

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第一部  
議事第一次

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ベルソムラ錠15 mg、同錠20 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.1)
- 議題2 医薬品リツキサン注10mg/mL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 asfotase alfaを希少疾病用医薬品として指定することの可否について  
(資料No.3)
- 議題4 リツキシマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について  
(資料No.4)
- 議題5 ISIS 420915を希少疾病用医薬品として指定することの可否について  
(資料No.5)
- 議題6 BG00012を希少疾病用医薬品として指定することの可否について  
(資料No.6)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ラミクタール錠25mg及び同錠100mgの製造販売承認事項一部変更承認について  
(資料No.7)
- 議題2 医薬品ビクテーザ皮下注18 mg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 医薬品メゲルコ錠250mg及び同錠500mgの製造販売承認事項一部変更承認について  
(資料No.9)

4. その他

5. 閉会

平成26年8月1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	ベルソムラ錠15mg 同 錠20mg	MSD㈱	製販 製販	承認 承認	スボレキサント	不眠症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	リツキサン注10mg/mL	全薬工業㈱	製販	一変	リツキシマブ (遺伝子組換え)	難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
報告	ラミクタール錠25mg 同 錠100mg	グラクソ・スミスクライン㈱	製販 製販	一変 一変	ラモトリギン	てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)、強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	残余 (平成28年10月15日まで)	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
報告	ビクトーザ皮下注18 mg	ノボ ノルディスク ファーマ ㈱	製販	一変	リラグルチド (遺伝子組換え)	2型糖尿病を効能・効果とする新効能医薬品	—	残余 (平成30年1月19日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
報告	メトグルコ錠250mg 同 錠500mg	大日本住友製薬㈱	製販 製販	一変 一変	メトホルミン塩酸塩	2型糖尿病を効能・効果とする新用量医薬品(小児)	—	—	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
MSD株式会社	ベルソムラ錠 15 mg、同錠 20 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	スボレキサント	
効能・効果	不眠症	
用法・用量	通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20 mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。	
申請年月日	平成24年12月4日	
再審査期間	8年（新有効成分含有医薬品）	
承認条件	市販直後調査	
その他		
審査上の論点	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本邦においては、成人の6～10%以上が不眠症と言われている。</li> <li>・オレキシン受容体にオレキシンが結合すると脳が活性化することが知られており、本剤はオレキシン受容体を阻害することで、脳を覚醒状態から睡眠状態へと移行させる。</li> <li>・海外では、米国で審査中であり、本剤が承認されている国又は地域はない（2014年3月現在）。</li> <li>・類薬は、不眠症に適応を有するものとして、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系不眠症治療薬並びにメラトニン受容体作動薬。オレキシン受容体拮抗作用を作用機序とする不眠症治療薬は初めて。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
全薬工業株式会社	リツキサン注 10mg/mL	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</li> <li>2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患</li> <li>3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</li> <li>4. <u>難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）</u></li> <li>5. <u>インジウム（111In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（90Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与</u></li> </ol> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>	
用法・用量	<p>&lt;難治性ネフローゼ症候群に用いる場合&gt;</p> <p><u>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m<sup>2</sup> を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は 500mg までとする。</u></p> <p style="text-align: right;">（追加部分のみ）</p>	
申請年月日	平成 25 年 12 月 26 日	
再審査期間	10 年（希少疾病用医薬品）	
承認条件	市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品	
審査上の論点	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ネフローゼ症候群は、尿中に大量のタンパク質が排出される腎臓疾患であり、血液中のタンパク質が減少するため、浮腫（むくみ）や脂質異常症等を引き起こす。</li> <li>・ 通常、ステロイド剤や免疫抑制剤が治療に用いられるが、ステロイド剤からの離脱が困難な場合や既存の免疫抑制剤に反応しない場合は難治性とされ、腎不全に進行する。</li> <li>・ 本邦における難治性ネフローゼ症候群の患者数は 約 1,000 人である。</li> <li>・ 本薬は、抗 CD20 モノクローナル抗体であり、B 細胞（免疫細胞の 1 種）表面の CD20 抗原への結合を介し細胞傷害作用を示す。</li> <li>・ 本薬は、B 細胞の関与が示唆されている微小変異型（小児期での発症が多い）難治性ネフローゼ症候群を対象に開発が行われた。</li> <li>・ 本邦において、ネフローゼ症候群に適応を有する類薬はない。</li> <li>・ 2013 年 11 月時点で、本剤は海外 126 の国又は地域で承認されているが、ネフローゼ症候群の効能・効果が承認されている国又は地域はない。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
グラクソ・スミスクライン 株式会社	ラミクタール錠 25 mg、 同錠 100 mg	一部変更 部会：報告／分科会：なし
一般名	ラモトリギン	
効能・効果	<p><u>てんかん患者の下記発作に対する単剤療法</u></p> <p style="padding-left: 2em;"><u>部分発作（二次性全般化発作を含む）</u></p> <p style="padding-left: 2em;">強直間代発作</p> <p>他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法</p> <p style="padding-left: 2em;">部分発作（二次性全般化発作を含む）</p> <p style="padding-left: 2em;">強直間代発作</p> <p style="padding-left: 2em;">Lennox-Gastaut 症候群における全般発作</p> <p>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</p> <p style="text-align: right;">（下線部今回追加）</p>	
用法・用量	<p><u>てんかん患者に用いる場合：</u></p> <p><u>成人：</u></p> <p>・<u>単剤療法の場合：</u></p> <p><u>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。</u></p> <p>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</p> <p>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。</p> <p>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：</p> <p>(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：</p> <p>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。</p> <p>(2) (1) 以外の抗てんかん薬を併用する場合：</p> <p><u>単剤療法の場合に従う。</u></p>	

