

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事第一次第

[審議事項]

- 議題1 医薬品リオベル配合錠LD及び同配合錠HD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 医薬品ネキシウムカプセル10mg及び同カプセル20mg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 Velaglucerase alfa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 医薬品ジャヌビア錠25mg、同錠50mg、同錠100mg、グラクティブ錠25mg、同錠50mg及び同錠100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ゴナールエフ皮下注用150の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品ノバスタンH注10mg/2mL及びスロンノンH注10mg/2mLの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品フォルテオ皮下注キット600 μ gの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品ワソラン静注5mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品ワソラン錠40mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 医薬品メインテート錠2.5、同錠5及び同錠0.625の製造販売承認事項一部変更承認について

- 議題8 医薬品抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「ベネシス」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題9 医薬品抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチヤク」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題10 医薬品リュープリン注射用1.88及び同注射用3.75の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題11 医薬品ソル・メドロール静注用40mg、同静注用125mg、同静注用500mg、同静注用1000mg、注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125、注射用ソル・メルコート500、及び注射用ソル・メルコート1,000の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題12 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題13 優先審査指定品目の審査結果について

[その他事項]

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

平成 23 年 4 月 27 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	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 リオベル配合錠LD 同 配合錠HD (武田薬品工業(株)) 【8月部会にて継続審議】	製 販 製 販	承 認 承 認	アログリプチン安息香 酸塩/ピオグリタゾン塩 酸塩	2型糖尿病を効能・効果とする 新医療用配合剤	残 余 期 間 (平成 30年4 月15日 まで)	原体: いずれも非 該当 (済) 製剤: 非該当 (予定)
2 ネキシウムカプセル 10mg 同 カプセル 20mg (アストラゼネカ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>エソメプラゾールマグ</u> <u>ネシウム水和物</u>	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部 潰瘍、逆流性食道炎、非びらん 性胃食道逆流症、Zollinger- Ellison 症候群、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)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>						
3 ジャヌビア錠25mg 同 錠50mg 同 錠100mg (MSD(株)) グラクティブ錠25mg 同 錠50mg 同 錠100mg (小野薬品工業(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	シタグリプチンリン酸 塩水和物	2型糖尿病を効能・効果とし、 α -グルコシダーゼ阻害薬との 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 29年10 月15日 まで)	原体: 非該当 (済) 製剤: 非該当 (済)
4 ゴナールエフ皮下注用150 (メルクセローノ(株))	製 販	一 変	ホリトロピン アルフ ァ (遺伝子組換え)	視床下部一下垂体機能障害又 は多嚢胞性卵巣症候群に伴う 無排卵及び希発排卵における 排卵誘発の効能・効果を追加と する新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成 27年5 月6日 まで)	原体: 非該当 (済) 製剤: 非該当 (済) 生物由来製品 (済)
5 ノバスタンHI注10mg/2mL (田辺三菱製薬(株)) スロンノンHI注10mg/2mL (第一三共(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	アルガトロバン水和物	ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)Ⅱ型患者における血 液体外循環時の灌流血液の凝 固防止(血液透析)及びヘパ リン起因性血小板減少症(HIT) Ⅱ型(発症リスクのある場 合を含む)における経皮的冠イ ンターベンション施行時の血 液の凝固防止の効能・効果を追 加とする新効能・新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】	残 余 期 間 (平成 30年7 月15日 まで)	原体: 非該当 (済) 製剤: 非該当 (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
6 フォルテオ皮下注キット 600 μ g (日本イーライリリー(株))	製 販	一 変	テリパラチド(遺伝子組 換え)	骨折の危険性の高い骨粗鬆症 を効能・効果とし、投与期間を 「18ヵ月間まで」から「24ヵ 月間まで」に変更する新用量医 薬品	残 余 期 間 (平成 30年7 月22 日まで)	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)
7 ワソラン静注5mg (エーザイ(株))	製 販	一 変	ベラパミル塩酸塩	小児における頻脈性不整脈(発 作性上室性頻拍、発作性心房細 動、発作性心房粗動)に対する 用量を追加とする新用量医薬 品 【事前評価済告知申請】	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
8 ワソラン錠40mg (エーザイ(株))	製 販	一 変	ベラパミル塩酸塩	小児における頻脈性不整脈(心 房細動・粗動、発作性上室性頻 拍)の効能・効果を追加とする 新効能・新用量医薬品 【事前評価済告知申請】	—	原体:劇薬 (済) 製剤:非該当 (済)
9 メインテート錠 2.5 同 錠 5 同 錠 0.625 (田辺三菱製薬(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	ビソプロロールフマル 酸塩	次の状態で、アンジオテンシン 変換酵素阻害薬又はアンジオ テンシン II 受容体拮抗薬、利 尿薬、ジギタリス製剤等の基礎 治療を受けている患者 虚血 性心疾患又は拡張型心筋症に 基づく慢性心不全の効能・効果 を追加とする新効能・新用量医 薬品 【事前評価済告知申請】	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (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
10 抗D人免疫グロブリン筋注用 1000倍「ベネシス」 (株)ベネシス	製販	一変	乾燥抗D(Rho)人免疫 グロブリン	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、「分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合」「妊娠28週前後」の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制することを効能・効果とする 新効能・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) 特定生物由来製品 (済)
11 抗Dグロブリン筋注用 1000倍「ニチャク」 (日本製薬(株))	製販	一変	乾燥抗D(Rho)人免疫 グロブリン	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、「分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合」「妊娠28週前後」の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制することを効能・効果とする 新効能・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) 特定生物由来製品 (済)
12 リュープリン注射用1.88 同 注射用3.75 (武田薬品工業(株))	製販 製販	一変 一変	リュープロレリン酢酸 塩	中枢性思春期早発症に対する用量を追加とする新用量医薬品 【事前評価済告知申請】	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
13 ソル・メドロール静注用40mg 同 静注用125mg 同 静注用500mg 同 静注用1000mg (ファイザー(株)) 注射用ソル・メルコート40 注射用ソル・メルコート125 注射用ソル・メルコート500 注射用ソル・メルコート1,000 (富士製薬工業(株))	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変	メチルプレドニゾン コハク酸エステルナト リウム	ネフローゼ症候群の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【事前評価済告知申請】	— —	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	Velaglucerase alfa	<p>ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善</p> <p>※ゴーシェ病(GD)は、酸性β-グルコシダーゼの欠損に起因するリソソーム糖脂質蓄積症であり、重症の骨合併症等により死にいたる可能性がある疾患である。本邦における国内GD患者総数は、100例程度である。酸性β-グルコシダーゼを補充する酵素補充療法として既にイミグルセラゼが承認されているが、イミグルセラゼが製造工程でウシ胎仔血清を使用しているのに対し、本剤の製造過程では動物由来原料を使用していないこと、イミグルセラゼは供給問題を起こしていることを踏まえると、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。国内においては、ゴーシェ病患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験が2011年中に開始される予定である。</p>	Shire Human Genetic Therapies, Inc.

平成23年4月27日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	アクトネル錠2.5mg	味の素製薬(株)	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症	8年	平成14年1月17日
	ベネット錠2.5mg	武田薬品工業(株)				

平成23年4月27日

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

①エンドキサン錠（一般名：シクロホスファミド水和物）

予定される適応：ネフローゼ症候群

②セルセプトカプセル（一般名：ミコフェノール酸 モフェチル）

予定される適応：腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応

③メトピロンカプセル（一般名：メチラポン）

予定される適応：クッシング症候群

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(報道発表用)

1	販 売 名	ジャヌビア®錠 25mg ¹⁾ 、同 50mg ¹⁾ 、同 100mg ¹⁾ グラクティブ®錠 25mg ²⁾ 、同 50mg ²⁾ 、同 100mg ²⁾
2	一 般 名	シタグリプチンリン酸塩水和物
3	申 請 者 名	MSD 株式会社 ¹⁾ 、小野薬品工業株式会社 ²⁾
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中に、シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 25mg、50mg 又は 100mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはシタグリプチンとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。
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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用 ⑤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 (下線追加)
7	備 考	取扱区分：1-(4)新効能医薬品 本剤は、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (Dipeptidyl peptidase-4 : DPP-4) 阻害作用を有する 2 型糖尿病治療薬であり、今回、 α -グルコシダーゼ阻 害剤との併用療法の効能追加について申請した。 添付文書 (案) を別紙として添付

添付文書 (案)

※XXXX年XX月改訂 (第X版)
XXXX年XX月改訂

選択的DPP-4阻害剤
◎糖尿病用剤◎

日本標準商品分類番号
873969

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せ
んにより使用すること

ジャヌビア®錠25mg
ジャヌビア®錠50mg
ジャヌビア®錠100mg

	25mg	50mg	100mg
承認番号	22100AMX0 2258000	22100AMX0 2257000	22100AMX0 2259000
薬価収載	2009年12月		
販売開始	2009年12月		
国際誕生	2006年8月		
効能追加			

貯法：室温保存
使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

JANUVIA® Tablets 25mg, 50mg, 100mg
シタグリプチンリン酸塩水和物錠



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者
〔輸液及び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を投与すべきでない。〕
(3)血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。〕(「薬物動態」の項参照)
(4)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。〕

【用法・用量】
通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)	通常 投与量	最大 投与量
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回

* クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

【組成・性状】

販売名	ジャヌビア®錠 25mg	ジャヌビア®錠 50mg	ジャヌビア®錠 100mg	
剤形・色調	円形、フィルムコーティング錠 うすい赤色			
有効成分の名称	シタグリプチンリン酸塩水和物			
含量: シタグリプチン として	25mg	50mg	100mg	
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、 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、フマル酸ステアリルナトリウム、 ポリビニルアルコール(部分けん化)、酸化 チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二 酸化鉄、三二酸化鉄			
外形	表面	 直径：6.1mm	 直径：7.9mm	 直径：9.8mm
	裏面	 221	 112	 277
	側面	 厚さ：2.7mm	 厚さ：3.3mm	 厚さ：4.2mm
重量	約104 mg	約208 mg	約416 mg	
識別コード	MSD 221	MSD 112	MSD 277	

【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)中等度腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
(2)他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤)を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〕(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)
(3)次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
1)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
2)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
3)激しい筋肉運動
4)過度のアルコール摂取者
5)高齢者
2. 重要な基本的注意
(1)本剤の使用にあたっては、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。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」及び「臨床成績」の項参照〕
(2)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。
(3)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。
(4)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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

【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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
④食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用
⑤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

添付文書（案）

- (5)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6)腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔「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〕
- (7)急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照〕

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察される。〔「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・危険因子
糖尿病用薬： スルホニルウレ ア剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合は、低血糖のリスクが増加する。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。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明
血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤： エピネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験において、1,323例中110例（8.3%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症18例（1.4%）、便秘12例（0.9%）等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,321例中55例（4.2%）に認められ、主なものはALT（GPT）増加20例／1,321例（1.5%）、AST（GOT）増加12例／1,321例（0.9%）、γ-GTP増加10例／1,321例（0.8%）等であった。

(1)重大な副作用

- 1)アナフィラキシー反応（頻度不明）[※]：アナフィラキシー反応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。

〔「禁忌」の項参照〕

- 2)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）[※]：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 3)低血糖症：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%）があらわれることがある。特に、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、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、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投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- 4)肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）[※]：AST（GOT）、ALT（GPT）等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5)急性腎不全（頻度不明）[※]：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6)急性膵炎（頻度不明）[※]：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

注）自発報告あるいは海外において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	0.1～2%未満	頻度不明 [※]
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
耳及び迷路障害	回転性めまい	
心臓障害	上室性期外収縮	
呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
胃腸障害	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐、悪心、下痢
皮膚及び皮下組織障害	発疹	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

注）自発報告あるいは海外において認められている。

添付文書 (案)

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。〔「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回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において、1,000mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する)経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕

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

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝臓腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。

雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、本剤500mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する)までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に、シタグリブチン25~100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリブチンは速やかに吸収され、投与後2~5時間に最高血漿中濃度(Cmax)に達し、半減期(t_{1/2})は9.6~11.6時間であった(図1及び表1)。シタグリブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})は用量にほぼ比例して増加した。

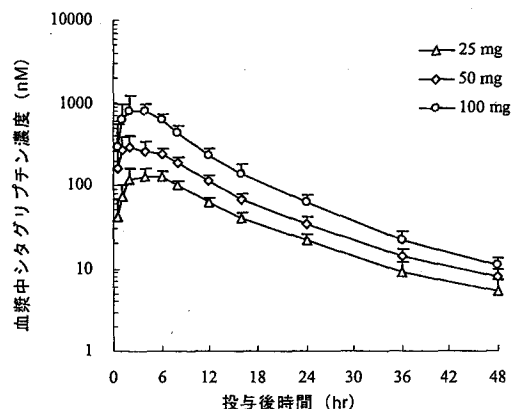


図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移(平均±標準偏差、n=6)

表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

AUC _{0-∞} (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
----------------------------	-----------	-----------	-----------------------

25mg	1.99 ± 0.35	145 ± 33	5.0 (2.0, 6.0)	11.6 ± 1.8
50mg	3.73 ± 0.63	319 ± 83	2.0 (1.0, 6.0)	11.4 ± 2.4
100mg	8.43 ± 1.64	944 ± 307	2.0 (0.5, 6.0)	9.6 ± 0.9

n = 6、平均 ± 標準偏差

Tmax: 中央値(最小値、最大値)

(2) 反復投与

健康成人に、シタグリブチン25~400mgを1日1回10日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は2日目で定常状態に達し、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。累積係数は1.03~1.19倍であった。

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして50mg1日1回であり、最大投与量は100mg1日1回である。

(3) 食事の影響

健康成人に、シタグリブチン50mgを食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べてCmaxは37%増加したが、AUC_{0-∞}及びTmaxに差はなかった(表2)。

表2 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
空腹時	4.08 ± 0.52	366 ± 93	2.5 (1.5, 6.0)	12.2 ± 1.7
食後	3.99 ± 0.64	500 ± 154	2.0 (0.5, 6.0)	12.3 ± 1.8

n = 12、平均 ± 標準偏差

Tmax: 中央値(最小値、最大値)

2. 吸収(外国人データ)

健康成人に、シタグリブチン100mgを投与した時の経口バイオアベイラビリティは約87%であった。¹⁾

3. 分布

(1) 血漿タンパク結合

シタグリブチンのin vitro血漿タンパク結合率は38%であった。

4. 代謝

(1) シタグリブチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人(外国人)に¹⁴C-シタグリブチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリブチンの代謝物として排泄された。²⁾ 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり²⁾、シタグリブチンの血漿中ジペプチルジルペプチターゼ4(DPP-4)阻害活性に影響しないと考えられる。

(2) シタグリブチンの消失において代謝の関与は少ない。In vitro試験では、シタグリブチンの代謝にCYP3A4が主に関与し、また、CYP2C8も関与することが示された。また、シタグリブチンはCYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6を阻害せず、CYP3A4を誘導しなかった。

5. 排泄

(1) 健康成人にシタグリブチン25~100mgを単回経口投与した場合、シタグリブチンの79~88%(推測値)は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは397~464mL/minであった。

(2) 健康成人(外国人)に¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約13%が糞中に、87%が尿中に排泄された。²⁾

シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。

シタグリブチンはP-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター(hOAT3)の基質である。³⁾ In vitro試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリブチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリブチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された。また、シタグリブチンは500μMまでの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した(IC₅₀: 160μM)。

6. 腎機能障害患者(外国人データ)

シタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者のAUC_{0-∞}は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍であり、腎機能障害の程度に

添付文書 (案)

応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後4時間から3~4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された。⁴⁾ なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

表3 腎機能障害別のシタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	正常 (n=82)	軽度の腎機能障害 (n=6)	中等度の腎機能障害 (n=6)	重度の腎機能障害 (n=6)	血液透析の必要な患者 (n=6)
AUC _{0-∞} (μM・hr)	4.40±0.832 ^{††}	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06
平均の比 [‡]		1.61	2.26	3.77	4.50
Cmax(nM)	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113
平均の比 [‡]		1.35	1.43	1.75	1.42
t _{1/2} (hr)	13.1±2.23	16.1±0.487	19.1±2.08	22.5±2.71	28.4±8.18
腎クリアランス (mL/min)	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	該当なし
平均の比 [‡]		0.71	0.37	0.18	該当なし

平均 ± 標準偏差
腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73 m²)] : 正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~50)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者
[‡] 平均の比=正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比
^{††} 本剤1.5~600mg単回経口投与した正常腎機能の健康成人は50mgに用量補正した

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン100mgを単回経口投与した場合、中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア7~9) では、シタグリブチンの平均AUC_{0-∞}及び平均Cmaxは、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した。⁵⁾ 重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア9超) での臨床試験はない。

8. 高齢者 (外国人データ)

健康な高齢者 (65~80歳) 及び若年者 (18~45歳) にシタグリブチン50mgを単回経口投与した場合、高齢者は若年者に比べてシタグリブチンのAUC_{0-∞}、Cmaxがそれぞれ31%、23%高かった。腎クリアランスが高齢者では若年者に比べて31%低下していた。

9. 薬物相互作用

(1) ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリブチン50mg日1回 (朝食直前) 及びボグリボース0.3mg日3回 (毎食直前) を3日間併用反復経口投与した場合、ボグリボースはシタグリブチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、2型糖尿病患者にシタグリブチン100mg日1回 (朝食直前) 及びボグリボース0.2mg日3回 (毎食直前) を3日間併用反復経口投与した場合、シタグリブチンのAUC_{0-24hr}及びCmaxはシタグリブチン単独投与と比べて低下した (それぞれ17%及び34%) が、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。

(2) ジゴキシンとの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン100mgとジゴキシン0.25mgを10日間併用投与した場合、ジゴキシンのAUC_{0-24hr}及びCmaxはわずかに上昇した (それぞれ11%及び18%)。

(3) シクロスポリンとの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン100mgとシクロスポリン600mgを併用投与した場合、シタグリブチンのAUC_{0-∞}及びCmaxはそれぞれ29%及び68%上昇した。⁶⁾

(4) メトホルミンとの併用 (外国人データ)

2型糖尿病患者にシタグリブチン50mg日2回とメトホルミン1,000mg日2回を併用投与した場合、シタグリブチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった。⁷⁾ このデータから、シタグリブチンは有機カチオントランスポーター (OCT) を阻害しないと考えられた。

(5) その他の薬剤との併用 (外国人データ)

ロシグリタゾン⁸⁾、グリベンクラミド⁹⁾、シンバスタチン¹⁰⁾、ワルファリン¹¹⁾及び経口避妊薬 (ノルエチステロン/エチニ

ルエストラジオール) との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン200mg日1回はCYP3A4、2C8及び2C9を阻害しないと考えられた。

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (363例) を対象に、シタグリブチン25、50、100、200mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与 (朝食前) した。シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与2週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果 [50、100mg (臨床用量) 及びプラセボ] は表4の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。

表4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果

	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.3	-	2	-	6	-
シタグリブチン50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
シタグリブチン100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

p<0.001

(2) 実薬対照二重盲検比較試験¹³⁾

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (319例) を対象に、シタグリブチン50mg日1回 (朝食前) 又はボグリボース0.2mg日3回 (毎食直前) を12週間経口投与した。シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表5の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチン投与群1.2%、ボグリボース投与群1.3%と同様であった。

表5 実薬対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果

	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差
ボグリボース0.2mg	-0.3	-0.4*	-32	-19*	-9	-11*
シタグリブチン50mg	-0.7		-51		-20	

p<0.001

(3) 長期投与試験

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (177例) を対象に、シタグリブチン50mgあるいは100mg (増量時) 1日1回を52週間経口投与 (朝食前) した。シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週における低血糖症の副作用発現率は、0.6%であった。

2. グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、又はボグリボースとの併用試験

食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤 (グリメピリド: 146例、ピオグリタゾン: 134例、メトホルミン: 149例、ボグリボース: 133例) で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にシタグリブチン50mg又はプラセボを1日1回、これらの基礎治療に加えて経口投与 (朝食前) した。

添付文書 (案)

いずれの試験においても、シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表6の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg (増量時)の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時 (長期投与例) における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時5.3% (7例/131例)、ピオグリタゾン併用時0.8% (1例/133例)、メトホルミン併用時0.7% (1例/145例)、ボグリボース併用時0.8% (1例/133例)であった。また、これらの試験において52週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

表6 グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、又はボグリボースとの併用試験の結果 (二重盲検比較試験 (12週時))

試験名	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差
グリメピリド併用試験	グリメピリド単独投与群	0.3	15	-43*	11	-18*
	シタグリブチン併用投与群	-0.5	-28	-7		
ピオグリタゾン併用試験	ピオグリタゾン単独投与群	0.4	6	-49*	4	-17*
	シタグリブチン併用投与群	-0.4	-43	-12		
メトホルミン併用試験	メトホルミン単独投与群	0.3	18	-47*	6	-18*
	シタグリブチン併用投与群	-0.4	-29	-11		
ボグリボース併用試験	ボグリボース単独投与群	0.2	-4	0		
	シタグリブチン併用投与群	-0.8	-55	-23		

p<0.001

【薬効薬理】

1. 作用機序

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリブチンは、DPP-4酵素を阻害し、インクレチンのDPP-4による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する。^{14)~16)}

2. 薬理作用

(1) ヒトDPP-4阻害作用

ヒトDPP-4 (組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来) の活性を選択的に阻害する (in vitro)。¹⁷⁾

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

1) 2型糖尿病患者において、本剤はDPP-4活性を阻害し、血漿中の活性型GLP-1及びGIP濃度の約2倍の上昇、インスリン及びC-ペプチドの血漿中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした。^{16), 18)}

2) 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中DPP-4の阻害及び血漿中GLP-1濃度の上昇が認められる。¹⁵⁾

3) 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス (DIOマウス) において、本剤はグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する。¹⁵⁾

4) インスリン抵抗性及び高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルのdb/dbマウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。¹⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: シタグリブチンリン酸塩水和物 (Sitagliptin Phosphate Hydrate)

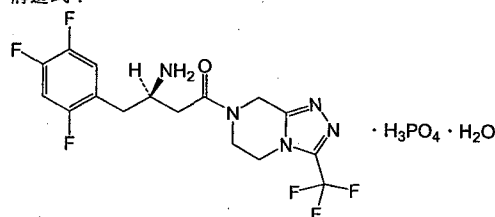
化学名: (3R)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式: C₁₆H₁₅F₆N₅O · H₃PO₄ · H₂O

分子量: 523.32

性状: 本品は白色の粉末で、吸湿性はない。本品は水又はN,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸2-プロピルにほとんど溶けない。

構造式:



【包装】

ジャヌビア®錠25mg: PTP 100錠 (10錠×10)
140錠 (14錠×10)
500錠 (10錠×50)

ジャヌビア®錠50mg: PTP 100錠 (10錠×10)
140錠 (14錠×10)
500錠 (10錠×50)
700錠 (14錠×50)
瓶 500錠

ジャヌビア®錠100mg: PTP 100錠 (10錠×10)
140錠 (14錠×10)
500錠 (10錠×50)
瓶 500錠

【主要文献】

- 1) Bergman, A. J. et al.: Biopharma Drug Disp, 28:315, 2007
- 2) Vincent, S. H. et al.: Drug Metab Disposition, 35:533, 2007
- 3) Chu, X. et al.: J Pharmacol Exp Ther, 321:673, 2007
- 4) Bergman, A. J. et al.: Diabetes Care, 30:1862, 2007
- 5) Migoya, E. M. et al.: Can J Clin Pharmacol, 16:e165, 2009
- 6) Krishna, R. et al.: J Clin Pharmacol, 47:165, 2007
- 7) Herman, G. A. et al.: Curr Med Res Opin, 22:1939, 2006
- 8) Mistry, G. C. et al.: J Clin Pharmacol, 47:159, 2007
- 9) Mistry, G. C. et al.: Br J Clin Pharmacol, 66:36, 2008
- 10) Bergman, A. J. et al.: J Clin Pharmacol, 49:483, 2009
- 11) Wright, D. H. et al.: J Clin Pharmacol, 49:1157, 2009
- 12) Iwamoto, Y. et al.: Endocr J, 57:383, 2010
- 13) Iwamoto, Y. et al.: Diabetes Obes Metab, 12:613, 2010
- 14) Drucker, D. J.: Diabetes Care, 26:2929, 2003
- 15) Kim, D. et al.: J Med Chem 48:141, 2005
- 16) Herman, G. A. et al.: J Clin Endocrinol Metab, 91:4612, 2006
- 17) シタグリブチンのin vitro及びin vivo薬理試験 (社内資料)
- 18) Nonaka, K. et al.: Diab Res Clin Pract, 79:291, 2008

【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下さい。
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医師、病院薬剤師の方: フリーダイヤル0120-024-961
保険薬局薬剤師の方: フリーダイヤル0120-024-962
<受付時間> 9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

* * 20〇年 〇月改訂 (第〇版)
20〇年 〇月改訂

選択的DPP-4阻害剤
— 糖尿病用剤 —

日本標準商品分類番号873969

処方せん医薬品[㊞] **グラクティブ錠 25mg**
処方せん医薬品[㊞] **グラクティブ錠 50mg**
処方せん医薬品[㊞] **グラクティブ錠 100mg**

	グラクティブ錠 25mg	グラクティブ錠 50mg	グラクティブ錠 100mg
承認番号	22100AMX02261	22100AMX02260	22100AMX02262
薬師収載	2009年12月	2009年12月	2009年12月
販売開始	2009年12月	2009年12月	2009年12月
効能追加	20〇年 〇月	20〇年 〇月	20〇年 〇月
国際誕生	2006年 8月	2006年 8月	2006年 8月

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示(3年)

〔GLACTIV®〕

シタグリプチンリン酸塩水和物錠

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及び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を投与すべきでない。〕
- (3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。(「薬物動態」の項参照)〕
- (4) 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。〕

【組成・性状】

販売名	グラクティブ錠 25mg	グラクティブ錠 50mg	グラクティブ錠 100mg	
成分	シタグリプチンリン酸塩水和物			
含量 (1錠中)	シタグリプチン として25mg	シタグリプチン として50mg	シタグリプチン として100mg	
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、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、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄			
剤形	フィルムコーティング錠			
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径(mm)	6.1	7.9	9.8	
厚さ(mm)	2.7	3.3	4.2	
質量(mg)	約104	約208	約416	
色調	うすい赤色	ごくうすい赤黄色	うすい赤黄色	
識別コード	ONO 660	ONO 661	ONO 662	

【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、運動療法のみに
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用
- ⑤ 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

【用法・用量】

通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg1日1回まで増量することができる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

腎機能障害	クレアチニンクリアランス(mL/分) 血清クレアチニン値(mg/dL)*	通常 投与量	最大 投与量
中等度	30 ≤ Ccr < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回

*: クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

【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) 中等度腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)
- (2) 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤)を投与中の患者(併用により低血糖症を起こすことがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照))
- (3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 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
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
 - 5) 高齢者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、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。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」及び「臨床成績」の項参照)
- (2) 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。
- (3) 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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

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

- (4) 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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。(「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
- (7) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。(「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照)

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察される。(「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・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合は、低血糖のリスクが増加する。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。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)	糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤)との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。(「薬物動態」の項参照)	機序不明
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合に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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合に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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、1,323例中110例(8.3%)の副作用が認められた。主なものは低血糖症18例(1.4%)、便秘12例(0.9%)等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,321例中55例(4.2%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加20例/1,321例(1.5%)、AST(GOT)増加12例/1,321例(0.9%)、γ-GTP増加10例/1,321例(0.8%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応(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。(「禁忌」の項参照)

2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「禁忌」の項参照)

3) 低血糖症

他の糖尿病用薬との併用で低血糖症(グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%)があらわれることがある。特に、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、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症(1.0%)が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、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投与すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照)

4) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全

急性腎不全(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 急性膵炎

急性膵炎(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、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。(「重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1~2%未満	頻度不明*
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
耳及び迷路障害	回転性めまい	
心臓障害	上室性期外収縮	
呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
胃腸障害	腹部不快感(胃不快感を含む)、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐、悪心、下痢

	0.1~2%未満	頻度不明*
皮膚及び皮下組織障害	発疹	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

※：自発報告あるいは海外において認められている。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。(「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回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において、1,000mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する)経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したががん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝臓腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。

雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したががん原性試験では、本剤500mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する)までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に、シタグリブチン25~100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリブチンは速やかに吸収され、投与後2~5時間に最高血漿中濃度(C_{max})に達し、半減期(T_{1/2})は9.6~11.6時間であった(図1及び表1)。シタグリブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})は用量にほぼ比例して増加した。

図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移(平均±標準偏差、n=6)

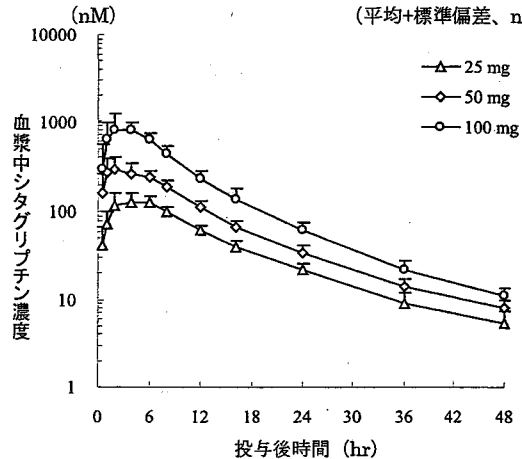


表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM·hr)	C _{max} (nM)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
25mg	1.99±0.35	145±33	5.0(2.0, 6.0)	11.6±1.8
50mg	3.73±0.63	319±83	2.0(1.0, 6.0)	11.4±2.4
100mg	8.43±1.64	944±307	2.0(0.5, 6.0)	9.6±0.9

n=6、平均±標準偏差、T_{max}:中央値(最小値、最大値)

(2) 反復投与

健康成人に、シタグリブチン25~400mgを1日1回10日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は2日目で定常状態に達し、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。累積係数は1.03~1.19倍であった。

(注)本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして50mg 1日1回であり、最大投与量は100mg 1日1回である。

(3) 食事の影響

健康成人に、シタグリブチン50mgを食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べてC_{max}は37%増加したが、AUC_{0-∞}及びT_{max}に差はなかった(表2)。

表2 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM·hr)	C _{max} (nM)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
空腹時	4.08±0.52	366±93	2.5(1.5, 6.0)	12.2±1.7
食後	3.99±0.64	500±154	2.0(0.5, 6.0)	12.3±1.8

n=12、平均±標準偏差、T_{max}:中央値(最小値、最大値)

2. 吸収(外国人データ)

健康成人に、シタグリブチン100mgを投与した時の経口バイオアベイラビリティは約87%であった。)

3. 分布

(1) 血漿タンパク結合

シタグリブチンの*in vitro*血漿タンパク結合率は38%であった。

4. 代謝

(1) シタグリブチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人(外国人)に¹⁴C-シタグリブチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリブチンの代謝物として排泄された。2) 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり2)、シタグリブチンの血漿中ジペプチルペプチターゼ4(DPP-4)阻害活性に影響しないと考えられる。

(2) シタグリブチンの消失において代謝の関与は少ない。In vitro試験では、シタグリブチンの代謝にCYP3A4が主に関与し、また、CYP2C8も関与することが示された。また、シタグリブチンはCYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6を阻害せず、CYP3A4を誘導しなかった。

5. 排泄

(1) 健康成人にシタグリブチン25~100mgを単回経口投与した場合、シタグリブチンの79~88% (推測値) は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは397~464mL/分であった。

(2) 健康成人 (外国人) に¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約13%が糞中に、87%が尿中に排泄された。²⁾

シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。

シタグリブチンはP-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター (hOAT3) の基質である。³⁾ *In vitro* 試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリブチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリブチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された。また、シタグリブチンは500µMまでの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した (IC₅₀: 160µM)。

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者のAUC_{0-∞}は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後4時間から3~4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された。⁴⁾ なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

表3 腎機能障害別のシタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	正常 (n=82)	軽度の腎機能障害 (n=6)	中等度の腎機能障害 (n=6)	重度の腎機能障害 (n=6)	血液透析の必要な患者 (n=6)
AUC _{0-∞} (µM・hr)	4.40 ± 0.832 [†]	7.09 ± 0.988	9.96 ± 1.95	16.6 ± 4.82	19.8 ± 6.06
平均の比 [§]		1.61	2.26	3.77	4.50
Cmax (nM)	391 ± 123	527 ± 79.1	560 ± 137	684 ± 183	556 ± 113
平均の比 [§]		1.35	1.43	1.75	1.42
T _{1/2} (hr)	13.1 ± 2.23	16.1 ± 0.487	19.1 ± 2.08	22.5 ± 2.71	28.4 ± 8.18
腎クリアランス (mL/分)	339 ± 87.3	242 ± 34.0	126 ± 28.1	60.2 ± 19.2	該当なし
平均の比 [§]		0.71	0.37	0.18	該当なし

