

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

〔審議事項〕

- 議題1 医薬品アコファイド錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び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 医薬品プラリア皮下注60mgシリンジ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及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品レグテクト錠333mg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及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品リカカプセル25mg、同カプセル75mg及び同カプセル150mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否について
- 議題5 医薬品ボルベン輸液6%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及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

〔報告事項〕

- 議題1 医薬品エクア錠50mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品リバロ錠1mg、同錠2mg及び同錠4mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品シュアポスト錠0.25mg、同錠0.5mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品ミンクリア内用散布液0.8%の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品グルトパ注600万、同注1200万、同注2400万、アクチバシン注600万、同注1200万及び同注2400万の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品インデラル錠10mg及び同錠20mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 医薬品デノタスチュアブル配合錠の製造販売承認について
- 議題8 医療用医薬品の再審査結果について

〔その他〕

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

平成25年2月7日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	アコファイド錠100mg	ゼリア新薬工業(株)	製販	承認	アコチアミド塩酸塩水和物	機能性ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	プラリア皮下注60 mgシリンジ	第一三共(株)	製販	承認	デノスマブ(遺伝子組換え)	骨粗鬆症を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	—	残余(平成32年1月17日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	レグテクト錠333 mg	日本新薬(株)	製販	承認	アカンプロロサートカルシウム	アルコール依存症患者における断酒維持の補助を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	リカカプセル25 mg 同 カプセル75 mg 同 カプセル150 mg	ファイザー(株)	製販 製販	一変 一変 一変	プレガバリン	神経障害性疼痛を効能・効果とする新効能医薬品	—	残余(平成30年4月15日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ボルベン輸液6%	フレゼニウスカービジャパン(株)	製販	承認	ヒドロキシエチルデンプン130000	循環血液量の維持を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
報告	エクア錠50 mg	ノバルティスファーマ(株)	製販	一変	ビルダグリップチン	2型糖尿病を効能・効果とする新効能医薬品	—	残余(平成30年1月19日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
報告	リバロ錠1mg 同 錠2mg 同 錠4mg	興和(株)	製販 製販 製販	一変 一変 一変	ピタバスタチンカルシウム	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症を効能・効果とする新用量医薬品	—	—	原体:劇薬 製剤:非該当
報告	シュアポスト錠0.25 mg 同 錠0.5 mg	大日本住友製薬(株)	製販 製販	一変 一変	レパグリニド	2型糖尿病における食後血糖推移の改善を効能・効果とする新効能医薬品	—	残余(平成31年1月20日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	ミンクリア内用散布液0.8%	日本製薬(株)	製販	一変	トメントール	上部消化管内視鏡治療における胃蠕動運動の抑制の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	残余(平成26年10月26日まで)	原体:非該当 製剤:非該当

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	(1)グルトバ注600万 (2) 同 注1200万 (3) 同 注2400万 (4)アクチバシン注600万 (5) 同 注1200万 (6) 同 注2400万	(1)～(3) 田辺三菱製薬㈱ (4)～(6) 協和発酵キリン ㈱	製 販 製 販 製 販 製 販	— 変 — 変 — 変 — 変 — 変	アルテプ ラーゼ (遺伝子 組換え)	虚血性脳血管障害 急性期に伴う機能 障害の改善(発症 後4.5時間以内)を 効能・効果とする新 効能・新用量医薬 品	【事前評 価済公 知申請】	—	原体:非該 当 製剤:非該 当
報告	インデラル錠10 mg 同 錠20 mg	アストラゼネカ㈱	製 販 製 販	— 変 — 変	プロプラ ノロール 塩酸塩	片頭痛発作の発症 抑制の効能・効果を 追加とする新効能・ 新用量医薬品	【事前評 価済公 知申請】	—	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	デノタスチュアブル配合錠	日東薬品工業㈱	製 販	承 認	沈降炭酸 カルシウ ム/コレカ ルシフェ ロール/ 炭酸マグ ネシウム	RANKL阻害剤(デ ノスマブ(遺伝子組 換え)等)投与に伴 う低カルシウム血症 の治療及び予防を 効能・効果とする類 似処方医療用配合 剤	【迅速審 査】	—	原体:非該 当 製剤:非該 当

平成25年1月31日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	マクサルト錠 10mg マクサルトRPD錠 10mg	杏林製薬株式会社	安息香酸リザトリプタン	①<適応菌種> 本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA) <適応症> 敗血症、新在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎 ②<適応菌種> 本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム <適応症> 各種感染症	① ②の残余期間(平成23年4月3日まで) ② 10年	①平成18年4月20日 ②平成13年4月4日

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

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

記

プレドニン錠 5mg（一般名：プレドニゾン）

予定される適応：デュシェンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(報道発表用)

1	販 売 名	シュアポスト錠 0.25mg シュアポスト錠 0.5mg
2	一 般 名	レパグリニド
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	シュアポスト錠 0.25mg (1錠中レパグリニド 0.25mg 含有) シュアポスト錠 0.5mg (1錠中レパグリニド 0.5mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはレパグリニドとして1回 0.25 mg より開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1 mg まで増量することができる。 (変更なし)
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (3) 食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (4) 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 (下線部は今回追加)
7	備 考	・「添付文書(案)」を別紙として添付 本剤は、レパグリニドを有効成分とする速効型インスリン分泌促進剤である。

**20xx年x月改訂(第4版)
*2012年10月改訂

製薬
処方せん医薬品[※]

貯法: 気密容器・室温保存
使用期限: 外箱等に記載

※ 注意-医師等の処方せんにより使用すること

速効型インスリン分泌促進剤

シュアポスト錠0.25mg
シュアポスト錠0.5mg
SUREPOST®
レバグリニド錠

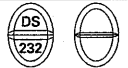
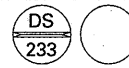
日本標準商品分類番号
873969

	錠0.25mg	錠0.5mg
承認番号	22300AMX00414	22300AMX00415
薬価取載	2011年3月	2011年3月
販売開始	2011年5月	2011年5月
効能追加	20xx年x月	
国際誕生	1997年12月	

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液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の投与は適さない。〕
- (2)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

販売名	シュアポスト錠0.25mg	シュアポスト錠0.5mg
有効成分	1錠中レバグリニド0.25mg	1錠中レバグリニド0.5mg
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ボラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ボラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	淡赤色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
外形		
大きさ	短径(mm) 5.0 長径(mm) 7.0 厚さ(mm) 2.3 重さ(mg) 95	直径(mm) 6.0 厚さ(mm) 2.5 重さ(mg) 95
識別コード	DS232	DS233

効能・効果

2型糖尿病における食後血糖推移の改善

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1)食事療法・運動療法のみ
- (2)食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ** (3)食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- ** (4)食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 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。
- ** 2. 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者、食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤又はビグアナイド系薬剤若しくはチアゾリジン系薬剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖が126mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限る。

用法・用量

通常、成人にはレバグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25~0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mg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】

本剤は食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前(10分以内)とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食事の30分以上前の投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

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)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。重度の肝機能障害のある患者には低用量(1回0.125mg)から投与を開始するなど、慎重に投与すること。なお、国内では肝機能障害のある患者への投与経験が限られている。〕
- (2)重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。なお、国内では透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者への投与経験はない。〕
- (3)次に掲げる患者又は状態
 - 1)虚血性心疾患のある患者〔外国において心筋梗塞を発症した症例が報告されている。(「副作用」の項参照)〕
 - 2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全(低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 3)下痢、嘔吐等の胃腸障害(低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 4)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態(低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 5)激しい筋肉運動(低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 6)過度のアルコール摂取(低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状(めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2)本剤は、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて作用持続時間が長いので、投与後数時間は低血糖症状を起こすことがある。〔「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照〕また、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて低血糖症状の発現頻度が高かったのに注意すること。
- (3)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2~3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

(4)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、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ため、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

(5)本剤は速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニルウレア剤と同じであり、スルホニルウレア剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確立されていないので、スルホニルウレア剤と併用しないこと。〔「薬効薬理」の項参照〕

** (6)ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤又はグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体作動薬との併用における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、主として薬物代謝酵素CYP2C8及び一部CYP3A4で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

(1)血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤	併用により血糖降下作用が増強し、低血糖症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量すること。	機序の異なる血糖降下作用が相加的に増強される。
** ビグアナイド系薬剤 メトホルミン等	低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)	
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ミグリトール	併用により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与すること。	
** チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン	併用により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与すること。	
DPP-4阻害剤 ^{注1)} シタグリプチン等	併用により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与すること。	
** GLP-1受容体作動薬 ^{注1)}	併用により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与すること。	
β-遮断剤 プロプラノロール等	これらの薬剤の肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強作用による。	
モノアミン酸化酵素阻害剤	サリチル酸製剤の血糖降下作用による。	
サリチル酸製剤 アスピリン等	一部の糖尿病患者ではタンパク同化ホルモン剤により血糖低下作用を示すことがある。	
* タンパク同化ホルモン剤	一部の糖尿病患者ではタンパク同化ホルモン剤により血糖低下作用を示すことがある。	
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等	テトラサイクリン系抗生物質のインスリン感受性増強作用による。	
シクロスポリン	シクロスポリンはCYP3A4及び肝取り込みトランスポーターOATP1B1を阻害し本剤の血中濃度を増加させる可能性がある ^{注2)} 。	
* デフェラシロクス	デフェラシロクスのCYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が抑制されると考えられている。併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告がある ^{注2)} 。	

注1) 「重要な基本的注意」の項参照

注2) 「薬物動態」の項参照

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じて投与量を調節すること。	アドレナリンの末梢でのブドウ糖取り込み抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制による。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等	併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じて投与量を調節すること。	副腎皮質ホルモンの肝での糖新生促進作用及び末梢組織でのインスリン感受性低下作用による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等	併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じて投与量を調節すること。	機序は不明であるが、卵胞ホルモンによるコルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸の肝でのブドウ糖同化抑制による。
ピラジナミド		機序は不明ではあるが、ピラジナミド服用患者では血糖のコントロールがより難しいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロプロマジン等		フェノチアジン系薬剤のインスリン遊離抑制作用及び副腎からのアドレナリン遊離作用による。
* 利尿剤 チアジド系 クロルタリドン等		利尿剤による血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下が考えられている。
フェニトイン		フェニトインはインスリン分泌を直接抑制する。
リファンピシン		リファンピシンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

* (3) その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	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。	イソニアジドは本剤の主要代謝酵素であるCYP2C8の阻害作用を有するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、イソニアジドの糖質代謝阻害により血糖値上昇及び耐糖能異常を引き起こす。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。

****4. 副作用**

臨床試験において、736例中230例(31.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖・低血糖症状115例(15.6%)、振戦27例(3.7%)、空腹感22例(3.0%)、めまい・ふらつき22例(3.0%)等であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

****1)低血糖**

低血糖及び低血糖症状(15.6%)があらわれることがある。めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等の低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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**を投与するなど適切な処置を行うこと。

****2)肝機能障害**

肝機能障害(0.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)心筋梗塞(頻度不明)

外国において心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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

	0.1~5%未満
**代謝	血清カリウム上昇、尿酸上昇
**消化器	下痢、便秘、腹痛、悪心、腹部膨満感、逆流性食道炎、胃炎
**精神神経系	振戦、めまい・ふらつき、しびれ感、頭痛、眠気、イライラ感、浮遊感、集中力低下
過敏症^{注1)}	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発疹
肝臓	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、 γ -GTP上昇
腎臓	クレアチニン上昇、BUN上昇
血液	白血球増加
**眼	羞明、視野狭窄、霧視
**循環器	血圧上昇、期外収縮、動悸、頻脈
**その他	空腹感、倦怠感、脱力感、多汗、冷汗、浮腫、体重増加、ほてり、顔面蒼白、冷感、気分不良

注1)このような症状が認められた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、血糖値に留意し、定期的に検査を行うなど経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊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。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、胎児の器官形成期に投与されたラット及びウサギでは胎児に致死作用及び骨格異常・骨格変異の発現頻度の増加がみられ、更に妊娠末期及び授乳期に投与されたラットでは出生児に四肢骨の異常が認められている。)

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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

本剤と心血管イベントの関連について明確な結論は得られていないが、外国の疫学的研究で本剤投与群の急性冠動脈症候群の発現割合がスルホニルウレア剤投与群に比べ高いことを示唆する報告がある。

■薬物動態

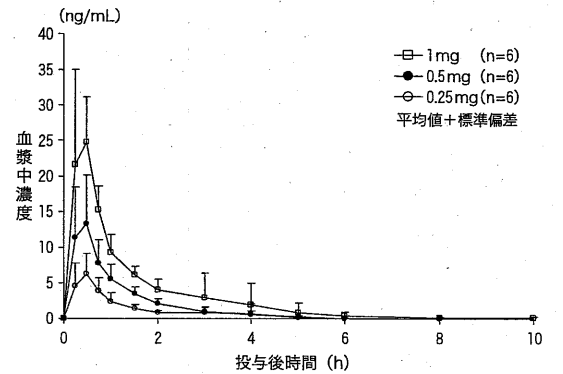
1. 血中濃度

(1)単回投与

健康成人男性に本剤0.25、0.5又は1mgを食直前に単回経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった¹⁾。

投与量 (mg)	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
0.25 (n=6)	7.5 ± 0.9	6.8 ± 1.8	62.5 ± 87.2 (30)	46.4 ± 12.6
0.5 (n=6)	15.3 ± 4.4	13.6 ± 6.7	27.5 ± 6.1 (30)	45.4 ± 8.3
1 (n=6)	31.5 ± 12.0	27.7 ± 8.8	25.0 ± 7.7 (30)	66.5 ± 17.4

平均値±標準偏差(中央値)



(2)食事の影響

食後投与の場合、食直前投与と比べて血漿中レバグリニドのC_{max}の低下及びT_{max}の延長が認められた²⁾。

(健康成人男性12例、1mg単回投与)

投与時期	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
食直前 (n=12)	26.7 ± 8.7	25.7 ± 7.8	33.8 ± 18.2	48.2 ± 6.9
食後 (n=12)	24.8 ± 5.3	11.4 ± 2.7	123.8 ± 80.4	46.9 ± 17.1

平均値±標準偏差

(3)絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人男性(外国人、12例)に本剤2mgを経口又は静脈内投与したときの、絶対的バイオアベイラビリティは62.5%、静脈内投与時のクリアランス及び分布容積は32.6L/h及び24.4Lであった³⁾。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(4)2型糖尿病患者

2型糖尿病患者に本剤1mgを1日3回毎食直前(10分前)5日間経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータは健康成人とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性はみられなかった⁴⁾。

投与日	AUC _{0-5h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
投与1日目 (n=6)	36.8 ± 10.9	32.9 ± 11.5	33.3 ± 5.2	79.5 ± 32.4
投与5日目 (n=6)	35.0 ± 7.0	31.9 ± 8.5	31.7 ± 4.1	88.6 ± 11.0

平均値±標準偏差

(5)高齢者

健康成人(非高齢者)、健康高齢者及び2型糖尿病高齢患者(外国人、各12例)に本剤2mgを1日3回毎食直前(15分前)9日間(ただし投与1日目と9日目は空腹時1日1回)経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータは、健康高齢者では健康成人と比べて、AUC_{0-t}が1.1倍(1日目)及び0.9倍(9日目)、C_{max}が1.0倍(1日目)及び0.9倍(9日目)であった。また2型糖尿病高齢患者では健康成人と比べて、AUC_{0-t}が1.7倍(1日目)及び2.4倍(9日目)、C_{max}が1.2倍(1日目及び9日目)であった⁵⁾。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(6)肝機能障害患者及び腎機能障害患者

慢性肝疾患患者(外国人、カフェインクリアランス<0.8mL/min/kg、Child-Pugh分類B 9例及びC 3例)に本剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUCは健康成人(12例)の2.5倍及び4.3倍であった⁶⁾。

また、2型糖尿病患者(外国人)に本剤2mgを1日3回毎食前5日間経口投与したとき、軽~中等度腎機能障害患者(クレアチンクリアランス40~80mL/min、12例)では、腎機能正常患者(12例)と比較して血漿中レバグリニドのC_{max}の上昇及びAUC_{0-∞}の増加は認められなかったが、重度の腎機能障害患者(クレアチンクリアランス20~39mL/min、10例)では、投与5日目のC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能正常患者の1.3倍及び1.7倍であった⁷⁾。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(7) α-グルコシダーゼ阻害剤併用時

ボグリボースを服用中の2型糖尿病患者に本剤0.25~1mgを1日3回毎食直前8週間経口投与したとき、単剤投与と比較してレバグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった⁸⁾。

投与量	AUC _{0-3h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
0.25mg/回 (n=6)	8.79 ± 2.12	6.28 ± 1.68	37.17 ± 13.67	52.32 ± 6.40 ^{注1)}
0.5mg/回 (n=8)	14.76 ± 6.48	10.34 ± 5.40	51.13 ± 52.14	51.03 ± 9.71 ^{注2)}
1mg/回 (n=10)	33.43 ± 16.59	24.54 ± 8.98	34.5 ± 8.77	56.05 ± 16.17

平均値±標準偏差
注1) n=5、注2) n=6

** (8) ビグアナイド系薬併用時

健康成人にレバグリニド1mgとメトホルミン500mgを同時に単回投与(外国人、55例)したとき、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-t}は12.89ng/mL及び17.11ng·h/mLであり⁹⁾、本剤1mgを単回投与(外国人、15例)したときのC_{max}及びAUC_{0-t}(13.51ng/mL及び16.55ng·h/mL)¹⁰⁾とほぼ同様であった。

** (9) チアゾリジン系薬併用時

健康成人(外国人、12例)に、ピオグリタゾン30mgを1日1回5日間経口投与し、5日目に本剤0.25mgを併用投与したとき、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は本剤を単独投与したときの0.9倍及び1.0倍であった¹¹⁾。

2. タンパク結合率

98.3~98.6% (in vitro、ヒト血漿、0.01~100µg/mL、限外ろ過法)¹²⁾

3. 代謝・排泄

レバグリニドの代謝には主として薬物代謝酵素CYP2C8が、また一部CYP3A4が関与していることがin vitro試験により確認されている。

健康成人男性(日本人及び外国人)に¹⁴C標識レバグリニド2mg溶液を単回経口投与したとき、投与後3時間では、血清中には未変化体(約35%)のほか、代謝物としてピペリジン環水酸化体のグルクロン酸抱合体(約20%)及びジカルボン酸体(CYP3A4及びCYP2C8によって生成、約8%)が認められた。投与した放射能の約9%は尿中に、約95%は糞中に排泄されたが、尿中及び糞中から未変化体はほとんど検出されなかった。糞中代謝物の組成はジカルボン酸体(63.4%)、ピペリジン環水酸化体(CYP2C8及びCYP3A4によって生成、14.4%)等であった¹³⁾。(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

4. 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討(濃度範囲0.05~5.5µmol/L)で、レバグリニドはCYP分子種(CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対して、20%以上の阻害作用を示さなかった¹⁴⁾。CYP3A4のレバグリニドの代謝への寄与は小さいが、CYP2C8が阻害された場合、相対的に寄与が高まる可能性がある。レバグリニドの肝臓への取り込みに、トランスポーターOATP1B1の関与を示唆する報告がある^{15,16)}。

(1) ゲムフィプロジル

健康成人(外国人)に、ゲムフィプロジル(CYP2C8阻害剤、国内未承認、600mg、1日2回)を3日間投与し、3日目に本剤(0.25mg)を併用したとき、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤を単独投与したときの2.4及び8.1倍に増加し、t_{1/2}は1.3時間から3.7時間に延長した。また、ゲムフィプロジルに加えてイトラコナゾール(CYP3A4阻害剤、100mg、1日2回3日間、1日目の初回用量は200mg)を併用したところ、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は本剤を単独投与したときの2.8及び19倍に増加し、t_{1/2}は6.1時間に延長した¹⁷⁾。

