1mgを含有する白色の割線入り素錠である。

添加物として結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

錠5mg：1錠中にワルファリンカリウム5mgを含有するわずかに赤味をおびた橙色の割線入り素錠である。

添加物として黄色5号アルミニウムレーキ、ステアリン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポビドン含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
ワ-ファリン 錠0.5mg	素錠				淡黄色 割線入り
	E255	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.6 144 2.8			
ワ-ファリン 錠1mg	素錠				白色 割線入り
	E256	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.1 190 3.1			
ワ-ファリン 錠5mg	素錠				わずかに赤 味をおびた 橙色 割線入り
	E257	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 9.1 250 3.0			

【効能・効果】

血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防

【用法・用量】

投与量や投与回数のコントロールに用いられるのは、Quick1段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。

治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15～30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。

投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回20～40mgを経口投与し、1両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1～5mg程度の維持量を毎日1回経口投与する方法と、初めから5～6mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。

ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。

抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリンを併用することがある。

小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。

12ヵ月未満：0.16mg/kg/日

1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。

(裏面につづく)

2. プロトロンビン時間及びプロトロンボテストの測定値は、活性(%)以外の表示方法として、一般的にINR (International Normalized Ratio: 国際標準比) が用いられている。INRを用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。
3. ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。

【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) 肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミンK欠乏時等
[本剤の作用が増強されることがある。]
- (2) ビタミンK摂取時等
[本剤の作用が減弱されることがある。]
- (3) 悪性腫瘍の患者
[病態から凝血能の亢進状態になることがある。]
- (4) 産褥婦
[出血しやすく、出血量が多くなる可能性がある。]
- (5) 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者
[甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、凝血能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。]
- (6) 新生児
[「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照]

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休業する場合には、凝血能の変動に注意すること。なお、本剤(光学異性体のS体)は、主として肝薬物代謝酵素CYP2C9によって代謝される。[「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
骨粗鬆症治療用ビタミンK ₂ 製剤 メナテトレン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。 患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミンK ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
抗てんかん剤	カルバマゼピン ブリミドン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	フェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強することがある。 また、フェニトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
	エトトイン	本剤の作用を増強することがある。 また、エトトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。
	バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固因子(フィブリノゲン)の肝生合成を減弱させる。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

2. 重要な基本的注意

- (1) 併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。
- (2) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。
- (3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミンK製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。
- (4) ビタミンK製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミンK製剤を投与しないこと。
- (5) 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、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (6) 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。
- (7) 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、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。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
解熱鎮痛消炎剤	アセトアミノフェン セレコキシブ	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	トラマドール塩酸塩 ブコローム		機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
解熱鎮痛消炎剤	メロキシカム ロルノキシカム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシン ファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルピプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物等		相手薬剤が本剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	メチルフェニデート塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	三環系抗うつ剤 アミトリプチン塩酸塩等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	パロキセチン塩酸塩水和物		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	フルボキサミンマレイン酸塩		機序不明
	モノアミン酸化酵素阻害剤		機序不明
不整脈用剤	アミオダロン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 相手薬剤の甲状腺機能異常の副作用により甲状腺機能が亢進すると本剤の作用が増強される。
	プロパフェノン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	キニジン硫酸塩水和物		機序不明
高脂血症用剤	コレステラミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。 相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。
	シンバスタチン フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明 相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。
	フィbrate系 ベザフィブラート クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート等		機序不明
	デキストラン硫酸エステルナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の抗凝固(抗トロンピン)作用による。
	消化性潰瘍用剤	オメプラゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
シメチジン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4等を阻害する。	
鎮吐剤	アプレピタント	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を誘導する。
ホルモン剤	副腎皮質ホルモン プレドニゾン等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	甲状腺製剤 レボチロキシナトリウム水和物等	甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤がビタミン K 依存性血液凝固因子の異化を促進する。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
ホルモン剤	抗甲状腺製剤 チアマゾール等	本剤の作用を増強することがある。 甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が増進し見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。 併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。 甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。 相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。	
	グルカゴン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
	蛋白同化ステロイド ナンドロロンデカン酸エステル等		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。 相手薬剤が抗凝固能を増進するとの報告がある。	
	ダナゾール			
男性ホルモン メチルテストステロン等	相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。			
痔疾用剤	トリベノシド トリベノシド・リドカイン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
ビタミン剤	ビタミンK及びビタミンK含有製剤	本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。	
	フィナジオン(ビタミンK ₁) メナテレン(ビタミンK ₂) 経腸栄養剤 高カロリー輸液用 総合ビタミン剤等			
抗血栓剤	血液凝固阻止剤	ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム	相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。	
		低分子量ヘパリン ダルテパリンナトリウム等 ヘパリンイド ダナバロイドナトリウム	相手薬剤の血液凝固因子(第Xa因子等)阻害作用による。	
		Xa阻害剤 フォンダパリマクスナトリウム	相手薬剤の血液凝固因子(第Xa因子)阻害作用による。	
		抗トロンピン剤 アルガトロバン水和物	相手薬剤の血液凝固因子(トロンピン)阻害作用による。	
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤	アスピリン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
		イコサバント酸エチル オザグレネルナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルボグレラート硫酸塩 シロスタゾール チクロピジン硫酸塩 ペラプロストナトリウム リマプロストアルファデクス等	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
		血栓溶解剤	ウロキナーゼ アルテプラゼ モンテプラゼ等	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
		乾燥濃縮人活性化プロテインC		相手薬剤の血液凝固因子(トロンピン)生成阻害作用による。
		トロンボモデュリン アルファ		相手薬剤のプロテインC活性促進を介したトロンピン生成阻害作用による。
		パトロキソピン		相手薬剤の血液凝固因子(フィブリノゲン)分解作用による。
痛風治療剤	アロプリノール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
	プロベネシド		相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。	
	ベンズプロマロン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。	
酵素製剤	プロナーゼ プロメライン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。	
糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 グリベンクラミド グリメピリド クロルプロバミド トルブタミド等	本剤の作用を増強することがある。 また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。	
抗リウマチ剤	オーラノフィン	動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序不明	
	レフルノミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。	

