

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 医薬品ネस्प注射液5 μ gプラ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並びにネस्प注射液10 μ gプラシリンジ、同注射液15 μ gプラシリンジ、同注射液20 μ gプラシリンジ、同注射液30 μ gプラシリンジ、同注射液40 μ gプラシリンジ、同注射液60 μ gプラシリンジ、同注射液120 μ gプラシリンジ及び同注射液180 μ gプラシリンジの製造販売承認事項一部変更承認及び再審査期間の指定の可否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品ソリス点滴静注300mg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.2)
- 議題3 医薬品アブストラル舌下錠100 μ g、同舌下錠200 μ 及び同舌下錠400 μ g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
(資料No.3)
- 議題4 医薬品ダツスキャン静注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
(資料No.4)
- 議題5 医薬品サムスカ錠7.5mg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.5)
- 議題6 放射性医薬品基準の一部改正について
(資料No.6)
- 議題7 医薬品オプリーン錠120mg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
(資料No.13-1)
(資料No.13-2)
- 議題8 医薬品アゾルガ配合懸濁性点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否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
(資料No.14)
- 議題9 医薬品ピンダケルカプセル20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否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
(資料No.15)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品コンプラピン配合錠の製造販売承認について (資料No.7)
- 議題2 医薬品水溶性プレドニン10 mg、同20mg、同50mg、プレドニン錠5 mg、プレドニゾン錠1 mg(旭化成)及び同錠5mg(旭化成)の製造販売承認事項一部変更承認について (資料No.8)
- 議題3 医薬品プレミネット配合錠HDの製造販売承認について (資料No.9)
- 議題4 医薬品ゲルファスト錠5mg及び同錠10mgの製造販売承認事項一部変更承認について (資料No.10)
- 議題5 医薬品リピオドール480注10mL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6 医療用医薬品の再審査結果について (ベンゾダイン注) (資料No.12)

4. その他

5. 閉会

平成25年8月22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	①ネスブ注射液5μgプラシリンジ ②同注射液10μgプラシリンジ ③同注射液15μgプラシリンジ ④同注射液20μgプラシリンジ ⑤同注射液30μgプラシリンジ ⑥同注射液40μgプラシリンジ ⑦同注射液60μgプラシリンジ ⑧同注射液120μgプラシリンジ ⑨同注射液180μgプラシリンジ	協和発酵キリン(株)	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	承認 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	腎性貧血を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量・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	ソリス点滴静注300mg	アレクシオン ファーマ合同 会社	製販	一変	エクズマブ (遺伝子組換え)	非典型型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	5年10 カ月	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
審議	オプリーン錠120mg	武田薬品工業 (株)	製販	承認	セチリスタット	肥満症(ただし、2型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行ってもBMIが $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の場合に限る)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	アブストラル舌下錠100μg 同 舌下錠200μg 同 舌下錠400μg	協和発酵キリン (株)	製販 製販 製販	承認 承認 承認	フェンタニル クエン酸塩	強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛を効能・効果とする新剤型・新用量医薬品	—	4年	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
審議	ダツスキャン静注	日本メジファイ ジックス(株)	製販	承認	イオフルパン (¹²³ I)	パーキンソン症候群、レビー小体型認知症の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィを効能・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:非該当
審議	アノルガ配合懸濁性点眼液	日本アルコン (株)	製販	承認	①プリンゾミド ②チモロール マレイン酸塩	緑内障、高眼圧症で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合を効能・効果とする新医療用配合剤	—	6年	原体: ①非該当 ②劇薬(指定 済み) 製剤:非該当
審議	ビンダケルカプセル20mg	ファイザー(株)	製販	承認	タファミジス メグルミン	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【希少 疾病用 医薬品】	10年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
審議	サムスカ錠7.5mg	大塚製薬(株)	製販	一変	トルバパタン	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	残余 (平成 30年10 月26日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

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
報告	コンプラミン配合錠	サノフィ株式会社	製販	承認	①クロピドグレル硫酸塩 ②アスピリン	経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患(急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)、安定狭心症、陈旧性心筋梗塞)を効能・効果とする新医療用配合剤	—	残余(平成26年1月22日まで)	原体: ①劇薬(指定済み) ②非該当 製剤:非該当
報告	①水溶性プレドニン10 mg ② 同 20mg ③ 同 50mg ④プレドニン錠5 mg ⑤プレドニロン錠1mg(旭化成) ⑥ 同 錠5mg(旭化成)	①～④ 塩野義製薬㈱ ⑤～⑥ 旭化成ファーマ㈱	製販 製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変 — 変	①～③ プレドニロンコハク酸エステルナトリウム ④～⑥ プレドニロン	川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)(①～⑥)及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー(④～⑥)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	④～⑥ デュシェンヌ型筋ジストロフィー 【事前評価済公知申請】	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	プレミネント配合錠HD	MSD㈱	製販	承認	①ロサルタンカリウム ②ヒドロクロチアジド	高血圧症を効能・効果とする新用量・剤型追加に係る医薬品	—	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	グルファスト錠5mg 同 錠10mg	キッセイ薬品工業㈱	製販	— 変 — 変	ミチグリニドカルシウム水和物	2型糖尿病を効能・効果とする新効能医薬品	—	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	リピオドール480注10mL	ゲルベ・ジャパン㈱	製販	— 変	ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル	医薬品又は医療機器の調製の効能・効果を追加とする新投与経路・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

平成25年8月22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	ベンゾダイ注	日本メジフィックス株式会社	イオマゼニル(¹²³ I)	外科的治療が考慮される部分で んかん患者におけるでんかん 焦点の診断	8年	平成16年4月23日

(新聞発表用)

1	販 売 名	コンプラビン配合錠
2	一 般 名	クロピドグレル硫酸塩／アスピリン
3	申 請 者 名	サノフィ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中、クロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして75mg及びアスピリンを100mg含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、1日1回1錠（クロピドグレルとして75mg及びアスピリンとして100mg）を経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
7	備 考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、チエノピリジン骨格を有するP2Y ₁₂ 受容体拮抗薬であるクロピドグレル硫酸塩とCOX-1阻害薬であるアスピリンを有効成分とした抗血小板作用を有する配合剤である。

2013年●月作成(第●版)

日本標準商品分類番号

貯法:室温保存(アルミビロー開封後は湿気を避けて保存のこと)

使用期限:外箱に記載

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

抗血小板剤

コンプラビン[®]配合錠

ComPlavin[®]

クロピドグレル硫酸塩/アスピリン配合錠


SANOFI 

承認番号	
業価収載	
販売開始	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 出血している患者(血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)[出血を助長するおそれがある。]
2. 出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。]
3. 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 消化性潰瘍のある患者[プロスタグランジン合成抑制作用により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。(ただし、「1. 慎重投与」の項参照)]
5. アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。]
6. 出産予定日12週以内の妊婦 [[6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]

【組成・性状】

販売名	コンプラビン配合錠
有効成分 (1錠中)	クロピドグレル75mg (クロピドグレル硫酸塩として97.88mg) 日局アスピリン100mg
添加物	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、結晶セルロース、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル
色・剤型	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠
外形	
直径(mm)	11
厚さ(mm)	6
重量(mg)	約540
識別コード	saCA

【効能又は効果】

経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患

- 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)
- 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- (1)クロピドグレル75mg(維持量)とアスピリン100mgの併用による治療が適切と判断される場合に、本剤を使用することができる。なお、患者の状態を十分に考慮した上で、本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
- (2)PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には以降の投与は控えること。

【用法及び用量】

通常、成人には、1日1回1錠(クロピドグレルとして75mg及びアスピリンとして100mg)を経口投与する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- (1)クロピドグレルのローディングドーズ投与(投与開始日に300mgを投与すること)には本剤を用いず、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg)単剤を用いること。なお、PCI施行の4日以上前からクロピドグレルを投与されている場合、ローディングドーズ投与は必須ではない。
- (2)ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。なお、原則として本剤の投与終了後は単剤の抗血小板剤に切り替えること。
- (3)空腹時の投与は避けることが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍を再発させることがある。]
- (2)血液の異常又はその既往歴のある患者[血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (3)出血傾向の素因のある患者[出血を増強させるおそれがある。]
- (4)肝障害又はその既往歴のある患者[肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。重篤な肝障害患者では本剤の投与は控えること。]
- (5)腎障害又はその既往歴のある患者[腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。重篤な腎障害患者では本剤の投与は控えること。]
- (6)気管支喘息のある患者[気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者

では重篤な喘息発作を誘発させることがある。]

- (7)アルコールを常飲している患者 [アルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。] (「3. 相互作用」の項参照)
- (8)高血圧が持続している患者 [出血の危険性が高くなるおそれがある。]
- (9)高齢者 [出血の危険性が高くなるおそれがある。]
- (10)低体重の患者 [出血の危険性が高くなるおそれがある。]
- (11)非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者 [ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]
- (12)妊婦 (ただし、出産予定日12週以内の妊婦は禁忌) 又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。 [「4. 副作用」の項参照]
- (2)本剤を適用するにあたっては、クロビドグレル硫酸塩又はアスピリン単独投与に比べ出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。
- (3)本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい。投与中止期間中は必要に応じて単剤の抗血小板剤の使用も検討すること。また、血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な血栓塞栓症の発症抑制策を講じること。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。 [「臨床成績」、【薬効薬理】の項参照]
- (4)他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。 [「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」の項参照]
- (5)出血の危険性及び血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。 [「4. 副作用」の項参照]
- (6)患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院 (他科) を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。 [【薬効薬理】の項参照]

(7)治療中に本剤の投与を中止あるいは休薬すると、血栓塞栓症の発現リスクが高まることがあるため、単剤の抗血小板剤へ切り替えを検討すること。また、本剤を飲み忘れた場合には気づいた時に1錠服用するよう指導すること。ただし、次の服用時間に近い場合には飲み忘れた分は服用せずに次回服用時に1錠を服用することとし、倍量を服用しないよう患者に指導すること。

(8)本剤とワルファリン等の抗凝固薬との併用は、抗血栓作用のある薬剤を3成分同時に服用することになり、出血リスクを高めるおそれがあるため、ワルファリン等の抗凝固薬を併用するベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [「3. 相互作用」の項参照]

3. 相互作用

クロビドグレルは、主にCYP3A4、CYP1A2、CYP2C19及びCYP2B6により活性代謝物に代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬 (ナプロキセン等)	クロビドグレルとの併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	クロビドグレルは血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。
	アスピリンとの併用により、出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序不明
抗凝固薬 (ヘパリン等)、血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (シロスタゾール等)、血栓溶解薬 (ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等)、トロンボキサン合成阻害剤 (オザグレルナトリウム)、プロスタグランジンE ₁ 製剤及びI ₂ 誘導体	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
ワルファリン	出血した時、それを助長するおそれがある。また、アスピリンはワルファリンの作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、ワルファリンを減量するなど慎重に投与すること。	アスピリンは血漿蛋白に結合したワルファリンと置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、アスピリンは消化管刺激による出血作用を有する。
薬物代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する薬剤 オメプラゾール	クロビドグレルの作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、クロビドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下する。
糖尿病用剤 (ヒトインスリン、トルブタミド等)	アスピリンは糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリン (高用量投与時) は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは大量で血糖降下作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	アスピリンはメトトレキサートの作用を増強し、汎血球減少症等を起こすことがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、アスピリンはメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。
バルプロ酸ナトリウム	アスピリンはバルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。
フェニトイン	アスピリンは総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。
副腎皮質ホルモン剤（ベタメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等）	アスピリン（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。	機序不明
リチウム製剤	アスピリンとの併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されている。	アスピリン（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられる。
チアジド系利尿剤（ヒドロクロチアジド等） ループ利尿剤（フロセミド）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられる。
β遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール等） ACE阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩等）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられる。
ニトログリセリン製剤	アスピリンはニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	アスピリンはプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられる。
尿酸排泄促進剤（スルフィンピラゾン、プロベネシド）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることがある。	アスピリン（高用量投与時）はこれらの薬剤の尿酸排泄に拮抗する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブプロフェン	アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	イブプロフェンが血小板のシクロオキシゲナーゼ-1とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。
炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド等）	アスピリンはアセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
ドネベジル塩酸塩	アスピリンとの併用により、消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
タクロリムス水和物、シクロスポリン	アスピリンとの併用により、腎障害が発現することがある。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
ザフィルルカスト	アスピリンとの併用により、ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序不明
プロスタグランジンD ₂ 、 トロンボキサンA ₂ 受容体拮抗剤（ラマトロバン、セラトログラスト）	アスピリンとの併用により、皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されている。	これら薬剤がアスピリンと血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） （フルボキサミン等）	アスピリンとの併用により、皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されている。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、アスピリンとの併用により出血傾向が増強すると考えられる。
アルコール	アスピリンとの併用により、消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害とアスピリンのプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。

4. 副作用

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患患者に本剤を投与した臨床試験は実施されていないが、これらの患者にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）とアスピリン（81～100mg/日）を併用投与した国内臨床試験1,243例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は35.6%（443例）で、主な症状は、皮下出血5.7%（71例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常はALT（GPT）上昇7.9%（98例）、AST（GOT）上昇5.6%（69例）、γ-GTP上昇5.1%（64例）等の肝機能障害、好中球減少0.9%（11例）等の血液障害であった。

(1) 重大な副作用（クロピドグレル硫酸塩あるいはアスピリンで報告されているもの）

以下、頻度（%）はクロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験で認められたものを示す。また、それ以外にクロピドグレル硫酸塩又はアスピリンの服用時に認められる副作用を頻度不明として示す。

1) 出血 (頭蓋内出血、胃腸出血等の出血)

[脳出血等の頭蓋内出血、硬膜下血腫等]…脳出血等の頭蓋内出血 (初期症状:頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等) (1%未満)、硬膜下血腫 (頻度不明) 等があらわれることがある。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。

[吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、肺出血等]…吐血 (頻度不明)、下血 (1%未満)、胃腸出血 (1%未満)、眼底出血 (1%未満)、関節血腫 (頻度不明)、腹部血腫 (0.1%未満)、後腹膜出血 (頻度不明)、肺出血 (頻度不明) 等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 胃・十二指腸潰瘍 (1%未満)、小腸・大腸潰瘍 (頻度不明)…出血を伴う胃・十二指腸潰瘍、小腸・大腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸…ALT (GPT) 上昇 (7.9%)、γ-GTP 上昇 (5.1%)、AST (GOT) 上昇 (5.6%)、黄疸 (頻度不明)、急性肝不全 (頻度不明)、肝炎 (頻度不明) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。

4) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明)…TTPがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTPの初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査 (網赤血球、破碎赤血球の同定を含む) を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎 (頻度不明)…間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 血小板減少 (1%未満)、白血球減少 (1%未満)、無顆粒球症 (頻度不明)、再生不良性貧血を含む汎血球減少症 (頻度不明)…血小板減少、白血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑、剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明)…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 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、このような場合には直ちに投与を中止

し、適切な処置を行うこと。

9) ショック、アナフィラキシー (頻度不明)…ショックやアナフィラキシー (呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 喘息発作 (頻度不明)…喘息発作を誘発することがある。

(2) その他の副作用

	副作用発現頻度			
	5%以上 ^(注1)	0.1~5%未満 ^(注1)	0.1%未満 ^(注1)	頻度不明 ^(注2)
血液	皮下出血	貧血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中球減少、好酸球増多	月経過多、口唇出血、陰茎出血、尿道出血	好酸球減少、血清病
肝臓		ALP上昇、LDH上昇、血清ビリルビン上昇		胆石症、胆嚢炎
消化器		消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、口内炎	腹部膨満、腸管虚血、消化不良、嘔吐、食欲不振	耳下腺痛、歯肉腫脹、歯肉(齦)炎、唾液分泌過多、粘膜出血、口渇、胃腸障害、胸やけ、口唇腫脹、大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、痔炎
代謝異常		中性脂肪上昇、CK (CPK) 上昇、K上昇、血糖上昇、血中尿酸上昇	Na下降、総コレステロール上昇、総蛋白低下	アルブミン低下、アミラーゼ上昇、Cl下降、Na上昇、K下降、代謝性アシドーシス、低血糖
過敏症		発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑		アナフィラキシー、斑状丘疹性皮膚疹、血管浮腫、気管支痙攣、光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫
皮膚		脱毛	皮膚乾燥	膨疹、発汗、水疱性皮膚疹、扁平苔癬
感覚器		眼充血	味覚異常	眼精疲労、眼瞼炎、結膜炎、複視、嗅覚障害、視力低下、角膜炎、耳鳴、難聴
精神神経系		頭痛、めまい、高血圧	不眠症、意識障害	意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、流涙、筋骨格硬直(肩こり、手指硬直)、気分変動、しびれ

	副作用発現頻度			
	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
循環器		浮腫、不整脈	徐脈	胸痛、血管炎、心電図異常、脈拍数低下、頻脈、動悸、心窩部痛
腎臓		BUN上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、腎機能障害	尿路感染、血中クレアチニン上昇、尿糖陽性	急性腎不全、尿閉、頻尿、糸球体症
呼吸器			気管支肺炎、咳	胸水、痰、気管支炎、鼻炎、過呼吸
その他		関節炎、発熱、CRP上昇	多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、異常感(浮遊感、気分不良)	ほてり、多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、筋痛、関節痛

注1) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験から算出した発現頻度

注2) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験以外で認められている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 出産予定日12週以内の妊婦には投与しないこと。[アスピリンにより妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットにアスピリンを投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。]

(2) 妊婦(ただし、出産予定日12週以内の妊婦は除く)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。[アスピリンの動物実験(ラット)で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。また、クロピドグレルにおいては妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[クロピドグレルにおいて動物実験(ラット)で乳汁中に移行すること及びアスピリンにおいてヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候と症状: アスピリンの過量投与により、耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。アスピリン及びクロピドグレルの過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。

処置: 催吐、胃洗浄、活性炭投与(ただし、催吐及び胃洗浄後)、輸液注入によるアシドーシスは正、アルカリ尿促進(ただし、腎機能が正常の場合)、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。また、出血が認められた場合、適切な処置を取ること。クロピドグレル又はアスピリンの特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な出血の場合は血小板輸血を考慮すること。

9. 適用上の注意

(1) 服用時

本剤は腸溶性の内核を含む有核錠であるので、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままに服用させること。

(2) 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) 海外で実施された健康成人を対象としたクロピドグレルの臨床薬理試験において、クロピドグレル300mgを初回投与後24時間の5µM ADP惹起血小板凝集に対する抑制率(血小板凝集抑制率:%)は、CYP2C19の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer (UM) 群、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、40±21、39±28、37±21、24±26であり、その後4日間にわたってクロピドグレル75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率(%)は、それぞれ56±13、58±19、60±18、37±23と、PM群においてクロピドグレルの血小板凝集抑制作用が低下した。【薬物動態】の項参照]

(2) 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象としたクロピドグレルの臨床試験¹⁾及び複数の観察研究²⁻⁵⁾において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、クロピドグレル投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

(3) *In vitro*の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤(ジドブジン)のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。

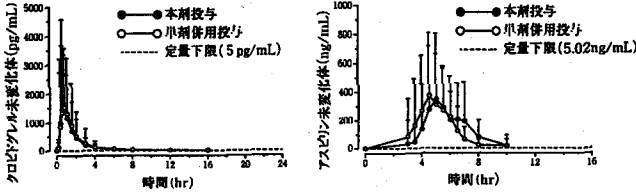
(4) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 生物学的同等性