(2) シクロスボリン

健康成人男性(外国人)に、シクロスボリン(CYP3A4及びOATP1B1阻害剤、100mg)又はプラセボを2回投与後(本剤投与前日の夜及び当日の朝)本剤0.25mgを投与したところ、シクロスボリンを併用したときのレバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤を単独投与したときの1.82及び2.54倍に増加した。また、t_{1/2}は併用による影響を受けなかった¹⁸⁾。

(3) その他

健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、レバグリニドの薬物動態パラメータが受ける影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量 ^{a)}	レバグリニドの薬物動態パラメータ併用投与時/単独投与時比		
			AUC	C _{max}	t _{1/2}
* デフェラシロクス ¹⁸⁾	30mg/kg/回 1日1回4日間	0.5mg 4日目単回	2.3 ^{c)}	1.6	—
シメチジン ¹⁹⁾	400mg/回 1日2回4日間	2mg/回 4日間	1.16 ^{d)}	0.96	—
ケトコナゾール ²⁰⁾	200mg/回 1日1回5日間	2mg 5日目単回	1.15 ^{c)}	1.16	—
リファンピシン ²¹⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 7日目単回	0.68 ^{c)}	0.74	—
リファンピシン ²²⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 7日目単回	0.5 ^{c)}	—	—

併用薬	併用薬用量	本剤用量 ^{a)}	レバグリニドの薬物動態パラメータ併用投与時/単独投与時比		
			AUC	C _{max}	t _{1/2}
リファンピシン ²²⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 8日目単回	0.2 ^{c)}	—	—
シンバスタチン ²³⁾	20mg/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.01 ^{e)}	1.26	—
経口避妊薬 ^{b),24)}	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	0.97 ^{e)}	1.20	—
ニフェジピン ²⁵⁾	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	0.90 ^{d)}	0.95	—
クラリスロマイシン ²⁶⁾	250mg/回 1日2回5日間	0.25mg 単回	1.40 ^{c)}	1.67	1.23
トリメトプリム ²⁷⁾	160mg/回 1日2回3日間	0.25mg 単回	1.61 ^{c)}	1.41	1.20
イトラコナゾール ¹⁷⁾	100mg/回 1日2回3日間	2mg/回 3日間	1.41 ^{c)}	1.47	—

—: データなし又は比のデータなし

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) 経口避妊薬: エチニルエストラジオール30µgとレボノルゲストレル150µgの配合剤

c) AUC_{0-∞}、d) AUC_{0-28h}、e) AUC_{0-5h}、f) AUC_{0-6h}

また健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態パラメータに与える影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量 ^{a)}	併用薬の薬物動態パラメータ併用投与時/単独投与時比	
			AUC	C _{max}
ジゴキシン ²⁸⁾	0.25mg/回 1日1回9日間	2mg/回 9日間	1.03 ^{e)}	1.03
ワルファリン ²⁹⁾	1日1回 ^{b)}	2mg/回 3日間 ^{c)}	R体S体ともに有意差なし	
テオフィリン ³⁰⁾	300mg/回 1日2回5日間	2mg/回 5日間	0.95 ^{d)}	0.90
経口避妊薬 ^{d),24)} (レボノルゲストレル)	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.08 ^{e)}	1.20
経口避妊薬 ^{d),24)} (エチニルエストラジオール)	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.21 ^{e)}	1.19
ニフェジピン ²⁵⁾	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	1.00 ^{e)}	0.89

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) ワルファリン: 1日目10mg、2~9日目はプロトロンビン時間が14~18秒になるよう用量調節、10日目以降はプロトロンビン時間が14~18秒になる固定用量

c) ワルファリン投与15~17日目に3日間本剤を併用投与

d) 経口避妊薬: エチニルエストラジオール30µgとレボノルゲストレル150µgの配合剤

e) AUC_{0-24h}、f) AUC_{0-∞}、g) AUC_{0-6h}

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

■ 臨床成績

1. 食事療法・運動療法のみで効果不十分な2型糖尿病

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、最終評価時におけるHbA1c(JDS)値の変化量は以下のとおりであった³¹⁾。

投与群	HbA1c(JDS)値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ(n=36)	7.26 ± 0.74	7.10 ± 0.92	-0.16 ± 0.38 (-0.28, -0.03)
0.25mg/回(n=37)	7.33 ± 0.72	6.25 ± 0.79	-1.08 ± 0.63 (-1.29, -0.87)
0.5mg/回(n=36)	7.38 ± 0.80	6.04 ± 0.63	-1.34 ± 0.66 (-1.57, -1.12)
1mg/回(n=37)	7.29 ± 0.66	6.22 ± 0.65	-1.06 ± 0.58 (-1.26, -0.87)

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

また、本剤(1回0.5mg)又はナテグリニド(1回90mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値と副次評価項目である食後血清インスリン値の変化量及び群間差は以下のとおりであった^{32,33)}。

投与群	HbA1c(JDS)値(%)			群間比較 [‡] (本剤-ナテグリニド)	
	投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量 [†]	群間差 [†]	P値
本剤 (n=64)	7.32 ± 0.74	6.15 ± 0.63	-1.14 ± 0.06	-0.30 ± 0.08 (-0.46, -0.15)	<0.001
ナテグリニド (n=66)	7.19 ± 0.52	6.38 ± 0.51	-0.83 ± 0.05		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)

‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

投与群	食後経過時間	食後血清インスリン値(μU/mL)			群間比較† (本剤-ナテグリニド)	
		投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量†	群間差†	P値
本剤 (n=60)	30分	20.50 ± 19.48	29.18 ± 17.59	8.73 ± 1.59	-12.59 ± 2.24 (-17.03, -8.14)	<0.001
ナテグリニド (n=61)		16.86 ± 9.11	38.22 ± 20.60	21.32 ± 1.57		
本剤 (n=59)	1時間	28.70 ± 21.53	41.79 ± 29.84	12.99 ± 1.74	-1.06 ± 2.45 (-5.91, 3.78)	0.665
ナテグリニド (n=61)		27.64 ± 17.61	41.60 ± 23.34	14.05 ± 1.71		
本剤 (n=60)	2時間	31.11 ± 23.68	39.84 ± 31.07	8.73 ± 2.29	0.97 ± 3.23 (-5.43, 7.37)	0.765
ナテグリニド (n=61)		30.94 ± 20.73	38.70 ± 24.03	7.76 ± 2.28		
本剤 (n=60)	3時間	23.16 ± 19.04	29.07 ± 23.02	5.96 ± 1.53	5.36 ± 2.16 (1.08, 9.65)	0.015
ナテグリニド (n=60)		22.00 ± 18.09	22.65 ± 17.90	0.60 ± 1.53		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
† 投与開始前値を共変量とした共分散分析

長期投与試験(105例、0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.10±0.59%に対し最終評価時では6.27±0.63%(変化量-0.84±0.55%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された³⁴⁾。更に、HbA1c(JDS)値6.5%未満の割合は投与開始前9.5%(10/105例)に対し、最終評価時で65.7%(69/105例)に増加した。

2. 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤で効果不十分な2型糖尿病

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、主要評価項目である最終評価時におけるHbA1c(JDS)値の変化量は以下のとおりであった³⁵⁾。

投与群	HbA1c(JDS)値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ (n=32)	7.34 ± 0.77	7.51 ± 1.05	0.17 ± 0.59 (-0.04, 0.38)
0.25mg/回 (n=32)	7.25 ± 0.72	6.25 ± 0.73	-1.00 ± 0.49 (-1.18, -0.82)
0.5mg/回 (n=32)	7.35 ± 0.82	6.12 ± 0.66	-1.23 ± 0.61 (-1.45, -1.00)
1mg/回 (n=32)	7.51 ± 0.80	6.21 ± 1.12	-1.30 ± 0.69 (-1.54, -1.05)

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

長期投与試験(109例、0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、52又は64週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.38±0.80%に対し、最終評価時では6.29±0.70%(変化量-1.09±0.76%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された³⁶⁾。更に、HbA1c(JDS)値6.5%未満の割合は投与開始前6.4%(7/109例)に対し、最終評価時で63.3%(69/109例)であった。

**3. 食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤で効果不十分な2型糖尿病

メトホルミン(1日量750mg~2250mg)で効果不十分な2型糖尿病患者に本剤(1回0.5mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった³⁷⁾。

投与群	HbA1c(JDS)値(%)			群間比較† (本剤-プラセボ)	
	投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量†	群間差†	P値
本剤 (n=92)	7.22 ± 0.71	6.24 ± 0.66	-0.97 ± 0.07	-1.07 ± 0.13 (-1.33, -0.82)	<0.001
プラセボ (n=36)	7.12 ± 0.87	7.24 ± 1.15	0.10 ± 0.11		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
† 投与開始前値を共変量とした共分散分析

メトホルミン(1日量750mg~2250mg)で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(119例、本剤0.25~0.5mg/回、1日3回毎食直前、36又は52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.23±0.83%に対し、最終評価時では6.48±0.84%(変化量-0.76±0.83%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された³⁸⁾。更に、HbA1c(JDS)値6.5%未満の割合は投与開始前15.1%(18/119例)に対し、最終評価時で59.7%(71/119例)であった。

**4. 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤で効果不十分な2型糖尿病

ビオグリタゾンで効果不十分な2型糖尿病患者に本剤(1回0.5mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった³⁹⁾。

投与群	HbA1c(JDS)値(%)			群間比較† (本剤-プラセボ)	
	投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量†	群間差†	P値
本剤 (n=87)	7.05 ± 0.72	6.13 ± 0.52	-0.93 ± 0.05	-1.26 ± 0.09 (-1.44, -1.08)	<0.001
プラセボ (n=46)	7.12 ± 0.69	7.44 ± 0.99	0.33 ± 0.07		

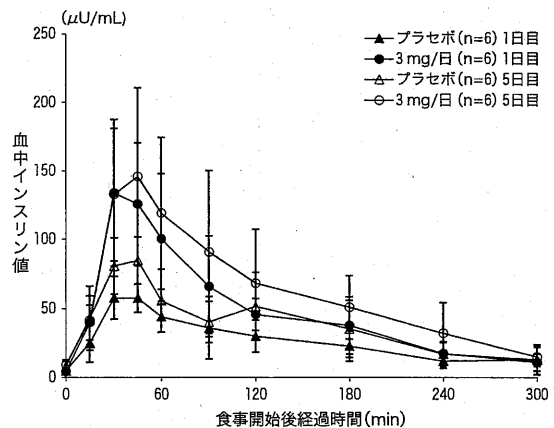
a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
† 投与開始前値を共変量とした共分散分析

ビオグリタゾンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(117例、本剤0.25~0.5mg/回、1日3回毎食直前、36又は52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.23±0.87%に対し、最終評価時では6.26±0.57%(変化量-0.97±0.69%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された⁴⁰⁾。更に、HbA1c(JDS)値6.5%未満の割合は投与開始前13.7%(16/117例)に対し、最終評価時で63.2%(74/117例)であった。

■薬効薬理

1. 血糖上昇抑制作用

(1)健康成人男性6例に本剤1mgを1日3回食直前に5日間反復経口投与したとき、食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖値上昇が抑制された⁴¹⁾。



(2)正常ラット及び非肥満糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizakiラットに経口投与すると、インスリン分泌を促進し、グルコース負荷後の血糖上昇を抑制する^{42,43)}。

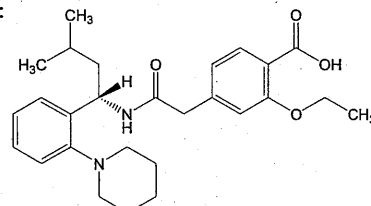
2. 作用機序

スルホンウレア受容体を介し、ATP感受性カリウムチャネルを閉鎖することにより、膵β細胞からのインスリン分泌を促進する⁴⁴⁻⁴⁶⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：レバグリニド Repaglinide
化学名：(+)-(S)-2-Ethoxy-4-[2-[3-methyl-1-(2-piperidinophenyl)butylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid

構造式：



分子式：C₂₇H₃₆N₂O₄

分子量：452.59

性状：白色〜灰白色の結晶性の粉末である。メタノール、ジクロロメタン及び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、水にほとんど溶けない。

■取扱い上の注意

本剤は吸湿により硬度が低下するため防湿性のPTPを使用している。使用直前にPTPから取り出すよう注意すること。

■包装

- シュアポスト錠0.25mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、
210錠(21錠×10)、
500錠(10錠×50)
- シュアポスト錠0.5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、
210錠(21錠×10)、
500錠(10錠×50)

■主要文献

- 1) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態(単回投与)
 - 2) 大日本住友製薬資料：食事による薬物動態への影響
 - 3) 大日本住友製薬資料：バイオアベイラビリティ試験
 - 4) 大日本住友製薬資料：2型糖尿病患者における薬物動態
 - 5) 大日本住友製薬資料：高齢者における薬物動態
 - 6) 大日本住友製薬資料：肝機能障害患者における薬物動態
 - 7) 大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
 - 8) 大日本住友製薬資料： α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の薬物動態
- ** 9) Hoelscher, D. et al. : Clin. Drug Investig., 28 : 573, 2008
- ** 10) 大日本住友製薬資料：日本人と白人の薬物動態比較試験
- ** 11) Kajosaari, LI. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 62 : 217, 2006
- 12) 大日本住友製薬資料：血漿タンパク結合率
 - 13) 大日本住友製薬資料：健康成人男性におけるレパグリニドの代謝及び排泄
 - 14) 大日本住友製薬資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害作用の検討
 - 15) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 77 : 468, 2005
 - 16) Kajosaari, LI. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78 : 388, 2005
 - 17) Niemi, M. et al. : Diabetologia, 46 : 347, 2003
 - * 18) Skerjanec, A. et al. : J. Clin. Pharmacol., 50 : 205, 2010
 - 19) 大日本住友製薬資料：シメチジンとの薬物相互作用
 - 20) 大日本住友製薬資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用
 - 21) 大日本住友製薬資料：リファンピシンとの薬物相互作用
 - 22) Bidstrup, TB. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 60 : 109, 2004
 - 23) 大日本住友製薬資料：シンバスタチンとの薬物相互作用
 - 24) 大日本住友製薬資料：経口避妊薬との薬物相互作用
 - 25) 大日本住友製薬資料：ニフェジピンとの薬物相互作用
 - 26) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 70 : 58, 2001
 - 27) Niemi, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 57 : 441, 2004
 - 28) 大日本住友製薬資料：ジゴキシンとの薬物相互作用
 - 29) 大日本住友製薬資料：ワルファリンとの薬物相互作用
 - 30) 大日本住友製薬資料：テオフィリンとの薬物相互作用
 - 31) 大日本住友製薬資料：単剤後期第2相試験
 - 32) 大日本住友製薬資料：単剤実薬対照比較試験
 - * 33) Kawamori, R. et al. : J. Diabetes Invest., 3 : 302, 2012
 - 34) 大日本住友製薬資料：単剤長期投与試験
 - 35) 大日本住友製薬資料： α -グルコシダーゼ阻害剤併用後期第2相試験
 - 36) 大日本住友製薬資料： α -グルコシダーゼ阻害剤併用長期投与試験
 - ** 37) 大日本住友製薬資料：ビグアナイド系薬剤併用第3相試験
 - ** 38) 大日本住友製薬資料：ビグアナイド系薬剤併用長期投与試験
 - ** 39) 大日本住友製薬資料：チアゾリジン系薬剤併用第3相試験
 - ** 40) 大日本住友製薬資料：チアゾリジン系薬剤併用長期投与試験
 - 41) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態及び薬力学的特性(反復投与)
 - 42) 大日本住友製薬資料：レパグリニドの血糖上昇抑制作用(正常ラット)
 - 43) 大日本住友製薬資料：レパグリニドの血糖上昇抑制作用(Goto-Kakizakiラット)
 - 44) Gromada, J. et al. : Diabetologia, 38 : 1025, 1995
 - 45) Fuhendorff, J. et al. : Diabetes, 47 : 345, 1998
 - 46) Hansen, AM. et al. : Diabetes, 51 : 2789, 2002

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。
大日本住友製薬株式会社
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

ノボ ノルディスクA/S デンマーク novo nordisk®



®：登録商標(ノボノルディスクA/S 所有)

(報道発表用)

1	販 売 名	①グルトパ注 600 万 ②グルトパ注 1200 万 ③グルトパ注 2400 万 ④アクチバシン注 600 万 ⑤アクチバシン注 1200 万 ⑥アクチバシン注 2400 万
2	一 般 名	アルテプラゼ（遺伝子組換え）
3	申 請 者 名	①②③田辺三菱製薬株式会社、④⑤⑥協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	①④1 瓶中にアルテプラゼ（遺伝子組換え）を 600 万国際単位含有する凍結乾燥製剤 ②⑤1 瓶中にアルテプラゼ（遺伝子組換え）を 1200 万国際単位含有する凍結乾燥製剤 ③⑥1 瓶中にアルテプラゼ（遺伝子組換え）を 2400 万国際単位含有する凍結乾燥製剤
5	用 法 ・ 用 量	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 <u>4.5</u> 時間以内） 通常、成人には体重 kg 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 34.8 万国際単位（0.6mg/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は 3,480 万国際単位（60mg）までとする。投与は総量の 10%は急速投与（1～2 分間）し、その後残りを 1 時間で投与する。 なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。 [投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。] 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内） 通常、成人には体重 kg 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 29 万～43.5 万国際単位(0.5mg/kg～0.75mg/kg)を静脈内投与する。総量の 10%は急速投与（1～2 分間）し、その後残りを 1 時間で投与する。 なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。 [投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。] <p style="text-align: right;">（<u>下線部</u>は今回変更）</p>
6	効 能 ・ 効 果	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 <u>4.5</u> 時間以内） 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内） <p style="text-align: right;">（<u>下線部</u>は今回変更）</p>
7	備 考	添付文書（案）を別紙として添付

添付文書 (案)

** 年月改訂(第22版)
*2012年7月改訂

日本標準商品分類番号
873959

血栓溶解剤(静注用rt-PA製剤)

グルトパ®注 600万
グルトパ®注 1200万
グルトパ®注 2400万

生物由来製品
処方せん医薬品[※]

アルテプラゼ (遺伝子組換え) 注射剤
GRTPA® Inj.