(裏面につづく)

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 本剤の作用増強については、機序不明である。
	タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	ゲフィチニブ		機序不明
	エルロチニブ塩酸塩	INR 増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	フルタミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	フルオロウ ラシル系製 剤及びその 配合剤	カペシタピン フルオロウラシル テガフル等	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 機序不明
	イマチニブメシル酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
アレルギー用薬	ザフィルルカスト	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
	トラニラスト		機序不明
	オザグレレル塩酸塩水和物	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
抗生物質製剤	アミノグリコシド系	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタミン K 産生が抑制される。
	クロラムフェニコール系		
	セフェム系		
	テトラサイクリン系		
	ペニシリン系		
マクロライド系	エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン アジスロマイシン テリスロマイシン等	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 機序不明	
抗結核剤	リファンピシン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	アミノサリチル酸類 パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	イソニアジド		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
化学療法剤	キノロン系抗菌剤 ナリジク酸 オフロキサシン シプロフロキサシン ノルフロキサシン レボフロキサシン水和物等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 機序不明
	サルファ剤及びその配合剤 スルファメキサゾール・トリメプリーム サラゾスルファピリジン等		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
抗真菌剤	グリセオフルビン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	ゾルイコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
抗 HIV 薬	ネビラビン	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP3A に影響する。
	サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンブレナビルカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	アタザナビル硫酸塩		機序不明
	リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
抗原虫剤	キニーネ塩酸塩水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。
	メトロニダゾール		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
その他の医薬品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4を誘導する。	
	納豆菌含有製剤		納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。	
	インターフェロン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。	
	ジスルフィラム			
	イブリフラボン		機序不明	
飲食物	アルコール	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。	
	セイヨウトギリソウ (St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート含有食品	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4を誘導する。	
	ビタミンK含有食品	納豆 クロレラ食品 青汁	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。	左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。
		上記以外のビタミンK含有食品	一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	

4. 副作用 (頻度不明)

(1) 重大な副作用

- 1) 出血 脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミンK製剤投与、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査 (トロンボテスト等) を行うことが望ましい。
- 2) 皮膚壊死 本剤投与開始による早期にプロテインC活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓を生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテインC活性を確認することが望ましい。
- 3) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は休薬するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、掻痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
消化器	悪心・嘔吐、下痢
皮膚	脱毛
その他	抗甲状腺作用

注) 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

本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く (「薬物動態」の項参照)、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意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投与しないこと。

[本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。]

(2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。

[ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。]

7. 小児等への投与

新生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. 過量投与

本剤過量投与による出血には、ビタミンK製剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内で回復する。 (①)

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に刺入し、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)