平均±標準偏差

腎機能の程度 [クレアチンクリアランス (mL/分/1.73 m²): 正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~50)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者

§: 平均の比=正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比
†: 本剤1.5~600mg単回経口投与した正常腎機能の健康成人は50mgに用量補正した

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン100mgを単回経口投与した場合、中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア7~9) では、シタグリブチンの平均AUC_{0-∞}及び平均Cmaxは、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した。⁵⁾ 重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア9超) での臨床経験はない。

8. 高齢者 (外国人データ)

健康な高齢者 (65~80歳) 及び若年者 (18~45歳) にシタグリブチン50mgを単回経口投与した場合、高齢者は若年者に比べてシタグリブチンのAUC_{0-∞}、Cmaxがそれぞれ31%、23%高かった。腎クリアランスが高齢者では若年者に比べて31%低下していた。

9. 薬物相互作用

(1) ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリブチン50mg1日1回 (朝食直前) 及びボグリボース0.3mg1日3回 (毎食直前) に3日間併用反復経口投与した場合、ボグリボースはシタグリブチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、2型糖尿病患者にシタグリブチン100mg1日1回 (朝食直前) 及びボグリボース0.2mg1日3回 (毎食直前) を3日間併用反復経口投与した場合、シタグリブチンのAUC_{0-24hr}及びCmaxはシタグリブチン単独投与と比べて低下した (それぞれ17%及び34%) が、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。

(2) ジゴキシンの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン100mgとジゴキシンの併用投与した場合、ジゴキシンのAUC_{0-24hr}及びCmaxはわずかに上昇した (それぞれ11%及び18%)。

(3) シクロスポリンとの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン100mgとシクロスポリン600mgを併用投与した場合、シタグリブチンのAUC_{0-∞}及びCmaxはそれぞれ29%及び68%上昇した。⁶⁾

(4) メトホルミンとの併用 (外国人データ)

2型糖尿病患者にシタグリブチン50mg1日2回とメトホルミン1,000mg1日2回を併用投与した場合、シタグリブチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった。⁷⁾ このデータから、シタグリブチンは有機カチオントランスポーター (OCT) を阻害しないと考えられた。

(5) その他の薬剤との併用 (外国人データ)

ロシグリタゾン⁸⁾、グリベンクラミド⁹⁾、シンバスタチン¹⁰⁾、ワルファリン¹¹⁾及び経口避妊薬 (ノルエチステロン/エチニルエストラジオール) との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン200mg1日1回はCYP3A4、2C8及び2C9を阻害しないと考えられた。

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (363例) を対象に、シタグリブチン25、50、100、200mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与 (朝食前) した。シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与2週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果 [50、100mg (臨床用量) 及びプラセボ] は表4の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。

表4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果

	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	プラセボ投与前からの差	投与前からの変化量	プラセボ投与前からの差	投与前からの変化量	プラセボ投与前からの差
プラセボ	0.3	-	2	-	6	-
シタグリブチン 50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
シタグリブチン 100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

*p<0.001

(2) 実薬対照二重盲検比較試験¹³⁾

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (319例) を対象に、シタグリブチン50mg1日1回 (朝食前) 又はボグリボース0.2mg1日3回 (毎食直前) を12週間経口投与した。シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表5の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチン投与群1.2%、ボグリボース投

与群1.3%と同様であった。

表5 実薬対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果

	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差
ボグリボース 0.2mg	-0.3	-0.4*	-32	-19*	-9	-11*
シタグリプチン 50mg	-0.7		-51		-20	

*p<0.001

(3) 長期投与試験

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (177例) を対象に、シタグリプチン 50mgあるいは100mg (増量時) 1日1回を52週間経口投与 (朝食前) した。シタグリプチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週における低血糖症の副作用発現率は、0.6%であった。

2. グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、又はボグリボースとの併用試験

食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤 (グリメピリド: 146例、ピオグリタゾン: 134例、メトホルミン: 149例、ボグリボース: 133例) で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にシタグリプチン50mg又はプラセボを1日1回、これらの基礎治療に加えて経口投与 (朝食前) した。いずれの試験においても、シタグリプチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表6の通りであった。その後、シタグリプチン50mgあるいは100mg (増量時) の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時 (長期投与例) における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時5.3% (7例/131例)、ピオグリタゾン併用時0.8% (1例/133例)、メトホルミン併用時0.7% (1例/145例)、ボグリボース併用時0.8% (1例/133例) であった。また、これらの試験において52週までにシタグリプチンで体重の変化はわずかであった。

表6 グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、又はボグリボースとの併用試験の結果 [二重盲検比較試験 (12週時)]

試験名		HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
		投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差
グリメピリド併用試験	グリメピリド単独投与群	0.3	-0.8*	15	-43*	11	-18*
	シタグリプチン併用投与群	-0.5		-28		-7	
ピオグリタゾン併用試験	ピオグリタゾン単独投与群	0.4	-0.8*	6	-49*	4	-17*
	シタグリプチン併用投与群	-0.4		-43		-12	
メトホルミン併用試験	メトホルミン単独投与群	0.3	-0.7*	18	-47*	6	-18*
	シタグリプチン併用投与群	-0.4		-29		-11	
ボグリボース併用試験	ボグリボース単独投与群	0.2	-0.9*	-4	-51*	0	-22*
	シタグリプチン併用投与群	-0.8		-55		-23	

*p<0.001

[薬効薬理]

1. 作用機序

インクレチンであるglucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリプチンは、DPP-4酵素を阻害し、インクレチンのDPP-4による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する。¹⁴⁻¹⁶⁾

2. 薬理作用

(1) ヒトDPP-4阻害作用

ヒトDPP-4 (組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来) の活性を選択的に阻害する (*in vitro*)。¹⁷⁾

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

- 2型糖尿病患者において、本剤はDPP-4活性を阻害し、血漿中の活性型GLP-1及びGIP濃度の約2倍の上昇、インスリン及びC-ペプチドの血清中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした。^{16,18)}
- 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中DPP-4の阻害及び血漿中GLP-1濃度の上昇が認められる。¹⁵⁾
- 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス (DIOマウス) において、本剤はグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する。¹⁵⁾
- インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルのdb/dbマウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。¹⁷⁾

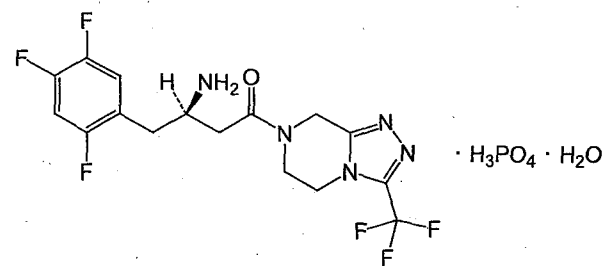
[有効成分に関する理化学的知見]

一般名: シタグリプチンリン酸塩水和物

(Sitagliptin Phosphate Hydrate)

化学名: (3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

構造式:



分子式: C₁₆H₁₅F₆N₅O · H₃PO₄ · H₂O

分子量: 523.32

性状: 本品は白色の粉末で、吸湿性はない。

本品は水又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸2-プロピルにほとんど溶けない。

[包装]

グラクティブ錠 25mg: 100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP)

グラクティブ錠 50mg: 100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP、バラ)

グラクティブ錠100mg: 100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP、バラ)

【主要文献】

- 1) Bergman A.J. et al. : Biopharma. Drug Disp., 28 : 315, 2007
- 2) Vincent S.H. et al. : Drug Metab. Disposition, 35 : 533, 2007
- 3) Chu X. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 321 : 673, 2007
- 4) Bergman A.J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 5) Migoya E.M. et al. : Can. J. Clin. Pharmacol., 16 : e165, 2009
- 6) Krishna R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 47 : 165, 2007
- 7) Herman G.A. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 22 : 1939, 2006
- 8) Mistry G.C. et al. : J. Clin. Pharmacol., 47 : 159, 2007
- 9) Mistry G.C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 66 : 36, 2008
- 10) Bergman A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 49 : 483, 2009
- 11) Wright D.H. et al. : J. Clin. Pharmacol., 49 : 1157, 2009
- 12) Iwamoto Y. et al. : Endocr. J., 57 : 383, 2010
- 13) Iwamoto Y. et al. : Diabetes Obes. Metab., 12 : 613, 2010
- 14) Drucker D.J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 15) Kim D. et al. : J. Med. Chem., 48 : 141, 2005
- 16) Herman G.A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 91 : 4612, 2006
- 17) 小野薬品工業 : シタグリブチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験 (社内資料)
- 18) Nonaka K. et al. : Diab. Res. Clin. Pract., 79 : 291, 2008

【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

【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

(新聞発表用)

1	販 売 名	ゴナールエフ皮下注用 150
2	一 般 名	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	メルクセローノ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) を 12 µg 含有する凍結乾燥注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<p>精子形成の誘導には、本剤は hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用投与する。hCG 製剤の投与により、血中テストステロン値が正常範囲内にあること及び無精子であることを確認した後に、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) として 1 回 150 IU を 1 週 3 回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を 1 回に最大 300 IU、1 週 3 回を限度として適宜増量する。</p> <p><u>排卵誘発には、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与し排卵を誘起する。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導</p> <p><u>視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備 考	<p>本剤は、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり、今回排卵誘発に関する効能追加について申請したものである。</p> <p>添付文書 (案) を別紙として添付。</p>

※※2011年5月改訂(第8版)
※ 2010年6月改訂(第7版)

日本標準商品分類番号 872413

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(FSH)製剤

生物由来製品
処方せん医薬品[※]

ゴナールエフ[®] 皮下注用150

Gonalef[®] 150

貯 法：室温、遮光保存
使用期限：3年：外箱等に表示
注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21800AMY10002000
薬価収載	2006年4月
販売開始	2006年5月
国際誕生	1995年10月
効能追加	2011年5月

※※

※※

【警告】

血栓塞栓症を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

※

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤又は性腺刺激ホルモン製剤及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
2. FSH濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者
3. 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者〔症状を悪化させることがある。〕
4. エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
5. アンドロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、前立腺癌)及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
6. 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者〔症状の悪化のおそれがある。〕
7. 診断の確定していない不正出血のある患者〔悪性腫瘍の疑いがある。〕
8. 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者〔症状を悪化させることがある。〕
9. 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

	成分名	含 量
有効成分	ホリトロピンアルファ(遺伝子組換え)	12 µg
添 加 物	精製白糖	30 mg
	ポリソルベート20	0.05 mg
	L-メチオニン	0.1 mg
	リン酸ナトリウム塩	1.56 mg
	リン酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状	注射剤 白色の凍結乾燥した塊又は粉末	
pH	6.5~7.5	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.32~0.44	
添付溶解液	日局注射用水1 mL	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造している。また、セルバンクにウシ胎児血清を使用している。

※※【効能又は効果】

視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

【用法及び用量】

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ(遺伝子組換え)として通常1回75 IUを連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン)製剤を投与し排卵を誘起する。

(用法・用量に関する使用上の注意)

卵巣過剰刺激を防止するため、投与量の増量は慎重に行うこと。視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵の患者を対象とした国内臨床試験では、主席卵胞の十分な発育が見られない場合には、7日間おきに37.5 IUずつ増量した。(臨床成績参照)

精子形成の誘導には、本剤はhCG(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン)製剤と併用投与する。

hCG製剤の投与により、血中テストステロン値が正常範囲内にあること及び無精子であることを確認した後に、ホリトロピンアルファ(遺伝子組換え)として1回150 IUを1週3回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を1回に最大300 IU、1週3回を限度として適宜増量する。

(用法・用量に関する使用上の注意)

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者を対象に精子形成誘導を目的とした国内臨床試験では、3~6ヵ月間hCG製剤を皮下投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤とhCG製剤との皮下投与による併用治療を6~18ヵ月行った。(臨床成績参照)

※※【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) 子宮筋腫のある患者〔子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。〕
 - 2) 子宮内膜症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
 - 3) 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕
 - 4) 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
 - 5) 前立腺肥大のある患者〔前立腺肥大が増大するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

・女性に使用する場合

1) 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

2) 患者の選択

本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。

本剤は、クロミフェン療法が奏効しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン製剤投与により消退出血の認められる第1度無月経、無排卵周期症（希発及び頻発月経を含む）又は多嚢胞性卵巣症候群の患者に投与すること。

3) 卵巣過剰刺激

卵巣発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。

次の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG製剤の投与を控え、少なくとも4日間は性交を控えるか避妊するように指導すること。

① 患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐）

② 急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）

③ 卵巣腫大の有無（内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等）

卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合は、治療を中止し、患者を入院させて適切な処置を行うこと。

4) 血栓塞栓症

本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。

5) 流産

卵巣発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。

6) 子宮外妊娠

卵管疾患の既往のある女性では、不妊治療の有無にかかわらず子宮外妊娠のリスクが高くなる。

7) 多胎妊娠

卵巣発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠中毒症などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生しやすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること。多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成14年度の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数14,542例中、双胎が2,184例（15.0%）、三胎が222例（1.5%）、四胎が11例（0.1%）であった¹⁾。

また、全国60施設における性腺刺激ホルモン製剤を用いた排卵誘発法の調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数716例中123例（17.2%）で、そのうち、双胎が102例（14.2%）、三胎が18例（2.5%）、四胎が3例（0.4%）、五胎以上が0例（0.0%）であったとの報告がある²⁾。

8) 生殖器官の腫瘍

卵巣発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている^{3),4)}。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている^{5),6)}。

9) 先天異常

生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受孕後に比べわずかに高いとの報告がある^{7)~10)}。

・男性に使用する場合

1) 本剤は、視床下部又は下垂体前葉の機能及び器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に対して、精子形成を誘導するものであるため、患者を選択する際には次の点に注意すること。

(1) 本剤の投与開始前に、ゴナドトロピン、テストステロン、プロラクチン等の内分泌学的検査を十分に行うこと。また、血中ゴナドトロピンが高値を呈する原発性精巣不全患者は除外すること。

(2) CTまたはMRI検査を行い、頭蓋内器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めたときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。（【禁忌】の項参照）

2) 本剤とhCG製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。

3) 下垂体または視床下部に腫瘍のある患者に本剤を投与する場合には、定期的にCTまたはMRI検査を実施し、症状の悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止すること。

4) hCG製剤との併用については、hCG製剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

・在宅自己注射

在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行なうこと。

1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

3) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。

3. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

4. 副作用

・女性における副作用

第1度無月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群患者を対象とした国内第II相及び第III相臨床試験では、313例中123例に副作用が認められた。主な副作用は腹部膨満30例(9.6%)、卵巣過剰刺激症候群22例(7.0%)、下腹部痛20例(6.4%)、腹水14例(4.5%)、悪心8例(2.6%)、卵巣腫大8例(2.6%)、腹痛7例(2.2%)及び乳房不快感7例(2.2%)であった。

(効能追加時)

1) 重大な副作用

(1) 卵巣過剰刺激症候群 (7.0%) : 軽度の卵巣過剰刺激症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 血栓塞栓症 (頻度不明^{※1)})

(3) アナフィラキシー反応 (頻度不明^{※1)}) : アナフィラキシー反応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

	1%~2%未満	頻度不明 ^{※1)}
血液	白血球数増加	
消化器	腹部不快感	
投与部位	注射部位疼痛	軽度から重度の注射部位反応(注射部位の発赤、内出血および腫脹)、浮腫
免疫系		軽度のアナフィラキシー反応、蕁麻疹
代謝	食欲不振	
精神神経系	頭痛	
生殖器	不正子宮出血、性器出血	卵巣嚢胞
呼吸器		呼吸困難(軽度の全身性アレルギー反応)
皮膚/皮膚付属器		蕁麻疹 紅斑、発疹、顔面腫脹(軽度の全身性アレルギー反応)

・男性における副作用

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象とした国内の臨床試験では、本剤とhCG製剤併用療法において、安全性評価対象例18例中14例に28件の副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡(2例2件)、脱毛症(2例2件)、精索静脈瘤(2例2件)、体重増加(2例2件)、不眠症(1例2件)、注意力障害(1例2件)であった。下痢、腹痛、悪心、疲労、倦怠感、女性化乳房、乳房痛、面皰、毛質異常、色素沈着障害、蕁麻疹、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原増加、尿中蛋白陽性および尿潜血陽性が各1件認められた。重篤な副作用として精索静脈瘤が1例に1件認められた。

(承認時)

1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応 (頻度不明^{※1)}) : アナフィラキシー反応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 (海外臨床試験の結果を含む)

海外の市販後調査において軽度の全身性アレルギー反応が認められたとの報告がある(頻度不明^{※1)})。

海外臨床試験において報告された副作用は以下のとおりである(安全性評価対象63例)。

	5%以上	5%未満
血液		リンパ節症
消化器	消化不良	胃炎、悪心
投与部位	注射部位疼痛	注射部位挫傷、注射部位紅斑、注射部位そう痒感
肝臓		血中ビリルビン増加、肝機能検査異常
筋骨格系		筋膜部痛、筋痙攣
精神神経系	リビドー減退	不眠症、攻撃性、浮動性めまい、傾眠
生殖器		精巣痛、精索静脈瘤、停留精巣
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫瘍
皮膚	ざ瘡、脂漏	脱毛症、発疹、多汗
全身状態	疲労	
その他		良性下垂体腫瘍

注1) 自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は妊婦及び授乳婦には投与しないこと。

[妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験(ウサギ)で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、両種の動物実験で、催奇形性は認められていない¹¹⁾。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている¹²⁾。]

6. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

1) 投与経路: 本剤は皮下注射でのみ投与すること。

2) 調製時:

(1) 溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと。

(2) バイアル及び添付の注射用水のアンブルは、異物混入を避けるため、使用前にエタノール綿等で清拭すること。

3) 投与部位: 上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、短時間に繰返し同一部位に注射しないこと。

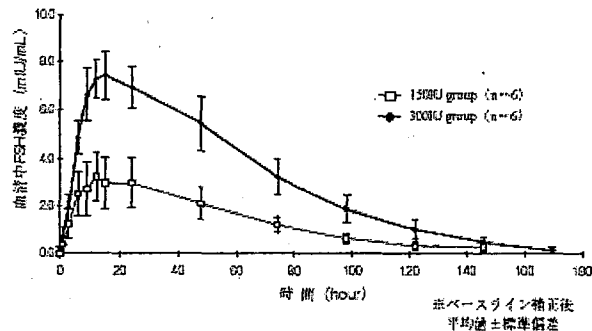
※※【薬物動態】

・女性における薬物動態¹³⁾、¹⁴⁾

日本人健康成人女性(内因性FSHの一時抑制下)6例に本剤150IU及び300IUを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。

投与量	150 IU	300 IU
例数	6	6
C _{max} (mIU/mL)	3.3 ± 1.0	7.7 ± 0.9
T _{max} (hr)	14.5 ± 4.8	12.5 ± 2.3
T _{1/2} (hr)	28.9 ± 8.5	25.3 ± 3.4
AUC ₀₋₂₄ (mIU·h/mL)	197.6 ± 62.7	514.9 ± 99.8
MRT (hr)	54.3 ± 10.6	52.4 ± 3.2
V _d /F (L)	32.3 ± 14.2	21.6 ± 5.2

(平均値 ± 標準偏差)



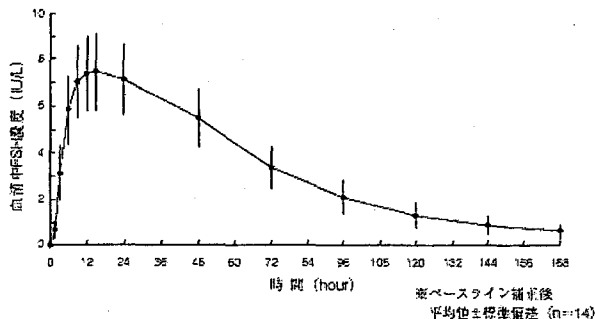
日本人健康成人女性（内因性 FSH の一時的抑制下）6 例を対象に、本剤 150 IU を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した。C_{max} は初回投与後では 4.2 ± 0.7 mIU/mL、最終投与後では 11.7 ± 1.5 mIU/mL を示した。AUC₀₋₂₄ から算出した蓄積率は 3.3 であった。

・男性における薬物動態^{15), 16)}

日本人健康成人男性（内因性 FSH の一時的抑制下）14 例を対象に、本剤 300 IU（150 IU 製剤）を単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中 FSH 濃度推移は以下のとおりであった（ベースライン補正後の FSH 濃度から算出）。

C _{max} (IU/L)	t _{1/2} (hr)	AUC (IU·hr/L)
7.8 ± 1.7	34.2 ± 6.8	538 ± 119

(平均値 ± 標準偏差)



日本人健康成人男性（内因性 FSH の一時的抑制下）6 例を対象に、本剤 300 IU を週 3 回 2 週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中 FSH 濃度は投与後 9~24 時間で最高濃度に達し、C_{max} は初回投与後では 5.3~12.1 IU/L、最終投与後では 11.0~17.8 IU/L を示した。AUC₀₋₄₈ から算出した蓄積率は 1.43~2.09 であった。

※※【臨床成績】

・女性における成績

第 1 度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象とした多施設、無作為化、単盲検比較試験を国内で実施した。本剤 75 IU より開始し、十分な卵胞の発育（平均径 11 mm 以上）が認められない場合には 7 日ごとに 37.5 IU ずつ増量した。主席卵胞径が 18 mm に到達した後、hCG 製剤を投与し

て排卵を誘起した。129 例中 102 例（79.1%）で排卵が認められ、22 例（17.1%）に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた 18 例において出生児は 17 例であった¹⁷⁾。

他の国内臨床試験では、第 1 度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤 37.5 IU、75 IU 又は 150 IU より開始し、十分な卵胞の発育（平均径 11 mm 以上）が認められない場合には 7 日ごとに 37.5 IU ずつ増量した。主席卵胞径が 18 mm に到達した後、hCG 製剤を投与して排卵を誘起した。37.5 IU 開始群、75 IU 開始群、150 IU 開始群で各々 57 例中 49 例（86.0%）、61 例中 58 例（95.1%）、55 例中 28 例（50.9%）に排卵が認められ、各々 9 例（15.8%）、11 例（18.0%）、5 例（9.1%）に妊娠が確認された。出生児は 23 例であった¹⁸⁾。

・男性における成績

1. 国内臨床試験（第 III 相）¹⁹⁾

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者（17~46 歳、中央値：32 歳）を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3~6 ヶ月間 hCG 製剤を投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤と hCG 製剤との併用療法による治療を 6~18 ヶ月行った。本剤と hCG との併用療法を受けた 18 例（20~42 歳、中央値：32 歳）中 16 例（88.9%）が精子濃度 1.5 × 10⁶/mL 以上に到達し、17 例（94.4%）において精子形成（検査した精液中に精子が 1 つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

2. 海外臨床試験（第 III 相）【参考】^{20)~22)}

海外（欧州・豪州・米国）で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験の結果は以下のとおりである。本剤と hCG 併用療法により 46.2~79.3% が精子濃度 1.5 × 10⁶/mL 以上に到達し、69.2~89.7% において精子形成（検査した精液中に精子が 1 つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

精子濃度	到達率（患者数）		
	欧州	豪州	米国
≥1.5 × 10 ⁶ /mL	46.2% (12/26 例)	62.5% (5/8 例)	79.3% (23/29 例)

【薬効薬理】

卵胞刺激ホルモン（FSH）には、以下の作用が認められている。

1. 精子形成に対する作用²³⁾

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤 10 IU を 1 日 1 回皮下投与した結果、精巣重量の増加及び精子形成の維持・回復が認められた。

2. 卵胞成熟に関する作用²⁴⁾

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤 30 IU を 1 日 2 回筋肉内投与した結果、卵胞の発育、卵胞数の増加及び卵母細胞の成熟が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）

follitropin alfa (genetical recombination)

本質： ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノム DNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 203 個のアミノ酸残基（C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；分子量：22,690.76）からなる糖たん白質（分子量：約 31,000）

性状： ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）は無色澄明の液である。

※※【承認条件】

(低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導に関する承認条件)

国内での治験症例が極めて限られていることから、市販後、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。

【包装】


10パイアル(溶解液 日局注射用水1 mL 10管添付)

※※【主要文献】

- 1) 久保春海：日本産科婦人科学会雑誌, 57, 118 (2005)
- 2) 水口弘司ら：日本産科婦人科学会雑誌, 47, 1298 (1995)
- 3) Parazzini F., et al.: *Gynecol.Oncol.*, 68, 226 (1998)
- 4) Burkman R.T., et al.: *Fertil.Steril.*, 79, 844 (2003)
- 5) Jensen A., et al.: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 16, 1400 (2007)
- 6) Rupinder K.R., et al.: *The Medical Journal of Malaysia*, 61, 132 (2006)
- 7) Hansen M., et al.: *N.Engl.J.Med.*, 346, 725 (2002)
- 8) Bonduelle M., et al.: *Hum.Reprod.*, 17, 671 (2002)
- 9) Peschka B., et al.: *Hum.Reprod.*, 14, 2257 (1999)
- 10) Merlob P., et al.: *Eur. J. Medical Genetics*, 48, 5 (2005)
- 11) Bussi R., et al.: 薬理と治療, 23, 1953 (1995)
- 12) メルクセローノ株式会社 社内資料：乳汁中への分泌(ラット)
- 13) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人女性における薬物動態(単回)
- 14) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人女性における薬物動態(反復)
- 15) メルクセローノ株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 16) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人男性における薬物動態(反復)
- 17) Taketani Y., et al.: *Reproductive Medicine and Biology*, 9, 99 (2010)
- 18) Taketani Y., et al.: *Reproductive Medicine and Biology*, 9, 91 (2010)
- 19) 岡田弘ら：ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)
- 20) Bouloux P., et al.: *Fertil. Steril.*, 77, 270 (2002)
- 21) Liu P. Y., et al.: *Hum. Reprod.*, 14, 1540 (1999)
- 22) Warne DW., et al.: *Fertil. Steril.*, 92, 594 (2009)
- 23) Sinha Hikim A.P. and Swerdloff R.S.: *Endocrinology*, 136, 253 (1995)
- 24) Zelinsli-Wooten M.B., et al.: *Hum Reprod.*, 10, 1658 (1995)

【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。

メルクセローノ株式会社 メディカル・インフォメーション
〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-13-17 目黒東急ビル
 0120-870-088

製造販売元 メルクセローノ株式会社
〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-13-17 目黒東急ビル
供給元 Merck Serono S.A. (スイス)

(新聞発表用)

1	販売名	①ノバスタンHI注10mg/2mL ②スロンノンHI注10mg/2mL
2	一般名	アルガトロバン水和物
3	申請者名	①田辺三菱製薬株式会社 ②第一三共株式会社
4	成分・含量	1アンプル(2mL)中、アルガトロバン水和物として10mg含有
5	用法・用量	<p>1. 下記疾患に伴う神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、坐位保持、食事)の改善 発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く) 通常、成人に、はじめの2日間は1日6管(アルガトロバン水和物として60mg)を適当量の輸液で希釈し、24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を適当量の輸液で希釈し1日朝夕2回、1回3時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>2. 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、安静時疼痛ならびに冷感の改善 通常、成人1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を輸液で希釈し、1日2回、1回2~3時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者 アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者 (アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたもの) <u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型患者</u> 通常、成人に、体外循環開始時に1管(アルガトロバン水和物として10mg)を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時2.5管(アルガトロバン水和物として25mg)より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血(残血)、透析効率及び透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時0.5~4管(アルガトロバン水和物として5~40mg)を目安とする。</p> <p>4. <u>ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止</u> 本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.1mg/kgを3~5分かけて静脈内投与し、術後4時間までアルガトロバン水和物として6µg/kg/分を目安に静脈内持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7µg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。なお、持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節する。 (下線部は今回追加)</p>

5		<p><u>5. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制</u> 本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.7 µg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。 なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。 (下線部は今回追加)</p>
6	<p>効能・効果</p>	<p>1. 下記疾患に伴う神経症候 (運動麻痺)、日常生活動作 (歩行、起立、坐位保持、食事) の改善 発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期 (ラクネを除く)</p> <p>2. 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、安静時疼痛ならびに冷感の改善</p> <p>3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析) 先天性アンチトロンビンIII欠乏患者 アンチトロンビンIII低下を伴う患者 (アンチトロンビンIIIが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血 (残血) が改善しないと判断されたもの) <u>ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型患者</u></p> <p>4. <u>ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型 (発症リスクのある場合を含む) における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止</u></p> <p><u>5. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制</u> (下線部は今回追加)</p>
7	<p>備考</p>	<p>本剤は選択的抗トロンビン作用を有する薬剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。</p>

選択的抗トロンピン剤

ノバスタン®HI注10mg/2mL

処方せん医薬品[※]

アルガトロバン水和物注射液

Novastan®HI inj. 10mg/2mL

貯 法：遮光保存，室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21700AMZ00221
薬価収載	2005年7月
販売開始	2005年7月
効能追加	
国際誕生	1990年1月

【警告】

本剤の脳血栓症急性期の臨床試験において，出血性脳梗塞の発現が認められている。脳血栓症の患者に使用する場合，臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い，出血が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 出血している患者：頭蓋内出血，出血性脳梗塞，血小板減少性紫斑病，血管障害による出血傾向，血友病その他の凝固障害，月経期間中，手術時，消化管出血，尿路出血，喀血，流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等 [出血している患者に投与した場合には止血が困難になるおそれがある。(「警告」の項参照)]
- (2) 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者(ただし，ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型の患者を除く) [出血性脳梗塞を起こすおそれがある。(「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照)]
- (3) 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者 [大梗塞の患者は出血性脳梗塞を起こすおそれがある。(「警告」の項参照)]
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 [1管 (2mL) 中]	日局 アルガトロバン水和物 10mg
添加物 [1管 (2mL) 中]	無水エタノール 300mg
	濃グリセリン 900mg
	塩酸 適量
	水酸化ナトリウム 適量
性状・剤形	無色澄明・注射液・褐色アンプル入り
pH	5.5~6.8
浸透圧比 [※]	約1 (生理食塩液に対する比)

※本品2mLを生理食塩液200mLで希釈時，なお，希釈しない場合，本品の浸透圧比は約29である。

【効能・効果】

1. 下記疾患に伴う神経症候 (運動麻痺)，日常生活動作 (歩行，起立，坐位保持，食事) の改善
発症後48時間以内の脳血栓症急性期 (ラクネを除く)
 2. 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，安静時疼痛ならびに冷感の改善
- **3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)
- 先天性アンチトロンピンⅢ欠乏患者
アンチトロンピンⅢ低下を伴う患者
(アンチトロンピンⅢが正常の70%以下に低下し，かつ，ヘパリンナトリウム，ヘパリンカルシウム

の使用では体外循環路内の凝血 (残血) が改善しないと判断されたもの)

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型患者

- **4. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型 (発症リスクのある場合を含む) における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止
5. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

血液体外循環時に使用する場合，播種性血管内血液凝固症候群 (DIC) に伴うアンチトロンピンⅢ低下患者では，血液体外循環時に投与した経験がないので，投与しないことが望ましい。

【用法・用量】

1. 下記疾患に伴う神経症候 (運動麻痺)，日常生活動作 (歩行，起立，坐位保持，食事) の改善
発症後48時間以内の脳血栓症急性期 (ラクネを除く)
通常，成人に，はじめの2日間は1日6管 (アルガトロバン水和物として60mg) を適当量の輸液で希釈し，24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1回1管 (アルガトロバン水和物として10mg) を適当量の輸液で希釈し1日朝夕2回，1回3時間かけて点滴静注する。なお，年齢，症状に応じて適宜増減する。
2. 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，安静時疼痛ならびに冷感の改善
通常，成人1回1管 (アルガトロバン水和物として10mg) を輸液で希釈し，1日2回，1回2~3時間かけて点滴静注する。なお，年齢，症状に応じて適宜増減する。

- **3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)

先天性アンチトロンピンⅢ欠乏患者

アンチトロンピンⅢ低下を伴う患者

(アンチトロンピンⅢが正常の70%以下に低下し，かつ，ヘパリンナトリウム，ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血 (残血) が改善しないと判断されたもの)