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

	600万	1200万	2400万
承認番号	20300AMZ00233	20300AMZ00234	20300AMZ00235
薬価収載	1991年 5月	1991年 5月	1991年 5月
販売開始	1991年 5月	1991年 5月	1991年 5月
再審査結果	2012年 3月		
効能追加	年 月		
国際誕生	1987年11月		

【警告】

- (1) 本剤の投与により脳出血による死亡例が認められているため、「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」等に十分留意し、適応患者の選択を慎重に行った上で、本剤投与による頭蓋内出血等の出血性有害事象の発現に十分注意して経過観察を行うこと。
- (2) 虚血性脳血管障害急性期患者への使用は、重篤な頭蓋内出血を起こす危険性が高いので、以下の基準を満たす状況下に使用すること。
 - 1) 随時コンピュータ断層撮影(CT)や核磁気共鳴画像(MRI)の撮影が可能な医療施設のSCU、ICUあるいはそれに準ずる体制の整った施設。
 - 2) 頭蓋内出血が認められた場合等の緊急時に、十分な措置が可能な設備及び体制の整った医療施設。
 - 3) 虚血性脳血管障害の診断と治療、CT等画像診断に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (3) 虚血性脳血管障害急性期患者への使用により、胸部大動脈解離の悪化あるいは胸部大動脈瘤破裂を起こし死亡に至った症例が報告されているため、胸痛又は背部痛を伴う、あるいは胸部X線にて縦隔の拡大所見が得られるなど、胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤を合併している可能性がある患者では、適応を十分に検討すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 虚血性脳血管障害急性期**
- (1) 出血している患者 (頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、咯血)
 - (2) くも膜下出血の疑いのある患者
 - (3) 脳出血を起こすおそれの高い患者
 - 1) 投与前に適切な降圧治療を行っても、収縮期血圧が185mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上の患者 [「重要な基本的注意」の項(5)参照]
 - 2) 投与前の血糖値が400mg/dLを超える患者 [「重要な基本的注意」の項(5)参照]
 - 3) 投与前CTで早期虚血性変化(脳実質の吸収値がわずかに低下あるいは脳溝の消失)が広範に認められる患者
 - 4) 投与前CT (又はMRI) で正中線偏位などの圧排所見が認められる患者
 - 5) 頭蓋内出血の既往又は頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤などの出血性素因のある患者
 - 6) 脳梗塞の既往のある患者 (3ヵ月以内)
 - 7) 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は障害を受けた患者 (3ヵ月以内)
 - (4) 出血するおそれの高い患者 [出血を助長するおそれがある。]
 - 1) 消化管出血又は尿路出血の既往のある患者 (21日以内)
 - 2) 大手術後、日の浅い患者 (14日以内)
 - 3) 投与前の血小板数が100,000/mm³以下の患者
 - (5) 経口抗凝固薬やヘパリンを投与している患者においては、投与前のプロトロンビン時間-国際標準値 (PT-INR) が1.7を超えるか又は活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が延長している患者
 - (6) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が悪化したり、出血するおそれがある。]
 - (7) 急性膵炎の患者 [急性膵炎が悪化したり、出血するおそれがある。]
 - (8) 投与前の血糖値が50mg/dL未満の患者 [低血糖状態による意識障害との鑑別が困難であるため。]
 - (9) 発症時に痙攣発作が認められた患者 [てんかんによる痙攣発作

との鑑別が困難であるため。]

- (10) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

急性心筋梗塞

- (1) 出血している患者 (頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、咯血)
- (2) 出血するおそれの高い患者 [出血を助長するおそれがある。]
 - 1) 頭蓋内出血の既往又は頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤などの出血性素因のある患者
 - 2) 脳梗塞の既往のある患者 (3ヵ月以内)
 - 3) 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は障害を受けた患者 (3ヵ月以内)
 - 4) 消化管出血又は尿路出血の既往のある患者 (21日以内)
 - 5) 大手術後、日の浅い患者 (14日以内)
- (3) 重篤な高血圧症の患者 [脳出血を起こすおそれがある。]
- (4) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が悪化したり、出血するおそれがある。]
- (5) 急性膵炎の患者 [急性膵炎が悪化したり、出血するおそれがある。]
- (6) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	グルトパ注 600万	グルトパ注 1200万	グルトパ注 2400万	
有効成分 (1瓶中)	アルテプラゼ (遺伝子組換え)	600万 国際単位	1200万 国際単位	2400万 国際単位
添加物 (1瓶中)	日局L-アルギニン	232~448mg	465~897mg	929~1794mg
	日局ポリソルベート80	0.3~0.5mg	0.5~1.0mg	1.1~2.1mg
	リン酸	適量		
性状・剤形	白色の多孔質の塊又は粉末 (凍結乾燥) ・注射剤			
pH*	6.8~7.8			
浸透圧比*	0.6~0.8 (60万IU/mL)			
溶解液	日局注射用水	10mL	20mL	40mL
備考	アルテプラゼ原液は組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞 (組換えCHO細胞) に由来する。			

*1瓶を添付溶解液に溶かした水溶液

本剤は、アルテプラゼ (遺伝子組換え) の製造工程において、ウシ胎児血清を使用している。
アルテプラゼ (遺伝子組換え) の1mgは58万国際単位 (IU) に相当する。

【効能・効果】

- ** 1. 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後4.5時間以内)
2. 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解 (発症後6時間以内)

【用法・用量】

- ** 1. 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後4.5時間以内)
通常、成人には体重kg当たりアルテプラゼ (遺伝子組換え) として34.8万国際単位 (0.6mg/kg) を静脈内投与する。ただし、

投与量の上限は3,480万国際単位(60mg)までとする。投与は総量の10%は急速投与(1~2分間)し、その後残りを1時間で投与する。

なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。

2. 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)

通常、成人には体重kg当たりアルテプラゼ(遺伝子組換え)として29万~43.5万国際単位(0.5mg/kg~0.75mg/kg)を静脈内投与する。総量の10%は急速投与(1~2分間)し、その後残りを1時間で投与する。

なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。

【使用上の注意】

虚血性脳血管障害急性期

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 出血するおそれがある下記の患者

- 1) 高齢者、特に75歳以上の患者[脳出血等の重篤な出血が起こるおそれがある。]
特に重度の神経障害(NIH Stroke Scale 23以上)又は重度の意識障害(Japan Coma Scale 100以上)のある患者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。
- 2) 臓器生検、血管穿刺(動脈療法、動脈穿刺等)後、日の浅い患者(10日以内)
- 3) 外傷後、日の浅い患者(10日以内)
- 4) 脳梗塞の既往歴のある患者[「禁忌」の項参照]
- 5) 消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者
- 6) 活動性結核のある患者
- 7) 月経期間中又は分娩・流産後、日の浅い患者(10日以内)
- 8) 糖尿病性出血性網膜症又は出血性眼疾患のある患者
- 9) 血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤を投与中の患者[「相互作用」の項参照]

- (2) 重度の神経障害(NIH Stroke Scale 23以上)又は重度の意識障害(Japan Coma Scale 100以上)のある患者
特に75歳以上の患者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。
- (3) 重篤な腎障害のある患者[腎障害が悪化したり、出血したりするおそれがある。]
- (4) 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者[心嚢液貯留を起こすおそれがある。]
- (5) コントロール不良の糖尿病の患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- (6) 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- * (1) 本剤は発症から4.5時間以内に投与を開始すること。[本剤の治療効果は時間と共に低下し、症候性頭蓋内出血の危険性が高まるとの報告がある]
- (2) 本剤は静脈内投与により使用すること。
 - (3) 本剤の投与により脳出血の危険性が高まるため、本剤の投与はSCU、ICUあるいはこれに準ずる体制の整った施設において実施し、患者の状態の観察を十分に行うこと。
 - (4) 投与前に頭蓋コンピュータ断層撮影(CT)や核磁気共鳴画像(MRI)を実施し、出血を認めた場合は本剤を投与しないこと。
 - (5) 血圧、血糖値の高い患者あるいは血小板数の低い患者については、脳出血の危険性が高まるとの報告があるため、十分に注意すること。[「禁忌」の項参照]
 - (6) 臨床症状が急速に改善しつつある又はごく軽度の臨床症状(失調、感覚障害、構音障害、軽度の運動障害)のみの患者では、本剤投与による危険性が有益性を上回る可能性があるため、投与しないことが望ましい。
 - (7) 本剤投与中及び投与後24時間以内は、意識状態や神経症状の観察を頻回に行い、意識状態や神経症状の急激な悪化に注意すること。なお、急激な意識状態又は神経症状の悪化が認められた場合にはCT等の画像診断を行い、脳出血の有無を確認すること。
 - (8) 本剤投与中及び投与後は血圧のモニタリングを頻回に行い、収縮期血圧を180mmHg以下及び拡張期血圧を105mmHg以下に保つよう降圧薬の投与等適切なコントロールをすること。
なお、米国における虚血性脳血管障害に対する治療ガイドラインでは、本剤投与開始後24時間の血圧管理について、次のように推奨されている。

投与開始2時間までは15分毎、次の6時間は30分毎、24時間までは60分毎に血圧を確認すること、各時点での収縮期血圧が180mmHg又は拡張期血圧が105mmHgを超えていた場合、血圧を5~10分おいて再度確認し、適切な方法で降圧療法を行うこと、降圧治療中は頻回に血圧の確認を行い低血圧の防止に努めること。

- (9) 重篤な出血が起こることがあるので、出血の早期発見に留意し、血液凝固能等の血液検査を頻回に行うこと。
- * (10) 本剤投与後24時間以内に血液凝固阻止作用を有する薬剤(ヘパリン、ワルファリンカリウム、アルガトロバン水和物、ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩、リバーロキサパン等)並びに血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン、オザグレレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、等)、血栓溶解剤(ウロキナーゼ等)を投与した場合の安全性及び有効性は検討されていないので、本剤投与後24時間以内は、これらの薬剤を投与しないことが望ましい。本剤投与後24時間以降はこれら薬剤による標準的治療が実施可能であるが、画像所見で頭蓋内出血の有無を確認すること。ただし、ヘパリンについては本剤投与後24時間以内でも血管造影時のフラッシュヘパリン等で5,000単位を超えない場合は医療上の必要性に応じて投与できる。なお、その際、脳出血発生のリスクに十分に注意すること。
- (11) 穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理、尿道カテーテル挿入等に十分注意すること。
- (12) エダラボンの併用投与については、本剤の臨床試験において併用が禁止されたため、併用時の効果・安全性について情報はない。エダラボンの併用投与に際しては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与の際は継続して十分な観察を行うこと。
- (13) 虚血部位の再開通にて血流が再開することにより、梗塞部位に脳浮腫や出血性梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (14) 本剤投与の対象となる虚血性脳血管障害は、心疾患を合併していることが多いため、本剤投与中あるいは投与後には心電図モニター、輸液の管理など全身状態に対する観察・管理を慎重に行うこと。
- (15) 本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー反応等が起きる可能性があるため、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (16) 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うこと。

急性心筋梗塞

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 出血するおそれがある下記の患者
 - 1) 高齢者、特に75歳以上の患者[「重要な基本的注意」の項参照]
 - 2) 臓器生検、血管穿刺(動注療法、動脈穿刺等)後、日の浅い患者(10日以内)
 - 3) 外傷後、日の浅い患者(10日以内)
 - 4) 脳血管障害の既往歴のある患者[「禁忌」の項参照]
 - 5) 消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者
 - 6) 活動性結核のある患者
 - 7) 月経期間中又は分娩・流産後、日の浅い患者(10日以内)
 - 8) 糖尿病性出血性網膜症又は他の出血性眼疾患のある患者
 - 9) 血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (2) 左心房内血栓の疑いのある患者(心房細動を伴う僧帽弁狭窄症患者等)[脳塞栓を起こすおそれがある。]
- (3) 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者[脳塞栓又は心嚢液貯留を起こすおそれがある。]
- (4) 重篤な腎障害のある患者[腎障害が悪化したり、出血するおそれがある。]
- (5) 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は静脈内投与により使用すること。
- (2) 本剤は、冠動脈造影により血栓を確認した後、投与を開始することが望ましいが、冠動脈造影の実施が困難な場合は、強い胸痛を伴い心電図上明らかなSTの上昇が認められ、かつ、冠血管拡張剤投与によっても胸痛が緩解しない患者に対して投与すること。
- (3) 本剤の投与は、CCU又はこれに準ずる設備を有する施設において実施し、継続して心電図のモニタリング等患者の状態の観察を十分に行い、望ましくない変化があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤の投与により脳出血等の重篤な出血が起こることがある

ので、次の点に十分注意すること。

- 1) 75歳以上の高齢者で特に脳出血の危険性が高まるのでこれらの患者には他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。
- 2) 本剤の投与並びに本剤と血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤との併用により出血の危険性が增大するので出血の有無を十分確認すること。
- 3) 投与中及び投与後は患者の臨床症状の観察を十分に行い、出血の早期発見に留意すること。また、血液凝固能等の血液検査を頻回に行うこと。
- 4) 穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理、尿道カテーテル挿入等に十分注意すること。
- 5) ヘパリンは再開塞防止の意味で本剤との併用若しくは本剤の後療法に用いる。ヘパリン並びに本剤は、単独でも出血を引き起こすことがあるので、特に動脈穿刺を行う場合は注意深くモニターする必要がある。
- 5) 冠動脈血栓の溶解にて、血流が再開通することにより、不整脈（心室細動、心室頻拍、心室固有調律、心室性期外収縮等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤の投与開始後に心破裂が起こることがあるので十分に注意すること。
- 7) 本剤は発症から6時間以内に投与を開始すること。
- 8) 本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー反応等が起きる可能性があるため、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 血液凝固阻止作用を有する薬剤 (ヘパリン、ワルファリンカリウム、アルガトロバン水和物、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバロキサパン等)	出血傾向が助長されることがある。	血液凝固作用を阻害することにより凝固時間を延長し、出血傾向が増強されることが考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ジピリダモール等)		血小板凝集を抑制することにより、出血傾向が増強されることが考えられる。
血栓溶解剤 (ウロキナーゼ等)		プラスミノゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向が増強されることが考えられる。
アプロチニン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	アプロチニンが本剤の作用を阻害する。

4. 副作用

虚血性脳血管障害急性期

承認時までの臨床試験において、103例中、副作用の発現例は50例（発現率48.5%）で、95件であった。主な副作用は出血性脳梗塞32件（31.1%）、皮下出血12件（11.7%）、脳出血6件（5.8%）、消化管出血4件（3.9%）、頭痛4件（3.9%）、穿刺部位出血4件（3.9%）等であった。

なお、国内における本剤の臨床試験（103例）において投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血が6件（脳出血4件、出血性脳梗塞2件）発現し、うち5件は本剤投与開始前のNIH Stroke Scaleが19以上であった。（承認時）

- * 使用成績調査において、7,483例中、副作用の発現例は1,627例（発現率21.7%）で、1,959件であった。主な副作用は出血性脳梗塞1,055件（14.1%）、脳出血145件（1.9%）、皮下出血86件（1.1%）等であった。
- また、製造販売後臨床試験において、58例中、副作用の発現例は24例（発現率41.4%）で、37件であった。主な副作用は

出血性脳梗塞17件（29.3%）、皮下出血5件（8.6%）、肝機能異常4件（6.9%）、口腔内出血3件（5.2%）、血尿2件（3.4%）等であった。（再審査終了時）

急性心筋梗塞

承認時までの臨床試験及び使用成績調査において、3,767例中、副作用の発現例は267例（発現率7.1%）で、314件であった。主な副作用は血尿75件（2.0%）、穿刺部位出血36件（1.0%）、歯肉出血30件（0.8%）、消化管出血24件（0.6%）、血腫21件（0.6%）、脳出血14件（0.4%）、出血傾向14件（0.4%）、皮下出血14件（0.4%）等であった。また、再開通時随伴症状として不整脈が3,400例中688例（20.2%）に発現した。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用^{注)}

- * 1) 脳出血（2.5%：脳、0.4%：心）、消化管出血（0.7%：脳、0.6%：心）、肺出血（0.04%：脳、0.08%：心）、後腹膜出血（0.03%：脳、0.05%：心）等の重篤な出血があらわれることがあるので、投与中は観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、出血の増大に伴い出血性ショックに至ることがあるので注意すること。
 - * 2) 出血性脳梗塞（14.4%：脳）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
 - * 3) 脳梗塞（0.6%：脳）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
 - * 4) ショック（0.07%：脳、0.1%：心）、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - * 5) 心破裂（0.2%：心）、心タンポナーデ（0.01%：脳、0.08%：心）を起こすことがあるので、投与開始後は観察を十分に行い、これらの発現が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - * 6) 舌、口唇、顔面、咽頭、喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫（0.03%：脳）があらわれることがある。このような場合には、気道の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに投与を中止し、エピネフリン、副腎皮質ホルモン剤の投与、気道確保等の適切な処置を行うこと。
 - * 7) 心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈（0.13%：脳、0.08%：心）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 注) ()内は脳：虚血性脳血管障害急性期使用時、心：急性心筋梗塞使用時の発現頻度を表す。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

種類	頻度		
	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
出血傾向	血尿、歯肉出血、皮下出血、カテーテル穿刺部位からの出血等		
神経系		頭痛	
呼吸器			しゃっくり
肝臓		肝機能異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン、LDH、Al-P上昇等]	
皮膚			紅斑
消化器		悪心・嘔吐	
* その他		貧血	発熱、熱感、血圧低下、発汗

5. 高齢者への投与

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるため、慎重に投与すること。重度の神経障害、意識障害のある高齢者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。【「慎重投与」の項参照】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【動物実験（ウサギ）で高用量にて胚・胎児死亡が報告され

ていること及び本剤の線維素溶解作用からみて、早期胎盤剥離が起こる可能性が考えられる。]

*7. 小児等への投与

虚血性脳血管障害急性期

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。(低出生体重児、新生児、乳児、幼児には使用経験がなく、小児には使用経験が少ない)

急性心筋梗塞

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

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 最初に添付の溶解液注入針(連結針)を用いて添付溶解液(日局注射用水)により溶解すること。瞬時白く泡立つが、すぐに無色澄明になる。なお、その際激しく振らないこと。
- 上記の溶液を希釈する場合は日局生理食塩液を用いること。他の補液類を用いると短時間で白濁することがある。
- 本剤の主薬であるアルテプラゼは水に難溶であるため、溶解補助剤としてL-アルギニンを添加してある。本剤の溶液を希釈しすぎるとL-アルギニンの溶解補助効果が低下し主薬が析出し白濁するので極力、2400万国際単位/100mL、1200万国際単位/50mL、600万国際単位/25mL以上の濃度で使用すること。
- 一般の注射器により溶解液をいきおいよく注入すると泡立ちが著明になるので留意すること。

(2) 投与時

溶解後は速やかに使用すること。

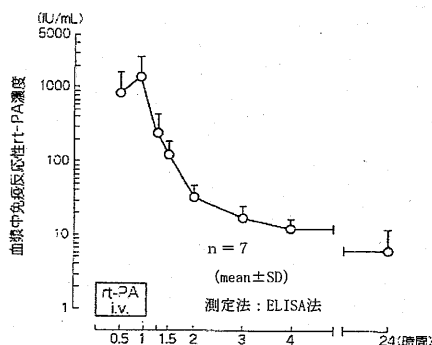
9. その他の注意

アンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与している患者では、本剤投与中又は投与後に口舌血管浮腫があらわれる例が多いとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

急性心筋梗塞患者7名に本剤の43.5万国際単位/kgを静脈内投与した。総量の10%を急速静注後、残りを1時間静脈内投与した時の血漿中アルテプラゼ濃度の推移は次図のとおりである。血漿中アルテプラゼ濃度は投与開始55分後に1,033国際単位/mLに達し、その後半減期6.3分($t_{1/2\alpha}$)及び84.2分($t_{1/2\beta}$)で速やかに消失した。



2. 排泄

健康成人男子に本剤を1.45万、2.9万及び5.8万国際単位/kgの用量で、1時間静脈内持続投与し、投与後24時間までの尿中のアルテプラゼ濃度を測定した。その結果、未変化体は尿中に排泄されないものと推察されている。

【臨床成績】

1. 虚血性脳血管障害急性期

(1) 国内で実施された臨床試験²⁾

本剤の第Ⅲ相臨床試験はオープン試験により検討され、海外での使用経験と同程度の有用性が確認されている。発症3時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者に、本剤0.6mg(34.8万国際単位)/kgを静脈内投与した際の発症3ヵ月後の機能予後良好率(modified Rankin Scale 0又は1まで改善した割合)は36.9%であった。

(2) 海外で実施された臨床試験³⁾

米国において、発症3時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者を対象に、本剤投与群として312例、プラセボ投与群として312例の二重盲検試験(Part1, Part2)が実施され、有用性が確認されている。

Part2試験において、本剤を0.9mg/kg静脈内投与した際の発症3ヵ月後の機能予後良好率(modified Rankin Scale 0又は1まで改善した割合)は、本剤投与群で39%、プラセボ群で26%であった。

2. 急性心筋梗塞^{4)~6)}

本剤の29万~43.5万国際単位/kgを投与した急性心筋梗塞患者のうち、冠血流改善度、閉塞冠動脈の再開通率、全般改善度等を評価しえた251例における臨床試験成績の概要は次表のとおりである。

二重盲検比較試験においても本剤の有用性が認められている。

評価項目			
冠血流改善度 (改善以上) 60分後	再開通率 (TIMI基準) 60分後	全般改善度 (改善以上)	有用度 (有用以上)
63.9% (140/219)	73.4% (168/229)	64.9% (163/251)	66.5% (167/251)

【薬効薬理】

1. 作用機序⁷⁾

本剤はフィブリン親和性が高く、血栓に特異的に吸着し血栓上でプラスミノゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し、血栓を溶解する。