【本剤使用に当って】

1. 患者への注意

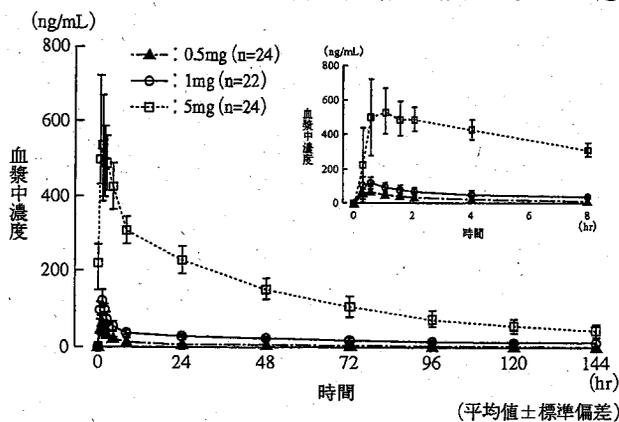
使用上の注意記載内容の他、次の事項について患者へ必要と考えられるアドバイスをを行うこと。

- (1) 必ず指示された通りに服用すること (服用を忘れた時の対応の仕方も併せて)。
 - (2) 定期的に診察を受け、凝血能検査 (トロンボテスト等) を必ずしてもらうこと。
 - (3) 手術や抜歯をする時は、事前に主治医に相談すること。
 - (4) 創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。
 - (5) 納豆、クロレラ食品及び青汁は本剤の抗凝血作用を減弱させるので避けることが望ましい。(②③④)
2. 他院や他科に受診の際は、本剤の服用を医師、歯科医師、又は薬剤師に知らせること。
3. 患者用説明書 (見本添付)、患者携帯用の抗凝血薬療法手帳を用意してあるので、必要に応じ、適宜これを用いることができる。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子 (CYP2C9*1/*3及び*3/*3遺伝子型を示さない者) に本剤0.5mg、1mg又は5mgを絶食下单回経口投与した際、投与後0.5~1.0時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達し、60.0~133時間の半減期で消失した。(5)



ワルファリンカリウムの単回経口投与時の平均血漿中濃度推移

ワルファリンカリウムの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₄₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
0.5	24	69±17	0.50 (0.25-2.00)	1734±321	133±42
1	22	135±32	0.50 (0.25-1.00)	3442±570	95±27
5	24	638±111	1.00 (0.25-4.00)	20287±3478	60±16

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

2. 吸収・分布・代謝・排泄

(外国人のデータ)

本薬は、経口投与後、上部消化管より極めて良く吸収され、血漿中ではアルブミンと97%が結合して存在する。(6)

尿中への未変化体の排泄率は、ごく微量であり、代謝は、アセトニル基の還元によるワルファリンアルコールへの変換と6-あるいは7-ヒドロキシワルファリンが主である。(7)(8)

本薬の代謝に関与する主な肝薬物代謝酵素 CYP の分子種は CYP2C9 (光学異性体の S 体) であり、CYP1A2、CYP3A4 (光学異性体の R 体) も関与することが報告されている。(9)

【臨床成績】

臨床効果

(1) 静脈血栓に対する効果

網膜静脈血栓症の視力の改善に有効であった。(10)

(外国人のデータ)

血栓性静脈炎、心筋梗塞、冠不全及び肺梗塞の患者の症候の消失に有効であった。(11)

(2) 心筋梗塞における冠状脈閉塞に対する効果

(外国人のデータ)

急性心筋梗塞入院患者92例を対象に、心筋梗塞後の腓静脈血栓症の予防効果について検討した。その結果トロンボテスト値5~15%に維持した投与群は、静脈血栓症検出3例(6.5%)で、非投与群の10例(22%)に比較して有意 (p<0.05) な抗血栓効果を認めた。(12)

また、近年の長期抗凝血薬療法の無作為臨床試験成績として、心筋梗塞患者1,214例を対象とし、プラセボ投与群に比べ全死亡率、再梗塞、脳血管障害の各々の減少率は、24% (p=0.027)、34% (p=0.0007)、55% (p=0.0015) であったとの報告がある。(13)

(3) 非弁膜症性心房細動における脳塞栓症等の全身性塞栓症の予防に対する効果

(外国人のデータ)

5つの大規模無作為臨床試験での塞栓症の年間発症率は、対照群が3.0~7.4%であったのに対し、本薬投与群で0.4~2.5%であり、その減少率は42~86%であった。(14)(15)(16)(17)(18)

(14)(15)(16)(17)(18)

本剤低用量と抗血小板剤の併用群と、本剤の通常用量群との脳梗塞、全身性塞栓の年間発現率を比較した。年間発現率は併用群では7.9%、通常用量群では1.9%であった。(19)