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型患者

通常，成人に，体外循環開始時に1管 (アルガトロバン水和物として10mg) を回路内に投与し，体外循環開始後は毎時2.5管 (アルガトロバン水和物として25mg) より投与を開始する。凝固時間の延長，回路内凝血 (残血)，透析効率及び透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し，患者毎の投与量を決定するが，毎時0.5~4管 (アルガトロバン

水和物として5~40mg)を目安とする。

****4. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型 (発症リスクのある場合を含む) における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止**

本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルゴトロバン水和物として0.1mg/kgを3~5分かけて静脈内投与し、術後4時間までアルゴトロバン水和物として6µg/kg/分を目安に静脈内持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7µg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。なお、持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節する。

5. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制

本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルゴトロバン水和物として0.7µg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

(1) 慢性動脈閉塞症の患者に使用する場合
4週間を超えて投与した経験は少ないので、本剤の投与期間は4週間以内をめどとすること。

(2) アンチトロンビンIII低下状態の血液透析患者に使用する場合
本剤を使用することによりアンチトロンビンIIIが70%以上に回復し、体外循環路内の凝血(残血)が管理可能と判断されたときには、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用を速やかに検討し、本剤を漫然と使用しないこと。

(3) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型 (発症リスクのある場合を含む) における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合

1) 本剤の投与開始から10分程度で活性化全凝固時間 (ACT) を測定し、術後4時間まではACTが250~450秒となるように持続投与量を調節すること。患者の状態により、術後4時間以降の抗凝固療法の継続の要否を判断するが、その後も抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7µg/kg/分に減量後、適宜aPTTを測定し、aPTTが投与前値の1.5~3倍程度となるよう持続投与量を適宜調節し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。

2) 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者に対して術後4時間以降も抗凝固療法が必要な場合は、0.2µg/kg/分に減量するなど注意すること。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。

3) 本剤による治療開始及び投与量変更時には、以下の表を参考に投与すること。

本剤を10mLに希釈し、6µg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	6µg/kg/分	
	アルゴトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)
40 kg	14.4	14.4
50 kg	18.0	18.0
60 kg	21.6	21.6
70 kg	25.2	25.2

本剤を20mLに希釈し、0.7µg/kg/分あるいは0.2µg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	0.7µg/kg/分		0.2µg/kg/分	
	アルゴトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)	アルゴトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)
40 kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50 kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60 kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70 kg	2.9	5.8	0.8	1.6

4) 術後4時間以降も抗凝固療法を継続する必要があり、本剤を0.7µg/kg/分に減量後、aPTTが投与前値の3倍を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域(投与前値の1.5~3倍以下)に回復したことを確認し、再開時の投与量は、投与中止前の1/2の用量を目安にすること。

**** (4) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制に使用する場合**

- 1) 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、又は出血のリスクのある患者に対しては、低用量(0.2µg/kg/分)から投与を開始するなど注意すること。
- 2) 本剤による治療開始時には、以下の表を参考に投与を開始すること。

本剤を20mLに希釈し、0.7µg/kg/分あるいは0.2µg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	0.7µg/kg/分		0.2µg/kg/分	
	アルゴトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)	アルゴトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)
40 kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50 kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60 kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70 kg	2.9	5.8	0.8	1.6

3) 本剤投与開始後は、aPTTを投与前値の1.5~3倍の範囲かつ100秒以下となるように用量を調節すること。なお、出血のリスクのある患者では

aPTTが、投与前値の1.5~2倍となるように用量を調節すること。

4) 本剤投与開始2時間後及び本剤の投与量の変更2時間後を目安にaPTTを測定し、投与量を調節する。肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者に対しては、本剤投与開始あるいは投与量変更6時間後にもaPTTを測定することが望ましい。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。

5) aPTTが投与前値の3倍又は100秒を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域(投与前値の1.5~3倍かつ100秒以下)に回復したことを確認し、投与中止前の1/2の用量を目安に開始すること。

6) 本剤を使用することにより血小板数が回復し、安定した場合には、経口抗凝固薬(ワルファリン等)による治療の開始を考慮すること。なお、ワルファリンに切り替える場合は、本剤とワルファリンを5日間程度併用すること。

本剤とワルファリンとの併用時は、aPTT及びプロトロンビン時間-国際標準比 (PT-INR) をモニタリングすること。なお、本剤とワルファリンとの相互作用によりPT-INRが延長することから、本剤中止後にPT-INRが短縮することに注意すること。

7) 経口抗凝固療法への移行が困難な患者を除き、本

剤を漫然と使用しないこと（国内外の臨床試験において本剤投与期間はおおむね7～14日間であった。また、国内で実施された臨床試験では、ワルファリンへの切り替えができなかった患者1例での投与期間は最長35日であった）。

【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) 出血の可能性のある患者：消化管潰瘍、内臓の腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、脳出血の既往歴のある患者、血小板の減少している患者、重症高血圧症、重症糖尿病の患者、手術後の患者等〔出血を起こすおそれがある。〕

** (2) 抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解剤又はフィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤を投与中の患者〔これらの薬剤と併用することにより、出血傾向の増強を起こすおそれがある。〔相互作用〕の項参照〕

- (3) 重篤な肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 血液凝固能検査等の出血管理を十分に行いつつ使用すること。

- (2) 脳血栓症の患者に使用する場合、本剤の投与により出血性脳梗塞、脳内出血を助長する可能性があるため、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止すること。〔警告〕の項参照

- (3) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型における血栓症の発症抑制に使用する場合、下記の点に留意すること。

- 1) 本剤を投与する際には、血小板数、aPTT及びプロトロンビン時間（PT）等を観察しながら、出血のリスクを考慮して慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照
- 2) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型の患者のうち、脳塞栓又は脳塞栓のおそれのある患者に対しては、治療上の有益性と出血性脳梗塞等の危険性を十分に勘案し、適応を検討すること。〔禁忌〕の項参照
- 3) 播種性血管内血液凝固症候群（DIC）に対する本剤の有効性は確認されていないので、基礎疾患、合併症等を十分に確認し、鑑別を行うこと。
- 4) 本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与継続によるリスクとベネフィットを慎重に判断し、投与継続の可否を検討すること。また、投与を継続する場合は、肝機能及びPT、aPTTを頻りに検査し、観察を十分に行うこと。

** (4) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合、本剤のクリアランスが低下している肝機能障害、又は出血のリスクのある患者に対する本剤の使用経験の報告はないことから、このような患者では、治療上のリスクとベネフィットを十分に勘案し、適応を検討すること。また、投与の際は十分な観察を行うこと。

- (5) 血液体外循環時に使用する場合、下記の点に留意すること。

- 1) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時には観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
- 2) 外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

**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
抗凝固剤 (ヘパリン、ワルファリン等)	出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	血液凝固作用を阻害することにより、凝固時間を延長し、出血傾向を増強することが考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロビドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ジピリダモール等)	出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、 <u>本剤を減量するなど注意すること。ただし、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型（発症リスクのある場合を含む）における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合には、経皮的冠インターベンション施行において併用が必須とされる薬剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロビドグレル硫酸塩等）との併用を理由に減量しないこと。</u>	血小板凝集を抑制することにより、出血傾向を増強することが考えられる。
血栓溶解剤 (アルテプラゼ、ウロキナーゼ等)	出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	プラスミノゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向を増強することが考えられる。
フィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤 (パトロキソピン等)	出血傾向の増強を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	フィブリノーゲンが低下することにより出血傾向を増強することが考えられる。

4. 副作用

脳血栓症急性期

承認前の調査417例中報告された副作用は4.1% (17例) で、主な副作用は血小板・出血凝血障害（血尿）1.0% (4例)、血管（心臓外）障害（出血性脳梗塞）0.7% (3例)、発疹等の皮膚・皮膚付属器障害0.7% (3例)であった。承認後における使用成績調査では、3,360例中報告された副作用は8.0% (267例) で、主な副作用はAST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害4.4% (148例)、血管（心臓外）障害（出血性脳梗塞）1.2% (41例)、血尿、消化管出血等の血小板・出血凝血障害1.2% (39例)であった。（再審査終了時）

慢性動脈閉塞症

承認前の調査180例中報告された副作用は13.3% (24例) で、主な副作用は熱感、下肢痛等の一般的全身障害3.9% (7例)、下痢、嘔気等の消化管障害3.3% (6例)、発疹、皮疹等の皮膚・皮膚付属器障害2.2% (4例)等であった。

承認後における使用成績調査では、5,019例中報告された副作用は3.5% (177例) で、主な副作用は出血、血尿等の血小板・出血凝血障害1.0% (52例)、AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害0.7% (35例)、下痢、嘔気等の消化管障害0.5% (25例)等

であった。(再審査終了時)

血液体外循環

アンチトロンビンⅢ低下状態の血液透析患者を対象とした承認前の調査4例中報告された副作用は下痢25% (1例)であった。

承認後における調査では、80例中報告された副作用は17.5% (14例)で、その内訳は血小板・出血凝血障害12.5% (10例)、赤血球障害6.3% (5例)、肝臓・胆管系障害2.5% (2例)、代謝・栄養障害2.5% (2例)、白血球・網内系障害1.3% (1例)であった。(再審査終了時)

****ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制**

国内で実施された医師主導治験では、8例中6例に、出血関連の副作用6件、肝障害4件、皮疹2件等の副作用が報告された。

<海外の臨床試験>

米国で行われた臨床試験(安全性評価対象症例567例)では、168件の副作用が報告され、主な副作用は、深部静脈血栓症、出血等の血管障害27件、悪心等の胃腸障害24件、紫斑等の皮膚及び皮下組織障害18件等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 出血性脳梗塞 (1.2% 脳血栓症急性期の調査) : 脳血栓症急性期の患者に使用した場合、出血性脳梗塞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。(「警告」の項参照)
- 2) 脳出血 (0.1%)、消化管出血 (0.2%) : 脳出血、消化管出血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。
- 3) ショック・アナフィラキシーショック (頻度不明) : ショック、アナフィラキシーショック (蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.02% 慢性動脈閉塞症の調査)、黄疸 (0.03% 脳血栓症急性期の調査) : 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
血液 ^{注1)}		凝固時間の延長、出血、血尿、貧血(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少)、白血球増多、白血球減少、血小板減少	
過敏症 ^{注2)}		皮疹(紅斑性発疹等)	痒疹、蕁麻疹
血管			血管痛、血管炎
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇	総ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	
消化器		嘔吐、下痢	食欲不振、腹痛

その他	頭痛	四肢の疼痛、四肢のしびれ、ふらつき、不整脈、心悸亢進、熱感、潮紅、悪寒、発熱、発汗、胸痛、過換気症候群、呼吸困難、血圧上昇、血圧低下、浮腫、腫脹、倦怠感、血清総蛋白減少
-----	----	--

注1) このような場合には減量又は投与を中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。なお、65歳以上の高齢者における副作用発現率は、脳血栓症急性期の使用成績調査では7.8% (184/2,357例)、慢性動脈閉塞症の使用成績調査では3.4% (117/3,392例)であった。

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が望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること〔動物実験(ラット)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

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

**** 8. 過量投与**

1) 症状:

本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。

2) 処置:

出血性の合併症が発現した場合は本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていないので、症状に応じて、外科的止血や新鮮凍結血漿輸注など適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

1) 開封時:

アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

2) 投与时:

本剤はそのまま静脈内に投与せず希釈して使用すること。(本剤を原液のまま投与すると、溶血を起こすおそれがある。)

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健常成人に本剤2.25mgを30分間かけて点滴静注したときの血中濃度の最高値は0.08µg/mL (0.144µM)であった。

血中からの消失は速やかで半減期は15分(α相)、30分(β相)であった。

健常成人に本剤9.0mg、3時間の点滴静注を1日1回、3日間繰り返したとき、血中濃度は速やかに上昇した後プラトーに達し、蓄積性は認められなかった。

2. 血漿蛋白結合率²⁾

¹⁴C-アルガトロバン (5×10⁻⁷M) のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率は、53.7%及び20.3%であった。

3. 代謝・排泄^{3, 4)}

健常成人に本剤を300µg/分の速度で30分間点滴静注したとき、投与後24時間までに未変化体及びキノリン環の酸化による代謝物が尿中にそれぞれ22.8%及

び1.7%、糞中にそれぞれ12.4%及び13.1%排泄された。酸化の代謝に関与する主な薬物代謝酵素はCYP3A4であった。

【臨床成績】

1. 脳血栓症⁵⁻¹⁴⁾

脳血栓症急性期患者417例を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験で、神経症候（運動麻痺）、日常生活動作（歩行、起立、坐位保持、食事）の改善が認められ、改善度（改善以上）は68.4%（219/320例）であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験における発症後48時間以内の症例での成績は以下のとおりであった。なお、両群とも基礎治療薬としてグリセロールを併用していた。

	アルガトロバン群	プラセボ群
改善度 (改善以上)	66.7% (20/30例)	22.6% (7/31例)

2. 慢性動脈閉塞症¹⁵⁻¹⁷⁾

慢性動脈閉塞症患者180例を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験で、四肢潰瘍、安静時疼痛、冷感の改善が認められ、改善度（改善以上）は52.3%（80/153例）であった。

3. 血液体外循環

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者及びアンチトロンビンⅢ活性が70%未満の患者80例を対象とした調査で、アンチトロンビンⅢ活性の回復及び透析回路内残血等の改善が認められ¹⁸⁾、有効率（有効以上）は79.7%（47/59例）であった。

** 4. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制¹⁹⁻²⁰⁾

(1) 国内で実施された臨床試験

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者6例、血栓症を伴うHIT患者2例の計8例を対象とした医師主導治験で、死亡、四肢切断に至った症例は認められず、新たに血栓症が発現した症例は1例であった。

(2) 海外で実施された臨床試験

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者及び血栓症を伴うHIT患者に対し、抗トロンビン剤を使用しなかったヒストリカルコントロールを対照とした有効性及び安全性試験（試験1）と追加の有効性及び安全性試験（試験2）が米国で実施された。

試験1では、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者160例、血栓症を伴うHIT患者144例の計304例が登録された。主要評価項目（複合評価項目）「37日の観察期間中における死亡（すべての原因）、四肢切断（すべての原因）又は新規血栓症」の発現率は、HIT患者ではヒストリカルコントロール群38.8%（57/147例）に対し、本剤投与群25.6%（41/160例）であった。

血栓症を伴うHIT患者ではヒストリカルコントロール群56.5%（26/46例）に対し、本剤投与群43.8%（63/144例）であった。

試験2では、HIT患者125例、血栓症を伴うHIT患者139例の計264例が登録された。試験1と同一の複合評価項目における発現率は、HIT患者ではヒストリカルコントロール群38.8%（57/147例）に対し、本剤投与群25.6%（32/125例）であった。血栓症を伴うHIT患者ではヒストリカルコントロール群56.5%（26/46例）に対し、本剤投与群41.0%（57/139例）であった。

【薬効薬理】

1. ヒト血液凝固時間の延長作用^{1, 13, 15, 21)}

(1) 健康成人に本剤2.25mgを30分間かけて点滴静注したとき、部分トロンボプラスチン時間(PTT)は1.57倍、PTは1.18倍に延長した。

(2) 脳血栓症急性期患者に1日あたり本剤60mgを2日間持続点滴静注したとき、aPTTは1.53倍に延長した。

(3) 慢性動脈閉塞症患者に本剤10mgを3時間かけて点滴静注したとき、aPTTは1.38倍に延長した。

(4) 血液透析患者に本剤を1時間あたり12～48mg投与したときPTTは3.4倍に延長した。

2. 脳血栓症急性期における凝固亢進状態に及ぼす作用¹³⁾

脳血栓症急性期患者において本剤投与によりフィブリノゲン濃度(FPA)が有意に低下した。

3. 阻血肢の組織酸素分圧等に及ぼす作用²²⁾

慢性動脈閉塞症患者において本剤投与により阻血肢の経皮組織酸素分圧、皮膚温度、深部温度が有意に上昇した。

4. 選択的抗トロンビン作用²³⁻²⁶⁾

*in vitro*試験において、トロンビンによるフィブリンの生成、血小板凝集及び血管収縮を強力に阻害した。他のトリプシン様セリンプロテアーゼに対する阻害作用は著しく弱く、作用はトロンビン選択的であった。

5. 血液凝固時間の延長作用²⁷⁾

*in vitro*試験において、aPTTを濃度に依存して延長した。ヘパリンのような急激な延長は認められなかった。

6. 各種モデルにおける効果²⁸⁻³²⁾

(1) 脳血栓症

光増感反応による中大脳動脈血栓症モデル（ラット）に対し、Ischemic Penumbraにおける局所脳血流量改善、フィブリン微小血栓生成抑制、梗塞領域の拡大抑制及び片麻痺様神経症候の改善作用を示した。

(2) 慢性動脈閉塞症

大腿動脈内乳酸注入による末梢動脈閉塞症モデル（ラット）に対し、病変の進展を抑制した。

(3) 血液体外循環

1) アンチトロンビンⅢ低下動物での血栓生成を抑制した（ラット、マウス）。ヘパリンは同様の試験で血栓生成抑制作用を示さなかった。

2) 体外循環モデル（イヌ）に対し、本剤の単独使用により体外循環を行うことができた。

*【有効成分に関する理化学的知見】

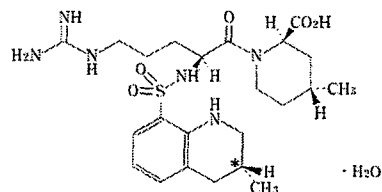
一般名：アルガトロバン水和物, Argatroban Hydrate (JAN)

化学名：(2*R*, 4*R*)-4-Methyl-1-((2*S*)-2-(((3*R*)-3-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolin-8-yl)-sulfonyl) amino-5-guanidinopentanoyl) piperidine-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₂₃H₃₆N₆O₅S · H₂O

分子量：526.65

構造式：



及びC位エピマー

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は苦い。

酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

光によって徐々に分解する。

融点：180～220℃（分解）

分配係数：0.031（pH6.0, クロロホルム/緩衝液）

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部の白マークを上にして、反対方向に折り取ること。

【承認条件】

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制

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。

【包装】

ノバスタンH1注10mg/2 mL 2 mL (10mg) ×10管

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 長沢 洋 他：臨床薬理 1981;12(3):359-375
- 2) 龍野 淳 他：薬理と治療 1986;14(S5):1105-1111
- 3) 井澤 修 他：薬理と治療 1986;14(S5):1113-1125
- 4) 田辺三菱製薬(株)：アルガトロバンの代謝に関するヒトチトクロームP450 (CYP) 分子種の推定 (社内資料)
- 5) 木谷光博 他：臨床と研究 1986;63(9):3039-3046
- 6) 日野英忠 他：新薬と臨床 1987;36(1):6-10
- 7) 田崎義昭 他：基礎と臨床 1986;20(17):9041-9048
- 8) 田崎義昭 他：臨床と研究 1986;63(9):3047-3057
- 9) 田崎義昭 他：医学のあゆみ 1987;141(8):499-515
- 10) 鈴木二郎 他：外科診療 1987;29(2):269-274
- 11) 福岡秀和 他：診療と新薬 1986;23(11):2489-2499
- 12) 米川泰弘 他：Arch. Jpn. Chir. 1986;55(5):711-726
- 13) 田中友二 他：臨床医薬 1987;3(1):133-142
- 14) 田崎義昭 他：医学のあゆみ 1992;161(11):887-907
- 15) 田辺達三 他：臨床医薬 1986;2(12):1635-1644
- 16) 田辺達三 他：臨床医薬 1986;2(12):1645-1655
- 17) 田辺達三 他：循環器科 1987;22(2):185-202
- 18) Ota, K. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 2003;18(8):1623-1630
- 19) 田辺三菱製薬(株)：アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験 (自らが実施する治験) (社内資料)
- 20) 田辺三菱製薬(株)：An open-label study of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). (社内資料)
- 21) 松井則明 他：人工臓器 1982;11(2):525-528
- 22) 伊藤勝朗 他：外科診療 1987;29(1):122-126
- 23) Kikumoto, R. et al. : Biochemistry 1984;23(1):85-90
- 24) 玉尾嘉邦 他：薬理と治療 1986;14(S5):869-874
- 25) 原 啓人 他：薬理と治療 1986;14(S5):875-881
- 26) Nakamura, K. et al. : Thromb. Res. 1985;40(5):715-720
- 27) 藤巻道男 他：厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固症調査班 昭和56年度業績報告集 1982;110-114
- 28) Kawai, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996;278(2):780-785
- 29) Kawai, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1995;69:143-148
- 30) 岩本政博 他：薬理と治療 1986;14(S5):903-911
- 31) Kumada, T. et al. : Thromb. Res. 1981;24:285-298
- 32) Kawada, T. et al. : Artif. Organs Today 1992;2(3):177-184

2. 文献請求先

主要な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。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

電話 0120-753-280

貯法	室温、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号	87219
承認番号	Z1700AMZ00240
薬価収載	2005年7月
販売開始	2005年7月
再審査結果	2004年3月
**効能追加	2011年 月
国際誕生	1990年1月

スロンノン®HI注10mg/2mL

SLONNON®HI INJECTION

アルガトロバン水和物注

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【 警 告 】

本剤の脳血栓症急性期の臨床試験において、出血性脳梗塞の発現が認められている。脳血栓症の患者に使用する場合には、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 出血している患者(頭蓋内出血、出血性脳梗塞、血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の凝固障害、月経期間中、手術時、消化管出血、尿路出血、咯血、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等)[出血している患者に投与した場合には止血が困難になるおそれがある(「警告」の項参照)。]
2. 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者(ただし、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の患者を除く)[出血性脳梗塞を起こすおそれがある(「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照)。]
3. 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者[大梗塞の患者は出血性脳梗塞を起こすおそれがある(「警告」の項参照)。]
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組 成 ・ 性 状】

*1. 組成

1管中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
スロンノンHI注 10mg/2mL	アルガトロバン水和物 (日局) 10mg/2mL(0.5%w/v)	無水エタノール 300mg、 濃グリセリン 900mg、 pH調節剤

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 ^注 (生理食塩液対比)	外 観
スロンノンHI注 10mg/2mL	5.5~6.8	約1	無色澄明の液

注)本品2mLを生理食塩液200mLで希釈時。なお、希釈しない場合、本品の浸透圧比は約29である。

【効 能 ・ 効 果】

1. 下記疾患に伴う神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、坐位保持、食事)の改善
 - ・発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く)
2. 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、安静時疼痛ならびに冷感の改善
- **3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)
 - ・先天性アンチトロンピンⅢ欠乏患者
 - ・アンチトロンピンⅢ低下を伴う患者
(アンチトロンピンⅢが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたもの)
 - ・ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型患者
- **4. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止
5. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制

®登録商標

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

血液体外循環時に使用する場合、播種性血管内血液凝固症候群(DIC)に伴うアンチトロンピンⅢ低下患者では、血液体外循環時に投与した経験がないので、投与しないことが望ましい。

【用 法 ・ 用 量】

1. 下記疾患に伴う神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、坐位保持、食事)の改善
 - ・発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く)
 - 通常、成人に、はじめの2日間は1日6管(アルガトロバン水和物として60mg)を適当量の輸液で希釈し、24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を適当量の輸液で希釈し1日朝夕2回、1回3時間かけて点滴静注する。
 - なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
2. 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、安静時疼痛ならびに冷感の改善
 - 通常、成人1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を輸液で希釈し、1日2回、1回2~3時間かけて点滴静注する。
 - なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
- **3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)
 - ・先天性アンチトロンピンⅢ欠乏患者
 - ・アンチトロンピンⅢ低下を伴う患者
(アンチトロンピンⅢが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたもの)
 - ・ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型患者
通常、成人に、体外循環開始時に1管(アルガトロバン水和物として10mg)を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時2.5管(アルガトロバン水和物として25mg)より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血(残血)、透析効率及び透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時0.5~4管(アルガトロバン水和物として5~40mg)を目安とする。
- **4. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止
 - 本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.1mg/kgを3~5分かけて静脈内投与し、術後4時間までアルガトロバン水和物として6µg/kg/分を目安に静脈内持続投与する。その後抗凝固療法の継続が必要な場合は、0.7µg/kg/分に減量し静脈内持続投与する。なお、持続投与量は目安であり、適切な凝固能のモニタリングにより適宜調節する。
5. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制
 - 本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.7µg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 慢性動脈閉塞症の患者に使用する場合
4週間を超えて投与した経験は少ないので、本剤の投与期間は4週間以内をめどとすること。
- アンチトロンビンⅢ低下状態の血液透析患者に使用する場合
本剤を使用することによりアンチトロンビンⅢが70%以上に回復し、体外循環路内の凝血(残血)が管理可能と判断されたときには、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用を速やかに検討し、本剤を漫然と使用しないこと。

**3.ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合

- 本剤の投与開始から10分程度で活性化全血凝固時間(ACT)を測定し、術後4時間まではACTが250~450秒となるように持続投与量を調節すること。患者の状態により、術後4時間以降の抗凝固療法の継続の要否を判断するが、その後も抗凝固療法の継続が必要な場合は、 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に減量後、適宜aPTTを測定し、aPTTが投与前値の1.5~3倍程度となるよう持続投与量を適宜調節し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。
- 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者に対して術後4時間以降も抗凝固療法が必要な場合は、 $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に減量するなど注意すること。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。
- 本剤による治療開始及び投与量変更時には、以下の表を参考に投与すること。

本剤を10mLに希釈し、 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与する場合の投与速度

体重	$6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	
	アルゴロバン水和物として(mg/時)	希釈液として(mL/時)
40kg	14.4	14.4
50kg	18.0	18.0
60kg	21.6	21.6
70kg	25.2	25.2

本剤を20mLに希釈し、 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ あるいは $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与する場合の投与速度

体重	$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$		$0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	
	アルゴロバン水和物として(mg/時)	希釈液として(mL/時)	アルゴロバン水和物として(mg/時)	希釈液として(mL/時)
40kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70kg	2.9	5.8	0.8	1.6

- 術後4時間以降も抗凝固療法を継続する必要があるが、本剤を $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に減量後、aPTTが投与前値の3倍を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域(投与前値の1.5~3倍以下)に回復したことを確認し、再開時の投与量は、投与中止前の1/2の用量を目安にすること。

4.ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制に使用する場合

- 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、又は出血のリスクのある患者に対しては、低用量($0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)から投与を開始するなど注意すること。
- 本剤による治療開始時には、以下の表を参考に投与を開始すること。

本剤を20mLに希釈し、 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ あるいは $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与する場合の投与速度

体重	$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$		$0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	
	アルゴロバン水和物として(mg/時)	希釈液として(mL/時)	アルゴロバン水和物として(mg/時)	希釈液として(mL/時)
40kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70kg	2.9	5.8	0.8	1.6

- 本剤投与開始後は、aPTTを投与前値の1.5~3倍の範囲かつ100秒以下となるように用量を調節すること。なお、出血のリスクのある患者ではaPTTが、投与前値の1.5~2倍となるように用量を調節すること。
- 本剤投与開始2時間後及び本剤の投与量の変更2時間後を目安にaPTTを測定し、投与量を調節する。肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者に対しては、本剤投与開始あるいは投与量変更6時間後にもaPTTを測定することが望ましい。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。
- aPTTが投与前値の3倍又は100秒を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域(投与前値の1.5~3倍かつ100秒以下)に回復したことを確認し、投与中止前の1/2の用量を目安に開始すること。
- 本剤を使用することにより血小板数が回復し、安定した場合には、経口抗凝固薬(ワルファリン等)による治療の開始を考慮すること。なお、ワルファリンに切り替える場合は、本剤とワルファリンを5日間程度併用すること。本剤とワルファリンとの併用時は、aPTT及びプロトロンビン時間-国際標準比(PT-INR)をモニタリングすること。なお、本剤とワルファリンとの相互作用によりPT-INRが延長することから、本剤中止後にPT-INRが短縮することに注意すること。
- 経口抗凝固療法への移行が困難な患者を除き、本剤を漫然と使用しないこと。(国内外の臨床試験において本剤投与期間は概ね7~14日間であった。また、国内で実施された臨床試験では、ワルファリンへの切り替えができなかった患者1例での投与期間は最長35日であった。)

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 出血の可能性のある患者(消化管潰瘍、内臓の腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、脳出血の既往歴のある患者、血小板の減少している患者、重症高血圧症、重症糖尿病の患者、手術後の患者等)[出血を起こすおそれがある。]
 - 抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解薬又はフィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤を投与中の患者[これらの薬剤と併用することにより、出血傾向の増強があらわれるおそれがある(「相互作用」の項参照)。]
 - 重篤な肝障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- 2.重要な基本的注意
- 血液凝固能検査等の出血管理を十分に行いつつ使用すること。
 - 脳血栓症の患者に使用する場合、本剤の投与により出血性脳梗塞、脳内出血を助長する可能性があるため、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分にを行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止すること(「警告」の項参照)。
 - ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制に使用する場合、下記の点に留意すること。
 - 本剤を投与する際には、血小板数、aPTT及びプロトロンビン時間(PT)等を観察しながら、出血のリスクを考慮して慎重に投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
 - ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の患者のうち、脳塞栓又は脳梗塞のおそれのある患者に対しては、治療上の有益性と出血性脳梗塞等の危険性を十分に勘案し、適応を検討すること(「禁忌」の項参照)。
 - 播種性血管内血液凝固症候群(DIC)に対する本剤の有効性は確認されていないので、基礎疾患、合併症等を十分に確認し、鑑別を行うこと。
 - 本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与継続によるリスクとベネフィットを慎重に判断し、投与継続の可否を検討すること。また、投与を継続する場合は、肝機能及びPT、aPTTを頻回に検査し、観察を十分にすること。

** (4)ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合、本剤のクリアランスが低下している肝機能障害、又は出血のリスクのある患者に対する本剤の使用経験の報告はないことから、このような患者では、治療上のリスクとベネフィットを十分に勘案し、適応を検討すること。また、投与の際は十分な観察を行うこと。

(5)血液体外循環時に使用する場合、下記の点に留意すること。

- 1)出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時には観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
- 2)外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

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
抗凝固薬 ヘパリン、 ワルファリン等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	血液凝固作用を阻害することにより、凝固時間を延長し、出血傾向を増強すると考えられている。
** 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、 オザグレナトリウム、 チクロピジン塩酸塩、 クロピドグレル硫酸塩、 シロスタゾール、 ジピリダモール等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。ただし、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止に使用する場合には、経皮的冠インターベンション施行において併用が必須とされる薬剤(アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等)との併用を理由に減量しないこと。	血小板凝集を抑制することにより、出血傾向を増強すると考えられている。
血栓溶解薬 アルテプラザーゼ、 ウロキナーゼ等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	プラスミノーゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向を増強すると考えられている。
フィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤 パトロキソピン等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	フィブリノーゲンが低下することにより出血傾向を増強すると考えられている。

4. 副作用

(脳血栓症急性期)

承認前の調査417例中報告された副作用は4.1%(17例)で、主な副作用は血小板・出血凝血障害(血尿)1.0%(4例)、血管(心臓外)障害(出血性脳梗塞)0.7%(3例)、発疹等の皮膚・皮膚付属器障害0.7%(3例)であった。

承認後における使用成績調査3,360例中報告された副作用は8.0%(267例)で、主な副作用はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害4.4%(148例)、血管(心臓外)障害(出血性脳梗塞)1.2%(41例)、血尿、消化管出血等の血小板・出血凝血障害1.2%(39例)であった。(再審査終了時)

(慢性動脈閉塞症)

承認前の調査180例中報告された副作用は13.3%(24例)で、主な副作用は熱感、下肢痛等の一般全身障害3.9%(7例)、下痢、嘔気等の消化器障害3.3%(6例)、発疹、皮膚等の皮膚・皮膚付属器障害2.2%(4例)であった。

承認後における使用成績調査5,019例中報告された副作用は3.5%(177例)で、主な副作用は、出血、血尿等の血小板・出血凝血障害1.0%(52例)、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝臓・胆管系障害0.7%(35例)、下痢、嘔気等の消化器障害0.5%(25例)であった。(再審査終了時)

(血液体外循環)

アンチトロンビンⅢ低下状態の血液透析患者を対象とした承認前の調査4例中報告された副作用は下痢25%(1例)であった。

承認後における調査では、80例中報告された副作用は17.5%(14例)で、その内訳は血小板・出血凝血障害12.5%(10例)、赤血球障害6.3%(5例)、肝臓・胆管系障害2.5%(2例)、代謝・栄養障害2.5%(2例)、白血球・網内系障害1.3%(1例)であった。(再審査終了時)

(ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制)

国内で実施された医師主導治験では、8例中6例に、出血関連の副作用6件、肝障害4件、皮疹2件等の副作用が報告された。

海外の臨床試験

米国で行われた臨床試験(安全性評価対象症例567例)では、168件の副作用が報告され、主な副作用は、深部静脈血栓症、出血等の血管障害27件、悪心等の胃腸障害24件、紫斑等の皮膚及び皮下組織障害18件等であった。

(1) 重大な副作用

- 1)出血性脳梗塞(1.2% 脳血栓症急性期の調査)：脳血栓症急性期の患者に使用した場合、出血性脳梗塞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)脳出血(0.1%)、消化管出血(0.2%)：脳出血、消化管出血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。
- 3)ショック・アナフィラキシーショック(頻度不明^(*))：ショック、アナフィラキシーショック(蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4)劇症肝炎(頻度不明^(*))、肝機能障害(0.02% 慢性動脈閉塞症の調査)、黄疸(0.03% 脳血栓症急性期の調査)：劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
血液 ^(*)	凝固時間の延長、出血、血尿、貧血(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少)、白血球増多、白血球減少、血小板減少	
過敏症 ^(*)	皮疹(紅斑性発疹等)	そう痒、蕁麻疹
血管		血管痛、血管炎
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇	総ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇	
消化器	嘔吐、下痢	食欲不振、腹痛

その他	頭痛	四肢の疼痛、四肢のしびれ、ふらつき、不整脈、心悸亢進、熱感、潮紅、悪寒、発熱、発汗、胸痛、過換気症候群、呼吸困難、血圧上昇、血圧低下、浮腫、腫脹、倦怠感、血清総蛋白減少
-----	----	--

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。
注2) このような場合には減量又は投与を中止すること。
注3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。なお、65歳以上の高齢者における副作用発現率は、脳血栓症急性期の使用成績調査では78% (184/2357例)、慢性動脈閉塞症の使用成績調査では34% (117/3392例)であった。

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が望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)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. 過量投与

- (1) 症状：本剤の過量投与により、出血の危険性が增大する。
- (2) 処置：出血性の合併症が発現した場合は本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていないので、症状に応じて、外科的止血や新鮮凍結血漿輸注など適切な処置を行うこと。

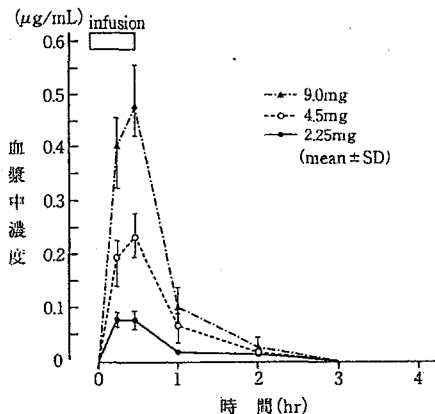
9. 適用上の注意

- (1) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。
- (2) 投与時：本剤はそのまま静脈内に投与せずに希釈して使用すること。[本剤を原液のまま投与すると、溶血を起こすおそれがある。]

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人(6例)にアルガトロバン水和物2.25、4.5、9.0mgを30分間かけて点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度(HPLC-蛍光検出法：検出限界0.010 μ g/mL)の推移は次のとおりである。アルガトロバン水和物点滴静脈内投与時の血漿中未変化体濃度推移



血漿中未変化体濃度は点滴終了後、半減期15分($t_{1/2\alpha}$)及び30分($t_{1/2\beta}$)で2相性を示しながら速やかに消失した。また、健康成人に本剤9.0mgを1回3時間て3日間連続点滴静注したとき、血漿中未変化体濃度は速やかに上昇し、点滴開始後1時間から終了時までほぼ一定濃度で推移した。各回投与時の濃度推移はほぼ同等であり、蓄積性は認められなかった。

2. 分布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-アルガトロバン3mg/kgを静脈内投与した時、組織内濃度は肝、腎及び消化管において血漿中濃度よりも高値であったが、脳、睾丸、子宮及び卵巣では血漿中より低値であった。組織内濃度は血漿中濃度に相関して経時的に低下しており、蓄積性は認められていない。

3. 代謝

健康成人の尿及び糞中には未変化体の他、代謝物としてtetrahydroquinoline環の水酸化体及び芳香環化体が認められる。これらの代謝物の生成には、主としてCYP3A4が関与していた²⁾。

4. 排泄³⁾

アルガトロバン水和物9.0mgを健康成人に30分間かけて点滴静注した場合、投与24時間までの尿及び糞中への未変化体の排泄率はそれぞれ22.8%及び12.4%、代謝物の排泄率はそれぞれ1.7%及び13.1%であった。

【臨床成績】

1. 脳血栓症急性期⁴⁻⁷⁾

脳血栓症急性期患者417例を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験で、神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、座位保持、食事)の改善が認められ、改善率(改善以上)は68.4%(219/320例)であった。

また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験における発症後48時間以内の症例での成績は次のとおりである。なお、両群とも基礎治療薬としてグリセロールを併用している。

	アルガトロバン水和物群	プラセボ群
改善率(改善以上/総症例)	66.7%(20/30例)	22.6%(7/31例)

2. 慢性動脈閉塞症^{8,9,10)}

慢性動脈閉塞症患者180例を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験で、四肢潰瘍、安静時疼痛、冷感等の改善が認められ、改善率(改善以上)は52.3%(80/153例)であった。

3. 血液体外循環¹¹⁾

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者及びアンチトロンビンⅢ活性が70%未満の患者80例を対象とした調査で、アンチトロンビンⅢ活性の回復及び透析回路内残血等の改善が認められ、有効率(有効以上)は79.7%(47/59例)であった。

4. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)^{12,13)}Ⅱ型における血栓症の発症抑制

(1) 国内で実施された臨床試験

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)患者6例、血栓塞栓症を伴うHIT患者2例の計8例を対象とした医師主導試験で、死亡、四肢切断に至った症例は認められず、新たに血栓塞栓症が発現した症例は1例であった。

(2) 海外で実施された臨床試験

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)患者及び血栓塞栓症を伴うHIT患者に対し、抗トロンビン剤を使用しなかったヒストリカルコントロールを対照とした有効性及び安全性試験(試験1)と追加の有効性及び安全性試験(試験2)が米国で実施された。試験1では、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)患者160例、血栓塞栓症を伴うHIT患者144例の計304例が登録された。主要評価項目(複合評価項目)[37日の観察期間中における死亡(すべての原因)、四肢切断(すべての原因)又は新規血栓症]の発現率は、HIT患者ではヒストリカルコントロール群38.8%(57/147例)に対し、本剤投与群25.6%(41/160例)であった。血栓塞栓症を伴うHIT患者ではヒストリカルコントロール群56.5%(26/46例)に対し、本剤投与群43.8%(63/144例)であった。試験2では、HIT患者125例、血栓塞栓症を伴うHIT患者139例の計264例が登録された。試験1と同一の複合評価項目における発現率は、HIT患者ではヒストリカルコントロール群38.8%(57/147例)に対し、本剤投与群25.6%(32/125例)であった。血栓塞栓症を伴うHIT患者ではヒストリカルコントロール群56.5%(26/46例)に対し、本剤投与群41.0%(57/139例)であった。

【薬効薬理】

1. トロンビン阻害作用¹⁴⁻¹⁷⁾

*in vitro*試験において、アルガトロバン水和物はトロンビンによるフィブリン生成、血小板凝集及び血管収縮を強く阻害するが、他のトリプシン様セリン蛋白分解酵素に対する阻害効果は弱く、トロンビンを選択的に阻害する。

2. 血液凝固阻止作用

- (1) *in vitro*試験において、PT、aPTTを濃度に依存して延長したが、ヘパリンのような急激な延長は認められていない¹⁸⁾。
- (2) 健康成人にアルガトロバン水和物2.25mgを30分かけて点滴静注した場合、PTは1.18倍、部分トロンボプラスチン時間(PTT)は1.57倍に延長する¹¹⁾。
- (3) 脳血栓症急性期患者に1日あたりアルガトロバン水和物60mgを2日間持続点滴静注した場合、PTは1.17倍、aPTTは1.53倍に延長する¹⁹⁾。
- (4) 慢性動脈閉塞症患者にアルガトロバン水和物10mgを3時間かけて点滴静注した場合、PTは1.14倍、aPTTは1.38倍に延長する⁸⁾。
- (5) 血液透析患者にアルガトロバン水和物を1時間あたり12~48mg投与した場合、PTは2.5倍、PTTは3.4倍に延長する²⁰⁾。

3. 脳血栓症急性期における凝固亢進状態に及ぼす作用¹⁹⁾

脳血栓症急性期患者において本剤投与によりフィブリノゲン(FPA)が有意に低下した。

4. 阻血肢の組織酸素分圧等に及ぼす作用²¹⁾

慢性動脈閉塞症患者において本剤投与により阻血肢の経皮的組織酸素分圧、皮膚温度、深部温度が有意に上昇した。

5. 抗血栓効果

(1) 脳血栓症^{22,23)}

光増感反応による中大脳動脈血栓症モデル(ラット)に対し、Ischemic Penumbraにおけるフィブリン微小血栓生成抑制、局所脳血流量改善、梗塞領域の拡大抑制及びび片麻痺様の神経症候の改善作用を示す。

(2) 慢性動脈閉塞症²⁴⁾

大腿動脈内乳酸注入による末梢動脈閉塞症モデル(ラット)に対し、病変の進展を抑制する。

(3) 血液体外循環

- 1) アンチトロンビンⅢ低下マウス及びラットにおける血栓症モデルに対し血栓生成抑制作用を示す。ヘパリンは同様の試験で血栓生成抑制作用を示さない²⁵⁾。
- 2) 実験的体外循環モデル(イヌ)に対し、アルガトロバン水和物単独使用により、体外循環を行うことが可能である²⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

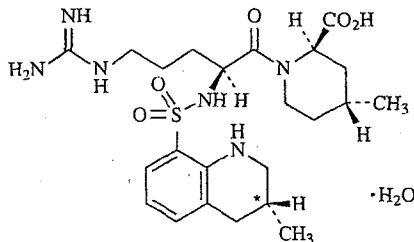
一般名：アルガトロバン水和物(Argatroban Hydrate)

*化学名：(2*R*,4*R*)-4-Methyl-1-((2*S*)-2-[[*(3R)*]-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl]sulfonyl amino-5-guanidinopentanoyl) piperidine-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₂₃H₃₆N₆O₅S · H₂O

分子量：526.65

*構造式：



及びC*位エビマー

*性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は苦い。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。光によって徐々に分解する。

分配係数：0.031(pH6.0、クロロホルム/緩衝液)

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折り取ること。

【承認条件】

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制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。

【包装】

スロンノンHI注10mg/2 mL (2 mL) 10管

【主要文献】

- 1) 長沢 洋ほか：臨床薬理 1981;12(3):359-375
- 2) 社内資料：アルガトロバンの代謝に関与するヒトチトクロームP450(CYP)分子種の推定
- 3) 井澤 修ほか：薬理と治療 1986;14(S-5):1113-1125
- 4) 田崎義昭ほか：基礎と臨床 1986;20(17):9041-9048
- 5) 田崎義昭ほか：臨床と研究 1986;63(9):3047-3057
- 6) 田崎義昭ほか：医学のあゆみ 1987;141(8):499-515
- 7) 田崎義昭ほか：医学のあゆみ 1992;161(11):887-907
- 8) 田辺達三ほか：臨床医薬 1986;2(12):1635-1644
- 9) 田辺達三ほか：臨床医薬 1986;2(12):1645-1655
- 10) 田辺達三ほか：循環器科 1987;22(2):185-202
- 11) Ota K, et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 2003;18(8):1623-1630
- 12) 社内資料：アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験(自らが実施する治験)
- 13) 社内資料：An open-label study of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT).
- 14) Kikumoto R, et al.: Biochemistry 1984;23(1):85-90
- 15) Okamoto S, et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981;101(2):440-446
- 16) 原 啓人ほか：薬理と治療 1986;14(S-5):875-881
- 17) Nakamura K, et al.: Thromb. Res. 1985;40(5):715-720
- 18) 玉尾嘉邦ほか：薬理と治療 1986;14(S-5):869-874
- 19) 田中友二ほか：臨床医薬 1987;3(1):133-142
- 20) 松井則明ほか：人工臓器 1982;11(2):525-528
- 21) 伊藤勝朗ほか：外科診療 1987;29(1):122-126
- 22) Kawai H, et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996;278(2):780-785
- 23) Kawai H, et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1995;69(2):143-148
- 24) 岩本政博ほか：薬理と治療 1986;14(S-5):903-911
- 25) Kumada T, et al.: Thromb. Res. 1981;24(4):285-298
- 26) Kawada T, et al.: Artif. Organs 1992;2(3):177-184

【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。

第一三株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL: 0120-189-132

製造販売元

第一三株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

提携

田辺三菱製薬株式会社



Daiichi-Sankyo

(新聞発表用)

1	販 売 名	フォルテオ皮下注キット 600 µg
2	一 般 名	テリパラチド (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1キット中 テリパラチド (遺伝子組換え) 600 µg
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には1日1回テリパラチド (遺伝子組換え) として 20 µg を皮下に注射する。 なお、本剤の投与は 24 ヲ月間までとすること。 (下線部は今回変更)
6	効 能 ・ 効 果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付

※20XX年X月改訂(第X版)
※2010年9月改訂

日本標準商品分類番号
87 2439

骨粗鬆症治療剤

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)

フォルテオ® 皮下注キット600µg

Forteo®

テリパラチド(遺伝子組換え)注射剤

承認番号	22200AMX00874
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年10月
国際誕生	2002年11月

貯 法: 遮光、2~8℃で保存
使用期限: 外箱等に表示

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 高カルシウム血症の患者[高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
- 次に掲げる骨肉腫発生リスクが高いと考えられる患者[「その他の注意」の項参照]
 - 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者
 - 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者(副甲状腺機能亢進症及び骨ページェット病等)
 - 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
 - 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者[「小児等への投与」の項参照]
 - 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[「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		フォルテオ皮下注キット600µg	
成分・含量 (1キット中)		テリパラチド(遺伝子組換え)	600µg
		氷酢酸	0.984mg
	添加物	無水酢酸ナトリウム	0.24mg
		D-マンニトール	108.96mg
		m-クレゾール	7.2mg
		pH調節剤	適量
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)		
pH	3.8~4.5		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1		

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
- 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。

【用法・用量】**

通常、成人には1日1回テリパラチド(遺伝子組換え)として20µgを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>***

- 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照]
- 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24ヵ月を超えないこと。また、24ヵ月の投与終了後、再度24ヵ月の投与を繰り返さないこと。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 腎障害のある患者[外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照]
 - 重度の肝障害のある患者[本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。]
 - 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者[本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後16時間では基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリスの作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意をすること。[「相互作用」の項参照]
 - 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。
 - 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。
 - 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない¹⁾。
 - 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- 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
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

4. 副作用***

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤10~40µg/日を投与²⁾した安全性評価対象252例中50例(19.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇9例(3.6%)、頭痛7例(2.8%)、悪心7例(2.8%)、ALP上昇5例(2.0%)、筋痙縮3例(1.2%)、高尿酸血症3例(1.2%)、食欲不振3例(1.2%)、血中尿酸上昇3例(1.2%)であった。なお、プラセボを投与した105例中11例(10.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

注)本剤の用法・用量はテリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20µg皮下投与である。

(1) その他の副作用

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

副作用分類	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{a)}
消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	
筋・骨格系	筋痙攣	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、動悸	
皮膚		発疹	全身性蕁麻疹
腎臓	血中尿素上昇	腎結石症、頻尿、血中クレアチニン上昇	
呼吸器		呼吸困難	
眼		結膜出血	
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇)		
血液		白血球数増加	
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、胸痛

注)海外の自発報告等において認められている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性(胚死亡)がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。]

7. 小児等への投与

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。]

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。

(2) 処置

特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

(1) 保存時

本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

(2) 皮下注射時

本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

(3) 使用日数

本剤は28日用である。使用開始日より28日を超えて使用しないこと。

(4) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
- 2) 本剤はJIS 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BDマイクロファイナプラス及びナノパス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) 1本を複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリバラチド(遺伝子組換え)の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤20μgを投与した場合の2.4~48倍にあたる全身曝露量(AUC)において認められた。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

日本人閉経後健康女性18例にテリバラチド10、20、40、60μgを単回皮下投与^{a)}したときの血清中テリバラチド濃度は、投与0.25時間(t_{max}の中央値)にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は1時間未満であった^{a)}。

<日本人閉経後健康女性にテリバラチド20μgを単回皮下投与したときのテリバラチドの薬物動態パラメータ>

AUC _{0-∞} (pg·hr/mL) ^{a)}	C _{max} (pg/mL) ^{a)}	t _{max} (hr) ^{b)}	t _{1/2} (hr) ^{c)}
222(53.0)	227(35.7)	0.25(0.25-0.75)	0.708(0.479-1.21)

a 幾何平均値(CV%) : n=18

b 中央値(範囲) : n=18

c 幾何平均値(範囲) : n=17

外国人健康成人22例(男性11例、女性11例)にテリバラチド20μgを単回皮下投与したときのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、男性被験者でそれぞれ229pg·hr/mL及び112.7pg/mLであり、女性被験者ではそれぞれ281pg·hr/mL及び125.7pg/mLであった^{a)}。

(2) 反復投与

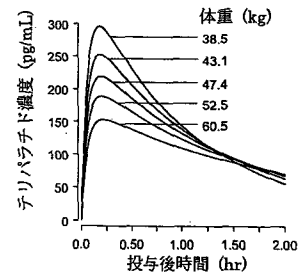
外国人閉経後健康女性24例にテリバラチド40μgを14日間1日1回反復皮下投与^{a)}したとき、投与1日目(18例)及び14日目(16例)のC_{max}はそれぞれ479pg/mL、438pg/mL、投与後2.5時間までのAUCはそれぞれ802pg·hr/mL、767pg·hr/mLであり、蓄積性は認められなかった^{a)}。

第II相臨床試験でテリバラチド10、20又は40μgを投与^{a)}された日本人閉経後骨粗鬆症患者94例から得た血清中テリバラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した^{a)}。テリバラチド20μgを皮下投与したときのAUC及びC_{max}はそれぞれ373.7pg·hr/mL及び229.5pg/mLと推定された。体重はテリバラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従いC_{max}は低下すると予測された。

<日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリバラチドの母集団薬物動態パラメータ>

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数 Ka(hr ⁻¹)	17.5	---
見かけのクリアランス CL/F(L/hr)	54.3	28.9%
見かけの分布容積 V/F(L)	80.1	36.5%
V/Fに対する体重の影響 ^{a)}	1.62	
CL/FとV/Fの相互作用の項		0.0606
残差変動(比例誤差)		25.9%

a V/F=80.1×(体重/47.4)^{1.62}、47.4は解析対象患者における体重の中央値



<日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリバラチド20μgを皮下投与したときの血清中テリバラチド濃度推移の予測>

注)本剤の用法・用量はテリバラチド(遺伝子組換え)として1日1回20μg皮下投与である。

2. 吸収

外国人健康成人22例(男性11例、女性11例)にテリパラチド20、40及び80μgを単回皮下投与³⁾、並びに17.54μgを単回静脈内投与³⁾したときの血清中テリパラチド濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約95%であった³⁾。また、外国人骨粗鬆症患者360例(女性)及び251例(男性)を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときと比べ、大腿部に皮下注射したときにC_{max}が約15~20%低下すると推定されたが、CL/Fに投与部位による有意な差は認められず、AUCに差はないと推測された³⁾。

注)本剤の用法・用量はテリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20μg皮下投与である。

3. 腎障害を有する患者

外国人の軽度及び中等度の腎障害を有する患者(クレアチニンクリアランス:31~75mL/min)12例(男性7例、女性5例)にテリパラチド40μgを単回皮下投与³⁾したときのC_{max}は228.6pg/mL、AUC₀₋₂₄は326.6pg・hr/mL及びt_{1/2}は1.18hrであり、腎機能が正常な被験者(クレアチニンクリアランス:90mL/min以上)9例(男性5例、女性4例)のC_{max}(222.8pg/mL)、AUC₀₋₂₄(321.7pg・hr/mL)及びt_{1/2}(1.14hr)と同様であった。一方、重度の腎障害を有する患者(クレアチニンクリアランス:30mL/min以下)5例(男性3例、女性2例)にテリパラチド40μgを単回皮下投与³⁾したときのC_{max}は227.7pg/mL、AUC₀₋₂₄は555.8pg・hr/mL及びt_{1/2}は2.02hrであり、腎機能が正常な被験者と比べてAUC₀₋₂₄及びt_{1/2}はそれぞれ73%、77%増加した³⁾。

注)本剤の用法・用量はテリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20μg皮下投与である。

4. 心不全の患者

軽度及び中等度の心不全³⁾を有する外国人患者13例(男性5例、女性8例)にテリパラチド20μgを皮下投与したときのC_{max}は118.9pg/mL、AUC₀₋₂₄は135.9pg・hr/mLであった³⁾。

注)ニューヨーク心臓協会(NYHA:New York Heart Association)心機能分類のクラス1~3

【臨床成績】**

1. 日本人での成績

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者203例を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド20μg/日を12ヵ月間(52週間)投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド20μg群の腰椎(L2-L4)骨密度平均変化率はそれぞれ0.04%及び9.82%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった(p<0.001、2標本t検定)¹⁰⁾。12ヵ月(52週)時点のテリパラチド20μg群の腰椎(L2-L4)骨密度平均変化率は10.04%、18ヵ月(76週)時点では11.93%、24ヵ月(104週)時点では13.42%であった。

2. 外国人での成績

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性1,637例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド20μg/日を19ヵ月間(中央値)投与した結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群14.3%及びテリパラチド20μg群5.0%で、テリパラチド20μg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド20μg群の腰椎(L1-L4)骨密度平均変化率はそれぞれ1.13%及び9.70%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった(p<0.001、分散分析モデルにおける2群比較)¹¹⁾。12ヵ月時点のテリパラチド20μg群の腰椎(L1-L4)骨密度平均変化率は8.26%、18ヵ月時点では10.31%であった。

注)本剤の用法・用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20μg皮下投与であり、投与は18ヵ月間までである。

	プラセボ群	テリパラチド20μg群	相対リスク(95%信頼区間)	相対リスク減少率
新規椎体骨折	14.3% (64/448 ^{a)})	5.0% (22/444 ^{a)}) p<0.001 ^{b)}	0.347 (0.218,0.553)	65%
2個以上の新規椎体骨折	4.9% (22/448 ^{a)})	1.1% (5/444 ^{a)}) p=0.001 ^{b)}	0.229 (0.088,0.600)	77%
新規非椎体骨折	9.7% (53/544)	6.3% (34/541) p=0.036 ^{a)}	0.645 (0.426,0.976)	35%
新規非外傷性非椎体骨折 ^{c)}	5.5% (30/544)	2.6% (14/541) p=0.015 ^{a)}	0.469 (0.252,0.875)	53%

a) ベースライン及び最終観察時のX線画像が評価可能であった症例

b) プラセボ群との比較、Pearson's chi-square test

c) 非外傷性骨折の定義:健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

【薬効薬理】

1. 骨密度及び骨強度に対する作用

卵巣切除雌ラットに本剤8又は40μg/kg/日を6ヵ月間あるいは1年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位(腰椎等)で骨量及び骨強度が顕著に増加した¹²⁾。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌ラットに本剤を18ヵ月間反復皮下投与した結果、1又は5μg/kg/日で海綿骨の骨形成が亢進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頭部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では5μg/kg/日で骨形成が亢進し、皮質骨面積が増加していた¹³⁾。

2. 骨質に対する作用

卵巣切除雌ラットに本剤8又は40μg/kg/日を6ヵ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた¹⁴⁾。

3. 作用機序

テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンのN末端フラグメントであり、34個のアミノ酸で構成されている。1日1回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される^{14),15)}。

(1) 前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。

(2) 骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。

一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: テリパラチド(遺伝子組換え)(JAN)

Teriparatide(Genetical Recombination)

分子式: C₁₀₁H₁₆₁N₁₅O₁₅S₂

分子量: 4117.72

構造式: Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe

性状: 白色の粉末である。

【包装】

注射剤 2.4mL:1キット

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Saag, K. G. et al.:Arthritis Rheum., 60, 3346 (2009)
- 2) 社内資料:日本人及び外国人における単回投与試験
- 3) 社内資料:絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響
- 4) 社内資料:外国人における反復投与試験
- 5) 社内資料:日本人女性患者における母集団薬物動態解析
- 6) 社内資料:外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析
- 7) 社内資料:外国人男性患者における母集団薬物動態解析
- 8) 社内資料:薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用
- 9) 社内資料:外国人心疾患患者を対象とした第I相試験
- 10) 社内資料:骨粗鬆症患者に対する第III相臨床試験
- 11) Neer, R. M. et al.:N Engl J Med., 344, 1434 (2001)
- 12) Sato, M. et al.:Endocrinology, 138, 4330 (1997)
- 13) 社内資料:卵巣切除した成熟雌性カニクイザルを用いた18ヵ月反復投与試験
- 14) Hock, J. M.:J Musculoskel Neuron Interact., 2, 33 (2001)
- 15) Jilka, R. L.:Bone, 40, 1434 (2007)

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。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目11番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間:月~金 8:45~17:30

®:登録商標

投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省通知「保医発0917第1号」(平成22年9月17日付)に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回30日分を限度とされています。

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PB0275JJAP

(4)

(新聞発表用)

1	販 売 名	ワソラン静注 5 mg
2	一 般 名	ベラパミル塩酸塩
3	申 請 者 名	エーザイ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ワソラン静注 5 mg: 1 管 (2 mL) 中ベラパミル塩酸塩 5 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>成人：</u> 通常，成人には1回1管（ベラパミル塩酸塩として5 mg）を，必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し，5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 <u>小児：</u> 通常，小児にはベラパミル塩酸塩として1回0.1～0.2 mg/kg（ただし，1回5 mgを超えない）を，必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し，5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	頻脈性不整脈 (発作性上室性頻拍，発作性心房細動，発作性心房粗動)

Ca⁺⁺拮抗性不整脈治療剤

ワソラン[®] 静注5mg **Vasolan[®]** (案)

〈ベラパミル塩酸塩製剤〉

〔貯 法〕 室温保存 (本剤は光により含量が低下することがある
ので、容器は褐色アンプルを使用している。)

〔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

承認番号	21900AMX00095000
薬価収載	2007年6月
販売開始	1985年12月
再審査結果	1993年9月

【警 告】

1. 小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合のみ投与すること。
2. 新生児及び乳児に使用する際には、生命に危険があり、他の治療で効果がない場合にのみ投与すること。
〔「小児等への投与」の項参照〕

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. 重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者
〔本剤は陰性変力作用ならびに血管拡張作用を有し、血圧を更に低下させることがある。〕
2. 高度の徐脈、洞房ブロック、房室ブロック (第Ⅱ、Ⅲ度) のある患者
〔本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。〕
3. 重篤なうっ血性心不全のある患者
〔本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。〕
4. 急性心筋梗塞のある患者
〔本剤は陰性変力作用を有し、急性心筋梗塞時の心機能を更に悪化させることがある。〕
5. 重篤な心筋症のある患者
〔本剤は陰性変力作用を有し、心機能を更に悪化させることがある。〕
6. β-遮断剤の静注を受けている患者
〔「相互作用」の項参照〕
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は下記の成分を含有する無色澄明な注射剤で、ワンプointカットの褐色アンプルに充填されている。

		1管(2mL)中の分量
有効成分	ベラパミル塩酸塩	5mg
添加物	希塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	D-ソルビトール	100mg
性 状	本剤は無色澄明の液である。	
pH	4.5~6.5	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

頻脈性不整脈

(発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動)

【用法・用量】

成人:

通常、成人には1回1管 (ベラパミル塩酸塩として5mg) を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児:

通常、小児にはベラパミル塩酸塩として1回0.1~0.2mg/kg (ただし、1回5mgを超えない) を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(1) 低血圧の患者

〔本剤は血管拡張作用を有し、血圧を更に低下させることがある。〕

(2) 第Ⅰ度の房室ブロックのある患者

〔本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。〕

(3) WPW, LGL 症候群のある患者

〔本剤の房室伝導抑制作用により、心房興奮が副伝導路を通りやすくなる結果として心室細動を生じることがある。〕

(4) うっ血性心不全のある患者

〔本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。〕

(5) 基礎心疾患 (心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患等) のある患者

〔本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。〕

(6) 重篤な肝・腎不全のある患者

〔本剤は肝及び腎で代謝・排泄されるため、このような患者では本剤の血中濃度が予測以上に増加し、副作用に発展することがある。〕

(7) 筋ジストロフィーのある患者

〔本剤は主に平滑筋を弛緩させるが骨格筋に対しても作用を有し、筋収縮力を悪化させることがある。〕

(8) 新生児及び乳児

〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1) 心電図を連続的に監視すること。

(2) 頻回の血圧測定を行うこと。

(3) 投与中に徐脈や血圧低下などの異常が観察された場合には、減量又は投与を中止すること。また必要に応じて適切な処置を行うこと。

(4) 投与中に不整脈が停止した場合は、患者の様子を見て投与を中止すること。

(裏面につづく)

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
静注用β-遮断剤 (インデラル)	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。	β-遮断剤は本剤と同様に陰性変力作用や徐脈作用を有し、両者の心抑制作用が相互に増強される。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血圧降下剤	血圧の低下が増強することがある。	本剤と血圧降下剤の血管拡張作用が増強される。
β-遮断剤 (経口・点眼剤) テオドール製剤	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤は陰性変力作用や房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、両者の心抑制作用が相互に増強される。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意すること。
抗不整脈剤 キニジン塩酸塩水和物 プロカイナミド塩酸塩 リドカイン ビカチン塩酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩等 低カリウム血症を起こすおそれがある薬剤 利尿剤等	徐脈、房室ブロックがあらわれることがあり、高度の不整脈に発展させることがある。自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止すること。	相加的な抗不整脈作用の増強や低カリウム血症により不整脈作用が生じる。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ホルジギキシン等	高度の徐脈、房室ブロック等の徐脈性不整脈があらわれることがある。また、これらの不整脈を含めたジギタリスの血中濃度上昇による中毒症状(悪心・嘔吐、食欲不振、頭痛、疲労、倦怠感等)があらわれることがある。定期的に心電図検査を行い、ジギタリスの中毒症状の有無を確認し、必要に応じてジギタリスの血中濃度を測定する。異常が認められた場合には、両剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	相加的な房室結節・洞結節抑制作用の増強やジギタリスの心刺激作用により不整脈が生じる。特にβ-遮断剤との3剤併用時には注意すること。また、ジギタリスの血中濃度の上昇は本剤のジギタリスの腎排泄抑制によるものと考えられる。
吸入麻酔薬	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。脈拍数、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	本剤は陰性変力作用や房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、両剤の心抑制作用が相互に増強される。
リナビル	本剤のAUCが3倍を超えることが予測されるので、本剤を減量するとともに血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること。	相手薬剤によるチトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物 アタザナビル硫酸塩 キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、副作用を増強するおそれがある。	
レトナゾール ミコナゾール	本剤の血中濃度を上昇させることがある。	相手薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度を上昇させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アブリンジン塩酸塩	アブリンジンの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、アブリンジンを減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤によるチトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合的阻害作用により、相手薬剤の血中濃度を上昇させる。
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、中毒症状(めまい、頭痛等)があらわれることがある。カルバマゼピンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	
セレギリン塩酸塩	セレギリンの作用を増強し、毒性が大幅に増強する可能性がある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。シクロスポリンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、シクロスポリンを減量又は中止すること。	
バクリタキセル	バクリタキセルの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、バクリタキセルを減量、投与間隔を延長又は中止するなど適切な処置を行うこと。	
ビノレルビン酒石酸塩	ビノレルビンの血中濃度が上昇することがある。	
ゲフィチニブ	ゲフィチニブの血中濃度が上昇し、副作用を増強するおそれがある。	
エレクトリプタン臭化水素酸塩	エレクトリプタンの血中濃度が上昇することがある。	
テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇することがある。テオフィリンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、テオフィリン製剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤による肝薬物代謝酵素阻害作用により、テオフィリンのクリアランスが低下するため、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。
リアンピシン フェニトイン フェニバルビタール	本剤の作用が減弱することがある。	相手薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
ダントロンナトリウム	高カリウム血症や心機能低下が生じることがある。	機序不明

