

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

[審議事項]

- 議題1 医薬品イムセラカプセル0.5mg及びジレニアカプセル0.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品献血ヴェノグロブリンH5%静注0.5g/10mL、同H5%静注1g/20mL、同H5%静注2.5g/50mL及び同H5%静注5g/100mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品ペガシス皮下注90 μ g及び同皮下注180 μ gの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 テトラベナジン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
- 議題5 リオシグアト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 医薬品グラクティブ錠25mg、同錠50mg、同錠100mg、ジャヌビア錠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 医薬品レベミル注ペンフィル、同注フレックスペン及び同注イルレットの製造販売承認について
- 議題3 医薬品エンドキサン錠50mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品セルセプトカプセル250の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医療用医薬品の再審査結果について

平成 23 年 8 月 26 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 イムセラカプセル0.5mg (田辺三菱製薬(株)) ジレニアカプセル0.5mg (ノバルティス ファーマ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>フィンゴリモド塩酸塩</u>	多発性硬化症の再発予防及び 身体的障害の進行抑制を効 能・効果とする新有効成分含 有医薬品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
2 献血ヴェノグロブリンIH5%静注 0.5g/1 0mL 献血ヴェノグロブリンIH5%静注 1g/20m L 献血ヴェノグロブリンIH5%静注 2.5g/5 0mL 献血ヴェノグロブリンIH5%静注 5g/100 mL (株 ベネシス)	製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変	<u>ポリエチレングリコー ル処理人免疫グロブリ ン</u>	全身型重症筋無力症(ステロ イド剤又はステロイド剤以外 の免疫抑制剤が十分に奏効し ない場合に限る)の効能・効果 を追加とする新効能医薬品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済) 特定生物由来 製品 (済)
3 ペガシス皮下注 90 μ g 同 皮下注 180 μ g (中外製薬(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	<u>ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組 換え)</u>	B 型慢性活動性肝炎における ウイルス血症の改善の効能・ 効果を追加とする新効能・新 用量医薬品 【優先審査】	4年	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
<報告品目>						
4 グラクティブ錠25mg 同 錠50mg 同 錠100mg (小野薬品工業(株)) ジャヌビア錠25mg 同 錠50mg 同 錠100mg (MSD(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	<u>シタグリプチンリン酸 塩水和物</u>	2 型糖尿病を効能・効果とし、 十分な効果が得られない場合 として「食事療法、運動療法 に加えてインスリン製剤を使用 」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)
5 レベミル注ペンフィル 同 注フレックスペン 同 注イノレット (ノボ ノルディスク ファーマ (株))	製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認	<u>インスリン デテミル (遺伝子組換え)</u>	インスリン療法が適応となる 糖尿病を効能・効果とする新 有効成分含有医薬品 ただし、本申請は原薬の製法 変更のみに係るものであり、 製剤の処方及び製法、効能・ 効果及び用法・用量について は、既承認製剤と同じである。	残 余 期 間 (平成 27年10 月18日 まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (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 エンドキサン錠 50mg (塩野義製薬株)	製 販	一 変	シクロホスファミド水 和物	ネフローゼ症候群(副腎皮質 ホルモン剤による適切な治療 を行っても十分な効果がみ られない場合に限る。)の効 能・効果を追加とする新効 能・新用量医薬品 【事前評価済告知申請】	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
7 セルセプトカプセル 250 (中外製薬株)	製 販	一 変	ミコフェノール酸モフ エチル	腎移植における拒絶反応の抑 制に対する小児用量を追加と 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)

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	テトラペナジン	<p>ハンチントン病に伴う舞踏運動</p> <p>※一般的に30～50歳に発症し、多くの症例で運動障害とともに、舞踏運動を中心とする不随意運動及び精神症状が認められる。症状が進行すると、歩行不能、嚥下困難及び認知症の重篤化が生じ、さらに進行すると、人格障害や認知障害が認められるようになる。ハンチントン病の予後は極めて不良であり、病後の平均生存期間は15～20年と報告されている。</p> <p>本剤の国内投与対象患者は800人程度と推定される。</p> <p>テトラペナジンが正式に承認されている国(米国及び欧州等)では本剤が第一選択薬となっている。国内では、ハンチントン病を適応とする治療薬はなく、抗精神病薬、抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン系薬剤等が対症療法として適応外で使用されている。</p> <p>テトラペナジンは、中枢神経系に特異的なモノアミン阻害薬であり、米国及び欧州等では既に承認されている。本邦においては、2011年2月から、ハンチントン病患者を対象とする第Ⅲ相試験及び長期投与試験を実施中である。</p>	アルフレッサ ファーマ株式会社
2	リオングアト	<p>慢性血栓塞栓性肺高血圧症</p> <p>※慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、慢性的に肺動脈に存在する器質化した血栓により肺動脈内腔が狭窄・閉塞した結果、肺血管抵抗が増加し、息切れ等の臨床症状が現れる疾患である。本邦における平均肺動脈圧が50 mmHgを超えるCTEPH患者の推定平均生存年数は診断後6.8年との報告があり、特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されている。</p> <p>平成21年度末時点におけるCTEPHの特定疾患医療受給者証所持者数は1,105人(男性288人、女性817人)であった。</p> <p>CTEPHの治療では、手術や適応外の薬物療法が行われているが、有用性についての評価は定まっていない。なお、当該適応を有する薬剤は国内外に存在しない。本剤は新規の作用機序を持ち、新たな治療の提供を可能にするものとして期待される。</p> <p>海外の後期第Ⅱ相試験において、有効性の指標(6分間歩行距離)は有意に改善し、その他の有効性に関する指標(平均肺動脈圧及び肺血管抵抗)も本剤投与前より改善していた。主な有害事象は消化不良、頭痛、過度降圧、末梢浮腫及び頻脈であった。</p> <p>2011年6月現在、本剤が承認された国又は地域はなく、日本を含めた国際共同治験(第Ⅲ相試験)が実施中である。</p>	バイエル薬品株式会社

平成23年8月26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	レルパックス錠20mg	ファイザー(株)	臭化水素酸エトトリプタン	片頭痛	8年	平成14年4月11日
2	マグセント注100mL	東亜薬品工業(株)	硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖	切迫早産における子宮収縮の抑制	4年	平成18年1月23日

(報道発表用)

1	販 売 名	グラクティブ®錠 25mg ¹⁾ , 同 50mg ¹⁾ , 同 100mg ¹⁾ ジャヌビア®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	小野薬品工業株式会社 ¹⁾ , MSD 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, 運動療法に加えてビ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 ⑥食事療法, 運動療法に加えてインスリン製剤を使用 (下線部は今回追加)
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, インスリン製剤 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

()

()

**2000年〇月改訂(第〇版) 選択的DPP-4阻害剤
*2000年〇月改訂 - 糖尿病用剤 -

日本標準品分類番号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
薬価収載	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)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。〕
- 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〕〕
- 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

【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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄			
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	

【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)**
 - 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〕
 - 他の糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又は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〕〕
 - 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 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
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取者
 - 高齢者
- 重要な基本的注意**
 - 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、インスリン製剤又は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。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又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〕
 - 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。
 - 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。

【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

- 食事療法、運動療法のみ
- 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- 食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用
- 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
- 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

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)
- (8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。
- (9) 速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。(「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 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 [※] GLP-1アナログ製剤 [※] 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、インスリン製剤又は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。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又は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。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」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)	糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又は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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

注) : 「重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、1,581例中181例(11.4%)の副作用が認められた。主なものは低血糖症63例(4.0%)、便秘17例(1.1%)、空腹9例(0.6%)、腹部膨満8例(0.5%)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1,579例中62例(3.9%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加20例/1,579例(1.3%)、AST(GOT)増加12例/1,579例(0.8%)、γ-GTP増加12例/1,579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

経口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。また、インスリン製剤併用時に低血糖症(17.4%)が多くみられている。特に、インスリン製剤又は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、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又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) 急性肺炎

急性肺炎（頻度不明^{*}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、出血性肺炎又は壊死性肺炎も報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）

7) 間質性肺炎

間質性肺炎（頻度不明^{*}）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(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、心室性期外収縮、動悸	
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、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐
肝胆道系障害	肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT (GPT)増加、AST (GOT)増加、γ-GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH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、血中ブドウ糖減少、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腺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¹⁾

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）

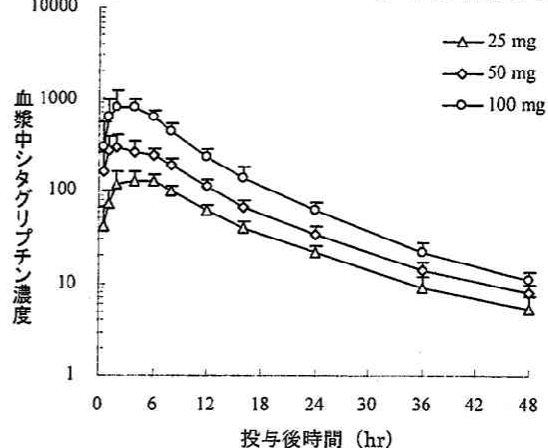


表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	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²⁾

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、シタグリブテン50mgを食後に単回経口投与した場合、空腹時と比べて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、シタグリブテン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。⁹⁾

3. 分布

(1) 血漿タンパク結合

シタグリブテンの*in vitro* 血漿タンパク結合率は38%であった。

4. 代謝

(1) シタグリブテンは、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-シタグリブテンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリブテンの代謝物として排泄された。⁴⁾ 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり⁴⁾、シタグリブテンの血漿中ジペプチジルペプチターゼ4(DPP-4)阻害活性に影響しないと考えられる。

(2) シタグリブテンの消失において代謝の関与は少ない。*In vitro*試験では、シタグリブテンの代謝にCYP3A4が主に関与し、また、CYP2C8も関与することが示された。また、シタグリブテンは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テン25~100mgを単回経口投与した場合、シタグリブテンの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。¹⁾

(2) 健康成人(外国人)に¹⁴C-シタグリブテンを経口投与後、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。⁴⁾

シタグリブテンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿管分泌が関与する。

シタグリブテンは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。⁵⁾ *In vitro*試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリブテ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テンの取込みは、プロベネド、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、シタグリブテンは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)

シタグリブテン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。⁹⁾ 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テン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 [クレアチニンクリアランス (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)

シタグリブテン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、シタグリブテンの平均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。⁹⁾ 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)にシタグリブテン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テンの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テン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)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テ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テン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、シタグリブテンのAUC_{0-24hr}及びCmaxはシタグリブテン単独投与と比べて低下した(それぞれ17%及び34%)が、シタグリブテ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テン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テン100mgとシクロスポリン600mgを併用投与した場合、シタグリブテンのAUC_{0-∞}及びCmaxはそれぞれ29%及び68%上昇した。⁹⁾

(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テン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、シタグリブテ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。⁹⁾ このデータから、シタグリブテ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¹⁰⁾、グリベンクラミド¹¹⁾、シンバスタチン¹²⁾、ワルファリン¹³⁾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、シタグリブテン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¹⁴⁾