小児:

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15 mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に1日量として最大0.3 mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合は1日1~5 mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用していない場合は1日1~3 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200 mgまでとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6 mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に1日量として最大1.2 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5~15 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400 mgまでとする。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合:

・単剤療法の場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50 mgずつ、1日用量は最大200 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200 mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300 mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300~400 mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じ

	<p>て適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mg ずつ、1日用量は最大400 mg までとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。</p> <p>(2) (1) 以外の薬剤を併用する場合: 単剤療法の場合に従う。</p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加、二重下線部今回変更)</p>
申請年月日	平成25年9月12日
再審査期間	残余期間(平成28年10月15日まで)
承認条件	なし
その他	—
審査上の論点	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤は、神経細胞の過剰興奮を抑えることで抗てんかん作用を示す。</li> <li>・ 本邦のてんかん患者は推定216,000人。</li> <li>・ 本邦において、2008年10月に、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作等の併用療法の効能・効果で承認されており、2011年7月には、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能・効果が追加されている。</li> <li>・ 類薬としては、単剤で使用可能な抗てんかん薬として、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ゾニサミド等が承認されている。</li> <li>・ 本剤は、第二世代抗てんかん薬(安全域が広く薬物血中濃度モニタリングを必ずしも必要としない)として、初めて単剤療法で使用されるものであり、てんかん患者に新たな治療の選択肢をもたらすものとなる。</li> <li>・ 海外において、本剤は米国、欧州等の100カ国以上で承認されており、てんかんに対する単剤療法に係る効能・効果については、米国、欧州(英国、独国、仏国等)等で承認されている(2013年8月現在)。</li> </ul>

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ビクトーザ皮下注 18 mg	一部変更 部会：報告/分科会：なし
一般名	リラグルチド（遺伝子組換え）	
効能・効果	<p>2型糖尿病</p> <p>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</p> <p>①食事療法、運動療法のみ</p> <p>②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</p> <p style="text-align: right;">（下線部削除）</p>	
用法・用量	<p>通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を 1日 1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日 1回 0.3 mg から開始し、1週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日 0.9mg を超えないこと。</p> <p style="text-align: right;">（変更なし）</p>	
申請年月日	平成 25 年 9 月 26 日	
再審査期間	残余期間（平成 30 年 1 月 19 日まで）	
承認条件	なし	
その他	なし	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本邦における糖尿病有病者数は約 950 万人（平成 24 年国民健康・栄養調査）である。</li> <li>・ 食事などにより血糖値が上昇すると、消化管（小腸）からグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）等のホルモンが分泌される。GLP-1 は膵臓に作用して、インスリン分泌促進作用などを示す。</li> <li>・ 本薬は GLP-1 の遺伝子組換え体であり、GLP-1 と同様にインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を有する。本邦では、平成 22 年 1 月に承認された。</li> <li>・ 本邦において、GLP-1 製剤としての類薬は、エキセナチド、リキシセナチドがある。</li> <li>・ 2014 年 5 月現在、米国及び欧州を含む 85 カ国で承認されている。</li> <li>・ 本申請にあたり「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて臨床試験が実施されている。今般、医療現場で本剤との併用が想定され得る他の経口血糖降下薬との併用療法の有効性が確認されたことから、効能・効果を「2型糖尿病」に変更する一変申請がなされた。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
大日本住友製薬 株式会社	メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg	一部変更 部会：報告／分科会：なし
一般名	メトホルミン塩酸塩	
効能・効果	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えて、スルホニルウレア剤を使用 <div style="text-align: right;">(変更なし)</div>	
用法・用量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500 mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500 mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250 mgまでとする。 <u>通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500 mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500 mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000 mgまでとする。</u> <div style="text-align: right;">(下線部追加)</div>	
申請年月日	平成25年10月24日	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議の検討を踏まえ、開発要請	
審査上の論点	<b>【概要】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本邦における糖尿病有病者数は 約 950 万人であるが、小児 2 型糖尿病の推定患者数は約 1000 例（平成 17 年度小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数）である。</li> <li>・ 本薬はビグアナイド系薬剤であり、肝臓における糖新生抑制、末梢組織における糖取り込み促進及び小腸からの糖吸収抑制により血糖を降下させる。本邦では、平成 22 年 1 月に承認された。</li> <li>・ 本邦において、小児に対する用法・用量の記載がある経口血糖降下薬は、SU 剤（グリメピリド、グリベンクラミド）のみである。</li> <li>・ 小児に対しては、2013 年 5 月時点で米国及び欧州を含めた 57 カ国で承認されている。また、成人に対しては、本邦で 250 mg 錠が 2010 年 1 月、500 mg 錠が 2012 年 8 月に承認されており、2013 年 5 月時点では、100 カ国以上において販売されている。</li> </ul>	