4. 副作用

総症例1,932例中、89例(4.61%)の副作用が報告されている。(再審査終了時)

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器 ^{注)}	血圧低下、心室性期外収縮、洞停止、房室ブロック、徐脈、上室性期外収縮、心室性頻拍	脚ブロック、洞房ブロック、一過性心停止	

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐	口渇	
内分泌			血中プロラクチンの上昇、男性における血中黄体形成ホルモン・血中テストステロンの低下
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等		
その他	胸痛	頭痛、顔面のほてり、臭気感	

注) このような場合には直ちに投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。

[動物実験(マウス)で本薬の経口投与により胎児毒性(死胎)が報告されている。]

(2) 授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

[ヒトにおいて本薬の経口投与で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

新生児及び乳児はカルシウム拮抗剤の感受性が高く、徐脈、心停止等を生じる危険性が大きい。新生児及び乳児に本剤を投与した際、重篤な徐脈や低血圧、心停止等が認められたとの報告がある。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与により、ショック、著明な血圧低下、心不全の悪化、完全房室ブロック等が認められたとの報告がある。

(2) 処置

1) ショックや心不全の悪化の場合

本剤の投与を中止し、昇圧剤、強心薬、輸液等の投与やIABP等の補助循環の適用を考慮すること。

2) 心停止や完全房室ブロックの場合

本剤の投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペースングの適用を考慮すること。

9. 適用上の注意

アンプルカット時

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

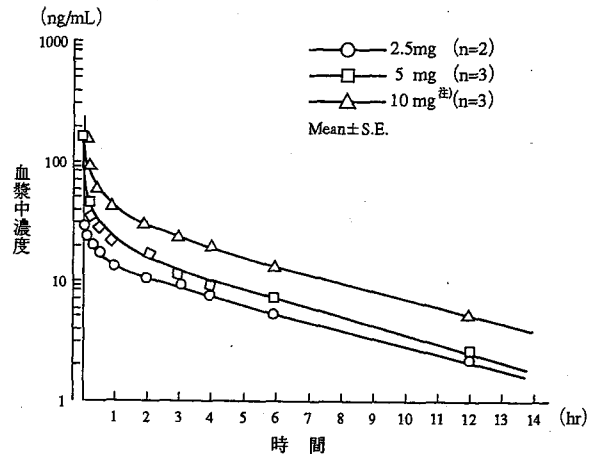
10. その他の注意

本薬の経口投与により女性型乳房があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子2ないし3名にベラパミル塩酸塩として2.5、5、10mg(注)を単回静脈内投与した際、血漿中濃度は急速に低下し、投与後15分以内に最高血漿中濃度の約1/4に低下した。半減期及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)は下表のごとくである。また、ベラパミル及び代謝物の尿中排泄率は、24時間までに投与量の23.7%であった。



ベラパミル塩酸塩単回静脈内投与後の血漿中濃度

静注(4~5分間)後のベラパミルの半減期、AUC値

投与量	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	$t_{1/2\gamma}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)
2.5mg	2.2	26.2	4.2	93.9
5.0mg	1.0±0.2	32.3±13.8	4.0±0.7	140.6±2.4
10.0mg(注)	2.1±0.4	30.3±7.9	4.0±0.1	278.5±19.8

注) 10mg単回投与は承認外用量である。 Mean±S.E., n=2~3

2. 代謝

ベラパミルの代謝酵素は主にCYP3A4であり、主要代謝物はN-脱メチル化されたソルベラパミルである。(①)

【臨床成績】

1. 有効率及び発作停止率

二重盲検試験及び一般臨床試験における有効率は81.6%(288/353)である。疾患別の有効率及び発作停止率は下表のごとくである。

	有効率(%)		発作停止率(%)	
	二重盲検試験	一般臨床試験	二重盲検試験	一般臨床試験
発作性上室性頻拍	93.5% (43/46)	84.7% (194/229)	76.1% (35/46)	85.7% (84/98)
発作性心房細動	60.7% (17/28)	66.7% (18/27)	3.6% (1/28)	12.5% (2/16)
発作性心房粗動	71.4% (5/7)	68.8% (11/16)	14.3% (1/7)	25.0% (3/12)

注) 一般臨床試験の停止率算出は、停止時間が明示されている症例のみを集計した。(②③④⑤⑥)

2. 発作停止までの経過

(1) 発作が停止した症例の静注開始から発作停止までの時間別分布は下表のごとくである。

停止までの時間	二重盲検試験	一般臨床試験
5分以下	51.4% (19/37)	65.2% (58/89)
10分以下	89.2% (33/37)	87.6% (78/89)
10分以上	100.0% (37/37) (20分以内)	100.0% (89/89)

(2) 不整脈停止の過程で洞停止、一過性心停止、心室性期外収縮等の発現や心房細動、心房粗動への移行があらわれることがある。(⑦)

【薬効薬理】

1. Ca⁺⁺流入を抑え、抗不整脈作用を示す

モルモット及びウサギの摘出心筋を用いた実験において、slow channelを通るCa⁺⁺の流入を抑制することが確認されている。また、麻酔イヌを用いた実験で、特に房室結節に作用して房室伝導系の有効不応期、機能的な不応期を延長させ、房室伝導を遅延させる。(⑧⑨⑩)

(裏面につづく)

【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

2. ノルアドレナリンや電気刺激による実験的不整脈を抑制する

(1) イヌ摘出心筋を用いた実験において、ノルアドレナリンの房室結節への局所投与によって誘発される上室性頻拍を消失又は著明に軽減する。(11)

(2) 麻酔イヌを用いた実験において、電気刺激によって誘発された心房細動時の心室レートを有意に減少させる。(10)

3. 冠状動脈や末梢血管を拡張する

イヌ摘出心筋や麻酔イヌを用いた実験において、冠状動脈を含む血管平滑筋の興奮-収縮連関を抑制し、冠血流量を増加し、末梢血管抵抗を減少する。(12)(13)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベラパミル塩酸塩 (Verapamil Hydrochloride)

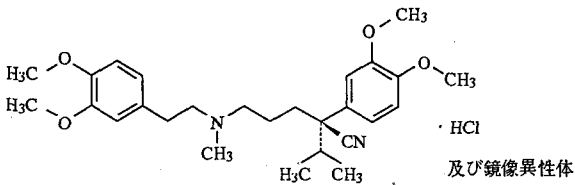
(別名)：塩酸イプロベラトリル

化学名：(2RS)-5-[(3,4-Dimethoxyphenethyl) methylamino]-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(1-methylethyl) pentanenitrile monohydrochloride

分子式：C₂₇H₃₈N₂O₄ · HCl

分子量：491.06

構造式：



物理化学的性状：

ベラパミル塩酸塩は白色の結晶性の粉末で、においはない。

本品はメタノール、酢酸(100)又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール(95)又は無水酢酸にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：141~145℃

【包装】

ワソラン静注 5mg(2mL)10管

【主要文献】

文献請求番号

- ① Kroemer, H.K. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 348, 332 (1993) VA-3338
- ② 比江嶋一昌ら：臨牀と研究, 58, 3416 (1981) VA-0613
- ③ 勝目 紘ら：臨牀と研究, 58, 1306 (1981) VA-0617
- ④ 河合忠一ら：臨牀と研究, 61, 4023 (1984) VA-1311
- ⑤ 小沢武文ら：臨牀と研究, 62, 1657 (1985) VA-1505
- ⑥ 加藤和三ら：心電図, 5, 49 (1985) VA-1404
- ⑦ Singh, B.N. et al. : Drugs, 15, 169 (1978) VA-2924
- ⑧ Nabata, H. : Jpn. J. Pharmacol., 27, 239 (1977) VA-0226
- ⑨ Okada, T. et al. : Circ. J., 39, 913 (1975) VA-1614
- ⑩ 池田信男ら：臨牀と研究, 54, 4176 (1977) VA-0231
- ⑪ Motomura, S. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 315, 241 (1981) VA-0731
- ⑫ Narimatsu, A. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 294, 169 (1976) VA-0318
- ⑬ 古谷幸雄ら：麻酔, 32, 409 (1983) VA-0934

提携 アボットラボラトリーズ

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

H37222-8

(新聞発表用)

1	販 売 名	ワソラン錠 40 mg
2	一 般 名	ベラパミル塩酸塩
3	申 請 者 名	エーザイ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ワソラン錠 40 mg: 1 錠中ベラパミル塩酸塩 40 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>成人： ○頻脈性不整脈（心房細動・粗動，発作性上室性頻拍） 通常成人，1回1～2錠（ベラパミル塩酸塩として1回40～80 mg） を，1日3回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜減量する。</p> <p>○狭心症，心筋梗塞（急性期を除く），その他の虚血性心疾患 通常成人，1回1～2錠（ベラパミル塩酸塩として1回40～80 mg） を，1日3回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>小児： <u>○頻脈性不整脈（心房細動・粗動，発作性上室性頻拍）</u> 通常，小児には，<u>ベラパミル塩酸塩として1日3～6 mg/kg（ただし， 1日240 mgを超えない）</u>を，1日3回に分けて経口投与する。なお， 年齢，症状により適宜減量する。</p> <p>（下線部は今回追加）</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>成人： 頻脈性不整脈（心房細動・粗動，発作性上室性頻拍） 狭心症，心筋梗塞（急性期を除く），その他の虚血性心疾患</p> <p>小児： <u>頻脈性不整脈（心房細動・粗動，発作性上室性頻拍）</u></p> <p>（下線部は今回追加）</p>

日本薬局方 ベラパミル塩酸塩錠

ワソラン[®]錠 40mg Vasolan[®] (案)

〔貯法〕 室温保存

バラ包装は開栓後光を遮り、湿気と避け保存すること。
(本剤は光により変色することがある。なお、PTPはUVカット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

承認番号	21800AMX10423000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1965年9月
再評価結果	1998年3月
効能追加	2008年2月

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. 重篤なうっ血性心不全のある患者
〔本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。〕
2. 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞房ブロックのある患者
〔本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。〕
3. 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〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

○狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

通常成人、1回1～2錠（ベラパミル塩酸塩として1回40～80mg）を、1日3回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：

○頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

通常、小児には、ベラパミル塩酸塩として1日3～6mg/kg（ただし、1日240mgを超えない）を、1日3回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1錠中にベラパミル塩酸塩40mgを含有する黄緑色の糖衣錠である。

添加物としてアラビアゴム末、黄色4号（タートラジン）アルミニウムレーキ、カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、青色1号アルミニウムレーキ、精製白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、白色セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、マクロゴール6000を含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
ワソラン 錠40mg	糖衣錠				黄緑色
	e 213	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.2 145 4.0			

【効能・効果】

成人：

頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）
狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

小児：

頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。

【用法・用量】

成人：

○頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

通常成人、1回1～2錠（ベラパミル塩酸塩として1回40～80mg）を、1日3回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 高度の徐脈（50拍/分未満）、又は第Ⅰ度の房室ブロックのある患者

〔本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。〕

(2) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者

〔本剤は陰性変力作用を有し、心機能を更に低下させることがある。〕

(3) 低血圧の患者

〔本剤は血管拡張作用を有し、血圧を更に低下させることがある。〕

(4) WPW、LGL症候群のある患者

〔本剤の房室伝導抑制作用により、心房興奮が副伝導路を通りやすくなる結果として心室細動を生じることがある。〕

(5) 基礎心疾患（心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患等）のある患者

〔本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。〕

(6) 重篤な肝・腎不全のある患者

〔本剤は肝及び腎で代謝・排泄されるため、このような患者では本剤の血中濃度が予測以上に増加し、副作用に発展することがある。〕

(7) 筋ジストロフィーのある患者

〔本剤は主に平滑筋を弛緩させるが骨格筋に対しても作用を有し、筋収縮力を悪化させることがある。〕

(8) 新生児及び乳児

〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

(裏面につづく)

- (2)本剤の投与に際しては、心電図、脈拍、血圧を定期的に調べる。PQの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。
- (3)頻脈性不整脈(心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)患者に投与する場合には、洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分に注意すること。
- (4)クラスI抗不整脈剤、β-遮断剤との併用により、心機能低下、高度の徐脈、房室ブロックがあらわれることがある。また、ジギタリスとの併用により、高度の徐脈、房室ブロックがあらわれることがある。これらの薬剤と併用する場合は、自覚症状に注意するとともに、定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと〔「相互作用」の項参照〕。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血圧降下剤	血圧の低下が増強することがある。	本剤と血圧降下剤の血管拡張作用が増強される。
β-遮断剤 ラウオルフイア製剤	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤は陰性変力作用や房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、両者の心抑制作用が相互に増強される。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意すること。
抗不整脈剤 キノジドン塩酸塩水和物 フロピドニド塩酸塩 リドカイン ピロリドニド塩酸塩 フルカニド酢酸塩等 低カルウム血症を起こすおそれがある薬剤 利尿剤等	徐脈、房室ブロックがあらわれることがあり、高度の不整脈に発展させることがある。自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止すること。	相加的な抗不整脈作用の増強や低カルウム血症により不整脈作用が生じる。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ギルギキシン等	高度の徐脈、房室ブロック等の徐脈性不整脈があらわれることがある。また、これらの不整脈を含めたジギタリスの血中濃度上昇による中毒症状(悪心・嘔吐、食欲不振、頭痛、疲労、倦怠感等)があらわれることがある。定期的に心電図検査を行い、ジギタリスの中毒症状の有無を確認し、必要に応じてジギタリスの血中濃度を測定する。異常が認められた場合には、両剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	相加的な房室結節・洞結節抑制作用の増強やジギタリスの心刺激作用により不整脈が生じる。特にβ-遮断剤との3剤併用時には注意すること。また、ジギタリスの血中濃度の上昇は本剤のジギタリスの腎排泄抑制によるものと考えられる。
吸入麻酔薬	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。脈拍数、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	本剤は陰性変力作用や房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、両剤の心抑制作用が相互に増強される。
リトナビル	本剤のAUCが3倍を超えることが予測されるので、本剤を減量するとともに血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること。	相手薬剤によるチトクロームP450(CYP3A4)に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インジナビル硫酸塩エタノール付加物 アタザナビル硫酸塩 キヌプリステン・ダルホプリステン	本剤の血中濃度が上昇し、副作用を増強するおそれがある。	相手薬剤によるチトクロームP450(CYP3A4)に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。
イトラナゾール ミコナゾール	本剤の血中濃度を上昇させることがある。	相手薬剤のチトクロームP450(CYP3A4)の阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度を上昇させる。
アプリンジン塩酸塩	アプリンジンの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、アプリンジンを減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤によるチトクロームP450(CYP3A4)に対する競合的阻害作用により、相手薬剤の血中濃度を上昇させる。
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、中毒症状(めまい、頭痛等)があらわれることがある。カルバマゼピンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	
セレギリン塩酸塩	セレギリンの作用を増強し、毒性が大幅に増強する可能性がある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。シクロスポリンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、シクロスポリンを減量又は中止すること。	
バクリタキセル	バクリタキセルの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、バクリタキセルを減量、投与間隔を延長又は中止するなど適切な処置を行うこと。	
ピノレルビン酒石酸塩	ピノレルビンの血中濃度が上昇することがある。	
ゲフィチニブ	ゲフィチニブの血中濃度が上昇し、副作用を増強するおそれがある。	
エレトリプタン臭化水素酸塩	エレトリプタンの血中濃度が上昇することがある。	
テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇することがある。テオフィリンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、テオフィリン製剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤による肝薬物代謝酵素阻害作用により、テオフィリンのクリアランスが低下するため、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。
リファンピシン フェニトイン フェニバルビタール	本剤の作用が減弱することがある。	相手薬剤のチトクロームP450(CYP3A4)の誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダントロンナリウム	高カリウム血症や心機能低下が生じることがある。	機序不明
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させることがある。異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行うこと。また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないよう注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のチトクロームP450 (CYP3A4) の阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。

4. 副作用

総症例5,069例中、568例(11.21%)の副作用が報告されている。(臨床試験成績集計)

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

1) 循環器障害 心不全、洞停止、房室ブロック、徐脈、意識消失があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 皮膚障害 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑、乾癬型皮疹等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎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。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	房室伝導時間の延長 ^{注1)} 、頭痛、めまい、血圧低下		
過敏症 ^{注2)}	発疹		
消化器	便秘、悪心・嘔吐	食欲不振	
口腔 ^{注3)}			歯肉肥厚
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	
内分泌			血中プロラクチンの上昇、男性における血中黄体形成ホルモン・血中テストステロンの低下、女性型乳房
その他	浮腫		

注1) 定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 連用によりこのような症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験(マウス)で胎児毒性(死胎)が報告されている。]

(2) 授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

[ヒトにおいて乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

新生児及び乳児はカルシウム拮抗剤の感受性が高く、徐脈、心停止等を生じる危険性が大きい。新生児及び乳児に本薬を静脈内投与した際、重篤な徐脈や低血圧、心停止等が認められたとの報告がある。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与により、ショック、著明な血圧低下、心不全の悪化、完全房室ブロック等が認められたとの報告がある。

(2) 処置

1) ショックや心不全の悪化の場合

本剤の投与を中止し、昇圧剤、強心薬、輸液等の投与やIABP等の補助循環の適用を考慮すること。

2) 心停止や完全房室ブロックの場合

本剤の投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペースングの適用を考慮すること。

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)

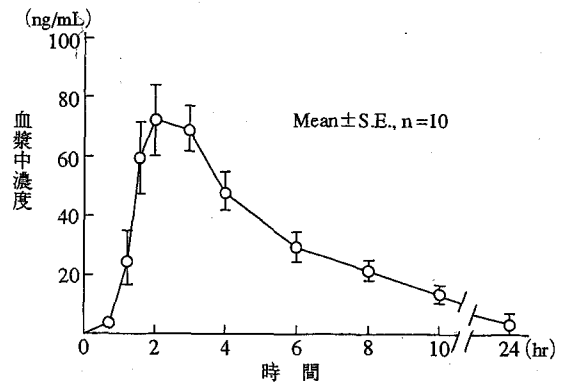
10. その他の注意

因果関係が明らかではないが、外国において本薬投与中に心筋梗塞や狭心症があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

本剤2錠(ベラパミル塩酸塩として80mg)を健康成人男子10名に単回経口投与した場合、血漿中濃度は投与後2.2時間(t_{max})で最高値に達し、以後比較的速やかに減少した。なお、投与後24時間までの血漿中濃度曲線下面積(AUC)は450.9ng・hr/mLであった。



ベラパミル塩酸塩80mgの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
2.2±0.2	86.2±8.1	450.9±37.3

(Mean±S.E., n=10)

2. 代謝

ベラパミルの代謝酵素は主にCYP3A4であり、主要代謝物はN-脱メチル化されたノルベラパミルである。(①)

(裏面ににつづく)

【臨床成績】

臨床効果

労作及び安静時狭心症や陳旧性心筋梗塞等の虚血性心疾患に対する有効性が一般臨床試験において確認された。

本剤は、虚血性心疾患に伴う狭心痛を改善し、狭心発作回数や硝酸剤舌下消費量を減少させるとともに、安静時心電図や負荷心電図の改善効果を示した。

同時に運動耐容能を増加させた。(②③④)

【薬効薬理】

1. 作用機序

本薬の作用機序は、細胞外液 Ca^{++} の細胞内流入阻止に基づく Ca^{++} 拮抗作用である。(⑤)

2. 末梢血管抵抗を下げ、心仕事量を軽減する

本剤を虚血性心疾患患者に経口投与した場合、血圧を緩徐に降下させ、心拍数も軽度に減少させる。その結果、心仕事量が軽減し、心筋酸素消費量も抑制される。(②)

3. 冠状動脈や末梢血管を拡張する

イヌ摘出心筋や麻酔イヌを用いた実験において、冠状動脈を含む血管平滑筋の興奮-収縮連関を抑制し、冠血流量を増加し、末梢血管抵抗を減少する。(⑥⑦)

4. 心筋保護作用を示す

虚血、高血圧、過剰の細胞内遊離 Ca^{++} の存在、過剰のカテコールアミンによって惹起される心筋細胞内 ATP の欠乏に基づく心筋の変性に対し、本薬はこれら種々の心筋変性誘発因子に拮抗して心筋変性を抑制し、心筋を保護することがラットやウサギで確認されている。(⑧)

5. Ca^{++} 流入を抑え、抗不整脈作用を示す

モルモット及びウサギの摘出心筋を用いた実験において、slow channel を通る Ca^{++} の流入を抑制することが確認されている。また、麻酔イヌを用いた実験で、特に房室結節に作用して房室伝導系の有効不応期、機能的な不応期を延長させ、房室伝導を遅延させる。(⑨⑩⑪)

6. ノルアドレナリンや電気刺激による実験的不整脈を抑制する

(1) イヌ摘出心筋を用いた実験において、ノルアドレナリンの房室結節への局所投与によって誘発される上室性頻拍を消失又は著明に軽減する。(⑫)

(2) 麻酔イヌを用いた実験において、電気刺激によって誘発された心房細動時の心室レートを減少させる。(⑬)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベラパミル塩酸塩 (Verapamil Hydrochloride)

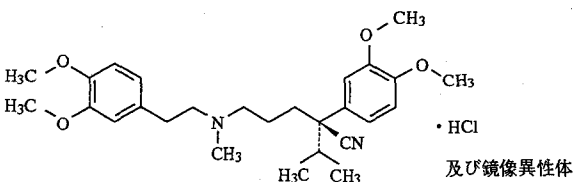
(別名)：塩酸イプロベラトリル

化学名：(2*RS*)-5-[(3,4-Dimethoxyphenethyl)methylamino]-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(1-methylethyl)pentanenitrile monohydrochloride

分子式： $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$

分子量：491.06

構造式：



物理化学的性状：

ベラパミル塩酸塩は白色の結晶性の粉末で、においはない。

本品はメタノール、酢酸(100)又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール(95)又は無水酢酸にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：141～145℃

【包装】

日本薬局方 ベラパミル塩酸塩錠

ワソラン錠40mg ……100錠 (PTP・バラ)・1,000錠 (PTP・バラ)

【主要文献】

文献請求番号

- ① Kroemer, H.K. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 348, 332 (1993) VA-3338
- ② 木川田隆一ら：臨牀と研究, 52, 880 (1975) VA-0207
- ③ 石川兵衛ら：臨牀と研究, 53, 1409 (1976) VA-0213
- ④ 柏木政伸ら：臨牀と研究, 53, 3489 (1976) VA-0247
- ⑤ Fleckenstein, A. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 264, 227 (1969) VA-0130
- ⑥ Narimatsu, A. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 294, 169 (1976) VA-0318
- ⑦ 古谷幸雄ら：麻酔, 32, 409 (1983) VA-0934
- ⑧ Fleckenstein, A. : Arzneim. Forsch., 20, 1317 (1970) VA-0114
- ⑨ Nabata, H. : Jpn. J. Pharmacol., 27, 239 (1977) VA-0226
- ⑩ Okada, T. et al. : Circ. J., 39, 913 (1975) VA-1614
- ⑪ 池田信男ら：臨牀と研究, 54, 4176 (1977) VA-0231
- ⑫ Motomura, S. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 315, 241 (1981) VA-0731

【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

提携 アボットラボラトリーズ

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

A37221-8

(新聞発表用)

1	販売名	① メインテート錠 2.5, 同錠 5 ② メインテート錠 0.625
2	一般名	ビソプロロールフマル酸塩
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	①1錠中にビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 又は 5mg 含有 ②1錠中にビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有
5	用法・用量	①メインテート錠 2.5, 同錠 5 1. <u>本態性高血圧症 (軽症～中等症), 狭心症, 心室性期外収縮</u> 通常, 成人にはビソプロロールフマル酸塩として, 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 2. <u>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</u> 通常, 成人にはビソプロロールフマル酸塩として, 1 日 1 回 0.625 mg 経口投与から開始する。1 日 1 回 0.625 mg の用量で 2 週間以上経口投与し, 忍容性がある場合には, 1 日 1 回 1.25 mg に増量する。その後忍容性がある場合には, 4 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し, 忍容性がない場合は減量する。用量の増減は 1 回投与量を 0.625, 1.25, 2.5, 3.75 又は 5 mg として必ず段階的に行い, いずれの用量においても, 1 日 1 回経口投与とする。通常, 維持量として 1 日 1 回 1.25～5 mg を経口投与する。 なお, 年齢, 症状により, 開始用量は更に低用量に, 増量幅は更に小さくしてもよい。また, 患者の本剤に対する反応性により, 維持量は適宜増減するが, 最高投与量は 1 日 1 回 5mg を超えないこと。 ②メインテート錠 0.625 通常, 成人にはビソプロロールフマル酸塩として, 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。 1 日 1 回 0.625 mg 経口投与から開始する。1 日 1 回 0.625 mg の用量で 2 週間以上経口投与し, 忍容性がある場合には, 1 日 1 回 1.25 mg に増量する。その後忍容性がある場合には, 4 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し, 忍容性がない場合は減量する。用量の増減は 1 回投与量を 0.625, 1.25, 2.5, 3.75 又は 5 mg として必ず段階的に行い, いずれの用量においても, 1 日 1 回経口投与とする。通常, 維持量として 1 日 1 回 1.25～5 mg を経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する, 開始用量は更に低用量に, 増量幅は更に小さくしてもよい。また, 患者の本剤に対する反応性により, 維持量は適宜増減するが, 最高投与量は 1 日 1 回 5 mg を超えないこと。 (—— 部は今回削除, 下線部は今回追加)

6	効能・効果	<p>①メインテート錠 2.5, 同錠 5</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本態性高血圧症（軽症～中等症） ・狭心症 ・心室性期外収縮 ・次の状態で、<u>アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬，利尿薬，ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者</u> <u>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</u> <p>② メインテート錠 0.625</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本態性高血圧症（軽症～中等症） ・狭心症 ・心室性期外収縮 ・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬，利尿薬，ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 <p style="text-align: right;">（—— 部は今回削除，<u>下線部</u>は今回追加）</p>
7	備考	添付文書（案）を別紙として添付

添付文書（案）

201●年●月改訂（第●版）

日本標準商品分類番号
872123

貯法：室温保存
使用期限：外箱，容器に使用期限を表示
規制区分：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）

	錠 0.625	錠 2.5	錠 5
承認番号	22300AMX00497	20200AMZ00948	20200AMZ00949
薬価収載	2011年●月		1990年11月
販売開始			1990年11月
再審査結果			1998年3月
効能追加			2011年●月

選択的β₁アンタゴニスト

日本薬局方

ビソプロロールフマル酸塩錠

メインテート®錠 0.625

メインテート®錠 2.5

メインテート®錠 5

MAINTATE® Tablets 0.625・Tablets 2.5・Tablets 5

【警告】

- 慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。
- 慢性心不全患者に使用する場合には、投与初期及び増量時に症状が悪化することに注意し、慎重に用量調節を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照〕

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 高度の徐脈（著しい洞性徐脈），房室ブロック（II, III度），洞房ブロック，洞不全症候群のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 糖尿病性ケトアシドーシス，代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。〕
- 心原性ショックのある患者〔心機能が抑制され，症状が悪化させるおそれがある。〕
- 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能が抑制され，症状が悪化させるおそれがある。〕
- 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者〔心収縮力抑制作用により，心不全が悪化するおそれがある。〕
- 非代償性の心不全患者〔心収縮力抑制作用により，心不全が悪化するおそれがある。〕
- 重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等）〔末梢血管の拡張を抑制し，症状が悪化させるおそれがある。〕
- 未治療の褐色細胞腫の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 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	メインテート錠 0.625	メインテート錠 2.5	メインテート錠 5
成分・含量 (1錠中)	日局 ビソプロロールフマル酸塩 0.625 mg 2.5 mg 5 mg		
添加物	ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、D-マンニトール		
剤形	素錠		
色調	白色		
外形	(図省略)		

サイズ (mm)	長径: 7.0 短径: 4.0 厚さ: 2.35	直径: 7.0 厚さ: 2.7	直径: 7.5 厚さ: 2.5
重さ (g)	0.06	0.12	0.14
識別コード	TA11	TA201	TA202

【効能・効果】

- 本態性高血圧症（軽症～中等症）
- 狭心症
- 心室性期外収縮
- 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬，利尿薬，ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

<参考>

効能・効果	錠 0.625	錠 2.5	錠 5
本態性高血圧症 (軽症～中等症)	＝	○	○
狭心症	＝	○	○
心室性期外収縮	＝	○	○
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○

○：効能あり ー：効能なし

【用法・用量】

- 本態性高血圧症（軽症～中等症），狭心症，心室性期外収縮
通常，成人にはビソプロロールフマル酸塩として，5 mg を1日1回経口投与する。
なお，年齢，症状により適宜増減する。
- 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
通常，成人にはビソプロロールフマル酸塩として，1日1回0.625 mg 経口投与から開始する。1日1回0.625 mg の用量で2週間以上経口投与し，忍容性がある場合には，1日1回1.25 mg に増量する。その後忍容性がある場合には，4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し，忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625, 1.25, 2.5, 3.75又は5 mg として必ず段階的に行い，いずれの用量においても，1日1回経口投与とする。通常，維持量として1日1回1.25～5 mg を経口投与する。
なお，年齢，症状により，開始用量は更に低用量に，増量幅は更に小さくしてもよい。また，患者の本剤に対する反応性により，維持量は適宜増減するが，最高投与量

は1日1回5mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. **褐色細胞腫の患者**では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。
2. **慢性心不全を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者又は心室性期外収縮のある患者**では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。
3. **慢性心不全の場合**
 - 1) **慢性心不全患者に投与する場合には、必ず1日1回0.625mg又は更に低用量から開始し、忍容性を基に患者毎に維持量を設定すること**〔「その他の注意」の項参照〕。
 - 2) **本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。**
 - 3) **本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。**心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来した場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。
 - 4) **本剤の投与を急に中止した場合、心不全が一過性に悪化するおそれがあるので、本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として徐々に減量し中止すること。**
 - 5) **2週間以上休業した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。**

【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) 気管支喘息、気管支支えんのおそれのある患者〔気管支を収縮させ、症状を発現させるおそれがある。〕
 - 2) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者〔低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
 - 3) 甲状腺中毒症の患者〔頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
 - 4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕
 - 5) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - 6) 徐脈、房室ブロック（I度）のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - 7) 過度に血圧の低い患者〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
 - 8) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

9) 乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者〔症状を悪化又は誘発させるおそれがある。〕

10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 投与が長期にわたる場合は、**心機能検査**（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- 2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の**狭心症患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。**また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
- 3) **甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。**
- 4) **手術前48時間は投与しないことが望ましい。**
- 5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には**自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。**
- 6) **慢性心不全の場合**
 - ・慢性心不全患者に投与する場合には、本剤の**投与初期及び増量時は、入院下で投与することが望ましい。**
 - ・**重症慢性心不全患者に対する本剤の投与では特に慎重な管理を要するので、投与初期及び増量時は入院下で投与すること。**

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン等）	過剰の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤（インスリン製剤、トルブタミド等）	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがある。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β_2 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
Ca拮抗剤（ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等）	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤（ジゴキシン、メチルジゴキシン）	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する。

クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象(急激な血圧上昇)が増強することがある。クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。β遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、α作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。
クラス I 抗不整脈剤 (リン酸ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、アジマリン等) 及びクラス III 抗不整脈剤 (アミオダロン塩酸塩)	過度の心機能抑制(徐脈、低血圧等)があらわれることがある。臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 (インドメタシン等)	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤(降圧剤、硝酸剤)	降圧作用が増強することがある。定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用(降圧作用)を増強させる。

4. 副作用

1. 本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮

臨床試験(承認時まで)：総症例数 969 例中、副作用が報告されたのは 99 例 (10.22%) であり、その主なものは、徐脈 15 例 (1.55%)、心胸比増大 14 例 (1.44%)、倦怠感 12 例 (1.24%)、ふらつき 9 例 (0.93%)、めまい 7 例 (0.72%) 等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、AST (GOT) 上昇 15 例 (1.55%)、ALT (GPT) 上昇 13 例 (1.34%) 等であった。

使用成績調査(再審査期間終了時)：総症例数 8,818 例中、副作用が報告されたのは 215 例 (2.44%) であり、その主なものは、徐脈 84 例 (0.95%)、めまい 13 例 (0.15%)、浮腫 11 例 (0.12%)、房室ブロック 10 例 (0.11%) 等であった。