健康成人男性 (55名) に本剤 (クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレル75mg)/アスピリン100mg) 1錠又はクロビドグレル硫酸塩錠 (クロビドグレル75mg) 1錠とアスピリン腸溶錠100mg 1錠を絶食下でクロスオーバー法により単回経口投与した時のクロビドグレル未変化体及びアスピリン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであった。



本剤1錠又はクロビドグレル硫酸塩錠75mg 1錠とアスピリン腸溶錠100mg 1錠を単回経口投与時のクロビドグレル未変化体及びアスピリン未変化体の血漿中濃度

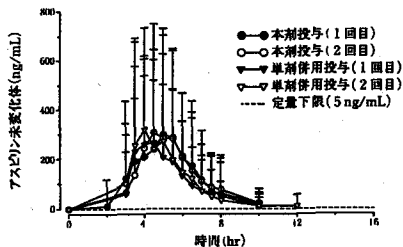
また、その時のクロビドグレル、アスピリン及びそれぞれの代謝物の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

クロビドグレル、アスピリン及びそれぞれの代謝物の薬物動態パラメータ

			C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	AUC _{0-∞} ^{**} (ng·h/mL)	t _{1/2z} (h)
本剤	クロビドグレル	未変化体	2.12±3.00	0.75	2.59±3.19	4.53±3.18
		活性代謝物H4	8.92±5.11	0.75	8.83±4.69	0.460±0.219
	アスピリン	未変化体	809±445	5.50	1070±357	0.437±0.152
		サリチル酸	4820±1410	6.50	24700±6540	2.25±0.625
単剤併用	クロビドグレル	未変化体	1.98±2.75	0.75	2.88±3.86	5.29±4.28
		活性代謝物H4	8.93±4.52	0.75	9.22±4.54	0.438±0.159
	アスピリン	未変化体	853±417	4.50	1040±366	0.391±0.0877
		サリチル酸	5150±1450	6.00	25300±6560	2.28±0.676

※中央値 (平均値±標準偏差)
 ※※クロビドグレル: 0~24時間、活性代謝物H4: 0~4時間、アスピリン及びサリチル酸: 0~16時間

さらに、健康成人男性 (96名) に本剤 (クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレル75mg)/アスピリン100mg) 1錠又はクロビドグレル硫酸塩錠 (クロビドグレル75mg) 1錠とアスピリン腸溶錠100mg 1錠を絶食下で4期クロスオーバー法により単回経口投与した時のアスピリン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであった。



本剤1錠又はクロビドグレル硫酸塩錠75mg 1錠とアスピリン腸溶錠100mg 1錠を単回経口投与時のアスピリン未変化体の血漿中濃度

また、その時のアスピリン未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	AUC ₀₋₁₆ (ng·h/mL)	t _{1/2z} (h)
本剤	821±365	5.00	1090±352	0.495±0.236
単剤併用	750±355	4.75	961±304	0.471±0.496

※中央値 (平均値±標準偏差)

(2) 食事の影響

健康成人男性 (18名) に本剤1錠を絶食下又は食後に単回経口投与し、クロビドグレル及びアスピリンの吸収に与える食事の影響をクロスオーバー法で検討した時のクロビドグレル及びアスピリンの薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

本剤を絶食下又は食後に単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	AUC (ng·h/mL)
クロビドグレル	絶食下	1.39±1.66	0.75	1.84±2.09
	食後	1.08±0.54	2.50	2.62±1.31
アスピリン	絶食下	727±483	4.50	809±411
	食後	1010±372	5.50	1050±275

※中央値 (平均値±標準偏差)

2. 代謝

(1) クロビドグレル

クロビドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に2つの経路で代謝される。すなわち、1) エステラーゼにより非活性代謝物であるSR26334 (主代謝物) を生成する経路と、2) 薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP) による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物H4が生成される⁶⁾。クロビドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種は、主にCYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6である^{7,8)} (*in vitro*)。また、SR26334はCYP2C9を阻害する⁹⁾ (*in vitro*)。

(2) アスピリン

アスピリンは、腸管での吸収過程及び生体内 (主として肝臓) でサリチル酸に加水分解される。サリチル酸は更に生体内でグリシン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、また、ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝される。

3. 分布

(1) クロビドグレル: 参考 (動物実験)

ラットに¹⁴C-クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして5.0mg/kg) を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与後0.25~2時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった¹⁰⁾。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない¹¹⁾。

(2) アスピリン

アスピリンの代謝物であるサリチル酸は、全身の組織及び体液中に広く分布する。

4. 排泄

(1) クロビドグレル: 参考 (海外データ)

健康成人に¹⁴C-クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして75mg) を単回経口投与した場合、投与5日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約92%に達し、尿中には約41%、糞中には約51%が排泄された¹²⁾。

(2) アスピリン

経口投与後、投与量の大部分がサリチル酸及びその抱合体として尿中に排泄される。

5. 肝機能障害患者での体内動態

クロビドグレル: 参考 (海外データ)

肝硬変患者と健康成人にクロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして75mg/日) を10日間反復経口投与した結果、未変化体のC_{max}が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロビドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334の薬物動態パラメータには差が認められなかった¹³⁾。

6. 腎機能障害患者での体内動態

クロビドグレル: 参考 (海外データ)

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度 (5~15mL/分) と中等度 (30~60mL/分) の2グループに分け、クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして75mg/日) を8日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べSR26334のAUCは低かった¹⁴⁾。

7. CYP2C19遺伝子多型がクロビドグレルの薬物動態に及ぼす影響: 参考 (海外データ)

健康成人40例をCYP2C19の代謝能に応じて4群 (各群10例) に分け、クロビドグレルとして初日に300mg、その後75mg/日を4日間投与する試験を実施した。CYP2C19の2つの遺伝子多型 (CYP2C19*2、CYP2C19*3) についていずれかをホモ接合体又はいずれ

もヘテロ接合体としてもつ患者群 (PM群) では、活性代謝物H4のAUC及びC_{max}が、野生型ホモ接合体群 (EM群: CYP2C19*1/*1) と比較して低下した。なお、日本人におけるPMの頻度は、18~22.5%との報告がある¹⁵⁾。

健康成人におけるCYP2C19遺伝子多型がクロビドグレル活性代謝物H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	投与量	CYP2C19遺伝子型 ^{注1)}			
		UM	EM	IM	PM
C _{max} (ng/mL)	300mg (1日目)	24±10	32±21	23±11	11±4
	75mg (5日目)	12±6	13±7	12±5	4±1
AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	300mg (1日目)	33±11	39±24	31±14	14±6
	75mg (5日目)	11±5	12±6	10±4	3±1

(mean±SD.)

注1) UM: CYP2C19*1/*17あるいはCYP2C19*17/*17
EM: CYP2C19*1/*1
IM: CYP2C19*1/*2あるいはCYP2C19*1/*3
PM: CYP2C19*2/*2あるいはCYP2C19*2/*3

【臨床成績】

1. 国内での臨床成績

(1) 急性冠症候群 (不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞)

非ST上昇急性冠症候群患者を対象に、アスピリン81~100mg/日を基礎薬とし、クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてチクロピジン硫酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験 (799例) における有効性イベント (死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行) の発現率を解析したところ、チクロピジン硫酸塩9.52% (38/399例) に対しクロビドグレル硫酸塩10.25% (41/400例) であり、クロビドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン硫酸塩と同程度であることが示唆された (群間差点推定値-0.73% [両側95%信頼区間: -4.87, 3.41])。一方、副作用発現率は、チクロピジン硫酸塩55.3% (219/396例) に対しクロビドグレル硫酸塩44.9% (178/396例) とクロビドグレル硫酸塩で低かった (群間差点推定値10.35% [両側95%信頼区間: 3.43, 17.28])。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用の発現率の総計は、チクロピジン硫酸塩29.57% (118/399例) に対しクロビドグレル硫酸塩が24.25% (97/400例) であり、冠動脈バイパス術施行の有無を考慮した検定ではクロビドグレル硫酸塩が有意に低かった (p=0.0358)。出血性イベント (有害事象) の発現率はクロビドグレル硫酸塩で7.75% (31/400例)、チクロピジン硫酸塩で5.01% (20/399例) (Pearson's χ^2 検定: p=0.1135) であり、出血性イベント (副作用) の発現率はクロビドグレル硫酸塩で2.00% (8/400例)、チクロピジン硫酸塩で2.01% (8/399例) (Pearson's χ^2 検定: p=0.9960) であった。また、投与開始1~7日目に発現した出血性イベント (有害事象) はクロビドグレル硫酸塩で3.50% (14/400例)、チクロピジン硫酸塩で3.01% (12/399例) であった。重大な出血の発現率は、チクロピジン硫酸塩における冠動脈バイパス術施行例では2.62% (10/382例)、冠動脈バイパス術施行例では70.59% (12/17例) であったのに対し、クロビドグレル硫酸塩ではそれぞれ1.88% (7/373例)、59.26% (16/27例) であった。また、クロビドグレル硫酸塩の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は、冠動脈バイパス術施行前の休業期間が7日以上 の症例では3/7例 (42.9%) であったのに対し、同7日未満の症例では13/20例 (65.0%) であった¹⁶⁾。

(2) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81~100mg/日を基礎薬とし、クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてチクロピジン硫酸塩200mg/日を対照薬とし

て行われた二重盲検比較試験 (931例) において12週目までの主要心イベント (全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症) の累積発現率を解析したところ、チクロピジン硫酸塩9.7% (発現割合: 45/465例) に対しクロビドグレル硫酸塩9.0% (発現割合: 43/466例) であった (ハザード比0.945 [両側95%信頼区間: 0.622, 1.436])。また、主要心・脳血管イベント (全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒中) の累積発現率も同様に、チクロピジン硫酸塩10.4% (発現割合: 48/465例) に対しクロビドグレル硫酸塩9.0% (発現割合: 43/466例) であり (ハザード比0.886 [両側95%信頼区間: 0.587, 1.337])、クロビドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン硫酸塩と同程度であることが示唆された。一方、副作用発現割合は、チクロピジン硫酸塩39.8% (199/500例) に対しクロビドグレル硫酸塩20.2% (101/499例) とクロビドグレル硫酸塩で低かった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン硫酸塩30.9% (発現割合: 159/465例) に対しクロビドグレル硫酸塩が8.9% (発現割合: 47/466例) であり、クロビドグレル硫酸塩が有意に低かった (stratified log-rank test*: p<0.0001、ハザード比0.259 [両側95%信頼区間: 0.187, 0.359])。出血性イベントの12週目までの累積発現率はクロビドグレル硫酸塩1.3% (発現割合: 6/466例)、チクロピジン硫酸塩0.9% (発現割合: 4/465例) で有意な差は認められなかった (stratified log-rank test*: p=0.5292、ハザード比1.497 [両側95%信頼区間: 0.422, 5.306])¹⁷⁾。

※: アスピリンの前治療状況を因子としたstratified log-rank test

2. 海外での臨床成績

CURE試験

非ST上昇急性冠症候群患者12,562例を対象とした二重盲検比較試験 (CURE) で、アスピリン75~325mg/日を基礎薬とし、クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてプラセボを対照に、血管性事故 (心臓死、心筋梗塞及び脳卒中) 発症のリスク減少効果を検討し、クロビドグレル硫酸塩は19.6%の相対リスク減少効果を有することが示された (p<0.001)。また、血管性事故 (心臓死、心筋梗塞、脳卒中及び治療抵抗性虚血) 発症のリスク減少効果についても、クロビドグレル硫酸塩は13.7%の相対リスク減少効果を有することが示された (p<0.001)。なお、生命を脅かす出血の発現率には両群間に差は認められなかった (p=0.1251)¹⁸⁾。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) クロビドグレル硫酸塩は*in vitro*では血小板凝集抑制作用を発現せず、経口投与後、肝で代謝を受けて活性代謝物となり、ADP刺激による血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する¹⁹⁾。ラットではコラーゲン及び低濃度トロンピンによる血小板凝集の抑制も認められている。
- (2) クロビドグレル硫酸塩は、中大脳動脈血栓モデル (ラット)²⁰⁾、動静脈シャントモデル (ラット)²¹⁾、冠状動脈周期的血流減少モデル (イヌ)²²⁾、頸動脈バルーン内皮傷害モデル (ウサギ)²³⁾、ステント留置動静脈シャントモデル (ウサギ)²³⁾ において血栓形成を抑制し、中大脳動脈血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動静脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

2. 作用機序

- (1) クロビドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプP2Y₁₂²⁴⁾ に作用し、ADPの結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する²⁵⁾。
- (2) アスピリンはシクロオキシゲナーゼ1を阻害することにより、トロンボキサンA₂の合成を阻害し、血小板凝集を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

(1)クロピドグレル硫酸塩

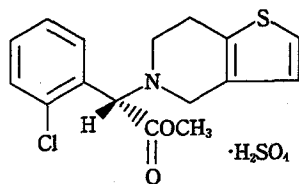
一般名：クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel Sulfate)

化学名：(+)-(S)-Methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4, 5, 6, 7-tetrahydrothieno[3, 2-c]pyridin-5-yl) acetate monosulfate

分子式：C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量：419.90

構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の粉末である。

本品は水又はメタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) 又はジエチレングリコールにやや溶けやすく、アセトンに溶けにくい。

本品は光によって徐々に褐色となる。

(2)アスピリン

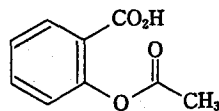
一般名：アスピリン (Aspirin)

化学名：2-Acetoxybenzoic acid

分子式：C₉H₈O₄

分子量：180.16

構造式：



融点：約136℃

性状：本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、わずかに酸味がある。

本品はエタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

本品は水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。

本品は湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

- 12) 社内資料：健康成人における薬物動態 [PLV-46]
- 13) Slugg, P. H., et al. : J. Clin. Pharmacol., 40(4), 396, 2000 [PLV0008]
- 14) Deray, G., et al. : Clin. Drug. Invest., 16(4), 319, 1998 [PLV0009]
- 15) Furuta, T., et al. : Pharmacogenomics, 8(9), 1199, 2007 [PLV2794]
- 16) 社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験 [PLV-01]
- 17) Isshiki, T., et al. : Int. Heart J., 53(2), 91, 2012 [PLV4011]
- 18) 社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する海外第Ⅲ相臨床試験 [PLV-03]
- 19) Holmsen, H. : Eur. J. Clin. Invest., 24(Suppl 1), 3, 1994 [PLV0005]
- 20) Umemura, K., et al. : Thromb. Res., 80(3), 209, 1995 [PLV0006]
- 21) 社内資料：ラットにおける抗血栓作用 [PLV-15]
- 22) Yao, S. K., et al. : Circ. Res., 70(1), 39, 1992 [PLV0007]
- 23) Herbert, J. M., et al. : Thromb. Haemost. 80(3), 512, 1998 [PLV0321]
- 24) Hollopeter, G., et al. : Nature, 409(6817), 202, 2001 [PLV0015]
- 25) Savi, P., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 283(2), 379, 2001 [PLV0004]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

【包装】

100錠、500錠

【主要文献】

- 1) Mega, J. L., et al. : N. Engl. J. Med., 360(4), 354, 2009 [PLV1929]
- 2) Collet, J.P., et al. : Lancet, 373(9660), 309, 2009 [PLV1931]
- 3) Sibbing, D., et al. : Eur. Heart J., 30(8), 916, 2009 [PLV2082]
- 4) Giusti, B., et al. : Am. J. Cardiol., 103(6), 806, 2009 [PLV2122]
- 5) Simon, T., et al. : N. Engl. J. Med., 360(4), 363, 2009 [PLV1930]
- 6) 社内資料：クロピドグレルの推定代謝経路 [PLV-21]
- 7) Savi, P., et al. : Thromb. Haemost., 72(2), 313, 1994 [PLV0010]
- 8) 社内資料：代謝に関する薬物代謝酵素 [PLV-43]
- 9) 社内資料：薬物代謝酵素に及ぼす影響 [PLV-44]
- 10) 社内資料：ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度 [PLV-42]
- 11) 社内資料：ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度 [PLV-65]

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

1	販売名	① 水溶性プレドニン10mg ② 水溶性プレドニン20mg ③ 水溶性プレドニン50mg ④ プレドニン錠5mg ⑤ プレドニゾロン錠1mg (旭化成) ⑥ プレドニゾロン錠5mg (旭化成)
2	一般名	①②③ プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム ④⑤⑥ プレドニゾロン
3	申請者名	①②③④ 塩野義製薬株式会社 ⑤⑥ 旭化成ファーマ株式会社
4	成分・含量	① 1管中にプレドニゾロン10mgに相当するプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (プレドニゾロンコハク酸エステルとして12.78mg) を含有 ② 1管中にプレドニゾロン20mgに相当するプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (プレドニゾロンコハク酸エステルとして25.56mg) を含有 ③ 1管中にプレドニゾロン50mgに相当するプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (プレドニゾロンコハク酸エステルとして63.9mg) を含有 ④ 1錠中にプレドニゾロンとして5mgを含有する錠剤 ⑤ 1錠中にプレドニゾロンとして1mgを含有する錠剤 ⑥ 1錠中にプレドニゾロンとして5mgを含有する錠剤
5	用法・用量	①②③ (静脈内注射) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回 10~50mgを3~6時間ごとに静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日 2mg/kg (最大 60mg) を3回に分割静脈内注射する。</u> (点滴静脈内注射) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回 20~100mgを1日 1~2回点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (筋肉内注射) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回 10~50mgを3~6時間ごとに筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (関節腔内注射) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回 4~30mgを関節腔内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (軟組織内注射) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回 4~30mgを軟組織内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (腱鞘内注射) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回 4~30mgを腱鞘内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。なお、年齢、症状により

適宜増減する。

(滑液嚢内注入)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回4~30mgを滑液嚢内注入する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(脊髄腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回5mgを週2~3回脊髄腔内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(胸腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回5~25mgを週1~2回胸腔内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(局所皮内注射)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回0.1~0.4mg宛4mgまでを週1回局所皮内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(卵管腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾロンとして2~5mgを卵管腔内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(注腸)

通常、成人にはプレドニゾロンとして2~30mgを直腸内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(結膜下注射)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2.5~10mgを結膜下注射する。その際の液量は0.2~0.5mLとする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(球後注射)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回5~20mgを球後注射する。その際の液量は0.5~1.0mLとする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(点眼)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回1.2~5mg/mL溶液1~2滴を1日3~8回点眼する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(ネブライザー)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2~10mgを1日1~3回ネブライザーで投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(鼻腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2~10mgを1日1~3回鼻腔内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(副鼻腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2~10mgを1日1~3回副鼻腔内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(鼻甲介内注射)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回4~30mgを鼻甲介内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(鼻茸内注射)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回4~30mgを鼻茸内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(喉頭・気管注入)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2~10mgを1日1~3回喉頭あるいは気管注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(中耳腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2~10mgを1日1~3回中耳腔内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

		<p>(耳管内注入) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2~10mgを1日1~3回耳管内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(食道注入) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2.5~5mgを食道注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(唾液腺管内注入) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1回1~2mgを唾液腺管内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>④ 通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5~60mgを1~4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。 <u>川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日2mg/kg(最大60mg)を3回に分割経口投与する。</u></p> <p>⑤⑥ 通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5~60mgを1~4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。 <u>川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日2mg/kg(最大60mg)を3回に分割経口投与する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	<p>効能・効果</p>	<p>①②③ (静脈内注射) 急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)、甲状腺中毒症〔甲状腺(中毒性)クリーゼ〕 *リウマチ熱(リウマチ性心炎を含む) *エリテマトーデス(全身性及び慢性円板状)、*全身性血管炎(大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む)、*多発性筋炎(皮膚筋炎) <u>川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)</u> *ネフローゼ及びネフローゼ症候群 *うっ血性心不全 気管支喘息、喘息発作重積状態、*薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒(薬疹、中毒疹を含む)、血清病、アナフィラキシーショック 重症感染症(化学療法と併用する) 溶血性貧血(免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)、白血病(急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病)(皮膚白血病を含む)、顆粒球減少症(本態性、続発性)、紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性)、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因 *限局性腸炎、*潰瘍性大腸炎 *重症消耗性疾患の全身状態の改善(癌末期、スプルーを含む) 劇症肝炎(臨床的に重症とみなされるものを含む) *びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む) 脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)、*末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)、重症筋無力症、多発性硬化症(視束脊髄炎を含む) 悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、</p>

菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患),好酸性肉芽腫

特発性低血糖症

副腎摘除,侵襲後肺水腫,外科的ショック及び外科的ショック様状態,脳浮腫,輸血による副作用,気管支痙攣(術中)

脊髄浮腫

*内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎,網脈絡膜炎,網膜血管炎,視神経炎,眼窩炎性偽腫瘍,眼窩漏斗尖端部症候群,眼筋麻痺),*外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合(眼瞼炎,結膜炎,角膜炎,強膜炎,虹彩毛様体炎),*眼科領域の術後炎症

*急性・慢性中耳炎,*滲出性中耳炎・耳管狭窄症,急性感音性難聴,進行性壊疽性鼻炎,喉頭炎・喉頭浮腫,*喉頭ポリープ・結節,食道の炎症(腐蝕性食道炎,直達鏡使用後)及び食道拡張術後,耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

口腔外科領域手術後の後療法,*嗅覚障害,*急性・慢性(反復性)唾液腺炎

(点滴静脈内注射)

急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ),甲状腺中毒症〔甲状腺(中毒性)クリーゼ〕

*リウマチ熱(リウマチ性心炎を含む)

*エリテマトーデス(全身性及び慢性円板状),*全身性血管炎(大動脈炎症候群,結節性動脈周囲炎,多発性動脈炎,ヴェゲナ肉芽腫症を含む),*多発性筋炎(皮膚筋炎)

*ネフローゼ及びネフローゼ症候群

*うっ血性心不全

気管支喘息,喘息発作重積状態,*薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒(薬疹,中毒疹を含む),血清病,アナフィラキシーショック

重症感染症(化学療法と併用する)

溶血性貧血(免疫性又は免疫性機序の疑われるもの),白血病(急性白血病,慢性骨髄性白血病の急性転化,慢性リンパ性白血病)(皮膚白血病を含む),顆粒球減少症(本態性,続発性),紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性),再生不良性貧血,凝固因子の障害による出血性素因

*限局性腸炎,*潰瘍性大腸炎

*重症消耗性疾患の全身状態の改善(癌末期,スプルーを含む)

劇症肝炎(臨床的に重症とみなされるものを含む)

*胆汁うっ滞型急性肝炎

*びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む)

脳脊髄炎(脳炎,脊髄炎を含む)(但し,一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ,かつ他剤で効果が不十分なきに短期間用いること),*末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む),重症筋無力症,多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)

悪性リンパ腫(リンパ肉腫症,細網肉腫症,ホジキン病,皮膚細網症,菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患),好酸性肉芽腫

特発性低血糖症

副腎摘除

蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る),★乾癬及び類症〔尋常性乾癬(重症例),関節症性乾癬,乾癬性紅皮症,膿疱性乾癬,稽留性肢端皮膚炎,疱疹状膿痂疹,ライター症候群〕,*粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症,スチブンス・ジョンソン病,皮膚口内炎,フックス症候群,ベーチェット病(眼症状のない場合),リップシュッツ急性陰門

潰瘍], *天疱瘡群 (尋常性天疱瘡, 落葉状天疱瘡, Senear-Usher 症候群, 増殖性天疱瘡), *デューリング疱疹状皮膚炎 (類天疱瘡, 妊娠性疱疹を含む), ★*紅皮症 (ヘブラ紅色皰糠疹を含む)

*急性・慢性中耳炎, *滲出性中耳炎・耳管狭窄症, 急性感音性難聴, 進行性壊疽性鼻炎, 喉頭炎・喉頭浮腫, *喉頭ポリープ・結節, 食道の炎症 (腐蝕性食道炎, 直達鏡使用後) 及び食道拡張術後, 耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

口腔外科領域手術後の後療法, *嗅覚障害, *急性・慢性 (反復性) 唾液腺炎

(筋肉内注射)

慢性副腎皮質機能不全 (原発性, 続発性, 下垂体性, 医原性), 急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ), *副腎性器症候群, *亜急性甲状腺炎, *甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ], *甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症, *ACTH 単独欠損症

関節リウマチ, 若年性関節リウマチ (スチル病を含む), リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む), リウマチ性多発筋痛, エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状), 全身性血管炎 (大動脈炎症候群, 結節性動脈周囲炎, 多発性動脈炎, ヴェゲナ肉芽腫症を含む), 多発性筋炎 (皮膚筋炎), *強皮症

*ネフローゼ及びネフローゼ症候群

*うっ血性心不全

気管支喘息 (但し, 筋肉内注射以外の投与方法では不適当な場合に限る), *喘息性気管支炎 (小児喘息性気管支炎を含む), *薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒 (薬疹, 中毒疹を含む), *血清病

*重症感染症 (化学療法と併用する)

*溶血性貧血 (免疫性又は免疫性機序の疑われるもの), *白血病 (急性白血病, 慢性骨髄性白血病の急性転化, 慢性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む), *顆粒球減少症 (本態性, 続発性), *紫斑病 (血小板減少性及び血小板非減少性), *再生不良性貧血, *凝固因子の障害による出血性素因

*限局性腸炎, *潰瘍性大腸炎

*重症消耗性疾患の全身状態の改善 (癌末期, スプルーを含む)

*劇症肝炎 (臨床的に重症とみなされるものを含む), *胆汁うっ滞型急性肝炎, *肝硬変 (活動型, 難治性腹水を伴うもの, 胆汁うっ滞を伴うもの)

*脳脊髄炎 (脳炎, 脊髄炎を含む) (但し, 一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ, かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること), *末梢神経炎 (ギランバレー症候群を含む), *重症筋無力症, 多発性硬化症 (視束脊髄炎を含む), *小舞踏病, *顔面神経麻痺, *脊髄蜘蛛膜炎

*悪性リンパ腫 (リンパ肉腫症, 細網肉腫症, ホジキン病, 皮膚細網症, 菌状息肉症) 及び類似疾患 (近縁疾患), *好酸性肉芽腫, *乳癌の再発転移

*特発性低血糖症

*原因不明の発熱

副腎摘除, *臓器・組織移植, *副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲, *蛇毒・昆虫毒 (重症の虫さされを含む)

強直性脊椎炎 (リウマチ性脊椎炎)

*卵管整形術後の癒着防止, *副腎皮質機能障害による排卵障害

*前立腺癌 (他の療法が無効な場合), *陰茎硬結

★*湿疹・皮膚炎群 (急性湿疹, 亜急性湿疹, 慢性湿疹, 接触皮膚炎,

貨幣状湿疹, 自家感作性皮膚炎, アトピー皮膚炎, 乳・幼・小児湿疹, ビダール苔癬, その他の神経皮膚炎, 脂漏性皮膚炎, 進行性指掌角皮症, その他の手指の皮膚炎, 陰部あるいは肛門湿疹, 耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎, 鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など) (但し, 重症例以外は極力投与しないこと), ★*痒疹群 (小児ストロフルス, 蕁麻疹様苔癬, 固定蕁麻疹を含む) (但し, 重症例に限る. また, 固定蕁麻疹は局注が望ましい), *蕁麻疹 (慢性例を除く) (重症例に限る), ★*乾癬及び類症 [尋常性乾癬 (重症例), 関節症性乾癬, 乾癬性紅皮症, 膿疱性乾癬, 稽留性肢端皮膚炎, 疱疹状膿痂疹, ライター症候群], ★*毛孔性紅色粗糠疹 (重症例に限る), *成年性浮腫性硬化症, *紅斑症 (★多形滲出性紅斑, 結節性紅斑) (但し, 多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る), *粘膜皮膚眼症候群 [開口部びらん性外皮症, スチブンス・ジョンソン病, 皮膚口内炎, フックス症候群, ベーチェット病 (眼症状のない場合), リップシュツ急性陰門潰瘍], *レイノー病, *天疱瘡群 (尋常性天疱瘡, 落葉状天疱瘡, Senear-Usher 症候群, 増殖性天疱瘡), *デューリング疱疹状皮膚炎 (類天疱瘡, 妊娠性疱疹を含む), *帯状疱疹 (重症例に限る), ★*紅皮症 (ヘブラ紅色粗糠疹を含む), *潰瘍性慢性膿皮症, *新生児スクレレーマ

*内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法 (ブドウ膜炎, 網脈絡膜炎, 網膜血管炎, 視神経炎, 眼窩炎性偽腫瘍, 眼窩漏斗尖端部症候群, 眼筋麻痺), *外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合 (眼瞼炎, 結膜炎, 角膜炎, 強膜炎, 虹彩毛様体炎), *眼科領域の術後炎症

*急性・慢性中耳炎, *滲出性中耳炎・耳管狭窄症, 急性感音性難聴, 血管運動 (神経) 性鼻炎, アレルギー性鼻炎, 花粉症 (枯草熱), 副鼻腔炎・鼻茸, 進行性壊疽性鼻炎, 喉頭炎・喉頭浮腫, *喉頭ポリープ・結節, 食道の炎症 (腐蝕性食道炎, 直達鏡使用後) 及び食道拡張術後, 耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

口腔外科領域手術後の後療法, *嗅覚障害, *急性・慢性 (反復性) 唾液腺炎

(関節腔内注射)

関節リウマチ, 若年性関節リウマチ (スチル病を含む)

強直性脊椎炎 (リウマチ性脊椎炎) に伴う四肢関節炎, 変形性関節症 (炎症症状がはっきり認められる場合), 非感染性慢性関節炎, 痛風性関節炎

(軟組織内注射)

関節周囲炎 (非感染性のものに限る), 腱炎 (非感染性のものに限る), 腱周囲炎 (非感染性のものに限る)

耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

難治性口内炎及び舌炎 (局所療法で治癒しないもの)

(腱鞘内注射)

関節周囲炎 (非感染性のものに限る), 腱炎 (非感染性のものに限る), 腱鞘炎 (非感染性のものに限る), 腱周囲炎 (非感染性のものに限る)

(滑液嚢内注入)

関節周囲炎 (非感染性のものに限る), 腱周囲炎 (非感染性のものに限る), 滑液包炎 (非感染性のものに限る)

(脊髄腔内注入)

白血病 (急性白血病, 慢性骨髄性白血病の急性転化, 慢性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む) のうち髄膜白血病

結核性髄膜炎 (抗結核剤と併用する)

脳脊髄炎 (脳炎, 脊髄炎を含む) (但し, 一次性脳炎の場合は頭蓋内圧

亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）

悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）

（胸腔内注入）

結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）

（局所皮内注射）

陰茎硬結

★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、

陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと。局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする）、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕のうち尋常性乾癬、

★円形脱毛症（悪性型に限る）、★早期ケロイド及びケロイド防止

耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
（卵管腔内注入）

卵管閉塞症（不妊症）に対する通水療法、卵管整形術後の癒着防止（注腸）

限局性腸炎、潰瘍性大腸炎

（結膜下注射）

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症

（球後注射）

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）

（点眼）

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、眼科領域の術後炎症

（ネブライザー）

気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）、侵襲後肺水腫
血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、喉頭ポリープ・結節、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

嗅覚障害

（鼻腔内注入）

血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻

腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
嗅覚障害

(副鼻腔内注入)

副鼻腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

(鼻甲介内注射)

血管運動(神経)性鼻炎，アレルギー性鼻炎，花粉症(枯草熱)，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

(鼻茸内注射)

副鼻腔炎・鼻茸

(喉頭・気管注入)

進行性壊疽性鼻炎，喉頭炎・喉頭浮腫，喉頭ポリープ・結節，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

(中耳腔内注入)

急性・慢性中耳炎，滲出性中耳炎・耳管狭窄症，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

(耳管内注入)

滲出性中耳炎・耳管狭窄症

(食道注入)

食道の炎症(腐蝕性食道炎，直達鏡使用後)及び食道拡張術後，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法

(唾液腺管内注入)

急性・慢性(反復性)唾液腺炎

*印 下記の場合にのみ用いること

1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射

経口投与不能時，緊急時及び筋肉内注射不適時

2) 筋肉内注射

経口投与不能時

★印 外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

④

慢性副腎皮質機能不全(原発性，続発性，下垂体性，医原性)，急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)，副腎性器症候群，亜急性甲状腺炎，甲状腺中毒症[甲状腺(中毒性)クリーゼ]，甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症，ACTH 単独欠損症

関節リウマチ，若年性関節リウマチ(スチル病を含む)，リウマチ熱(リウマチ性心炎を含む)，リウマチ性多発筋痛

エリテマトーデス(全身性及び慢性円板状)，全身性血管炎(大動脈炎症候群，結節性動脈周囲炎，多発性動脈炎，ヴェゲナ肉芽腫症を含む)，多発性筋炎(皮膚筋炎)，強皮症

川崎病の急性期(重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合)

ネフローゼ及びネフローゼ症候群

うっ血性心不全

気管支喘息，喘息性気管支炎(小児喘息性気管支炎を含む)，薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒(薬疹，中毒疹を含む)，血清病
重症感染症(化学療法と併用する)

溶血性貧血(免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)，白血病(急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病)(皮膚白血病)

を含む)、顆粒球減少症(本態性、続発性)、紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性)、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因
限局性腸炎、潰瘍性大腸炎

重症消耗性疾患の全身状態の改善(癌末期、スプルーを含む)

劇症肝炎(臨床的に重症とみなされるものを含む)、胆汁うっ滞型急性
肝炎、慢性肝炎(活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型)(但し、一般的治
療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る)、肝硬
変(活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)

サルコイドーシス(但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、
びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む)

肺結核(粟粒結核、重症結核に限る)(抗結核剤と併用する)結核性髄
膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性胸膜炎(抗結核剤と併用する)、結
核性腹膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性心臓炎(抗結核剤と併用す
る)

脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧
亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いるこ
と)、末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力
症、多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄
蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、
菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患)、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、
乳癌の再発転移

特発性低血糖症

原因不明の発熱

副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に
対する外科的侵襲

蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされを含む)

直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)

卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害

前立腺癌(他の療法が無効な場合)、陰茎硬結

★湿疹・皮膚炎群(急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、
貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、
ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、
その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・
皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など)(但し、重症例以外は
極力投与しないこと)、★痒疹群(小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固
定蕁麻疹を含む)(但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ま
しい)、蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る)、★乾癬及び類症[尋常
性乾癬(重症例)、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢
端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群]、★掌蹠膿疱症(重症例に限
る)、★毛孔性紅色皰糠疹(重症例に限る)、★扁平苔癬(重症例に限る)、
成年性浮腫性硬化症、紅斑症(★多形滲出性紅斑、結節性紅斑)(但し、
多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る)、アナフィラクトイド紫斑(単純
型、シェーンライン型、ヘノッホ型)(重症例に限る)、ウェーバークリ
スチャン病、粘膜皮膚眼症候群[開口部びらん性外皮症、スチブンス・
ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病(眼症状
のない場合)、リップシュッツ急性陰門潰瘍]、レイノー病、★円形脱毛
症(悪性型に限る)、天疱瘡群(尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher
症候群、増殖性天疱瘡)、デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性
疱疹を含む)、先天性表皮水疱症、帯状疱疹(重症例に限る)、★紅皮症
(ヘブラ紅色皰糠疹を含む)、顔面播種状粟粒性狼瘡(重症例に限る)、

アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状靴糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症

急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）

嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎

★印

外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

⑤⑥

- 慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症
- 関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
- エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
- 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- うっ血性心不全
- 気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
- 重症感染症（化学療法と併用する）
- 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因
- 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
- 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）
- 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
- サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）
- 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心臓炎（抗結核剤と併用する）

用する)

- 脳脊髄炎(脳炎, 脊髄炎を含む)(但し, 一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ, かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること), 末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む), 筋強直症, 重症筋無力症, 多発性硬化症(視束脊髄炎を含む), 小舞蹈病, 顔面神経麻痺, 脊髄蜘蛛膜炎, デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- 悪性リンパ腫(リンパ肉腫症, 細網肉腫症, ホジキン病, 皮膚細網症, 菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患), 多発性骨髄腫, 好酸性肉芽腫, 乳癌の再発転移
- 特発性低血糖症
- 原因不明の発熱
- 副腎摘除, 臓器・組織移植, 侵襲後肺水腫, 副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
- 蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされを含む)
- 直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)
- 卵管整形術後の癒着防止, 副腎皮質機能障害による排卵障害
- 前立腺癌(他の療法が無効な場合), 陰茎硬結
- *湿疹・皮膚炎群(急性湿疹, 亜急性湿疹, 慢性湿疹, 接触皮膚炎, 貨幣状湿疹, 自家感作性皮膚炎, アトピー皮膚炎, 乳・幼・小児湿疹, ビダール苔癬, その他の神経皮膚炎, 脂漏性皮膚炎, 進行性指掌角皮症, その他の手指の皮膚炎, 陰部あるいは肛門湿疹, 耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎, 鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など)(但し, 重症例以外は極力投与しないこと), *痒疹群(小児ストロフルス, 蕁麻疹様苔癬, 固定蕁麻疹を含む)(但し, 重症例に限る. また, 固定蕁麻疹は局注が望ましい), 蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る), *乾癬及び類症[尋常性乾癬(重症例), 関節症性乾癬, 乾癬性紅皮症, 膿疱性乾癬, 稽留性肢端皮膚炎, 疱疹状膿痂疹, ライター症候群], *掌蹠膿疱症(重症例に限る), *毛孔性紅色粗糠疹(重症例に限る), *扁平苔癬(重症例に限る), 成年性浮腫性硬化症, 紅斑症(*多形滲出性紅斑, 結節性紅斑)(但し, 多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る), アナフィラクトイド紫斑(単純型, シェーンライン型, ヘノッホ型)(重症例に限る), ウェーバークリスチャン病, 粘膜皮膚眼症候群[開口部びらん性外皮症, スチブンス・ジョンソン病, 皮膚口内炎, フックス症候群, ベーチェット病(眼症状のない場合), リップシュツツ急性陰門潰瘍], レイノー病, *円形脱毛症(悪性型に限る), 天疱瘡群(尋常性天疱瘡, 落葉状天疱瘡, Senear-Usher 症候群, 増殖性天疱瘡), デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡, 妊娠性疱疹を含む), 先天性表皮水疱症, 帯状疱疹(重症例に限る), *紅皮症(ヘブラ紅色粗糠疹を含む), 顔面播種状粟粒性狼瘡(重症例に限る), アレルギー性血管炎及びその類症(急性痘瘡様苔癬状粗糠疹を含む), 潰瘍性慢性膿皮症, 新生児スクレレーマ
- 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎, 網脈絡膜炎, 網膜血管炎, 視神経炎, 眼窩炎性偽腫瘍, 眼窩漏斗尖端部症候群, 眼筋麻痺), 外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合(眼瞼炎, 結膜炎, 角膜炎, 強膜炎, 虹彩毛様体炎), 眼科領域の術後炎症
- 急性・慢性中耳炎, 滲出性中耳炎・耳管狭窄症, メニエル病及びメニエル症候群, 急性感音性難聴, 血管運動(神経)性鼻炎, アレルギー性鼻炎, 花粉症(枯草熱), 副鼻腔炎・鼻茸, 進行性壊疽性鼻炎, 喉頭炎・喉頭浮腫, 食道の炎症(腐蝕性食道炎, 直達鏡使用後)及び食道拡張術後, 耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法, 難治性口内炎及び舌炎

