

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第一部会  
議事第一次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ワンデュロパッチ0.84 mg、同パッチ1.7 mg、同パッチ3.4 mg、同パッチ5 mg及び同パッチ6.7 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について  
(資料No.1)
- 議題2 医薬品サビーン点滴静注用500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.2-1)  
(資料No.2-2)
- 議題3 医薬品ザルティア錠2.5 mg及び同錠5 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.3)
- 議題4 医薬品スーグラ錠25mg及び同錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.4)
- 議題5 医薬品コンサータ錠18mg及び同錠27mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について、並びにコンサータ錠36mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.5)
- 議題6 医薬品サイスタダン原末の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.6-1)  
(資料No.6-2)
- 議題7 医薬品アデムパス錠0.5mg、同錠1.0mg及び同錠2.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.7)
- 議題8 NPR-01を希少疾病用医薬品として指定することの可否について  
(資料No.8)
- 議題9 JR-031を希少疾病用医薬品として指定することの可否について  
(資料No.9)
- 議題10 モダフィニルを希少疾病用医薬品として指定することの可否について  
(資料No.10)

### 3. 報告事項

議題1 医薬品ドルミカム注射液10 mgの製造販売承認事項一部変更承認について  
(資料No.11)

議題2 医療用医薬品の再審査結果について  
(オルメテック錠5mg、同錠10mg、同錠20mg、同錠40mg) (資料No.12-1)  
(ビ・シフロール錠0.125mg、同錠0.5mg) (資料No.12-2)  
(リバロ錠1mg、同錠2mg) (資料No.12-3)  
(パキシル錠10 mg、同錠20 mg、同錠5 mg) (資料No.12-4)  
(献血ベニロン-Ⅰ静注用500mg、同静注用1000mg、同静注用2500mg、  
同静注用5000mg) (資料No.12-5)

議題3 医薬品テネリア錠20 mgの製造販売承認事項一部変更承認について  
(資料No.13)

### 4. その他

### 5. 閉会

平成25年11月29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	ワンデュロパッチ0.84 mg 同 パッチ1.7 mg 同 パッチ3.4 mg 同 パッチ5 mg 同 パッチ6.7 mg	ヤンセンファーマ(株)	製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	フェンタニル	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛薬から切り替えて使用する場合に限る。)の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	4年	原体: 毒薬(指定済み) 製剤: 劇薬(指定済み)
審議	サビーン点滴静注用500mg	キッセイ薬品工業(株)	製販	承認	デクスラノキササン	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体: 劇薬(指定予定) 製剤: 劇薬(指定予定)
審議	ザルティア錠2.5 mg 同 錠5 mg	日本イーライリリー(株)	製販 製販	承認 承認	タダラフィル	前立腺肥大症に伴う排尿障害を効能・効果とする新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品	—	4年	原体: 劇薬(指定済み) 製剤: 非該当
審議	スーグラ錠25mg 同 錠50mg	アステラス製薬(株)	製販 製販	承認 承認	イプラグリフロジン レプロリン	2型糖尿病を効能・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	(1) コンサータ錠18mg (2) 同 錠27mg (3) 同 錠36mg	ヤンセンファーマ(株)	製販 製販 製販	一変 一変 承認	メチルフェニデート塩酸塩	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品	—	4年	原体: 劇薬(指定済み) 製剤: 劇薬(指定済み)
審議	サイスタダン原末	㈱レクメド	製販	承認	ベタイン	ホモシチン尿症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体: 非該当 製剤: 非該当
審議	アデムパス錠0.5mg 同 錠1.0mg 同 錠2.5mg	バイエル薬品(株)	製販 製販 製販	承認 承認 承認	リオングアト	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体: 劇薬(指定予定) 製剤: 劇薬(指定予定)
報告	ドルミカム注射液10 mg	アステラス製薬(株)	製販	一変	ミダゾラム	歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	—	原体: 劇薬(指定済み) 製剤: 非該当
報告	テネリア錠20 mg	田辺三菱製薬(株)	製販	一変	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物	2型糖尿病の効能・効果に変更とする新効能医薬品	—	残余(平成32年6月28日まで)	原体: 非該当 製剤: 非該当

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ヤンセンファーマ株式会社	ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 6.7 mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	フェンタニル	
効能・効果	<p>(下線部今回追加)</p> <p>非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）</p> <p style="padding-left: 2em;">中等度から高度の疼痛を伴う各種癌</p> <p style="padding-left: 2em;">中等度から高度の慢性疼痛</p>	
用法・用量	<p>本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。</p> <p>通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。</p> <p>初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84 mg、1.7 mg、3.4 mg、5 mg のいずれかの用量を選択する。</p> <p>その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 (変更無し)</p>	
申請年月日	平成24年12月21日	
再審査期間	4年間（新効能医薬品）	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後調査</li> <li>・流通管理</li> </ul>	
その他		
備考	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤はモルヒネ等が作用するのと同じ脳を受容体（オピオイド受容体）に作用して鎮痛効果を示す。今般、がん性疼痛に加えて、慢性疼痛にも適応を拡大するもの。</li> <li>・本薬は、1959年にベルギーJanssen社で合成され、本邦においては、2010年に「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）：中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されている。</li> <li>・海外では毎日貼り替える製剤の開発は行われていない。</li> <li>・類薬は、慢性疼痛に適応を有するオピオイド鎮痛剤としてデュロテップ MT パッチ、ノルスパンテープ。</li> <li>・3日に一回の貼り薬であるデュロテップ MT パッチが既に承認済みであるが、本剤は、毎日貼り替えられるようにしたもの。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
キッセイ薬品工業株式会社	サビーン点滴静注用 500mg	新規承認 部会：審議/分科会：報告
一般名	デクスラゾキササン（新有効成分）	
効能・効果	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出	
用法・用量	<p>通常、成人には、デクスラゾキササンとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1,000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、3日目は500mg/m<sup>2</sup>を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各2,000mg、3日目は1,000mgを上限とする。</p> <p>中等度及び高度の腎機能障害を伴う患者（クレアチニンクリアランス：40mL/min未満）では投与量を通常の半量とする。</p>	
申請年月日	平成25年1月29日	
再審査期間	8年（新有効成分）	
承認条件	直後調査、全例調査	
その他	未承認薬等検討会議での検討を踏まえ、開発企業が公募されたもの	
備考	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 静脈注射される抗悪性腫瘍剤が血管外の周辺組織に漏れると、組織の炎症や壊死をもたらし、難治性の潰瘍を形成する可能性がある。</li> <li>・ 本薬の作用機序は完全には解明されていないが、トポイソメラーゼⅡ※に対する作用を介してアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出による組織障害を抑制すると推察されている。</li> </ul> <p style="text-align: center;">※ 細胞が分裂する際のDNA複製の過程において、DNAの2本鎖を切断することで、ねじれ構造を解消し、再び結合させる酵素。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本薬は、欧州ではSpePharm社（オランダ）、米国ではTopotarget社により開発されており、2013年8月現在、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対して、欧米を含む32カ国で承認されている。</li> <li>・ 現在、本邦では、抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対する効能・効果を有する薬剤はない。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	取 扱 い
日本イーライリリー株式会社	①ザルティア錠 5 mg ②ザルティア錠 2.5 mg	新規承認 部会：審議／分科会：文書報告
一 般 名	タダラフィル	
効 能 ・ 効 果	前立腺肥大症に伴う排尿障害	
用 法 ・ 用 量	通常、成人には1日1回タダラフィルとして5 mg を経口投与する。	
申 請 年 月 日	平成25年2月25日	
再 審 査 期 間	4年（新効能・新用量）	
承 認 条 件	直後調査	
そ の 他	なし	
備 考	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前立腺肥大症は、加齢に伴う性ホルモン異常に関連し、高齢男性に頻繁に見られ（患者数133万人）、尿が出にくい症状を呈する。本薬は、尿路組織においてホスホジエステラーゼ5（PDE5）を阻害することで血管拡張作用を示し、患部への血流量及び酸素供給量を改善することで排尿障害を緩和する。</li> <li>・ 本薬は、米国 Lilly ICOS 社（現 Eli Lilly and Company）により開発され、国内では、2007年に勃起不全治療薬として（シアリス錠、潜在患者数1100万人）、2009年に肺動脈性肺高血圧治療薬として（アドシルカ錠、患者数1.3万人）、それぞれ承認されている。</li> <li>・ 海外では、前立腺肥大症の治療薬として、2011年に米国、2012年に欧州で承認された。また、勃起不全治療薬又は肺動脈性肺高血圧症治療薬としては、124か国で承認されている（2012年10月現在）。</li> <li>・ 前立腺肥大症に関する効能を有する類薬として、ハルナール錠、ユリーフ錠（<math>\alpha</math>遮断薬）、アボルブカプセル（5<math>\alpha</math>還元酵素阻害薬）など。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アステラス製薬 株式会社	スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	イプラグリフロジン L-プロリン（新有効成分）	
効能・効果	2型糖尿病	
用法・用量	通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。	
申請年月日	平成 25 年 3 月 13 日	
再審査期間	8 年（新有効成分）	
承認条件	直後調査	
その他	—	
備考	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖尿病の患者数は 約 890 万人（2007 年 厚労省 国民健康・栄養調査）</li> <li>・ 本剤は腎臓の近位尿細管における糖（グルコース）の再吸収を担う SGLT2<sup>※</sup> を選択的に阻害することにより、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで、血糖降下作用を示す。                ※ SGLT2：Na<sup>+</sup>/グルコース共輸送担体 2（Sodium glucose cotransporter 2）</li> <li>・ SGLT2 阻害薬は、インスリン非依存性に血糖降下作用を発現するため、他の作用機序の薬剤と比較して、低血糖症を起こしにくいという特徴がある。</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本邦において、既承認の SGLT2 阻害薬は存在しないため、本剤は、2 型糖尿病治療薬としては新たな作用機序の医薬品である。</li> <li>・ 2013 年 8 月現在、本剤は海外のいずれの国・地域においても承認されていない。台湾及び韓国で開発中である。</li> <li>・ なお、本剤は新規作用機序の薬剤であり、海外においても同一作用機序の薬剤が承認されて間もないこと、脱水等の体液量減少に伴う有害事象及び尿路感染症等について懸念があることから、長期投与における安全性及び有効性について検討する製造販売後調査を実施する。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ヤンセンファーマ株式会社	コンサータ錠 18 mg、同錠 27 mg、 同錠 36 mg	一部変更 (36mg 錠以外) 新規承認 (36mg 錠) 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	メチルフェニデート塩酸塩	
効能・効果	<u>小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) (二重線部今回削除)</u>	
用法・用量	<p><u>18歳未満の患者：</u> 通常、<u>18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量、18～45 mg を維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は 54 mg を超えないこと。</u></p> <p><u>18歳以上の患者：</u> 通常、<u>18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18 mg を初回用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として 9 mg 又は 18 mg の増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は 72 mg を超えないこと。</u> (下線部今回追加、波線部今回変更)</p>	
申請年月日	平成 25 年 3 月 19 日	
再審査期間	4 年 (新効能・新用量)	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後調査</li> <li>・流通管理</li> </ul>	
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>・未承認薬等検討会議での検討を踏まえ、開発要請されたもの</li> </ul>	
備考	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ AD/HD は、不注意、多動性や衝動性を特徴とする障害で小児に多いが、成人になっても持続することがある (推定成人患者数 179 万～462 万人)。</li> <li>・ 本剤は、米国 ALZA 社 (現、米国 Janssen Pharmaceuticals Inc.) が開発した放出制御システムを応用した長時間作用型の徐放錠で、本邦においては 2007 年に小児期の ADHD に対して承認されている (推定小児患者数 69～161 万人)。</li> <li>・ 海外では、小児期 AD/HD に対して欧米等 90 の国又は地域で承認されている。また、成人期 AD/HD に対して米国等 38 の国又は地域で承認されている (2012 年 10 月現在)。</li> <li>・ 類薬は、小児期及び成人期 AD/HD に対する適応を有するストラテラカプセル及び同内用液。</li> </ul>	



## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
株式会社 レクメド	サイスタダン原末	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ベタイン（新有効成分）	
効能・効果	ホモシスチン尿症	
用法・用量	通常、ベタインとして11歳以上には1回3g、11歳未満には1回50mg/kgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態、血漿中総ホモシステイン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。	
申請年月日	平成25年3月29日	
再審査期間	10年（新有効成分、希少疾病用医薬品）	
承認条件	直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品 未承認薬等検討会議での検討を踏まえ、公募されたもの	
備考	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ホモシスチン尿症は、先天的な酵素欠損又は代謝異常※のためにホモシステイン及びホモシスチン（2分子のホモシステインが結合したもの）が血中に蓄積し、尿中に大量のホモシスチンが排泄される。</li> <li style="padding-left: 2em;">※ 酵素欠損又は代謝異常として、シスタチオニンβ合成酵素欠損、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損、コバラミン補酵素代謝異常が知られている。</li> <li>・ 臨床症状として、知能障害、骨格異常、視力低下などを引き起こす。また、コントロールが不良の場合は、血栓症や塞栓症により死亡するリスクが高まる。</li> <li>・ 1977年から新生児マス・スクリーニングが実施されており、発見頻度は約20万人に1人とされている。1977年から2010年までの出生数から本邦における累積患者数は200人程度と推定される。</li> <li>・ 本剤は、ホモシステインの再メチル化を促進し、メチオニンに変換することによって、体内のホモシステイン濃度を低下させる薬剤である。</li> <li>・ 本薬は、欧州では Orphan Europe S.A.R.L 社、米国では Rare Disease Therapeutics 社により販売されている。2013年3月現在で、欧米を含む34カ国で承認されている。</li> <li>・ 現在、本邦では、ホモシスチン尿症に対する効能・効果を有する薬剤はない。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	取 扱 い
バイエル薬品株式会社	アデムパス錠 0.5mg、同錠 1.0mg、 同錠 2.5 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一 般 名	リオシグアト（新有効成分）	
効 能 ・ 効 果	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高 血圧症	
用 法 ・ 用 量	<p>用量調節期</p> <p>通常、成人にはリオシグアトとして1回 1.0 mg 1日 3回経口投与から開始する。2週間 継続して収縮期血圧が 95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で 1 回用量を 0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は 1回 2.5 mg 1日 3回までとする。収縮期 血圧が 95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低 血圧症状を示す場合には、1回用量を 0.5 mg ずつ減量する。</p> <p>用量維持期</p> <p>用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は 1回 2.5 mg 1日 3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を 0.5 mg ずつ減量する。1回の服用を忘れた場合には、次回の服用時刻に 1回用量を服用させる。</p>	
申 請 年 月 日	平成 25 年 5 月 17 日	
再 審 査 期 間	10 年（希少疾病用医薬品）	
承 認 条 件	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 直後調査</li> <li>・ 全例調査</li> </ul>	
そ の 他	希少疾病用医薬品	
備 考	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺動脈に血栓が固着して内側が狭窄し、肺の血圧が上昇する慢性血栓塞 栓性肺高血圧症（CTEPH）は、初期に息切れ等の症状が現れ、進行す ると数年で死に至る希少疾病である（患者数 1500 名）。カテーテル治 療などの外科的手術が適応になるが、手術不能例には承認された医薬品 はなかった。</li> <li>・ 本薬は、グアニル酸シクラーゼを直接活性化し、肺動脈で血管拡張作用 を示す。独 Bayer HealthCare 社により 1997 年から開発された。</li> <li>・ 本年 9 月にカナダで CTEPH の効能で承認されたほか、欧州、米国に おいても審査中。</li> <li>・ CTEPH に対する適応を持つ医薬品は承認されていない。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アステラス製薬 株式会社	ドルミカム注射液 10 mg	一部変更 部会：報告／分科会：なし
一般名	ミダゾラム	
効能・効果	麻酔前投薬 全身麻酔の導入及び維持 集中治療における人工呼吸中の鎮静 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静（下線部今回追加）	
用法・用量	歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 通常、成人には、初回投与としてミダゾラム 2～2.5 mg をできるだけ緩徐に（1～2 mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1 mg をできるだけ緩徐に（1～2 mg/分）追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は 5 mg までとする。 なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。（追加部分のみ）	
申請年月日	平成 25 年 2 月 20 日	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	・ 公知申請（未承認薬等検討会議に基づくものではない）	
備考	<b>【概要】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本薬は、神経細胞の興奮を抑制する神経伝達物質 GABA の作用を増強することで鎮静作用を示す。</li> <li>・ 本薬は、F. Hoffmann-La Roche 社（米国）によって合成され、本邦においては、日本ロシュ社が「麻酔前投薬」「全身麻酔の導入及び維持」の適応について 1988 年に承認を受けている。その後、日本ロシュ社から山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）へ承継され、2000 年に「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の適応について承認を受けている。更に、2010 年には、「麻酔前投薬」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の小児に対する適応の追加承認を受けている。</li> <li>・ 海外では、歯科・口腔外科領域を含めた処置前及び処置中の鎮静に対して、欧州、カナダ等世界 100 ヶ国以上で承認されている（2012 年 9 月現在）。</li> <li>・ 類薬は、歯科領域における意識下鎮静で使用されているプレセデックス静注液、サイレース静注、ホリゾン注射液等。</li> <li>・ 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静での使用実態を踏まえ、関係資料をとりまとめ、公知申請が行われた。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
田辺三菱製薬株式会社	テネリア錠 20 mg	一部変更 部会：報告、分科会：なし
成分・分量	1 錠中に、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物をテネリグリプチンとして 20 mg 含有する錠剤	
効能・効果	2型糖尿病 <u>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。</u> ① <u>食事療法、運動療法のみ</u> ② <u>食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用</u> ③ <u>食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用</u> （二重線部削除）	
用法・用量	通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。（変更なし）	
申請年月日	平成 25 年 2 月 25 日	
再審査期間	初回承認（平成 24 年 6 月 29 日承認）の残余期間（平成 32 年 6 月 28 日まで）	
承認条件	なし	
その他	なし	
備考	【概要】 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤は、DPP-4 を選択的に阻害し、GLP-1 の失活を防ぐことで、血中 GLP-1 濃度を高め、血糖降下作用を示す。</li> <li>・ 類薬（既承認の DPP-4 阻害薬）は、シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩など。</li> <li>・ 2013 年 9 月現在、海外において本剤は承認されておらず、韓国及び中国において開発中である。欧米での開発予定はない。</li> <li>・ 本申請にあたり「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて臨床試験が実施されている。今般、医療現場で本剤との併用が想定され得る他の経口血糖降下薬との併用療法の有効性が確認されたことから、効能・効果を「2型糖尿病」に変更する一変申請がなされた。</li> </ul>	