2. 慢性心不全

臨床試験(承認時まで)：
 <国内臨床試験>(プラセボ対照二重盲検比較試験)
 国内の臨床試験では、総症例数 100 例中、副作用が報告されたのは 57 例 (57.0%) であった(平均投与期間約 543 日(ブラインド期間))。その主なものは、倦怠感 10 例 (10.0%)、浮動性めまい 9 例 (9.0%)、AST (GOT) 上昇 9 例 (9.0%)、ALT (GPT) 上昇 8 例 (8.0%)、心不全 7 例 (7.0%)、体位性めまい 7 例 (7.0%) 等であった。

<海外臨床試験>(プラセボ対照二重盲検比較試験)
 欧州で実施された中等症～重症の慢性心不全患者を対象とした第 III 相試験 (CIBIS II) において、本剤 1.25～10 mg を投与された 1,328 例中に報告された主な副作用は、心不全 207 例 (15.6%)、徐脈 200 例 (15.1%)、浮動性めまい 171 例 (12.9%)、呼吸困難 162 例 (12.2%)、低血圧 146 例 (11.0%)、疲労 116 例 (8.7%) 等であ

った。

(1) 重大な副作用

心不全(高血圧症等の場合：0.1%未満、慢性心不全の場合：7.0%)、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群(高血圧症等の場合：0.1%未満、慢性心不全の場合：頻度不明)があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮>

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧	動悸、心房細動、胸痛	
精神神経系		頭痛・頭重感、めまい、ふらつき	立ちくらみ、眠気、不眠、悪夢	
消化器			悪心、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、下痢	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇	ビリルビン、LDH、ALP の上昇	肝腫大
腎臓・泌尿器			尿酸、クレアチニン、BUN の上昇	尿糖
呼吸器			呼吸困難、気管支癒れん	
過敏症			発疹、皮膚そう痒感	
眼				霧視、涙液分泌減少
その他		倦怠感、浮腫	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、血清脂質の上昇、CK (CPK) の上昇	糖尿病増悪

注) 自発報告及び慢性心不全の国内臨床試験でのみみられた副作用は頻度不明とした。

<慢性心不全>

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器		徐脈	心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、胸痛	心房細動
精神神経系		めまい、立ちくらみ	頭痛・頭重感、ふらつき、眠気、不眠	悪夢
消化器			悪心、食欲不振	嘔吐、胃部不快感、下痢
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇	肝腫大、ビリルビン、LDH、ALP の上昇	
腎臓・泌尿器		尿酸、クレアチニンの上昇	BUN の上昇、尿糖	
呼吸器		呼吸困難		気管支癒れん
過敏症			発疹	皮膚そう痒感
眼			霧視	涙液分泌減少
その他		倦怠感、浮腫、血清脂質の上昇	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢	悪寒

		冷感、しびれ感、 CK (CPK) の上昇、 糖尿病増悪	
--	--	------------------------------------	--

注) 高血圧症等の国内臨床試験及び市販後調査等でのみみられた
主な副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始する
など患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされて
いる。〔脳梗塞等がおこるおそれがある。〕
- (2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれ
やすいので、このような症状があらわれた場合には減
量又は投与を中止すること。
- (3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。〔「重要な基
本的注意」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投与し
ないこと。〔動物実験(ラット)で胎児毒性(致死、
発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告され
ている。〕
- 2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)
で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がな
い)。

8. 過量投与

症状：

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低
血圧、気管支痙れん等があらわれることがある。しかし、
このような症状は副作用としても報告されている。

処置：

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて
胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適
切な処置を行うこと。

- 1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、
イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを
適用すること。
- 2) 心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静
脈内投与すること。
- 3) 低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を
適用すること。
- 4) 気管支痙れん：イソプレナリン塩酸塩、 β_2 刺激薬又は
アミノフィリン水和物等の気管支拡張剤を投与する
こと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

10. その他の注意

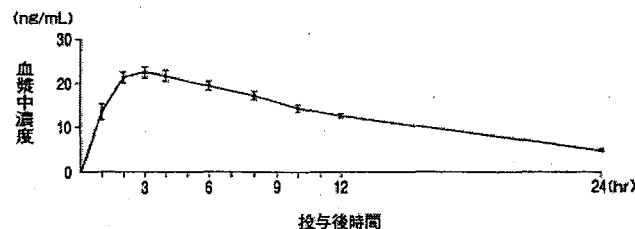
- 1) β 遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィ
ラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通
常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られ
ない場合がある。
- 2) 日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法・用量とは
異なる用量調節方法(1日1回0.625、1.25、2.5又は
5mgの段階で用量を増減)で実施されたプラセボ対

照二重盲検比較試験では、主要評価項目である「心血
管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」に
おいて本剤のプラセボに対する優越性は示されなかつ
た[イベント発現例数：本剤群 13/100 例、プラセボ
群 14/100 例、ハザード比(95%信頼区間)：0.93
(0.44-1.97)]。このうち「心不全悪化による入院」は
本剤群 12 例、プラセボ群 9 例、「心血管系の原因に
よる死亡」は本剤群 1 例、プラセボ群 5 例であった。
3)

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にピソプロロールフマル酸塩 5 mg を単回経口
投与した場合、 3.1 ± 0.4 時間で最高血漿中濃度 (23.7 ± 1.0
ng/mL) に達し、半減期は 8.6 ± 0.3 時間であった。¹⁾ (n=10)
反復経口投与においては、血漿中濃度は 3~4 日で定常状
態に達した。



2. 代謝・排泄

(参考)

外国人のデータでは健康成人に ^{14}C -ピソプロロール
フマル酸塩 20 mg を単回経口投与したとき、投与 72
時間までに尿中へ投与量の $90.0 \pm 6.0\%$ が排泄された。
未変化体は $47.8 \pm 10.5\%$ で残りは代謝産物(アルキル
側鎖の開裂体及びその酸化体)であった²⁾。(n=5)

【臨床成績】

1. 臨床効果

本態性高血圧症及び狭心症、心室性期外収縮に対して、
二重盲検比較試験を含む臨床試験で本剤の有用性が認め
られた。

疾患名	有効率(有効以上症例数/症例数)
本態性高血圧症	72.6% (316/435)
狭心症 (労作性・労作兼安静)	70.9% (139/196)
心室性期外収縮	53.3% (73/137)

2. 高齢者への投与

使用成績調査 8,818 例中、65 歳以上の高齢者における副
作用発現率は 3.29% (97/2951) であり、成人(15 歳以
上~65 歳未満)のそれは 2.02% (118/5848) であった。

【薬効薬理】

選択性が高い β_1 アントゴニストで ISA (内因性交感神経刺
激作用) はなく、降圧作用、抗狭心症作用、抗不整脈(心
室性期外収縮)作用を示す。

1. β_1 受容体選択性

1) β 受容体に対する親和性の比較において、ピソプロ
ロールの β_1 受容体(イヌ心室筋)に対する親和性は β_2

受容体 (イヌ肺) に比し 23 倍強く, アテノロールは 4.4 倍, メトプロロールは 5.1 倍であり, ビソプロロールが最も β_1 選択性が高かった。⁴⁾

2) 慢性閉塞性肺疾患に 5 mg 単回経口投与したとき, 血圧, 心拍数は有意に低下したが努力肺活量, 1 秒量, 1 秒率など呼吸機能は変化しなかった。⁵⁾

2. 降圧作用

1) 本態性高血圧症に 1 日 1 回 5 mg 連続経口投与したところ, 投与 2 日目より収縮期血圧, 拡張期血圧ともに有意な低下を示した。⁶⁾

2) 本態性高血圧症に 1 日 1 回 5 mg, 7 日間連続経口投与し, 血圧日内変動に及ぼす影響をみたところ, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数は 24 時間にわたり有意な低下が認められたが, 血圧日内変動リズムには差が認められなかった。⁷⁾

3. 抗狭心症作用

1) 労作性あるいは労作兼安静狭心症患者に 1 日 1 回 5 mg, 2 週間連続経口投与したところ, 心拍数・血圧 (心筋酸素消費) が有意に低下するとともに, 狭心症発作回数と即効性硝酸剤使用量の有意な減少が認められた。⁸⁾

2) 安定労作性狭心症患者に 1 日 1 回 5 mg, 2 週間連続経口投与し, 運動負荷試験をしたところ, 投与後 ST 下降 (1 mm) 及び運動中止までの時間の有意な延長が認められた。⁹⁾

4. 抗不整脈作用

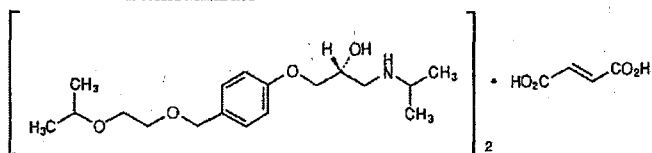
心室性期外収縮患者に 1 日 1 回 5 mg, 3 週間以上連続経口投与したところ, 心拍数の減少, PQ 時間の延長とともに, 期外収縮数の減少が認められた。¹⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：ビソプロロールフマル酸塩

(Bisoprolol Fumarate)

○化学名：(2*RS*)-1-(4-{[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemifumarate



$2C_{18}H_{31}NO_4 \cdot C_4H_4O_4$: 766.96

及び鏡像異性体

○性状：

- ・白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- ・水又はメタノールに極めて溶けやすく, エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。
- ・水溶液 (1→10) は旋光性を示さない。
- ・融点：101~105°C

【包装】

メインテート錠 0.625：

- 100 錠 (10 錠×10),
- 140 錠 (14 錠×10),
- 500 錠 (バラ)

メインテート錠 2.5：

- 100 錠 (10 錠×10),
- 500 錠 (10 錠×50),

560 錠 (14 錠×40),

500 錠 (バラ)

メインテート錠 5：

100 錠 (10 錠×10),

300 錠 (10 錠×30),

500 錠 (10 錠×50),

560 錠 (14 錠×40),

280 錠 (14 錠×20)

(ウイークリーシート 曜日印刷),

500 錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) 野田和夫 他：田辺製薬研究報告 1990; 27-33
- 2) Leopold, G.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11) : S16-S20
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ビソプロロールフマル酸塩 慢性心不全の追加
- 4) Manalan, A. S. et al.: Circ. Res. 1981; 49 (2) : 326-336
- 5) 田口 治 他：循環器科 1989; 25 (3) : 296-304
- 6) 池田正男 他：基礎と臨床 1989; 23 (3) : 981-989
- 7) 加藤和三 他：臨牀と研究 1989; 66 (7) : 2285-2294
- 8) 加藤和三 他：基礎と臨床 1989; 23 (6) : 2395-2407
- 9) 杉本恒明 他：新薬と臨牀 1988; 37 (11) : 2033-2045

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18
電話 0120-753-280

(新聞発表用)

1	販売名	抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」
2	一般名	乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン
3	申請者名	株式会社ベネシス
4	成分・含量	1 瓶 (2mL) 中、抗 D (Rho) 抗体含有人免疫グロブリン G として抗 D (Rho) 抗体価 1000 倍 2mL 相当量を含有する凍結乾燥製剤
5	用法・用量	<p>本剤は、1 バイアルを添付溶剤 (日本薬局方 注射用水) 2mL に溶解し、<u>効能・効果に応じて以下のとおり投与する。</u></p> <ul style="list-style-type: none">・<u>分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後又は腹部打撲後：</u> 72 時間以内に本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。・<u>妊娠 28 週前後：</u> 本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。 <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>D (Rho) 陰性で以前に D (Rho) 因子で感作を受けていない女性に対し、<u>以下の場合に投与することにより、D (Rho) 因子による感作を抑制する。</u></p> <ul style="list-style-type: none">・<u>分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後 (羊水穿刺、胎位外回転術等) 又は腹部打撲後等の D (Rho) 感作の可能性がある場合</u>・<u>妊娠 28 週前後</u> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：1-(4) 新効能医薬品のほか、1-(6) 新用量医薬品に該当する。</p> <ul style="list-style-type: none">・審査報告書は、別紙 (1) として添付・「添付文書 (案)」は、別紙 (2) として添付 <p>本申請は、平成 22 年 5 月 21 日付け医政研発 0521 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知、薬食審査発 0521 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」並びに平成 22 年 10 月 29 日付け薬食審査発 1029 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」、さらに平成 23 年 2 月 22 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理通知「生物学的製剤基準の一部を改正する件 (案)」に関する意見の募集について」における表示事項の改正案に基づく変更内容を反映している。</p>

血漿分画製剤

特定生物由来製品
処方せん医薬品[※]

抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」

生物学的製剤基準 乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン
Anti-D Human Immunoglobulin LM. 1000-BENESIS

貯 法：凍結を避け 10℃以下に保存

有効期間：検定合格の日から 3 年（最終有効年月日は瓶ラベル及び外箱に表示）

注）洋薬一医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22100AMX01667
薬価収載	1972 年 11 月
販売開始	1977 年 8 月
効能追加	2011 年 ● 月

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) D (Rho) 陽性の新生児及び妊産婦〔本剤を投与すると溶血を起こす可能性がある。〕
- (2) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 [1 瓶中]	抗 D (Rho) 抗体含有人免疫グロブリン G	抗 D (Rho) 抗体価 1,000 倍 2mL 相当量
添加物 [1 瓶中]	グリシン D-マンニトール 塩化ナトリウム 水酸化ナトリウム 塩酸	45.0mg 20.0mg 12.0mg 適量 適量
性状・剤形	白色の凍結乾燥製剤である。本剤を添付溶剤で溶解するとき、わずかに白濁した液剤となる。	
pH [※]	6.4~7.6	
浸透圧比 [※]	約 1~2（生理食塩液に対する比）	
添付溶剤	日局 注射用水	2mL
備考	抗 D (Rho) 抗体含有人免疫グロブリン G は、ヒト血液に由来する。 （採血国：米國、採血の区別：非献血）	

※本剤 1 瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

【効能・効果】

D (Rho) 陰性で以前に D (Rho) 因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D (Rho) 因子による感作を抑制する。

- ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）又は腹部打撲後等の D (Rho) 感作の可能性のある場合
- ・妊娠 28 週前後

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の注射にあたっては、事前に妊産婦の D (Rho) 陰性を確認しておくこと。
- (2) 本剤は、新生児が D (Rho) 陽性である場合、胎児・新生児の父親が D (Rho) 陽性である場合、又は父親が D (Rho) 陰性であることが不明であり、胎児・新生児も D (Rho) 陰性であることが不明の場合も、妊産婦に投与すること。
- (3) 本剤は D (Rho) 因子に未感作の D (Rho) 陰性の妊産婦に投与すること。既に D (Rho) 因子で感作され抗 D (Rho) 抗体を持っている婦人（分娩前の本剤投与により受動抗 D (Rho) 抗体を持っている婦人を除く）及び D (Rho) 陰性の新生児を分娩した婦人には、本剤投与による予防は無効であるため、投与しないこと。
- (4) 妊娠 28 週前後及び妊娠に関連した D (Rho) 感作が疑われる場合の妊娠中の投与に加え、新生児が D (Rho) 陽性の場合、分娩後にも産婦へ本剤投与を行うこと。

【用法・用量】

本剤は、1 バイアルを添付溶剤（日本薬局方 注射用水）2mL に溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。

- ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後又は腹部打撲後：72 時間以内に本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。
- ・妊娠 28 週前後：本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) IgA 欠損症の患者〔抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
- (2) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- (3) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体陰性であることを確認している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により抗 D (Rho) 人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
- (2) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- (3) 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。
- (3) 妊娠後期又は分娩時の胎児母体間出血により、D (Rho) 陰性の母親の循環血中に胎児のD (Rho) 陽性赤血球が存在した場合には、母親の血液型判定において、誤判定を起こすおそれがある。

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
非経口用生ワクチン (麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等)	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

ショック (頻度不明) : ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪心、嘔気、発汗、四肢冷感、血圧低下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。

(2) その他の副作用

下記のような症状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、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発熱、発疹等
注射部位		疼痛、腫脹、硬結

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤の投与によりヒトバルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性がある。

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。
- (2) 妊娠中に本剤を投与した場合、母体血清中の受動抗D (Rho) 抗体により、間接クームス試験が陽性になることがある。また、そのような母体から出生した新生児においては出生時の直接クームス試験で弱い陽性反応を示すことがある。このような場合でも、新生児がD (Rho) 陽性であれば分娩後にも本剤を母体に投与すること。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：
筋肉内注射にのみ使用すること。決して静脈内に注射してはならない。
- (2) 筋肉内注射：
筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。
- 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (3) 調製時：
1) 溶解時に著しい沈殿が認められるものは投与しないこと。
- 2) 本剤はチメロサールその他の保存剤を含有していないので、一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は再使用しないこと。

(4) アンブルカット時：

添付溶剤の容器はワンポイントカットアンブルを使用しているため、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンブルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。

【薬効薬理】

胎児又は新生児のD (Rho) 陽性赤血球抗原がD (Rho) 陰性の母体に移行し、抗D (Rho) 抗体が産生される前に本剤を筋肉内投与することにより、D (Rho) 陰性妊産婦の母体血中に移行したD (Rho) 陽性赤血球を破壊しD (Rho) 感作を防止する。これにより、次回妊娠時の新生児溶血性疾患の発症を防ぐことができる^{1~4)}。

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名 (販売名)、その製造番号 (ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包装】

抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「ベネシス」 1瓶
溶剤 (日局 注射用水2mL) 添付
血液型記録カード (患者携帯用) * 添付

* 同封の「血液型記録カード」は、本剤投与時に必要事項を記入して妊産婦に渡し、必要時に担当医師へ提示出来るようご使用下さい。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 浮田昌彦：臨産 1990;44(12):1111
- 2) 白川光一：臨床と研究 1979;56(6):76-80
- 3) 島田信宏：臨産 1975;29(3):173-181
- 4) 遠山 博：輸血学, 中外医学社 1989;466-469

2. 文献請求先

株式会社ベネシス くすり相談室
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-133-189

販売

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18

製造販売元

株式会社 ベネシス

大阪市中央区北浜2-6-18

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」
2	一 般 名	乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン
3	申 請 者 名	日本製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 瓶中に抗 D(Rho)抗体含有人免疫グロブリン G として抗 D(Rho)抗体価 1,000 倍 2mL 相当量を含有する凍結乾燥製剤
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤は、1瓶を添付の溶解液（日本薬局方 注射用水）2mLに溶解し、<u>効能・効果に応じて以下のとおり投与する。</u></p> <p>・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・<u>処置後又は腹部打撲後：</u></p> <p><u>72時間以内に本剤1瓶を筋肉内に注射する。</u></p> <p>・妊娠28週前後：<u>本剤1瓶を筋肉内に注射する。</u></p>
6	効 能 ・ 効 果	<p><u>D(Rho)陰性で以前に D(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。</u></p> <p>・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・<u>処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性のある場合</u></p> <p>・妊娠 28 週前後</p>
7	備 考	<p>本剤は、生物学的製剤基準「乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン」である。今回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果に基づく開発要請を受け、「D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性の妊娠 28 週前後における投与等」に関する効能・効果及び用法・用量について申請したものである。</p>

日本標準商品分類番号	
876343	
承認番号	22100AMX01500
薬価収載	2009年6月
販売開始	1977年6月

貯法：10℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期間：検定合格日から3年
(最終有効年月日は瓶ラベル及び包装箱に表示)

特定生物由来製品
処方せん医薬品^(注1)

血漿分画製剤 抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」

生物学的製剤基準 乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン
ANTI-D GLOBULIN for I.M. injection 1000TNICHYAKU

注1)注意-医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
**1. D(Rho)陽性の新生児及び妊産婦[本剤を投与すると溶血を起こす可能性がある。]
2. 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、ヒトの免疫グロブリンG中の「抗D(Rho)抗体」を含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に下記の成分を含有する。

成分		1瓶中
有効成分	抗D(Rho)抗体	1,000倍(2mL相当量)
添加物	グリシン	45mg

添付溶解液：日本薬局方注射用水 2mL

本剤の主成分である「抗D(Rho)抗体」を含むヒトの免疫グロブリンGは、米国において採取された非献血血液を原料としている。

2. 製剤の性状

本剤は、白色の凍結乾燥注射剤である。本剤1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLで溶解したとき、わずかに白濁した液剤となり、そのpHは6.4~7.6、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は約1である。

【効能・効果】**

D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。
◇分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性のある場合
◇妊娠28週前後

****【効能・効果に関連する使用上の注意】**
(1)本剤の注射にあたっては、事前に妊産婦のD(Rho)陰性を確認しておくこと。
(2)本剤は、新生児がD(Rho)陽性である場合、胎児・新生児の父親がD(Rho)陽性である場合、又は父親がD(Rho)陰性であることが不明であり、胎児・新生児もD(Rho)陰性であることが不明の場合も、妊産婦に投与すること。
(3)本剤はD(Rho)因子に未感作のD(Rho)陰性の妊産婦に投与すること。既にD(Rho)因子で感作され、抗D(Rho)抗体を持っている婦人(分娩前の本剤投与により受動抗D(Rho)抗体を持っている婦人を除く)及びD(Rho)陰性の新生児を分娩した婦人には、本剤投与による予防は無効であるため、投与しないこと。
(4)妊娠28週前後及び妊娠に関連したD(Rho)感作が疑われる場合の妊娠中の投与に加え、新生児がD(Rho)陽性の場合、分娩後にも産婦へ本剤投与を行うこと。

【用法・用量】**

本剤は、1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLに溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。
◇分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後又は腹部打撲後：
72時間以内に本剤1瓶を筋肉内に注射する。
◇妊娠28週前後：
本剤1瓶を筋肉内に注射する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - IgA欠損症の患者[抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。]
 - 溶血性・失血性貧血の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
 - 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]

2. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本剤の投与にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血液を原料としていること由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- 本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールの試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 現在までに本剤の投与により変異型クワイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
 - ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。
- **【3】妊娠後期又は分娩時の胎児母体間出血により、D(Rho)陰性の母親の循環血中に胎児のD(Rho)陽性赤血球が存在した場合には、母親の血液型判定において、誤判定を起こすおそれがある。**

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
非経口用生ワクチン 〔麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等〕	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(1) 重大な副作用

ショック(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪心、嘔吐、発汗、四肢冷感、血圧低下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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^(注)	発熱、発疹等
注射部位	疼痛、腫脹、硬結

注2) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) 本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

** (2) 妊娠中に本剤を投与した場合、母体血清中の受動抗 D(Rho) 抗体により、間接クームス試験が陽性になることがある。また、そのような母体から出生した新生児においては出生時の直接クームス試験で弱い陽性反応を示すことがある。このような場合でも、新生児が D(Rho) 陽性であれば分娩後にも本剤を母親に投与すること。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路:

筋肉内注射にのみ使用すること。決して静脈内に注射してはならない。

(2) 筋肉内注射時:

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(3) 調製時:

- 1) 溶解時に著しい沈殿が認められるものは投与しないこと。
- 2) 本剤はチメロサルその他の保存剤を含有していないので、一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は再使用しないこと。

(4) アンブルカット時:

溶解液のアンブルは「一点カットアンブル」を使用しているため、ヤスリを用いず、アンブル枝部のマーク(青)の反対方向に折りとりすること。

なお、アンブルカット時の異物混入を避けるため、アンブル首部の周りをエタノール綿等で清拭し折りとりすること。

【薬効薬理】**

胎児又は新生児の D(Rho) 陽性赤血球抗原が D(Rho) 陰性の母体に移行し、抗 D(Rho) 抗体が産生される前に本剤を筋肉内投与することにより、D(Rho) 陰性妊産婦の母体血中に移行した D(Rho) 陽性赤血球を破壊し D(Rho) 感作を防止する。これにより、次回妊娠時の新生児溶血性疾患の発症を防ぐことができる。¹⁾⁻³⁾

【取扱い上の注意】

記録の保存: 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品の名称(販売名)、製造番号、投与日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包装】

抗 D(Rho) 抗体 1,000 倍 (2mL 相当量) 含有 1 瓶

溶解液(日本薬局方注射用水) 2mL 1 管添付

患者血液型カード(患者携帯用) 1 枚添付

※添付の「患者血液型カード」に必要事項を記入の上、今後の妊娠時に担当の医師へ提示できるように、妊産婦へお渡しください。

【主要文献】

- 1) 白川光一: 免疫と疾患, 8: 243, 1984.
- 2) 白川光一: 産婦人科の世界, 21: 873, 1969.
- 3) 遠山 博, 編: 輸血学, p466, 1989. 中外医学社

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

◇文献請求・副作用等

日本製薬株式会社 医薬情報室

〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

TEL 03-3864-8413 FAX 03-3864-8836

[受付時間 9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く]

◇その他のお問い合わせ

日本製薬株式会社 医薬学術室

〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

TEL 03-3864-8414 FAX 03-3864-8410

[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 **日本製薬株式会社**
東京都千代田区東神田一丁目9番8号
販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪府中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	①リュープリン注射用 1.88、②同注射用 3.75
2	一般名	(日本名) リュープロレリン酢酸塩 (英名) Leuprorelin Acetate
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	①1バイアル中にリュープロレリン酢酸塩として 1.88mg を含有する凍結乾燥製剤 ②1バイアル中にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を含有する凍結乾燥製剤
5	用法・用量	<p>②</p> <p>○前立腺癌、閉経前乳癌の場合 通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。</p> <p>①②</p> <p>○子宮内膜症の場合 通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。ただし、体重が 50kg 未満の患者では 1.88mg を投与することができる。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。</p> <p>○子宮筋腫の場合 通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg を皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75mg を投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。</p> <p>○中枢性思春期早発症の場合 通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として 30μg/kg を皮下に投与する。なお、症状に応じて 180μg/kg まで増量できる。</p> <p>投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液 1mL で泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。</p> <p style="text-align: right;">(下線部変更)</p>
6	効能・効果	<p>①</p> <p>○子宮内膜症 ○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善 ○中枢性思春期早発症</p> <p>②</p> <p>○前立腺癌 ○閉経前乳癌 ○子宮内膜症 ○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善 ○中枢性思春期早発症</p>
7	備考	<p>取扱い区分：医療用医薬品 (6) 新用量医薬品</p> <p>・添付文書(案)を、別紙として添付</p> <p>・本申請は、平成 22 年 11 月 10 日「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において公知申請を行うことが適当と判断され、同年 11 月 24 日薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において公知申請に係る事前評価が終了し、公知申請を行っても差し支えないとの結論が得られたことによる、中枢性思春期早発症に対する用量の変更である(公知申請)。</p>

添付文書(案)

LH-RH^{注1)}誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤
劇薬 処方せん医薬品^{注2)}

日本標準商品分類番号 872499

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。)

リュープリン[®]注射用 1.88
リュープリン[®]注射用 3.75
リュープリン[®]注射用キット 1.88
リュープリン[®]注射用キット 3.75
「タケダ」

LEUPLIN[®] FOR INJECTION 1.88, 3.75, KIT1.88 & KIT3.75
注射用リュープロレリン酢酸塩

	承認番号	薬価収載	販売開始
1.88	(6AM) 1134	1994年8月	1994年9月
3.75	(4AM) 896	1992年8月	1992年9月
キット	(11AM) 176	1999年5月	1999年5月
1.88			
キット	(8AM) 10156	1999年5月	1999年5月
3.75			

効能追加	1999年3月
再審査結果	2008年2月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

子宮内膜症 子宮筋腫 中枢性思春期 早発症 の場合	(1)本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) (3)診断のつかない異常性器出血の患者[悪性疾患の可能性がある。]
閉経前乳癌 の場合	(1)本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
前立腺癌 の場合	本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は白色の粉末の凍結乾燥製剤であり、下記のバイアル品とキット品がある。

	リュープリン注射用 1.88(バイアル品 及びキット品)	リュープリン注射用 3.75(バイアル品 及びキット品)
有効成分	リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	3.75mg
添加物	乳酸・グリコール酸共重合体(3:1) D-マンニトール 16.88mg 3.3 mg	33.75mg 6.6 mg

なお、バイアル品には懸濁用液 1mL が添付されており、キット品は粉末部本体と液体部(懸濁用液 1mL)が一体となっている。懸濁用液 1mL には、注射用水及び添加物として D-マンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5mg、ポリソルベート 80 1mg を含有する。本剤が添付の懸濁用液 1mL で懸濁された場合、pH は 6.0~7.5、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は約 1 である。

【効能・効果】

リュープリン 注射用 1.88	リュープリン 注射用 3.75	リュープリン 注射用キット 1.88	リュープリン 注射用キット 3.75
子宮内膜症	子宮内膜症	子宮内膜症	子宮内膜症
過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
	閉経前乳癌		閉経前乳癌
	前立腺癌		前立腺癌
中枢性思春期早発症	中枢性思春期早発症		

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

子宮筋腫 の場合	本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。
閉経前乳癌 の場合	本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

【用法・用量】

- 子宮内膜症の場合
通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。ただし、体重が 50kg 未満の患者では 1.88mg を投与することができる。なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。
- 子宮筋腫の場合
通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg を皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75mg を投与する。なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。
- 前立腺癌、閉経前乳癌の場合
通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。
- 中枢性思春期早発症の場合
通常、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 30µg/kg を皮下に投与する。なお、症状に応じて 180µg/kg まで増量できる。

バイアル品の投与に際しては、1 バイアル当たり、添付の懸濁用液 1mL で泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。キット品は投与量の調節が不可能なため、1 回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

全効能疾患共通

本剤は 4 週間持続の徐放性製剤であり、4 週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4 週に 1 回の用法を遵守すること。

子宮内膜症 子宮筋腫 の場合	(1)一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。(【臨床成績】の項参照) (2)治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1~5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (3)エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 カ月を超える投与は原則として行わないこと(6 カ月を超える投与の安全性は確立していない)。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。
----------------------	--

注 1) LH-RH: 黄体形成ホルモン放出ホルモン注

注 2) 処方せん医薬品。注意一医師等の処方せんにより使用すること

閉経前乳癌 の場合	(1)治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2)エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。
--------------	--

【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)

子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合	粘膜下筋腫のある患者[出血症状が増悪することがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
前立腺癌 の場合	脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者[初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

子宮内膜症 の場合	(1)投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (3)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
子宮筋腫 の場合	(1)投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2)粘膜下筋腫の患者に投与する場合は、出血症状が増悪することがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。 (3)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (4)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
閉経前乳癌 の場合	(1)本剤は内分泌療法剤であり、閉経前乳癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 (2)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。 (3)本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。 (4)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
前立腺癌 の場合	(1)本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 (2)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1カ月間は十分観察を行い、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。
中枢性思春期 早発症 の場合	(1)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による性腺ホルモン濃度の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (2)治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。

3. 相互作用

子宮内膜症・子宮筋腫の場合

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
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、 エストリオール誘導体、 結合型エストロゲン製剤、 卵胞ホルモンと黄体ホル モンの合剤、 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。

4. 副作用

各効能疾患別及び調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は次表のとおりである。

効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査
子宮内膜症	86.3% [472/547]	31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)
子宮筋腫	83.5% [344/412]	19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)
閉経前乳癌	64.0% [64/100]	11.6% [34/292] (再審査終了時点)
前立腺癌	47.5% [75/158]	10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)
中枢性思春期 早発症	20.8% [22/106]	3.5% [3/85] (再審査終了時点)

[]内: 副作用発現症例数/安全性評価対象症例数

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。
本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

(1)重大な副作用

全効能疾患共通

- 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎(0.1%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、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- アナフィラキシー様症状(0.1%未満)があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(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適切な処置を行うこと。
- 糖尿病の発症又は増悪(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 下垂体卒中(頻度不明)が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。
- 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症(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、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。

子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合	エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態(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すること。
前立腺癌 の場合	1)うつ状態(0.1%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すること。 2)下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫(5%以上)がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。 3)心不全(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。

(2)その他の副作用

子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
1)低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定	
2)女性生殖器		不正出血、乾乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮	
3)筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症	

4)皮膚		痤瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常	
5)精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常	
6)過敏症		発疹、痒痒	
7)肝臓 ^{注3)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	黄疸
8)消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇	
9)循環器		心悸亢進、血圧上昇	
10)血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分 tromboplastin 時間延長	
11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUN の上昇	
12)投与部位 ^{注4)}		疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応	膿瘍
13)その他		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDL コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常

注3) 観察を十分に行うこと。

注4) 中枢性思春期早発症患者において $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ を超えて投与した場合、74 例中 8 例 (10.8%) で注射部位反応がみられたとの報告がある。¹⁾