		<p>(局所療法で治癒しないもの)</p> <p>○嗅覚障害, 急性・慢性 (反復性) 唾液腺炎</p> <p>★印 外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。</p> <p>(下線部追加、波線部変更)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：1-(4) 新効能医薬品, 1-(6) 新用量医薬品</p> <p>審査報告書は別紙 (1) として添付</p> <p>添付文書(案)は別紙 (2) として添付</p> <p>今回「川崎病の急性期 (重症であり, 冠動脈障害の発生の危険がある場合)」と「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」に関する効能追加について申請した。</p> <p>塩野義製薬株式会社と旭化成ファーマ株式会社との共同開発である。</p>

**20●年●月改訂 (第12版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
*2013年2月改訂

貯 法: 遮光・室温保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

日本標準商品分類番号
872456

合成副腎皮質ホルモン剤
日本薬局方 注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム

処方せん医薬品^{注1)}

水溶性プレドニゾン[®]10mg
水溶性プレドニゾン[®]20mg
水溶性プレドニゾン[®]50mg

	10mg	20mg	50mg
承認番号	13527KUZ11297	13527KUZ11297	14100AZZ06780
薬価収載	1961年11月	1961年11月	1967年7月
販売開始	1963年12月	1961年2月	1967年3月
再評価結果	1992年6月	1992年6月	1992年6月
効能追加	20●年●月	20●年●月	20●年●月

シオノギ製薬

Predonine[®]

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者又は部位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. 感染症のある関節腔内, 滑液嚢内, 腱鞘内又は腱周囲 [免疫機能抑制作用により, 感染症が増悪することがある。]
3. 動揺関節の関節腔内 [関節症状が増悪することがある。]

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

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症, 全身の真菌症の患者 [免疫機能抑制作用により, 症状が増悪することがある。]
2. 消化性潰瘍の患者 [肉芽組織増殖抑制作用により, 潰瘍治癒 (組織修復) が障害されることがある。]
3. 精神病の患者 [大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え, 症状が増悪することがある。]
4. 結核性疾患の患者 [免疫機能抑制作用により, 症状が増悪することがある。]
5. 単純疱疹性角膜炎の患者 [免疫機能抑制作用により, 症状が増悪することがある。]
6. 後囊白内障の患者 [症状が増悪することがある。]
7. 緑内障の患者 [眼圧の亢進により, 緑内障が増悪することがある。]
8. 高血圧症の患者 [電解質代謝作用により, 高血圧症が増悪することがある。]
9. 電解質異常のある患者 [電解質代謝作用により, 電解質異常が増悪することがある。]
10. 血栓症の患者 [血液凝固促進作用により, 症状が増悪することがある。]
11. 最近行った内臓の手術創のある患者 [創傷治癒 (組織修復) が障害されることがある。]
12. 急性心筋梗塞を起こした患者 [心破裂を起こしたとの報告がある。]
13. ウイルス性結膜・角膜炎, 結核性眼疾患, 真菌性眼疾患及び急性化膿性眼疾患の患者に対する眼科的投与 [免疫機能抑制作用により, 症状が増悪することがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	水溶性プレドニゾン 10mg	水溶性プレドニゾン 20mg	水溶性プレドニゾン 50mg
成分・含量 (1管中)	プレドニゾン 10mgに相当するプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム (プレドニゾンコハク酸エ	プレドニゾン 20mgに相当するプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム (プレドニゾンコハク酸エ	プレドニゾン 50mgに相当するプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム (プレドニゾンコハク酸エ

販売名	水溶性プレドニゾン 10mg	水溶性プレドニゾン 20mg	水溶性プレドニゾン 50mg
	ステルとして 12.78mg)	ステルとして 25.56mg)	ステルとして 63.9mg)
添加物	乾燥炭酸ナトリウム, リン酸水素ナトリウム水和物, 結晶リン酸二水素ナトリウム	乾燥炭酸ナトリウム, リン酸水素ナトリウム水和物, 結晶リン酸二水素ナトリウム	乾燥炭酸ナトリウム, リン酸水素ナトリウム水和物, 結晶リン酸二水素ナトリウム

2. 性状

販売名	水溶性プレドニゾン 10mg	水溶性プレドニゾン 20mg	水溶性プレドニゾン 50mg
性状・剤形	白色の粉末又は多孔質の軽い塊である。(注射剤)	白色の粉末又は多孔質の軽い塊である。(注射剤)	白色の粉末又は多孔質の軽い塊である。(注射剤)
pH	6.5~7.2 1g/40mL 注射用水	6.5~7.2 1g/40mL 注射用水	6.5~7.2 1g/40mL 注射用水
浸透圧比 〔生理食塩液に対する比〕	約0.4 10mg/1mL 注射用水	約0.4 20mg/2mL 注射用水	約0.4 50mg/5mL 注射用水

【効能・効果】**

☆印の付されている投与法は以下のような条件でのみ使用できる。(その事由がなくなった場合は, 速やかに他の投与法に切り替えること。)

1. 静脈内注射及び点滴静脈内注射: 経口投与不能時, 緊急時及び筋肉内注射不適時
2. 筋肉内注射: 経口投与不能時

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
1. 内科・小児科領域				
(1) 内分泌疾患				
慢性副腎皮質機能不全 (原発性, 続発性, 下垂体性, 医原性)			○	
急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ)	○	○	○	
副腎性器症候群, 亜急性甲状腺炎, 甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症, ACTH 単独欠損症			○*	
甲状腺中毒症 (甲状腺 (中毒性) クリーゼ)	○	○	○*	
(2) リウマチ疾患				
関節リウマチ, 若年性関節リウマチ (スチル病を含む)			○	関節腔内注射
リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む)	○*	○*	○	
リウマチ性多発筋痛			○	

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
(3) 膠原病 エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎） 強皮症	○*	○*	○	
(4) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）	○			
(5) 腎疾患 ネフローゼ及びネフローゼ症候群	○*	○*	○*	
(6) 心疾患 うっ血性心不全	○*	○*	○*	
(7) アレルギー性疾患 気管支喘息（ただし、筋肉内注射は他の投与方法では不適当な場合に限る） 喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む） 喘息発作重積状態、アナフィラキシーショック 薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む） 血清病	○	○	○	ネブライザー
(8) 重症感染症 重症感染症（化学療法と併用する）	○	○	○*	
(9) 血液疾患 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因 白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）のうち髄膜白血病	○	○	○*	脊髄腔内注入
(10) 消化器疾患 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎	○*	○*	○*	注腸
(11) 重症消耗性疾患 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）	○*	○*	○*	
(12) 肝疾患 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む） 胆汁うっ滞型急性肝炎 肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）	○	○	○*	
(13) 肺疾患 びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）	○*	○*		ネブライザー
(14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する） 結核性髄膜炎 結核性胸膜炎				脊髄腔内注入 胸腔内注入

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
(15) 神経疾患 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、重症筋無力症 多発性硬化症（視束脊髄炎を含む） 末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む） 小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄脚網膜炎	○	○	○*	脊髄腔内注入
(16) 悪性腫瘍 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状肉腫）及び類似疾患（近縁疾患） 好酸性肉芽腫 乳癌の再発転移	○	○	○*	脊髄腔内注入
(17) その他の内科的疾患 特発性低血糖症 原因不明の発熱	○	○	○*	
2. 外科領域 副腎摘除 臓器・組織移植、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） 侵襲後肺水腫 外科的ショック及び外科的ショック様状態、脳浮腫、輸血による副作用、気管支痙攣（術中）	○	○	○	○*
3. 整形外科領域 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）に伴う四肢関節炎、変形性関節炎（炎症症状がはっきり認められる場合）、非感染性慢性関節炎、痛風性関節炎 関節周囲炎（非感染性のものに限る）、腱周囲炎（非感染性のものに限る） 腱炎（非感染性のものに限る） 腱鞘炎（非感染性のものに限る） 滑液包炎（非感染性のものに限る） 脊髄浮腫			○	関節腔内注射 軟組織内注射 腱鞘内注射 滑液腔内注入 腱鞘内注射
4. 産婦人科領域 卵管閉塞症（不妊症）に対する通水療法 卵管整形術後の癒着防止 副腎皮質機能障害による排卵障害				卵管腔内注入 ○*
5. 泌尿器科領域 前立腺癌（他の療法が無効な場合） 陰茎硬結				○*

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
6. 皮膚科領域 △印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感受性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし、重症例以外は極力投与しないこと。局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする。）△痒疹群（小児ストロフルス、毒麻疹様苔癬、固定毒麻疹を含む）（ただし、重症例に限る。また、固定毒麻疹は局注が望ましい。） 毒麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症（関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱疹、ライター症候群）、皮膚粘膜眼症候群〔開口部びらん性外皮膚症、ステブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、△紅皮症（ヘブラ紅色靴襠疹を含む） △尋常性乾癬（重症例） △毛孔性紅色靴襠疹（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、レイノー病、帯状疱疹（重症例に限る）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレマ △円形脱毛症（悪性型に限る）、△早期クロイド及びクローイド防止			○*	局所皮内注射
7. 眼科領域 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺） 外眼及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼輪筋炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎） 眼科領域の術後炎症	○*		○*	結膜下注射 球後注射 点眼
8. 耳鼻咽喉科領域 急性・慢性中耳炎 滲出性中耳炎・耳管狭窄症 急性感音性難聴、口腔外科領域手術後の後療法	○*	○*	○*	中耳腔内注入 中耳腔内注入 耳管内注入

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）			○	ネブライザー 鼻腔内注入 鼻甲介内注射
副鼻腔炎・鼻茸			○	ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 鼻茸内注射
進行性膿疽性鼻炎	○	○	○	ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 喉頭・気管注入
喉頭炎・喉頭浮腫	○	○	○	ネブライザー 喉頭・気管注入
喉頭ポリープ・結節	○*	○*	○*	ネブライザー 喉頭・気管注入
食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後	○	○	○	ネブライザー 食道注入
耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法				軟組織内注射 局所皮内注射 ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 鼻甲介内注射 喉頭・気管注入 中耳腔内注入 食道注入
難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）				軟組織内注射
嗅覚障害	○*	○*	○*	ネブライザー 鼻腔内注入
急性・慢性（反復性）唾液腺炎	○*	○*	○*	唾液腺管内注入

<効能・効果に関連する使用上の注意>**

川崎病の急性期に用いる場合には、下記の点に注意すること。

1. 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。
2. 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

【用法・用量】**

（静脈内注射）
 通常、成人にはプレドニゾンとして1回10~50mgを3~6時間ごとに静脈内注射する。
 川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾンとして1日2mg/kg（最大60mg）を3回に分割静脈内注射する。
（点滴静脈内注射）
 通常、成人にはプレドニゾンとして1回20~100mgを1日1~2回点滴静脈内注射する。
（筋肉内注射）
 通常、成人にはプレドニゾンとして1回10~50mgを3~6時間ごとに筋肉内注射する。
（関節腔内注射）
 通常、成人にはプレドニゾンとして1回4~30mgを関節腔内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。
（軟組織内注射）
 通常、成人にはプレドニゾンとして1回4~30mgを軟組織内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。
（臍鞘内注射）
 通常、成人にはプレドニゾンとして1回4~30mgを臍鞘内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。
（滑液嚢内注入）

通常、成人にはプレドニゾンとして1回4~30mgを滑液嚢内注入する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。

(脊髄腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回5mgを週2~3回脊髄腔内注入する。

(胸腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回5~25mgを週1~2回胸腔内注入する。

(局所皮内注射)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回0.1~0.4mgずつ4mgまでを週1回局所皮内注射する。

(卵管腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして2~5mgを卵管腔内注入する。

(注腸)

通常、成人にはプレドニゾンとして2~30mgを直腸内注入する。

(結膜下注射)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回2.5~10mgを結膜下注射する。その際の液量は0.2~0.5mLとする。

(球後注射)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回5~20mgを球後注射する。その際の液量は0.5~1.0mLとする。

(点眼)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回1.2~5mg/mL溶液1~2滴を1日3~8回点眼する。

(ネブライザー)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回2~10mgを1日1~3回ネブライザーで投与する。

(鼻腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回2~10mgを1日1~3回鼻腔内注入する。

(副鼻腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回2~10mgを1日1~3回副鼻腔内注入する。

(鼻甲介内注射)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回4~30mgを鼻甲介内注射する。

(鼻茸内注射)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回4~30mgを鼻茸内注射する。

(喉頭・気管注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回2~10mgを1日1~3回喉頭あるいは気管注入する。

(中耳腔内注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回2~10mgを1日1~3回中耳腔内注入する。

(耳管内注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回2~10mgを1日1~3回耳管内注入する。

(食道注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回2.5~5mgを食道内注入する。

(唾液腺管内注入)

通常、成人にはプレドニゾンとして1回1~2mgを唾液腺管内注入する。

なお、上記用量は年齢、症状により適宜増減する。(川崎病の急性期に用いる場合を除く)

<用法・用量に関連する使用上の注意>*

本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

【使用上の注意】*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者[免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (2) 糖尿病の患者[糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。]
- (3) 骨粗鬆症の患者[蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
- (4) 腎不全の患者[薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
- (5) 甲状腺機能低下のある患者[血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。]
- (6) 肝硬変の患者[代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。]
- (7) 脂肪肝の患者[脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
- (8) 脂肪塞栓症の患者[大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。]
- (9) 重症筋無力症の患者[使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。]
- (10) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
 - 1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
 - 2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
 - 3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
 - c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
 - 4) 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
 - 5) 眼科用に用いる場合には原則として、2週間以上の長期投与は避けること。
- (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリ

ングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

- (3) 本剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を増悪させることがあるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意が必要である。
- (4) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。

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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が减弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリン ダイアルミネート、 サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を减弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、ク ロプロバミド、アセ トヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を减弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持 性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾ ラミド、トリクロルメ チアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD ₂ 製剤 アルファカルシドール 等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD ₂ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化 物、ベクロニウム臭化 物	筋弛緩作用が减弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 430 例中、副作用は 37 例（8.6%）に認められた。主なものは、消化管潰瘍が 20 件等であった¹⁾。

(1) 重大な副作用

次の症状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。

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）：誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。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。
- 3) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）
- 4) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 肺炎（頻度不明）
- 6) 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）
- 7) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）
- 8) 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 9) 血栓症（頻度不明）：血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。
- 11) 喘息発作の増悪（頻度不明）：気管支喘息患者の喘息発作を増悪させることがあるので十分注意すること。

(2) その他の副作用

次の症状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。

種類\頻度	頻度不明
投与部位	関節の不安定化（関節腔内注射時） ²⁾ 、疼痛・腫脹・圧痛の増悪（関節腔内注射時）、局所組織の萎縮による陥没（筋肉内又は皮内注射時）
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下出血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及

種類\頻度	頻度不明
	びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされているので、投与後は患者をしばらく安静にさせること。

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、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、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。〔動物試験(ラット²⁾、マウス³⁾、ウサギ⁴⁾、ハムスター⁵⁾〕で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。
- 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児では、特に投与部位の組織の萎縮(陥没)を起こしやすいので、筋肉内又は皮内注射はなるべく避けること。

8. 適用上の注意

- アンブルカット時: アンブルカット時に異物の混入を避けるため、アンブルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- 調製方法
 - 調製液は澄明のもののみを用い、調製後速やかに使用すること。
 - 通常1~5mLの注射用水又は生理食塩液を、アンブルの内容に加えて溶解し、溶液を調製する。
 - 静脈内注射時: 静脈内注射により、血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これを予防するため、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。
 - 筋肉内注射時: 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
 - 筋肉内注射はやむを得ない場合のみ、必要最小限に行うこと。
同一部位への反復注射は行わないこと。
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。
 - 神経走行部位を避けること。
 - 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。
 - 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- その他の注意
 - 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン(種痘等)を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。
 - プレドニゾン経口製剤の投与中に、腸管囊胞様気腫症、縦隔気腫が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人にプレドニゾンコハク酸エステル20mgを単回筋肉内注射したとき、血清中プレドニゾンコハク酸エステル濃度は投与5分後に86 μ g/dLの最高値を示し、その後急速に減少し、半減期は約30分であった。プレドニゾンコ

ハク酸エステルは血中で徐々にプレドニゾンに転換され、プレドニゾンの最高値はプレドニゾンコハク酸エステルのそれに約30分遅れて36 μ g/dLを示した⁶⁾。(測定法:RIA)

(2) 腎機能障害患者

健康成人及び腎機能障害患者にプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム20mgを単回静脈内注射したときの薬物動態パラメータを表1に示す⁷⁾。(外国人によるデータ)

表1 薬物動態パラメータ

対象	n	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	VD _{ss} (L)	Cl _t (mL/min)
健康成人	12	481±81	2578±621	3.17±0.44	26.7±3.6	102±23
透析患者	7	535±56	3982±981 ^{※1}	4.74±0.99 ^{※2}	26.5±1.6	66±17 ^{※1}

注1: 健康成人と有意差あり p<0.01 (Wilcoxon test)

注2: 健康成人と有意差あり p<0.05

(測定法:RIA) (mean±S.D.)