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HbA1c値(JDS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

	HbA1c(JDS値)(%)		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¹⁵⁾

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HbA1c値(JDS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

	HbA1c(JDS値)(%)		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¹⁶⁾

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HbA1c値(JDS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. 併用療法

(1) 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¹⁷⁾

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。いずれの試験においても、シタグリブチンはHbA1c値(JDS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	HbA1c(JDS値)(%)		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		11	
	シタグリブチン併用投与群	-0.5	-0.8*	-28	-43*	-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		4	
	シタグリブチン併用投与群	-0.4	-0.8*	-43	-49*	-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		6	
	シタグリブチン併用投与群	-0.4	-0.7*	-29	-47*	-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	-0.9*	-55	-51*	-23

*p<0.001

(2) インスリン製剤との併用試験

食事/運動療法に加えて、インスリン製剤【混合型(速効型又は超速効型のインスリンの含有率が25%又は30%)、中間型、又は持効型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下】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(266例)を対象に、シタグリブチン50mg又はプラセボを1日1回、インスリン製剤による基礎治療に加えて経口投与(朝食前)した。シタグリブチンはHbA1c値(JDS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16週時の結果は表7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、17.4%(45例/258例)であった。また、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7 インスリン製剤との併用試験の結果【二重盲検比較試験(16週時)】

	HbA1c(JDS値)(%)		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
インスリン製剤単独投与群	0.3		16		11	
シタグリブチン併用投与群	-0.6	-0.9*	-23	-40*	-1	-11**

*p<0.001、**p=0.007

【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。¹⁸⁻²⁰⁾

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*)。 ²¹⁾

(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。^{20,22)}
- 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。¹⁹⁾
- 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。¹⁹⁾
- 4) 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。²¹⁾

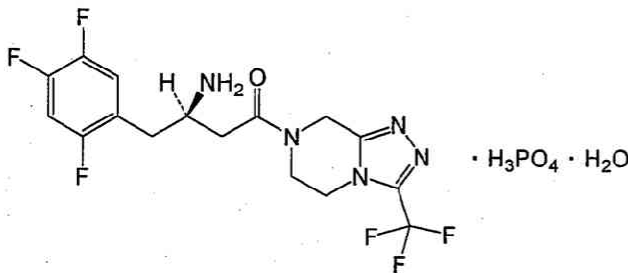
【有効成分に関する理化学的知見】

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) Herman G.A. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., 71 : 429, 2011
- 2) 片山泰之ほか：新薬と臨床, 60 : 1139, 2011
- 3) Bergman A.J. et al. : Biopharma Drug Disp., 28 : 315, 2007
- 4) Vincent S.H. et al. : Drug Metab. Disposition, 35 : 533, 2007
- 5) Chu X. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 321 : 673, 2007
- 6) Bergman A.J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 7) Migoya E.M. et al. : Can.J.Clin.Pharmacol., 16 : e165, 2009
- 8) Krishna R. et al. : J.Clin.Pharmacol., 47 : 165, 2007
- 9) Herman G.A. et al. : Curr.Med.Res.Opin., 22 : 1939, 2006
- 10) Mistry G.C. et al. : J.Clin.Pharmacol., 47 : 159, 2007
- 11) Mistry G.C. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., 66 : 36, 2008
- 12) Bergman A.J. et al. : J.Clin.Pharmacol., 49 : 483, 2009
- 13) Wright D.H. et al. : J.Clin.Pharmacol., 49 : 1157, 2009
- 14) Iwamoto Y. et al. : Endocr. J., 57 : 383, 2010
- 15) Iwamoto Y. et al. : Diabetes Obes. Metab., 12 : 613, 2010
- 16) Odawara M. et al. : Diabetol. Int., 2 : 94, 2011
- 17) Tajima N. et al. : Diabetol. Int., 2 : 32, 2011
- 18) Drucker D.J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 19) Kim D. et al. : J. Med. Chem., 48 : 141, 2005
- 20) Herman G.A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 91 : 4612, 2006
- 21) 小野薬品工業：シタグリプチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験 (社内資料)
- 22) 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下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室
〒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

※XXXX年XX月改訂(第X版)
XXXX年XX月作成

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
シタグリブ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)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。】
- 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)】
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者【インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。】

⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはシタグリブチンとして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	ごくうすい赤 黄色	うすい赤黄色	
有効成分の名称	シタグリブチンリン酸塩水和物			
含量： シタグリブチンとして	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(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄			
外形	表面	 直径：6.1mm	 直径：7.9mm	 直径：9.8mm
	裏面			
	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	

【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

- 食事療法、運動療法のみ
- 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- 食事療法、運動療法に加えてチアソリジン系薬剤を使用
- 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- 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

【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)
 - 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】
 - 他の糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又は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)】
 - 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 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
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取者
 - 高齢者
- 重要な基本的注意
 - 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、インスリン製剤又は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。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又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】
 - 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。
 - 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。
 - 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〕
- (8)インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。
- (9)速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「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： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 ^{注)} GLP-1アナログ製剤 ^{注)} 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、インスリン製剤又は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。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又は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。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」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又は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： エビネフリン 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。

注) 「重要な基本的注意」の項参照

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、1,581例中181例（11.4%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症63例（4.0%）、便秘17例（1.1%）、空腹9例（0.6%）、腹部膨満8例（0.5%）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1,579例中62例（3.9%）に認められ、主なものはALT（GPT）増加20例/1,579例（1.3%）、AST（GOT）増加12例/1,579例（0.8%）、γ-GTP増加12例/1,579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）^{注)}：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）^{注)}：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：経口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。また、インスリン製剤併用時に低血糖症（17.4%）が多みられている。特に、インスリン製剤又は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、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又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）^{注)}：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）^{注)}：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）^{注)}：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〕
- 7)間質性肺炎（頻度不明）^{注)}：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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 ^{注)}
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、心室性期外収縮、動悸	
呼吸、胸部及び縦隔障害	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、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ボリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐
肝胆道系障害	肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中LDH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、血中ブドウ糖減少、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。

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¹⁾

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。

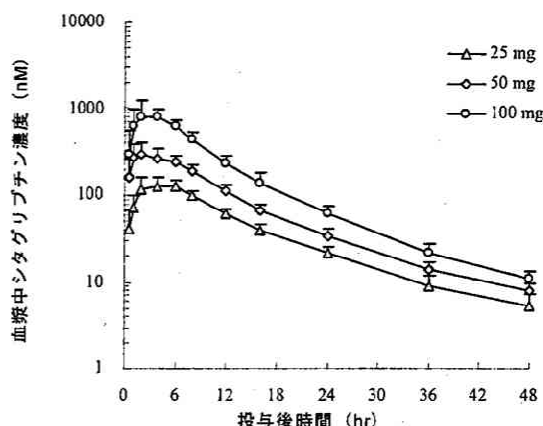


図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移(平均±標準偏差、n=6)

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²⁾

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⁾

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。⁴⁾ 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり⁴⁾、

シタグリブチンの血漿中ジペプチジルペプチターゼ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。¹⁾

- (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。⁴⁾

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。⁵⁾ 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。⁶⁾ 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
C _{max} (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 m ²)]: 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C_{max}は、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した。⁷⁾ 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-∞}、C_{max}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) 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_{0-24 hr}及びC_{max}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C_{max}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C_{max}はそれぞれ29%及び68%上昇した。⁸⁾

(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。⁹⁾ 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¹⁰⁾、グリベンクラミド¹¹⁾、シンバスタチン¹²⁾、ワルファリン¹³⁾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. 単剤療法

(1)プラセボ対照二重盲検比較試験¹⁴⁾

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HbA1c値 (JDS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

	HbA1c (JDS値) (%)		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¹⁵⁾

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HbA1c値 (JDS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

	HbA1c (JDS値) (%)		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¹⁹⁾

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HbA1c値 (JDS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. 併用療法

(1)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¹⁷⁾

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。いずれの試験においても、シタグリブチンはHbA1c値 (JDS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		HbA1c(JDS値) (%)		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	-0.8*	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	-0.7*	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	-0.9*	-4	-51*	0	-22*
	シタグリブチン併用投与群	-0.8		-55		-23	

*p<0.001

(2)インスリン製剤との併用試験

食事/運動療法に加えて、インスリン製剤 [混合型 (速効型又は超速効型のインスリンの含有率が25%又は30%)、中間型、又は持効型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下) 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 (266例) を対象に、シタグリブチン30mg又はプラセボを1日1回、インスリン製剤による基礎治療に加えて経口投与 (朝食前) した。シタグリブチンはHbA1c値 (JDS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16週時の結果は表7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、17.4% (45例/258例) であった。また、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7 インスリン製剤との併用試験の結果 (二重盲検比較試験 (16週時))

	HbA1c (JDS値) (%)		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
インスリン製剤単独投与群	0.3	-0.9*	16	-40*	11	-11**
シタグリブチン併用投与群	-0.6		-23		-1	

*p<0.001, **p=0.007

【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。^{(18)~(20)}

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)。²¹⁾

(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。^{20), 22)}
- 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。¹⁹⁾
- 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。¹⁹⁾
- 4)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。²¹⁾

【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

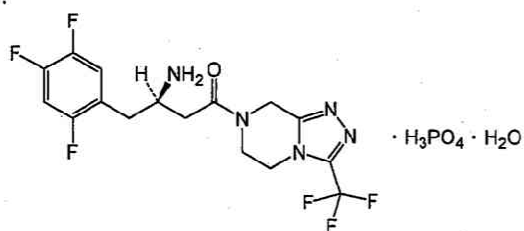
分子式: C₁₆H₁₅F₆N₅O₃·H₃PO₄·H₂O

分子量: 523.32

添付文書（案）

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) Herman, G. A. et al.: Br J Clin Pharmacol, 71:429, 2011
- 2) 片山泰之 他: 新薬と臨床, 60:1139, 2011
- 3) Bergman, A. J. et al.: Biopharma Drug Disp, 28:315, 2007
- 4) Vincent, S. H. et al.: Drug Metab Disposition, 35:533, 2007
- 5) Chu, X. et al.: J Pharmacol Exp Ther, 321:673, 2007
- 6) Bergman, A. J. et al.: Diabetes Care, 30:1862, 2007
- 7) Migoya, E. M. et al.: Can J Clin Pharmacol, 16:e165, 2009
- 8) Krishna, R. et al.: J Clin Pharmacol, 47:165, 2007
- 9) Herman, G. A. et al.: Curr Med Res Opin, 22:1939, 2006
- 10) Mistry, G. C. et al.: J Clin Pharmacol, 47:159, 2007
- 11) Mistry, G. C. et al.: Br J Clin Pharmacol, 66:36, 2008
- 12) Bergman, A. J. et al.: J Clin Pharmacol, 49:483, 2009
- 13) Wright, D. H. et al.: J Clin Pharmacol, 49:1157, 2009
- 14) Iwamoto, Y. et al.: Endocr J, 57:383, 2010
- 15) Iwamoto, Y. et al.: Diabetes Obes Metab, 12:613, 2010
- 16) Odawara, M. et al.: Diabetol Int, 2:94, 2011
- 17) Tajima, N. et al.: Diabetol Int, 2:32, 2011
- 18) Drucker, D. J.: Diabetes Care, 26:2929, 2003
- 19) Kim D. et al.: J Med Chem 48:141, 2005
- 20) Herman, G. A. et al.: J Clin Endocrinol Metab, 91:4612, 2006
- 21) シタグリブチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験（社内資料）
- 22) 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
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961
<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