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	NPR-01 (自己脂肪由来幹細胞製剤)
申 請 者	日本製薬株式会社
予定される効能・効果	クローン病性瘻孔 (外瘻・痔瘻)
疾 病 の 概 要	大腸や小腸に浮腫や潰瘍を引き起こすクローン病に合併して生じる瘻孔 (腸管から生じる孔)のうち、腸管と体表がつながったものを外瘻といい、肛門と肛門周囲皮膚がつながったものを痔瘻という。
<p>○希少疾病用医薬品指定の条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
患 者 数	約 16,000 人 (5万人未満を満たす)
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ クローン病性瘻孔に対する標準治療としては、多くの場合インフリキシマブ製剤 (レミケード) が用いられ、また、内科的治療で改善が得られない場合、外科的治療が行われるが、いずれも必ずしも十分な効果を示すには至らず、外科的治療にあっては生活の質を低下させる場合もあり、治療選択肢は少ない。</li> <li>・ 本剤を瘻孔壁に接種することで、新たな肉芽形成を促進し、組織の再生、瘻管の閉鎖が期待され、従来とは異なる作用機序による新たな治療法を開発するものである。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開発の可能性	<p>【海外の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤の技術導入元である韓国において、同様の細胞治療薬の承認を取得済み。</li> </ul> <p>【国内の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤を用いて国内第 III 相試験を計画中。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	JR-031 (同種ヒト間葉系幹細胞製剤)
申 請 者	日本ケミカルリサーチ株式会社
予定される効能・効果	急性移植片対宿主病
疾 病 の 概 要	同種ドナーから臓器移植や造血幹細胞移植を受けた際、移植片の宿主に対する免疫反応、いわゆる拒絶反応により、肝、消化管、皮膚等に障害が生じる。同種造血幹細胞移植の場合、予防措置を講じても、約半数の患者が発症する。
<p>○希少疾病用医薬品指定の条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
患 者 数	推定 1,000~1,500 人 (5万人未満を満たす)
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 急性移植片対宿主病の初期治療としては、ステロイドの投与が推奨されているが、約半数は反応せず、ステロイド抵抗性の非再発死亡率は70%に上ると言われており、重篤な疾患であると考えられる。</li> <li>・ 急性移植片対宿主病に対する標準治療としては、初期治療のステロイド投与に反応しなかった場合、現在、本邦において承認されているのは、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (サイモグロブリン) のみであるが、過度の免疫抑制による感染症の併発なども多く、確立した治療法はまだない。</li> <li>・ 間葉系幹細胞の免疫抑制能及び炎症部位への集積性によって、過剰な免疫反応である急性移植片対宿主病に治療効果があると考えられている。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<p>【海外の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アメリカ、カナダ、欧州、オーストラリアで第Ⅲ相試験が実施済みである。また、同様の細胞治療薬がカナダ、ニュージーランドで承認されている。なお、米国、欧州ではオーファン指定済み。</li> </ul> <p>【国内の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験実施済み。現在第Ⅲ相試験を実施中である。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	モダフィニル
申 請 者	アルフレッサ ファーマ株式会社
予定される効能・効果	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
疾 病 の 概 要	原因は不明であるが、日中の過度の眠気が認められ、昼寝及び夜間睡眠の後の覚醒が困難であり、覚醒後に錯乱状態が認められることが多い。
患 者 数	推定1万人未満（5万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特発性過眠症は、通常25歳前に発症し、中枢性過眠症群に分類される疾患の一つであり、日中の過度の眠気が認められ、昼寝及び夜間睡眠の後の覚醒が困難であり、覚醒後に錯乱状態が認められることが多いため、職場及び学校での能力低下、収入の減少、失業等の社会的問題を伴う。</li> <li>・ 本邦において、特発性過眠症に適応を有する医薬品としてペモリンがある。しかしながら、ペモリンは海外で重篤な肝障害による死亡例が報告されたことに伴い、米国においては使用制限勧告が発出され、本邦においても添付文書の「警告」欄に注意喚起が記載されるなど、使用に当たり特に注意が必要。</li> <li>・ 本剤は、覚醒促進作用を有し、「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」等の効能で本邦においても既に医薬品として承認されている。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<p>【海外の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 米国睡眠医学会の中枢性過眠症治療の診療ガイドラインにおいて、特発性過眠症の治療薬として本剤が推奨されている。</li> </ul> <p>【国内の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特発性過眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施予定。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

平成25年11月29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	① オルメテック錠5mg ② オルメテック錠10mg ③ オルメテック錠20mg ④ オルメテック錠40mg	第一三共株式会社	オルメサルタン メドキシミル	高血圧症	②③ 8年 ①④ ②③の残余期間 (承認日から平成24年1月28日)	①平成18年2月1日 ②③平成16年1月29日 ④平成21年10月27日
2	① ビ・シフロール錠0.125mg ② ビ・シフロール錠0.5mg	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	プラミペキソール塩酸塩水和物	パーキンソン病	平成15年12月2日	8年
3	① リバロ錠1 mg ② リバロ錠2 mg	興和株式会社	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	平成15年7月17日	8年
4	① パキシル錠10 mg ② パキシル錠20 mg ③ パキシル錠5 mg	グラクソ・スミスクライン株式会社	パロキセチン塩酸塩水和物	うつ病・うつ状態、パニック障害	1. 10年 2. うつ病・うつ状態及びパニック障害それぞれの残余期間	1. 平成12年9月22日： ①②において「うつ病・うつ状態」及び「パニック障害」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成22年7月13日：③の剤形追加
5	① 献血ベニロン-I 静注用500 mg ② 献血ベニロン-I 静注用1000 mg ③ 献血ベニロン-I 静注用2500 mg ④ 献血ベニロン-I 静注用5000 mg	一般財団法人化学及血清療法研究所	スルホ化人免疫グロブリンG	5. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）	10年	5. ①②③：平成12年12月12日、④：平成12年12月13日（いずれも「献血ベニロン-I」として）



(報道発表用)

1	販 売 名	ドルミカム注射液 10mg
2	一 般 名	ミダゾラム
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ドルミカム注射液 10mg (1 管 (2mL) 中にミダゾラム 10mg を含有する)
5	用 法 ・ 用 量	<p>●<b>麻酔前投薬</b> 通常、成人にはミダゾラム 0.08 ~ 0.10mg/kg を手術前 30 分~1 時間に筋肉内に注射する。 通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児にはミダゾラム 0.08 ~ 0.15mg/kg を手術前 30 分~ 1 時間に筋肉内に注射する。</p> <p>●<b>全身麻酔の導入及び維持</b> 通常、成人にはミダゾラム 0.15 ~ 0.30mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。 静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に (1 分間以上の時間をかけて) 注射する。</p> <p>●<b>集中治療における人工呼吸中の鎮静導入</b> 通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06mg/kg までとする。必要に応じて、0.03mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kg までとする。 通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、初回投与はミダゾラム 0.05 ~ 0.20mg/kg を少なくとも 2~ 3 分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。</p> <p><b>維持</b> 通常、成人にはミダゾラム 0.03 ~ 0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03 ~ 0.18mg/kg/h の範囲が推奨される) 通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、ミダゾラム 0.06 ~ 0.12mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(投与速度の増減は 25% の範囲内とする) 通常、修正在胎 45 週未満 (在胎週数+出生後週数) の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。</p> <p>●<b>歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静</b> <u>通常、成人には、初回投与としてミダゾラム 1 ~ 2mg をできるだけ緩徐に (1 ~ 2mg/分) 静脈内に注射し、必要に応じて 0.5 ~ 1mg を少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に (1 ~ 2mg/分) 追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は 5mg までとする。</u> なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。 (下線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>・ 麻酔前投薬 ・ 全身麻酔の導入及び維持 ・ 集中治療における人工呼吸中の鎮静 ・ <u>歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静</u> (下線部追加)</p>

向精神薬、習慣性医薬品、  
注意—習慣性あり

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：室温保存  
使用期限：ケース等に表示(製造後5年)

催眠鎮静剤

# ドルミカム®注射液10mg

ミダゾラム注射液

Dormicum® Injection 10mg

日本標準商品分類番号

8 7 1 1 2 4

承認番号	21700AMX00089
薬価収載	2005年12月
販売開始	1988年7月
再審査結果	1996年3月
効能追加	●年●月
国際誕生	1982年9月

## 【警告】

- (1) 「重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設においてのみ用いること。[呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないうちに死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。]
- (2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]

## 【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) 急性狭隅角緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) 重症筋無力症のある患者[重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)及びHIV逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (5) ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者

## 【組成・性状】

### 1. 組成

有効成分(1管2mL中)	添加物
ミダゾラム10mg	等張化剤、pH調節剤

### 2. 製剤の性状

剤型	色・形状	pH	浸透圧比*
注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の液	2.8~3.8	約1

※生理食塩液に対する比

## 【効能・効果】

- ・麻酔前投薬
- ・全身麻酔の導入及び維持
- ・集中治療における人工呼吸中の鎮静
- ・歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

#### 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

目標とする鎮静レベルは、呼びかけに応答できる程度とすること。

## 【用法・用量】

### ●麻酔前投薬

通常、成人にはミダゾラム0.08~0.10mg/kgを手術前30分~1時間に筋肉内に注射する。

通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児にはミダゾラム0.08~0.15mg/kgを手術前30分~1時間に筋肉内に注射する。

### ●全身麻酔の導入及び維持

通常、成人にはミダゾラム0.15~0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1分間以上の時間をかけて)注射する。

### ●集中治療における人工呼吸中の鎮静

#### 導入

通常、成人には、初回投与はミダゾラム0.03mg/kgを少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は0.06mg/kgまでとする。必要に応じて、0.03mg/kgを少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は0.30mg/kgまでとする。

通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、初回投与はミダゾラム0.05~0.20mg/kgを少なくとも2~3分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。

#### 維持

通常、成人にはミダゾラム0.03~0.06mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03~0.18mg/kg/hの範囲が推奨される)

通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、ミダゾラム0.06~0.12mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(投与速度の増減は25%の範囲内とする)

通常、修正在胎45週未満(在胎週数+出生後週数)の小児のうち、修正在胎32週未満ではミダゾラム0.03mg/kg/h、修正在胎32週以上ではミダゾラム0.06mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。