2. 代謝

プレドニゾンの一部はC-6位が代謝され6 β -水酸化体になる。その主な代謝酵素はCYP3A4である^{8),9)}。

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例は357例であり、有効率は84.0%(300例)であった¹⁾。

【薬効薬理】

薬理作用

プレドニゾンコハク酸エステルナトリウムは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム

(JAN)

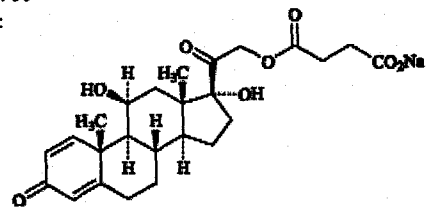
Prednisolone Sodium Succinate

化学名: Monosodium 11 β , 17, 21-trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione 21-succinate

分子式: C₂₈H₃₁NaO₉

分子量: 482.50

化学構造式:



性状: 白色の微細な結晶性の粉末で、においはない。

メタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、水又はジエチルエーテルに極めて溶けにくい*。

融点: 約205 $^{\circ}$ C(分解)*

製法: 本品は「プレドニゾンコハク酸エステル」をとり、「乾燥炭酸ナトリウム」又は「水酸化ナトリウム」を加え、注射剤の製法により製する。

*プレドニゾンコハク酸エステル

【包装】

水溶性プレドニン 10mg: 10管, 50管
水溶性プレドニン 20mg: 10管, 50管
水溶性プレドニン 50mg: 5管

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 塩野義製薬集計；勝正孝ほか：臨牀内科小児科，
1961, 16(2), 187 [196100137] を含む計 35 文献
- 2) Momma, K. et al. : *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 19 [198101672]
- 3) Pinsky, L. et al. : *Science*, 1965, 147, 402 [200401965]
- 4) Walker, B. E. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1967, 125(4), 1281
[196700167]
- 5) Shah, R. M. et al. : *J. Embryol. Exp. Morph.*, 1976, 36(1), 101
[200401966]
- 6) 宮地幸隆ほか：診断と治療，1976, 64(6), 944 [197600598]
- 7) Bergrem, H. : *Kidney International*, 1983, 23, 876
[198302389]
- 8) 千葉寛：治療，1994, 76(9), 2214 [199401231]
- 9) 宮崎達男：ステロイドホルモン（清水直容編），
1988, pp. 50-51, 中外医学社，東京

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

●：登録商標

PJ 49 DA

**20●年●月改訂 (第18版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
*2013年2月改訂

貯 法: 気密容器・室温保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間5年)

日本標準商品分類番号
872456

合成副腎皮質ホルモン剤
日本薬局方 プレドニゾン錠

処方せん医薬品^{※1)}

プレドニン錠5mg

Predonine®

承認番号	16000AMZ01740
薬価収載	1957年4月
販売開始	1956年3月
再評価結果	1992年6月
効能追加	20●年●月

シオノギ製薬

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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




1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
2. 消化性潰瘍の患者 [肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒 (組織修復) が障害されることがある。]
3. 精神病の患者 [大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。]
4. 結核性疾患の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
5. 単純疱疹性角膜炎の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
6. 後囊白内障の患者 [症状が増悪することがある。]
7. 緑内障の患者 [眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。]
8. 高血圧症の患者 [電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。]
9. 電解質異常のある患者 [電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。]
10. 血栓症の患者 [血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。]
11. 最近行った内臓の手術創のある患者 [創傷治癒 (組織修復) が障害されることがある。]
12. 急性心筋梗塞を起こした患者 [心破裂を起こしたとの報告がある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	プレドニン錠 5mg
成分・含量 (1錠中)	プレドニゾン 5mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

2. 性状

販売名	プレドニン錠 5mg
性状・剤形	うすいだい色の素錠で、においはない。
外形	   表面 裏面 側面
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm
重量	約 0.05g
識別コード	① 341 : 5

【効能・効果】**

1. 内科・小児科領域

- (1) 内分泌疾患: 慢性副腎皮質機能不全 (原発性, 続発性, 下垂体性, 医原性), 急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ), 副腎性器症候群, 亜急性甲状腺炎, 甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ], 甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症, ACTH 単独欠損症
- (2) リウマチ疾患: 関節リウマチ; 若年性関節リウマチ (スチル病を含む), リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む), リウマチ性多発筋痛
- (3) 膠原病: エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状), 全身性血管炎 (大動脈炎症候群, 結節性動脈周囲炎, 多発性動脈炎, ヴェゲナ肉芽腫症を含む), 多発性筋炎 (皮膚筋炎), 強皮症
- (4) 川崎病の急性期 (重症であり, 冠動脈障害の発生の危険がある場合)
- (5) 腎疾患: ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- (6) 心疾患: うっ血性心不全
- (7) アレルギー性疾患: 気管支喘息, 喘息性気管支炎 (小児喘息性気管支炎を含む), 薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒 (薬疹, 中毒疹を含む), 血清病
- (8) 重症感染症: 重症感染症 (化学療法と併用する)
- (9) 血液疾患: 溶血性貧血 (免疫性又は免疫性機序の疑われるもの), 白血病 (急性白血病, 慢性骨髄性白血病の急性転化, 慢性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む), 顆粒球減少症 (本態性, 続発性), 紫斑病 (血小板減少性及び血小板非減少性), 再生不良性貧血, 凝固因子の障害による出血性素因
- (10) 消化器疾患: 限局性腸炎, 潰瘍性大腸炎
- (11) 重症消耗性疾患: 重症消耗性疾患の全身状態の改善 (瘧末期, スプルーを含む)
- (12) 肝疾患: 劇症肝炎 (臨床的に重症とみなされるものを含む), 胆汁うっ滞型急性肝炎, 慢性肝炎 (活動型, 急性再燃型, 胆汁うっ滞型) (ただし, 一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る), 肝硬

変(活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)

(13) 肺疾患: サルコイドーシス(ただし、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む)

(14) 結核性疾患(抗結核剤と併用する)

肺結核(粟粒結核、重症結核に限る)、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心臓炎

(15) 神経疾患: 脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。)、末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

(16) 悪性腫瘍: 悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状肉腫)及び類似疾患(近縁疾患)、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移

(17) その他の内科的疾患: 特発性低血糖症、原因不明の発熱

2. 外科領域: 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされを含む)

3. 整形外科領域: 強直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)

4. 産婦人科領域: 卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害

5. 泌尿器科領域: 前立腺癌(他の療法が無効な場合)、陰茎硬結

6. 皮膚科領域:

△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合のみ用いること。

△湿疹・皮膚炎群(急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等)(ただし、重症例以外は極力投与しないこと。)、△痒疹群(小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む)(ただし、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい。)、蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る)、△乾癬及び類症[尋常性乾癬(重症例)、関節性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱、ライター症候群]、△掌跖膿疱症(重症例に限る)、△毛孔性紅色靴擦疹(重症例に限る)、△扁平苔癬(重症例に限る)、成年性浮腫性硬化症、紅斑症(△多形滲出性紅斑、結節性紅斑)(ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る)、アナフィラクトイド紫斑(単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型)(重症例に限る)、ウエーパークリスチャン病、皮膚粘膜炎症候群[開口部びらん性外皮膚症、ステブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病(眼症状のない場合)、リップシュッツ急性陰門潰瘍]、レイノー病、△円形脱毛症(悪性型に限る)、天疱瘡群(尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡)、デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む)、先天性表皮水疱症、帯状疱疹(重症例に限る)、△紅皮症(ヘブラ紅色靴擦疹を含む)、顔面播種状粟粒性狼瘡(重症例に限る)、アレルギー性血管炎及びその類症(急性痘瘡様苔癬状靴擦疹を含む)、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

7. 眼科領域: 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩

炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不相当又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)、眼科領域の術後炎症

8. 耳鼻咽喉科領域: 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動(神経)性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症(枯草熱)、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症(腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)、嗅覚障害、急性・慢性(反復性)唾液腺炎

【用法・用量】**

通常、成人にはプレドニゾンとして1日5~60mgを1~4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。

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾンとして1日2mg/kg(最大60mg)を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>**

1. 本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。
2. 川崎病の急性期に用いる場合には、有熱期間は注射剤で治療し、解熱後に本剤に切り替えること。

【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) 感染症の患者[免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
 - (2) 糖尿病の患者[糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。]
 - (3) 骨粗鬆症の患者[蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
 - (4) 腎不全の患者[薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
 - (5) 甲状腺機能低下のある患者[血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。]
 - (6) 肝硬変の患者[代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。] (「薬物動態」の項参照)
 - (7) 脂肪肝の患者[脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
 - (8) 脂肪塞栓症の患者[大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。]
 - (9) 重症筋無力症の患者[使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。]
 - (10) 高齢者[「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
 - 1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
 - 2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

- 3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
- 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
 - 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
- 4) 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
- (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。

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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すること、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロバミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤 (カリウム保持性利尿剤を除く) フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD ₃ 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD ₃ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。

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	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例2299例中、副作用は512例(22.27%)に認められた。主なものは、満月様顔貌が110件等であった¹⁾。

(1) 重大な副作用

次の症状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。

- 誘発感染症、感染症の増悪 (頻度不明) : 誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。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。
- 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病 (頻度不明)
- 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血 (頻度不明) : 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 肺炎 (頻度不明)
- 精神変調、うつ状態、痙攣 (頻度不明)
- 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー (頻度不明)
- 緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明) : 連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障 (症状: 眼のかすみ)、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症 (症状: 視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。)を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 血栓症 (頻度不明) : 血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤 (頻度不明) : 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。
- 硬膜外脂肪腫 (頻度不明) : 硬膜外脂肪腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 腱断裂 (頻度不明) : アキレス腱等の腱断裂があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次の症状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。

種類/頻度	頻度不明
過敏症 ^{※1}	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状

種類\頻度	頻度不明
消化器	下痢, 悪心・嘔吐, 胃痛, 胸やけ, 腹部膨満感, 口渇, 食欲不振, 食欲亢進, 腸管囊胞様気腫症
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症, 不眠, 頭痛, めまい, 易刺激性
筋・骨格	筋肉痛, 関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌, 野牛肩, 窒素負平衡, 脂肪肝
体液・電解質	浮腫, 血圧上昇, 低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害, 眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡, 多毛, 脱毛, 色素沈着, 皮下出血, 紫斑, 線条, そう痒, 発汗異常, 顔面紅斑, 脂肪織炎
その他	発熱, 疲労感, ステロイド腎症, 体重増加, 精子数及びその運動性の増減, 尿路結石, 創傷治癒障害, 皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合, 感染症の誘発, 糖尿病, 骨粗鬆症, 高血圧症, 後囊白内障, 緑内障等の副作用があらわれやすいので, 慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(ラット²⁾, マウス³⁾, ウサギ⁴⁾, ハムスター⁵⁾]で催奇形作用が報告されており, また, 新生児に副腎不全を起こすことがある。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので, 観察を十分に行うこと。
- (2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

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

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン(種痘等)を接種して神経障害, 抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人, 肝機能障害患者及び腎機能障害患者

(参考)

健康成人, 肝機能障害患者及び腎機能障害患者にプレドニゾン1mgをエタノール0.25mLで溶解し, 生理食塩液30mLを加えて静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す⁶⁾。

表1 薬物動態パラメータ

対象	n	T _{1/2} (hr)	MCR ^{注1} (L/day・m ²)
健康成人	16	2.5±0.7	75±25
慢性肝疾患患者	20	3.0±0.7	61±14
慢性腎不全患者	16	3.7±1.2 ^{注2}	47±22 ^{注2}

注1: metabolic clearance rate

注2: 健康成人と有意差あり p<0.01 (t検定)

(測定法: RIA) (mean±S.D.)

(2) 健康成人と高齢者

(参考)

健康成人と高齢者にプレドニゾン[※]0.8mg/kgを単回経口投与したときのプレドニゾンの薬物動態パラメータを表2に示す⁷⁾。(外国人によるデータ)

※: プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾンに変換され活性型となる。

表2 プレドニゾン薬物動態パラメータ

対象	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	CL(mL/min・kg)
健康成人	19	0.648±0.115	1.283±0.700	2.74±0.39
高齢者	12	0.735±0.089 ^{注1}	1.100±0.800	2.04±0.28 ^{注1}

注1: 健康成人と有意差あり p<0.01 (t検定)

(測定法: HPLC) (mean±S.D.)

2. 代謝

(1) 代謝物

- (1) 健康成人3例に¹⁴C-標識プレドニゾン30mgを経口投与したとき, 尿中に排泄された総放射活性の33~42%が未変化体, 12~29%が6β-水酸化体であった⁸⁾。
- (2) 強皮症患者1例に¹⁴C-標識プレドニゾン4mgを経口投与したとき, 尿中に未変化体, プレドニゾン, 20-ジヒドロ体, 6β-水酸化体, 6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された⁹⁾。(外国人によるデータ)

(2) 代謝酵素

プレドニゾンの一部はC-6位が代謝され6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はCYP3A4である^{10),11)}。

(3) 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紮患者のC_{max}及びT_{max}は健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾン内服時の初回通過効果は臨床重要ではないことが示唆された¹²⁾。(外国人によるデータ)

3. 排泄

健康成人3例に¹⁴C-標識プレドニゾン30mgを経口投与したとき, 7日間で総放射活性の42~75%が尿中に排泄された⁸⁾。

4. その他

血漿蛋白結合率: 90~95%

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例は2351例であり, 有効率は69.5%(1633例)であった¹⁾。

【薬効薬理】

薬理作用

プレドニゾンは合成糖質副腎皮質ホルモンで, 抗炎症作用, 抗アレルギー作用, 免疫抑制作用のほか, 広範囲にわたる代謝作用を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: プレドニゾン (JAN) [日局]

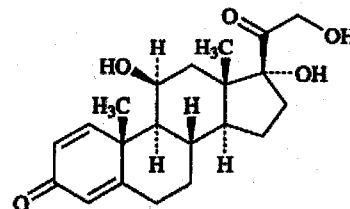
Prednisolone

化学名: 11β, 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

分子式: C₂₁H₂₈O₅

分子量: 360.44

化学構造式:



性状:

白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく, 酢酸エチル又はクロロホルムに溶けにくく, 水に極めて溶けにくい。

融点:

約235°C(分解)

分配係数:

35.48 [pH7, 1-オクタノール/緩衝液]

【取扱い上の注意】

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものです。

【包装】

ブレドニン錠 5mg : 瓶 500 錠
PTP100 錠 (10 錠×10) ,
PTP500 錠 (10 錠×50)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計 ; 大内道夫ほか : 内科の領域, 1959, 7(2), 79 [195900099] を含む計 180 文献
- 2) Momma, K. et al. : *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 19 [198101672]
- 3) Pinsky, L. et al. : *Science*, 1965, 147, 402 [200401965]
- 4) Walker, B. E. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1967, 125(4), 1281 [196700167]
- 5) Shah, R. M. et al. : *J. Embryol. Exp. Morph.*, 1976, 36(1), 101 [200401966]
- 6) Kawai, S. et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60(5), 848 [198503953]
- 7) Stuck, A. E. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1988, 43(4), 354 [198802202]
- 8) 中川卓雄 : *J. Kyoto Pref. Univ. Med.*, 1972, 81(3), 145 [197200400]
- 9) Vermeulen, A. : *J. Endocrinol.*, 1959, 18, 278 [195900090]
- 10) 千葉寛 : 治療, 1994, 76(9), 2214 [199401231]
- 11) 宮崎達男 : ステロイドホルモン (清水直容編), 1988, pp. 50-51, 中外医学社, 東京
- 12) Bergrem, H. et al. : *Scand. J. Gastroenterol.*, 1983, 18, 273 [198302390]

【文献請求先】

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

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

◎ : 登録商標

PT 59 DA



合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方 プレドニゾロン錠

プレドニゾロン錠1mg (旭化成)

プレドニゾロン錠5mg (旭化成)

Prednisolone Tablets (ASAHI KASEI)

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

	1mg	5mg
承認番号	21000AMZ00330000	21300AMZ00493000
薬価収載	1998年7月	2001年9月
販売開始	1998年7月	2001年10月
再評価結果	—	1992年6月
** 効能追加	2000年〇月	2000年〇月

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示 (1mg：3年、5mg：5年)

【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
2. 消化性潰瘍の患者 [肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒 (組織修復) が障害されることがある。]
3. 精神病の患者 [大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。]
4. 結核性疾患の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
5. 単純疱疹性角膜炎の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
6. 後囊白内障の患者 [症状が増悪することがある。]
7. 緑内障の患者 [眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。]
8. 高血圧症の患者 [電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。]
9. 電解質異常のある患者 [電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。]
10. 血栓症の患者 [血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。]
11. 最近行った内臓の手術創のある患者 [創傷治癒 (組織修復) が障害されることがある。]
12. 急性心筋梗塞を起こした患者 [心破裂を起こしたとの報告がある。]

【組成・性状】

販売名	プレドニゾロン錠1mg (旭化成)	プレドニゾロン錠5mg (旭化成)
成分・含量 (1錠中)	プレドニゾロン 1mg	プレドニゾロン 5mg
添加物	乳糖水和物、バレイシヨデンブン、デンブングリコール酸ナトリウム、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、バレイシヨデンブン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色の円形片面割線入りの素錠	
外形		
大きさ	直径6.5mm、厚み2.7mm	直径7.7mm、厚み2.5mm
重量	90mg	150mg
識別コード	265	261

【効能・効果】

- 慢性副腎皮質機能不全 (原発性、続発性、下垂体性、医原性)、急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ)、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ]、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症
- 関節リウマチ、若年性関節リウマチ (スチル病を含む)、リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む)、リウマチ性多発筋痛
- エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状)、全身性血管炎 (大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェグナ肉芽腫症を含む)、多発性筋炎 (皮膚筋炎)、強皮症
- ** ○川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
 - ネフローゼ及びネフローゼ症候群
 - うっ血性心不全
 - 気管支喘息、喘息性気管支炎 (小児喘息性気管支炎を含む)、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒 (薬疹、中毒疹を含む)、血清病
 - 重症感染症 (化学療法と併用する)
 - 溶血性貧血 (免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)、白血病 (急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む)、顆粒球減少症 (本態性、続発性)、紫斑病 (血小板減少性及び血小板非減少性)、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因
 - 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
 - 重症消耗性疾患の全身状態の改善 (癌末期、スプルーを含む)
 - 劇症肝炎 (臨床的に重症とみなされるものを含む)、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎 (活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型) (但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る)、肝硬変 (活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)
 - サルコイドーシス (但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、びまん性間質性肺炎 (肺線維症) (放射線肺臓炎を含む)

○肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心臓炎（抗結核剤と併用する）

**○脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

○悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚網膜症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移

○特発性低血糖症

○原因不明の発熱

○副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲

○蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）

○強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）

○卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害

○前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結

○*湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、*痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、*乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、積留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱疹、ライター症候群）、*掌趾膿疱症（重症例に限る）、*毛孔性紅色皰疹（重症例に限る）、*扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、アナフィラクトイド紫斑（単純型、シェンライン型、ヘノッホ型）（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮膚症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、*円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、*紅皮症（ヘブラ紅色皰疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状皰疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

○内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症

○急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）

○嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎

★印：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。

**【用法・用量】

通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4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。川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日2mg/kg（最大60mg）を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】

- (1)本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。
- (2)川崎病の急性期に用いる場合には、有熱期間は注射剤で治療し、解熱後に本剤に切り替えること。

【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)感染症の患者〔免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
 - (2)糖尿病の患者〔糖新生成作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。〕
 - (3)骨粗鬆症の患者〔蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。〕
 - (4)腎不全の患者〔薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。〕
 - (5)甲状腺機能低下のある患者〔血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。〕
 - (6)肝硬変の患者〔代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。〕
 - (7)脂肪肝の患者〔脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。〕
 - (8)脂肪塞栓症の患者〔大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。〕
 - (9)重症筋無力症の患者〔使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。〕
 - (10)高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - (1)本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
 - 1)投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
 - 2)投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
 - 3)特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - a)本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - b)水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
 - c)水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
 - 4)連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
 - (2)本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強または持続させるおそれがあるため、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。

(3)副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が减弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を减弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロバミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を减弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤 (カリウム保持性利尿剤を除く) フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD ₃ 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明。本剤は尿管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD ₃ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が减弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

次の症状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。

- 1) 誘発感染症、感染症の増悪 (頻度不明): 誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。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。
- 2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病 (頻度不明)
- 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血 (頻度不明): 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 肺炎 (頻度不明)
- 5) 精神変調、うつ状態、痙攣 (頻度不明)
- 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー (頻度不明)
- 7) 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明): 連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障 (症状: 眼のかすみ)、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症 (症状: 視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。)を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 8) 血栓症 (頻度不明): 血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤 (頻度不明): 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。
- 10) 硬膜外脂肪腫 (頻度不明): 硬膜外脂肪腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 11) 腱断裂 (頻度不明): アキレス腱等の腱断裂があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次の症状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。

頻度	頻度不明
分類	
過敏症 ^{*)}	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症
呼吸器	縦隔気腫
* 精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝



頻度	頻度不明
分類	
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、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、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。〔動物試験（ラット、マウス、ウサギ、ハムスター）で催奇形性作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