(新聞発表用)

1	販 売 名	レベミル注 ペンフィル レベミル注 フレックスペン レベミル注 イノレット
2	一 般 名	インスリン デテミル (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	<u>レベミル注 ペンフィル</u> 1 カートリッジ (3 mL) 中 インスリン デテミル (遺伝子組換え) 300 単位含有 <u>レベミル注 フレックスペン及びレベミル注 イノレット</u> 1 筒 (3 mL) 中 インスリン デテミル (遺伝子組換え) 300 単位含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>レベミル注 ペンフィル</u> 通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を 1 日 2 回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 <u>レベミル注 フレックスペン及びレベミル注 イノレット</u> 通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を 1 日 2 回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
6	効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病
7	備 考	レベミル注 ペンフィルの添付文書案を別紙 1、レベミル注 フレックスペン及びレベミル注 イノレットの添付文書案を別紙 2 として添付します。

**2011年9月改訂(第6版)

*2011年2月改訂

日本標準商品分類番号 872492

承認番号	
薬価収載	2008年12月
販売開始	2007年12月

劇薬
処方せん医薬品⁽²⁾

レベミル[®]注 ペンフィル[®] Levemir[®] Penfill[®]

持効型溶解インスリンアナログ注射液

貯法:凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。

使用期限:外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1 カートリッジ中

容量		3mL
インスリン デテミル(遺伝子組換え)		300 単位 ^(注1)
添加物	酢酸亜鉛	19.8µg ^(注2)
	フェノール	5.40mg
	濃グリセリン	48.0mg
	m-クレゾール	6.18mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.67mg
	塩化ナトリウム	3.51mg
	塩酸	適量
水酸化ナトリウム		適量
識別(カラー帯の色)		グリーン
剤形・性状	注射剤	本剤は無色澄明の液である。
pH	7.20~7.60	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.1	

注1) 1単位は 24nmol に相当。本剤の単位はインスリン デテミル単位であるが、インスリン デテミル1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。

注2) 亜鉛含量として、原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、196.2µg である。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

** (効能・効果に関連する使用上の注意)

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に通ずる場合に投与すること。
- (2) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
- (3) 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。小児への投与にあっても同様とする。
 - 1) 国内の臨床試験では、中間型インスリン製剤から本剤に変更する際、前治療の70%用量より開始したが、試験終了時の用量は前治療と同様であった(【臨床成績】の項参照)。
 - 2) 他の持効型インスリン製剤から本剤へ切り替えた国内での使用経験はない。
 - 3) 投与回数及び投与時期は、原則として前治療と同じ用法で

切り替えること。

- 4) 本剤への変更により本剤及び併用している速効型又は速効型インスリン製剤の用量の調整が必要になることがある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。

- (4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合は、

- 1) 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。
- 2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがある。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦(「6.妊婦・産婦・授乳婦への投与」の項参照)
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)
 - 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3.相互作用」の項参照)
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

*2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行なったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4.副作用」の項参照)。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として疼痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型及び速効型インスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

****3.相互作用**

【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること（「4.副作用」の項参照）。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明
サルファ剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
シベンソリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2.重要な基本的注意」の項参照)。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエスト ラジオール 結合型エストロゲン 経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4.副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2.重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。	機序不明
オクタレオチド		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4.副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例498例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が43例66件(発現症例率8.6%)認められた。このうち主なものは注射部位反応12例13件(発現症例率2.4%)、重篤な低血糖3例3件(発現症例率0.6%)であった。

(1)重大な副作用

- 1)低血糖**(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。
なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。
経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。
低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。
- 2)アナフィラキシーショック**(0.2%)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	アレルギー、尋麻疹	発疹、そう痒感
肝臓		肝機能障害、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)	
眼	屈折異常	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位		リポデリストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、注射部位反応 ²⁾ (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)
その他		頭痛、浮腫、血中アミラーゼ上昇、BUN上昇

注)注射部位反応はヒトインスリンより多くみられている。その症状の

多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

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く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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

7.小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること(【臨床成績】の項参照)。

8.過量投与

(1)徴候・症状

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

(2)処置

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

9.適用上の注意

(1)投与時

1)本剤は専用のインスリンペン型注射器、また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

3)本剤は他のインスリン製剤との混合により、本剤や混合するインスリン製剤の作用時間や効果が増加するので、本剤と他のインスリン製剤を混合しないこと。

(2)保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、6週間以内に使用すること。

(3)投与経路

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

(4)投与部位

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

(5)その他

1)本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注射器の使用説明書を読むこと。

2)インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

3)注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]

4)インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

5)インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

6)1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

10.その他の注意

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

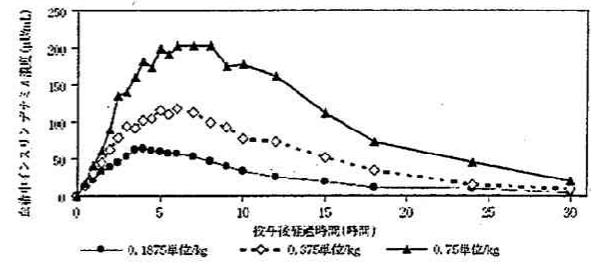
(2)本剤の作用機序(【薬効薬理】の項参照)より、血中アルブミン量が本剤の作用動態に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできないため、重篤な低アルブミン血症の患者へ投与する場合は注意すること。

※(3)ジオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

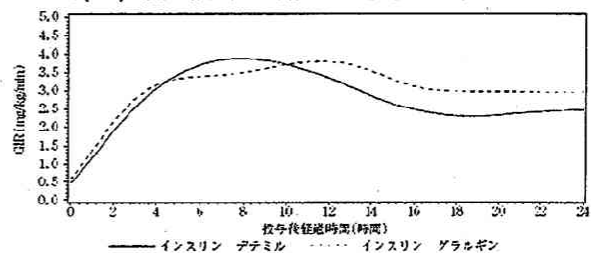
1.健康日本人における皮下注射後の血中濃度プロファイル²⁾

健康日本人19例に本剤0.1875、0.375、0.75単位/kgを大腿部に単回皮下投与したとき、平均血中薬物濃度推移は下図の通りであり、最高濃度到達時間は各投与量で投与後4.5、5.5、7時間(中央値)であった。



2.健康日本人における皮下注射後のGIRプロファイル

健康日本人40例に本剤及びインスリン グラルギン0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、24時間正常血糖クランプ法により本剤の作用を検討したとき、本剤に対するグルコース注入率(GIR)は緩徐に増加し、24時間後においても持続していた。



3.1型糖尿病患者における皮下注射後のGIRプロファイル

日本人1型糖尿病患者23例に本剤及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを腹部に単回皮下投与したとき、投与後0-24時間のGIR曲線下面積及び最大GIRに両剤で有意差はなかったが、本剤投与後の最大GIR到達時間は中央値で約6.8時間とNPHヒトインスリン投与時(約2.9時間)に比して有意に遅く、より緩徐な血糖降下作用プロファイルが認められた。

(参考:外国人データ)1型糖尿病患者12例を対象に本剤0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与したとき、本剤投与後の作用開始時間は平均約1.6時間、被験者ごとの作用消失時間は約14~24時間以上であり、5例(約42%)においては24時間目でも作用が持続していた。

4.1型糖尿病患者における皮下注射後の血糖降下作用の個体内変動(参考:外国人データ)²⁾

1型糖尿病患者52例に本剤、NPHヒトインスリン及びインスリン グラルギンのいずれか0.4単位/kgを計4回の投薬日ごとに大腿部に単回皮下投与し、GIRを測定した。投与後0-12時間のGIR曲線下面積、投与後0-24時間のGIR曲線下面積、最大GIR、25%0-24時間GIR曲線下面積到達時間の各項目について個体内変動係数(CV%)を薬剤間で比較した。いずれの項目もNPHヒトインスリン及びインスリン グラルギンに比べて本剤投与後のCV%は有意に小さく、本剤の投与ごとの血糖降下作用のばらつきが小さいことが示された。

【臨床成績】

1. Basal-Bolus療法(1型及び2型糖尿病患者)試験⁶⁾

Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者294例(本剤群195例、NPHヒトインスリン投与群99例)及び2型糖尿病患者102例(本剤群67例、NPHヒトインスリン投与群35例)を対象とし、48週投与試験を行った。本剤及びNPHヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期のBasalインスリンと同じ(1日1回就寝前又は1日2回朝食前及び就寝前に投与)とした。本剤の開始用量は前治療期のBasalインスリンの70%としたが、試験終了時の用量は前治療と同程度であった。1型糖尿病患者において、本剤はHbA1cを指標とした血糖コントロールに關し、NPHヒトインスリンと非劣性であることが検証された。また、投与終了時の空腹時血糖(FPG)は本剤投与群で有意に低かった。症例数が少なかったが、2型糖尿病患者においても、1型糖尿病患者と同様の結果が得られた。FPGの個体内変動(7日間自己測定による血糖値のSD)は、1型及び2型糖尿病患者いずれにおいても、本剤投与群でNPHヒトインスリン投与群に比べて有意に小さかった。本剤投与群で特異抗体上昇がみられたが、HbA1cの悪化を伴わなかった。夜間低血糖の相対リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。投与終了時の体重は本剤投与群で低く、1型糖尿病患者においては群間に統計学的有意差が認められた。有害事象及びその他の安全性プロファイルは、1型及び2型糖尿病患者ともに、両投与群で同様であった。

1型糖尿病患者における結果

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 ^(*)
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c(%)	195	7.40	7.33	98	7.42	7.30	0.03 [-0.14;0.21]
FPG(mg/dL)	182	170.02	145.66	89	176.05	158.62	-10.53 [-19.81;-1.25] [†]
体重(kg)	196	58.49	58.35	98	60.33	61.18	-0.92 [-1.51;-0.33] ^{††}

注1)分散分析による解析。 ** : p<0.01, * : p<0.05

2.経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者試験⁷⁾

経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者363例(本剤群180例、NPHヒトインスリン投与群183例)を対象とし、36週投与試験を行った。経口血糖降下剤との併用により、本剤及びNPHヒトインスリンを1日1回就寝前に投与した。本剤はHbA1cを指標とした血糖コントロールに、NPHヒトインスリンと非劣性であることが検証された。FPGは両投与群で約40 mg/dL低下し、投与終了時のFPGは両群間で同程度であった。本剤投与群で特異抗体及び交叉抗体の上昇がみられたが、HbA1cの悪化を伴わなかった。24時間の低血糖及び夜間低血糖の相対リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。体重は両投与群でやや増加したが、本剤投与群で有意に低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群で同様であった。