2. 血栓溶解作用^{7)~9)}

イヌ冠動脈血栓モデルを作製して血栓溶解作用について検討した結果、本剤は用量に相関した血栓溶解効果を示した。*In vitro*の実験においても本剤はヒト血漿凝塊を濃度依存的に溶解した。

3. 血栓溶解作用による神経症状の改善¹⁰⁾

光増感反応によりラット中大脳動脈血栓モデルを作製し血栓溶解作用及び神経症状の改善効果について検討した結果、アルテプラゼは血栓溶解作用により神経症状を改善した。

【有効成分に関する理化学的知見】

本品はアミノ酸527個から成る糖蛋白質である。

一般名: アルテプラゼ (遺伝子組換え)

Alteplase (genetical recombination)

慣用名: rt-PA

分子量: 約64,000

性状: 無色澄明の液 (アルテプラゼ原液)

【包装】

グルトバ注 600万: 1瓶 (溶解液10mL、溶解液注入針添付)

グルトバ注 1200万: 1瓶 (溶解液20mL、溶解液注入針添付)

グルトバ注 2400万: 1瓶 (溶解液40mL、溶解液注入針添付)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 田辺三菱製薬(株): アルテプラゼの薬物動態に関わる資料(社内資料)
- Yamaguchi T. et al.: Stroke 2006; 37 (7): 1810-1815
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995;333(24):1581-1587
- 新谷博一 他: 臨床と研究 1989;66(2):576-586
- 新谷博一 他: 臨床と研究 1989;66(2):587-601
- 新谷博一 他: 臨床と研究 1989;66(2):602-614
- 山本登志弘 他: 薬理と治療 1988;16(Suppl.5):1203-1213
- 山本登志弘 他: 薬理と治療 1988;16(Suppl.5):1215-1221
- 比護勝哉 他: 薬理と治療 1988;16(Suppl.5):1223-1229
- Umemura K. et al.: Pathophysiol. Haemost. 2008; 36(5): 245-250

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

電話 0120-753-280

(案)

※※2013年●月改訂 (効能・効果変更、下線部分) (第16版)

※2012年7月改訂 (再審査結果に伴う改訂、他)

貯法：室温保存

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

873959

血栓溶解剤(rt-PA製剤)

生物由来製品、
処方せん医薬品*

アクチバシン®注600万
アクチバシン®注1200万
アクチバシン®注2400万

※

	600万	1200万	2400万
承認番号	20300AMZ00230	20300AMZ00231	20300AMZ00232
薬価収載	1991年 5月	1991年 5月	1991年 5月
販売開始	1991年 5月	1991年 5月	1991年 5月
再審査結果	2012年 3月		
効能追加	虚血性脳血管障害急性期：2005年10月		
警告設定	2005年10月		
国際誕生	1987年11月		

ACTIVACIN® for Injection

アルテプララーゼ(遺伝子組換え)静注用

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 1) 本剤の投与により脳出血による死亡例が認められているため、「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」等に十分留意し、適応患者の選択を慎重に行った上で、本剤投与による頭蓋内出血等の出血性有害事象の発現に十分注意して経過観察を行うこと。
- 2) 虚血性脳血管障害急性期患者への使用は、重篤な頭蓋内出血を起こす危険性が高いので、以下の基準を満たす状況下に使用すること。
 - (1) 随時コンピューター断層撮影 (CT) や核磁気共鳴画像 (MRI) の撮影が可能な医療施設のSCU、ICUあるいはそれに準ずる体制の整った施設。
 - (2) 頭蓋内出血が認められた場合等の緊急時に、十分な措置が可能な設備及び体制の整った医療施設。
 - (3) 虚血性脳血管障害の診断と治療、CT等画像診断に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 3) 虚血性脳血管障害急性期患者への使用により、胸部大動脈解離の悪化あるいは胸部大動脈瘤破裂を起こし死亡に至った症例が報告されているため、胸痛又は背部痛を伴う、あるいは胸部X線にて縦隔の拡大所見が得られるなど、胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤を合併している可能性がある患者では、適応を十分に検討すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

虚血性脳血管障害急性期

- 1) 出血している患者 (頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、咯血)
- 2) くも膜下出血の疑いのある患者
- 3) 脳出血を起こすおそれの高い患者
 - (1) 投与前に適切な降圧治療を行っても、収縮期血圧が185 mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上の患者 [「重要な基本的注意」の項 5) 参照]
 - (2) 投与前の血糖値が400mg/dLを超える患者 [「重要な基本的注意」の項 5) 参照]
 - (3) 投与前CTで早期虚血性変化(脳実質の吸収値がわずかに低下あるいは脳溝の消失) が広範に認められる患者
 - (4) 投与前CT (又はMRI) で正中線偏位などの圧排所見が認められる患者
 - (5) 頭蓋内出血の既往又は頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤などの出血性素因のある患者
 - (6) 脳梗塞の既往のある患者 (3ヵ月以内)
 - (7) 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は傷害を受けた患者 (3ヵ

月以内)

- 4) 出血するおそれの高い患者 [出血を助長するおそれがある。]
 - (1) 消化管出血又は尿路出血の既往のある患者 (21日以内)
 - (2) 大手術後、日の浅い患者 (14日以内)
 - (3) 投与前の血小板数が100,000/mm³以下の患者
 - 5) 経口抗凝固薬やヘパリンを投与している患者においては、投与前のプロトロンビン時間—国際標準値 (PT-INR) が1.7を超えるか又は活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が延長している患者
 - 6) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が悪化したり、出血するおそれがある。]
 - 7) 急性膵炎の患者 [急性膵炎が悪化したり、出血するおそれがある。]
 - 8) 投与前の血糖値が50mg/dL未満の患者 [低血糖状態による意識障害との鑑別が困難であるため。]
 - 9) 発症時に痙攣発作が認められた患者 [てんかんによる痙攣発作との鑑別が困難であるため。]
 - 10) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- ### 急性心筋梗塞
- 1) 出血している患者 (頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、咯血)
 - 2) 出血するおそれの高い患者 [出血を助長するおそれがある。]
 - (1) 頭蓋内出血の既往又は頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤などの出血性素因のある患者
 - (2) 脳梗塞の既往のある患者 (3ヵ月以内)
 - (3) 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は傷害を受けた患者 (3ヵ月以内)
 - (4) 消化管出血又は尿路出血の既往のある患者 (21日以内)
 - (5) 大手術後、日の浅い患者 (14日以内)
 - 3) 重篤な高血圧症の患者 [脳出血を起こすおそれがある。]
 - 4) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が悪化したり、出血するおそれがある。]
 - 5) 急性膵炎の患者 [急性膵炎が悪化したり、出血するおそれがある。]
 - 6) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

アクチバシン注600万、アクチバシン注1200万及びアクチバシン注2400万は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。溶解液として日局注射用水を添付している。

		アクチバシン注600万	アクチバシン注1200万	アクチバシン注2400万
有効成分	アルテプララーゼ (遺伝子組換え)	600万 国際単位	1200万 国際単位	2400万 国際単位
添加物	日局L-アルギニン	232~448mg	465~897mg	929~1794mg
	日局ポリソルベート80	0.3~0.5mg	0.5~1.0mg	1.1~2.1mg
備考		リン酸 アルテプララーゼ原液は組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞(組換えCHO細胞)に由来する。		
溶解液	日局注射用水	10mL	20mL	40mL

- 本剤は、アルテプララーゼ(遺伝子組換え)の製造工程において、ウシ胎児血清を使用している。
- アルテプララーゼ(遺伝子組換え)の1mgは58万国際単位(IU)に相当する。

2. 製剤の性状

品名	外観	規格pH域	浸透圧比
アクチバシン注600万	白色の多孔質の塊又は粉末	6.8~7.8	0.6~0.8 (60万IU/mL)
アクチバシン注1200万	塊又は粉末		
アクチバシン注2400万	(凍結乾燥製剤)		

※※【効能・効果】

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)。

急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)。

※※【用法・用量】

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)

通常、成人には体重kg当たりアルテプララーゼ(遺伝子組換え)として34.8万国際単位(0.6mg/kg)を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は3,480万国際単位(60mg)までとする。投与は総量の10%は急速投与(1~2分間)し、その後残りを1時間で投与する。

なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。

急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)

通常、成人には体重kg当たりアルテプララーゼ(遺伝子組換え)として29万~43.5万国際単位(0.5mg/kg~0.75mg/kg)を静脈内投与する。総量の10%は急速投与(1~2分間)し、その後残りを1時間で投与する。

なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。

(注射液の調製法)

「適用上の注意」の項参照

【使用上の注意】

●虚血性脳血管障害急性期

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 出血するおそれがある下記の患者

(1) 高齢者、特に75歳以上の患者[脳出血等の重篤な出血が起るおそれがある。]

特に重度の神経障害(NIH Stroke Scale 23以上)又は重度の意識障害(Japan Coma Scale 100以上)のある患者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。

(2) 臓器生検、血管穿刺(動注療法、動脈穿刺等)後、日の浅い患者(10日以内)

(3) 外傷後、日の浅い患者(10日以内)

(4) 脳梗塞の既往歴のある患者[「禁忌」の項参照]

(5) 消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者

(6) 活動性結核のある患者

(7) 月経期間中又は分娩・流産後、日の浅い患者(10日以内)

(8) 糖尿病性出血性網膜症又は他の出血性眼疾患のある患者

(9) 血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤を投与中の患者[「相互作用」の項参照]

2) 重度の神経障害(NIH Stroke Scale 23以上)又は重度の意識障害(Japan Coma Scale 100以上)のある患者
特に75歳以上の患者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。

3) 重篤な腎障害のある患者[腎障害が悪化したり、出血するおそれがある。]

4) 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者[心嚢液貯留を起こすおそれがある。]

5) コントロール不良の糖尿病の患者[「重要な基本的注意」の項参照]

6) 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

※※1) 本剤は発症から4.5時間以内に投与を開始すること。[本剤の治療効果は時間と共に低下し、症候性頭蓋内出血の危険性が高まるとの報告がある。]

2) 本剤は静脈内投与により使用すること。

3) 本剤の投与により脳出血の危険性が高まるため、本剤の投与はSCU、ICUあるいはこれに準ずる体制の整った施設において実施し、患者の状態の観察を十分に行うこと。

4) 投与前に頭蓋コンピューター断層撮影(CT)や核磁気共鳴画像(MRI)を実施し、出血を認めた場合は本剤を投与しないこと。

5) 血圧、血糖値の高い患者あるいは血小板数の低い患者については、脳出血の危険性が高まるとの報告があるため、十分に注意すること。[「禁忌」の項参照]

6) 臨床症状が急速に改善しつつある又はごく軽度の臨床症状(失調、感覚障害、構音障害、軽度の運動障害)のみの患者では、本剤投与による危険性が有益性を上回る可能性があるため、投与しないことが望ましい。

7) 本剤投与中及び投与後24時間以内は、意識状態や神経症状の観察を頻回に行い、意識状態や神経症状の急激な悪化に注意すること。なお、急激な意識状態又は神経症状の悪化が認められた場合にはCT等の画像診断を行い、脳出血の有無を確認すること。

8) 本剤投与中及び投与後は血圧のモニタリングを頻回に行い、収縮期血圧を180mmHg以下及び拡張期血圧を105mmHg以下に保つよう降圧薬の投与等適切なコントロールをすること。

なお、米国における虚血性脳血管障害に対する治療ガイドラインでは、本剤投与開始後24時間の血圧管理について、次のように推奨されている。

投与開始2時間までは15分毎、次の6時間は30分毎、24時間までは60分毎に血圧を確認すること、各時点での収縮期血

圧が180mmHg又は拡張期血圧が105mmHgを超えていた場合、血圧を5～10分おいて再度確認し、適切な方法で降圧療法を行うこと、降圧治療中は頻回に血圧の確認を行い低血圧の防止に努めること。

9) 重篤な出血が起こることがあるので、出血の早期発見に留意し、血液凝固能等の血液検査を頻回に行うこと。

※10) 本剤投与後24時間以内に血液凝固阻止作用を有する薬剤（ヘパリン、ワルファリンカリウム、アルガトロバン水和物、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサパン等）並びに血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、オザグレレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）を投与した場合の安全性及び有効性は検討されていないので、本剤投与後24時間以内は、これらの薬剤を投与しないことが望ましい。本剤投与後24時間以降は、これらの薬剤による標準的治療が実施可能であるが、画像所見で頭蓋内出血の有無を確認すること。ただし、ヘパリンについては本剤投与後24時間以内でも血管造影時のフラッシュヘパリン等で5,000単位を超えない場合は医療上の必要性に応じて投与できる。なお、その際、脳出血発生のリスクに十分に注意すること。

- 11) 穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理、尿道カテーテル挿入等に十分注意すること。
- 12) エダラボンの併用投与については、本剤の臨床試験において併用が禁止されたため、併用時の効果・安全性について情報はない。エダラボンの併用投与に際しては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与の際は継続して十分な観察を行うこと。
- 13) 虚血部位の再開通にて血流が再開することにより、梗塞部位に脳浮腫や出血性梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 14) 本剤投与の対象となる虚血性脳血管障害は、心疾患を合併していることが多いため、本剤投与中あるいは投与後には心電図モニター、輸液の管理など全身状態に対する観察・管理を慎重に行うこと。
- 15) 本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー反応等が起きる可能性があるため、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うこと。

●急性心筋梗塞

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 出血するおそれがある下記の患者
 - (1) 高齢者、特に75歳以上の患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
 - (2) 臓器生検、血管穿刺（動注療法、動脈穿刺等）後、日の浅い患者（10日以内）
 - (3) 外傷後、日の浅い患者（10日以内）
 - (4) 脳血管障害の既往歴のある患者 [「禁忌」の項参照]
 - (5) 消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者
 - (6) 活動性結核のある患者
 - (7) 月経期間中又は分娩・流産後、日の浅い患者（10日以内）
 - (8) 糖尿病性出血性網膜症又は他の出血性眼疾患のある患者
 - (9) 血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 2) 左心房内血栓の疑いのある患者（心房細動を伴う僧帽弁狭窄症患者等） [脳塞栓を起こすおそれがある。]
- 3) 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者 [脳塞栓又は心嚢液貯留を起こすおそれがある。]

- 4) 重篤な腎障害のある患者 [腎障害が悪化したり、出血するおそれがある。]
- 5) 蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は静脈内投与により使用すること。
- 2) 本剤は、冠動脈造影により血栓を確認した後、投与を開始することが望ましいが、冠動脈造影の実施が困難な場合は、強い胸痛を伴い心電図上明らかなSTの上昇が認められ、かつ、冠血管拡張剤投与によっても胸痛が緩解しない患者に対して投与すること。
- 3) 本剤の投与は、CCU又はこれに準する設備を有する施設において実施し、継続して心電図のモニタリング等患者の状態の観察を十分に行い、望ましくない変化があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤の投与により脳出血等の重篤な出血が起こることがあるので、次の点に十分注意すること。
 - (1) 75歳以上の高齢者で特に脳出血の危険性が高まるのでこれらの患者には他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。
 - (2) 本剤の投与並びに本剤と血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤との併用により出血の危険性が増大するので出血の有無を十分確認すること。
 - (3) 投与中及び投与後は患者の臨床症状の観察を十分に行い、出血の早期発見に留意すること。また、血液凝固能等の血液検査を頻回に行うこと。
 - (4) 穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理、尿道カテーテル挿入等に十分注意すること。
 - (5) ヘパリンは、再開塞防止の意味で本剤との併用若しくは本剤の後療法に用いる。ヘパリン並びに本剤は、単独でも出血を引き起こすことがあるので、特に動脈穿刺を行う場合は注意深くモニターする必要がある。
- 5) 冠動脈血栓の溶解にて、血流が再開通することにより、不整脈（心室細動、心室頻拍、心室固有調律、心室性期外収縮等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤の投与開始後に心破裂が起こることがあるので十分に注意すること。
- 7) 本剤は発症から6時間以内に投与を開始すること。
- 8) 本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー反応等が起きる可能性があるため、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン ワルファリンカリウム アルガトロバン水和物 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 リバーロキサパン等	出血傾向が助長される可能性がある。	血液凝固作用を阻害することにより凝固時間を延長し、出血傾向が増強されることが考えられる。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン オザグレルナトリウム チクロピジン塩酸塩 クロピドグレル硫酸塩 シロスタゾール ジピリダモール等	出血傾向が助長されることがある。	血小板凝集を抑制することにより、出血傾向が増強されることが考えられる。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ等	出血傾向が助長されることがある。	プラスミノゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向が増強されることが考えられる。
アプロチニン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	アプロチニンが本剤の作用を阻害する。

4. 副作用

※虚血性脳血管障害急性期

承認時までの臨床試験において、103例中、副作用の発現例は50例（発現率48.5%）で、95件であった。主な副作用は出血性脳梗塞32件（31.1%）、皮下出血12件（11.7%）、脳出血6件（5.8%）、消化管出血4件（3.9%）、頭痛4件（3.9%）、穿刺部位出血4件（3.9%）等であった。

なお、国内における本剤の臨床試験（103例）において投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血が6件（脳出血4件、出血性脳梗塞2件）発現し、うち5件は本剤投与開始前のNIH Stroke Scaleが19以上であった。（承認時）

使用成績調査において、7,483例中、副作用の発現例は1,627例（発現率21.7%）で、1,959件であった。主な副作用は出血性脳梗塞1,055件（14.1%）、脳出血145件（1.9%）、皮下出血86件（1.1%）等であった。

また、製造販売後臨床試験において、58例中、副作用の発現例は24例（発現率41.4%）で、37件であった。主な副作用は出血性脳梗塞17件（29.3%）、皮下出血5件（8.6%）、肝機能異常4件（6.9%）、口腔内出血3件（5.2%）、血尿2件（3.4%）等であった。（再審査終了時）

急性心筋梗塞

承認時までの臨床試験及び使用成績調査において、3,767例中、副作用の発現例は267例（発現率7.1%）で、314件であった。主な副作用は血尿75件（2.0%）、穿刺部位出血36件（1.0%）、歯肉出血30件（0.8%）、消化管出血24件（0.6%）、血腫21件（0.6%）、脳出血14件（0.4%）、出血傾向14件（0.4%）、皮下出血14件（0.4%）等であった。

また、再開通時随伴症状として不整脈が3,400例中688例（20.2%）に発現した。（再審査終了時）

※1) 重大な副作用^{※1)}

(1) 脳出血（2.5%：脳、0.4%：心）、消化管出血（0.7%：脳、0.6%：心）、肺出血（0.04%：脳、0.08%：心）、後腹膜出血（0.03%：脳、0.05%：心）等の重篤な出血があらわれることがあるので、投与中は観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、出血の増大に伴い出血性ショックに至ることがあ

るので注意すること。

- (2) 出血性脳梗塞（14.4%：脳）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (3) 脳梗塞（0.6%：脳）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- (4) ショック（0.07%：脳、0.1%：心）、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 心破裂（0.2%：心）、心タンポナーデ（0.01%：脳、0.08%：心）を起こすことがあるので、投与開始後は観察を十分に行い、これらの発現が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 舌、口唇、顔面、咽頭、喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫（0.03%：脳）があらわれることがある。このような場合には、気道の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤の投与、気道確保等の適切な処置を行うこと。
- (7) 心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈（0.13%：脳、0.08%：心）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

注) ()内は脳：虚血性脳血管障害急性期使用時、心：急性心筋梗塞使用時の発現頻度を表す。

2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
出血傾向	血尿、歯肉出血、皮下出血、カテーテル穿刺部位からの出血等		
神経系		頭痛	
呼吸器			しゃっくり
肝臓		肝機能異常 [AST (GOT), ALT (GPT), ビリルビン, LDH, Al-P上昇等]	
皮膚			紅斑
消化器		悪心・嘔吐	
その他		貧血	発熱、熱感、血圧低下、発汗

※

5. 高齢者への投与

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。重度の神経障害、意識障害のある高齢者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。[「慎重投与」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験（ウサギ）で高用量にて胚・胎児死亡が報告されていること及び本剤の線維素溶解作用からみて、

早期胎盤剥離が起こる可能性が考えられる。]

※7. 小児等への投与

虚血性脳血管障害急性期

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（低出生体重児、新生児、乳児、幼児には使用経験がなく、小児には使用経験が少ない）。

急性心筋梗塞

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

8. 適用上の注意

1) 調製時

- 最初に添付の溶解液注入針（連結針）を用いて添付溶解液（日局注射用水）により溶解すること。瞬時白く泡立つが、すぐに無色澄明になる。なお、その際激しく振らないこと。
- 上記の溶液を希釈する場合は日局生理食塩液を用いること。他の補液類を用いると短時間で白濁することがある。
- 本剤の主薬であるアルテプラゼは水に難溶であるため、溶解補助剤としてL-アルギニンを添加してある。本剤の溶液を希釈しすぎるとL-アルギニンの溶解補助効果が低下し主薬が析出し白濁するので極力、2400万国際単位/100mL、1200万国際単位/50mL、600万国際単位/25mL以上の濃度で使用すること。
- 一般の注射器により溶解液をいきおいよく注入すると泡立ちが著明になるので留意すること。

2) 投与時

溶解後は速やかに使用すること。

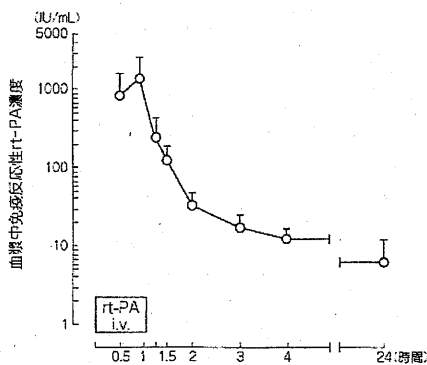
9. その他の注意

アンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与している患者では、本剤投与中又は投与後に口舌血管浮腫があらわれる例が多いとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

急性心筋梗塞患者7名にrt-PA 43.5万国際単位 (IU) /kgを1時間で静脈内投与したときの血漿中免疫反応性rt-PA濃度 (ELISA法) の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。



薬物動態パラメータ

Cmax (IU/mL)	Tmax (min)	半減期 (min)		AUC _{0-∞} (IU · hr/mL)	CL _{total} (L/hr/kg)
		T _{1/2α}	T _{1/2β}		
1302.7 ± 1330.1	55	6.3 ± 2.2	84.2 ± 47.7	1343.2 ± 1218.3	0.490 ± 0.393

mean ± S. D.