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	asfotase alfa (アスフォターゼアルファ)
申 請 者	アレクシオン ファーマ合同会社
予定される効能・効果	低ホスファターゼ症
疾 病 の 概 要	本疾患は、組織非特異型アルカリホスファターゼ遺伝子の不活化変異の結果、骨マトリックスの石灰化が阻害され、乳幼児及び小児はくる病を、また、年齢に関わらず骨軟化症を引き起こす先天性の骨代謝疾患である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
患 者 数	推定 200 人（5万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低ホスファターゼ症による骨変形をもたらす永続的障害等は、生命予後に影響を及ぼす場合もある。</li> <li>・ 現在、本疾患では6つの病型が報告されているが、その内、特に周産期型では多くの場合、四肢の短縮や変形を伴い、胎児期又は乳児期の早い段階で死亡することが多い。</li> <li>・ また、乳児型では肋骨骨折等を原因とする肺合併症等を来すことが多く、生後1年以内の死亡率は約50%と報告されている。</li> <li>・ 現在、本疾患に対して承認を有する医薬品はなく、対症療法として気管挿管による人工呼吸療法、食事療法、ビタミンB6製剤の投与、外科的手術等が行われている。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 海外において、第I相試験が終了し、第II相試験 3 試験、第II相試験からの延長試験 2 試験が実施中である。</li> <li>・ 日本を含む6カ国において国際共同第II相試験 1 試験が実施中である。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	全薬工業株式会社
予定される効能・効果	後天性血栓性血小板減少性紫斑病
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、血小板凝集による血栓が全身に生じ、細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少、細血管内血小板血栓、発熱及び動揺性精神神経障害といった徴候を示す疾患である。</li> <li>・ 後天性 TTP では、血小板凝集を調節する ADAMTS-13 の活性が、自己抗体の生成により低下していることが原因となり、血小板粘着凝集が惹起されていると考えられる。</li> </ul>
<p style="text-align: center;">○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
患 者 数	TTP の総患者数は 500 人未満（5万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現在、後天性 TTP の治療には、血漿交換療法とステロイドパルス療法の併用が実施されるが、難治例、再発例がある。</li> <li>・ 補助療法としては、新鮮凍結血漿輸注が用いられるが、抗 ADAMTS-13 自己抗体の抗体価が高い場合にはほとんど無効である。</li> <li>・ 本薬は、抗体産生に参与する B 細胞を傷害することにより、抗 ADAMTS-13 自己抗体の産生を抑制すると推測されており、難治又は再発の TTP に対しても有効であることが期待される。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 海外第Ⅱ相試験で有効性及び安全性が検討された。</li> <li>・ TTP に対する本薬の有効性に関して、12 報（27 例）の統合解析が実施され、93%の症例で有用性が示された。</li> <li>・ 本邦においては、多施設共同オープンラベル試験が医師主導治験として平成 26 年 1 月より実施されている。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	ISIS 420915
申 請 者	グラクソ・スミスクライン株式会社
予定される効能・効果	トランスサイレチン家族性アミロイドポリニューロパチー
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ トランスサイレチン家族性アミロイドポリニューロパチー（TTR-FAP）は、トランスサイレチン（TTR）遺伝子の変異により TTR 蛋白が不安定化することで、不溶性の蛋白が末梢神経系、消化管及び心臓を始めとする様々な組織に沈着することで生じる全身性の疾患である。</li> <li>・ 主な臨床症状は、錯感覚、感覚鈍麻等の感覚性ニューロパチーや、新不整脈、発作的な胃腸障害等の自律神経性ニューロパチー等。</li> <li>・ 日本人患者の平均発症年齢は 20～30 歳代とされ、臨床症状は進行性であり、発症後平均 10～13 年で栄養失調、腎不全等により死に至る。</li> </ul>
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が 5 万人未満であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
患 者 数	推定 130 人程度（5 万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TTR-FAP に対する治療法は、対症療法及び同所性肝移植に限られていた。肝移植は、変異性 TTR 蛋白の産生を減少させ、症状の進行を遅らせることができるが、進行を完全に阻止することは困難である。また、高齢者や罹病期間の長い患者では転帰が良好でない。</li> <li>・ 治療薬としては、平成 25 年 9 月に TTR 蛋白の変性を抑制するタファミジスメグルミンが承認されたが、本邦における使用経験は限られている。</li> <li>・ 本剤は、TTR の mRNA を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、TTR 蛋白の産生を抑制し、血漿中の TTR 蛋白量を減少させ、疾患進行を抑制すると考えられている。タファミジスメグルミンとは異なる作用機序であり、TTR-FAP 患者の新たな治療の選択肢となることが期待される。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 海外で健康成人を対象とした第 I 相試験が終了し、平成 25 年 2 月より TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第 II / III 相試験が進行中である。</li> <li>・ 本邦においては、今後、第 III 相試験の実施が計画されている。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	BG00012
申 請 者	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
予定される効能・効果	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性硬化症は、炎症、脱髄並びにオリゴデンドロサイト及びニューロンの消失を特徴とする中枢神経系の自己免疫性疾患である。</li> <li>・ 典型的な症状として脱力、感覚消失、視力障害、平衡機能不全があり、疾患初期は完全に消失することがあるものの、再発を繰り返すうちに回復は次第に困難となる傾向があり、身体障害及び認知機能低下に至る。</li> <li>・ 多発性硬化症患者の約半数は、初回診断から 15 年以内に介助なしでの歩行が困難になる。</li> </ul>
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
患 者 数	推定約 17,000～20,000 人（5万人未満を満たす）
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本邦における多発性硬化症の治療薬としては、インターフェロン製剤、フィンゴリモド及びナタリズマブが承認されている。</li> <li>・ インターフェロン製剤は、第一選択薬として最も多く使われているが、うつ病、自殺念慮、間質性肺炎等の副作用により使用が制限される場合がある。フィンゴリモドは、経口薬で利便性は高いものの、徐脈、房室性ブロック、感染、白血球減少症等のリスクを最小化するために投与中は綿密に監視する必要がある。また、長期安全性及び有効性のデータを収集中である。また、ナタリズマブは、使用経験が極めて限られており、進行性多巣性白質脳症を発症し死亡に至った症例があり、厳格な流通管理のもと他の多発性硬化症治療薬で十分な効果が得られない場合等に限定して使用されている。</li> <li>・ 本剤は、炎症や酸化ストレス等の有害なストレスに対する防御的な反応を促進する内因性の細胞防御機構である Nrf2 経路を活性化し、多発性硬化症に対し効果を発揮すると考えられている。</li> <li>・ 海外第Ⅲ相試験において、年間再発率の低下、障害進行の遅延が認められており、安全性の面では胃腸障害、皮膚症状等が認められたが、いずれも非重篤であり、重篤な感染症等のリスク増加も認められなかった。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 平成 25 年 3 月に米国、平成 26 年 2 月に欧州で再発性多発性硬化症に対する治療薬として承認されている。</li> <li>・ 日本人患者を含む国際共同第Ⅲ相試験が進行中である。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