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 ^{7,8)}
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c(%)	180	8.30	7.70	183	8.32	7.65	0.07 [-0.07;0.21]
FPG(mg/dL)	175	160.24	118.36	179	159.91	116.44	2.06 [-3.95;8.07]
体重(kg)	180	61.19	61.97	183	59.95	61.13	-0.38 [-0.74;-0.02]*

注2) 分散分析による解析。 * : p<0.05

3.小児1型糖尿病患者(Basal-Bolus療法)試験

Basal-Bolus療法を実施中の小児(7~17歳)1型糖尿病患者83例(本剤群56例、NPHヒトインスリン投与群27例)を対象とし、24週投与試験を行った。本剤及びNPHヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期のBasalインスリンと同じ(1日1回就寝前又は1日2回朝食前及び就寝前に投与)とした。本剤の開始用量は前治療期のBasalインスリンの70%とした。投与終了時のHbA1cは両投与群ともやや上昇した。投与終了時のFPGは統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。低血糖の相対リスクは24時間及び夜間とも、両投与群で同程度であった。投与終了時のBMIは統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群で同様であった。

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 ^{9,10)}
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c(%)	55	7.21	7.54	27	7.54	7.67	0.10 [-0.24;0.45]
FPG(mg/dL)	50	171.20	144.16	25	165.47	162.98	-20.34 [-46.31;5.64]
BMI(kg/m ²)	55	20.5	20.9	27	21.0	21.7	-0.32 [-0.71;0.08]

注3) 分散分析による解析。

【薬効薬理】

作用機序

インスリン デテミルは、ヒトインスリンB鎖29位のリジンにC₁₄脂肪酸側鎖を結合させ、アルブミンと親和性を示すように設計されたインスリンアナログである。この脂肪酸側鎖が、インスリン デテミル六量体間の自己集合を促す⁹⁾ことと、皮下注射部位においてアルブミンと結合する⁹⁾ことから、投与部位からの吸収は緩徐となる。また、血中においては、インスリン デテミルの98%以上がアルブミンと結合し平衡状態となるため、組織への拡散及び毛細血管壁の透過が可能な非結合型インスリン デテミルの濃度は低く保たれ、インスリン デテミルの末梢の標的組織への分布は緩徐である。これらのメカニズムにより、インスリン デテミルはヒトにおいてNPHヒトインスリンと比較し緩徐な薬物動態及び代謝作用を示す¹⁰⁾。

インスリン デテミルは血中に移行後、インスリンレセプターに結合し¹¹⁾インスリンで認められる次の作用により血糖降下作用を発現する。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

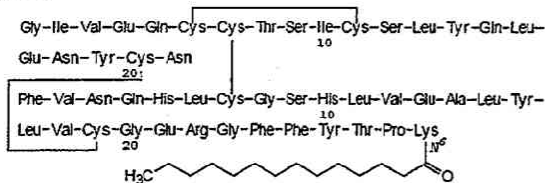
一般名：インスリン デテミル(遺伝子組換え)【命名法：JAN】

Insulin Detemir(Genetical Recombination)【命名法：JAN】

分子式：C₂₆₇H₄₀₂N₆₄O₇₆S₆

分子量：5916.82

構造式：



性状：白色の結晶性粉末である。

【包装】

1カートリッジ 3mL(100単位/mL):2本、5本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, **345**, 1195 (1995)
- 2) Jhee, S.S. et al. : J Clin Pharmacol, **44**, 258 (2004)
- 3) 入江 伸ほか : 臨床医薬, **23**, 349 (2007)
- 4) Plank, J. et al. : Diabetes Care, **28**, 1107 (2005)
- 5) Helse, T. et al. : Diabetes, **53**, 1614 (2004)
- 6) 小林 正ほか : 糖尿病, **50**, 649 (2007)
- 7) 小林 正ほか : 糖尿病, **50**, 665 (2007)
- 8) Kurtzhals, P. et al. : Biochem. J., **312**, 725 (1995)
- 9) Whittingham, J.L. et al. : Biochemistry, **36**, 2826 (1997)
- 10) Heinemann, L. et al. : Diabet Med, **16**, 332 (1999)
- 11) Kurtzhals, P. et al. : Diabetes, **49**, 999 (2000)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1 Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

受付:月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く) 午前9時~午後6時

レベミル[®]、Levemir[®]、ペンフィル[®]、Penfil[®]及びペンニードル[®]はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

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



**2011年9月改訂(第6版)

*2011年2月改訂

日本標準商品分類番号

872492

製剤	承認番号	薬価収載	販売開始
レベミル注 フレックスペン		2008年12月	2007年12月
レベミル注 イノレット		2009年9月	2009年9月

劇薬
処方せん医薬品^(注)

レベミル[®]注 フレックスペン[®] Levemir[®] FlexPen[®] レベミル[®]注 イノレット[®] Levemir[®] InnoLet[®]

持効型溶解インスリンアナログ注射液


貯 法:凍結を避け、2~8°Cに遮光して保存する。
使用期限:外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1筒(3mL)中

インスリン デテミル(遺伝子組換え)		300 単位 ^(注1)
添加物	酢酸亜鉛	19.8 μ g ^(注2)
	フェノール	5.40mg
	濃グリセリン	48.0mg
	m-クレゾール	6.18mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.67mg
	塩化ナトリウム	3.51mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (注入ボタン)	色 刻み	グリーン なし 
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。	
pH	7.20~7.60	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.1	

注1) 1単位は24nmolに相当。本剤の単位はインスリン デテミル単位であるが、インスリン デテミル1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。

注2) 亜鉛含量として
原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、196.2 μ gである。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

**《効能・効果に関連する使用上の注意》

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- (2) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
- (3) 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。小児への投与にあたっては同様とすること。
 - 1) 国内の臨床試験では、中間型インスリン製剤から本剤に変更する際、前治療の70%用量より開始したが、試験終了時の用量は前治療と同様であった(【臨床成績】の項参照)。
 - 2) 他の持効型インスリン製剤から本剤へ切り替えた国内

での使用経験はない。

- 3) 投与回数及び投与時期は、原則として前治療と同じ用法で切り替えること。
- 4) 本剤への変更により本剤及び併用している速効型又は速効型インスリン製剤の用量の調整が必要になることがある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。
- (4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合:
 - 1) 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。
 - 2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがある。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦(「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやしい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)
 - 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3.相互作用」の項参照)
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

*2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただけで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやしい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4.副作用」の項参照)。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型及び超速効型インスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

*3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ヒグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること（「4.副作用」の項参照）。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明
サルファ剤		機序不明 インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
シベンソリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩 水和物		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある（「2.重要な基本的注意」の項参照）。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクトド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエスト ラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		

ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン オクトレオチド	血糖降下作用の増強による低血糖症状（「4.副作用」の項参照）、又は減弱による高血糖症状（「2.重要な基本的注意」の項参照）があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例 498 例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が 43 例 66 件(発現症例率 8.6%)認められた。このうち主なものは注射部位反応 12 例 13 件(発現症例率 2.4%)、重篤な低血糖 3 例 3 件(発現症例率 0.6%)であった。

(1) 重大な副作用

- 低血糖**(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。
なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。
経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内に投与すること。
低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。
- アナフィラキシーショック(0.2%)**(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫(頻度不明)**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	アレルギー、尋麻疹	発疹、そう痒感
肝臓		肝機能障害、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)	
眼	屈折異常	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位		リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、注射部位反応 ^{注)} (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)
その他		頭痛、浮腫、血中アミラーゼ上昇、BUN上昇

注)注射部位反応はヒトインスリンより多くみられている。その症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

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く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること(【臨床成績】の項参照)。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

9. 適用上の注意

(1) 投与時

本剤は他のインスリン製剤との混合により、本剤や混合するインスリン製剤の作用時間や効果が変化するので、本剤と他のインスリン製剤を混合しないこと。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、6週間以内に使用すること。

(3) 投与経路

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

(4) 投与部位

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

(5) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
- 2) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。
[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
- 3) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 4) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 5) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]
- 6) インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
- 7) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 8) 1本のフレックスペン及びバイレットを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

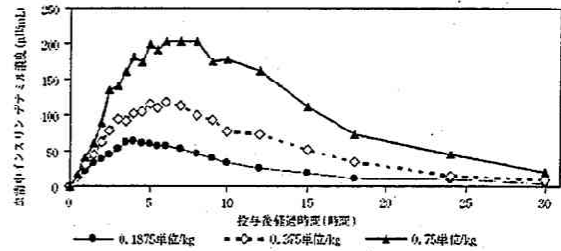
- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある²⁾。
- (2) 本剤の作用機序(【薬効薬理】の項参照)より、血中アルブミン量が本剤の作用動態に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできないため、重篤な低アルブミン血症の患者へ投与する場合は注意すること。

* (3) ビオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

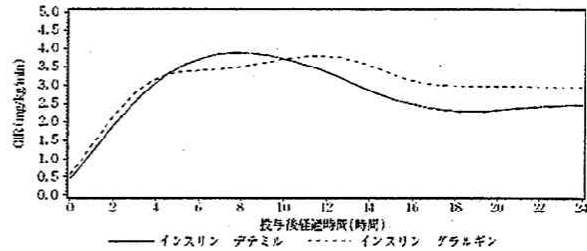
1. 健康日本人における皮下注射後の血中濃度プロファイル²⁾

健康日本人19例に本剤0.1875、0.375、0.75単位/kgを大腿部に単回皮下投与したとき、平均血清中薬物濃度推移は下図の通りであり、最高濃度到達時間は各投与量で投与後4、5、5.7時間(中央値)であった。



2. 健康日本人における皮下注射後のGIRプロファイル

健康日本人40例に本剤及びインスリン グラルギン0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、24時間正常血糖クランプ法により本剤の作用を検討したとき、本剤に対するグルコース注入率(GIR)は緩徐に増加し、24時間後においても持続していた。



3. 1型糖尿病患者における皮下注射後のGIRプロファイル

日本人1型糖尿病患者23例に本剤及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを腹部に単回皮下投与したとき、投与後0-24時間のGIR曲線下面積及び最大GIRに両剤で有意差はなかったが、本剤投与後の最大GIR到達時間は中央値で約6.8時間とNPHヒトインスリン投与時(約2.9時間)に比して有意に遅く、より緩徐な血糖降下作用プロファイルが認められた³⁾。

(参考: 外国人データ) 1型糖尿病患者12例を対象に本剤0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与したとき、本剤投与後の作用開始時間は平均約1.6時間、試験者ごとの作用消失時間は約14~24時間以上であり、5例(約42%)においては24時間目でも作用が持続していた⁴⁾。