2. 分布

●体組織への分布²⁾

雄性ラットに¹²⁵I-rt-PA 58万IU/kgを静脈内投与したときの投与5分後の組織内放射能濃度を測定したところ、肝臓>骨髄>脾臓>副腎>腎臓の順で分布が認められた。なお、脳へはほとんど分布しなかった。

●移行性(参考:ラットでのデータ)³⁾

血液-胎盤関門通過性	¹²⁵ I-rt-PA 58万IU/kgを妊娠ラットに静脈内投与したところ、胎児への放射能の移行が認められたが、その多くはTCA非沈殿性であり、 ¹²⁵ I-rt-PAが代謝されて生成した低分子の代謝物又は遊離の ¹²⁵ Iが移行したものと推察された。
母乳中への移行性	¹²⁵ I-rt-PA 58万IU/kgを授乳ラットに静脈内投与したところ、乳汁中に放射能が移行したが、免疫反応性rt-PAは検出されず、 ¹²⁵ I-rt-PAが代謝されて生成した低分子の代謝物又は遊離の ¹²⁵ Iが移行したものと考えられ、未変化体は、乳汁中に移行しないと推察される。

3. 代謝・排泄⁴⁾

血漿中にはrt-PA抗体に対する免疫反応性は有するが線溶性を失った代謝物の存在が示唆されている。

健康成人15名にrt-PA 1.45万、2.9万及び5.8万IU/kg (各5名)を1時間静脈内持続投与し、投与後24時間までの尿中の免疫反応性rt-PA濃度及び線溶性を測定した。その結果、尿中には免疫反応性rt-PA及びrt-PAによる線溶性は認められず、未変化体は尿中に排泄されないものと推察されている。

【臨床成績】

1. 虚血性脳血管障害急性期

1) 国内で実施された臨床試験⁵⁾

本剤の第Ⅲ相臨床試験はオープン試験により検討され、海外での使用経験と同程度の有用性が確認されている。発症3時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者に、本剤0.6mg (34.8万国際単位 (IU)) /kgを静脈内投与した際の発症3ヵ月後の機能予後良好率 (modified Rankin Scale 0又は1まで改善した割合) は36.9%であった。

2) 海外で実施された臨床試験⁶⁾

米国において、発症3時間以内の虚血性脳血管障害急性期患者を対象に、本剤投与群として312例、プラセボ投与群として312例の二重盲検試験 (Part 1, Part 2) が実施され、有用性が確認されている。Part 2試験において、本剤を0.9mg/kg静脈内投与した際の発症3ヵ月後の機能予後良好率 (modified Rankin Scale 0又は1まで改善した割合) は、本剤投与群で39%、プラセボ群で26%であった。

2. 急性心筋梗塞^{7)~9)}

本剤の第Ⅲ相試験は二重盲検比較試験により検討され、その有用性が確認されている。

対象は発症6時間以内に冠動脈造影が施行され、ニトログリセリンあるいは硝酸イソソルビドを冠動脈内投与した後も責任冠動脈の完全閉塞あるいはdelay3の造影遅延を伴う99%の閉塞が確認された急性心筋梗塞の患者で、本剤を29万~43.5万IU/kg静脈内投与した。

冠血流の改善度、再開通率、全般改善度、安全度、有用度は下表のとおりである。

また、用量比較試験、封筒法によるrandomized studyにおいても29万IU/kgあるいは43.5万IU/kg投与で良好な成績が得られている。

冠血流の改善度 (改善以上)		再開通率 (TIMI判定)		全般改善度 (改善以上)	安全度 (ほぼ安全以上)	有用度 (有用以上)
30分	60分	30分	60分			
24.0% (18/75)	56.0% (42/75)	40.0% (30/75)	68.9% (51/74)	58.7% (44/75)	93.9% (77/82)	60.0% (44/75)

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁰⁾¹¹⁾

本剤はフィブリン親和性が高く、血栓に特異的に吸着し血栓上でプラスミノーゲンをプラスミンに転化させ、これがフィブリンを分解し、血栓を溶解する。

2. 血栓溶解作用^{11)~13)}

イヌ冠動脈血栓モデルを作製して血栓溶解作用について検討した結果、rt-PAは用量に相関した血栓溶解効果を示した。また、ウサギ頸静脈血栓モデルを用いた実験においても同様の結果が得られた。

他方、*in vitro*の実験においてrt-PAはヒト血漿クロットを濃度の増加に伴って減少させた。

3. 血栓溶解作用による神経症状の改善¹⁴⁾

光増感反応によりラット中大脳動脈血栓モデルを作製し血栓溶解作用及び神経症状の改善効果について検討した結果、rt-PAは血栓溶解作用により神経症状を改善した。

【有効成分に関する理化学的知見】

本品はアミノ酸527個から成る糖蛋白質である。

一般名：アルテプララーゼ（遺伝子組換え）

Alteplase (genetical recombination)

慣用名：rt-PA

分子量：約64,000

性状：無色澄明の液（アルテプララーゼ原液）

【包装】

アクトバシン注 600万：1瓶（溶解液、溶解液注入針 添付）

アクトバシン注1200万：1瓶（溶解液、溶解液注入針 添付）

アクトバシン注2400万：1瓶（溶解液、溶解液注入針 添付）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 1) 社内資料：駒村和雄，他；急性心筋梗塞患者における体内動態 010-520
- 2) 飯田成宇，他：薬物動態，3，(3)，309，(1988) 010-522
- 3) 岩本正人，他：薬理と治療，16，(suppl. 5)，1259，(1988) 019-720
- 4) 社内資料：青木延雄，他；第I相臨床試験成績（第1報）
- 5) Yamaguchi T., et al.: Stroke, 37, (7), 1810, (2006)
- 6) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: N Engl J Med, 333, (24), 1581, (1995) 016-931
- 7) 新谷博一，他：臨床と研究，66，(2)，587，(1989) 010-502
- 8) 新谷博一，他：臨床と研究，66，(2)，602，(1989) 010-503
- 9) 福山尚哉，他：心臓，21，(12)，1414，(1989) 010-504
- 10) Hoylaerts M., et al.: J. Biol. Chem., 257, (6), 2912, (1982) 010-505
- 11) 山本登志弘，他：薬理と治療，16，(Suppl. 5)，1203，(1988) 010-506
- 12) 比護勝哉，他：薬理と治療，16，(Suppl. 5)，1223，(1988) 010-508
- 13) 山本登志弘，他：薬理と治療，16，(Suppl. 5)，1215，(1988) 010-507
- 14) Umemura K., et al.: Pathophysiol. Haemost. Thromb., 36, (5), 245, (2008) 019-693

〈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。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

(新聞発表用)

1	販 売 名	エクア錠 50 mg
2	一 般 名	ビルダグリプチン
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中にビルダグリプチン 50 mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、ビルダグリプチンとして50 mgを1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて50 mgを1日1回朝に投与することができる。
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病
7	備 考	本剤は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤であり、効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することを目的に申請した。

日本標準商品分類番号	873969
------------	--------

貯法：
室温保存

選択的DPP-4阻害薬
[2型糖尿病治療薬]

処方せん医薬品

(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

エクア錠50mg
Equa[®] Tablets 50mg
ビルダグリプチン錠




承認番号	22200AMX00233000
薬価収載	2010年4月
販売開始	2010年4月
国際誕生	2007年2月

 **NOVARTIS**

【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. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病の患者〔インスリンの適用である。〕
3. 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
4. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕

【組成・性状】

品名	エクア錠50mg		
成分・含量	1錠中ビルダグリプチン50mg		
添加物	セルロース、乳糖、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム		
性状	白色～微黄白色の片面割線入りの素錠		
外形			
識別コード	NVR FB		
大きさ（約）	直径：8.0mm 厚さ：3.6mm 質量：0.20g		

【効能又は効果】

2 型糖尿病

【用法及び用量】

通常、成人には、ビルダグリプチンとして50mgを1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて50mgを1日1回朝に投与することができる。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、50mgを1日1回朝に投与するなど、慎重に投与すること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（<用法及び用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照）
- (3) 心不全（NYHA分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕
- (4) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。（「2.

重要な基本的注意」、 「3.相互作用」、 「4.副作用」の項参照）

- (5) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
- (6) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製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スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」、 「3.相互作用」、 「4.副作用」の項参照）
- (2) 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又はAST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。（「4.副作用」の項参照）
- (3) 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。（「4.副作用」の項参照）
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

- (7) 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、体重の推移、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。
- (8) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
- (9) 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。

3. 相互作用

本剤は主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%であった。（【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
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1アナログ製剤等 β-遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、1,128例中290例（25.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘36例（3.2%）、空腹34例（3.0%）、無力症22例（2.0%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

(1) 重大な副作用

- 1) **肝炎、肝機能障害**（いずれも頻度不明）：ALT（GPT）又はAST（GOT）の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害

があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

- 2) **血管浮腫**（頻度不明）：アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3.相互作用」の項参照）
- 3) **低血糖症**：本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。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。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「3.相互作用」、「【臨床成績】」の項参照）
- 4) **横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **急性膵炎**（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- 6) **腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、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。（「1.慎重投与」の項参照）

(2) その他の副作用

	頻度不明	1%～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	—	—	血小板数減少
神経系障害	—	めまい、振戦	頭痛
心臓障害	—	動悸	—
血管障害	—	—	高血圧
胃腸障害	—	便秘、腹部膨満、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加	鼓腸、上腹部痛、腹部不快感、胃炎、悪心、下痢、消化不良、胃食道逆流性疾患
肝胆道系障害	—	—	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加、ALP増加
皮膚障害	皮膚剥脱、水疱	多汗症	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹
その他	—	空腹、無力症、血中CK（CPK）増加、血中CK（CPK）-MB増加	CRP増加、末梢性浮腫、体重増加、悪寒

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：外国人健康成人を対象とした反復投与試験において、以下の症状及び検査所見が確認されている。

本剤400mg投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加（基準値上限の2倍以上）、600mg投与で、手足の浮腫、CK (CPK) 増加、AST (GOT) 増加、CRP増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見は本剤投与中止後に回復した。

処置：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) マウスを用いた104週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日（50mg1日2回用量でのヒト暴露量（AUC）の199倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000mg/kg/日群の雌及び250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。
- (2) カニクイザルの13週間経口投与毒性試験において、50mg1日2回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する5mg/kg/日以上で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性的な水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。
また、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK (CPK)、ALT (GPT) 及びAST (GOT)）の上昇、体温低下、血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認め

られた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。

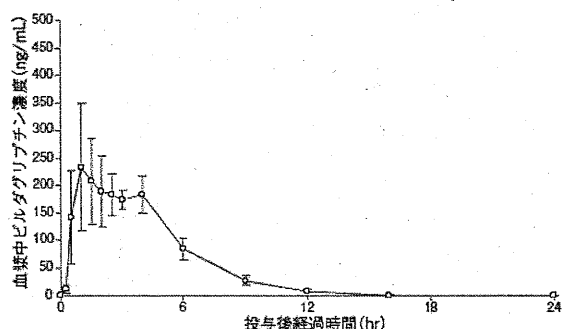
なお、同様の毒性所見は他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子に本剤25、50、100、200及び400mgを単回経口投与したとき、ビルダグリプチンは速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後1.33～2.75時間で最高血漿中濃度に到達した。また、Cmax及びAUCは投与量の増加に比例して増大し、消失半減期は200mgまで約2時間であった。¹⁾（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照）



ビルダグリプチン50mgを単回経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移 (n=6、平均値±標準偏差)

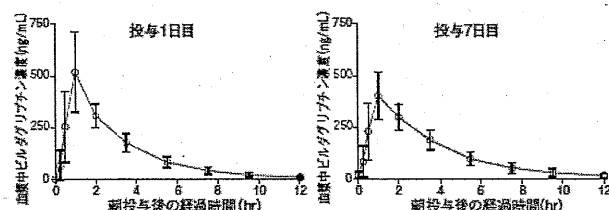
ビルダグリプチン50mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
272±77	*1.50 (1.0, 4.0)	1,139±80	1.77±0.23

n=6、平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）

(2) 反復投与

2型糖尿病患者（16名）に本剤50mgを1日2回7日間反復経口投与したときの、投与1日目及び7日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中トラフ濃度より算出した累積率はおよそ1であり、本剤50mgを1日2回7日間反復投与したとき血漿中への累積は認められなかった。²⁾



ビルダグリプチン50mgを1日2回7日間経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移 (n=16、平均値±標準偏差)

ビルダグリブチン50mgを1日2回7日間経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	Rac
1	524±186	*1.0 (0.5, 2.0)	1,480±312	1.78±0.308	-
7	415±105	*1.0 (0.5, 2.0)	1,490±344	2.41±0.771	1.01±0.114

n=16、平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）、Rac：累積率
[投与7日目のAUC_{0-12h}/投与1日目のAUC_{0-12h}]

(3) 食事の影響

健康成人男子（24名）に本剤100mgを食後30分に単回経口投与したとき、Cmaxは空腹時投与に比べ19%低下した。

Tmaxは、本剤投与前に食事を摂取することにより1.75時間から2.5時間に延長された。³⁾（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照）
（外国人のデータ）

ビルダグリブチン100mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
空腹時	538±149	*1.75 (0.75, 4.0)	2,500±564
食後	431±95	*2.5 (0.5, 6.0)	2,215±403

n=24、平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）

2. 吸収

健康成人男子（12名）に本剤50mgを経口投与したときのバイオアベイラビリティは約85%であった。⁴⁾
（外国人のデータ）

3. 分布

ビルダグリブチンのin vitro血漿蛋白結合率は9.3%であった。⁵⁾

4. 代謝

(1) ビルダグリブチンはCYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、3A4では代謝されなかった。また、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5を阻害せず、CYP1A2、2C8、2B6、2C9、2C19、3Aを誘導しなかった (in vitro)。⁶⁻⁸⁾

(2) 健康成人男子（4名）に¹⁴C標識したビルダグリブチン100mgを単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体（血漿中全活性の25.7%）及びシアノ基が加水分解された不活性化代謝物（M20.7、55.5%）が存在し、その他グルクロン酸抱合体（9.5%）及びアミド結合の加水分解代謝物（8.1%）が認められた。尿及び糞中の主な代謝物は、M20.7（56.5%）であり、その他にグルクロン酸抱合体（4.4%）、アミド結合の加水分解代謝物（3.7%）が認められた。グルクロン酸抱合体はビルダグリブチンと同等のジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害活性を示すが、M20.7の阻害活性は極めて弱く、アミド結合加水分解代謝物は阻害活性を示さなかった。⁹⁾（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照）
（外国人のデータ）

5. 排泄

(1) 健康成人男子に本剤50mgを単回経口投与した場合、投与後36時間までに未変化体として22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは9.83L/h（164mL/min）であった。ビルダグリブチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。

(2) 健康成人男子に¹⁴C標識したビルダグリブチン100mgを単回経口投与したとき、168時間以内に投与した放射能の85%が尿中に、15%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の23%及び5%であった。⁹⁾（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照）
（外国人のデータ）

(3) ビルダグリブチンは基底膜側の有機アニオントランスポーター、有機カチオントランスポーター、ペプチドトランスポーター等によって輸送されない。また、P糖蛋白の輸送基質であることが示されている（みかけのKm値が0.5mM以上） (in vitro)。¹⁰⁻¹³⁾

6. 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害患者（24名）に本剤100mgを単回経口投与したとき、ビルダグリブチンのAUC_{0-t}は健康被験者に比べて軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者でそれぞれ2.01倍、1.31倍、2.33倍、1.42倍高く、Cmaxはそれぞれ1.66倍、1.08倍、1.56倍、1.24倍高かった。M20.7のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者で健康被験者よりそれぞれ1.7倍、2.6倍、6.1倍、6.7倍高く、Cmaxはそれぞれ1.6倍、2.4倍、5.4倍、8.1倍高かった。透析によってビルダグリブチンは投与量の約3%が除去された。M20.7は透析によって血漿中濃度が透析前の50%以下に低下した。¹⁴⁾

軽度から重度の腎機能障害患者（48名）に本剤50mgを1日1回14日間経口投与したとき、ビルダグリブチンのAUC_{0-24h}は健康被験者に比べて軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ1.40倍、1.71倍、2.00倍高く、Cmaxはそれぞれ1.37倍、1.32倍、1.36倍高かった。M20.7のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.66倍、3.20倍、7.30倍高く、Cmaxはそれぞれ1.57倍、2.56倍、5.55倍高かった。グルクロン酸抱合体のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.35倍、2.69倍、7.25倍高く、Cmaxはそれぞれ1.13倍、1.60倍、3.00倍高かった。¹⁵⁾

（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。

【用法及び用量】の項参照）

（外国人のデータ）

健康被験者及び腎機能障害患者にビルダグリブチン100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群 (腎機能障害の程度)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL _R (L/h)
健康被験者 n=24	477±114	*1.00 (0.50, 2.00)	1,872± 461	3.95± 1.82	12.36± 3.36
軽度 n=6	792±229	*1.50 (1.50, 2.00)	3,764± 967	2.83± 0.76	6.06± 2.71
中等度 n=6	514±279	*1.25 (0.50, 2.00)	2,451± 1,343	3.89± 1.64	5.98± 4.21

重度 n=6	745±235	*1.00 (0.50, 4.00)	4,363± 2,069	3.55± 0.35	1.44± 0.75
血液透析の 必要な患者 n=6	591±166	*1.50 (1.50, 3.00)	2,656± 532	8.05± 6.26	—