(2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

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

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

【薬物動態】

溶出挙動

プレドニゾン錠1mg及びプレドニゾン錠5mgは、日本薬局方医薬品各条に定められたプレドニゾン錠の溶出規格に適合していることが確認されている^{1,2)}。

【薬効薬理】

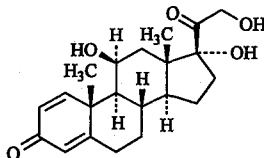
プレドニゾロンは最も一般的に使用される合成副腎皮質ホルモンであり、コルチゾールと比べて糖質コルチコイド作用が強い。糖質コルチコイド作用としての(1)糖新生を促進し血糖を上昇させる作用、たん白異化作用、脂肪組織での脂肪分解作用などの代謝作用、(2)炎症による浮腫、フィブリン沈着、毛細管拡張、白血球遊走、食細胞の活性化、線維芽細胞の分裂、肉芽形成などを抑制する抗炎症作用、(3)免疫抑制作用、(4)赤血球・好中球が増加し、リンパ球・好酸球が減少する血液に対する作用、(5)中枢神経に対する興奮作用など、広範な薬理作用を示す³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プレドニゾロン (Prednisolone)

化学名：11β, 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

構造式：



分子式：C₂₁H₂₈O₅

分子量：360.44

融点：約235℃（分解）

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

安定性試験

プレドニゾン錠1mg（旭化成）

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、3年間）の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された⁴⁾。

プレドニゾン錠5mg（旭化成）

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、5年間）の結果、通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された⁵⁾。

【包装】

プレドニゾン錠1mg（旭化成）：PTP 100錠（10錠×10）
PTP 1,000錠（10錠×100）
バラ 1,000錠

プレドニゾン錠5mg（旭化成）：PTP 100錠（10錠×10）
PTP 500錠（10錠×50）
バラ 500錠

【主要文献】

- 1) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料（溶出挙動1mg錠）
- 2) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料（溶出挙動5mg錠）
- 3) 第15改正日本薬局方解説書：（廣川書店）C-3727(2006)
- 4) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料（安定性試験1mg錠）
- 5) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料（安定性試験5mg錠）

【文献請求先】

「主要文献」の項に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部くすり相談窓口

〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

☎0120-114-936（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

(報道発表用)

1	販 売 名	プレミネット®配合錠 HD
2	一 般 名	ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中、ロサルタンカリウム 100mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	成人には1日1回1錠(ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして <u>50 mg/12.5 mg</u> 又は <u>100 mg/12.5 mg</u>) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 (下線部は今回変更)
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	「添付文書(案)」は、別紙として添付

持続性ARB/利尿薬合剤

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せん
により使用することプレミント®配合錠LD
プレミント®配合錠HD







	配合錠LD	配合錠HD
承認番号	22500AMX01228000	
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	1995年2月	

貯法：室温保存
※※使用期間：配合錠LD：3年
配合錠HD：2年
使用期限：外箱に表示PREMINE[®] Tablets LD, HD
ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド錠

※【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) チアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体)に対する過敏症の既往歴のある患者
- (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) 重篤な肝機能障害のある患者〔慎重投与〕の項参照〕
- (5) 無尿の患者又は透析患者
- (6) 急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
- (7) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者〔低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕
- (8) アリスキレンを投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕〔重要な基本的注意〕の項参照〕

※【組成・性状】

販売名	プレミント®配合錠LD	プレミント®配合錠HD	
剤形・色調	円形・フィルムコーティング錠・白色	楕円形・フィルムコーティング錠・白色	
有効成分の名称	日本薬局方 ロサルタンカリウム/ 日本薬局方 ヒドロクロロチアジド		
含量	50mg/12.5mg	100mg/12.5mg	
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ		
外形	表面	 直径：8.9mm	 長径：13.5mm 短径：7.7mm
	裏面		
	側面	 厚さ：4.1mm	 厚さ：4.8mm
識別コード	MSD717	745	

【効能・効果】

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

※【用法・用量】

成人には1日1回1錠(ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50mg/12.5mg又は100mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

※＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

原則として、ロサルタンカリウム50mgで効果不十分な場合にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50mg/12.5mgの投与を、ロサルタンカリウム100mg又はロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50mg/12.5mgで効果不十分な場合にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして100mg/12.5mgの投与を検討すること。

【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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (2) 腎機能障害患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (3) 血清カリウム値異常の患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (4) 肝機能障害又はその既往のある患者〔外国において、軽・中等度のアルコール性肝硬変患者にロサルタンカリウム50mgを単回経口投与すると、健康成人と比較してロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約5倍及び約2倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 体液量が減少している患者(利尿降圧剤投与中、嚴重な減塩療法中、水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者)〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (7) 減塩療法中の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕
- (8) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
- (9) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者、及び高尿酸血症のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。〕
- (10) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれるおそれがある。〕
- (11) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
- (12) ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者〔相互作用〕の項参照〕
- (13) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。〕
- (14) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照〕
- (15) 乳児〔小児等への投与〕の項参照〕

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はロサルタンカリウム50mgあるいは100mgとヒドロクロロチアジド12.5mgの配合剤であり、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照〕
- (2) 本剤の投与によって、一過性の血圧低下(ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う)を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は定期的(投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度)に血圧のモニタリングを実施すること。特に次の患者では患者の状態に十分注意すること。
ア. 利尿降圧剤投与中の患者
イ. 嚴重な減塩療法中の患者
ウ. 水分摂取の不十分な患者
エ. 過度の発汗をしている患者

- (3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下し、ロサルタンカリウムにより腎機能障害が悪化するおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (4) 血清クレアチニン値が1.5～2.0mg/dLの腎機能低下患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (6) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られている。ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50mg/12.5mgが投与された国内臨床試験において、血清カリウム値は低下傾向を示し、また低カリウム血症の発現頻度は高カリウム血症よりも高かった。したがって、低カリウム血症の発現がより懸念されるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的実施し、観察を十分に行うこと。
- (7) 本剤の成分であるロサルタンカリウムは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的実施し、観察を十分に行うこと。
- (8) アリスケレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (9) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (10) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは血糖値上昇若しくは糖尿病顕性化のおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (11) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (12) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (13) 本剤の成分を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (14) 本剤の投与により利尿効果が急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (15) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

※3. 相互作用

本剤の成分であるロサルタンカリウムは、主に薬物代謝酵素チトクローム P450 2C9 (CYP2C9) により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。なお、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。
 【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤： スピロラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤： 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	本剤の成分であるロサルタンカリウムとの併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。

アリスケレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中核抑制作用と本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとあへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール	起立性低血圧が増強されることがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン： ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休業等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質： ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休業等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤： ACE阻害剤 β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
ジギタリス剤： ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈がおこる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。

乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドのカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態を更に増強させる。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるロサルタンカリウムのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積がおこると考えられている。
	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジド及び副腎皮質ホルモン剤、ACTHともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがって本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤： SU剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレステラミンの吸着作用により本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。

非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じて本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

4. 副作用

※※臨床試験(治験)

日本人を対象に実施された臨床試験において、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドの配合剤^{注1)}が投与された患者で副作用が報告されたのは696例中67例(9.6%)、89件であり、主な副作用はめまい9例(1.3%)、頻尿9例(1.3%)、頭痛7例(1.0%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、尿酸増加24例(3.5%)、ALT(GPT)上昇14例(2.0%)、AST(GOT)上昇12例(1.7%)、赤血球数減少8例(1.2%)等であった。

注1) ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50mg/12.5mg、50mg/6.25mg、25mg/6.25mg

日本人を対象に実施された臨床試験において、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして100mg/12.5mgが投与された患者で副作用が報告されたのは431例中48例(11.1%)であり、主な副作用は高尿酸血症6例(1.4%)、めまい5例(1.2%)等であった。また、主な臨床検査値異常は尿酸増加11例(2.6%)、AST(GOT)上昇5例(1.2%)等であった。

※(1)重大な副作用

- 次のような副作用があらわれることがあるので、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。
- 1) アナフィラキシー(頻度不明)：不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
 - 2) 血管浮腫(頻度不明)：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
 - 3) 急性肝炎又は劇症肝炎(いずれも頻度不明)
 - 4) 急性腎不全(頻度不明)：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
 - 5) ショック、失神、意識消失(いずれも頻度不明)：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察すること。
 - 6) 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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
 - 7) 低カリウム血症、高カリウム血症(いずれも頻度不明)：重篤な低カリウム血症、高カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い、倦怠感、脱力感、不整脈等が発現するおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、直ちに適切な処置を行うこと。
 - 8) 不整脈(頻度不明)：心室性期外収縮、心房細動等の不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

- 9) 汎血球減少、白血球減少、血小板減少 (いずれも頻度不明): 汎血球減少、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 10) 再生不良性貧血、溶血性貧血 (いずれも頻度不明): 重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 11) 壊死性血管炎 (頻度不明)
- 12) 間質性肺炎、肺水腫 (いずれも頻度不明)
- 13) 全身性エリテマトーデスの悪化 (頻度不明)
- 14) 低血糖 (頻度不明): 低血糖があらわれることがある (糖尿病治療中の患者であらわれやすい) ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 低ナトリウム血症 (頻度不明): 倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある (高齢者であらわれやすい) 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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 16) 急性近視、閉塞隅角緑内障 (いずれも頻度不明): 急性近視 (霧視、視力低下等を含む)、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

- 5. 高齢者への投与
 高齢者には、次の点に注意し、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) 高齢者でのロサルタンカリウム単独投与における薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている (非高齢者に比較してロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約2倍及び約1.3倍に上昇)。
 (3) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
 (4) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
 (5) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。
 (6) 75歳以上の高齢者に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。
- 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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期に本剤の成分を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。〕
 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。

※※(2) その他の副作用

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

種類/頻度	頻度不明	0.1~5%未満
精神神経系	耳鳴、不眠、知覚異常	めまい、浮遊感、眼気、頭痛
循環器系	調律障害 (頻脈等)、胸痛、動悸	低血圧、起立性低血圧
消化器	口内炎、下痢、口角炎、胃不快感、胃潰瘍、腹部仙痛、肺炎、唾液腺炎、便秘、食欲不振、腹部不快感、口渇	嘔吐・嘔気
肝臓		黄疸、肝機能障害 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇等)
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇
皮膚	多形紅斑、光線過敏、紅皮症、紅斑、掻痒、顔面潮紅、皮膚エリテマトーデス	発疹、蕁麻疹
血液	好酸球数増加	貧血、赤血球数減少、赤血球数増加、ヘマトクリット低下、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン増加、白血球数増加、好中球百分率増加、リンパ球数増加、リンパ球数減少
その他	発熱、味覚障害、しびれ感、眼症状 (かすみ、異和感等)、黄視症、ほてり、浮腫、筋肉痛、咳嗽、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウム増加、インポテンシ、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、筋痙攣、関節痛、鼻閉、紫斑、呼吸困難、血清脂質増加	倦怠感、CK (CPK) 上昇、高尿酸血症、高血糖症、頸部異和感、多汗、頻尿、CRP 増加、尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、BNP 増加

- (参考)
 ラットの周産期及び授乳期にロサルタンカリウム 1mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 0.25mg/kg/day~ロサルタンカリウム 50mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/day を投与した試験において、ロサルタンカリウム 50mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/day 群で産児体重の減少及び腎の病理組織学的変化がみられた。また、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの乳汁移行性も確認された。本試験の産児に対する無毒性量はロサルタンカリウム 10mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 2.5mg/kg/day であった。
- 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. 臨床検査結果に及ぼす影響
 甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。
 - 9. 適用上の注意
 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

※※【薬物動態】

- 1. 血中濃度
 (1) ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg
 1) 健康成人にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を単回経口投与すると、ロサルタン及びカルボン酸体は、それぞれ投与後 1.4 及び 3.7 時間に最高血漿中濃度 (Cmax) に達し、消失半減期 (t1/2) 1.7 及び 5.8 時間で消失した。ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は、投与後 2.8 時間で Cmax に達し、t1/2 は 7.9 時間であった (図 1、表 1)。

図 1 ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を健康成人に単回経口投与した後のロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの平均血漿中濃度 (n=11)
 ロサルタン○、カルボン酸体△、ヒドロクロロチアジド□

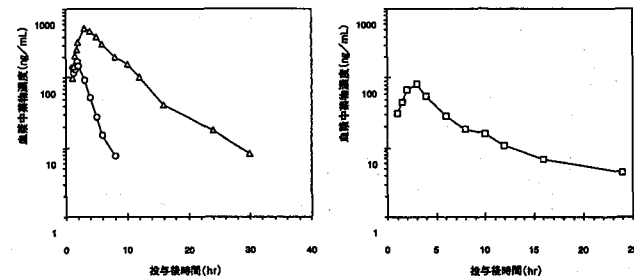


表1 健康成人におけるロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgを単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	ロサルタンカリウム 50mg / ヒドロクロロチアジド 12.5mg		
	ロサルタン	カルボン酸体	ヒドロクロロチアジド
C _{max} (ng/mL)	291.0 ± 96.9	592.9 ± 137.4	95.9 ± 20.9
T _{max} (hr)	1.4 ± 0.8	3.7 ± 1.2	2.8 ± 0.9
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	504.8 ± 180.2	3674.1 ± 680.2	516.2 ± 89.8
t _{1/2} (hr)	1.7 ± 0.6	5.8 ± 1.1	7.9 ± 1.2

n = 11, 平均 ± 標準偏差 (C_{max}, AUC: 幾何平均, T_{max}: 算術平均, t_{1/2}: 調和平均)

2) 健康成人にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgを食後投与すると、空腹時投与に比べてロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれも最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) が遅延 (0.7~1.7時間) し、ロサルタンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は差がなかったものの、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの AUC がそれぞれ 17% 及び 22% 低下したが、臨床問題とならない程度であった。

3) 軽症及び中等症の本態性高血圧症患者にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgを1日1回14日間反復経口投与した時、血漿中ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれにも蓄積性は認められなかった。

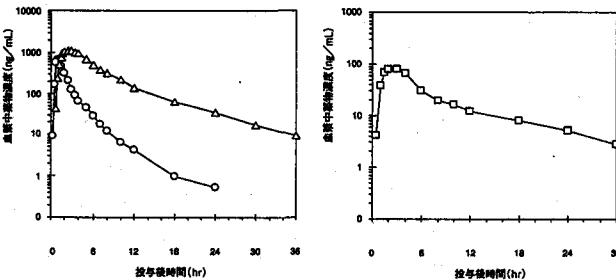
4) 腎機能障害を伴う高血圧症患者 (血清クレアチニン値1.5~2.5mg/dL) にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgを1日1回7日間反復経口投与した時のロサルタン及びカルボン酸体の C_{max} は、腎機能正常患者に比べ1.2倍高く、AUC_{0-24hr}は1.5~1.7倍高かった。ヒドロクロロチアジドの C_{max} 及び AUC_{0-24hr}は、それぞれ腎機能正常患者の1.4倍及び2.2倍、腎クリアランスは27%であった。

5) 高齢者にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgを1日1回7日間反復経口投与後のロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度は、非高齢者と差はなく、ヒドロクロロチアジドの吸収も非高齢者と差がなかった (外国人データ)。

(2) ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg

1) 健康成人にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mgを単回経口投与すると、ロサルタン及びカルボン酸体は、それぞれ投与後1.3及び2.5時間に C_{max} に達し、t_{1/2}はそれぞれ2.5及び6.6時間であった。ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は、投与後2.2時間で C_{max} に達し、t_{1/2}は8.1時間であった (図2)。また食後投与した場合、空腹時投与に比べてロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれも T_{max} が遅延 (2.0~2.8時間) し、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの AUC がそれぞれ 22%、23% 及び 11% 低下したが、臨床問題とならない程度であった。

図2 ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mgを健康成人に単回経口投与した後のロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの平均血漿中濃度 (n=12)
ロサルタン○、カルボン酸体△、ヒドロクロロチアジド□



2. 分布

ヒトにおけるロサルタン及びカルボン酸体の血漿蛋白結合率は、いずれも99%以上であった。ヒドロクロロチアジドのヒト血漿蛋白結合率は22%であった。外国人におけるロサルタンの分布容積は34Lであった。

3. 代謝

ヒトにおいて、ロサルタンは主としてカルボン酸体へ代謝され、この代謝には、主として CYP2C9 が関与した。ヒトにおいてヒドロクロロチアジドはほとんど代謝されなかった。

4. 排泄

健康成人にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgを単回経口投与後48時間までに、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドが、尿中にそれぞれ投与量の3.7%、7.7%及び66.6%排泄された。

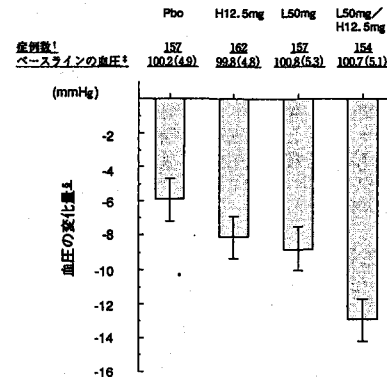
5. 他剤との併用

健康成人にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgを単回経口投与した後のロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は、各単剤投与後と差がなく、ロサルタンとヒドロクロロチアジドとの薬物動態的な相互作用は認められなかった。海外において、ロサルタンとシメチジン、フェノバルビタール、ワルファリン、ジゴキシン、ケトコナゾール及びエリスロマイシンの相互作用について検討したが、いずれも臨床問題となる薬物動態的な相互作用は認められなかった。ロサルタンとリファンピシン (代謝酵素誘導剤) との併用により、ロサルタン及びカルボン酸体の消失が速くなり、それらの AUC は減少した。また、ロサルタンとフルコナゾール (CYP2C9 の阻害剤) の併用により、カルボン酸体の C_{max} 及び AUC が減少したが、ロサルタンの AUC は増加した。

※【臨床成績】

日本人を対象とした二重盲検比較試験において、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgはロサルタンカリウム50mg投与よりも有意に優れた降圧効果が認められた。降圧効果判定採用154例のうち有効 (拡張期血圧が90mmHg未満に又は10mmHg以上低下した症例) と判定された症例は112例 (73%) であった。なお、8週間時における拡張期血圧の平均変化量は下図 (図3) のとおりであった。また、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mgの副作用発現率は、プラセボと同程度であった。

図3 坐位拡張期血圧の平均変化量 (8週間投与時)



Pbo = プラセボ, L = ロサルタンカリウム, H = ヒドロクロロチアジド
! 主要評価項目の FAS 解析対象例、* 平均値 (標準偏差)、* 最小二乗平均値 (標準誤差)

ロサルタンカリウム 100mg を服用後に血圧コントロールが不十分であった日本人本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg はロサルタンカリウム 100mg 投与よりも、投与8週時の平均トラフ坐位収縮期及び拡張期血圧共に、有意に優れた降圧効果を示した (P<0.001)。投与8週時における平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量を表2に示す。

表2 ロサルタンカリウム 100mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした試験での平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量 (mmHg)

		ベースラインの血圧*	投与8週時の変化量†
ロサルタンカリウム 100mg (N=170)‡	収縮期	155.0 (10.4)	-5.4 (1.0)
	拡張期	97.7 (5.7)	-3.6 (0.6)
ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg (N=166)‡	収縮期	155.4 (11.0)	-14.5 (1.0)
	拡張期	97.1 (5.3)	-8.7 (0.6)

† 最小二乗平均値 (標準誤差)、* 平均値 (標準偏差)、‡ 主要評価項目の FAS 解析対象例

ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を8週間服用後に血圧コントロールが不十分であった日本人本態性高血圧症患者を対象に長期安全性を評価した第Ⅲ相試験の二重盲検期 (8週間) において、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg はロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg と比べて、投与8週時の平均トラフ坐位拡張期血圧では同程度の降圧効果を示し、投与8週時の平均トラフ坐位収縮期血圧では上乗せの降圧効果を示した。投与8週時における平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量を表3に示す。

表3 ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした試験での平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量¹⁾ (mmHg)