4. 1型糖尿病患者における皮下注射後の血糖降下作用の個体内変動(参考: 外国人データ)⁵⁾

1型糖尿病患者52例に本剤、NPHヒトインスリン及びインスリン グラルギンのいずれか0.4単位/kgを計4回の投薬日ごとに大腿部に単回皮下投与し、GIRを測定した。投与後0-12時間のGIR曲線下面積、投与後0-24時間のGIR曲線下面積、最大GIR、25%0-24時間GIR曲線下面積到達時間の各項目について個体内変動係数(CV%)を薬剤間で比較した。いずれの項目ともNPHヒトインスリン及びインスリン グラルギンに比べて本剤投与後のCV%は有意に小さく、本剤の投与ごとの血糖降下作用のばらつきが小さいことが示された。

【臨床成績】

1. Basal-Bolus療法(1型及び2型糖尿病患者)試験⁶⁾

Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者294例(本剤群196例、NPHヒトインスリン投与群98例)及び2型糖尿病患者102例(本剤群67例、NPHヒトインスリン投与群35例)を対象とし、48週投与試験を行った。本剤及びNPHヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期のBasalインスリンと同じ(1日1回就寝前又は1日2回朝食前及び就寝前に投与)とした。本剤の開始用量は前治療期のBasalインスリンの70%としたが、試験終了時の用量は前治療と同程度であった。1型糖尿病患者において、本剤はHbA1cを指標とした血糖コントロールに関し、NPHヒトインスリンと非劣性であることが検証された。また、投与終了時の空腹時血糖(FPG)は本剤投与群で有意に低かった。症例数が少なかったが、2型糖尿病患者においても、1型糖尿病患者と同様の結果が得られた。FPGの体内変動(7日間自己測定による血糖値のSD)は、1型及び2型糖尿病患者いずれにおいても、本剤投与群でNPHヒトインスリン投与群に比べ有意に小さかった。本剤投与群で特異抗体上昇がみられたが、HbA1cの悪化を伴わなかった。夜間低血糖の相対リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。投与終了時の体重は本剤投与群で低く、1型糖尿病患者においては群間に統計学的な有意差が認められた。有害事象及びその他の安全性プロファイルは、1型及び2型糖尿病患者ともに、両投与群と同様であった。

1型糖尿病患者における結果

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 ^(*)
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c (%)	195	7.40	7.33	98	7.42	7.30	0.03 [-0.14;0.21]
FPG (mg/dL)	182	170.02	145.66	89	176.05	158.62	-10.53 [-19.81;-1.25]*
体重 (kg)	196	58.49	58.35	98	60.33	61.18	-0.92 [-1.51;-0.33]**

注1) 分散分析による解析。 ** : p<0.01, * : p<0.05

2. 経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者試験⁷⁾

経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者363例(本剤群180例、NPHヒトインスリン投与群183例)を対象とし、36週投与試験を行った。経口血糖降下剤との併用により、本剤及びNPHヒトインスリンを1日1回就寝前に投与した。本剤はHbA1cを指標とした血糖コントロールに関し、NPHヒトインスリンと非劣性であることが検証された。FPGは両投与群で約40 mg/dL低下し、投与終了時のFPGは両群間で同程度であった。本剤投与群で特異抗体及び交叉抗体の上昇がみられたが、HbA1cの悪化を伴わなかった。24時間の低血糖及び夜間低血糖の相対リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。体重は両投与群でやや増加したが、本剤投与群で有意に低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群と同様であった。

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 ^(*)
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c (%)	180	8.30	7.70	183	8.32	7.65	0.07 [-0.07;0.21]
FPG (mg/dL)	175	160.24	118.36	179	159.91	116.44	2.06 [-3.95;8.07]
体重(kg)	180	61.19	61.97	183	59.95	61.13	-0.38 [-0.74;-0.02]*

注2) 分散分析による解析。 * : p<0.05

3. 小児1型糖尿病患者(Basal-Bolus療法)試験

Basal-Bolus療法を実施中の小児(7~17歳)1型糖尿病患者83例(本剤群56例、NPHヒトインスリン投与群27例)を対象とし、24週投与試験を行った。本剤及びNPHヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期のBasalインスリンと同じ(1日1回就寝前又は1日2回朝食前及び就寝前に投与)とした。本剤の開始用量は前治療期のBasalインスリンの70%とした。投与終了時のHbA1cは両投与群ともやや上昇した。投与終了時のFPGは統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。低血糖の相対リスクは24時間及び夜間とも、両投与群で同程度であった。投与終了時のBMIは統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群と同様であった。

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 ^(*)
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c (%)	55	7.21	7.54	27	7.54	7.67	0.10 [-0.24;0.45]
FPG (mg/dL)	50	171.20	144.16	25	165.47	162.98	-20.34 [-46.31;5.64]
BMI (kg/m ²)	55	20.5	20.9	27	21.0	21.7	-0.32 [-0.71;0.08]

注3) 分散分析による解析。

【薬効薬理】

作用機序

インスリン デテミルは、ヒトインスリンB鎖29位のリジンにC₁₄脂肪酸側鎖を結合させ、アルブミンと親和性を示すように設計されたインスリンアナログである。この脂肪酸側鎖が、インスリン デテミル六量体間の自己会合を促す⁸⁾ことと、皮下注射部位においてアルブミンと結合する⁹⁾ことから、投与部位からの吸収は緩徐となる。また、血中においては、インスリン デテミルの98%以上がアルブミンと結合し平衡状態となるため、組織への拡散及び毛細血管壁の透過が可能な非結合型インスリン デテミルの濃度は低く保たれ、インスリン デテミルの末梢の標的組織への分布は緩徐である。これらのメカニズムにより、インスリン デテミルはヒトにおいてNPHヒトインスリンと比較し緩徐な薬物動態及び代謝作用を示す¹⁰⁾。

インスリン デテミルは血中に移行後、インスリンレセプターに結合し¹¹⁾インスリンで認められる次の作用により血糖降下作用を発現する。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

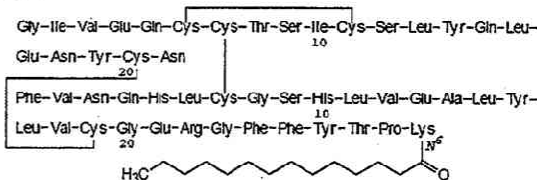
一般名:インスリン デテミル(遺伝子組換え) [命名法:JAN]

Insulin Detemir(Genetical Recombination)[命名法:JAN]

分子式:C₂₅₇H₄₀₂N₅₄O₇₆S₆

分子量:5916.82

構造式:



性状:白色の結晶性粉末である。

【包装】

- 1筒 3mL(100単位/mL)
- レベミル注 フレックスペン:2本、5本
- レベミル注 イノレット:2本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, **345**, 1195 (1995)
- 2) Jhee, S.S. et al. : J Clin Pharmacol, **44**, 258 (2004)
- 3) 入江 伸ほか : 臨床医薬, **23**, 349 (2007)
- 4) Plank, J. et al. : Diabetes Care, **28**, 1107 (2005)
- 5) Heise, T. et al. : Diabetes, **53**, 1614 (2004)
- 6) 小林 正ほか : 糖尿病, **50**, 649 (2007)
- 7) 小林 正ほか : 糖尿病, **50**, 665 (2007)
- 8) Kurtzhals, P. et al. : Biochem. J., **312**, 725 (1995)
- 9) Whittingham, J.L. et al. : Biochemistry, **36**, 2826 (1997)
- 10) Heinemann, L. et al. : Diabet Med, **16**, 332 (1999)
- 11) Kurtzhals, P. et al. : Diabetes, **49**, 999 (2000)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
受付:月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)午前9時~午後6時

レベミル[®]、Levenio[®]、フレックスペン[®]、FlexPen[®]、イノレット[®]、ImoLet[®]及びインノレット[®]はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

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



(新聞発表用)

1	販売名	エンドキサン錠50mg
2	一般名	シクロホスファミド水和物
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	1錠中シクロホスファミド水和物53.45mg (無水物として50mgに相当)
5	用法・用量	<p>1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>(1) 単独で使用する場合 通常、成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日100~200mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。</p> <p>2. 治療抵抗性のリウマチ性疾患 通常、成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日50~100mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>3. <u>ネフローゼ症候群</u> <u>通常、成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日50~100mgを8~12週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> <u>通常、小児にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日2~3mg/kgを8~12週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常1日100mgまでとする。原則として、総投与量は300mg/kgまでとする。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>多発性骨髄腫、悪性リンパ腫 (ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、乳癌、急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍 (神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。</p> <p>慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患 (絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫</p> <p>2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患</p> <p>3. <u>ネフローゼ症候群 (副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は、アルキル化剤であり、今回「ネフローゼ症候群 (副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)」に関する効能追加について申請した。

()

()

貯 法: 30℃以下で保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

日本標準商品分類番号
874211

承認番号 21900ANX01512
薬価収載 2007年12月
販売開始 1992年10月
効能追加 2011年2月

アルキル化剤*

劇薬, 処方せん医薬品^(注1)

エンドキサン錠50mg

シクロホスファミド水和物錠

Endoxan®

シオノギ製薬

【警告】**,*

1. 本剤とベントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により, 心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]
2. 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。
3. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
4. ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】*


1. ベントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を合併している患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	エンドキサン錠50mg
成分・含量 (1錠中)	シクロホスファミド水和物 53.45mg (無水物として50mgに相当)
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, グリセリン, リン酸水素カルシウム水和物, ゼラチン, タルク, ステアリン酸マグネシウム, モンタン酸エステルワックス, ポリソルベート20, カルメロースナトリウム, ポビドンK25, 軽質無水ケイ酸, マクロゴール35000, 沈降炭酸カルシウム, 酸化チタン, 精製白糖

2. 性状

販売名	エンドキサン錠50mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠で, においはない。
外形	 表面 裏面 側面
大きさ	直径 約8.1mm 厚さ 約4.6mm
重量	約0.24g

【効能・効果】**,* 【用法・用量】**,*

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 乳癌 急性白血病, 真性多血症, 肺癌, 神経腫瘍 (神経芽腫, 網膜芽腫), 骨腫瘍 ただし, 下記の疾患については, 他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 膀胱癌, 肝癌, 結腸癌, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 睾丸腫瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日100~200mgを経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 (2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ, 適宜減量する。
2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス, 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss症候群, 大動脈炎症候群等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日50~100mgを経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
3. ネフローゼ症候群 (副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日50~100mgを8~12週間経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 通常, 小児にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日2~3mg/kgを8~12週間経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 通常1日100mgまでとする。原則として, 総投与量は300mg/kgまでとする。

<効能・効果に関連する使用上の注意>**

ネフローゼ症候群に対しては, 診療ガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考に, 本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

<用法・用量に関連する使用上の注意>**

ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考にすること。

【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) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]
- (2) 腎障害のある患者 [腎障害が増悪するおそれがある。]
- (3) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- (4) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。
- (5) 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(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
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
アントラサイクリン系 薬剤 ドキシソルピシン塩酸塩、 エビルピシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

エンドキサンP錠[※]の承認時における安全性評価対象例42例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は32例（76%）に認められた^{6)~8)}。