平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）
軽度：CLcrが50～80mL/min、中等度：CLcrが30～50mL/min、重度：CLcrが30mL/min未満

7. 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害患者（16名）に本剤100mgを単回経口投与したとき、軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるビルダグリプチンのAUC₀₋₄は、それぞれ20%及び8%低下したが、重度の肝機能障害患者では22%上昇した。軽度、中等度の肝機能障害患者のCmaxは健康被験者と比べて約25%低かったが、重度の肝機能障害患者では健康被験者と同程度であった。軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のM20.7のAUC₀₋₄は、健康被験者と比べてそれぞれ27%、49%、92%高く、同様にCmaxはそれぞれ23%、46%、65%高かった。¹⁶⁾（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照）（外国人のデータ）

健康被験者及び肝機能障害患者にビルダグリプチン100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群 (肝機能障害の程度)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
健康被験者 n=6	675±263	*1.25 (1.00, 3.00)	2,567±428	2.01±0.50
軽度 n=6	497±229	*1.25 (1.00, 2.00)	2,076±514	4.92±4.86
中等度 n=6	512±166	*1.00 (0.50, 3.00)	2,411±740	3.08±1.59
重度 n=4	632±247	*2.04 (1.00, 4.00)	3,322±1,472	2.40±0.25

平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）
軽度：Child-Pughスコア5～6、中等度：Child-Pughスコア7～9、重度：Child-Pughスコア10～12

8. 高齢者

70歳以上の高齢者（20名）に本剤100mgを単回経口投与したときのAUC及びCmaxは、非高齢者（18～40歳）に比較してそれぞれ1.32倍及び1.18倍高かった。¹⁷⁾（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照）

（外国人のデータ）

9. 薬物間相互作用

日本人2型糖尿病患者を対象に本剤50mgを1日2回及びボグリボース0.2mgを1日3回3日間併用投与したとき、投与3日目のビルダグリプチンのCmax及びAUC_{0-12h}は単独投与時と比べそれぞれ34%及び23%低下したが、DPP-4阻害への影響は認められなかったことから、ボグリボースとの併用時に本剤の用量調節は必要ないと考えられた。¹⁸⁾

外国人健康成人を対象にアムロジピン、バルサルタン、シンバスタチン、ラミプリル、ワルファリン、ジゴキシン、また、外国人2型糖尿病患者を対象にグリブド、ピオグリタゾン、メトホルミンとの薬物間相互作用を検討した。ビルダグリプチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった。^{19～24)}

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

1) 食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者（291例）を対象に、本剤10、25、50mg又はプラセボを1日2回12週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c（JDS）値の投与前からの変化量として実施した。HbA1c（JDS）値の変化量は、ビルダグリプチンの用量の増加に伴い増加した。低血糖症の発現率は本剤10、25、50mg及びプラセボが、それぞれ4.2%（71例中3例）、0%（72例中0例）、2.6%（76例中2例）及び1.4%（72例中1例）であった。²⁵⁾（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照）

プラセボ対照二重盲検比較試験（12週時）の結果

	HbA1c (JDS) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	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	0.28	—	2.39	—	3.68	—
ビルダグリ プチン10mg 1日2回	-0.53	-0.82 [#]	-11.07	-13.46 ^{**}	-62.47	-66.15 ^{**}
ビルダグリ プチン25mg 1日2回	-0.67	-0.95 [#]	-14.12	-16.51 ^{**}	-57.71	-61.38 ^{**}
ビルダグリ プチン50mg 1日2回	-0.92	-1.20 [#]	-24.67	-27.06 ^{**}	-62.09	-65.76 ^{**}

#：p<0.001（閉手順により検定の多重性を調整）

※：p<0.001（検定の多重性は考慮せず）

※※：p=0.007（検定の多重性は考慮せず）

2) 食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者（239例）を対象に、本剤50mg1日1回、50mg1日2回、100mg1日1回又はプラセボを12週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c（JDS）値の投与前からの変化量として実施した。投与12週のHbA1c（JDS）値の変化量（50mg1日1回、50mg1日2回、100mg1日1回、プラセボ）は、それぞれ-0.78%、-0.86%、-0.86%、0.13%であり、ビルダグリプチンはプラセボに対し、いずれも有意な低下を示し（p<0.001、有意水準5%（Hochbergのステップアップ法））、血糖コントロールを改善させた。投与12週の空腹時血糖値の変化量は、それぞれ-15.92mg/dL、-16.50mg/dL、-15.08mg/dL、-0.93mg/dLであり、プラセボとの差は、それぞれ-14.99mg/dL、-15.57mg/dL、-14.15mg/dLであった（p<0.001）。また、低血糖症はいずれの投与群でも認められなかった。²⁶⁾（本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照）

(2) 実薬対照二重盲検比較試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者（380例）を対象に、本剤50mg1日2回又はボグリボース0.2mg1日3回を12週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c（JDS）値の投与前からの変化量として実施した。ビルダグリプチンはボグ

リボースに対する優越性を示し、血糖コントロールを改善させた。低血糖症の発現率はビルダグリプチンが0% (188例中0例)、ボグリボースが0.5% (192例中1例)であった。²⁷⁾

実薬対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果

	HbA1c (JDS) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	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	-0.38	-	-7.81	-	-19.79	-
ビルダグリプチン	-0.95	-0.57 [#]	-24.06	-16.25 ^{**}	-51.50	-31.71 ^{**}

※: p<0.001

2. スルホニルウレア剤併用プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (202例) を対象に、本剤50mg1日2回又はプラセボをスルホニルウレア剤に加え12週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c (JDS) 値の投与前からの変化量として実施した。投与12週のHbA1c (JDS) 値の変化量はビルダグリプチンが-1.00%、プラセボが-0.06%であり、ビルダグリプチンはプラセボに対し、有意 (p<0.001) な低下を示し、血糖コントロールを改善させた。投与12週の空腹時血糖値の変化量はビルダグリプチンが-20.91mg/dL、プラセボが6.25mg/dLであり、プラセボとの差は-27.16mg/dLであった (p<0.001)。また、低血糖症の発現率はビルダグリプチンが2.0% (102例中2例)、プラセボが1.0% (100例中1例)であった。²⁸⁾

3. 長期投与試験

1) 食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (103例)、もしくは、食事療法、運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (53例) を対象に、本剤50mg1日2回もしくはスルホニルウレア剤に加え本剤50mg1日2回を52週間経口投与した。主要評価項目は長期投与時の安全性を確認することとした。いずれも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。最終評価時のHbA1c (JDS) 値の変化量はそれぞれ-0.80%、-0.64%であった。また、低血糖症の発現率はビルダグリプチン単剤投与が0% (103例中0例)、スルホニルウレア剤との併用療法が3.8% (53例中2例)であった。²⁹⁾

2) 食事療法、運動療法に加えメトホルミン、チアゾリジン剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤 (グリニド) 単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (58例、62例、62例、63例) を対象に、各薬剤に加え本剤50mg1日2回を52週間経口投与した。主要評価項目は長期併用投与時

の安全性を確認することとした。いずれも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。最終評価時のHbA1c (JDS) 値の変化量はメトホルミンとの併用では-0.75%、チアゾリジン剤との併用では-0.92%、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用では-0.94%、グリニドとの併用では-0.64%であった。また、低血糖症の発現率はメトホルミンとの併用では1.7% (58例中1例)であった。チアゾリジン剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、グリニドとの併用では低血糖症は認められなかった。³⁰⁾

【薬効薬理】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、インスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を有し、糖代謝において重要な役割を果たしている。ビルダグリプチンは、DPP-4を選択的かつ可逆的に阻害し、内因性GLP-1の濃度を高めることで、血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する。^{31~34)}

1. DPP-4阻害作用

ビルダグリプチンはヒト血漿DPP-4を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値は2.7nMであった。³²⁾また、ビルダグリプチンは、ヒトDPP-4 (組換え体) に対して高い親和性を示し、Ki値は2~3nMであった。^{31,32)}

2. 血漿GLP-1に対する作用

2型糖尿病患者に本剤50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、血漿GLP-1濃度が上昇した。²⁾

3. インスリン抵抗性に対する作用

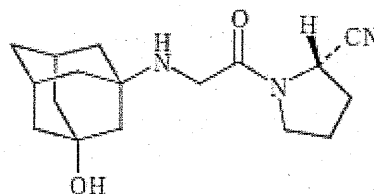
2型糖尿病患者に本剤50mgを1日2回41日間反復経口投与し、インスリンクランプ試験を実施したところ、インスリン抵抗性を表す指標が改善した。³⁵⁾ (外国人のデータ)

4. 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

- 前糖尿病期及び2型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを1日1回10週間反復経口投与すると、HbA1cが、投与前値に比較してそれぞれ0.6%及び1.2%低下した。³²⁾
- 2型糖尿病患者に本剤50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、食後血糖及び空腹時血糖が低下した。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: ビルダグリプチン (Vildagliptin)

化学名: (2S)-1-[(3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

分子式: C₁₇H₂₅N₃O₂

分子量: 303.40

性状: 白色~微黄白色又は微灰白色の粉末である。水及びエタノール (99.5) に溶けやすい。

融点: 約150°C

分配係数：1.255 (1-オクタノール/水)、0.0042 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)、0.035 (1-オクタノール/pH4.0緩衝液)、0.25 (1-オクタノール/pH6.8緩衝液)

【包装】

エクア錠50mg 100錠 (PTP)
420錠 (PTP)
500錠 (PTP)
500錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 [EQUA00001]
- 2) He Y.-L. et al. : Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 48(9),582,2010 [EQAF00039]
- 3) 社内資料：健康成人を対象とした食事による薬物動態への影響 [EQUA00003]
- 4) He Y.-L. et al. : Clin.Pharmacokinet. 46(9),787, 2007 [EQAM00155]
- 5) 社内資料：蛋白結合に関する検討 (*in vitro*) [EQUA00005]
- 6) 社内資料：CYP代謝に関する検討 (*in vitro*) [EQUA00006]
- 7) 社内資料：CYP阻害に関する検討 (*in vitro*) [EQUA00007]
- 8) 社内資料：CYP誘導に関する検討 (*in vitro*) [EQUA00008]
- 9) He H. et al. : Drug Metab.Dispos. 37(3),536, 2009 [EQAM00264]
- 10) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (1) [EQUA00010]
- 11) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (2) [EQUA00011]
- 12) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (3) [EQUA00012]
- 13) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (4) [EQUA00013]
- 14) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 [EQUA00014]
- 15) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 (2) (仮) [XXXXXXXX]
- 16) He Y.-L. et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol. 63(7),677,2007 [EQAM00145]
- 17) He Y.-L. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 65(3),338, 2008 [EQAM00202]
- 18) 社内資料：ボグリボースとの薬物間相互作用試験 (仮) [XXXXXXXX]
- 19) He Y.-L. et al. : J.Clin.Pharmacol. 48(1),85, 2008 [EQAM00186]
- 20) Ayalasonmayajula S.P. et al. : Curr.Med.Res.Opin. 23(12),2913,2007 [EQAM00184]
- 21) He Y.-L. et al. : Curr.Med.Res.Opin 23(5),1131, 2007 [EQAM00141]
- 22) He Y.-L. et al. : J.Clin.Pharmacol. 47(8),998, 2007 [EQAM00151]
- 23) Serra D. et al. : Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 46(7),349, 2008 [EQAM00219]

- 24) He Y.-L. et al. : Curr.Med.Res.Opin. 25(5),1265, 2009 [EQAM00280]
- 25) Kikuchi M. et al. : Diabetes Res.Clin.Pract. 83(2),233, 2009 [EQAM00257]
- 26) 菊池方利ほか：新薬と臨牀 59(2),121, 2010 [EQAJ00010]
- 27) Iwamoto Y. et al. : Diabetes Obes.Metab. 12(8),700, 2010 [EQAF00031]
- 28) Kikuchi M. et al. : Diabetes Res.Clin.Pract. 89(3),216, 2010 [EQAF00032]
- 29) 菊池方利ほか：新薬と臨牀 59(2),137, 2010 [EQAJ00011]
- 30) 小田原雅人ほか：新薬と臨牀 61(12),2593-2611,2012 [EQAJ00369]
- 31) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討 (1) [EQUA00031]
- 32) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討 (2) [EQUA00032]
- 33) 社内資料：DPP-4に対する阻害様式の検討 [EQUA00033]
- 34) Ahrén Bo : Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 21(4),517, 2007 [EQAS00056]
- 35) 社内資料：DPP-4に対する阻害作用の検討 [EQUA00034]
- 36) Azuma K. et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab. 93(2),459, 2008 [EQAM00196]
- 37) 社内資料：前糖尿病期及び2型糖尿病カニクイザルの HbA1c に対する検討 [EQUA00036]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg
2	一般名	ピタバスタチンカルシウム
3	申請者名	興和株式会社
4	成分・含量	リバロ錠 1 mg (1 錠中ピタバスタチンカルシウム 1 mg 含有) 同錠 2 mg (1 錠中ピタバスタチンカルシウム 2 mg 含有) 同錠 4 mg (1 錠中ピタバスタチンカルシウム 4 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。 (取消線部今回削除)
6	効能・効果	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
7	備考	「添付文書 (案)」を、別紙として添付する

添付文書(案)

日本標準商品分類番号 872189

HMG-CoA還元酵素阻害剤

リパロ錠 1mg
リパロ錠 2mg
リパロ錠 4mg

規制区分：処方せん医薬品
 注意—医師等の処方せん
 により使用すること







貯 法：遮光、室温保存
 使用期限：外箱等に表示

LIVALO TAB. 1mg・2mg・4mg
 (ヒタバスタチンカルシウム製剤)

	錠 1mg	錠 2mg	錠 4mg
承認番号	21500AMZ00459	21500AMZ00460	22400AMX00047
薬価収載	2003年9月		2012年6月
販売開始	2003年9月		2012年6月
国際誕生	2003年7月		

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者〔これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、肝障害を悪化させるおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (3)シクロスポリンを投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕(「相互作用」「薬物動態」の項参照)
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

販売名	リパロ錠 1mg	リパロ錠 2mg	リパロ錠 4mg
色調・ 剤形	白色・フィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色・割線入りフィルムコーティング錠	淡黄色・割線入りフィルムコーティング錠
外形	 直径 6.2mm 厚さ 2.6mm 重量 85mg	 直径 7.1mm 厚さ 2.9mm 重量 125mg	 直径 8.6mm 厚さ 3.9mm 重量 249mg
識別 コード			

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)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に本剤とフィbrate系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合に限ること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)

効能・効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2)家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

組成・性状

販売名	リパロ錠 1mg	リパロ錠 2mg	リパロ錠 4mg
成分・ 含量	1錠中 ピタバスタチン カルシウム 1.0mg	1錠中 ピタバスタチン カルシウム 2.0mg	1錠中 ピタバスタチン カルシウム 4.0mg
添加物	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸Mg、ステアリン酸Mg、クエン酸トリエチル、二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸Mg、ステアリン酸Mg、クエン酸トリエチル、二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色五号	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸Mg、ステアリン酸Mg、クエン酸トリエチル、二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色五号、三酸化鉄

用法・用量

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)肝障害のある患者に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。(「慎重投与」「薬物動態」の項参照)
- (2)本剤は投与量(全身曝露量)の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK(CPK)上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。〔海外臨床試験において8mg以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。〕

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) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒者〔本剤は主に肝臓に多く分布して作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。〕
- (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）
- (4) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

- (1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。
- (2) 肝機能検査を投与開始時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的（半年に1回等）に行うこと。
- (3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3. 相互作用

本剤は肝チトクローム P450 (CYP) によりほとんど代謝されない (CYP2C9 でわずかに代謝される)。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン (サンディミ ュン) (ネオール)	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇 (C _{max} 6.6 倍、AUC 4.6 倍) する。

(2) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととする。治療上やむを得ないと判断される場合のみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系 薬剤 ベザフィブ ラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合

(3) 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
フィブラート系 薬剤 ベザフィブ ラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	腎機能障害の有無にかかわらず、両剤とも横紋筋融解症が報告されている。
ニコチン酸	血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎障害がある場合
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、コレステラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。（「薬物動態」の項参照）
リファンピシン	併用により本剤の C _{max} が 2.0 倍、AUC が 1.3 倍に上昇したとの報告がある。	

4. 副作用

承認時までに実施された臨床試験で、886 例中 197 例 (22.2%) に副作用が認められた。自他覚症状の副作用は 50 例 (5.6%) で、主な症状は腹痛、発疹、倦怠感、しびれ、そう痒などであった。臨床検査値に関する副作用は 167 例 (18.8%) で、主なものは γ -GTP 上昇、CK (CPK) 上昇、血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 上昇などであった。（承認時）

使用成績調査において、安全性解析対象症例 20,002 例中 1,210 例 (6.0%) に副作用が認められた。（第 5 回安全性定期報告時）

(1)重大な副作用

- 1)横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って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、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2)ミオパシー（頻度不明）：ミオパシーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 3)肝機能障害、黄疸（0.1%未満）：AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4)血小板減少（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5)間質性肺炎（0.1%未満）：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認めら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

	0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注1)	発疹、そう痒	蕁麻疹	紅斑
消化器	嘔気・悪心、胃不快感、下痢	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎	
肝臓 ^(注2)	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、AL-P 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇	
腎臓		頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉 ^(注3)	CK(CPK)上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	
血液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	

	0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
内分泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH 上昇、コルチゾール上昇	
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清K 上昇、血清P 上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計から算出した。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）での周産期及び授乳期投与試験（1mg/kg 以上）において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験（0.3mg/kg 以上）において母動物の死亡が認められている。ラットに他のHMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他のHMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠3ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。〔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

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.適用上の注意

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

9.その他の注意

イヌの経口投与試験（3mg/kg/日以上を3ヵ月間、

1mg/kg/日以上を12ヵ月間)で白内障の発現が認められている。なお、他の動物(ラット、サル)においては認められていない。

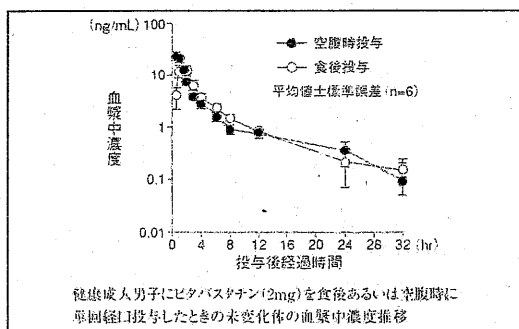
薬物動態

1.健康成人における体内動態

(1)単回経口投与時の血中濃度¹⁾

健康成人男子各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体と主代謝物であるラクトン体が認められた。2mg投与時の未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりである。未変化体の薬物動態に対する食事の影響は、食後単回投与では空腹時単回投与に比べTmaxの遅延とCmaxの低下がみられたが、食後投与と空腹時投与でAUCに大きな差は認められなかった。

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
空腹時	0.8	26.1	58.8
食後	1.8	16.8	54.3



(2)反復経口投与時の血中濃度¹²⁾

健康成人男子6例に1日1回朝食後ピタバスタチンカルシウムとして4mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは下表のとおり、反復投与による変動は小さく、T_{1/2}は約11時間であった。¹⁾

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
投与1日目	1.7	55.6	1.4	174	10.5
投与7日目	1.1	59.5	2.2	221	11.6

また、高齢者6例と非高齢者5例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを5日間反復経口投与したとき、両群の薬物動態パラメータに差は認められなかった。²³⁾

2.肝機能障害者における体内動態

(1)肝硬変患者(外国人データ)³⁾

肝硬変患者12例と健康成人6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比しChild-Pugh grade Aの患者ではCmaxで1.3倍、AUCで1.6倍、Child-Pugh grade Bの患者ではCmaxで2.7倍、AUCで3.9倍を示した。