### ●歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

通常、成人には、初回投与としてミダゾラム1~2mgをできるだけ緩徐に(1~2mg/分)静脈内に注射し、必要に応じて0.5~1mgを少なくとも2分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に(1~2mg/分)追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は5mgまでとする。

なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等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) ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬(麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬)、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じること。[作用が強くあらわれやすい。] (「慎重投与」の項、「高齢者への投与」の項参照)
- (2) 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。
- (3) 投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静脈内投与を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。

### 集中治療における人工呼吸中の鎮静

- (1) 導入：過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。[成人の術後患者における二重盲検比較試験において、0.03mg/kg又は0.06mg/kgの単回静脈内投与により、10分後にはそれぞれ8%又は27%が過度の鎮静状態(Ramsayの鎮静レベル6(反応なし))に導入された。]
- (2) 導入：導入時の用法・用量が設定されている修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児における初回投与及び追加投与の総量は0.60mg/kgまでを目安とすること。

- (3)維持：鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与すること。
- (4)全身麻酔後の患者など、患者の状態によっては、持続静脈内投与から開始してもよい。
- (5)本剤を長期間(100時間を超える)にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討すること。[効果が減弱するとの報告があるため。]

**歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静**

- (1)目標とする鎮静レベル(呼びかけに応答できる程度)に達するまで、患者の鎮静状態を観察しながら徐々に投与すること。低体重の患者では、過度の鎮静(呼びかけに対する応答がなくなる程度)にならないよう投与量に注意すること。
- (2)目標とする鎮静レベルに達した後の追加投与については、更なる鎮静が明らかに必要な場合にのみ、患者の状態を考慮して、必要最少量を投与すること。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1)高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者[無呼吸、心停止が起こりやすい。]
- (2)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (3)肝障害、腎障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。]
- (4)衰弱患者[作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。]
- (5)脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (6)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (7)低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児(「小児等への投与」の項参照)
- (8)重症心不全等の心疾患のある患者[本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがあるので、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。]
- (9)重症の水分又は電解質障害のある急性期患者[脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすいため、十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。]
- (10)手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者[血圧低下及び心電図異常を来しやすいため。]
- (11)アルコール又は薬物乱用の既往のある患者

**歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静**

上気道閉塞に関連する疾患(高度の肥満症、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等)を有する患者[気道閉塞を起こしやすく、マスク換気や気管挿管による気道確保の操作が困難である。]

**2. 重要な基本的注意**

- (1)本剤の作用には個人差があるので、投与量(初回量、追加量)及び投与速度に注意すること。
- (2)呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下に置くこと。[無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがある。]
- (3)本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。また、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を手もとに準備しておくことが望ましい。(「過量投与」の項参照)

**集中治療における人工呼吸中の鎮静**

- (1)本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。
- (2)持続投与期間が24時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。

- (3)本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。
- (4)本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。[他の鎮静剤が有用なことがある。]

**歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静**

- (1)本剤の投与に際しては、歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静における患者管理に熟練した医師・歯科医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるように準備しておくこと。
- (2)過度の鎮静(呼びかけに対する応答がなくなる程度)及び呼吸器・循環器系の抑制を避けるため、歯科・口腔外科処置を行う医師・歯科医師とは別に呼吸及び循環動態を観察できる医療従事者をおき、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて手術・処置中の患者を観察すること。
- (3)術野と気道が同一部位であり、器具等の使用により口腔内に水分等が貯留しやすいことから、誤嚥、気道閉塞を起こさないよう注意すること。
- (4)手術・処置後は全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。また、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事しないよう、患者に注意すること。

**3. 相互作用**

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

**(1)併用禁忌(併用しないこと)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) サキナビル(フォートベイス) アンブレナビル(プローゼ)等	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。
HIV逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ(ストックリンカプセル)等	不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	

**(2)併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤等	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用(鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用)を増強する可能性がある。
モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール(飲酒)		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン キヌプリスチン・ダルホプリスチン等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
抗悪性腫瘍剤 ビノレリビン酒石酸塩 パクリタキセル等	骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。	本剤がチトクロームP450を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。
プロポフォール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。	相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用）を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン等	本剤の作用を減弱させることがある。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

#### 4. 副作用

##### ○麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持

総症例4,240例中臨床検査値の異常を含む副作用は199例(4.7%)に認められた。主な副作用は嘔気・悪心46例(1.1%)、嘔吐34例(0.8%)、発汗31例(0.7%)であった。  
(再審査結果通知：1996年3月)

##### ○集中治療における人工呼吸中の鎮静

主なものは血圧低下28/175例(16.0%)、心電図異常(不整脈)15/174例(8.6%)、AST(GOT)上昇12/174例(6.9%)、総ビリルビン上昇11/169例(6.5%)、γ-GTP上昇5/90例(5.6%)であった。

(効能・効果追加時：2000年7月)

##### ○歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

(効能・効果追加時：●年●月)

#### (1) 重大な副作用

1) 依存性(頻度不明)：連用により、薬物依存を生じるこ

とがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

- 2) 無呼吸、呼吸抑制(いずれも頻度不明)、舌根沈下(0.1～5%未満)：無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。
- 3) アナフィラキシーショック(頻度不明)：アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本剤投与中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。
- 4) 心停止(頻度不明)：心停止が報告されている。
- 5) 心室頻拍、心室性頻脈(いずれも頻度不明)：心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)：無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。  
なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行することがある。

#### (2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	しゃっくり、咳	喀痰	
循環器	不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈	徐脈、血圧変動、心房細動	
精神神経系	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛	不穏、興奮、ふるえ、視覚異常	せん妄、不随意運動
消化器	悪心、嘔吐	嘔気	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇	ALT(GPT)低下、LDH上昇、AI-P上昇	
過敏症 <sup>注)</sup>		紅斑、蕁麻疹、発疹等	そう痒感
その他	体動、発汗	顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇	CK(CPK)上昇

注)このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### 5. 高齢者への投与

- (1) 慎重に投与すること。[高齢者では、作用が強く又は長くあらわれやすい。]
- (2) 少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること。[低換気、気道閉塞、無呼吸等の危険性が高い。また、作用の発現が遅延することがある。]

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：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。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]

1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、

出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。

- 2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

- 3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(2) 授乳婦：授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が認められている。〕

## 7. 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使用経験は限られている。但し、歯科・口腔外科領域における手術・処置時の鎮静に用いる場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

- (2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕

- (3) 小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。

- (4) 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。〔成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

- (5) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。〔低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。〔薬物動態〕の項参照〕

- (6) 6カ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため、効果をみながら少量ずつ段階的に漸増投与する等して、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。

- (7) 小児等において、激越、不随意運動(強直性/間代性痙攣、筋振戦を含む)、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

## 8. 過量投与

**症状：**本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等である。

**処置：**本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)の投与を考慮すること。〔その他の注意〕の項参照

## 9. 適用上の注意

### (1) 投与時：

- 1) 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。
- 2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注

射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。

- 3) 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。

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

- ① 繰り返し注射する場合、例えば左右交互に注射するなど、同一注射部位を避けて行うこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
- ② 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ③ 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ④ 注射部位に、ときに疼痛、発赤、硬結があらわれることがある。

### (2) 調製時：

- 1) 本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- 2) 本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液(チオペンタールナトリウム注射液等)、リドカイン注射液との配合は避けること。

### (3) 輸液容器・輸液セットの使用時：

本剤を乳酸リンゲル液と配合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。〔乳酸リンゲル液で希釈した場合、ミダゾラムはガラス製容器には吸着しなかったが、ポリ塩化ビニル製の容器には吸着したとの報告がある。〕

## 10. その他の注意

- (1) フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

- 1) 長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対するフルマゼニル投与は禁忌である。

- 2) フルマゼニル投与の対象は、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与によって、覚醒遅延又は呼吸抑制が認められた患者、過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静が持続した患者、大量服薬した中毒患者である。

- 3) ベンゾジアゼピン系薬剤と三(四)環系抗うつ薬を併用している場合、フルマゼニル投与によってベンゾジアゼピン系薬剤の作用が低下し、三(四)環系抗うつ薬の中毒作用が増強することがある。

- 4) 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

- 5) フルマゼニルの作用持続時間は本剤よりも短く、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。

- (2) 本剤は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛剤を併用すること。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

- (1) 健康被験者(外国人データ)

ミダゾラムを健康被験者に静脈内投与したときの薬物動態は、0.1～0.3mg/kgの範囲で線形であり、クリアランス(CL)、分布容積(Vd)、消失半減期( $t_{1/2}$ )はそれぞれ4.2～9.0 mL/min/kg、1.0～3.1L/kg、1.8～6.4時間であった<sup>1)～6)</sup>。

また、健康被験者へ7.5mgを筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは90%以上、最高血漿中濃度( $C_{max}$ )は90ng/mL、最高血漿中濃度到達時間( $T_{max}$ )は0.5時間、1-ヒドロキシ体の $C_{max}$ は8ng/mL、 $T_{max}$ は1時間であった<sup>7)9)</sup>。静脈内持続投与時の薬物動態パラメータは、CL: 6.1~9.7 mL/min/kg、Vd: 1.0~2.7L/kg、半減期: 1.9~3.2時間であり、静脈内投与時の薬物動態パラメータと差は認められなかった<sup>1)~6)</sup>。

#### (2) 高齢被験者(外国人データ)

ミダゾラムを高齢者群に静脈内投与又は筋肉内投与したとき、高齢者群の半減期は非高齢者群の約2倍(3.3~5.6 vs 1.4~2.6時間)まで延長、分布容積にはほとんど差はなく(0.38~1.9 vs 0.5~1.5L/kg)、CLはやや減少(3.88~7.50 vs 5.74~9.39mL/min/kg)した<sup>10)11)</sup>。