(新聞発表用)

1	販売名	ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg
2	一般名	ラモトリギン
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	ラミクタール錠 25mg : 1錠中ラモトリギン 25mg を含有する。 ラミクタール錠 100mg : 1錠中ラモトリギン 100mg を含有する。
5	用法・用量	<p><u>てんかん患者に用いる場合：</u></p> <p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・単剤療法の場合：           <p>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 25 mg を1日 1回経口投与し、次の2週間は1日 50 mg を1日 1回経口投与し、5週目は1日 100 mg を1日 1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100～200 mg とし、1日 1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大 100 mg ずつ、1日用量は最大 400 mg までとし、いずれも1日 1回又は2回に分割して経口投与する。</p> </li> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：           <p>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回 25 mg を隔日に経口投与し、次の2週間は1日 25 mg を1日 1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100～200 mg とし、1日 2回に分割して経口投与する。</p> </li> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：           <p>(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：               <p>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 50 mg を1日 1回経口投与し、次の2週間は1日 100 mg を1日 2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は1日 200～400 mg とし、1日 2回に分割して経口投与する。</p> </p></li> <li>(2) (1)以外の抗てんかん薬を併用する場合：               <p><u>単剤療法の場合に従う。</u></p> </li> </ul> <p>小児：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：           <p>通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.15 mg/kg を1日 1回経口投与し、次の2週間は1日 0.3 mg/kg を1日 1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合は1日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用していない場合は1日 1～3 mg/kg とし、1日 2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大 200 mg までとする。</p> </li> </ul>