(2)脂肪肝⁴⁾

肝機能障害者(脂肪肝)6例と肝機能正常者6例に1

日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった。

3.腎機能障害者における体内動態

腎機能障害(血清クレアチニン基準値上限の1.5倍以上3倍以下)を有する高コレステロール血症患者6例と腎機能が正常な高コレステロール血症患者6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能障害者の投与7日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比しCmaxで1.7倍、AUCで1.9倍を示した。⁵⁾

4.薬物相互作用

(1)in vitro試験⁶⁾⁷⁾

ピタバスタチンカルシウムはCYP分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9の基質のトルブタミド、CYP3A4の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった。⁶⁾ また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みに有機アニオントランスポーターOATP1B1(OATP-C/OATP2)が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンピシンによって取り込みが阻害された。⁷⁾

(2)臨床試験

1)シクロスポリン⁸⁾

健康成人男子6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを6日間反復経口投与し、6日目のピタバスタチンカルシウム投与1時間前にシクロスポリン2mg/kgを単回経口投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで6.6倍、AUCで4.6倍に上昇した。

2)エリスロマイシン(外国人データ)⁹⁾

健康成人18例に1日4回エリスロマイシン500mgを6日間反復経口投与し、4日目の朝にピタバスタチンカルシウム4mgを併用投与した場合、ピタバスタチンカルシウム単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで3.6倍、AUCで2.8倍に上昇した。

3)リファンピシン(外国人データ)¹⁰⁾

健康成人18例に1日1回リファンピシン600mgを15日間反復経口投与し、11~15日目に1日1回ピタバスタチンカルシウム4mgを併用投与した場合、ピタバスタチンカルシウム単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで2.0倍、AUCで1.3倍に上昇した。

4)フィブラート系薬剤(外国人データ)¹¹⁾

健康成人24例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして4mgを6日間反復経口投与し、8日目からフェノフィブラート又はゲムフィブロジルを7日間併用投与した場合、ピタバスタチンの血漿中濃度(AUC)はフェノフィブラートで1.2倍、ゲムフィブロジルで1.4倍に上昇した。

5.尿中排泄¹⁾

健康成人男子各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを単回経口投与したとき、尿中排泄率は

低く、未変化体で0.6%未満、ラクトン体で1.3%未満、合計でも2%未満であった。

健康成人男子6例にピタバスタチンカルシウムとして4mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、未変化体及びラクトン体の尿中排泄量は初回から7回目の投与まで増加を示さず、投与終了とともに速やかに減少した。

6.代謝^{2)12)~14)}

ピタバスタチンカルシウムは、体内でラクトン体への環化、側鎖のβ酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化等により代謝され、主たる排泄経路は糞中排泄であった(ラット、イヌ)。¹²⁾¹³⁾ ヒトにおいては、血液中では未変化体及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロバン酸誘導体、8位水酸化体がわずかに認められた。尿中では未変化体、ラクトン体、デヒドロラクトン体、8位水酸化体及びこれらの抱合体がいずれもわずかに認められた。²⁾¹⁴⁾

7.薬物代謝酵素⁶⁾

ピタバスタチンカルシウムは、ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験においてわずかに代謝され、主にCYP2C9により8位水酸化体を生じた(*in vitro*)。

8.血漿蛋白結合率⁶⁾

ピタバスタチンカルシウムの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び4%ヒト血清アルブミンで99.5~99.6%、0.06%ヒトα₁酸性糖蛋白で94.3~94.9%であった(*in vitro*)。

臨床成績

1.臨床効果^{15)~21)}

高コレステロール血症患者(家族性高コレステロール血症患者を含む)を対象とした臨床試験(二重盲検比較試験を含む)で、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後1~4mgを8~104週間投与した862例の集計成績において、確実な血清脂質改善効果が認められた。投与8週時の総コレステロール低下率は28%、LDL-コレステロール低下率は40%、トリグリセリド低下率は投与前150mg/dL以上の症例で26%であった。高齢者における検討では、総コレステロール低下率は非高齢者との間に差は認められなかった。^{15)~21)}

また、高コレステロール血症患者を対象とした28~52週間長期投与試験(1日1回夕食後1~4mgを投与)において、持続的かつ安定した血清脂質改善効果が認められた。²⁰⁾ さらに、家族性高コレステロール血症患者を対象にした52~104週間長期投与試験(1日1回夕食後2mgを8週間投与し、その後4mgに増量して投与)においても安定した総コレステロール値、LDL-コレステロール値の低下が認められた。²¹⁾

2.高齢者における血中ステロイドホルモンに及ぼす影響¹⁸⁾

年齢70歳以上の高コレステロール血症患者34例を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与した結果、血中ステロイドホルモ

ンにおいて問題となる変動は認められなかった。

3.糖尿病合併例における糖代謝に及ぼす影響¹⁹⁾

インスリン非依存型糖尿病を伴う高コレステロール血症患者33例を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与したところ、血糖コントロールに及ぼす影響は少なかった。

薬効薬理

ピタバスタチンカルシウムは、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓のLDL受容体の発現が促進し、血液中から肝臓へのLDLの取り込み促進により血漿総コレステロールが低下する。

また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により血液中へのVLDL分泌が減少し、血漿トリグリセリドが低下する。

1.HMG-CoA還元酵素阻害作用²²⁾

ピタバスタチンカルシウムは、ラット肝ミクロゾームを用いた試験において、HMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害し、阻害作用のIC₅₀値は6.8nMであった(*in vitro*)。

2.コレステロール合成阻害作用²²⁾²³⁾

ピタバスタチンカルシウムは、ヒト肝癌由来細胞(HepG2)を用いた試験において、コレステロール合成を濃度依存的に阻害した(*in vitro*)。²³⁾ また、経口投与した場合のコレステロール合成阻害作用は肝臓に選択的であった(ラット)。²²⁾

3.血漿脂質低下作用²²⁾²⁴⁾

ピタバスタチンカルシウムの経口投与により、血漿総コレステロール、血漿トリグリセリドは有意に低下した(イヌ、モルモット)。

4.脂質蓄積及び内臓肥厚抑制作用²⁵⁾²⁶⁾

ピタバスタチンカルシウムは、酸化LDLを負荷したマクロファージ(マウス単球由来株細胞)においてコレステロールエステルの蓄積を抑制した(*in vitro*)。²⁵⁾ また、経口投与により頸動脈擦過モデルにおける内臓肥厚を有意に抑制した(ウサギ)。²⁶⁾

5.作用機序

(1)LDL受容体発現促進作用²³⁾²⁴⁾²⁷⁾

ピタバスタチンカルシウムは、HepG2細胞においてLDL受容体mRNAの発現を促進し、LDLの結合量、取り込み量、アポB分解量が増加した(*in vitro*)。²³⁾²⁷⁾ また、経口投与により用量依存的にLDL受容体の発現を促進した(モルモット)。²⁴⁾

(2)VLDL分泌低下作用²⁴⁾

ピタバスタチンカルシウムの経口投与により、VLDL-トリグリセリドの分泌は有意に低下した(モルモット)。

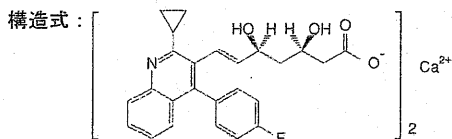
有効成分に関する理化学的知見

一般名：ピタバスタチンカルシウム(Pitavastatin Calcium)

化学名：(+)-monocalcium bis{(3R,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-

4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy

-6-heptenoate}



分子式：C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈

分子量：880.98

性状：白色～微黄色の粉末で、においはない。ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エチレングリコールにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

包装

リバロ錠 1mg PTP:100錠、140錠(14錠×10)、500錠、
700錠(14錠×50)
瓶：500錠

リバロ錠 2mg PTP:100錠、140錠(14錠×10)、500錠、
700錠(14錠×50)、1000錠
瓶：500錠

リバロ錠 4mg PTP:100錠

主要文献

- 1)中谷矩章他：臨床医薬, 17, 741(2001)
- 2)中谷矩章他：臨床医薬, 17, 957(2001)
- 3)興和(株)社内資料：肝硬変患者における薬物動態
- 4)森 治樹他：臨床医薬, 19, 371(2003)
- 5)興和(株)社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験
- 6)Fujino H. et al.：薬物動態, 14, 415(1999)
- 7)Hirano M. et al.：Drug Metab. Dispos., 34, 1229(2006)
- 8)蘆沼智子他：臨床医薬, 19, 381(2003)
- 9)興和(株)社内資料：エリスロマイシンの相互作用
- 10)興和(株)社内資料：リファンピシンの相互作用
- 11)Mathew P.：診療と新薬, 40, 779(2003)
- 12)Kojima J. et al.：Biol. Pharm. Bull., 22, 142(1999)
- 13)Fujino H. et al.：薬物動態, 14, 79(1999)
- 14)興和(株)社内資料：健康成人男子における代謝物
- 15)中谷矩章他：臨床医薬, 17, 789(2001)
- 16)佐々木淳他：臨床医薬, 17, 807(2001)
- 17)齋藤 康他：臨床医薬, 17, 829(2001)
- 18)大内尉義他：Geriat. Med., 39, 849(2001)
- 19)山田信博他：臨床医薬, 17, 945(2001)
- 20)寺本民生他：臨床医薬, 17, 885(2001)
- 21)馬淵 宏他：臨床医薬, 17, 915(2001)
- 22)Aoki T. et al.：Arzneimittelforschung, 47, 904(1997)
- 23)Morikawa S. et al.：J. Atheroscler. Thromb., 7, 138(2000)
- 24)Suzuki H. et al.：Atherosclerosis, 146, 259(1999)
- 25)興和(株)社内資料：脂質蓄積抑制作用
- 26)Kitahara M. et al.：Jpn. J. Pharmacol., 77, 117(1998)
- 27)中川俊次他：薬理と治療, 29, 51(2001)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元 興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元 興和創薬株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

提携 日産化学工業株式会社

(新聞発表用)

1	販 売 名	ミンクリア内用散布液 0.8%
2	一 般 名	<i>l</i> -メントール
3	申 請 者 名	日本製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 シリンジ (20mL) 中 <i>l</i> -メントールを 160mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、本剤 20mL (<i>l</i> -メントールとして 160mg) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に行きわたるように散布する。
6	効 能 ・ 効 果	上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制
7	備 考	本剤は <i>l</i> -メントールを有効成分とする無色澄明の液剤で、1 回投与量がプレフィルドされたシリンジ製剤であり、上部消化管内視鏡時に内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に直接散布する投与形態の胃蠕動運動抑制剤である。 効能・効果に「上部消化管内視鏡治療における胃蠕動運動の抑制」を追加する申請である。

日本標準商品分類番号
87799

貯法：室温保存
使用期限：容器ラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること。（使用期限内であっても、外袋開封後はなるべく速やかに使用すること。）
注意：取扱い上の注意の項参照

承認番号	22200AMX00965
薬価収載	2010年12月
販売開始	2011年1月
**効能追加	201X年〇月

胃蠕動運動抑制剤
ミンクリア®内用散布液0.8%
 MINICLEA®
 < l-メントール製剤 >

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

血液	血中アミラーゼ増加、白血球数増加
その他	頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1シリンジ（20mL）中に下記の成分を含有する。

成分	1シリンジ（20mL）中
有効成分	l-メントール：160mg
添加物	トリカプリリン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリソルベート 80、ジメチルポリシロキサン（内服用）、安息香酸ナトリウム、クエン酸水和物

2. 性状

本剤は、わずかに白色を帯びた液で、特異でそう快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。

**【効能・効果】

○上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>
 臨床試験成績等を踏まえ、本剤投与が適切と考えられる場合に使用すること。（【臨床成績】の項参照。）

【用法・用量】

通常、本剤 20mL（l-メントールとして 160mg）を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に行きわたるよう散布する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

本剤の効果が認められない場合や本剤投与後に蠕動運動が再開した場合は、他の蠕動運動抑制薬の投与を考慮すること。

2. 副作用

◇上部消化管内視鏡検査

国内の臨床試験において、294例中21例（7.14%）で副作用が認められ、主な副作用は下痢、血中アミラーゼ増加の各5件（1.70%）、白血球数増加の3件（1.02%）、上室性期外収縮、心室性期外収縮の各2件（0.68%）であった。

**◇上部消化管内視鏡治療

国内の臨床試験において、74例中1例（1.35%）で副作用が認められ、副作用は腹痛の1件（1.35%）であった。

<その他の副作用>

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		蕁麻疹、接触性皮膚炎
循環器	心電図異常（不整脈、ST-T変化）	
呼吸器	息詰まり感	喘鳴
消化器	下痢、腹部不快感、上腹部痛	

3. 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女性には診療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず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）で乳汁中へ移行することが認められている。〕

4. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
- (2) グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏のある新生児等に l-メントール外用剤等を使用したところ、溶血、黄疸を起こしたとの報告^{1) 2)}がある。

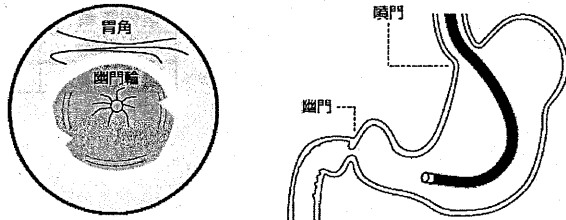
5. 適用上の注意

(1) 投与経路

- 1) 本剤を注射しないこと。〔本剤は胃への内用散布液であり、静脈内に注射すると肺浮腫等の急性肺障害を起こすおそれがある。〕
- 2) 本剤を経口投与しないこと。〔本剤は刺激性があるため、内視鏡の鉗子口より胃内に投与すること。〕

(2) 投与時

- 1) 本剤は眼に対する刺激があるため、投与時はシリンジと鉗子口をしっかり連結後、薬液が内視鏡の外に飛散して眼に入らないように注意すること。
 - ・鉗子口から投与する際に、患者に眼を閉じさせるあるいは顔をそらさせるなど、眼に入らないように十分注意して行うこと。
 - ・万一眼に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗い流すこと。眼に異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。
- 2) 本剤の成分である l-メントールは揮発性が高いため、眼、鼻、のど等に異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。
- 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある医療従事者は、本剤投与時には必要に応じてゴーグル、マスク及び手袋等を着用すること。
- 4) 本剤（20mL）を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に薬剤が行きわたるよう散布すること。〔下図を参照してください。〕
- 5) 本剤投与後、内視鏡の鉗子口内に残った薬液は速やかに空気等で押し出すこと。〔残った薬液が鉗子口より噴き出してくるおそれがある。〕



胃幽門前庭部への散布イメージ

【薬物動態】

健康成人男性に*l*-メントールとして160mgを胃内単回投与した時の*l*-メントール及び*l*-メントールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

	年齢 (歳)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
<i>l</i> -メントール	46.7 ±8.0	52.64 ±29.15	31.60 ±27.07	0.40 ±0.34	1.77 ±2.03
<i>l</i> -メントール グルクロン酸抱合体	46.7 ±8.0	15639.85 ±4198.44	9882.69 ±3583.10	0.83 ±0.26	5.57 ±1.09

(平均±S.D., n=6)

【臨床成績】

(1) 上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制³⁾

胃内視鏡検査を必要とする患者を対象とした二重盲検比較臨床試験において、本剤20mL(*l*-メントールとして160mg)又はプラセボを胃内単回投与した結果、治験薬投与2分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が認められなかった症例の割合は、本剤投与群では35.6%(16/45例)であり、プラセボ投与群での7.1%(3/42例)と比較して有意に高かった(p<0.001、Fisher's検定)。

また、本試験での本剤投与群(45例)における投与から内視鏡検査終了までの時間(中央値)は340秒(最小値244秒、最大値1,159秒)であった。

** (2) 上部消化管内視鏡治療における胃蠕動運動の抑制

◇比較臨床試験⁴⁾

上部消化管内視鏡治療(胃内視鏡的粘膜下層剥離術[ESD])施行患者を対象に、本剤20mL(*l*-メントールとして160mg)又はプラセボを胃内に投与し、必要に応じて本剤20mL又はプラセボの追加投与を行った結果、すべての評価時点(投与2分後、15分後、30分後及び治療終了時)で蠕動運動が軽度(蠕動波が幽門輪に到達しない)以下を継続した症例の割合は、本剤投与群では85.4%(35/41例)であり、プラセボ投与群での39.0%(16/41例)と比較して有意に高かった(p<0.001、Fisher's検定)。なお、治験薬の追加投与が行われた症例は本剤投与群6例、プラセボ投与群3例であった。

また、本試験での蠕動運動が軽度以下を継続した時間の中央値(最小値、最大値)は本剤投与群(41例)1,841.0秒(0秒、6,255秒)、プラセボ群(41例)1,340.0秒(0秒、4,908秒)であった。

◇一般臨床試験⁵⁾

上部消化管内視鏡治療(経皮内視鏡的胃瘻造設術[PEG]、ポリペクトミー、胃内視鏡的粘膜下層剥離術[ESD]、胃内視鏡的粘膜切除術[EMR])施行患者を対象に、本剤20mL(*l*-メントールとして160mg)を胃内に投与した結果、すべての評価時点(投与2分後、15分後、30分後及び治療終了時)で蠕動運動が軽度以下を継続した症例の割合(有効率)は、54.8%(17/31例)であった。

治療別の有効率は、PEGが37.5%(6/16例)、ポリペクトミーが100.0%(7/7例)、ESDが33.3%(2/6例)、EMRが100.0%(2/2例)であった。

また、本試験の31例における蠕動運動が軽度以下を継続した時間の中央値(最小値、最大値)は593.0秒(0秒、2,566秒)であった。

【薬効薬理】

1. 蠕動運動抑制効果⁶⁾

(1) 摘出空腸平滑筋の自動運動に対する効果

l-メントールは、ウサギ摘出空腸平滑筋の自動運動を濃度依存的に抑制した。

(2) イヌ胃蠕動運動に対する効果

l-メントールは、無麻酔イヌを用いてエリスロマイシン投与により生じる胃蠕動運動を用量依存的及び濃度依存的に抑制した。

(3) サル胃蠕動運動に対する効果

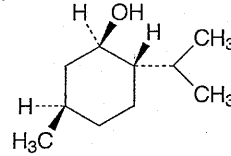
l-メントールは、覚醒下サルにおける胃蠕動運動を抑制した。

2. 作用機序^{7) 8)}

細胞膜上にある電位依存性L型カルシウムチャンネルに結合する。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：*l*-メントール (*l*-Menthol) [JAN]

levomenthol [INN]

化学名：(1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanol

分子式：C₁₀H₂₀O

分子量：156.27

融点：42~44°C

性状：*l*-メントールは、無色の結晶で、特異でそう快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。

エタノール(95)又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

室温で徐々に昇華する。

【取扱い上の注意】

1. 保存時の注意

冷蔵庫等での低温にて長期間保存した場合に、白濁等の外観変化が起こることがあるので、室温で保存すること。また、白濁等が認められたものは使用しないこと。

2. シリンジの取扱い上の注意

- (1) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- (2) ピロー開封時は切り口からゆっくり開けること。
- (3) ピロー包装から取り出す際、押し子を持って無理に引き出さないこと。
- (4) 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (5) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (6) 使用済みシリンジは速やかに廃棄し、再使用しないこと。

【包装】

ミンクリア内用散布液 0.8% : 10筒

【主要文献】

- 1) Li A. M., et al. : Acta Paediatr., 91 : 1012, 2002.
- 2) Olowe S. A., et al. : Acta Paediatr. Scand., 69 : 341-345, 1980.
- 3) Hiki N., et al. : Gastrointest. Endosc., 73 : 932-941, 2011.
- **4) 日本製薬(株)社内資料(第Ⅲ相比較臨床試験) [投稿予定]
- **5) 日本製薬(株)社内資料(第Ⅲ相一般臨床試験) [投稿予定]
- 6) 石川 誠, 他 : 新薬と臨床, 59 : 1845-1858, 2010.
- 7) Hawthorn M., et al. : Aliment. Pharmacol. Therap., 2 : 101-118, 1988.
- 8) Hills J.M., et al. : Gastroenterology, 101 : 55-65, 1991.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