（※：エンドキサンP錠は本剤の旧販売名）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 出血性膀胱炎、排尿障害（頻度不明）：出血性膀胱炎、排尿障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 4) イレウス、胃腸出血（0.1~5%未満）：イレウス、胃腸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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎、肺線維症（0.1~5%未満）：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋障害、心不全（0.1~5%未満）：心筋障害、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）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、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 8) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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。

- 9) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明) : 肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 肝機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 急性腎不全 (頻度不明) : 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので, 腎機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (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, 必要に応じて, 減量, 休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害, 黄疸, コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇, 蛋白尿, 浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振, 味覚異常, 口渇, 潰瘍性口内炎, 胸やけ, おくび, 腹部膨満感, 腹痛, 便秘, 下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛, 皮膚炎, 色素沈着, 爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛, 眩暈, 不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常, 心悸亢進, 低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全, 甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症, 卵巣機能不全, 無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱, 創傷の治癒遅延, 高血糖, CK (CPK) 上昇	

5. 高齢者への投与
 高齢者では, 生理機能が低下していることが多く, 副作用があらわれやすいので, 用量並びに投与間隔に留意すること。
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。[催奇形性を疑う症例報告があり, また, 動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている。]
 (2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。[乳汁中に分泌されることが報告されている。]
7. 小児等への投与
 (1) 自覚的並びに他覚的症狀の寛解, 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合: 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。[「重要な基本的注意」の項参照]
 (2) ネフローゼ症候群の場合: 低出生体重児, 新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項参照]
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
 本剤を投与した雄ラットを, 本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ, 胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁹⁾。

【薬物動態】

1. 代謝
 (1) 本剤は, 主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され, 活性化される。また, CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている¹⁰⁾。(in vitro)

- (2) 代謝物¹¹⁾: 4-ヒドロキシシクロホスファミド*, アルドホスファミド*, ホスファミドマスタード*, アクロレイン, 4-ケトシクロホスファミド, カルボキシホスファミド
 (※: 活性代謝物)

2. 排泄
 (外国人によるデータ)
 (参考)

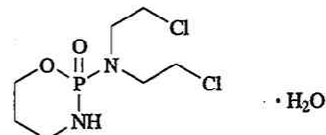
- (1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に, ¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8~80mg/kg*を静脈内投与した場合, 尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に, 約 68%が 4 日以内に排泄された。また, 糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され, 呼気中には投与量の約 0.9~1.4%が 4 日以内に排泄された¹²⁾。(※: 一部承認外の高用量を含む。)
 (2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹³⁾, 活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%¹³⁾, 未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった¹⁴⁾。
3. その他
 血漿蛋白結合率: シクロホスファミド 12~24%¹¹⁾ (外国人によるデータ)

【薬効薬理】

1. 薬理作用
 抗腫瘍効果
 (1) 動物移植性腫瘍に対する効果 (in vivo)
 マウスの Ehrlich 癌, Bashford 癌, ラットの吉田肉腫, Walker 癌, Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し, マウス L1210 白血病, ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている^{15)~18)}。
 (2) 細胞学的効果 (in vitro)
 ラット吉田肉腫の試験において, 短時間内に分裂像の減少, 異常分裂像がみられ, 細胞の膨化, 核の崩壊, 細胞質の融解を認めた¹⁹⁾。
 2. 作用機序
 シクロホスファミドは生体内で活性化された後, 腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し, 抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。
 (1) マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 75mg/kg を腹腔内投与し, 腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ, DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した²⁰⁾。
 (2) マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 30, 60, 120mg/kg を腹腔内に投与した場合, いずれの投与量においても, 腫瘍細胞分裂周期の G₂期 (分裂前期) に作用し, M 期 (分裂期) への移行を遅らせ, その結果として細胞の増殖を抑制した。
 なお, 120mg/kg 投与群においては S 期 (DNA 合成期) にも作用した²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: シクロホスファミド水和物 (JAN) [日局]
 Cyclophosphamide Hydrate
 化学名: N,N-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate
 分子式: C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · H₂O
 分子量: 279.10
 化学構造式:



エンドキサン錠(4)

性状： 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
酢酸(100)に極めて溶けやすく、エタノール(95)、
無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエ
チルエーテルにやや溶けやすい。
融点： 45~53℃
分配係数： 4.27 [1-オクタノール/水]

【包装】

エンドキサン錠50mg：PTP100錠(10錠×10)

【主要文献】**

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, 12, 217
[199302440]
- 2) 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：日本小児腎
臓病学会雑誌, 2005, 18(2), 170 [*****]
- 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. ネフローゼ症候群診療指
針：日本腎臓学会誌, 2011, 53(2), 78 [*****]
- 4) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009：日本腎臓学会編,
2009 [*****]
- 5) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, 4(10),
550 [*****]
- 6) 森本健ほか：社内資料(乳癌の術後再発予防における使用経験,
1988) [198801998]
- 7) 吉田穰：社内資料(早期乳癌の術後再発予防における使用経験,
1988) [198801999]
- 8) 中里博昭ほか：社内資料(胃癌の術後再発予防等における使用経
験, 1988) [198801997]
- 9) Trasler, J. M., et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- 10) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53(23), 5629
[199302712]
- 11) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態, 1986, pp. 9-22, メディカルレビュー
社, 大阪
- 12) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, 33, 226 [197300522]
- 13) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, 100, 95
[198101631]
- 14) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, 26, 69 [198702357]
- 15) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, 21, 1412 [196100101]
- 16) 山口健二ほか：基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 17) 桜井欽夫ほか：最新医学, 1961, 16(6), 1729 [196100102]
- 18) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, 19, 986 [195900062]
- 19) 海老名敏明ほか：日本臨牀, 1961, 19(10), 1990 [196100005]
- 20) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493
[196500117]
- 21) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497
[196500116]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

ドイツ バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(新聞発表用)

1	販 売 名	セルセプトカプセル 250
2	一 般 名	ミコフェノール酸 モフェチル
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1カプセル中にミコフェノール酸 モフェチル 250 mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	<p>1.腎移植の場合</p> <p>○腎移植後の難治性拒絶反応の治療 通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,500 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>○腎移植における拒絶反応の抑制 成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,000 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000 mg を上限とする。 小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。</p> <p>2.心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合 通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回500～1,500 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>○腎移植後の難治性拒絶反応の治療 (既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)</p> <p>○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植</p>
7	備 考	本剤は免疫抑制剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

規制区分：劇薬
処方せん医薬品^{※1}

貯 法：室温保存、吸湿注意

使用期限：3年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

免疫抑制剤

セルセプト[®]カプセル250
CELLCEPT[®]

ミコフェノール酸 モフェチルカプセル

承認番号	21100AMY00240
薬価収載	1999年11月
販売開始	1999年11月
効能追加	2006年2月
再審査結果	2010年10月



Roche ロシュ グループ

【警告】

臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

【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. 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）

【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）】

妊娠する可能性のある婦人（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販 売 名		セルセプトカプセル250			
成 分 (1カプセル中)	有効成分 ・含有量	ミコフェノール酸 モフェチル 250mg			
	添加物	内容物：アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、食用青色2号、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム			
色		剤 形	外 形	長 径	平均重量
キャップ	ボディ	硬カプセル (1号)		約19.6mm	約379mg
淡青色	淡赤褐色				

【効能・効果】

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

【用法・用量】

1. 腎移植の場合

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

○腎移植における拒絶反応の抑制

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回300～600mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

2. 心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制の場合

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回500～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。

しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適な治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

重度の慢性腎不全患者（糸球体濾過率<25mL/分/1.73m²）では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1回投与量は1,000mgまで（1日2回）とし、患者を十分に観察すること。

【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) 重篤な消化器系疾患のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 重度の慢性腎不全患者〔血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (3) 腎移植後臓器機能再開遅延患者〔血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎移植後の難治性拒絶反応の治療の場合、急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬（高用量ステロイド、ムロモナブ-CD3等）が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与すること。
- (2) 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染（日和見感染症や進行性多巣性白質脳症（PML））に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるため、十分注意すること。

注1）注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (3) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、EBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (4) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わりうる適切な者に、次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。
- 1) 本剤は、催奇形作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠検査が陰性であるとの結果を確認し、本剤投与前、投与中及び投与中止後6週間は避妊すること。
 - 2) 感染症状、予期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髄抑制症状、又は下痢等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 3) 皮膚癌の危険性を避けるため、帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けること。
- (5) 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤は、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素 (IMPDH) 阻害剤であるため、ヒポキサンチン-グアニン-ホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 欠損症 (Lesch-Nyhan症候群、Kelley-Seegmiller症候群) の患者に使用すると、高尿酸血症を増悪させる可能性があるので十分注意すること。
- (7) 重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者での使用経験はない。

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 (乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等)	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。

(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
アザチオプリン ミゾリピン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。	両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
シクロスボリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
腸肝循環に影響を与える薬剤 コレステラミン コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	コレステラミンとの併用により、本剤のAUCが40%低下したとの報告がある。
マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セベラマー	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤のC _{max} が30%、AUCが25%低下したとの報告がある。
シプロフロキサシン アモキシシリン・クラ ブラン酸 (合剤)	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤のトラフ値が54%低下したとの報告がある。本剤の腸肝循環が阻害され本剤のトラフ値が低下すると考えられる。
リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	リファンピシンが肝代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	本剤の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビルの血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。	腎尿管での分泌が競合する。
不活化ワクチン インフルエンザHA ワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。

4. 副作用

本剤に関する適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。
腎移植:承認時までの試験281例において、副作用は、220例(78.3%)に認められた。主な副作用は、免疫グロブリン減少98件(34.9%)、高尿酸血症59件(21.0%)、白血球減少52件(18.5%)等であった。(効能・効果追加時:2000年12月)
製造販売後の調査867例において、副作用は、488例(56.3%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染117件(13.5%)、下痢117件(13.5%)、白血球減少70件(8.1%)等であった。(再審査終了時)

厚生労働科学研究として実施された臨床試験において、25例中16例(64.0%)で30件の副作用が認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症9件、サイトメガロウイルス感染4件、下痢3件等であった。(小児における用法・用量追加時¹⁾)

心移植、肝移植、肺移植、脾移植:国内における臨床試験成績は得られていない。(効能・効果追加時:2005年2月)
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、腎移植の効能・効果追加時までの国内臨床試験及び製造販売後における使用成績調査、特別調査の結果を合わせて算出した。

(1) 重大な副作用

- 1) 感染症(頻度不明):免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシステイス感染症、パルボウイルス感染症、ノカルジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等があらわれることがある。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、肝炎、胆管炎、膿瘍があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休