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6 mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15 mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400 mgまでとする。

(2) (1)以外の抗てんかん薬を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合：

・単剤療法の場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50 mgずつ、1日用量は最大200 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200 mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300 mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400 mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1)以外の薬剤を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

(下線部今回追加、二重下線部今回変更)

6	<p>効能・効果</p>	<p><u>てんかん患者の下記発作に対する単剤療法</u>  <u>部分発作（二次性全般化発作を含む）</u>  <u>強直間代発作</u>  他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法  部分発作（二次性全般化発作を含む）  強直間代発作  Lennox-Gastaut 症候群における全般発作  双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制  (下線部今回追加)</p>
7	<p>備考</p>	<p>添付文書（案）を別紙として添付。  本剤はトリアジン骨格を有する抗てんかん薬であり、部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法に関する効能追加について申請したものである。</p>

抗てんかん剤  
ラミクタール®錠小児用 2mg  
ラミクタール®錠小児用 5mg

抗てんかん剤、双極性障害治療薬  
ラミクタール®錠 25mg  
ラミクタール®錠 100mg

Lamictal® Tablets  
ラモトリギン錠

規制区分:

劇薬、処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せん  
により使用すること)

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

	小児用 2mg	小児用 5mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
薬価収載	2008年12月			
販売開始	2008年12月			
効能追加	—	—	201x年xx月	201x年xx月
国際誕生	1990年11月			

【警告】

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること  
(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

【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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ラミクタール錠小児用 2mg	ラミクタール錠小児用 5mg	ラミクタール錠 25mg	ラミクタール錠 100mg
成分・含量	1錠中ラモトリギン 2mg	1錠中ラモトリギン 5mg	1錠中ラモトリギン 25mg	1錠中ラモトリギン 100mg
添加物	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン、リコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

2. 性状

白色の素錠であり、特異なおいがある。識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	形状 (mm)			質量 (mg)
		表	裏	側面	
ラミクタール錠小児用 2mg	LTG 2				40
ラミクタール錠小児用 5mg	GS CL2				101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				253

【効能・効果】

○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法

部分発作 (二次性全般化発作を含む)

強直間代発作

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法

部分発作 (二次性全般化発作を含む)

強直間代発作

Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

○てんかん患者に用いる場合:

成人 (ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :

・単剤療法の場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 25mg を1日1回経口投与し、次の2週間は1日 50mg を1日1回経口投与し、5週目は1日 100mg を1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に1日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100~200mg とし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減する

が、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合<sup>注1)</sup>：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注2)</sup>を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1)以外の抗てんかん薬<sup>注3)</sup>を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

<参考：てんかん患者に用いる場合（成人）>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 <sup>注1)</sup>		単剤療法の場合
		(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用する場合	(2) (1)以外の抗てんかん薬 <sup>注3)</sup> を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)		25mg/日 (1日1回投与)
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)		50mg/日 (1日1回投与)
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。		5週目は100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200～400mg/日 (1日2回に分割して投与)		100～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（「相互作用」の項参照）

注3) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤（「薬物動態」の項参照）

小児（ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注2)</sup>を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注2)</sup>を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合<sup>注1)</sup>：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注2)</sup>を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(2) (1)以外の抗てんかん薬<sup>注3)</sup>を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

<参考：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（小児）>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 <sup>注1)</sup>	
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用しない場合	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用する場合	(2) (1)以外の抗てんかん薬 <sup>注3)</sup> を併用する場合
1・2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)		0.6mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)		1.2mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。		1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与)	

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（「相互作用」の項参照）

注3) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤（「薬物動態」の項参照）

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：

・単剤療法の場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合<sup>注1)</sup>：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>注2)</sup>を併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1)以外の薬剤<sup>注4)</sup>を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

<参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 <sup>注1)</sup>		単剤療法の場合
		(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注2)</sup> を併用する場合	(2) (1)以外の薬剤 <sup>注4)</sup> を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
5週目	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
6週目以降	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

(「相互作用」の項参照)

注 4) リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤(「薬物動態」の項参照)