		ベースラインの血圧 ²⁾	投与8週時の変化量 ¹⁾
ロサルタンカリウム/ ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg (N=144) ³⁾	収縮期	151.7 (9.5)	-6.2 (1.0)
	拡張期	95.9 (5.4)	-5.3 (0.7)
ロサルタンカリウム/ ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg (N=134) ³⁾	収縮期	152.4 (11.2)	-8.5 (1.0)
	拡張期	95.1 (4.5)	-5.0 (0.7)

¹⁾最小二乗平均値 (標準誤差)、²⁾平均値 (標準偏差)、³⁾FAS 解析対象例

また、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg の降圧効果は、収縮期及び拡張期血圧共に52週時においても持続した。

【薬効薬理】

本剤の配合成分であるロサルタンカリウム (ロサルタン) は、経口投与後速やかに吸収され、その一部が主代謝物であるカルボン酸体に変換される。ロサルタン及びカルボン酸体は、いずれも生理的昇圧物質であるアンジオテンシン II (AII) が作用する受容体 [AT1 受容体] に極めて高い親和性を示し、AII の作用を選択的に拮抗することにより降圧効果を発揮する。ロサルタンは、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) が活性化されている高レニン性高血圧モデルにおいて著明な降圧効果を示し^{1), 2)}、逆に RAS の関与が少ない低レニン性高血圧モデルにおける降圧効果は弱いことが知られている²⁾。一方の配合成分であるヒドロクロロチアジドは、チアジド系の降圧利尿薬である。ヒドロクロロチアジドの降圧機序に関しては、尿細管におけるナトリウム再吸収抑制作用による循環血液量減少作用が考えられている³⁾。また、ヒドロクロロチアジドはその利尿作用により RAS の活性化を起こす⁴⁾。したがって、本剤は RAS 活性化状態で著明な降圧効果を示すロサルタンと RAS を活性化させるヒドロクロロチアジドとの配合剤であるため、両成分の併用投与は各単剤投与と比較しより顕著な降圧効果を示すと考える。

1. 降圧作用

自然発症高血圧ラットにおいて、単独投与で中等度の降圧効果 (約 15mmHg 低下) を示した用量のロサルタンと単独投与では降圧効果が認められなかった用量のヒドロクロロチアジドを併用投与することにより、著明な降圧効果 (約 30mmHg 低下) が認められた。併用投与群における降圧効果は各単剤投与群の効果と比較し有意であった⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロサルタンカリウム (Losartan Potassium)

化学名：Monopotassium 5-[[4'-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]-1H-tetrazol-1-ide

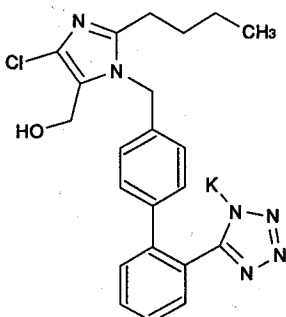
分子式：C₂₂H₂₂ClKN₆O

分子量：461.00

性状：白色の結晶性の粉末である。

水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすい。

構造式：



一般名：ヒドロクロロチアジド (Hydrochlorothiazide)

化学名：6-Chloro-3, 4-dihydro-2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1, 1-dioxide

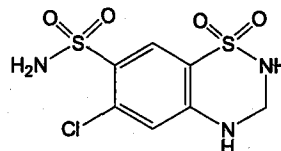
分子式：C₇H₈ClN₃O₂S₂

分子量：297.74

融点：約 267°C (分解)

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

構造式：



※※【包装】

プレミネント®配合錠LD : PTP 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50)
700錠 (14錠×50)

：瓶

プレミネント®配合錠HD : PTP 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50)
700錠 (14錠×50)

【主要文献】

- 1) 岡田 恵 他：基礎と臨床, 28(13) : 4063, 1994
- 2) Wong, P. C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 252(2) : 726, 1990
- 3) Shah, S. et al. : Am. Heart J., 95(5) : 611, 1978
- 4) Lijnen, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 12 : 387, 1981
- 5) ロサルタンとヒドロクロロチアジド併用による降圧作用 (社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

** 20●年●月改訂 (第11版)
* 2012年6月改訂

貯法: 気密容器, 室温保存
使用期限: 3年 (外装容器に表示)

日本標準商品分類番号
8 7 3 9 6 9

速効型インスリン分泌促進薬

処方せん医薬品® **グルファスト錠5mg**

処方せん医薬品® **グルファスト錠10mg**

GLUFAST[®] Tab. 5mg · GLUFAST[®] Tab. 10mg

(ミチグリニドカルシウム水和物錠)

	グルファスト錠5mg	グルファスト錠10mg
承認番号	21600AMZ00035000	21600AMZ00036000
薬価収載	2004年4月	2004年4月
販売開始	2004年5月	2004年5月
国際誕生	2004年1月	2004年1月
** 効能追加	20●年●月	20●年●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 [インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 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)

— 組成・性状 —

1. 組成

販売名	グルファスト錠5mg	グルファスト錠10mg
成分	ミチグリニドカルシウム水和物 (5mg)	ミチグリニドカルシウム水和物 (10mg)
* 添加物	タルク, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 結晶セルロース, 乳糖水和物, 無水ケイ酸	

2. 性状

販売名	含量	外形			識別コード	色剤形
		表面	裏面	側面		
グルファスト錠5mg	5mg				GF5	白色素錠
グルファスト錠10mg	10mg				GF10	白色素錠 割線入り
		直径 10.0mm	短径 5.0mm	長さ 3.0mm		重量 150mg

** 効能・効果 —
2型糖尿病

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等, 糖尿病類似の症状 (腎性糖尿, 甲状腺機能異常等) を有する疾患があることに留意すること。

** 用法・用量 —

通常, 成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお, 患者の状態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>

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 (5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, 食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており, 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 [肝臓は本剤の主代謝臓器の1つであるため, 低血糖を起こすおそれがある。また, 肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。]
- (2) 腎機能障害のある患者 [慢性腎不全患者において, 血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから, 低血糖を起こすおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)]
- (3) 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 (1)」の項, 「相互作用」の項及び「副作用 (1) 重大な副作用 (2) 低血糖」の項参照)]
- (4) 次に掲げる患者又は状態
 - 1) 虚血性心疾患のある患者 [心筋梗塞を発症した患者が報告されている。 (「副作用」の項参照)]
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 3) 下痢, 嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 4) 栄養不良状態, 飢餓状態, 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者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 7) 高齢者 [一般に高齢者では生理機能が低下している。 (「高齢者への投与」の項参照)]

** 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, 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。併用時の低血糖のリスクを軽減するため, インスリン製剤の減量を検討すること。 (「慎重投与 (3)」の項, 「相互作用」の項及び「副作用 (1) 重大な副作用 (2) 低血糖」の項参照)
- (2) 本剤は, ときに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は注意すること。低血糖症状が認められた場合にはショ糖, ブドウ糖, 又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。ただし, α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には, 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。
- (3) 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尿素系製剤と同じであり, スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので, スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。 (「薬効薬理」の項参照)
- (4) 本剤の適用においては, 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。
- (5) 本剤を投与する際は, 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。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること。

- (6) 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。
- (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、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。
- (8) ビオグリタゾン塩酸塩1日45mgとの併用における安全性は確立されていない(使用経験はほとんどない)。
- (9) 本剤とインスリン製剤又は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検討されていない。

**** 3. 相互作用**

本剤は主として、UGT1A9及び1A3によるグルクロン酸抱合化により代謝される。(「薬物動態」の項参照)
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 ピグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等	低血糖症状(空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる)。血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。特に、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。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
選択的DPP-4阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	機序不明 ^{*)}
GLP-1受容体作動薬 リラグルチド(遺伝子組換え)等	併用時は血糖値コントロールに注意し、頻回に血糖値を測定し、必要に応じて投与量を調節する。	機序不明 ^{*)}
チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン塩酸塩	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
サリチル酸製剤(アスピリン等)	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量(アスピリンとして1回量300mg)では影響しない。
クロフィブラート等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	肝臓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により血糖が低下する。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。
モノアミン酸化酵素阻害剤	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	インスリン感受性促進による。
タンパク同化ホルモン剤	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	インスリン感受性促進による。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	インスリン感受性促進による。
エピネフリン	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
卵巣ホルモン エチルエストラジオール等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	機序不明 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、肝機能の変化等が考えられる。
ニコチン酸	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
イソニアジド	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び腎機能異常による。
ピラジナミド	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	機序不明 血糖値のコントロールがむずかしいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロロプロマジン等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	インスリン遊離抑制、副腎からのエピネフリン遊離による。
利尿剤 チアジド系等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	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による。
フェニトイン	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	インスリン分泌を直接抑制する。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等	併用時は、特に浮腫の発現に注意すること。 ^{*)}	血糖コントロール条件が変わることがある。

**** 4. 副作用**

総症例1,703例中、副作用が報告されたのは366例(21.5%)であった。その主なものは、低血糖症状(5.8%：「臨床成績」の項参照)の他、体重増加(1.9%)、浮腫(1.6%)、便秘(1.3%)、下痢(1.2%)、腹部膨満(1.2%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例1,692例中345例(20.4%)に認められた。その主なものは、BNPの上昇(10.5%)、ビルビン酸の上昇(6.4%)、CK(CPK)の上昇(3.1%)、γ-GTPの上昇(3.0%)、乳酸の上昇(2.9%)、ALT(GPT)の上昇(2.1%)等であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 心筋梗塞(0.1%)：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) 低血糖：低血糖症状(眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、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。また、1回5mgへの減量を検討するなど慎重に投与すること。
- 3) 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満
代謝		低血糖症状(眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、眼のしよぼしよぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等)	
消化器			口内炎、口渇、胸やけ、嘔気、嘔吐、胃不快感、胃炎、胃痛、胃潰瘍、胃腸炎、腹部膨満、腹痛、放屁増加、下痢、軟便、便秘、空腹感、食欲不振、食欲亢進
皮膚	発疹		湿疹、痒疹、皮膚乾燥
筋骨格系			背部痛、筋肉痛、関節痛、下肢痠直
精神神経系			頭痛、眩暈、眠気、不眠、しびれ感、緊張亢進
耳			耳痛
肝臓			胆嚢ポリープ、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇
循環器			心拡大、動悸、心室性期外収縮、高血圧悪化、血圧上昇
呼吸器			咳、咽喉異和感、かぜ症候群
腎臓・泌尿器			腎囊胞、頻尿、尿蛋白、尿潜血
その他		ビルビン酸上昇、BNP上昇	倦怠感、脱力感、冷汗、ほてり、浮腫、脱毛、眼のしよぼしよぼ感、胸部不快感、胸痛、右手指節痛、四肢痛、体重増加、尿酸上昇、遊離脂肪酸上昇、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、トリグリセリド上昇、尿酸上昇、CK(CPK)上昇、カリウム上昇

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、状況に応じて低用量(1回量5mg)から投与を開始するなど、血糖値に留意して、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。[本剤は動物実験(ラット)で胎盤通過が認められている。また、動物実験(ラット)で産産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験(ラット)で母乳への移行が認められている。]

(報道発表用)

1	販 売 名	グルファスト錠 5 mg グルファスト錠 10 mg
2	一 般 名	ミチグリニドカルシウム水和物
3	申 請 者 名	キッセイ薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	グルファスト錠 5 mg (1錠中ミチグリニドカルシウム水和物 5 mg 含有) グルファスト錠 10 mg (1錠中ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回 10 mg を1日3回 毎食直前に経口投与する。なお、 <u>患者の状態に応じて適宜増減する。</u> (下線部変更)
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病
7	備 考	取扱い区分：1-(4)新効能医薬品 「添付文書(案)」を別紙として添付 本剤は、速効型インスリン分泌促進薬であり、効能・効果を「2型糖尿病」 に変更する申請を行った。

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。]

— 薬物動態 —

*** 1. 血漿中濃度

健康成人男性に本剤5, 10及び20mgを食直前に単回経口投与したとき、投与後0.23~0.28時間で最高血漿中濃度(C_{max})に達し、半減期(t_{1/2})は約1.2時間であった³⁾。

健康成人男性における食直前投与の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
5 (n=8)	650.3	0.28	1.24
10 (n=8)	1390.7	0.23	1.19
20 (n=7)	2903.2	0.25	1.22

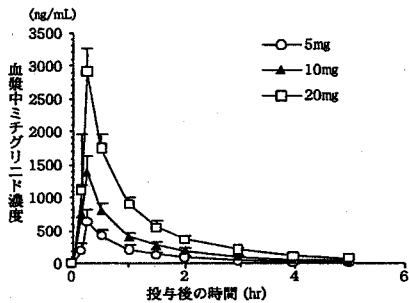


図 健康成人男性における食直前投与の用量別血漿中ミチグリニド濃度 (平均値+標準偏差)

一方、健康成人男性に本剤5mgを食後に経口投与すると、食直前に比し最高血漿中濃度(C_{max})の低下及び最高血漿中濃度到達時間(T_{max})の遅延が認められた³⁾。

健康成人男性における食直前及び食後投与時の薬物動態パラメータ

投与時期	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
食直前 (n=6)	384.9	0.29	1.42	472
食後 (n=6)	143.5	2.08	1.26	444

成人腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者(本剤投与前日の平均クレアチンクリアランス値はそれぞれ113.75, 37.01及び3.431mL/min)に本剤10mgを食直前に単回経口投与したとき、クレアチンクリアランスの低下に伴い半減期(t_{1/2})は延長したが、その他の主要パラメータ(C_{max}, AUC_{0-inf}及びCL_{tot}/F)とクレアチンクリアランスとの間に、有意な相関は認められなかった³⁾。

腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者における薬物動態パラメータ

腎機能正常者 (n=8) Ccrが91mL/min以上	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	CL _{tot} /F (mL/min/kg)	Vd _{ss} /F (L/kg)
腎機能低下患者 (n=7) Ccrが31~50mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎不全患者 (n=8) Ccrが30mL/min以下で透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86

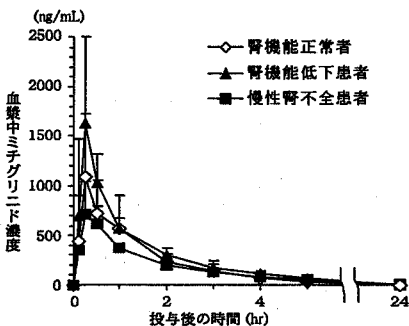


図 腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者における血漿中ミチグリニド濃度 (平均値+標準偏差)

ボグリボース(α-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8例に、食直前に本剤10mgをボグリボースと単回併用投与したとき、投与後0.28時間でC_{max}(1395.8ng/mL)に達し、t_{1/2}は1.29時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった⁴⁾。

健康成人男性19例に、食直前に本剤10mgとピオグリタゾン塩酸塩(チアゾリジン系薬剤)30mgを単回併用投与したとき、投与後0.38時間でC_{max}(1147.6ng/mL)に達し、t_{1/2}は1.20時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった。また、ピオグリタゾン塩酸塩の薬物動態に対する本剤の影響は認められなかった⁵⁾。

健康成人男性14例に、食直前に本剤10mgとメトホルミン塩酸塩(ピグアナイド系薬剤)250mgを単回併用投与したとき、投与後0.25時間でC_{max}(996.8ng/mL)に達し、t_{1/2}は1.39時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった。また、ピグアナイド系薬剤の薬物動態に対する本剤の影響は認められなかった⁶⁾。

健康成人男性15例に、食直前に本剤10mgとシタグリプチンリン酸塩水和物(DPP-4阻害剤)50mgを単回併用投与したとき、投与後0.25時間でC_{max}(1206.1ng/mL)に達し、t_{1/2}は1.33時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった。また、シタグリプチンリン酸塩水和物の薬物動態に対する本剤の影響は認められなかった⁷⁾。

2. 代謝, 排泄

健康成人男性に本剤5, 10及び20mgを食直前に単回経口投与したとき、24時間までに投与量の約54~74%が尿中に排泄され、そのほとんどがグルクロン酸抱合体代謝物であり、ミチグリニドは1%未満であった⁸⁾。

健康成人男性(外国人)に[¹⁴C]標識ミチグリニドカルシウム水和物11mg溶液を食直前に単回経口投与したとき、投与0.5及び4時間後の血漿中放射能は主にミチグリニド由来であり、ミチグリニドのグルクロン酸抱合体はミチグリニドの約1/3から1/6量が存在し、ヒドロキシ体代謝物はさらに少なかった⁹⁾。また、投与した放射能の約93%は尿中に、約6%は糞中に排泄された⁹⁾。

ミチグリニドカルシウム水和物は、ヒトにおいて肝臓及び腎臓で代謝され、グルクロン酸抱合体は主に薬物代謝酵素のUGT1A9及び1A3により、ヒドロキシ体は主にCYP2C9により生成されることが*in vitro*試験により確認されている^{10, 11)}。

— 臨床成績 —

*** 1. 単独療法

(1) 第II相二重盲検比較試験¹²⁾

食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない190例の2型糖尿病患者(糖尿病薬物治療歴なしの症例44.4%)、投与開始時のHbA1c(JDS)平均値8.03%を対象に、1回5mg, 10mg及び20mgを1日3回毎食直前12週間経口投与した。10mg群では投与8週後から有意なHbA1c(JDS)の低下が認められ、最終評価時のHbA1c(JDS)変化量は、プラセボ群+0.49%に対し、本剤群ではそれぞれ-0.22%, -0.35%及び-0.38%であり、いずれの用量もプラセボと比較して有意な低下が認められた(p<0.025, Shirley-Williams検定)。また、低血糖症状の発現頻度は、プラセボ群の6.5%に対し、それぞれ6.7%, 2.2%及び6.3%であった。

(2) 第III相二重盲検比較試験¹³⁾

食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない314例の2型糖尿病患者(糖尿病薬物治療歴なしの症例79.4%)、投与開始時のHbA1c(JDS)平均値7.47%を対象に、1回10mgを1日3回毎食直前12週間経口投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、プラセボ群+0.21%に対し、本剤10mg群では-0.44%であり、有意な差が認められた(p<0.001,t検定)。また、低血糖症状の発現頻度は、プラセボ群の2.9%に対し、本剤10mg群では2.0%であった。

(3) 長期投与試験¹⁴⁾

長期投与試験では、1回10mgを1日3回、52週間の経口投与により、351例中218例でHbA1c(JDS)が低下し、その後も安定した血糖コントロールが持続した。また、1回10mgで効果が得られず、投与開始16週後に20mgに増量することで、37例にHbA1c(JDS)の改善が認められた。

*** 2. α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法

(1) 第II/III相二重盲検比較試験¹⁵⁾

食事療法に加えてボグリボース(1回0.2mg)単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない385例の2型糖尿病患者(併用投与開始時のHbA1c(JDS)平均値7.10%)を対象に、ボグリボース0.2mgに本剤1回5mg又は10mgを上乗せして1日3回毎食直前12週間経口投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、ボグリボース単独群-0.02%に対し、本剤10mg併用群で-0.64%, 5mg併用群で-0.44%と共に有意に低下した(いずれもp<0.001, 分散分析)。低血糖症状の発現頻度は、ボグリボース単独群の1.1%に対し、本剤10mg併用群で6.9%, 本剤5mg併用群で3.3%であった。

－有効成分に関する理化学的知見－

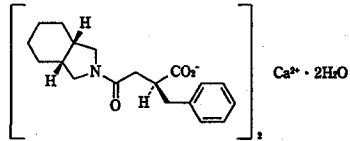
一般名：ミチグリニドカルシウム水和物 (Mitiglinide Calcium Hydrate) (JAN)

化学名：(+)-Monocalcium bis[(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isoindolinebutyrate] dihydrate