◆文献請求・副作用等

日本製薬株式会社 医薬情報グループ
〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号
TEL 03-3864-8413 FAX 03-3864-8836
[受付時間 9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く]

◆その他のお問い合わせ

日本製薬株式会社 医薬学術グループ
〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号
TEL 03-3864-8414 FAX 03-3864-8410
[受付時間 9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く]

製造販売元 日本製薬株式会社
東京千代田区東神田一丁目9番8号
販売 武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(報道発表用)

1	販売名	デノタスチュアブル配合錠
2	一般名	沈降炭酸カルシウム／コレカルシフェロール(天然型ビタミンD)／炭酸マグネシウム
3	申請者名	日東薬品工業株式会社
4	成分・含量	1錠中に、 沈降炭酸カルシウム(日局)762.5mg(カルシウムとして305mg)／コレカルシフェロール(日局)5μg(200IU)／炭酸マグネシウム(日局)59.2mg(マグネシウムとして15mg)を含有する。
5	用法・用量	通常、1日1回2錠を経口投与する。なお、患者の状態又は臨床検査値に応じて適宜増減する。
6	効能・効果	RANKL 阻害剤(デノスマブ(遺伝子組換え)等)投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防
7	備考	・「添付文書(案)」は、別紙として添付。 本剤は、沈降炭酸カルシウム／コレカルシフェロール(天然型ビタミンD)／炭酸マグネシウムの配合剤である。

貯法	遮光、室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

カルシウム/天然型ビタミンD₃ マグネシウム配合剤

日本標準商品分類番号

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

デノタス[®]チュアブル配合錠

DENOTAS[®]CHEWABLE COMBINATION TABLETS

沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール(天然型ビタミンD)/炭酸マグネシウム配合錠

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 高カルシウム血症の患者[高カルシウム血症が増悪するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)。]




【組成・性状】

1. 組成

1錠中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
デノタス チュアブル 配合錠	沈降炭酸カルシウム(日局) 762.5mg(カルシウムとして 305mg) コレカルシフェロール(日局) 0.005mg(200IU) 炭酸マグネシウム(日局) 59.2mg(マグネシウムとして 15mg)	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ラウリン酸ソルビタン、白糖、ゼラチン、タルク、グリセリン脂肪酸エステル、D-ソルビトール、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、香料

2. 製剤の性状

販売名	剤形 ^{注)}	色	外形		
			表	裏	側面
デノタス チュアブル 配合錠	チュアブル錠	ほとんど白色〜微黄色			
直径 14.1mm、厚さ 約6.4mm 重さ 約1,150mg					

注)特有の芳香を有する。

【効能・効果】

RANKL阻害剤(デノスマブ(遺伝子組換え)等)投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防

【用法・用量】

通常、1日1回2錠を経口投与する。なお、患者の状態又は臨床検査値に応じて適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 血清補正カルシウム値が高値な場合は投薬を避け、血清補正カルシウム値が正常化した後に、本剤の投与を開始又は再開すること。
2. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変におけるデノスマブ(遺伝子組換え)投与時の重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため本剤を投与する場合は、毎日少なくとも1日1回2錠投与すること。
3. 本剤は、かみ砕くか、口中で溶かして服用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
高カルシウム血症をおこすおそれのある患者[高カルシウム血症が発現するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、RANKL阻害剤(デノスマブ(遺伝子組換え)等)の添付文書を参照すること。
- (2) 腎機能障害患者では、ビタミンD₃の活性化が障害されているため、本剤の必要性を慎重に判断すること。腎機能障害の程度に応じ、本剤の投与を中止し活性型ビタミンD₃及びカルシウム等の他の薬剤に切り替えるなど、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与中は、血清カルシウムを測定すること。血清補正カルシウムが高値になった場合や、高カルシウム血症に関連する症状(倦怠感、いらいら感、嘔気、口渴等)の発現が認められた場合は、適切な処置を行うこと(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照)。
- (4) 本剤投与中に重篤な低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウムの点滴投与を併用する等の適切な処置を速やかに行うこと。

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
テトラサイクリン系抗生物質 ミノサイクリン ドキシサイクリン テトラサイクリン等 ニューキノロン系抗菌剤 レボフロキサシン ノルフロキサシン シプロフロキサシン トスフロキサシン等	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがあるので、両剤の服用間隔をできる限りあけること。	カルシウム又はマグネシウムとこれらの薬剤が消化管内で難溶性のキレートを形成して、これらの薬剤の吸収を阻害する。
レボチロキシナトリウム	この薬剤の吸収が遅延又は減少することがあるので、併用する場合には投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	消化管内でカルシウムと結合し吸収が抑制されると考えられている。
強心配糖体 ジゴキシン等	ジギタリス製剤の作用を増強し、ジギタリス中毒の症状(嘔気、嘔吐、不整脈等)があらわれるおそれがある。	本剤により高カルシウム血症が発現した場合、強心配糖体の作用が増強される。
ストロンチウム	カルシウムにより効果が減弱するおそれがある。	ストロンチウムの骨転移部への集積に過剰なカルシウムが競合する。
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール エルデカルシトール等	高カルシウム血症があらわれることがある。	相加作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
大量の牛乳	Milk-alkali syndrome(高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等)があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	腸管からのカルシウムの吸収が増大する。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

	頻度不明
消化器	便秘
皮膚	発疹、紅斑、そう痒症

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は7歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

【薬効薬理】^{1, 2, 3)}

血中カルシウムは神経伝達、筋肉の収縮、血液凝固などに関与する。天然型ビタミンD(ビタミンD₂及びD₃)は肝臓で代謝され25(OH)Dに、さらに腎臓で活性型ビタミンD(1,25(OH)₂D)となり、小腸でのカルシウム吸収を促進し、腎臓では尿細管内カルシウムの再吸収を促進することで、血中カルシウムを増加させる。マグネシウムはカルシウムの代謝に関与する。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. 沈降炭酸カルシウム

一般名：沈降炭酸カルシウム(Calcium Carbonate)

分子式：CaCO₃

分子量：100.09

性状：白色の微細な結晶性の粉末で、におい及び味はない。水にほとんど溶けないが、二酸化炭素が存在すると溶解性を増す。エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希酢酸、希塩酸又は希硝酸に泡立って溶ける。

2. コレカルシフェロール

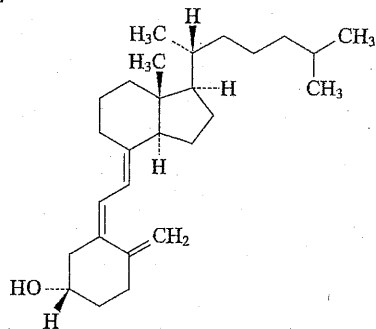
一般名：コレカルシフェロール(Cholecalciferol)

化学名：(3S, 5Z, 7E)-9, 10-Secocholesta-5, 7, 10(19)-trien-3-ol

分子式：C₂₇H₄₄O

分子量：384.64

構造式：



性状：白色の結晶で、においはない。エタノール(95)、クロロホルム、ジエチルエーテル又はイソオクタンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。空気又は光によって変化する。

融点：84~88℃

3. 炭酸マグネシウム

一般名：炭酸マグネシウム(Magnesium Carbonate)

分子式：MgCO₃

分子量：84.31

性状：白色のもろい塊又は粉末で、においはない。水、エタノール(95)、1-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に泡立って溶ける。飽和水溶液はアルカリ性である。

【包装】

デノタスチュアブル配合錠 56錠、100錠

【主要文献】

- Marcus, R: Goodman & Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1715-1743.
- 須田立雄他編著：新骨の科学. 1st ed. 医歯薬出版; 2007. p. 193-218.
- メルクマニュアル 第18版 日本語版; 2006. p. 1332-1334.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL: 0120-189-132



製造販売元

日東薬品工業株式会社

京都府向日市上植野町南開35-3

販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

(報道発表用)

1	販売名	インデラル錠 10 mg インデラル錠 20 mg
2	一般名	プロプラノロール塩酸塩
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・含量	インデラル錠 10 mg (1錠中、プロプラノロール塩酸塩 10 mg を含有) インデラル錠 20 mg (1錠中、プロプラノロール塩酸塩 20 mg を含有)
5	用法・用量	1.本態性高血圧症(軽症～中等症)に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30～60mgより投与をはじめ、効果不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2.狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 3.期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2 mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4 mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90 mgを超えないこと。 4.片頭痛発作の発症抑制に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	本態性高血圧症(軽症～中等症) 狭心症 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防 褐色細胞腫手術時 片頭痛発作の発症抑制 (下線部は今回追加)

添付文書案 2013年1月作成

日本標準商品分類番号

872123

劇薬、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

高血圧・狭心症・不整脈・片頭痛 治療剤

インテラル®錠 10mg
インテラル®錠 20mg

日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠

INDERAL® Tablets 10mg, 20mg

貯法：しゃ光して室温保存すること
使用期限：ラベル又は組箱に表示の使用期限内に使用すること

	10mg	20mg
承認番号	14100AZZ04028	14100AZZ06914
薬価収載	1967年7月	
販売開始	1966年10月	1968年2月
再評価結果	1975年10月	
効能追加	XXXX年XX月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)







1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。〕
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
4. 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕
5. 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
6. 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
7. うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
8. 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
9. 長期間絶食状態の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。〕
10. 重度の末梢循環障害のある患者(壊疽等)〔症状が悪化するおそれがある。〕
11. 未治療の褐色細胞腫の患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
12. 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
13. チオリダジンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
14. 安息香酸リザトリプタンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	インテラル錠10mg	インテラル錠20mg
成分・含量(1錠中)	プロプラノロール塩酸塩10mg	プロプラノロール塩酸塩20mg
添加物	D-マンニトール、ゼラチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム	

2. 性状

販売名	インテラル錠10mg	インテラル錠20mg
剤形	割線のある白色・円形の素錠	割線のある白色・円形の素錠
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約6.5mm	約8mm
厚さ	2.3~2.7mm	2.3~2.7mm
重量	約0.11g	約0.16g
識別コード	ZNC219:10	ZNC219:20

【効能・効果】

本態性高血圧症(軽症~中等症)

狭心症

期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防

褐色細胞腫手術時

片頭痛発作の発症抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防
小児等に、期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防を目的に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合のみ投与すること。
2. 片頭痛発作の発症抑制
本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

【用法・用量】

1. 本態性高血圧症(軽症~中等症)に使用する場合
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30~60mgより投与をはじめ、効果不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
3. 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合
成人
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
小児
通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5~2mg/kgを、低用量から開始し、1日3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。
4. 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20~30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇することがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

【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) うっ血性心不全のおそれのある患者〔心機能を抑制し、うっ血性心不全が発現するおそれがあるため、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど、慎重に投与すること。〕
 - (2) 甲状腺中毒症の患者〔中毒症状をマスクするおそれがある。〕
 - (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態(手術前後等)の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいため血糖値に注意すること。〕
 - (4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。〕

- (5) 重度でない末梢循環障害のある患者(レイノー症候群、間欠性跛行症等) [症状が悪化するおそれがある。]
- (6) 徐脈のある患者(「禁忌」の項参照) [徐脈が悪化するおそれがある。]
- (7) 房室ブロック(I度)のある患者 [房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。]
- (8) 高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)
- (9) 小児等 [痙攣や昏睡を伴う重度の低血糖を起こすことがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査(脈拍・血圧・心電図・X線等)を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピンなどを使用すること。
なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 本剤使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- (4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- (5) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (6) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者(特に投与初期)には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19で代謝される。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チオリダジン(メレリル)	チオリダジンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。	本剤がチオリダジンの肝代謝を阻害することが考えられている。
安息香酸リザトリプタン(マクサルト)	リザトリプタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。 本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリプタンを投与しないこと。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリプタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。

(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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系の過剰の抑制(徐脈、心不全等)をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状(頻脈等)をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。 本剤からカルシウム拮抗剤の静脈投与に変更する場合には48時間以上あけること。	相互に作用(心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等)を増強させる。 薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象(血圧上昇、頭痛、嘔気等)を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。 また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンで投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。
クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン等	過度の心機能抑制(徐脈、心停止等)があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	クラスI抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。 また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。
麻酔剤 エーテル等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。 陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。 また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。
リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。
クロルプロマジン	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。
ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麦角アルカロイド エルゴタミン等	下肢の疼痛、冷感、チアノーゼ等が発現することがあるので注意すること。	麦角アルカロイドとβ遮断剤が相乗的に末梢灌流を低下させると考えられている。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。
アルコール	本剤の血中濃度の変動により、作用が減弱または増強する可能性があるため注意すること。	アルコールにより本剤の吸収、代謝が変動するためと考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるため注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。
キノジン、プロパフェン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるため注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝を受ける。このため、チトクロームP450によって代謝を受ける薬剤との間で、血中濃度が影響を受ける可能性がある。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるため注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。

4. 副作用

高血圧症の使用成績調査症例11,303例中、403例(3.6%)に副作用が報告された。主な副作用は徐脈0.8%(87件)を含む循環器系の副作用1.4%(156件)、めまいなどの精神神経系の副作用1.3%(142件)であった。(使用成績調査の結果)

(1) 重大な副作用

- 1) うっ血性心不全(又はその悪化)、徐脈、末梢性虚血(レイノー様症状等)、房室ブロック(0.1~5%未満);失神を伴う起立性低血圧(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 気管支痙攣(0.1~5%未満);呼吸困難、喘鳴(0.1%未満):このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じてβ₂作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹等	
循環器	低血圧	胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感
精神神経系	頭痛、めまい、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等	気分の変化、精神変調
眼 ^{注2)}		視力異常、霧視、涙液分泌減少
消化器	口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等	
肝臓		肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-Pの上昇等)
その他	脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛	LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。[角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため]

5. 高齢者への投与

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

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。
- (2) 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

- (1) 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防
低出生体重児に対する安全性は確立していない。
- (2) 本態性高血圧症(軽症~中等症)、狭心症、褐色細胞腫手術時、片頭痛発作の発症抑制
小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

過度の徐脈をきたした場合には、まずアトロピン硫酸塩水和物(1~2mg)を静注し、更に必要に応じてβ₁刺激剤であるドブタミン(毎分2.5~10μg/kgを静注)を投与する。グルカゴン(10mgを静注)が有効であったとの報告もある。
気管支痙攣は高用量のβ₂作動薬(静注及び吸入)患者の反応に応じて投与量を増減により消失させることができる。アミノフィリン水和物(静注)、イpratロビウム(吸入)も考慮すること。
グルカゴン(1~2mgを静注)が気管支拡張を促すという報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。

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) アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他のβ遮断剤投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。
- (2) 他のβ遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康男子に本剤20mgを5時間毎に3回反復経口投与したところ、投与後1.5時間に最高血漿中濃度(42.9ng/mL)が認められ、消失半減期は3.9時間であった。

薬物動態パラメータ(n=10):

Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	T _{1/2} (hr)
1.5	42.9±19.3	3.9±0.5

(mean±S.E.M.)

また、本剤20mgを1日3回8日間連日経口投与した場合も、血漿中濃度曲線に変化はみられなかった。

2. 代謝²⁾

プロプラノロールの代謝は主として肝臓で行われ、健康男子に経口投与したところ、尿中にナフトキシ乳酸、グルクロン酸抱合体、4-ヒドロキシプロプラノロールなどの代謝物が認められた。

3. 分布³⁾

プロプラノロールは脳内に移行することが脳手術を必要とした患者について示されている(英国での成績)。

4. 排泄

¹⁴C-プロプラノロールを患者に経口投与したところ、投与量のほとんどが48時間以内に尿中に排泄され、糞便中に排泄されたのは約1~4%であった(英国での成績)⁴⁾。

また、期外収縮と高血圧を合併する授乳婦にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、母乳中への移行が示されている(米国での成績)⁵⁾。

【臨床成績】

[成人]

二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次の通りである。

1. **本態性高血圧症**
軽症～中等症を主とする本態性高血圧症に対する有効率は56.8% (499/879)であった。
二重盲検試験^{6),7)}の結果、本剤の有用性が認められた。
2. **狭心症**
狭心症に対する有効率は65.1%(84/129)で、発作回数、亜硝酸剤使用量の減少、心電図所見の改善等がみられた。二重盲検試験⁸⁾において本剤の有用性が認められた。
3. **不整脈**
期外収縮、洞性頻脈を主とする不整脈に対する有効率は56.3%(151/268)であった。

【薬効薬理】

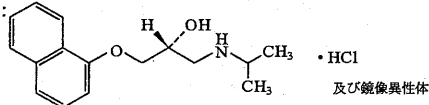
1. **交感神経β受容体遮断作用**
健康成人男子^{9),10)}及び健康成人女子¹¹⁾にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、インプレナリン負荷⁹⁾及び運動負荷¹⁰⁾による心拍数の増加を抑制し、心仕事量を減少させ、交感神経β受容体遮断作用を示した。
2. **降圧作用**
プロプラノロール塩酸塩は本態性高血圧症患者に対し連続経口投与により降圧作用を示すが、その作用機序については、心拍出量に対する作用¹¹⁾、レニン分泌抑制作用¹²⁾、末梢血管抵抗減少作用¹³⁾が高血圧症患者において認められているほか、ネコを用いた実験で中枢作用¹⁴⁾、モルモット心房標本を用いたin vitroの実験で交感神経末梢からのノルアドレナリン遊離減少作用¹⁵⁾等が示されている。
3. **膜安定化作用¹⁶⁾**
プロプラノロール塩酸塩はウサギ心房筋標本を用いた電気生理学的実験において膜安定化作用を示した。
4. **内因性交感神経刺激作用¹⁷⁾**
プロプラノロール塩酸塩はラットを用いた実験で内因性交感神経刺激作用を示さなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プロプラノロール塩酸塩 (Propranolol Hydrochloride) (JAN) (日局)

化学名：(2*RS*)-1-(1-Methylethyl)amino-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol monohydrochloride

構造式：



分子式：C₁₆H₂₁NO₂・HCl

分子量：295.80

融点：163～166℃

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

メタノール溶液(1→40)は旋光性を示さない。

光によって徐々に帯黄白色～淡褐色になる。

【包装】

インデラル錠10mg：[PTP]120錠(10錠×12)、600錠(10錠×60)、
1200錠(10錠×120)

[バラ]600錠

インデラル錠20mg：[PTP]630錠(21錠×30)

【主要文献】

- 1) Ohashi, K., et al.:Arzneim.-Forsch., 34(1), 4, 507, 1984
- 2) 社内資料
- 3) Cruickshank, J.M., et al.:Clin. Sci., 59, 453s, 1980
- 4) Paterson, J.W., et al.:Pharmacol. Clin., 2, 127, 1970
- 5) Bauer, J.H., et al.:Am. J. Cardiol., 43, 860, 1979
- 6) 尾前照雄 他:医学のあゆみ, 105(8), 790, 1978
- 7) 山崎 昇 他:医学のあゆみ, 96(13), 910, 1976
- 8) 宮下英夫 他:臨床と研究, 58(4), 1267, 1981
- 9) Cleaveland, C.R., et al.:Arch. Intern. Med., 130, 47, 1972
- 10) Coltart, D.J., et al.:Br. Med. J., 3, 731, 1970
- 11) Frohlich, E.D., et al.:Circulation, 37, 417, 1968
- 12) Bühler, F.R., et al.:N. Engl. J. Med., 287(24), 1209, 1972
- 13) Tarazi, R.C., et al.:Am. J. Cardiol., 29, 633, 1972
- 14) Day, M.D., et al.:Nature New Biol., 242, 30, 1973
- 15) Adler-Graschinsky, E., et al.:Br. J. Pharmacol., 53, 43, 1975
- 16) Morales-Aguilera, A., et al.:Br. J. Pharmacol., 24, 332, 1965
- 17) Barrett, A.M., et al.:Br. J. Pharmacol., 40, 373, 1970

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

®:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 1967

AstraZeneca

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号