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせ投与すること(「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。
- (2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
  - 1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
  - 2) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合における1)以外の薬剤：ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤
- (3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること(1)参照)。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間(バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間(いずれも外国人のデータ)、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間)を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
- (4) 本剤を小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
- (5) 小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期(1~2週)に体重換算した1日用量が1~2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じて適切に用量の変更を行うこと。なお、2~6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。
- (6) 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。
- (7) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
- (8) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (3) 肝機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。](「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)
- (4) 腎不全患者[腎クリアランスが低下しているために、主代謝物(グルクロン酸抱合体)の血漿中濃度が健康成人よりも高くなる可能性がある。](「薬物動態」の項参照)
- (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者[重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。]

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。
- (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- (3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

### 3. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。

**併用注意**（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合には、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスベリドン	本剤とリスベリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	機序不明
経口避妊薬（卵巣ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵巣ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	

### 4. 副作用

#### てんかん患者における単剤療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 65 例中 20 例（30.8%）に副作用が発現した。その主なものは、発疹 10 例（15.4%）、頭痛 2 例（3.1%）、めまい 2 例（3.1%）、胃腸障害 2 例（3.1%）等であった（承認時）。

#### てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中 185 例（55.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例（18.5%）、めまい 51 例（15.2%）、肝機能障害 26 例（7.8%）、発疹 21 例（6.3%）、複視 18 例（5.4%）等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中 65 例（43.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例（12.8%）、めまい 12 例（8.1%）、傾眠 11 例（7.4%）等であった（承認時）。

小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中 107 例（50.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例（22.2%）、肝機能障害 21 例（9.9%）、めまい 12 例（5.7%）、発疹 11 例（5.2%）等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中 36 例（39.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例（15.2%）、傾眠 5 例（5.4%）等であった（承認時）。

#### 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

承認時までの成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤が投与された総症例 215 例中 74 例（34.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹 15 例（7.0%）、頭痛 9 例（4.2%）、胃腸障害 8 例（3.7%）、傾眠 8 例（3.7%）等であった。

また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例 92 例中 19 例（20.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害 5 例（5.4%）等であった（承認時）。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明<sup>※</sup>）及び**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（0.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の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（「警告」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。
- 2) **薬剤性過敏症症候群**<sup>1)</sup>（頻度不明<sup>※</sup>）の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中

止し、適切な処置を行うこと。

また、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。

- 3) 再生不良性貧血（頻度不明<sup>注</sup>）、汎血球減少（頻度不明<sup>注</sup>）、無顆粒球症（頻度不明<sup>注</sup>）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。
- 4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う）（頻度不明<sup>注</sup>）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。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

## (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注</sup>
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能が低下しているため、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) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
  - 1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊

娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

- 2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5 分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。
- 3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。
  - (2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。
  - (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。[本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある<sup>2)</sup>。]

## 7. 小児等への投与

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。また、てんかん患者における単剤療法について、小児等に対する安全性は確立していない。

（国内臨床試験において使用経験はない。）

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び 18 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。）

## 8. 過量投与

徴候、症状：過量投与（用量上限の 10~20 倍量）により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。

処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。

## 9. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 服用時：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

## 10. その他の注意

- (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
- (2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与 1 年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与 5 年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人 6 例にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した時、投与後 1.7~2.5 時間で  $C_{max}$  に達し、 $t_{1/2}$  は約 31~38 時間であった。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人 6 例にラモトリギン 50mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与 6 日目に定常状態に達した。

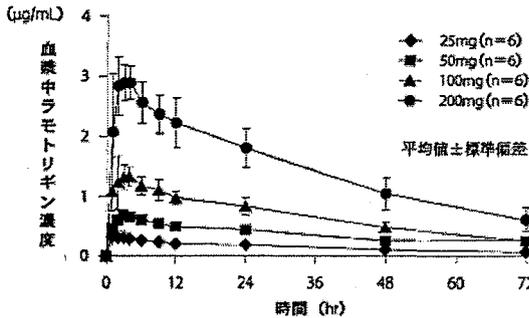


図 1: 健康成人にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

表 1: 健康成人にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2±4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.5±4.7	33.7±5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5±3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4±5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

(2) てんかん患者<sup>3)~9)</sup>

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤 200mg を投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は 9.6µg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は 2.2µg/mL であった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度、並びに成人てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者での定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量（「用法・用量」の項参照）は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表 2: 成人患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 <sup>b</sup> (µg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>a</sup>	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100~200	5 (10)	3.25 (1.44~9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200~400	60 (99)	2.81 (0.32~7.28) <sup>c</sup>
非併用	非併用	非併用	100~400	25 (25)	4.12 (2.0~13.3)

a: カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b: 中央値 (最小値~最大値)

c: 検出下限未満であった 1 サンプルを除く

表 3: 小児患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/kg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 <sup>b</sup> (µg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>a</sup>	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1~3	18 (45)	3.85 (1.07~11.38)
	併用	併用	1~5	48 (101)	2.32 (0.29~5.91)
非併用	併用	併用又は非併用	5~15	30 (54)	3.30 (0.70~9.82)

a: カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b: 中央値 (最小値~最大値)