分子式：C₃₃H₄₆CaN₂O₆·2H₂O

分子量：704.91

構造式：



性状：白色の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

－包装－

グルファスト錠5mg：100錠(PTP)、210錠(PTP)、500錠(PTP)
 グルファスト錠10mg：100錠(PTP)、210錠(PTP)、500錠(PTP)、
 1050錠(PTP)、500錠(バラ)

**-主要文献-

- 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 健康成人を対象とした第I相臨床試験 (社内資料)
- 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 陶易王ほか：薬理と治療, 35(suppl.1), 39, 2007.
- 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 健康成人を対象とした臨床薬理試験－メトホルミンとの薬物相互作用試験 (社内資料)
- 健康成人を対象とした臨床薬理試験－シタグリブチンとの薬物相互作用試験 (社内資料)
- 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験 (社内資料)
- 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験 (社内資料)
- ミチグリニド代謝に関与するUGT分子種 (社内資料)
- ミチグリニド代謝に関与するチトクロームP450分子種 (社内資料)
- 田中俊一ほか：薬理と治療, 35(suppl.1), 5, 2007.
- 2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験 (社内資料)
- 田中俊一ほか：薬理と治療, 35(suppl.1), 23, 2007.
- 加来浩平ほか：薬理と治療, 35(suppl.1), 51, 2007.
- 加来浩平ほか：薬理と治療, 35(suppl.1), 73, 2007.
- Kohei, K. et al. : Endocrine Journal, 56(5), 657, 2009.
- Kohei, K. et al. : Endocrine Journal, 56(6), 739, 2009.
- 2型糖尿病患者を対象とした長期併用投与試験 (ビグアナイド系薬剤・DPP-4阻害剤) (社内資料)
- 2型糖尿病患者を対象とした第II相臨床試験 (社内資料)
- Ichikawa, K. et al. : Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 29(5-6), 423, 2002.
- 生島一真ほか：薬理と治療, 32(2), 73, 2004.
- Ohnota, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 269(2), 489, 1994.
- Ichikawa, K. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 52(8), 605, 2002.
- Sunaga, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 431(1), 119, 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ください。

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
 〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号
 TEL.03-3279-2304

® 登録商標

製造販売元  キッセイ薬品工業株式会社
 松本市芳野19番48号



(2) 長期併用投与試験¹⁶⁾

2型糖尿病患者161例に、ボグリボースと本剤1回5mg又は10mg、1日3回で経口投与を開始し、52週間併用投与したところ、安定したHbA1c (JDS) の改善が確認された。

*** 3. チアゾリジン系薬剤併用療法

(1) 第II/III相二重盲検比較試験¹⁷⁾

食事療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩単独療法のみで十分な血糖コントロールが得られていない381例の2型糖尿病患者 (併用投与開始時のHbA1c (JDS) 平均値7.51%) を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩15mg又は30mgに本剤1回5mg、10mg又はプラセボを上乗せして1日3回毎食直前16週間経口投与した。最終評価時のHbA1c (JDS) の変化量は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群-0.02%に対し、本剤10mg併用群で-0.67%、5mg併用群で-0.45%と共に有意に低下した (いずれもp<0.001, 分散分析)。低血糖症状の発現頻度は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群の2.4%に対し、本剤10mg併用群で3.9%、本剤5mg併用群で2.4%であった。

(2) 長期併用投与試験¹⁸⁾

2型糖尿病患者171例に、ピオグリタゾン塩酸塩と本剤1回10mg、1日3回から経口投与を開始し、52週間併用投与したところ、安定したHbA1c (JDS) の改善が確認された。

** 4. ビグアナイド系薬剤併用療法及びDPP-4阻害剤併用療法¹⁹⁾

食事療法に加えて、ビグアナイド系薬剤単独又はDPP-4阻害剤単独による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない135例の2型糖尿病患者 (ビグアナイド系薬剤併用群：68例 (併用投与開始時のHbA1c (JDS) 平均値：7.11%)、DPP-4阻害剤併用群：67例 (併用投与開始時のHbA1c (JDS) 平均値：7.08%)) を対象に、ビグアナイド系薬剤又はDPP-4阻害剤と本剤1回10mg、1日3回から経口投与を開始し、52週間併用投与した。投与28週及び投与52週のHbA1c (JDS) の変化量は、ビグアナイド系薬剤併用群でそれぞれ-0.33%及び-0.28%、DPP-4阻害剤併用群でそれぞれ-0.46%及び-0.44%であり、いずれの併用群においても安定したHbA1c (JDS) の改善が確認された。また、低血糖症状の発現頻度は、ビグアナイド系薬剤併用群及びDPP-4阻害剤併用群でそれぞれ2.9%及び3.0%であった。

－薬効薬理－

1. 血糖上昇抑制作用

(1) 2型糖尿病患者20名において、二重盲検クロスオーバー法を用いて、単回投与試験を行った。本剤10mg投与により食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖上昇が抑制された²⁰⁾。

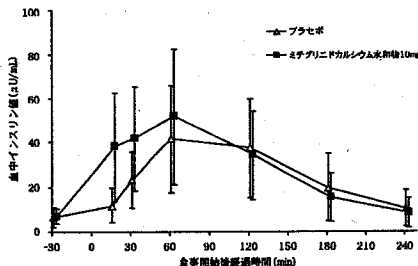


図 2 2型糖尿病患者における血中インスリン濃 (平均値±標準偏差)

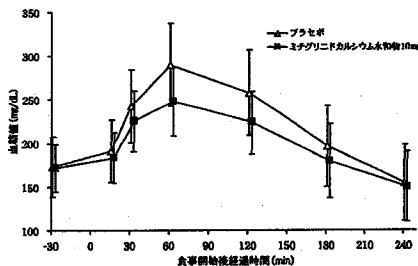


図 3 2型糖尿病患者における血糖値 (平均値±標準偏差)

(2) ストレプトゾチン誘発糖尿病モデルラットにミチグリニドカルシウム水和物を経口投与すると、速効性のインスリン分泌促進作用により、液体飼料経口負荷後の血糖上昇が抑制され、負荷後の血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積値は低下した (in vivo)^{21, 22)}。

2. 作用機序

ミチグリニドカルシウム水和物は、膵β細胞のスルホニル尿素受容体への結合を介して、ATP感受性K⁺チャネル (K_{ATP}チャネル) 電流を阻害することにより、インスリンの分泌を促進する (in vitro)^{23, 24, 25)}。

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	リピオドール 480 注 10mL
2	一般名	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
3	申請者名	ゲルベ・ジャパン株式会社
4	成分・分量	1 アンプル (10mL) 中、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルをヨウ素として 4.8g (38w/w%) を含有する。
5	用法・用量	<p><u>1. リンパ系撮影</u> 本剤を皮膚直下の末梢リンパ管内に注入する。 用量はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとして、通常、上腕片側5~6mL、下肢片側10mLである。 注入速度は毎分0.3~0.5mL程度が望ましい。</p> <p><u>2. 子宮卵管撮影</u> 用時医師が定める。ただしヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとして、通常、5~8mLを200mmHg以下の圧で注入することを原則とし、症状により適宜増減する。</p> <p><u>3. 医薬品又は医療機器の調製</u> <u>本剤を適量とり、医薬品又は医療機器の調製に用いる。</u> (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	リンパ系撮影、子宮卵管撮影、 <u>医薬品又は医療機器の調製</u> (下線部は今回追加)
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルであり、今回、医薬品又は医療機器の調製に関する効能・効果について申請したものである。 ・「添付文書(案)」を別紙として添付。

**2013年××月改訂（第7版、適応症追加に伴う改訂）
*2011年6月改訂（第6版）

貯法：遮光・室温保存
使用期限：容器、外箱に表示
注意：取扱い上の注意の項参照

日本標準商品分類番号
877211

*承認番号	22300AMX00396
*薬価収載	2011年6月
*販売開始	不明
*再評価結果	1982年1月

処方せん医薬品[※] **リンパ系・子宮卵管造影剤 医薬品又は医療機器の調製用剤

*リピオドール®480注10mL

Lipiodol® 480 inj. 10mL

ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル注射液

【警告】

- (1)ショック等の重篤な副作用があらわれることがある。
- ** (2) 医薬品又は医療機器の調製
標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳塞栓、肺塞栓、急性呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるため、投与に際しては標的とする部位以外への流入に注意するとともに、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
- ** (3) ヒストアクリルの調製
1) 胃静脈瘤の塞栓療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、胃静脈瘤の内視鏡治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
2) 胃静脈瘤の塞栓療法後に、壊死/潰瘍による出血、菌血症、発熱、慢性的癒痕食道狭窄がまれに起こることがある。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- ** (1) 本剤の成分又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある者
[ヨード過敏症発症の確率が極めて高い]
- (2) 重篤な甲状腺疾患のある患者
[本剤はヨード剤なので甲状腺に影響するおそれがある]
- ** (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（子宮卵管造影）
[妊娠中の投与に関する安全性が確立していない]

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

- (1) 一般状態の極度に悪い患者
[副作用が重篤化するおそれがある]
- (2) 重篤な心障害のある患者
[副作用が重篤化するおそれがある]
- (3) 重篤な肝障害のある患者（リンパ系造影）
[本剤の代謝・排泄が障害されることにより副作用があらわれる可能性がある]
- (4) 重篤な腎障害（無尿等）のある患者（リンパ系造影）
[本剤の代謝・排泄が障害されることにより副作用があらわれる可能性がある]
- (5) 呼吸機能の著しく低下している患者（リンパ系造影）
[副作用が重篤化するおそれがある]
- (6) リンパ管閉塞の明らかな患者、急性耳下腺炎又はリンパ系に炎症のある患者（リンパ系造影）
[副作用が重篤化するおそれがある]

【組成・性状】

本剤は1アンプル中、ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル10mLにヨウ素量として48g（38%w/w）を含有する。

内容量（mL）	10
ヨード含有量（mg/mL）	480
1アンプル中のヨード含有量（g）	48
性状	淡黄色～黄褐色の澄明な粘性の油性注射液

【効能・効果】

- ** リンパ系造影、子宮卵管造影、医薬品又は医療機器の調製
- ** [効能・効果に関連する使用上の注意]
調製用剤として、下記の医療機器に用いる。
血管内塞栓促進用補綴材 ヒストアクリル

【用法・用量】

1. リンパ系造影
本剤を皮膚直下の末梢リンパ管内に注入する。用量はヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステルとして、通常、上腕片側5～6mL、下肢片側10mLである。注入速度は毎分0.3～0.5mL程度が望ましい。
2. 子宮卵管造影
用時医師が定める。ただしヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステルとして、通常、5～8mLを200mmHg以下の圧で注入することを原則とし、症状により適宜増減する。
- ** 3. 医薬品又は医療機器の調製
本剤を適量とり、医薬品又は医療機器の調製に用いる。

** [用法・用量に関連する使用上の注意]

調製用剤として用いる場合には、下記の医療機器の添付文書を必ず確認すること。
血管内塞栓促進用補綴材 ヒストアクリル

【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) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を有する者
[ヨード過敏症発症の確率が高い]
- (2) 甲状腺疾患のある患者
[本剤はヨード剤なので甲状腺に影響するおそれがある]
- ** (3) 以下に示す患者については、治療効果が原疾患の自然経過を上回ると判断される場合以外は使用しないこと（ヒストアクリルの調製）。
- 1) 高度黄疸例（総ビリルビン40mg/dL以上）
 - 2) 高度の低アルブミン血症（25g/dL以下）
 - 3) 高度の血小板減少（2万/μL以下）
 - 4) 全身の出血傾向（DICなど）
 - 5) 大量の腹水貯留
 - 6) 高度の肝性脳症
 - 7) 高度腎機能不良例

2. 重要な基本的注意

- (1)ショック等の発現に備え、十分な問診を行うこと。
- (2)投与量と投与方法の如何にかかわらずまれに過敏反応を示すことがある。本剤によるショック等の重篤な副作用は、ヨード過敏反応によるものとは限らず、それを確実に予知出来る方法はないので、投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。なお、油性造影剤であるため本剤による皮内反応テストは行わないこと。
- **(3)投与にあたっては、開始時より患者の状態を観察しながら、過敏反応の発現に注意し、慎重に投与すること。また、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- **(4)子宮腔内の血管露出部等より血液中へ移行する可能性があり、重篤な副作用が発現するおそれがある(子宮卵管造影)。
- **(5)調製剤として用いる場合には、調製する医薬品又は医療機器の添付文書の警告、禁忌、使用上の注意等を必ず確認すること。
- **(6)本剤によりヒストアクリルを希釈しすぎた場合、標的とする臓器以外の臓器における塞栓、梗塞を起こす可能性があるため注意すること(ヒストアクリルの調製)。

3. 副作用

リンパ系撮影^{1,3,4)}

承認時及び市販後の調査症例374例中、300例(80.2%)に副作用が報告され、特に、肺脂肪塞栓像143例(38.2%)、発熱135例(36.1%)の発現頻度が高かった。しかし、肺脂肪塞栓像の脂肪は肺動脈を閉塞しているものではなく、血管内に浮遊しているものであり、臨床的に問題のある症例はほとんどなかった。これらは、注入量、注入速度を注意することにより防げられると思われる。また、発熱は一過性で翌日には回復しており、重篤なものではなかった。

子宮卵管造影²⁾

市販後の調査症例1,050例中、副作用としては腹痛2例(0.2%)、胸痛1例(0.1%)、油性剤の残留5例(0.5%)であった。

**医薬品又は医療機器の調製

ヒストアクリルの調製

副作用発現頻度が明確となる試験等を実施していない。

(1)重大な副作用

1)ショック

ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**2)肺炎

肺炎があらわれることがある(リンパ系撮影、ヒストアクリルの調製)。

**3)血栓塞栓症

脳塞栓(0.1%未満)及び肺塞栓があらわれることがある(リンパ系撮影)。

脳塞栓、肺塞栓、門脈塞栓、脾梗塞等があらわれることがある(ヒストアクリルの調製)。

**(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

リンパ系撮影・子宮卵管造影

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚			皮膚炎		発疹
呼吸器			せき、くしゃみ、喀痰等		
循環器	肺脂肪塞栓像		チアノーゼ		
消化器			腹痛		食欲不振、下痢等
適用部位			疼痛		

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
白血球・網内系					リンパ管炎(一過性)
その他	発熱		油性剤の残留	胸痛	熱感等、異物肉芽腫型

注) 子宮卵管造影に際して卵管通過性不良の場合、卵管内に造影剤が長期残留して生じることがある(特に、通過障害が炎症の場合には炎症を再燃させる危険性があるので注意すること)。

ヒストアクリルの調製⁵⁾⁻¹⁸⁾

種類	頻度	頻度不明
呼吸器	せき、胸痛	
消化器	嚥下障害	
精神神経系	一過性の麻痺	
適用部位	潰瘍、粘膜の壊死、出血	
その他	発熱、腹痛、背部痛、感染症、菌血症、敗血症	

4. 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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

また、本剤投与の際にはX線照射を伴うので、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(子宮卵管造影)。

あるいは、診断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(リンパ系撮影)。

6. 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)。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺機能検査等の放射性ヨードによる診断が必要な場合には、本剤の投与前に実施すること。

[検査値に影響を及ぼすことがある]

8. 適用上の注意

**(1)静脈内に注入しないように注意すること(リンパ系撮影・子宮卵管造影)。

(2)疼痛、卵管壁の損傷、造影剤の脈管内侵入、異物肉芽腫が発生することがあるので、本剤の注入量、注入速度等について十分注意すること(子宮卵管造影)。

(3)リンパ管破裂、塞栓、造影剤の管外漏出、疼痛が発生することがあるので、本剤の注入量、注入速度等については十分注意すること(リンパ系撮影)。

(4)皮膚切開部の局所感染を起こすことがあるので、局所及び器具の消毒を十分に行い、また、抗生物質、サルファ剤等の投与を行うこと(リンパ系撮影)。

**(5)ヒストアクリルの調製に用いる場合には、本剤とヒストアクリルを混合し、混合した時点で硬化していないこと等、性状を確認した上で投与すること。

(6)アンプルカット時に、ガラス微小片の混入を避けるため、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。

**(7)可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ2-エチルヘキシル] を含むポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するおそれがある。また、ポリカーボネート製の三方活栓は浸食によりコネクター部分が破損するおそれがあることより、DEHPを含むカテーテル、延長チューブ、及びポリカーボネート製の三方活栓等¹⁹⁾の使用を避けること。

(8)1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

****9. その他の注意**

承認外の肝動脈塞栓療法使用例で、重篤な胃・十二指腸潰瘍や脳塞栓、肺塞栓、肝臓への影響等が報告されている。

【臨床成績】

1. リンパ系撮影^{3,4)}

7施設145例において、本剤の造影能に良好な成績が得られている。

2. 子宮卵管撮影²⁾

総症例1,050例において、本剤の造影能に良好な成績が得られている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (ethyl ester of iodinated poppy-seed oil fatty acid)

性状：淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液。

溶解性：本品はエタノール (95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムと混和する。本品は水に溶けない。

本品は空気又は光によって徐々に暗褐色となる。

[比重] d_{20}^{20} 1.270～1.292

[粘度] 27～54mm²/s (20℃)

【取扱い上の注意】

本剤はロットにより色調に多少の異同がありますが、淡黄色～黄褐色の範囲であれば異状ではありません。

【包装】

リピオドール[®]480注10mL：5アンブル

****【主要文献】**

- 1) 市場正敏：日本胸部外科学会雑誌. 1968；16：525-543.
- 2) 百瀬和夫ほか：日本不妊学会雑誌. 1981；26：183-186.
- 3) 鈴木慎二ほか：日本医学放射線学会雑誌. 1964；24：275-283.
- 4) 入野昭三：臨床放射線. 1965；10：134-143.
- 5) Iwase H, et al. : *Gastrointest Endosc.* 2001；53：585-592.
- 6) Ogawa K, et al. : *J Gastroenterol Hepatol.* 1999；14：245-250.
- 7) Lim YS : *Korean J Radiol.* 2012；13：S40-S44.
- 8) El Amin H, et al. : *Trop Gastroenterol.* 2010；31：279-284.
- 9) Chang YI, et al. : *Dig Dis Sci.* 2010；55：2391-2397.
- 10) Hou MC, et al. : *Gastrointest Endosc.* 2009；70：668-675.
- 11) Hong CH, et al. : *J Gastroenterol Hepatol.* 2009；24：372-378.
- 12) Belletrutti PJ, et al. : *Can J Gastroenterol.* 2008；22：931-936.
- 13) Lo GH, et al. : *Endoscopy.* 2007；39：679-685.
- 14) Tan PC, et al. : *Hepatology.* 2006；43：690-697.
- 15) Sarin SK, et al. : *Am J Gastroenterol.* 2002；97：1010-1015.
- 16) Chen WC, et al. : *Gastrointest Endosc.* 2001；54：214-218.
- 17) Lo GH, et al. : *Hepatology.* 2001；33：1060-1064.
- 18) Mostafa I, et al. : *J Egypt Soc Parasitol.* 1997；27：405-410.
- 19) 工藤剛史ほか：神戸大学医学部紀要. 2004；64：77-82.

***【文献請求先】**

テルモ株式会社 コールセンター
〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
TEL 0120-12-8195

製造販売元

Guerbet | ■■■

ゲルベ・ジャパン株式会社
東京都千代田区麹町4丁目5番10号

販売元

TERUMO[®]

テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

1309A

リピオドール、Lipiodolはゲルベ社の登録商標です。Ⓢ、TERUMOはテルモ株式会社の登録商標です。