薬、抗生物質、抗ウイルス剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 2) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明):進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) BKウイルス腎症(頻度不明):BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 汎血球減少(0.5%)、好中球減少(0.3%)、無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(12.5%)、血小板減少(1.6%)、貧血(7.1%)、赤芽球癆(頻度不明):このような症状があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) 悪性リンパ腫(0.1%)、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)(以上0.5%):他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。
- 6) 消化管潰瘍(1.4%)、消化管出血(0.2%)、消化管穿孔(0.1%)、イレウス(0.4%):このような症状があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 重度の下痢(頻度不明):重度の下痢があらわれることがあり、脱水症状に至った症例も報告されているので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、患者の状態により止瀉薬の投与、補液等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて減量又は休薬を考慮すること。
- 8) アシドーシス、低酸素症(以上頻度不明)、糖尿病(0.4%)、脱水症(0.2%):このような症状があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 血栓症(0.3%):脳梗塞、網膜静脈血栓症、動脈血栓症があらわれることがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 重度の腎障害(頻度不明):腎不全、腎尿管管壊死、水腎症、腎機能障害があらわれることがあるので、頻りに臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチンクリアランス、尿蛋白等)を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 心不全(0.3%)、狭心症(0.1%)、心停止(頻度不明)、不整脈(期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等)(0.2%)、肺高血圧症、心嚢液貯留(以上頻度不明):このような症状があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) 肝機能障害(2.0%)、黄疸(0.1%):AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン、LDHの上昇、黄疸があらわれることがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 13) 肺水腫(0.1%)、無呼吸、気胸(以上頻度不明):このような症状があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 14) 痙攣(0.2%)、錯乱、幻覚、精神病(以上頻度不明):こ

のような症状があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 15) アレルギ―反応(頻度不明)、難聴(0.1%):このような症状があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用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。

	頻度不明 ^{※2)}	1%以上	1%未満
血液	低色素性貧血、赤血球増加症、斑状出血、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、点状出血	ヘマトクリット値減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少
消化器	腸絨毛萎縮 ^{※3)} 、歯肉炎、歯肉肥厚、鼓腸、口渇、口内乾燥、直腸障害	下痢(13.4%)、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腹部膨満、腸炎、胃炎	口内炎、便秘、メレナ、肺炎、消化不良、嚥下障害
精神神経系	筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、ニューロパシー、思考異常、失神		しびれ(四肢・舌等)、めまい、頭痛、うつ、不眠、不安、譫妄、感覚減退、振戦
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-P、ビリルビンの上昇	LAPの上昇
腎臓	頻尿、遺尿、尿失禁、尿閉	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、アルブミン尿、血尿、排尿障害、クレアチニン上昇
代謝異常	循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、高リン酸血症、アルカローシス	高尿酸血症(6.8%)、Mg上昇、トリグリセライド上昇、高脂血症、コレステロール上昇、コリンエステラーゼ低下	AG比異常、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下、血糖値上昇、低カルシウム血症、痛風、低マグネシウム血症、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下
皮膚	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、痒痒、発汗、皮膚潰瘍、男性型多毛症		脱毛、蜂巣炎、発疹、痒疹、小水疱性皮膚疹
呼吸器	呼吸困難、喘息、胸水、鼻出血、喀血、しゃっくり、喀痰増加、過換気、無気肺	鼻炎	咽頭炎、副鼻腔炎、咳増加
筋・骨格	下腿直直、骨粗鬆症		筋力低下、関節痛、筋痛
循環器	起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣		頰脈、高血圧
眼	結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血		白内障
耳	耳痛、耳鳴		

	頻度不明 ^{注2)}	1%以上	1%未満
内分泌	副甲状腺障害、クッシング症候群、甲状腺機能低下		
その他	疼痛、顔面浮腫、嚢腫(リンパ嚢腫、陰嚢嚢腫を含む)、インフルエンザ様症状、出血、骨盤痛、ヘルニア、体重増加、インポテンス、腹水、頭部痛、蒼白	免疫グロブリン減少(8.5%)、発熱、CRP上昇、サイトメガロウイルス抗体増加 ^{注4)}	倦怠感、胸痛、免疫グロブリン増加、無力症、浮腫、体重減少、悪寒

注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用
 注3) 遷延する下痢、また、重症の場合には、体重減少があらわれることがある。
 注4) 腎移植の効能・効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。

5. 高齢者への投与

感染症、消化管出血等の副作用発現の危険性が増加するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて用量等の調節を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中に他の免疫抑制剤と併用して本剤を服用した患者において、耳奇形を含む先天性奇形を有する児を出産した例が報告されている。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂(6mg/kg/日)等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂(90mg/kg/日)等が報告されている。〕
- (2) 妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。(「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 授乳婦に投与する場合には、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(6mg/kg単回投与)が報告されている。〕

7. 小児等への投与

腎移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

〔国外で行われた生後3か月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児(特に6歳未満)の方が成人に比べて高かった。〕
 腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

本剤は通常血液透析では除去されないが、コレステラミン(胆汁酸結合剤)投与により排泄を促進することによって除去できる。

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

- (1) 脾臓摘出/血漿交換ラットの実験(40mg/kg/日を7日間、その後20mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与)で投

与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある²⁾。

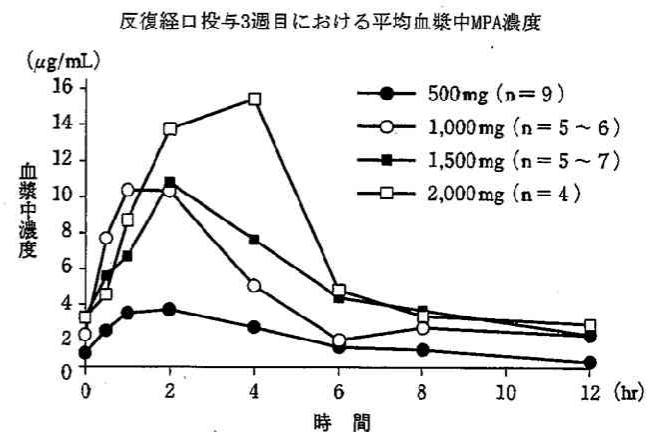
- (2) サルで、下痢、貧血、白血球減少(45mg/kg/日以上)が報告されている。
- (3) 細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1. 血中濃度^{2,3)}

腎移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1回500~2,000mg[※]を1日2回反復経口投与したとき、投与開始3週目における活性代謝物ミコフェノール酸(MPA)の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCに用量比例性が認められた。



※ 承認された用量は1回1,000mg又は1,500mgである

2. 小児腎移植患者での薬物動態¹⁾ (参考)

小児腎移植患者(2~17歳)にミコフェノール酸 モフェチルとして1回300~600mg/m²を1日2回反復経口投与した時の投与3か月目における血漿中のMPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。なお、試験全期間(12か月)における平均投与量は655.0mg/m²/日であった。

反復経口投与3か月目におけるMPAの薬物動態パラメータ

年齢範囲 (例数)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)
<6歳(3)	0.5 ± 0.0	11.5 ± 7.8	—
6歳~<12歳(5)	0.5 ± 0.2	25.3 ± 10.4	—
12歳~(7)	1.0 ± 0.6	19.1 ± 8.0	—
全患者(15)	—	20.9 ± 10.2	46.7 ± 19.0

<外国人における成績(参考)>

1. 血中濃度²⁾

健康成人12例にミコフェノール酸 モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)

MPA	0.726±0.443	24.0±11.9	15.8±8.40	57.9±16.4
-----	-------------	-----------	-----------	-----------

平均値±SD

2. 腎機能低下患者での薬物動態⁹⁾

健康成人、腎機能低下患者及び透析患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

GFR (mL/min/1.73m ²)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₉₆ (μg·hr/mL)
>80 (n=6)	0.8±0.3	25.3±8.0	45.0±22.6
50-80 (n=6)	0.8±0.3	26.0±3.8	59.9±12.9
25-49 (n=6)	0.8±0.3	19.0±13.2	52.9±25.5
<25 (n=6)	1.0±0.4	16.3±10.8	78.6±46.4
透析後投与 (n=6)	0.8±0.3	16.1±7.3	76.9±25.4
投与後透析 (n=6)	2.3±3.8	7.1±2.8	60.5±38.1

平均値±SD, n:症例数

3. 心移植患者での薬物動態¹⁾

心移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

測定時期	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)
心移植後 1日目	2.02±1.83 (n=17)	11.6±7.45 (n=17)	36.7±11.9 (n=16)
心移植後 5日目	1.58±0.998 (n=10)	13.3±7.80 (n=10)	実施せず
心移植後 退院前日	1.77±1.32 (n=11)	11.5±6.76 (n=11)	43.3±20.8 (n=9)
心移植後 6か月	1.12±0.655 (n=52)	19.8±9.27 (n=54)	53.9±20.0 (n=53)

平均値±SD, n:症例数

4. 肝移植患者での薬物動態²⁾

肝移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000mg 1日2回7日間の静脈投与に引き続き、ミコフェノール酸 モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

測定時期	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)
初回投与日 (n=21)	1.13±0.430	13.2±6.64	31.0±14.3
投与開始 6か月後 (n=14)	1.07±0.600	29.3±17.2	60.6±18.4

平均値±SD, n:症例数

5. 蛋白結合率

MPAの血漿蛋白結合率は、0.3~200μg/mLの濃度範囲では97~98%であり、そのうち約96%が血清アルブミンへの結合であった。

(*in vitro*試験)

6. 代謝・排泄

ミコフェノール酸 モフェチルは投与後速やかにヒトの消化管粘膜、肝臓、血液でMPAと非活性化代謝物ヒドロキシエチルモルフォリン (HEM) に加水分解される。MPA由来の代謝物については、健康成人4例に¹⁴C-ミコフェノール酸 モフェチルを1,000mg単回経口投与したとき、投与後72時間までに約90%が尿中に、約5%が糞中に排泄された。このうち尿中排泄物の約95%はMPAのグルクロン酸抱合体(MPAG)であった。HEM由来の代謝物は、投与後24時間までに約92.1%が尿中に排泄され、主代謝物としてはHEMの酸化反応生成物カルボキシメチルモルフォリンであった。

7. 小児腎移植患者での薬物動態

小児腎移植患者(生後3か月から18歳以下)にミコフェノール酸 モフェチルの経口用懸濁剤液600mg/m²を1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。小児腎移植患者におけるMPAの平均AUC₀₋₁₂は、カプセル剤1,000mg 1日2回の反復経口投与を受けた成人腎移植患者の結果と同様であった。

測定時期	年齢範囲 (例数)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)*	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL) ^a
移植後 7日目	3か月~<2歳(6) ^b	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.66
	3か月~<6歳(17)	1.63±2.65	13.2±7.16	27.4±9.54
	6歳~<12歳(16)	0.940±0.546	13.1±6.30	33.2±12.1
	12歳~18歳(21)	1.16±0.830	11.7±10.7	26.3±9.14 ^c
	全患者(54)	1.24±1.70	12.6±8.37	28.7±10.5
移植後 3か月目	3か月~<2歳(4) ^b	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	3か月~<6歳(15)	0.989±0.511	22.7±10.1	49.7±18.2
	6歳~<12歳(14)	1.21±0.532	27.8±14.3	61.9±19.6
	12歳~18歳(17)	0.978±0.484	17.9±9.57	53.6±20.3 ^d
	全患者(46)	1.05±0.507	22.5±11.8	54.9±19.6 ^e
移植後 9か月目	3か月~<2歳(4) ^b	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6
	3か月~<6歳(12)	0.869±0.479	30.4±9.16	61.0±10.7
	6歳~<12歳(11)	1.12±0.462	29.2±12.6	66.8±21.2
	12歳~18歳(14)	1.09±0.518	18.1±7.29	56.7±14.0
	全患者(37)	1.03±0.488	25.4±11.1	61.1±15.7