(19)

(4) 人工弁置換術後の抗凝血薬療法に対する成績

1,000例を超える人工弁置換術後の抗凝血薬療法の報告で血栓塞栓症の年間発症率は1.4%との成績が報告されている。(20)

(20)

【薬効薬理】

1. 抗凝血作用

本薬は、ウサギに2mg/kgを経口投与した後6~18時間にわたってプロトロンビン時間の延長が認められた。(21)

2. 血栓形成抑制作用

家兔の頸動脈を結紮して血栓を形成させ、本薬を13~20mg/kg/週の用量で10~30日間投与し、血栓成長におよぼす影響を検討した結果、プロトロンビン活性が15%以下に抑制された例では血栓重量が有意に減少した。(22)

3. 作用機序

本薬は、ビタミンK作用に拮抗し肝臓におけるビタミンK依存性血液凝固因子(プロトロンビン、第VII、第IX、及び第X因子)の生合成を抑制して抗凝血効果及び抗血栓効果を発揮する。

また、本薬によって血中に遊離するPIVKA (Protein induced by Vitamin K absence or antagonist: プロトロンビン前駆体)が増加することにより抗凝血作用及び血栓形成抑制作用を持つ。(23)

(23)

【有効成分に関する理化学的知見】

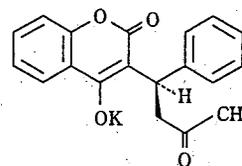
一般名: ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)

化学名: Monopotassium (1*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)chromen-4-olate

分子式: C₁₉H₁₅KO₄

分子量: 346.42

構造式:



及び鏡像異性体

物理化学的性状:

ワルファリンカリウムは白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすい。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは7.2~8.3である。

本品は光によって淡黄色となる。

本品の水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

錠0.5mg、錠5mgは錠剤に褐色や赤褐色の斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

【包装】

日本薬局方ワルファリンカリウム錠

- ワルファリン錠0.5mg ……100錠(PTP・バラ)・500錠(バラ)
1,000錠(PTP)
ワルファリン錠1mg ……100錠(PTP・バラ)・500錠(バラ)
1,000錠(PTP)
ワルファリン錠5mg ……100錠(バラ)

【主要文献】

文献請求番号

- ① 安永幸二郎：内科宝函， 17, 279 (1970) WF-0371
- ② 工藤龍彦ら：医学のあゆみ， 104, 36 (1978) WF-0005
- ③ 須田光明：日本内科学会雑誌， 82, 137 (1993) WF-0742
- ④ 坂牧成恵ら：食品衛生学雑誌， 47, 85 (2006) KY-0162
- ⑤ 土肥口泰生ら：薬理と治療， 36, 401 (2008) WF-2800
- ⑥ O'Reilly, R.A. et al. : Thromb. Diath. Haemorrh., 1, 1 (1964) WF-0036
- ⑦ Banfield, C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 16, 669 (1983) WF-0399
- ⑧ Lewis, R.J. et al. : J. Clin. Invest., 49, 907 (1970) WF-0037
- ⑨ Kaminsky, L. S. et al. : Pharmacol. Ther., 73, 67 (1997) WF-1010
- ⑩ 大野恭信：臨床眼科， 18, 37 (1964) WF-0040
- ⑪ Nodine, J.H. et al. : Penn. Med. J., 192, 1 (1961) WF-0039
- ⑫ Wray, R. et al. : New Engl. J. Med., 288, 815 (1973) WF-0042
- ⑬ Smith, P. et al. : New Engl. J. Med., 323, 147 (1990) WF-0908
- ⑭ Petersen, P. et al. : Lancet, 8631, 175 (1989) WF-0518
- ⑮ Kistler, J. P. : New Engl. J. Med., 323, 1505 (1990) WF-0663
- ⑯ Ezekowitz, M. D. et al. : New Engl. J. Med., 327, 1406 (1992) WF-0709
- ⑰ McBride, R. : Circulation, 84, 527 (1991) WF-0782
- ⑱ McBride, R. : Lancet, 343, 687 (1994) WF-0813
- ⑲ McBride, R. : Lancet, 348, 633 (1996) WF-0979
- ⑳ Nakano, K. : Ann. Thorac. Surg., 57, 697 (1994) WF-0917
- ㉑ 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌， 67, 412 (1971) KTZ-0030
- ㉒ Zweifler, A.J. : Angiology, 19, 135 (1968) WF-0818
- ㉓ 青崎正彦：循環器科， 10, 218 (1981) WF-0017

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10