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの  $t_{1/2}$  は約 13 時間であった (外国人のデータ)。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの  $t_{1/2}$  は約 70 時間であった。

(3) 生物学的利用率 (外国人のデータ)

健康成人 8 例にラモトリギン 75mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は 97.6% であった。

(4) 食事の影響 (外国人のデータ)

健康成人 12 例にラモトリギン 150mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時と比べ血漿中ラモトリギンの  $T_{max}$  は遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった。

2. 血漿蛋白結合率

53.1~56.2% (*in vitro*、ヒト血漿、濃度 1~10µg/mL)

3. 代謝・排泄 (外国人のデータ)

ラモトリギンは主にグルクロン酸抱合により代謝される。健康成人 6 例に <sup>14</sup>C-ラモトリギン 240mg (15µCi) を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94% が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体 (約 71%) として排泄され、以下未変化体 (10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体 (5~10%) 及びラモトリギン-N2-メチル体 (0.14%) の順であった。

4. 代謝酵素<sup>10), 11)</sup>

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素 (主に UGT1A4) で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム (臨床血漿中濃度) 存在下で <sup>14</sup>C-ラモトリギンを添加した際、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が 17~29% 低下した。

5. 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)<sup>12)</sup>

腎機能障害患者 12 例 (クレアチニンクリアランス: 平均 13mL/min) 及び透析患者 6 例 (血清クレアチニン: 平均 854µmol/L) にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの  $t_{1/2}$  は健康成人のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.2 倍に遅延し、AUC は腎機能障害患者で約 1.8 倍に増加した。また血液透析を 4 時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約 20% が透析により除去された。

6. 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)<sup>13)</sup>

健康成人 12 例及び肝硬変患者 24 例にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者において  $C_{max}$  の低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較して  $C_{max}$  及び  $T_{max}$  以外のパラメータに差がみられ、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{1/2}$  は腹水なしで約 2 倍、腹水ありで約 4 倍増加し、CL/F は腹水なしで 2/3、腹水ありで 1/3 に減少した。

表 4: 肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者 (対照群) (n=12)	中等度 肝硬変患者 (n=12)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (n=7)	腹水あり (n=5)
Child-Pugh 分類	—	A	B	C
C <sub>max</sub> (μg/mL)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
T <sub>max</sub> (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
t <sub>1/2</sub> (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値(範囲)

### 7. 高齢者における薬物動態 (外国人のデータ)

高齢者 12 例 (65 歳以上、クレアチニンクリアランス: 平均 61mL/min) にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、t<sub>1/2</sub> 及び CL/F の平均値 (標準偏差) は各々 2.35 (0.40) μg/mL、93.8 (21.0) μg·hr/mL、31.2 (5.4) 時間及び 0.396 (0.063) mL/min/kg であった<sup>14)</sup>。これらは、健康成人男性にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、t<sub>1/2</sub> 及び CL/F の平均値 (標準偏差)、各々 2.45 (0.18) μg/mL、117.30 (24.61) μg·hr/mL、31.2 (6.4) 時間、0.313 (0.087) mL/min/kg と顕著な差はなかった。

### 8. 相互作用

#### (1) 他剤との併用試験 (外国人のデータ)

##### 1) バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム 500mg (1 日 2 回) と本剤 50mg、100mg 及び 150mg (1 日 1 回) を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの t<sub>1/2</sub> は 2 倍以上であり、CL/F は 1/2 以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた。

表 5: 健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤 投与量	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>min</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45 ±0.61	2.53 ±0.46	1.83 ±0.98	75.3 ±14.1	66.7 ±10.9	0.17 ±0.03	0.94 ±0.10
		6.78 ±1.13	5.02 ±0.97	1.96 ±1.00	69.6 ±14.3	132.5 ±22.6	0.17 ±0.04	0.88 ±0.09
100mg	18	9.44 ±1.71	6.48 ±1.52	2.02 ±0.96	69.6 ±14.8	178.2 ±37.1	0.20 ±0.05	1.03 ±0.18
		9.44 ±1.71	6.48 ±1.52	2.02 ±0.96	69.6 ±14.8	178.2 ±37.1	0.20 ±0.05	1.03 ±0.18

平均値±標準偏差

##### 2) リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン 600mg (1 日 1 回) を 5 日間投与した翌日に本剤 25mg を単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 5.13L/hr 及び 14.1 時間であった。本剤単独投与 (プラセボ 5 日間投与の翌日に本剤 25mg を単回経口投与) した時のみかけのクリアランス値及び t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 2.6L/hr 及び 23.8 時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、t<sub>1/2</sub> は有意に短縮した<sup>15)</sup>。