*600mg/m²用量に補正した、^b3か月~<6歳と重複する、^cn=20、^dn=16、^en=45

(参考) 動物実験の結果

1) 腸肝循環³⁾

¹⁴C-ミコフェノール酸 モフェチル5mg/kgを経口投与した雄ラットから投与後1時間までに排泄された胆汁を別の雄ラットに経口投与したところ、胆汁中に排泄された放射能の約85%が再吸収された。

2) 乳汁移行¹⁰⁾

¹⁴C-ミコフェノール酸 モフェチル6mg/kgを授乳ラットに単回経口投与したところ、投与後24時間までの乳汁中放射能のAUCは血漿中放射能のAUCの19%であった。また、乳汁中には未変化体は認められず主代謝物はMPA及びMPAGであった。

【臨床成績】

1. 腎移植後の難治性拒絶反応の治療

1) 日本人における成績¹¹⁾

腎移植後の難治性拒絶反応患者41例に対して、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12週間経口投与したときの治療効果を検討した国内臨床試験において、有効性評価対象症例26例の成績概要は以下のとおりであった。

難治性拒絶反応に対する治療効果 症例数(%)

著効	有効	やや有効	無効	計
12(46.2)	6(23.1)	3(11.5)	5(19.2)	26
18(69.2)		8(30.8)		

拒絶反応再発率 症例数(%)

再発なし	再発あり
22(84.6)	4(15.4)

移植腎生着率 症例数(%)

生着	機能廃絶
23(88.5)	3(11.5)

2) 外国人における成績(参考)

腎移植後の難治性拒絶反応患者77例に対して、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mgを1日2回8週間経口投与したときの治療効果を検討した米国での第I/II相臨床試験成績をもとに、投与前の血清クレアチニン値が5.0mg/dL以上群と5.0mg/dL未満群の2群で層別解析した結果、完全寛解例数は以下のとおりであった。

投与開始前血清クレアチニン値による治療効果 症例数(%)

≥5.0mg/dL	<5.0mg/dL	計
7/13(53.8)	45/64(70.3)	52/77(67.5)

2. 腎移植における拒絶反応の抑制

1) 成人¹²⁾

腎移植後の患者136例に対して、シクロスポリン及びステロイド併用下にミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000mg又は1,500mgを1日2回24週間経口投与したときの拒絶反応抑制効果を

検討した二重盲検比較試験において、有効性評価対象症例125例の成績は以下のとおりであった。

急性拒絶反応の発現率 症例数(%)

1回投与量	急性拒絶反応の発現例数(%)	投与例数
1,000mg	22(34.9)	63
1,500mg	17(27.4)	62

生存率 症例数(%)

1回投与量	生存例数(%)
1,000mg	63(100)
1,500mg	61(98.4)

移植腎生着率 症例数(%)

1回投与量	生着例数(%)
1,000mg	62(98.4)
1,500mg	58(93.5)

2) 小児¹⁾ (参考)

小児腎移植患者 25 例 (2~17 歳) に対して、他の免疫抑制剤との併用下でミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 300~600 mg/m² を 1 日 2 回経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した臨床試験において、腎移植後 6 カ月の拒絶反応発現率は 24.0% (6/25 例)、腎移植後 1 年の生存率及び生着率はいずれも 100.0% (25/25 例) であった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制²⁾

国外で行われた心移植後患者578例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸 モフェチル(MMF; 1回1,500mgを1日2回経口投与)あるいはアザチオプリン(AZA; 1.5~3.0mg/kg/日の経口投与)を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった(外国人における成績)。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=289	AZA群 n=289
移植後6カ月間における心血行動態に影響を伴った拒絶反応の発現例数(死亡又は再移植を含む)(%)	92(31.8)	100(34.6)
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数(%)	18(6.2)	33(11.4)

4. 肝移植における拒絶反応の抑制³⁾

国外で行われた肝移植後患者565例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸 モフェチル(MMF; 1回1,500mgを1日2回経口投与)あるいはアザチオプリン(AZA; 1.0~2.0mg/kg/日の経口投与)を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった(外国人における成績)。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=278	AZA群 n=287
移植後6カ月間に生検により確認され、治療を受けた拒絶反応の発現例数(死亡又は再移植を含む)(%)	106(38.1)	137(47.7)
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数(%)	39(14.0)	42(14.6)

5. 肺移植における拒絶反応の抑制

国外において肺移植患者における拒絶反応の抑制効果¹⁵⁻¹⁷⁾が認められている(外国人における成績)。

6. 脾移植における拒絶反応の抑制

国外において脾移植(脾腎同時移植)患者における拒絶反応の抑制効果¹⁸⁻²⁰⁾が認められている(外国人における成績)。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁵⁻³⁰⁾

ミコフェノール酸 モフェチルは、生体内で速かにMPAに加水分解される。MPAは、*de novo*系、*salvage*系2つのプリン生合成経路の内、*de novo*経路の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素を不競合的、可逆的かつ特異的に阻害することにより、GTP、デオキシGTPを枯渇させ、DNA合成を抑制する。T、Bリンパ

球細胞は核酸合成を主として*de novo*系に依存するのに対して、免疫系以外の細胞は*de novo*、*salvage*両系に依存している。MPAは*salvage*系酵素には影響しないため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し、臓器移植後に発症する拒絶反応の形成不全を誘導する。

2. 免疫薬理作用

1) *in vitro* 試験²⁰⁻³²⁾

ヒトリンパ球系細胞株の増殖、マイトジェン刺激したヒト末梢血リンパ球及び脾臓Bリンパ球の増殖や抗体産生、並びにヒトリンパ球の混合リンパ球反応を強力に抑制した。一方、ヒト線維芽細胞、臍帯内皮細胞の増殖抑制は軽度であった。

2) *in vivo* 試験²²⁻³⁴⁾

マウス細胞傷害性Tリンパ球の誘導抑制、感作マウス及びラット脾臓の抗体産生抑制、脾臓摘出ラットの血中自然抗体産生能低下、感作マウスリンパ節、脾臓のDNA合成の特異的抑制を示した。

3. 移植免疫抑制作用²⁵⁻⁴²⁾

動物の同種臓器移植において、進行性急性拒絶反応の改善を認めた(イヌ腎臓、ラット心臓・小腸)。また、急性拒絶反応を抑制し、移植臓器片の生着・生存期間を延長させ、他剤との併用投与により免疫抑制作用を増強した(イヌ腎臓・肝臓、ラット心臓・小腸、マウス脾臓)。さらに、ラット脈管炎モデルでの冠状動脈炎、内臓増殖・肥厚を抑制した。

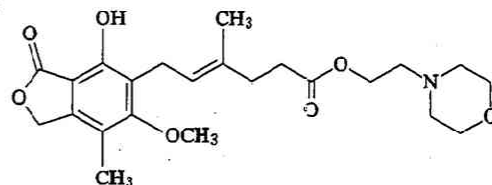
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ミコフェノール酸 モフェチル(Mycophenolate Mofetil) (JAN)

略名: MMF

化学名: 2-morpholinyl (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoate

構造式:



分子式: C₂₃H₃₁NO₇

分子量: 433.49

性状: 白色~微黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融解範囲: 94~98°C (融解開始点と融解終点の差は2.5°C以内)

【包装】

セルセプトカプセル250: 100カプセル(PTP、バラ)

【主要文献】

- 1) 飯島一誠, 他: 日本小児腎臓病学会雑誌: 24, 36(2011)
- 2) Figueroa J, et al.: Transplantation: 55, 1371(1993)
- 3) 高橋公太, 他: 移植: 32, 135(1997)
- 4) 社内資料: 腎移植患者における薬物動態(国内)
- 5) 社内資料: 健康成人における薬物動態(海外)
- 6) Heather JJ, et al.: Clin Pharmacol Ther: 63, 512(1998)
- 7) 社内資料: 心移植患者における薬物動態(海外)
- 8) 社内資料: 肝移植患者における薬物動態(海外)
- 9) 社内資料: 胆汁中排泄及び腸肝循環
- 10) 社内資料: 乳汁中移行
- 11) 打田和治, 他: 移植: 35, 29(2000)
- 12) 高橋公太, 他: 移植: 36, 39(2001)
- 13) Kobashigawa J, et al.: Transplantation: 66, 507(1998)

- 14) 社内資料：肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(海外)
- 15) Zuckermann A, et al. : J Heart Lung Transplant : 18, 432(1999)
- 16) Ross DJ, et al. : J Heart Lung Transplant : 17, 768(1998)
- 17) Palmer SM, et al. : Transplantation : 71, 1772(2001)
- 18) Odorico JS, et al. : Transplantation : 66, 1751(1998)
- 19) Rigotti P, et al. : Clin Nephrol : 53, 52(2000)
- 20) Merion RM, et al. : Transplantation : 70, 105(2000)
- 21) Oh JM, et al. : J Clin Pharmacol : 41, 861(2001)
- 22) Stegall MD, et al. : Transplantation : 64, 1695(1997)
- 23) Bruce DS, et al. : Transplant Proc : 30, 1538(1998)
- 24) Gruessner RWG, et al. : Transplantation : 66, 318(1998)
- 25) Kaufman DE, et al. : Transplantation : 67, 586(1999)
- 26) Allison AC, et al. : Immunol Rev : 136, 5(1993)
- 27) Lee HJ, et al. : Cancer Res : 45, 5512(1985)
- 28) Allison AC, et al. : Lancet : 2, 1179(1975)
- 29) 社内資料：IMPDH, GMPSの特異的抑制作用
- 30) Eugui EM, et al. : Scand J Immunol : 33, 161(1991)
- 31) Grailer A, et al. : Transplant Proc : 23, 314(1991)
- 32) 社内資料：抗体産生抑制作用
- 33) Eugui EM, et al. : Scand J Immunol : 33, 175(1991)
- 34) Eugui EM, et al. : Transplant Proc : 23(Suppl2), 15(1991)
- 35) Platz KP, et al. : Surgery : 110, 736(1991)
- 36) Morris RE, et al. : Transplant Proc : 22, 1659(1990)
- 37) Platz KP, et al. : Transplantation : 51, 27(1991)
- 38) Bechstein WC, et al. : Transplant Proc : 25, 702(1993)
- 39) Hao L, et al. : Transplant Proc : 22, 876(1990)
- 40) Morris RE, et al. : Transplant Proc : 23(Suppl2), 19(1991)
- 41) Steele DM, et al. : Transplant Proc : 25, 754(1993)
- 42) 社内資料：ラット脈管炎モデルにおける内膜肥厚抑制作用
- 43) Yoshida S, et al. : Transplant Proc : 32, 2492(2000)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
 電話：0120-189706
 Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
 東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

84009579/84009580