前立腺癌の場合

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
1)肝臓 ^{注3)}	LDH 上昇	黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AL-P の上昇	
2)内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感	
3)筋骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下
4)皮膚		皮膚炎、頭部発毛	
5)泌尿器系		頻尿、血尿、BUN の上昇	
6)循環器		心電図異常、心胸比増大	
7)血液		貧血、血小板減少	
8)消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢
9)過敏症		発疹、痒痒	
10)投与部位		疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応	膿瘍
11)その他		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	脱力感

注3) 観察を十分に行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

子宮内腫瘍 子宮筋腫 閉経前乳癌 中枢性思春期早発症 の場合	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。[LH-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値(ラット、ウサギ) ²⁾ 並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ) ²⁾ がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]
--	---

6. 小児等への投与

中枢性思春期早発症の場合

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

全効能疾患共通

(1)投与経路：皮下注射のみに使用すること。
[静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。]

(2)投与方法：

- 注射針は 25 ゲージ又はそれよりも太いものを用いること(キット品には 25 ゲージの注射針が装着されている)。
- 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。
 - ①注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。
 - ②注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - ③注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
 - ④注射部位をもまないように患者に指示すること。

(3)調製法：

- 1)用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。
- 2)バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立たない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

8. その他の注意

全効能疾患共通

ラットにリュープロレリン酢酸塩として本剤 0.8、3.6 及び $16\text{mg}/\text{kg}/4$ 週を 1 年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤 0.6、1.5 及び $4\text{mg}/\text{kg}/日$ を 2 年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。³⁾

【薬物動態】

子宮内腫瘍の場合

1. 血中濃度⁴⁻⁶⁾

子宮内腫瘍患者にリュープロレリン酢酸塩として 1.88mg 又は 3.75mg を 4 週ごとに 6 回皮下投与した場合の血中濃度は図 1 のとおりである。

なお、子宮内腫瘍患者(77 例)にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を 4 週ごとに 6 回皮下投与した時の未変化体と代謝物 M-I^{*} とを合わせた血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

*M-I : Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅

2. 尿中排泄⁶⁾

子宮内腫瘍患者にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を 4 週ごとに 6 回皮下投与した場合、初回投与後 24 時間及び 6 回目投与後 24 時間の未変化体及び代謝物 M-I の尿中排泄率は表のとおりである。

初回投与後 24 時間		6 回目投与後 24 時間	
未変化体	M-I	未変化体	M-I
1.1(8)	1.1(8)	1.3(7)	1.3(7)

数字は尿中排泄率(%), ()内は例数

子宮筋腫の場合

子宮筋腫患者における薬物動態は子宮筋腫と同様のエストロゲン依存性疾患であり患者の年齢層も比較的類似する子宮内腫瘍における薬物動態と同様と考えられる。

閉経前乳癌の場合⁷⁾

閉経前乳癌患者にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を 4 週ごとに 3 回皮下投与した場合の未変化体の血中濃度は図 2 のとおりである。また、2 回目及び 3 回目投与の 4 週後の血中濃度は初回投与 4 週後の血中濃度よりも高値を示さず蓄積性はないと考えられる。

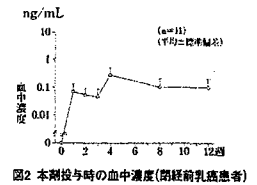


図2 本剤投与時の血中濃度(閉経前乳癌患者)

前立腺癌の場合

1. 血中濃度⁸⁾

前立腺癌患者にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を単回皮下投与した場合の血中濃度は図 3 のとおりである。

なお、前立腺癌患者(17 例)にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を 4 週ごとに 3 回皮下投与した時の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

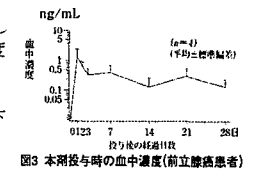


図3 本剤投与時の血中濃度(前立腺癌患者)

2. 尿中排泄

前立腺癌患者(2 例)にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を単回皮下投与した場合、投与後 28 日までの未変化体及び代謝物 M-I の尿中累積排泄率はそれぞれ 2.9% 及び 1.5% である。

中枢性思春期早発症の場合

1. 血中濃度

中枢性思春期早発症患者にリュープロレリン酢酸塩として $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 週ごとに 12 回皮下投与した場合の初回投与後の未変化体の血中濃度は図 4 のとおりである。

また、以降の未変化体の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

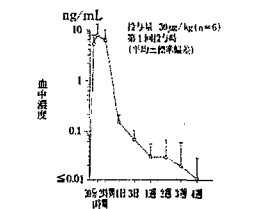


図4 本剤投与時の血中濃度(中枢性思春期早発症患者)

2. 尿中排泄

中枢性思春期早発症患者(1 例)にリュープロレリン酢酸塩として $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与した場合、投与後 28 日までの未変化体及び代謝物 M-I の尿中累積排泄率はそれぞれ 1.8% 及び 7.1% である。

【臨床成績】

子宮内腫瘍の場合^{4-6, 9-14)}

子宮内腫瘍患者を対象に、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg 又は 3.75mg を皮下に 6 回投与した臨床試験における 24 週時点での全般改善率は次表のとおりであり、 3.75mg を投与した場合の改善率(著明改善+改善)は 79.9% である。

体重		1.88mg 著明改善+改善(改善率)	3.75mg 著明改善+改善(改善率)
		50kg 未満	20/28 (71.4)
50kg 以上		31/49 (63.3)	159/197 (80.7)

数字は例数、()内はパーセント

1.88mgの臨床効果は3.75mgと比べるとやや低かったものの、体重別に検討したところ体重50kg未満では概ね同等の改善率が得られることが示唆された。

体重50kg未満の子宮内膜症の患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に6回投与した臨床試験を更に行ったところ、82.0% (41例/50例)の改善率(「改善」以上)が得られている。

なお、子宮内膜症患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有効性が認められている。

子宮筋腫の場合¹⁵⁻¹⁸⁾

子宮筋腫患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に4回又は6回投与した臨床試験において、判定不能例を除く最終投与後4週時点での全般改善率(著明改善+改善)は83.5% (259例/310例)、著明改善率は39.7% (123例/310例)である。

なお、投与量、体重及び投与前の子宮の大きさ(内診による)で層別した改善以上の改善率は次表のとおりとなり、比較的体重の重い患者(55kg以上)及び子宮腫大が高度の患者(子宮の大きさが手拳大以上)では1.88mg群に比べ3.75mg群で高い改善率が得られている。

		著明改善+改善(改善率)		検定結果 (χ^2 検定)
		1.88mg	3.75mg	
体重	55kg未満	49/58(84.5)	110/127(86.6)	N.S.
	55kg以上	20/32(62.5)	80/92(87.0)	P<0.01
子宮の大きさ(内診)	手拳大未満	12/14(85.7)	53/66(80.3)	N.S.
	手拳大以上	23/32(71.9)	100/113(88.5)	P<0.01

数字は例数、()内はパーセント

なお、子宮筋腫患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有効性が認められている。

また、1回0.94mg、1.88mg、3.75mg又は5.63mgを4回投与した用量設定試験における集計では、それぞれ48例中35例(72.9%)、45例中36例(80.0%)、43例中39例(90.7%)及び49例中43例(87.8%)に、臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

閉経前乳癌の場合^{1,19)}

閉経前乳癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した臨床試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率(CR+PR)はそれぞれ30.4% (14例/46例)、28.6% (14例/49例)である。また、12週以降も引き続き本剤が単独投与され、長期投与時の評価が行われた症例及び投与開始12週時点で評価が終了した症例を合わせた完全例及び適格例全例の奏効率(CR+PR)はそれぞれ37.0% (17例/46例)、34.7% (17例/49例)である(※全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価)。「[進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準]による評価。(CR:Complete Response(著効)、PR:Partial Response(有効))」

また、外国(欧州)においてリンパ節転移陽性の閉経前及び閉経周辺期乳癌術後患者を対象に3か月に1回リュープロレリン酢酸塩11.25mgの皮下投与又はCMF療法を行った無作為割付群間比較試験における無再発生存率は下表のとおりである。

投与薬剤	用法・用量	投与開始2年後の 無再発生存率 (主要評価項目)	投与開始5年後の 無再発生存率 (副次評価項目)
リュープロレリン酢酸塩11.25mg	3か月に1回皮下投与・24か月間投与	83.0% (224例/270例)	60.5% (153例/253例)
CMF療法 シクロホスファミド500mg/m ² メトトレキサート40mg/m ² フルオロウラシル600mg/m ²	各薬剤を1カ月毎に2回(1日目及び8日目)静脈内投与することを1サイクルとし、6サイクル(6か月間)投与	80.9% (207例/256例)	60.6% (146例/241例)

前立腺癌の場合^{8,20,21)}

前立腺癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した臨床試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率(CR+PR)はそれぞれ53.9% (55例/102例)、48.2% (55例/114例)である。また、本剤による単独治療が継続された患者を対象に、4週に1回あて5~46回皮下に投与された長期投与試験において、評価可能例の完全例に対する奏効率(CR+PR)は51.7% (15例/29例)である(※全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価)。「[前立腺癌の薬物療法における治療効果判定基準]による評価。(CR:Complete Response(著効)、PR:Partial Response(有効))」

なお、前立腺癌患者を対象とした比較対照試験の結果、本剤の有効性が認められている。

中枢性思春期早発症の場合^{22,23)}

中枢性思春期早発症患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30µg/kg~90µg/kgを皮下に投与した臨床試験において、24週、48週、96週及び144週時点での有効率は次表のとおりである。

評価時期	例数	著効(有効率)	著効+有効(有効率)
24週	102	37(36.3)	92(90.2)
48週	100	33(33.0)	90(90.0)
96週	92	30(32.6)	84(91.3)
144週	23	9(39.1)	22(95.7)

数字は例数、()内はパーセント

【薬効薬理】

1. 作用機序

高用量のLH-RH又は高活性LH-RH誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体-性腺系刺激作用(急性作用)がみられる後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、卵巣及び精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、エストロゲン及びテストステロン産生能が低下する(慢性作用)。リュープロレリン酢酸塩のLH放出活性はLH-RHの約100倍であり、その下垂体-性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。リュープロレリン酢酸塩が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体-性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩が、LH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に卵巣及び精巣の反応性低下をもたらす。下垂体-性腺機能抑制作用を示す。²⁴⁻²⁷⁾

2. 性腺ホルモン濃度抑制作用

- 子宮内膜症患者、子宮筋腫患者及び閉経前乳癌患者において、4週に1回の皮下投与により血清エストロゲン濃度は概ね閉経期レベル近くにまで低下し、卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する。^{4,7,9,18,19)}
- 前立腺癌患者において4週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。^{8,20,21)}
- 中枢性思春期早発症の女兒及び男児において、4週に1回の皮下投与により性腺ホルモン濃度は、前思春期レベルにまで低下し、二次性徴の進行抑制作用が認められる。^{22,23)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造(アミノ酸配列): 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₂-COOH

一般名: リュープロレリン酢酸塩(Leuprorelin Acetate) [JAN]

化学名: 5-Oxo-prolyl-histidyl-tryptophyl-seryl-tyrosyl-D-leucyl-leucyl-arginyl-N-ethyl-prolinamide monoacetate

分子式: C₆₉H₁₀₄N₁₆O₁₂・C₂H₄O₂

分子量: 1269.45

性状: リュープロレリン酢酸塩は白色〜帯黄白色の粉末である。水又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。吸湿性である。

【包装】

- 1.88mg: 1バイアル(懸濁用液1mL添付)
- 3.75mg: 1バイアル(懸濁用液1mL添付)
- キット1.88: 1キット
- キット3.75: 1キット

【主要文献】

- 田中敏章他: 日本成長学会雑誌, 16(2): 85, 2010
- 大島洋次郎他: 薬理と治療, 18(Suppl. 3): 589, 609, 625, 633, 1990.
- 茶谷文雄他: ibid., 18(Suppl. 3): 575, 1990.
- 水野正彦他: 産婦人科の世界, 44: 751, 1992.
- 星合 昊他: ibid., 45: 61, 1993.
- 中村元一他: 薬理と治療, 20: 3329, 1992.
- 田口鐵男他: 癌と化学療法, 22: 477, 1995.
- 新島端夫他: 泌尿器科紀要, 36: 1343, 1990.
- 水野正彦他: 産婦人科の世界, 44: 923, 1992.
- 熊坂高弘他: ibid., 44: 851, 1992.
- 武谷雄二他: 薬理と治療, 20: 3343, 1992.
- 松尾明美他: 臨床婦人科産科, 46: 1140, 1992.
- 水口弘司他: 日本不妊学会雑誌, 37: 580, 1992.
- 武谷雄二他: 産婦人科の世界, 49: 315, 1997.
- 寺川直樹他: 産科と婦人科, 62: 569, 1995.
- 中村元一他: 産婦人科の世界, 47: 323, 1995.
- 谷口晴記他: ibid., 47: 423, 1995.
- 武谷雄二他: 産科と婦人科, 62: 741, 1995.
- 田口鐵男他: 癌と化学療法, 22: 495, 1995.
- 阿曾佳郎他: 泌尿器科紀要, 37: 305, 1991.
- 赤座英之他: 泌尿器外科, 4: 527, 1991.
- 田中敏章他: Endocrinologia Japonica, 38: 369, 1991.
- 田中敏章他: ホルモンと臨床, 40: 835, 1992.
- 須藤勝一他: 薬理と治療, 18(Suppl. 3): 515, 1990.
- 前多敬一郎他: ibid., 18: 2615, 1990.
- 山崎 巖他: 武田研究所報, 36: 64, 1977.
- 須藤勝一他: 薬理と治療, 18(Suppl. 3): 521, 1990.

【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

(報道発表用)

1	販 売 名	<input type="checkbox"/> ソル・メドロール静注用 40mg <input type="checkbox"/> ソル・メドロール静注用 125mg <input type="checkbox"/> ソル・メドロール静注用 500mg <input type="checkbox"/> ソル・メドロール静注用 1000mg
2	一 般 名	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	<input type="checkbox"/> ソル・メドロール静注用 40mg : 1 バイアル中に、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロン相当量として 40mg 含有する用時溶解注射剤 <input type="checkbox"/> ソル・メドロール静注用 125mg : 1 バイアル中に、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロン相当量として 125mg 含有する用時溶解注射剤 <input type="checkbox"/> ソル・メドロール静注用 500mg : 1 バイアル中に、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロン相当量として 500mg 含有する用時溶解注射剤 <input type="checkbox"/> ソル・メドロール静注用 1000mg : 1 バイアル中に、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロン相当量として 1000mg 含有する用時溶解注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 急性循環不全： 出血性ショック 通常、メチルプレドニゾロンとして1回 125～2000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。 ・ 感染性ショック 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1回 1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000 mg を追加投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ・ 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制： 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日 40～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ・ 受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善： 受傷後 8 時間以内に、メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg を 15 分間かけて点滴静注し、その後 45 分間休薬し、5.4 mg/kg/時間を 23 時間点滴静注する。 ・ 気管支喘息： 1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量 40～125 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80 mg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。 2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5 mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5 mg/kg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。 ・ 再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合： 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして 250～500 mg を 1 日 1 回 5 日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを 1 コースとして、3～4 週ごとに繰り返す。 ・ <u>ネフローゼ症候群：</u> 1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。

		<p>2. <u>通常、小児にはメチルプレドニゾンとして1日 30 mg/kg (最大 1000 mg) を緩徐に静注又は点滴静注する。</u></p> <p>(下線部今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg、1000mg]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 急性循環不全 (出血性ショック、感染性ショック) ・ 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 ・ 受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者 (運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合) における神経機能障害の改善 ・ <u>ネフローゼ症候群</u> <p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 気管支喘息 <p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 再発又は難治性の悪性リンパ腫 <p>(下線部今回追加)</p>
7	備考	添付文書 (案) は別紙として添付

添付文書(案)

2011年〇月改訂(第 版)

副腎皮質ホルモン剤

日本標準商品分類番号

872456

処方せん医薬品^㉑

ソル・メドロール[®]静注用 40mg
 ソル・メドロール[®]静注用 125mg
 ソル・メドロール[®]静注用 500mg
 ソル・メドロール[®]静注用 1000mg

Solu-Medrol[®] for Intravenous Use 40mg・125mg・500mg・1000mg

注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

貯法: 室温保存

使用期限: 最終年月をラベル・外箱等に記載

3年(ソル・メドロール静注用: 40mg)

5年(ソル・メドロール静注用: 125mg, 500mg, 1000mg)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	40mg	125mg	500mg	1000mg
承認番号	22000AMX00322	22000AMX00321	22000AMX00311	22000AMX00394
薬師収載	2008年6月			
販売開始	2008年9月	2008年8月	2008年8月	2008年7月
国際誕生	1959年4月			

【警告】¹⁾

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 血清クレアチニンの高値(>2.0 mg/dL)を示す敗血症症候群及び感染性ショックの患者で本剤の大量投与により死亡率を増加させたとの報告がある。投与に際しては患者の選択、用法・用量に特に留意すること。

【禁忌】

1. 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
2. 次の薬剤を投与しないこと
生ワクチン又は弱毒生ワクチン[「相互作用」(1)の項参照]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者[免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させるので、感染症を悪化させるおそれがある。]
2. 腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症の患者[「警告」の項参照]
3. 急性心筋梗塞を起こした患者[心破裂を起こしたとの報告がある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ソル・メド ロール静注用 40mg	ソル・メド ロール静注用 125mg	ソル・メド ロール静注用 500mg	ソル・メド ロール静注用 1000mg
成分	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (メチルプレドニゾン相当量)			
有効成分	53.0 mg (40 mg)	165.7 mg (125 mg)	663.0 mg (500 mg)	1326.0 mg (1000 mg)
添加物	乳糖水和物 25.0 mg 無水リン酸一水素ナトリウム 無水リン酸二水素ナトリウム pH調節剤	無水リン酸一水素ナトリウム 無水リン酸二水素ナトリウム トリウム pH調節剤	無水リン酸一水素ナトリウム 無水リン酸二水素ナトリウム トリウム pH調節剤	無水リン酸一水素ナトリウム 無水リン酸二水素ナトリウム トリウム pH調節剤

各製剤には溶解液が添付されている。〔包装〕の項参照。

2. 性状

本剤は白色の塊又は粉末で、添付溶解液で溶かした注射液は、無色〜微黄色澄明で、その溶液のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

	ソル・メドロール 静注用 40mg	ソル・メドロール 静注用 125mg	ソル・メドロール 静注用 500mg	ソル・メドロール 静注用 1000mg
pH	7.0~8.0			
浸透圧比	約 2		約 1	

(浸透圧比: 生理食塩液対比)

【効能・効果】

【ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg, 500mg, 1000mg】

- 急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック)
 - 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制
 - 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善
 - ネフローゼ症候群
- 【ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg】
- 気管支喘息
- 【ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg, 500mg】
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
再発又は難治性の悪性リンパ腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

○ネフローゼ症候群

原則として、経口副腎皮質ホルモン剤(プレドニゾン等)による適切な治療で十分な効果がみられない場合に使用すること。

○気管支喘息

1. 成人には、中等度^㉒以上の発作の状態を呈する患者、気管支拡張剤の投与で十分な効果がみられない患者、又は、すでにステロイド薬が投与されている患者に使用すること。
2. 小児には、呻吟、意識混濁等、呼吸困難の症状が極めて強く、大発作^㉓の状態を呈する患者のうち、気管支拡張剤の投与で十分な効果がみられない場合、又は、過去の発作に際して必ずステロイド薬の大量投与を必要とした場合に使用すること。

注): [「その他の注意」(5)の項参照]

【用法・用量】

○急性循環不全:

【ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg, 500mg, 1000mg】

出血性ショック

通常、メチルプレドニゾンとして1回 125~2000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

感染性ショック

通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1回 1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000 mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○腎臓移植に伴う免疫反応の抑制：

[ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg, 500mg, 1000mg]

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日 40~1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善：

[ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg, 500mg, 1000mg]

受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休業し、5.4 mg/kg/時間を23時間点滴静注する。

○ネフローゼ症候群：

[ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg, 500mg, 1000mg]

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日 500~1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。
2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日 30 mg/kg (最大 1000 mg) を緩徐に静注又は点滴静注する。

○気管支喘息： [ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg]

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量 40~125 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40~80 mgを4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。
2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1.0~1.5 mg/kgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0~1.5 mg/kgを4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。

○再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合：

[ソル・メドロール静注用 40mg, 125mg, 500mg]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして250~500 mgを1日1回5日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを1コースとして、3~4週ごとに繰り返す。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

○ネフローゼ症候群

本剤を投与する際は、本剤の投与回数や投与スケジュールについて、国内外のガイドライン等^{2, 3)}の最新の情報を参考にすること。

○再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

[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) 消化性潰瘍、憩室炎、腸吻合術後初期の患者[消化管粘膜保護作用を減弱させ、また、組織の修復を阻害するので、症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 糖尿病の患者[糖新生を促進させ、また、細胞のインスリンに対する感受性を低下させるので、症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) 感染症の患者[免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。また、炎症反応を抑制し、徴候を隠蔽するおそれがあるので、感染症に対する適切な処置を行うこと。]
- (4) 結核性疾患の患者[免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化又は顕性化させるおそれがあるため、適宜抗結核療法を併用すること。]
- (5) 単純疱疹性角膜炎の患者[角膜に穿孔が生じるおそれがある。]
- (6) 骨粗鬆症の患者[骨基質の合成を阻害し、骨形成を抑制するので、症状を悪化させるおそれがある。]
- (7) 精神病の患者[中枢神経刺激作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 後の白内障の患者[水晶体の透過性を変化させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- (9) 緑内障の患者[眼圧を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。]

(10) 腎不全、高血圧症、うっ血性心不全の患者[ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。]

(11) 電解質異常のある患者[電解質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。]

(12) 甲状腺機能低下のある患者、肝硬変の患者[代謝が阻害され、副作用があらわれるおそれがある。]

(13) 脂肪肝、脂肪塞栓症の患者[脂質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。]

(14) 血栓症の患者[血液凝固促進作用により、症状を悪化させるおそれがある。]

(15) 重症筋無力症の患者[使用当初、一時症状を悪化させるおそれがある。]

(16) 気管支喘息の患者[「重要な基本的注意」(4)の項参照]

(17) 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者[「重要な基本的注意」(5)の項参照]

(18) 潰瘍性大腸炎(切迫穿孔、膿瘍、他の化膿性感染症の疑いがある場合)の患者[炎症反応を抑制するので、これらの疑いがある場合、その徴候を隠蔽するおそれがある。]

(19) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

(1) 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に投与を開始すること。投与に際しては、用法・用量に記載の体重換算用量を厳守すること。

(2) 本剤の高用量を急速静注(500 mgを超える用量を10分未満で投与)することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合にはこれらの副作用の出現に十分注意の上緩徐に投与すること。異常が認められた場合には、心臓蘇生法、輸液、昇圧剤、抗不整脈剤等の適切な救急処置を行うこと。

1) 急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック)及び腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合において、例えば投与量が250 mgを超えるときには、少なくとも30分間以上かけて投与することが望ましい。

2) 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に30 mg/kgを15分かけて点滴静注するため、心電図モニターによる十分な観察を行うとともに、これらの副作用に対する適切な処置(除細動器の使用等)についてもあらかじめ考慮しておくこと。

(3) 本剤の投与により、誘発感染症、循環器障害、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の点に注意すること。また、投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行うこと。

1) 感染性ショックの場合は発生初期において、直ちに投与を開始することが望ましく、用法・用量どおり使用しても効果が認められないときは投与を中止すること。なお、副腎皮質ホルモン剤は感染症を悪化させることがあるので、本剤投与中及びショック離脱後も十分な量の抗菌剤の投与等の感染症に対する適切な処置を行うこと。

2) ショック状態の患者には、ショックが改善すれば、直ちに投与を中止すること。

3) 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合は、副腎皮質ホルモン剤を連用することがあるので、連用中並びに連用後は以下の点に注意すること。

① 連用中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

② 連用後に投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。

(4) 本剤投与により、気管支喘息患者の喘息発作を悪化させることがあるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者(アスピリン喘息の既往を有する患者等)には特に注意が必要である。

(5) ソル・メドロール静注用40mgには、添加物として、牛の乳由来の乳糖を使用しているため、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すると、アナフィラキシー症状があらわれることがあ

るので、投与に際しては十分に注意すること。

(6) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

- 1) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 2) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
- 3) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

3. 相互作用

(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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン (乾燥BCGワクチン等)	ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがある。	免疫抑制が生じる量の副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている患者

(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
シクロスポリン	双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また、痙攣が起るおそれがある。必要に応じて本剤又はシクロスポリンを減量するなど用量に注意すること。	相互に代謝拮抗作用をされる。
エリスロマイシン リン酸オレandomマイシン イトラコナゾール ミコナゾール キヌプリステン ダルホプリステン	本剤の作用が増強するおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤が代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の代謝拮抗作用をされる。
抗凝血剤 バルナバリンナトリウム ワルファリンカリウム等	抗凝血剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。必要に応じて本剤又は抗凝血剤の用量を調節すること。	本剤は血液凝固能を高め、抗凝血剤の効果に拮抗する可能性がある。また一方、本剤の消化器系の副作用により、抗凝血剤の出血の危険性が増大する可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム臭化物 バンクロニウム臭化物等	非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。また、併用により短時間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至るおそれがある。必要に応じて本剤又は非脱分極性筋弛緩剤の用量を調節すること。	機序不明
非ステロイド性抗炎症薬 サザビリン等	消化器系の副作用 (消化性潰瘍、消化管出血等) を起こすおそれが高くなる。必要に応じて本剤又は非ステロイド性抗炎症薬を減量するなど用量に注意すること。	ともに消化器系の副作用を起こすおそれがある。
カリウム排泄型利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロチアジド フロセミド等	低カリウム血症があらわれるおそれがある。必要に応じて本剤又はカリウム排泄型利尿剤を減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒があらわれるおそれがある。必要に応じて本剤又はジゴキシンを減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄による血中カリウム値低下により、ジゴキシンの作用が増強する。
サリチル酸誘導体 サザビリン等	サリチル酸中毒 (めまい、耳鳴、悪心・嘔吐、過呼吸、高熱、意識障害等の症状) を起こすおそれがある。必要に応じて本剤又はサリチル酸誘導体の用量を調節すること。サリチル酸中毒があらわれた場合には、サリチル酸誘導体の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤はサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進すると考えられているので、本剤の急な減量又は中止により、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加すると考えられる。
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の代謝が促進される。
経口糖尿病用剤 アカルボース トラザミド トルブタミド等 インスリン製剤	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の糖新生成作用等により、血糖値を上昇させる。

4. 副作用

○急性循環不全 (出血性ショック、感染性ショック)

調査症例数 4,022 例中、副作用発現症例は 33 例 (0.82%) であり、副作用発現件数は延べ 33 件であった。その主なものは、低血圧 10 件 (0.25%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

○腎臓移植に伴う免疫反応の抑制

調査症例数 1,378 例中、副作用発現症例は 339 例 (24.6%) であり、副作用発現件数は延べ 441 件であった。その主なものは、糖尿 169 件 (12.3%)、感染 112 件 (8.13%)、胃腸出血 39 件 (2.83%)、肝機能異常 28 件 (2.03%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

○急性脊髄損傷における神経機能障害の改善

調査症例数 1,060 例中、副作用発現症例は 333 例 (31.4%) であり、副作用発現件数は延べ 552 件であった。その主なものは、血糖上昇 234 件 (22.1%)、糖尿 84 件 (7.92%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

○ネフローゼ症候群

副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

○気管支喘息

副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

○再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック (0.08%) : ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、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、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 心停止 (頻度不明)、循環性虚脱 (頻度不明)、不整脈 (頻度不明) : 本剤の高用量を急速静注することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合には緩徐に投与すること。
- 3) 感染症 (2.54%) : ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は徴候の隠蔽、感染症の悪化等があらわれることがある。これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行うこと。
- 4) 続発性副腎皮質機能不全 (頻度不明) : 続発性副腎皮質機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 骨粗鬆症 (頻度不明)、骨頭無菌性壊死 (0.36%) : 骨粗鬆症があらわれ、脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死があらわれることがある。疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合には MRI 等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 胃腸穿孔 (0.02%)、消化管出血 (0.80%)、消化性潰瘍 (0.02%) : 胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍があらわれることがあるので、便潜血のチェック等の観察を十分に行い、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。
- 7) ミオパチー (頻度不明) : 連用によりミオパチーがあらわれることがある。また、非脱分極性筋弛緩剤との併用又は重症筋無力症等の神経筋接合部位障害のある患者において短期間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至ったことが報告されているので、筋力低下、CK (CPK) の上昇等の観察を十分に行い、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。
- 8) 血栓症 (頻度不明) : 心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症があらわれることがある。また、血液凝固能亢進に伴って血小板減少が生じることがあるので、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。

- 9) 頭蓋内圧亢進(頻度不明)、痙攣(頻度不明)：頭蓋内圧亢進、痙攣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。
- 10) 精神変調(0.06%)、うつ状態(0.02%)：精神変調、うつ状態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。
- 11) 糖尿病(3.95%)：糖尿病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。
- 12) 緑内障(頻度不明)、後のう白内障(0.09%)、中心性漿液性網脈絡膜症(頻度不明)、多発性後極部網膜色素上皮症(頻度不明)：連用により眼圧上昇、緑内障、後のう白内障(症状：眼のかすみ)、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症(症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。)を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。なお、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。
- 13) 気管支喘息(頻度不明)：喘息発作の誘発又は悪化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。
- 14) 心破裂(頻度不明)：急性心筋梗塞を起こした患者で、心破裂があらわれたとの報告があるので、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。
- 15) 肺炎(0.03%)：出血性肺炎等の肺炎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、輸液等の適切な処置を行うこと。
- 16) うっ血性心不全(0.02%)：うっ血性心不全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心電図等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 17) 食道炎(頻度不明)：食道炎があらわれたとの報告があるので、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。
- 18) カボジ肉腫(頻度不明)：カボジ肉腫があらわれたとの報告があるので、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。
- 19) 腱断裂(頻度不明)：アキレス腱等の腱断裂があらわれたとの報告があるので、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。
- 20) 肝機能障害(1.21%)、黄疸(頻度不明)：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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
内分泌			月経異常、クッシング徴症状
消化器		嘔吐、悪心	
循環器	血圧降下、血圧上昇	徐脈	
精神神経系			多幸症、不眠、頭痛
筋・骨格		関節痛	筋力低下、筋肉痛
脂質・蛋白質代謝		満月様顔貌	窒素負平衡
肝臓			脂肪肝
体液・電解質			浮腫、低カリウム性アルカローシス、カリウム低下、ナトリウム貯留

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
眼			網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多		
皮膚	創傷治癒障害		紫斑、さ瘡、発汗異常、脂肪筋炎、皮膚菲薄化・脆弱化
過敏症		そう痒、発疹、紅斑	
その他		発熱	疲労感、仮性痙攣、しゃっくり

発現頻度は、承認時の臨床試験及び使用成績調査の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

高齢者には、慎重に投与すること。[長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後のう白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス)で催奇形作用(口蓋裂)が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

(2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

(1) 観察を十分に行うこと。[小児等の発育抑制があらわれることがある。]

(2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は、用法・用量にしたがって、静注又は点滴静注のみに使用すること。本剤は動脈注射、筋肉内注射、脊髄腔内注射、硬膜外注射、眼科用等に対して使用しないこと。

(2) 調製時

本剤を輸液と混合して使用する場合には、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等を使用すること。なおその際、本剤はpHの変動等により白沈を生じることがあるので、輸液等と混合する場合には注意すること。また、本剤を数種薬剤と混合して使用する場合には、特に注意する必要がある。

(3) 静脈内投与時

静脈内投与により、血管痛、静脈炎があらわれることがあるので、これを予防するため、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。

(4) アンブルカット時

40mg、125mg 製剤に添付の溶解用アンブルは、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(5) 調製後の使用

溶解後はなるべく速やかに使用すること。なお、保存を必要とする場合でも10℃以下で保存し24時間以内に使用すること。

9. その他の注意

(1) 免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、腫瘍(特に悪性リンパ腫、皮膚癌)の発生率が高いとする報告がある。