#### (3) 心不全患者(外国人データ)

うっ血性心不全患者にミダゾラムを静脈内投与したときの半減期は健康被験者群の約2倍(6.5 vs 2.8時間)に延長し、CLは25%減少(6.17 vs 8.00mL/min/kg)した<sup>12)</sup>。

#### (4) 肝障害患者(外国人データ)

ミダゾラムを7名のアルコール性肝硬変患者に0.075mg/kg 静脈内投与したとき、8名の健康被験者群に対して、半減期は約2.5倍に延長、CLは50%減少し、Vdは20%増加した<sup>13)</sup>。

#### (5) 慢性腎不全患者(外国人データ)

ミダゾラムを15名の慢性腎不全患者に静脈内投与したとき、健康被験者群に対してCL及びVdは2倍に増加したが、半減期に変化は認められなかった<sup>14)</sup>。

#### (6) 小児及び新生児患者(外国人データ)

生後1年以上の小児術後患者のCLは健康成人被験者と同様又は高値、半減期は健康成人被験者と同様又は低値であり<sup>15)</sup>、新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長(6.5~12.0時間)、CLが減少(1.2~2.0mL/min/kg)したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない<sup>16)</sup>。

### 2. 分布(外国人データ)

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は高く、遊離型分率は2.5~4.0%であり、主結合蛋白はアルブミンであった<sup>10)</sup>。帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静脈内投与した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行が確認された<sup>17)18)</sup>。また、静脈内投与後の授乳婦の乳汁中にミダゾラムが検出された<sup>19)</sup>。

### 3. 代謝、排泄

(1) ヒト肝小胞体を用いた *in vitro* 代謝試験において、1-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体の2つの代謝物が生成、いずれの水酸化反応にもCYP3A4が関与することが確認された<sup>20)</sup>。(外国人データ)

(2) 健康成人男子にミダゾラムを単回静脈内(0.1、0.2、0.3mg/kg)あるいは筋肉内(0.2mg/kg)投与したとき、投与後24時間までに投与量の66.1~87.8%が1-ヒドロキシメチル体として尿中に排出された<sup>21)</sup>。

### 4. 持続静脈内投与時の薬物動態

集中治療における人工呼吸管理中の術後患者13症例並びに救命救急患者21症例における持続静脈内投与時のCL及びVdの母集団平均値は、それぞれ183mL/min/m<sup>2</sup>及び2.05L/kgであった。薬物動態の個体差は大きく、同一投与速度による持続注入でも血漿中濃度には症例ごとに大きな揺らぎが生じることが予想された<sup>22)23)</sup>。また、術後患者13症例でRamsayの鎮静レベル4(大声や叩打に素早く反応する)<sup>24)</sup>以上に達するためのEC<sub>50</sub>値は、56.3ng/mL、救命救急患者2施設15症

例でRamsayの鎮静レベル5(大声や叩打に緩慢に反応する)<sup>24)</sup>以上に達するためのEC<sub>50</sub>値は施設ごとに194ng/mL及び251ng/mLと推定された。

## 【臨床成績】

### 1. 麻酔前投薬

本剤0.08~0.10mg/kgの筋肉内投与により、93.0%(80/86例)に良好な鎮静状態が得られた<sup>25)~27)</sup>。

### 2. 全身麻酔の導入及び維持

本剤0.15~0.30mg/kgの静脈内投与により、次の成績が得られた<sup>25)26)28)</sup>。

入眠状態: 93.6%(308/329例)で入眠が得られた。

導入状態: 97.4%(405/416例)で普通及び円滑な麻酔導入が得られ、87.0%(362/416例)で普通及び十分な深度が得られた。

### 3. 集中治療における人工呼吸中の鎮静

術後患者を対象に国内で実施された二重盲検試験(鎮静導入)及び非盲検非比較試験(鎮静維持)の結果、以下の成績が得られた<sup>29)</sup>。

鎮静導入: 本剤0.015mg/kg、0.03mg/kg及び0.06mg/kgの単回静脈内投与により、それぞれ0%(0/21例)、32.0%(8/25例)、45.5%(10/22例)がRamsayの鎮静レベル4(大声や叩打に素早く反応する)<sup>24)</sup>に鎮静導入された。

鎮静維持: 鎮静導入後、本剤0.005~0.27mg/kg/hの持続静脈内投与により、86.3%(69/80例)がRamsayの鎮静レベル4(大声や叩打に素早く反応する)<sup>24)</sup>を70%以上の時間割合で維持された。

救命救急患者を対象に国内で実施された非盲検非比較試験の結果、以下の成績が得られた<sup>22)23)</sup>。

鎮静導入: 本剤0.03~0.3mg/kgの初回静脈内投与により、43.5%(10/23例)がRamsayの鎮静レベル5(大声や叩打に緩慢に反応する)<sup>24)</sup>に鎮静導入された。

鎮静維持: 鎮静導入後、本剤0.03~0.40mg/kg/hの持続静脈内投与により、73.3%(11/15例)がRamsayの鎮静レベル5(大声や叩打に緩慢に反応する)<sup>24)</sup>を70%以上の時間割合で維持された。

## 【薬効薬理】

### 1. 鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用

各種動物実験(マウス、ラット、カニクイザル)において、本薬の単回静脈内投与により他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様の薬理学的スペクトラム(鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用等)を示した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった。なお、本薬はジアゼパムの約2倍のベンゾジアゼピン受容体への親和性を示した<sup>30)</sup>。また、ラットにおいて本薬は単回静脈内投与時と同様に皮下持続投与によっても用量依存的な鎮静作用を発現した。本薬の皮下持続投与による鎮静作用は2週間の投与期間中ほぼ一定のレベルで推移した<sup>31)</sup>。

### 2. 作用機序

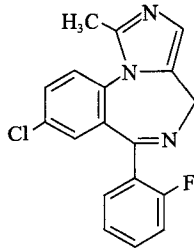
脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質はGABA( $\gamma$ -アミノ酪酸)である。GABAは神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャンネルを介してクロロイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA機構はGABA受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロロイオンチャンネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体とGABA受容体との相互作用によりGABA受容体でのGABA親和性を増し、間接的にGABAの作用を増強するとされている<sup>32)33)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミダゾラム (Midazolam)

化学名：8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>

分子量：325.77

融点：161～165℃

性状：ミダゾラムは白色～帯微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(95)、アセトン又はクロロホルムに溶けやすく、メタノール又は酢酸エチルにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

### 【包装】

注射液 10mg/2mL：10 管

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1. 主要文献

- 1) Greenblatt, D. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 53(2):218,1993 [DMC-05127]
- 2) Handel, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 25(2):243,1988 [DMC-05124]
- 3) Klotz, U. et al. : Clin. Pharmacokinet. 9(5):469,1984 [DMC-05122]
- 4) Klotz, U. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 38(6):652,1985 [DMC-1730]
- 5) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. 25:400,1985 [ANX-0045]
- 6) Lauven, P. M. et al. : Anaesthetist 31(1):15,1982 [DMC-05119]
- 7) Smith, M. T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 19(4):271,1981 [DMC-05121]
- 8) Allonen, H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 30(5):653,1981 [DMC-0956]
- 9) Avram, M. J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 27(4):314,1987 [DMC-0563]
- 10) Greenblatt, D. J. et al. : Anesthesiology 61(1):27,1984 [DMC-0959]

- 11) Holazo, A. A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 28(11):1040,1988 [DMC-0583]
- 12) Blumenthal, P. et al. : J. Clin. Pharmacol. 24:400,1984 [DMC-05126]
- 13) MacGilchrist, A. J. et al. : Gut 27:190,1986 [DMC-0906]
- 14) Vinik, H. R. et al. : Anesthesiology 59(5):390,1983 [DMC-0829]
- 15) Blumer, J. L. : Clin. Pharmacokinet. 35(1):37,1998 [DMC-03715]
- 16) Burtin, P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 56:615,1994 [DMC-1904]
- 17) Wilson, C. M. et al. : Anaesthesia 42(10):1057,1987 [DMC-0822]
- 18) Wilson, C. M. et al. : Ir. J. Med. Sci. 155(9):322,1986 [DMC-05132]
- 19) Matheson, I. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 30(6):787,1990 [DMC-0030]
- 20) Kronbach, T. et al. : Mol. Pharmacol. 36(1):89,1989 [DMC-05123]
- 21) 花岡一雄 他：臨床薬理 14(4):573,1983 [ANX-0050]
- 22) Kinoshita, K. et al. : J. Int. Med. Res. 29(4):342,2001 [DMC-06088]
- 23) Tsutsumi, K. et al. : J. Int. Med. Res. 29(4):335,2001 [DMC-06089]
- 24) Ramsay, M. A. E. et al. : Br. Med. J. 2(920):656,1974 [DMC-05120]
- 25) 百瀬隆 他：臨床医薬 1(2):281,1985 [DMC-0039]
- 26) 百瀬隆 他：臨床医薬 1(3):407,1985 [DMC-0040]
- 27) 百瀬隆 他：臨床医薬 1(10):1399,1985 [DMC-0043]
- 28) 花岡一雄 他：日本臨床麻酔学会誌 5(3):333,1985 [DMC-0041]
- 29) Hanaoka, K. et al. : Crit. Care Med. 30(6):1256,2002 [DMC-06555]
- 30) 矢島孝 他：薬理と治療 13:1061,1985 [DMC-0191]
- 31) 鈴木雅徳 他：応用薬理 58(2):45,1999 [DMC-04930]
- 32) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th Ed. 423-427,1990 [ANX-01851]
- 33) Costa, E. : Life Sci. 42(15):1407,1988 [DMC-05088]

#### 2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号  
☎0120-189-371

製造販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号



供給  
**エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社**  
スイス・バーゼル

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	テネリア錠 20 mg
2	一般名	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	テネリア錠 20 mg [1 錠中テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物として 31 mg (テネリグリプチンとして 20 mg) を含有]
5	用法・用量	通常, 成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する. なお, 効果不十分な場合には, 経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる.
6	効能・効果	2 型糖尿病
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付. 本剤は, DPP-4 阻害剤であり, 今回 2 型糖尿病に関する効能効果について申請したものである.



# 添付文書（案）

201●年●月改訂

日本標準商品分類番号

873969

選択的 DPP-4 阻害剤 —2 型糖尿病治療剤—

処方せん医薬品<sup>注</sup>

## テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg

TENELIA<sup>®</sup> tablets 20 mg

(テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物錠)

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—医師等の処方せんにより使用すること




承認番号	22400AMX00728
薬価収載	2012 年 8 月
販売開始	2012 年 9 月
効能追加	201●年●月
国際誕生	2012 年 6 月

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトアシトシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 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。]

- (5) 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。]（「重大な副作用」の項参照）
- (6) QT 延長を起こしやす患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、うっ血性心不全等の心疾患のある患者、低カリウム血症の患者等） [QT 延長を起こすおそれがある。]（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）

### 【組成・性状】

販売名	テネリア錠 20 mg		
有効成分・含量 (1 錠中)	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31 mg (テネリグリプチンとして 20 mg)		
添加物	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、三酸化鉄、硬化油		
性状・剤形	うすい赤色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径(mm) 7.1	厚さ(mm) 3.1	重量(mg) 125

### 【効能・効果】

#### 2 型糖尿病

### 【用法・用量】

通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度の肝機能障害のある患者 [使用経験がなく安全性が確立していない。]（「薬物動態」の項参照）
- (2) 心不全 (NYHA 分類 III~IV) のある患者 [使用経験がなく安全性が確立していない。]
- (3) スルホニルウレア系薬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。]（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (4) 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

#### 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、スルホニルウレア系薬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。スルホニルウレア系薬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、スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、本剤を 3 ヶ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。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので、QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等）、Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい。（「薬物動態」の項参照）
- (7) 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、主として CYP3A4 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO1 及び FMO3) により代謝され、未変化体の尿中排泄率は 14.8~22.1%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
<b>糖尿病用薬</b> スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 アナログ製剤 インスリン製剤等	低血糖症状が起こるおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア系薬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。スルホニルウレア系薬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、スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 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との併用時にはブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用が増強される。
<b>血糖降下作用を増強する薬剤</b> β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	更に血糖が低下する可能性があるため、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。	血糖降下作用が増強される。
<b>血糖降下作用を減弱する薬剤</b> アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖が上昇する可能性があるため、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。	血糖降下作用が減弱される。
<b>QT 延長を起こすことが知られている薬剤</b> クラス IA 抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物、プロカイナムイド塩酸塩等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等	QT 延長等が起こるおそれがある。	これらの薬剤では単独投与でも QT 延長がみられている。

4. 副作用

国内の臨床試験では、総症例数 1645 例中 156 例 (9.5%) 232 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、低血糖症 43 例 (2.6%)、便秘 14 例 (0.9%) 等であった。（効能追加承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖症**: 他の糖尿病用薬との併用で低血糖症があらわれることがある（グリメピリド併用時 8.9%、ピオグリタゾン併用時 1.5%、グリニド系薬剤併用時 3.8%、ビグアナイド系薬剤併用時 1.1%、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時 1.3%）。特に、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア系薬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、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症 (1.1%) が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）
- 2) **腸閉塞 (0.1%)**: 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。（「慎重投与」の項参照）

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度 種類	0.1~1%未満	0.1%未満
消化器	便秘、腹部膨満、腹部不快感、悪心、腹痛、鼓腸、口内炎、胃ポリープ、結腸ポリープ、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、下痢、食欲減退、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、急性膵炎 <sup>注)</sup>	
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	Al-P 上昇
腎臓・泌尿器系	蛋白尿、尿ケトン体陽性、尿潜血	
皮膚	湿疹、発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	
その他	CK (CPK) 上昇、血清カリウム上昇、倦怠感、アレルギー性鼻炎、血清尿酸上昇	

注) 海外臨床試験で認められた副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

- (1) 海外臨床試験において本剤 160 mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている。（「薬物動態」の項参照）（本剤の承認された用量は、通常、テネリグリブチンとして 20 mg 1 日 1 回であり、最大投与量は 40 mg 1 日 1 回である。（【用法・用量】の項参照））
- (2) カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験において、75 mg/kg/日投与で尾、四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた。このときの AUC<sub>0-24hr</sub> は、1 日 40 mg をヒトに投与したときの約 45 倍に達していた。なお、同様の毒性所見は、他の動物種（ラット、マウス及びウサギ）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

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg 及び 40 mg を空腹時に単回経口投与したときのテネリグリブチンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>1)</sup>。

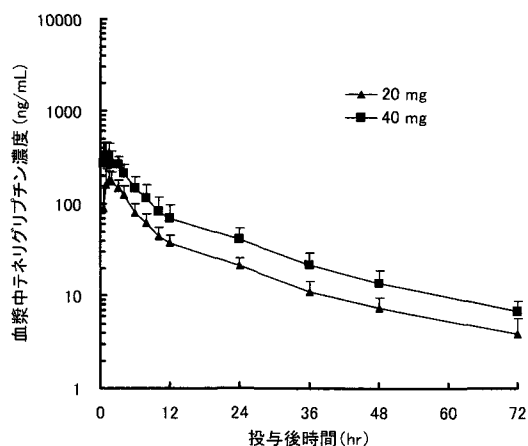


図 健康成人における単回経口投与時の血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差，n=6）

表 健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
20 mg	187.20±44.70	2028.9±459.5	1.8(1.0-2.0)	24.2±5.0
40 mg	382.40±89.83	3705.1±787.0	1.0(0.5-3.0)	20.8±3.2

n=6, 平均値±標準偏差  
t<sub>max</sub>: 中央値 (最小値-最大値)

##### (2) 反復投与

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食開始 30 分前に反復経口投与したときのテネリグリブチンの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、7 日間以内に定常状態に達するものと考えられた<sup>2)</sup>。

表 健康成人における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
初回投与後	160.60±47.26	1057.2±283.9	1627.9±427.8	1.0(0.4-2.0)	25.8±4.9
7日間投与後	220.14±59.86	1514.6±370.5	2641.4±594.7	1.0(1.0-1.0)	30.2±6.9

n=7, 平均値±標準偏差  
t<sub>max</sub>: 中央値 (最小値-最大値)

##### (3) 食事の影響

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg を食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べて C<sub>max</sub> は 20% 低下し、t<sub>max</sub> は 1.1 時間から 2.6 時間に延長したが、AUC に差は認められなかった<sup>3)</sup>。

表 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
空腹時	232.2 (236.2±43.77)	1855.5 (1861.1±148.1)	2090.3 (2094.6±138.5)	1.1±0.4	26.5 (27.8±9.3)
食後	184.9 (187.5±33.55)	1806.6 (1814.6±183.3)	2044.0 (2056.1±230.9)	2.6±1.1	26.9 (28.3±9.5)

n=14, 幾何平均値 (算術平均値±標準偏差)  
t<sub>max</sub>: 算術平均値±標準偏差

## 2. 蛋白結合率

[<sup>14</sup>C]標識テネリグリブチン (20, 100 及び 500 ng/mL) をヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は 77.6~82.2% であった (*in vitro*)<sup>4)</sup>。

## 3. 代謝

- (1) 健康成人 (外国人, 6 例) に、[<sup>14</sup>C]標識テネリグリブチン 20 mg を単回経口投与したとき、血漿中に未変化体、及び代謝物 M1, M2, M3, M4 及び M5 が認められた。また、投与後 72 時間までの血漿中放射能濃度から算出した AUC<sub>0-∞</sub> に対するテネリグリブチン, M1, M2, M3, M4 及び M5 の AUC<sub>0-∞</sub> の割合はそれぞれ 71.1%, 14.7%, 1.3%, 1.3%, 0.3% 及び 1.1% であった<sup>5)</sup>。
- (2) テネリグリブチンの代謝には主に CYP3A4, フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO1 及び FMO3) が関与する。また、テネリグリブチンは CYP2D6, CYP3A4 及び FMO に対して弱い阻害作用を示したが (IC<sub>50</sub> 値: 489.4, 197.5 及び 467.2 μmol/L), CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2E1 に対して阻害作用を示さず、CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった (*in vitro*)<sup>6)</sup>。

## 4. 排泄

- (1) 健康成人に、テネリグリブチンとして 20 及び 40 mg を空腹時に単回経口投与したとき (各 6 例)、投与量の 21.0~22.1% が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは 37~39 mL/hr/kg であった<sup>1)</sup>。
- (2) 健康成人 (外国人, 6 例) に、[<sup>14</sup>C]標識テネリグリブチン 20 mg を単回経口投与したとき、投与後 216 時間までに投与放射能の 45.4% が尿中に、46.5% が糞中に排泄された。また、投与後 120 時間までの投与量に対する未変化体, M1, M2 及び M3 の累積尿中排泄率は、それぞれ 14.8%, 17.7%, 1.4%, 1.9% であり、未変化体, M1, M3, M4 及び M5 の累積糞中排泄率は、それぞれ 26.1%, 4.0%, 1.6%, 0.3% 及び 1.3% であった<sup>5)</sup>。
- (3) テネリグリブチンは P-糖蛋白質の基質であり、99 μmol/L の濃度で P-糖蛋白質を介するジゴキシンの輸