(2) β_2 -刺激剤との併用により、低カリウム血症があらわれることがある。

(3) 外国において、死菌ワクチン又は不活化ワクチンの効果を減弱させるとの報告がある。

(4) 副腎皮質ホルモン剤の投与により、皮膚試験の反応が抑制されることがあるので、本剤投与中に皮膚試験を実施する場合は注意すること。

(5) 発作の状態の目安

1) 中等度発作⁹⁾

喘息予防・管理ガイドラインを参照すること。

2) 大発作⁹⁾

小児気管支喘息治療・管理ガイドラインを参照すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁰⁾

健康成人(外国人)に本剤をメチルプレドニゾンとして500mg/ヒトを静脈内投与した結果、定常状態において、血漿中メチルプレドニゾンのAUCは11.3±1.2 μ g \cdot hr/mL(平均値±標準偏差)、消失速度定数は0.33±0.02hr⁻¹(半減期:2.1hr)であった。また、本剤をメチルプレドニゾンとして10~3,000mg/ヒトの投与量の範囲において

血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは投与量に比例して増加した。

【参考】

2. 分布^{8,9)}

ラットに³H-メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロンとして30 mg/kg 静脈内投与したとき、5分後にはほとんどの組織に放射能の分布がみられ、臓器内濃度は肝、腸で最も高く、次いで腎、副腎、血漿、心、脾、脳下垂体、肺、胃の順に高かった。投与後24時間には、各組織内濃度は速やかに減少した。

損傷30分後の脊髄損傷ネコにメチルプレドニゾロンとして30 mg/kgを静脈内投与したとき、損傷脊髄濃度は0.5~1時間後に最高値に達し、その後は2相性の消失を示した。

ラットにおいて、胎児移行が認められた。

3. 代謝¹⁰⁾

一般にステロイド骨格の6β水酸化反応はCYP3A4により触媒され、本薬の活性本体であるメチルプレドニゾロンにおいても6β水酸化体が主要代謝物であった。

4. 排泄⁹⁾

ラットに³H-メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロンとして30 mg/kg 静脈内投与したとき、24時間後に尿中へ14.3%、糞中へ67.2%が排泄された。また、ラットにおいて乳汁移行が認められた。

【臨床成績】¹¹⁻¹⁹⁾

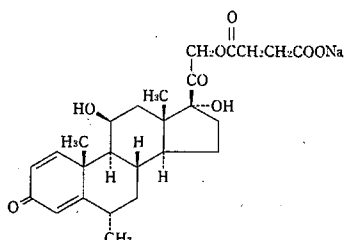
1. 急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック)に対する効果
急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック)患者を対象として、二重盲検比較試験を含む臨床試験を行った結果、本剤の有効性が認められた。
2. 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制に対する効果
腎臓移植患者を対象として、比較試験を含む臨床試験を行った結果、本剤の有効性が認められた。
3. 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善に対する効果
急性脊髄損傷患者を対象として、比較臨床試験を行った結果、運動機能障害のみを示す患者では対照群と比較して有意差は認められなかったが、運動機能障害及び感覚機能障害を有する患者において有意な改善が認められた。
4. 気管支喘息に対する効果
気管支喘息の急性増悪患者を対象とした海外における二重盲検比較試験の文献報告を検討した結果、本剤の有効性が認められた。

【薬効薬理】²⁰⁻²⁹⁾

1. 抗ショック作用
ライソソーム膜の安定化
膜透過性亢進の抑制
心筋抑制因子(MDF)の増加抑制
2. 抗炎症作用
3. 抗アレルギー作用、抗体産生の抑制
4. 脊髄損傷に対する改善効果
運動障害の改善
脊髄血流量低下の抑制
エネルギー代謝の改善
脂質過酸化の抑制
5. 抗喘息作用
炎症メディエーター産生抑制
血管透過性亢進抑制
炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制
好酸球などの炎症細胞の気管・肺への浸潤抑制
アドレナリンβ受容体感受性低下抑制
気道における粘液分泌抑制

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
(Methylprednisolone Sodium Succinate)
化学名：11β, 17, 21-trihydroxy-6α-methyl-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione
21-sodium succinate
分子式：C₂₇H₃₅NaO₆
分子量：496.53
構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、クロロホルムにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

外箱から取り出した後は、光を避けて保存すること

【包装】

ソル・メドロール静注用 40mg : 5バイアル
(溶解用液 日局 注射用水 1mL 添付)
ソル・メドロール静注用 125mg : 1バイアル、5バイアル
(溶解用液 日局 注射用水 2mL 添付)
ソル・メドロール静注用 500mg : 1バイアル、5バイアル
(溶解用液 日局 注射用水 8mL 添付)
ソル・メドロール静注用 1000mg : 1バイアル、5バイアル
(溶解用液 日局 注射用水 16mL 添付)

【主要文献】

- 1) Bone, R. C. et al. : N Engl J Med 317(11) : 653, 1987
- 2) 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」日本小児腎臓病学会雑誌 18(2) : 78, 2005
(他2誌：日本腎臓学会誌 47(7) : 790, 2005、日本小児科学会雑誌 109(8) : 1066, 2005)
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班「難治性ネフローゼ症候群分科会」日本腎臓学会誌 53(2) : 78, 2011
- 4) 日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会：喘息予防・管理ガイドライン 2009 1 協和企画 : 3, 2009
- 5) 森川 昭廣ほか監修：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 1 協和企画 : 10, 2008
- 6) 社内資料：健康成人における血漿中濃度
- 7) Ferry, J. J. et al. : J Clin Pharmacol 34(11) : 1109, 1994
- 8) 北川晴雄ほか：応用薬理 13(2) : 235, 1977
- 9) Braughler, J. M. et al. : J Neurosurg 58(4) : 538, 1983
- 10) Waxman, D. J. et al. : Arch Biochem Biophys 263(2) : 424, 1988
- 11) 隅田 幸男ほか：基礎と臨床 11(1) : 239, 1977
- 12) 山村 秀夫ほか：医学のあゆみ 163(11) : 857, 1992
- 13) 田口 喜雄ほか：移植 11(Suppl.) : 269, 1977
- 14) 大谷 清ほか：脊髄脊髄ジャーナル 7(8) : 633, 1994
- 15) Haskell, R. J. et al. : Arch Intern Med 143(7) : 1324, 1983
- 16) Fiel, S. B. et al. : Am J Med 75(2) : 259, 1983
- 17) Littenberg, B. et al. : N Engl J Med 314(3) : 150, 1986
- 18) Younger, R. E. et al. : Pediatrics 80(2) : 225, 1987
- 19) Tal, A. et al. : Pediatrics 86(3) : 350, 1990
- 20) Ferguson, W. W. et al. : Surg Forum 24 : 64, 1973
- 21) Motsay, G. J. et al. : Fed Proc 29(6) : 1861, 1970
- 22) Glenn, T. M. et al. : Circ Res 27(5) : 783, 1970
- 23) 山田 健二ほか：応用薬理 12(6) : 849, 1976
- 24) 富澤 攝夫ほか：応用薬理 7(8) : 1105, 1973
- 25) 小林 豊ほか：日本腎臓学会誌 22(9) : 1231, 1980
- 26) Bruns, D. L. et al. : Surg Forum 10 : 382, 1960
- 27) Braughler, J. M. et al. : J Neurosurg 67(1) : 102, 1987
- 28) Hall, E. D. et al. : J Neurosurg 61(1) : 124, 1984
- 29) Braughler, J. M. et al. : J Neurosurg 61(2) : 290, 1984
- 30) Hall, E. D. et al. : J Neurosurg 57(2) : 247, 1982
- 31) Braughler, J. M. : J Neurochem 44(4) : 1282, 1985
- 32) Abraham, W. M. et al. : Am Rev Respir Dis 138(6) : 1565, 1988
- 33) Richards, I. M. et al. : Ann N Y Acad Sci 629 : 274, 1991
- 34) Dahlen, S-E et al. : Agents Actions 17(3-4) : 310, 1985
- 35) Marom, Z. et al. : Am Rev Respir Dis 129(1) : 62, 1984
- 36) Thorne, K. J. I. et al. : Int Arch Allergy Appl Immunol 85(2) : 257, 1988
- 37) Miyamasu, M. et al. : J Allergy Clin Immunol 101(1-1) : 75, 1998
- 38) Sauder, R. A. et al. : Anesthesiology 79(6) : 1278, 1993
- 39) Peters-Golden, M. et al. : Am Rev Respir Dis 135(5) : 1020, 1987

【文献請求先】

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

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

(新聞発表用)

1	販売名	注射用ソル・メルコート 40 注射用ソル・メルコート 125 注射用ソル・メルコート 500 注射用ソル・メルコート 1,000
2	一般名	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
3	申請者名	富士製薬工業株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 53mg、同 165.7mg、同 663.0mg、同 1326.0mg (それぞれメチルプレドニゾンとして 40mg、125mg、500mg、1000mg) を含有する。
5	用法・用量	<p>・急性循環不全(注射用ソル・メルコート 40、同 125、同 500、同 1,000) 出血性ショック 通常、メチルプレドニゾンとして 1 回 125~2000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。</p> <p>感染性ショック 通常、成人にはメチルプレドニゾンとして 1 回 1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mg を追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制(注射用ソル・メルコート 40、同 125、同 500、同 1,000) 通常、成人にはメチルプレドニゾンとして 1 日 40~1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善(注射用ソル・メルコート 40、同 125、同 500、同 1,000) 受傷後 8 時間以内に、メチルプレドニゾンとして 30mg/kg を 15 分間かけて点滴静注し、その後 45 分間休薬し、5.4mg/kg/時間を 23 時間点滴静注する。</p>

		<p>・ネフローゼ症候群 (注射用ソル・メルコート 40、同 125、同 500、<u>同 1,000</u>)</p> <p><u>通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日 500～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。</u></p> <p><u>通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日 30mg/kg (最大 1000mg) を緩徐に静注又は点滴静注する。</u></p> <p>・気管支喘息 (注射用ソル・メルコート 40、同 125)</p> <p>通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量 40～125mg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80mg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。</p> <p>通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5mg/kg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。</p> <p>・再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 (注射用ソル・メルコート 40、同 125、同 500)</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして 250～500mg を 1 日 1 回 5 日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを 1 コースとして、3～4 週ごとに繰り返す。</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>注射用ソル・メルコート 40、同 125、同 500、同 1,000</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性循環不全 (出血性ショック、感染性ショック) ・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 ・受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者 (運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合) における神経機能障害の改善 ・<u>ネフローゼ症候群</u> <p>注射用ソル・メルコート 40、同 125</p> <ul style="list-style-type: none"> ・気管支喘息 <p>注射用ソル・メルコート 40、同 125、同 500</p> <ul style="list-style-type: none"> ・以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 再発又は難治性の悪性リンパ腫 <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>

7	備考	「添付文書（案）」は、別紙（1）として添付 本剤は、副腎皮質ホルモン剤である。
---	----	--

※※20〇〇年〇〇月改訂(第〇版)
※20〇〇年〇〇月改訂

副腎皮質ホルモン剤
処方せん医薬品[※]

日本標準商品分類番号
872456

貯法
室温保存
使用期限
外箱に表示(3年)

注射用ソル・メルコート 40
注射用ソル・メルコート 125
注射用ソル・メルコート 500
注射用ソル・メルコート 1,000

注射用メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
SOL-MELCORT for injection

	40	125	500	1,000
承認番号	21300AMZ00681000	21300AMZ00682000	21300AMZ00679000	21300AMZ00680000
薬価収載	2001年9月	2001年9月	2001年9月	2001年9月
販売開始	2001年9月	2001年9月	2001年9月	2001年9月
効能追加	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 血清クレアチニンの高値(>2.0mg/dL)を示す敗血症症候群および感染性ショックの患者で本剤の大量投与により死亡率を増加させたとの報告がある。投与に際しては患者の選択、用法・用量に特に留意すること。¹⁾

【禁忌】

1. 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
2. 次の薬剤を投与しないこと
生ワクチンまたは弱毒生ワクチン(「3. 相互作用」(1)の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者
[免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させるので、感染症を悪化させるおそれがある。]
2. 腎機能低下および慢性腎不全のある重症感染症の患者
(「警告」の項参照)
3. 急性心筋梗塞を起こした患者[心破裂を起こしたとの報告がある。]²⁾³⁾

【組成・性状】

販売名	注射用ソル・メルコート 40	注射用ソル・メルコート 125	注射用ソル・メルコート 500	注射用ソル・メルコート 1,000	
有効成分	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム				
含量(メチルプレドニロン相当量)	53mg (40mg)	165.7mg (125mg)	663.0mg (500mg)	1326.0mg (1000mg)	
添加物	乳糖水和物	25mg			
	無水リン酸二水素ナトリウム	1.6mg	1.6mg	6.4mg	
	無水リン酸一水素ナトリウム	17.4mg	17.4mg	69.6mg	
添付溶解液	日局 注射用水	1mL	2mL	8mL	
pH		7.0~8.0 ^{*1}	7.0~8.0 ^{*2}		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		1.5~2.0 ^{*1}	1.0~1.2 ^{*2}		
色調・性状		白色の粉末または多孔質の軽い塊の凍結乾燥製剤			
剤形		注射剤(バイアル)			

- *1: 本品を添付溶解液で溶かし、40.0mg/mL メチルプレドニゾンとした液
- *2: 本品を添付溶解液で溶かし、62.5mg/mL メチルプレドニゾンとした液

【効能・効果】

注射用ソル・メルコート 40、注射用ソル・メルコート 125、注射用ソル・メルコート 500、注射用ソル・メルコート 1,000
 ・急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック)
 ・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制
 ・受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善

※※・ネフローゼ症候群

注射用ソル・メルコート 40、注射用ソル・メルコート 125
 ・気管支喘息
 注射用ソル・メルコート 40、注射用ソル・メルコート 125、注射用ソル・メルコート 500

・以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
 再発又は難治性の悪性リンパ腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

※※

・ネフローゼ症候群

原則として、経口副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン等）による適切な治療で十分な効果がみられない場合に使用すること。

・気管支喘息

1. 成人には、中等度²⁾以上の発作の状態を呈する患者、気管支拡張剤の投与で十分な効果がみられない患者、または、すでにステロイド薬が投与されている患者に使用すること。
2. 小児には、呻吟、意識混濁等、呼吸困難の症状が極めて強く、大発作²⁾の状態を呈する患者のうち、気管支拡張剤の投与で十分な効果がみられない場合、または、過去の発作に際して必ずステロイド薬の大量投与を必要とした場合に使用すること。

注：「9. その他の注意」(5)の項参照

【用法・用量】

・急性循環不全(注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125、注射用ソル・メルコート500、注射用ソル・メルコート1,000)

出血性ショック

通常、メチルプレドニゾンとして1回125~2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

感染性ショック

通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1回1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制(注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125、注射用ソル・メルコート500、注射用ソル・メルコート1,000)

通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1日40~1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善(注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125、注射用ソル・メルコート500、注射用ソル・メルコート1,000)

受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾンとして30mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4mg/kg/時間を23時間点滴静注する。

※※・ネフローゼ症候群(注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125、注射用ソル・メルコート500、注射用ソル・メルコート1,000)

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1日500~1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。

2. 通常、小児にはメチルプレドニゾンとして1日30mg/kg(最大1000mg)を緩徐に静注又は点滴静注する。

・気管支喘息(注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125)

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾンとして初回量40~125mgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40~80mgを4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。

2. 通常、小児にはメチルプレドニゾンとして1.0~1.5mg/kgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0~1.5mg/kgを4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。

・再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合(注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125、注射用ソル・メルコート500)他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾンとして250~500mgを1日1回5日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを1コースとして、3~4週ごとに繰り返す。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

※※

・ネフローゼ症候群

本剤を投与する際は、本剤の投与回数や投与スケジュールについて、国内外のガイドライン等⁴⁾⁵⁾の最新の情報を参考にすること。

・再発または難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

関連文献(「抗がん剤報告書：シスプラチン(悪性リンパ腫)」等)および併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【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) 消化性潰瘍、憩室炎、腸吻合術後初期の患者[消化管粘膜保護作用を減弱させ、また、組織の修復を阻害するので、症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 糖尿病の患者[糖新生を促進させ、また、細胞のインスリンに対する感受性を低下させるので、症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) 感染症の患者[免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。また、炎症反応を抑制し、徴候を隠すおそれがある。また、感染症に対する適切な処置を行うこと。]
- (4) 結核性疾患の患者[免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化または顕性化させるおそれがある。適宜抗結核療法を併用すること。]
- (5) 単純疱疹性角膜炎の患者[角膜に穿孔が生じるおそれがある。]
- (6) 骨粗鬆症の患者[骨基質の合成を阻害し、骨形成を抑制するので、症状を悪化させるおそれがある。]
- (7) 精神病の患者[中枢神経刺激作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 後囊白内障の患者[水晶体囊の透過性を変化させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- (9) 緑内障の患者[眼圧を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- (10) 腎不全、高血圧症、うっ血性心不全の患者[ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
- (11) 電解質異常のある患者[電解質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。]
- (12) 甲状腺機能低下のある患者、肝硬変の患者[代謝が阻害され、副作用があらわれるおそれがある。]
- (13) 脂肪肝、脂肪塞栓症の患者[脂質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。]
- (14) 血栓症の患者[血液凝固促進作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
- (15) 重症筋無力症の患者[使用当初、一時症状を悪化させるおそれがある。]
- (16) 気管支喘息の患者(「2. 重要な基本的注意」(4)の項参照)
- (17) 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者(「2. 重要な基本的注意」(5)の項参照)
- (18) 潰瘍性大腸炎(切迫穿孔、膿瘍、他の化膿性感染症の疑いがある場合)の患者[炎症反応を抑制するので、

これらの疑いがある場合、その徴候を隠ぺいするおそれがある。]

(19) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に投与を開始すること。投与に際しては、用法・用量に記載の体重換算用量を厳守すること。
- (2) 本剤の高用量を急速静注（500mg を超える用量を10分未満で投与）することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合にはこれらの副作用の出現に十分注意の上緩徐に投与すること。異常が認められた場合には、心臓蘇生法、輸液、昇圧剤、抗不整脈剤等の適切な救急処置を行うこと。
- 1) 急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）および腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合において、例えば投与量が250mg を超えるときには、少なくとも30分間以上かけて投与することが望ましい。
- 2) 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に30mg/kg を15分かけて点滴静注するため、心電図モニターによる十分な観察を行うとともに、これらの副作用に対する適切な処置（徐細動器の使用等）についてもあらかじめ考慮しておくこと。
- (3) 本剤の投与により、誘発感染症、循環器障害、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の点に注意すること。また、投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行うこと。
- 1) 感染性ショックの場合は発生初期において、直ちに投与を開始することが望ましく、用法・用量どおり使用しても効果が認められないときは投与を中止すること。なお、副腎皮質ホルモン剤は感染症を悪化させることがあるので、本剤投与中およびショック離脱後も十分な量の抗菌剤の投与等の感染症に対する適切な処置を行うこと。
- 2) ショック状態の患者には、ショックが改善すれば、直ちに投与を中止すること。
- 3) 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合には、副腎皮質ホルモン剤を連用することがあるので、連用中ならびに連用後は以下の点に注意すること。
- ① 連用中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
- ② 連用後に投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与または増量すること。
- (4) 本剤投与により、気管支喘息患者の喘息発作を悪化させることがあるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者（アスピリン喘息の既往を有する患者等）には特に注意が必要である。
- (5) 注射用ソル・メルコート40には、添加物として、牛の乳由来の乳糖水和物を使用しているため、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すると、アナ

フィラキシー症状があらわれることがあるので、投与に際しては十分に注意すること。

- (6) 特に、本剤投与中に水痘または麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

- 1) 本剤投与前に水痘または麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 2) 水痘または麻疹の既往のない患者においては、水痘または麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
- 3) 水痘または麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘または麻疹を発症する可能性があるため留意すること。

3. 相互作用

(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
生ワクチンまたは弱毒生ワクチン（乾燥BCGワクチン等）	ワクチン株の異常増殖または毒性の復帰があらわれるおそれがある。	免疫抑制が生じる量の副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている患者

(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
シクロスポリン	双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また、けいれんが起こるおそれがある。必要に応じて本剤またはシクロスポリンを減量するなど用量に注意すること。	相互に代謝が阻害される。
エリスロマイシン リン酸オレアンドマイシン イトラコナゾール ミコナゾール キヌプリスチン ダルホプリスチン	本剤の作用が増強するおそれがある。必要に応じて本剤またはこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤が代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
抗凝血剤 パルナパリン ナトリウム ワルファリン カリウム 等	抗凝血剤の作用を増強または減弱させるおそれがある。必要に応じて本剤または抗凝血剤の用量を調節すること。	本剤は血液凝固能を高め、抗凝血剤の効果を拮抗する可能性がある。また一方、本剤の消化器系の副作用により、抗凝血剤の出血の危険性が増大する可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム 臭化物 バンクロニウム 臭化物 等	非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強または減弱させるおそれがある。また、併用により短時間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至るおそれがある。必要に応じて本剤または非脱分極性筋弛緩剤の用量を調節すること。	機序不明
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 サザピリン 等	消化器系の副作用（消化性潰瘍、消化管出血等）を起こすおそれが高くなる。必要に応じて本剤または非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を減量するなど用量に注意すること。	ともに消化器系の副作用を起こすおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム排泄型利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等	低カリウム血症があらわれるおそれがある。必要に応じて本剤またはカリウム排泄型利尿剤を減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒があらわれるおそれがある。必要に応じて本剤またはジゴキシンを減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄による血中カリウム値低下により、ジゴキシンの作用が増強する。
サリチル酸誘導体 サザピリン等	サリチル酸中毒（めまい、耳鳴、悪心・嘔吐、過呼吸、高熱、意識障害等の症状）を起こすおそれがある。必要に応じて本剤またはサリチル酸誘導体の用量を調節すること。サリチル酸中毒があらわれた場合には、サリチル酸誘導体の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤はサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進すると考えられているので、本剤の急な減量または中止により、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加すると考えられる。
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤またはこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の代謝が促進される。
経口糖尿病用剤 アカルボース トルブタミド等 インスリン製剤	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。必要に応じて本剤またはこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の糖新生促進作用等により、血糖値を上昇させる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック：ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、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、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 心停止、循環性虚脱、不整脈：本剤の高用量を急速静注することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合には緩徐に投与すること。
- 3) 感染症：ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発または徴候の隠ぺい、感染症の悪化等があらわれることがある。これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行うこと。
- 4) 続発性副腎皮質機能不全：続発性副腎皮質機能不全があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに再投与または増量するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死：骨粗鬆症があらわれ、脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨および上腕骨等の骨頭無菌性壊死があらわれることがある。疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはMRI等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 6) 胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍：胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍があらわれることがあるので、便潜血のチェック等の観察を十分に行い、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。
- 7) ミオパチー：連用によりミオパチーがあらわれることがある。また、非脱分極性筋弛緩剤との併用または重症筋無力症等の神経筋接合部位障害のある患者において短期間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至ったことが報告されているので、筋力低下、CK (CPK) の上昇等の観察を十分に行い、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。
- 8) 血栓症：心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症があらわれることがある。また、血液凝固能亢進に伴って血小板減少が生じることがあるので、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。
- 9) 頭蓋内圧亢進、けいれん：頭蓋内圧亢進、けいれん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。
- 10) 精神変調、うつ状態：精神変調、うつ状態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。
- 11) 糖尿病：糖尿病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。
- 12) 緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症：連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。なお、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。
- 13) 気管支喘息：喘息発作の誘発または悪化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。
- 14) 心破裂：急性心筋梗塞を起こした患者で、心破裂があらわれたとの報告があるので、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。
- 15) 肺炎：出血性肺炎等の肺炎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、輸液等の適切な処置を行うこと。
- 16) うつ血性心不全：うつ血性心不全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心電図等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 17) 食道炎：食道炎があらわれたとの報告があるので、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。
- 18) カポジ肉腫：カポジ肉腫があらわれたとの報告があるので、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。
- 19) 腱断裂：アキレス腱等の腱断裂があらわれたとの報告があるので、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。
- 20) 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

で、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
内 分 泌	月経異常、クッシング様症状
消 化 器	嘔吐・悪心
循 環 器	血圧降下、血圧上昇、徐脈
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛
筋・骨格	関節痛、筋力低下、筋肉痛
脂質・たん白質代謝	満月様顔貌、窒素負平衡
肝 臓	脂肪肝
体液・電解質	浮腫、低カリウム性アルカローシス、カリウム低下、ナトリウム貯留
眼	網膜障害、眼球突出
血 液	白血球増多
皮 膚	創傷治癒障害、紫斑、ざ瘡、発汗異常、脂肪織炎、皮膚菲薄化・脆弱化
過 敏 症	そう痒、発疹、紅斑
そ の 他	発熱、疲労感、仮性脳腫瘍、しゃっくり

5. 高齢者への投与

高齢者には、慎重に投与すること。[長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス)で催奇形作用(口蓋裂)が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

(2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

(1) 観察を十分に行うこと。[小児等の発育抑制があらわれることがある。]

(2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は、用法・用量にしたがって、静注または点滴静注のみに使用すること。本剤は動脈注射、筋肉内注射、脊髄腔内注射、硬膜外注射、眼科用等に対して使用しないこと。

(2) 調製時

本剤を輸液と混合して使用する場合には、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等を使用すること。なおその際、本剤はpHの変動等により白沈を生じることがあるので、輸液等と混合する場合には注意すること。また、本剤を数種薬剤と混合して使用する場合には、特に注意する必要がある。

(3) 静脈内投与時

静脈内投与により、血管痛、静脈炎があらわれることがあるので、これを予防するため、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。

(4) アンプルカット時(40mg、125mg製剤の添付溶解液)使用にあたっては、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(5) 調製後の使用

溶解後はなるべく速やかに使用すること。なお、保存を必要とする場合でも10℃以下で保存し24時間以内

に使用すること。

9. その他の注意

(1) 免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、腫瘍(特に悪性リンパ腫、皮膚癌)の発生率が高いとする報告がある。^{⑨⑩}

(2) β_2 刺激剤との併用により、低カリウム血症があらわれることがある。

(3) 外国において、死菌ワクチンまたは不活化ワクチンの効果を減弱させるとの報告がある。

(4) 副腎皮質ホルモン剤の投与により、皮膚試験の反応が抑制されることがあるので、本剤投与中に皮膚試験を実施する場合は注意すること。

(5) 発作の状態の目安

1) 中等度発作^⑨

喘息予防・管理ガイドラインを参照すること。

2) 大発作^⑨

小児気管支喘息治療・管理ガイドラインを参照すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{⑩⑪}

健康成人(外国人)にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム製剤をメチルプレドニゾロンとして500mg/ヒトを静脈内投与した結果、定常状態において、血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは $11.3 \pm 1.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ (平均値±標準偏差)、消失速度定数は $0.33 \pm 0.02 \text{hr}^{-1}$ (半減期は2.1hr)であった。また、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム製剤をメチルプレドニゾロンとして10~3000mg/ヒトの投与量の範囲において血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは投与量に比例して増加した。

【参考】

2. 分布^⑩

ラットに³H-メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロンとして30mg/kg静脈内投与したとき、5分後にはほとんどの組織に放射能の分布がみられ、臓器内濃度は肝、腸で最も高く、次いで腎、副腎、血漿、心、脾、脳下垂体、肺、胃の順に高かった。

投与後24時間には、各組織内濃度は速やかに減少した。

3. 代謝^⑩

一般にステロイド骨格の6 β 水酸化反応はCYP3A4により触媒され、本薬の活性本体であるメチルプレドニゾロンにおいても6 β 水酸化体が主要代謝物であった。

4. 排泄^⑩

ラットに³H-メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロンとして30mg/kg静脈内投与したとき、24時間後に尿中へ14.3%、糞中へ67.2%が排泄された。また、ラットにおいて乳汁移行が認められた。

【臨床成績】^{⑩⑪}

気管支喘息に対する効果

気管支喘息の急性増悪患者を対象とした海外における二重盲検比較試験の文献報告を検討した結果、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム製剤の有効性が認められた。

【薬効薬理】^{⑩⑪}

1. 抗ショック作用

ライソゾーム膜の安定化

膜透過性亢進の抑制

心筋抑制因子(MDF)の増加の抑制

2. 抗炎症作用

3. 抗アレルギー作用、抗体産生の抑制

4. 抗喘息作用

炎症メディエーター産生抑制

血管透過性亢進抑制

炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制

好酸球などの炎症細胞の気管・肺への浸潤抑制

アドレナリンβ受容体感受性低下抑制

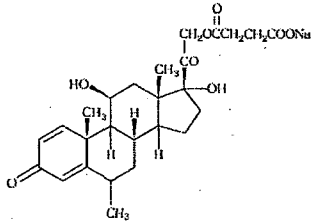
気道における粘液分泌抑制

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
(Methylprednisolone Sodium Succinate)

化学名：11β, 17, 21-trihydroxy-6α-methyl-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione 21-sodium succinate

構造式：



分子式：C₂₆H₃₃NaO₈

分子量：496.53

性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。

水、メタノールまたはエタノール(95)に極めて

溶けやすく、クロロホルムにほとんど溶けない。

吸湿性である。

融点：約150℃(分解)

【取扱い上の注意】

(1) 外箱から取り出した後は、光を避けて保存すること。

(2) 安定性試験³⁹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±5%、6ヵ月)の結果、注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125、注射用ソル・メルコート500および注射用ソル・メルコート1,000は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

注射用ソル・メルコート 40：5バイアル(日局注射用水1mL添付)

注射用ソル・メルコート 125：5バイアル(日局注射用水2mL添付)

注射用ソル・メルコート 500：5バイアル(日局注射用水8mL添付)

注射用ソル・メルコート 1,000：5バイアル(日局注射用水16mL添付)

【主要文献】

1) Bone RC, et al. : N Eng J Med, 317(11), 653, 1987

2) Silverman HS, et al. : Am J Cardiol, 59(4), 363, 1987

3) Takayanagi K, et al. : Angiology, 41(8), 662, 1990

※※4) 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版(日本小児科学会雑誌 109：1066-1075, 2005；日本腎臓学会誌 47：790-803, 2005；日本小児腎臓病学会雑誌 18：170-181, 2005)

※※5) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会：日本腎臓学会誌 53(2)：78, 2011

6) Penn I, et al. : Transplant Proc, 20(3), Supp13, 885, 1988

7) 東間 紘：腎と透析, 23(6), 1049, 1987

8) 厚生省免疫・アレルギー研究班 喘息予防・管理ガイドライン(1998)

9) 日本小児アレルギー学会 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(2000)

10) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (健康成人における血漿中濃度)

11) Ferry JJ, et al. : J Clin Pharmacol 34, 1109, 1994

12) 北川晴雄ほか：応用薬理, 13, 235, 1977

13) Waxman DJ, et al. : Arch Biochem Biophys, 263, 424, 1988

14) Haskell RJ, et al. : Arch Intern Med, 143, 1324, 1983

15) Fiel SB, et al. : Am J Med, 75, 259, 1983

16) Littenberg B, et al. : N Engl J Med, 314, 150, 1986

17) Younger RE, et al. : Pediatrics, 80, 225, 1987

18) Tal A, et al. : Pediatrics, 86, 350, 1990

19) Ferguson WW, et al. : Surg Forum, 24, 64, 1973

20) Motsay GJ, et al. : Fed Proc, 29, 1861, 1970

21) Glenn TM, et al. : Circ Res, 27, 783, 1970

22) 山田健二ほか：応用薬理：12, 849, 1976

23) 富澤攝夫ほか：応用薬理：7, 1105, 1973

24) 小林 豊ほか：日腎会誌, 22, 1231, 1980

25) Bruns DL, et al. : Surg Forum, 10, 382, 1960

26) Braughler JM, et al. : J Neurosurg, 67, 102, 1987

27) Hall ED, et al. : J Neurosurg, 61, 124, 1984

28) Braughler JM, et al. : J Neurosurg, 61, 290, 1984

29) Hall ED, et al. : J Neurosurg, 57, 247, 1982

30) Braughler JM, et al. : J Neurochem, 44, 1282, 1985

31) Abraham WM, et al. : Am Rev Respir Dis, 138, 1565, 1988

32) Richards IM, et al. : Ann N Y Acad Sci, 629, 274, 1991

33) Dahlen S-E, et al. : Agents Actions, 17, 310, 1985

34) Marom Z, et al. : Am Rev Respir Dis, 129, 62, 1984

35) Thorne KJI, et al. : Int Archs Allergy Appl Immunol, 85, 257, 1988

36) Miyamasu M, et al. : J Allergy Clin Immunol, 101, 75, 1998

37) Sauder RA, et al. : Anesthesiology, 79, 1278, 1993

38) Peters-Golden M, et al. : Am Rev Respir Dis, 135, 1020, 1987

39) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課

〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

(TEL) 076-478-0032

(FAX) 076-478-0336

製造販売元

 富士製薬工業株式会社

富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地