送を42.5%まで阻害した<sup>7)</sup>。また、テネリグリブチンは、腎臓に発現している有機アニオントランスポーター-OAT3に対して弱い阻害作用を示した(IC<sub>50</sub>値:99.2 μmol/L)が、OAT1及び有機カチオントランスポーター-OCT2に対し阻害作用を示さなかった(*in vitro*)<sup>8)</sup>。

### 5. 腎機能障害者(外国人のデータ)

腎機能障害者に、テネリグリブチンとして20 mgを単回経口投与したとき、テネリグリブチンのC<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>は腎機能障害の程度に応じた顕著な変化は認められなかった。一方、AUC<sub>0-∞</sub>は健康成人と比較して、軽度腎機能障害者(50≤Ccr≤80 mL/min)、中等度腎機能障害者(30≤Ccr<50 mL/min)及び高度腎機能障害者(Ccr<30 mL/min)でそれぞれ約1.25倍、約1.68倍及び約1.49倍であり、末期腎不全罹患者のAUC<sub>0-43hr</sub>は健康成人と比較して、約1.16倍であった。また、血液透析によってテネリグリブチンは投与量の15.6%が除去された<sup>9)</sup>。

表 腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
健康成人 n=8	178.93 (176.50±38.42)	1748.39 (1772.7±657.3)	25.64 (26.1±5.0)
軽度 n=8	193.15 (207.96±53.31)	2178.90 (2234.2±278.6)	25.60 (27.7±7.9)
健康成人との比(%) [90%信頼区間]	107.95 [86.24 - 135.12]	124.62 [100.97 - 153.82]	99.84 [75.94 - 131.27]
中等度 n=8	199.55 (203.63±42.33)	2930.17 (3090.3±868.6)	34.93 (36.0±11.0)
健康成人との比(%) [90%信頼区間]	111.53 [89.10 - 139.60]	167.59 [135.78 - 206.86]	136.19 [103.59 - 179.06]
高度 n=8	186.39 (191.63±49.07)	2603.17 (2833.3±652.3)	26.26 (29.8±11.0)
健康成人との比(%) [90%信頼区間]	104.17 [82.10 - 132.18]	148.89 [119.10 - 186.13]	102.41 [76.61 - 136.89]

腎機能障害の程度	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-43hr</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
健康成人 n=8	192.69 (195.75±43.28)	1568.38 (1569.5±345.5)	17.41 (18.3±5.7)
末期腎不全罹患者 n=8	211.26 (219.00±118.91)	1826.06 (1820.9±285.4)	22.85 (23.6±5.8)
健康成人との比(%) [90%信頼区間]	109.64 [82.30 - 146.06]	116.43 [98.10 - 138.19]	131.20 [98.26 - 175.18]

幾何最小二乗平均値(算術平均値±標準偏差)

健康成人: Ccr>80 mL/min, 軽度: 50≤Ccr≤80 mL/min, 中等度: 30≤Ccr<50 mL/min, 高度: Ccr<30 mL/min

### 6. 肝機能障害者(外国人のデータ)

肝機能障害者に、テネリグリブチンとして20 mgを単回経口投与したとき、テネリグリブチンのC<sub>max</sub>は健康成人と比較して、軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア5~6)及び中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア7~9)でそれぞれ約1.25倍及び約1.38倍であり、AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ約1.46倍及び約1.59倍であった<sup>10)</sup>。なお、高度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア9超)での臨床経験はない。

表 肝機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
健康成人 n=8	200.58 (185.88±84.65)	1610.10 (1548.8±209.1)	21.95 (24.8±6.4)
軽度 n=8	251.64 (229.25±86.16)	2348.28 (2207.9±790.0)	26.69 (27.9±7.1)
健康成人との比(%) [90%信頼区間]	125.45 [97.07 - 162.14]	145.85 [122.13 - 174.17]	121.56 [94.13 - 156.99]
中等度 n=8	276.24 (247.63±112.95)	2566.69 (2418.9±505.8)	30.21 (30.9±6.6)
健康成人との比(%) [90%信頼区間]	137.72 [106.56 - 177.99]	159.41 [133.49 - 190.37]	137.59 [106.54 - 177.68]

幾何最小二乗平均値(算術平均値±標準偏差)

軽度: Child-Pugh分類で合計スコアが5~6, 中等度: Child-Pugh分類で合計スコアが7~9

### 7. 高齢者における薬物動態(外国人のデータ)

健康な高齢者(65歳以上75歳以下, 12例)と非高齢者(45歳以上65歳未満, 12例)に、テネリグリブチンとして20 mgを空腹時に単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>及びt<sub>1/2</sub>の非高齢者に対する高齢者の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.006(0.871 - 1.163), 1.090(0.975 - 1.218)及び1.054(0.911 - 1.219)であり、ほぼ同様であった<sup>11)</sup>。

### 8. 薬物相互作用

#### (1) グリメピリドとの併用

健康成人(16例)に、グリメピリド1 mgを4日間反復投与及びテネリグリブチンとして40 mgを単回併用投与(グリメピリド投与2日目)したときのテネリグリブチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、テネリグリブチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ0.971(0.866 - 1.088)及び0.926(0.894 - 0.959)であった。また、健康成人(19例)に、テネリグリブチンとして40 mgを7日間反復投与及びグリメピリド1 mgを単回併用投与(テネリグリブチン投与7日目)したときのグリメピリドのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、グリメピリドを単独で単回投与したときに対し、それぞれ1.016(0.932 - 1.106)及び1.023(0.978 - 1.071)であった<sup>12)</sup>。

#### (2) ピオグリタゾンとの併用

健康成人(16例)に、ピオグリタゾン30 mgを9日間反復投与及びテネリグリブチンとして40 mgを単回併用投与(ピオグリタゾン投与7日目)したときのテネリグリブチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、テネリグリブチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ1.117(0.984 - 1.266)及び1.005(0.967 - 1.045)であり、テネリグリブチンのC<sub>max</sub>は併用により11.7%増加した。また、健康成人(24例)に、テネリグリブチンとして40 mgを9日間反復投与及びピオグリタゾン30 mgを単回併用投与(テネリグリブチン投与7日目)したときのピオグリタゾンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、ピオグリタゾンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ1.004(0.917 - 1.100)及び1.134(1.060 - 1.213)であった。同様に、ピオグリタゾンの活性代謝物(M-III及びM-IV)のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、M-IIIでそれぞれ1.041(0.975 - 1.113)及び1.116(1.056 - 1.180), M-IVでそれぞれ1.028(0.963 - 1.096)及び1.088(1.032 - 1.147)であった<sup>13)</sup>。

**(3) メトホルミンとの併用（外国人のデータ）**

健康成人（19例）に、テネリグリブチンとして40 mgを1日1回8日間反復投与及びメトホルミン850 mgを1日2回反復併用投与（テネリグリブチン投与6～8日目）したときのテネリグリブチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、テネリグリブチンのみを反復投与したときに対し、それぞれ0.907（0.853 - 0.965）及び1.042（0.997 - 1.089）であった。また、健康成人（19例）に、メトホルミン850 mgを1日2回8日間及びテネリグリブチンとして40 mgを1日1回反復併用投与（メトホルミン投与4～8日目）したときのメトホルミンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12hr</sub>の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、メトホルミンのみを反復投与したときに対し、それぞれ1.057（0.974 - 1.148）及び1.209（1.143 - 1.278）であり、メトホルミンのAUC<sub>0-12hr</sub>は併用により20.9%増加した<sup>14)</sup>。

**(4) ケトコナゾールとの併用（外国人のデータ）**

健康成人（14例）に、ケトコナゾール400 mgを6日間反復投与及びテネリグリブチンとして20 mgを単回併用投与（ケトコナゾール投与4日目）したときのテネリグリブチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、テネリグリブチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ1.37（1.25 - 1.50）及び1.49（1.39 - 1.60）であり、併用により37%及び49%増加した<sup>15)</sup>。

**9. 心電図に対する影響（外国人のデータ）**

健康成人にテネリグリブチンとして40 mg又は160 mgを1日1回4日間、反復経口投与したときのプラセボ補正したQTcI（個人ごとに補正したQTc）間隔変化の最大平均値（及び90%信頼区間上限値）は、40 mg群の投与終了後3時間で3.9（7.6）msec、160 mg群の投与終了後1.5時間で9.3（13.0）msecであった<sup>16)</sup>。（本剤の承認された用量は、通常、テネリグリブチンとして20 mg 1日1回であり、最大投与量は40 mg 1日1回である。（【用法・用量】の項参照））

**【臨床成績】**

**1. 単独療法**

**(1) プラセボ対照二重盲検比較試験（用量設定試験）**

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（324例）を対象に、テネリグリブチンとして10 mg、20 mg、40 mg又はプラセボを1日1回12週間投与した。テネリグリブチンはプラセボに比べ、投与開始初期よりHbA1c値（NGSP値）を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた<sup>17)</sup>。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験（12週時）の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後2時間血糖 (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 N=80	0.11±0.05	—	2.8±2.0	—	7.3±4.5	—
テネリグリブチン 20mg N=79	-0.80±0.05	-0.90* [-1.06, -0.75]	-14.1±2.1	-16.9* [-22.6, -11.2]	-49.4±4.5	-56.8* [-69.2, -44.3]
テネリグリブチン 40mg N=81	-0.91±0.05	-1.01* [-1.16, -0.86]	-17.2±2.0	-20.0* [-25.7, -14.3]	-51.3±4.5	-58.6* [-71.1, -46.1]

最小二乗平均値±標準誤差 \*p<0.0001, [ ]は両側95%信頼区間

**(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証的試験）**

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（203例）を対象に、テネリグリブチンとして20 mg又はプラセボを1日1回12週間投与した。テネリグリブチンはプラセボに比べ、投与開始初期よりHbA1c値（NGSP値）を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた<sup>18)</sup>。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験（12週時）の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後2時間血糖 (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 n=104	0.17±0.05	—	-0.2±1.8	—	-3.2±3.6	—
テネリグリブチン N=99	-0.62±0.05	-0.79* [-0.94, -0.64]	-19.2±1.8	-19.0* [-24.0, -13.9]	-47.9±3.5	-44.7* [-54.6, -34.8]

最小二乗平均値±標準誤差 \*p<0.0001, [ ]は両側95%信頼区間

**(3) 長期投与試験**

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（151例、212例）を対象に、テネリグリブチンとして20 mg又は40 mg（増量時）を1日1回52週間投与した。テネリグリブチンは投与開始初期よりHbA1c値（NGSP値）を有意に低下させ、52週時における投与開始からのHbA1c値（NGSP値）の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-0.63±0.67%及び-0.63±0.64%であり、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの低血糖症の副作用発現率は、それぞれ2.6%（4例/151例）及び1.4%（3例/212例）であった<sup>19)20)</sup>。

**2. 他の経口血糖降下薬との併用療法**

**(1) プラセボ対照二重盲検比較試験**

食事療法及び運動療法に加えてグリメピリド（194例）又はピオグリタゾン（204例）で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、テネリグリブチンとして20 mg又はプラセボを1日1回12週間投与した。テネリグリブチン併用投与はグリメピリド単独投与又はピオグリタゾン単独投与に比べ、HbA1c値（NGSP値）を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた<sup>21)22)</sup>。

表 グリメピリド又はピオグリタゾンとの併用試験（12週時）の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後2時間血糖 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差
グリメピリド併用試験 n=194						
グリメピリド 単独投与群 n=98	0.29±0.06	—	9.8±2.2	—	6.0±4.4	—
グリメピリド 併用投与群 n=96	-0.71±0.06	-1.00* [-1.16, -0.84]	-17.3±2.2	-27.1* [-33.2, -21.0]	-43.1±4.4	-49.1* [-61.4, -36.7]
ピオグリタゾン併用試験 n=204						
ピオグリタゾン 単独投与群 n=101	-0.20±0.05	—	-4.5±2.0	—	-5.6±3.6	—
ピオグリタゾン 併用投与群 n=103	-0.94±0.04	-0.74* [-0.87, -0.62]	-21.0±1.9	-16.4* [-21.9, -11.0]	-56.9±3.6	-51.3* [-61.4, -41.1]

最小二乗平均値±標準誤差 \*p<0.0001, [ ]は両側95%信頼区間

**(2) スルホニルウレア系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との長期投与試験**

上記(1)の二重盲検比較試験に参加した患者を対象に、テネリグリブチンとして20 mg又は40 mg（増量時）を継続投与したとき、52週時における投与開始からの

HbA1c 値 (NGSP 値) の変化量 (平均値±標準偏差) はグリメピリドを併用しテネリグリブチンを 40 週間投与した群で $-0.93 \pm 0.76\%$ , 52 週間投与した群で $-0.56 \pm 0.87\%$ , ピオグリタゾン併用しテネリグリブチンを 40 週間投与した群で $-0.72 \pm 0.67\%$ , 52 週間投与した群で $-0.86 \pm 0.66\%$ であり, 52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は, グリメピリド併用時 8.9% (17 例/191 例), ピオグリタゾン併用時 1.5% (3 例/201 例)であった<sup>21), 22)</sup>。

また, 食事療法及び運動療法に加えてグリメピリドで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (89 例) を対象に, テネリグリブチンとして 20 mg 又は 40 mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した。テネリグリブチンは投与開始初期より HbA1c 値 (NGSP 値) を有意に低下させ, 52 週時における投与開始からの HbA1c 値 (NGSP 値) の変化量 (平均値±標準偏差) は $-0.81 \pm 0.76\%$ であり, 52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は, 9.0% (8 例/89 例)であった<sup>19)</sup>。

### (3) グリニド系薬剤, ビグアナイド系薬剤あるいは $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との長期投与試験

食事療法及び運動療法に加えてグリニド系薬剤, ビグアナイド系薬剤あるいは  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (80, 95, 75 例) を対象に, テネリグリブチンとして 20 mg 又は 40 mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した。テネリグリブチンは投与開始初期より HbA1c 値 (NGSP 値) を有意に低下させ, 52 週時における投与開始からの HbA1c 値 (NGSP 値) の変化量 (平均値±標準偏差) はそれぞれ $-0.76 \pm 0.70\%$ ,  $-0.78 \pm 0.75\%$  及び $-0.89 \pm 0.64\%$ であり, 52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は, それぞれ 3.8% (3 例/80 例), 1.1% (1 例/95 例) 及び 1.3% (1 例/75 例)であった<sup>20)</sup>。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は, 食事に応答して消化管から分泌され, 膵臓からのインスリン分泌を促進し, グルカゴン分泌を抑制することで, 食後血糖を調節している<sup>23)</sup>。テネリグリブチンは, ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 活性の阻害により GLP-1 の分解を抑制し, 活性型 GLP-1 の血中濃度を増加させることにより, 血糖低下作用を発揮する<sup>24), 25)</sup>。

### 2. DPP-4 阻害作用及び GLP-1 分解抑制作用

- (1) テネリグリブチンはヒト血漿中 DPP-4 活性を濃度依存的に阻害し, その IC<sub>50</sub> 値 (95%信頼区間) は 1.75 (1.62 - 1.89) nmol/L であった (*in vitro*)<sup>24)</sup>。
- (2) テネリグリブチンはラット血漿中の活性型 GLP-1 の分解を濃度依存的に抑制した (*in vitro*)<sup>24)</sup>。
- (3) インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルである Zucker Fatty ラットを用いた糖負荷試験において, テネリグリブチンは単回投与により血漿中活性型 GLP-1 濃度及び血漿中インスリン濃度を増加させた<sup>25)</sup>。
- (4) 2 型糖尿病患者において, テネリグリブチン 20 mg の 1 日 1 回投与は血漿中 DPP-4 活性を阻害し, 血漿中活性型 GLP-1 濃度を増加させた<sup>26)</sup>。

## 3. 耐糖能改善作用

- (1) インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルである Zucker Fatty ラットを用いた糖負荷試験において, テネリグリブチンは単回投与により血糖値上昇を抑制した<sup>25)</sup>。
- (2) 2 型糖尿病患者において, テネリグリブチン 20 mg の 1 日 1 回投与は, 朝食, 昼食及び夕食後血糖並びに空腹時血糖を改善した<sup>26)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物  
(Teneligliptin Hydrobromide Hydrate)

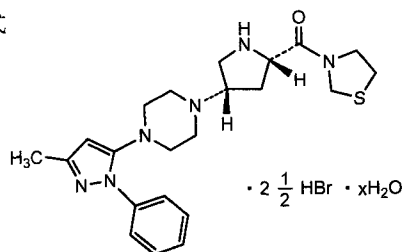
化学名:

{(2S,4S)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(1,3-thiazolidin-3-yl)methanone hemipentahydrobromide hydrate

分子式:  $C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr \cdot xH_2O$

分子量: 628.86 (無水物)

構造式



性状: 白色の粉末である。

水に溶けやすく, メタノールにやや溶けやすく, エタノール (99.5) にやや溶けにくく, アセトニトリルに溶けにくい。

融点: 約 201°C (分解)

## 【包装】

テネリア錠 20 mg : 100 錠 (10 錠×10)  
140 錠 (14 錠×10)  
500 錠 (10 錠×50)  
500 錠 (バラ)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした単回投与試験 (社内資料)
- 2) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした反復投与試験 (社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした食事の影響試験 (社内資料)
- 4) 田辺三菱製薬 (株) : 蛋白結合に関する検討 (社内資料)
- 5) 田辺三菱製薬 (株) : マスバランス試験 (社内資料)
- 6) 田辺三菱製薬 (株) : 代謝に関する検討 (社内資料)
- 7) 田辺三菱製薬 (株) : P-糖蛋白に関する検討 (社内資料)
- 8) 田辺三菱製薬 (株) : トランスポーターに関する検討 (社内資料)
- 9) 田辺三菱製薬 (株) : 腎機能障害者における薬物動態

試験（社内資料）

- 10) 田辺三菱製薬（株）：肝機能障害者における薬物動態試験（社内資料）
- 11) 田辺三菱製薬（株）：高齢者における薬物動態試験（社内資料）
- 12) 田辺三菱製薬（株）：グリメピリドとの薬物相互作用試験（社内資料）
- 13) 田辺三菱製薬（株）：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（社内資料）
- 14) 田辺三菱製薬（株）：メトホルミンとの薬物相互作用試験（社内資料）
- 15) 田辺三菱製薬（株）：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（社内資料）
- 16) 田辺三菱製薬（株）：QTc 間隔への影響試験（社内資料）
- 17) 田辺三菱製薬（株）：用量設定試験（社内資料）
- 18) 田辺三菱製薬（株）：検証的試験（社内資料）
- 19) 田辺三菱製薬（株）：長期投与試験（社内資料）
- 20) 田辺三菱製薬（株）：単独及び併用療法長期投与試験（社内資料）
- 21) 田辺三菱製薬（株）：スルホニルウレア系薬剤併用試験（社内資料）
- 22) 田辺三菱製薬（株）：チアゾリジン系薬剤併用試験（社内資料）
- 23) Kreyman B, et al. The Lancet. 1987;330:1300-4
- 24) 田辺三菱製薬（株）：*in vitro* 薬理作用（社内資料）
- 25) 田辺三菱製薬（株）：*in vivo* 薬理作用（社内資料）
- 26) 田辺三菱製薬（株）：2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（社内資料）

## 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

製造販売元

**田辺三菱製薬株式会社**

大阪市中央区北浜 2-6-18