##### 3) ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約 50%低下した<sup>16)</sup>。

##### 4) アタザナビル/リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、本剤 (100mg) とアタザナビル (300mg)、リトナビル (100mg) の 3 剤を併用投与した時のラモトリギンの

AUC、C<sub>max</sub> は、本剤 (100mg) を単回投与した時と比較してそれぞれ 32%、6%低下した<sup>17)</sup>。

##### 5) リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤 (400mg/日) の反復投与はリスペリドン単回投与時 (2mg) の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリドン 2mg とラモトリギンの併用投与後、14 例中 12 例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では 20 例中 1 例に傾眠がみられた。

##### 6) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg 含有)

健康成人女性に本剤 300mg と経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンの AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は本剤の単独投与時のそれぞれ 48%及び 61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間 (7 日間) では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約 2 倍となった。また、レボノルゲストレルの AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は経口避妊薬単独投与時のそれぞれ 81%及び 88%であった。一方、エチニルエストラジオールの AUC<sub>0-24</sub> は経口避妊薬単独投与時の 93%であったが、C<sub>max</sub> に違いはみられなかった。

##### 7) オランザピン

健康成人男性に本剤 200mg (1 日 1 回) とオランザピン 15mg (1 日 1 回) を反復投与した時の定常状態 (56 日目) におけるラモトリギンの AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> はラモトリギン単独投与時のそれぞれ 76%及び 80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンの AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> の幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった。

##### 8) ゾニサミド

てんかん患者において、本剤 (150~500mg/日) とゾニサミド (200~400mg/日) を 35 日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった<sup>18)</sup>。

##### 9) ガバペンチン

本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた 34 例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった<sup>19)</sup>。

##### 10) トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート (最高: 400mg/日) との併用はラモトリギンの定常状態時の AUC、C<sub>min</sub>、C<sub>max</sub> に影響を与えなかった<sup>20)</sup>。

##### 11) レベチラセタム

てんかん患者において、本剤とレベチラセタム (1000~4000mg/日) との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった<sup>21), 22)</sup>。

##### 12) プレガバリン

本剤 (100~600mg/日) を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン 200mg (1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度 (トラフ値) に影響を与えなかった<sup>23)</sup>。

##### 13) シメチジン

健康成人男性にシメチジン 400mg (1 日 2 回) を 5 日間投与した翌日に本剤 25mg を単回経口投与した時と本剤単独投与 (プラセボ 5 日間投与の翌日に本剤 25mg を単回経口投与) した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった<sup>15)</sup>。

##### 14) リチウム

健康成人男性に本剤 100mg (1 日 1 回) と無水グルコン酸リチウム 2g (1 日 2 回) を 6 日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった。

15) アリピプラゾール

本剤 100~400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール 10~30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンの C<sub>max</sub> 及び AUC は約 10%低下した<sup>24)</sup>。

(2) In vitro 試験

ラモトリギンは有機カチオントランスポーター (OCT2) を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された。

【臨床成績】

1. てんかん患者における単剤療法

<国際共同第Ⅲ相試験の成績>

(1) 成人における部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者 (未治療) 65 例 (日本人 39 例) に、日本及び韓国において非対照非盲検試験を実施した。維持用量を 200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期 (漸増期終了時から 24 週間) における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 <sup>21)</sup> (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85, 55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02, 54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]

注 1) 維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

維持投与期を終了した後の継続投与期 (24 週間) における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 <sup>22)</sup> (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42, 96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97, 99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88, 99.58]

注 2) 継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

<海外臨床試験成績>

(1) 部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与によるカルバマゼピン対照非盲検比較試験<sup>25)</sup>

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者 (未治療) 343 例 (12~72 歳) を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験を実施した。維持投与期 (漸増期終了時から 24 週間) における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	本剤 100mg/日群	本剤 200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率 <sup>21)</sup> (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81, 60.73]	60.4 [50.63, 69.52]	54.7 [45.23, 63.92]

注 1) 維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

2. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

<国内において実施された臨床試験の成績>

(1) 成人における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には 150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には 300mg となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度<sup>26)</sup>及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度					判定不能	検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
ラモトリギン群	87	10 (11%)	20 (23%)	16 (18%)	26 (30%)	12 (14%)	3 (3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8 (9%)	13 (15%)	9 (10%)	34 (38%)	23 (26%)	2 (2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23 (35%)
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18 (27%)
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3 (43%)
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2 (18%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4 (36%)
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1 (6%)

(2) 小児における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験 (単盲検比較試験)

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 1~5mg/kg/日 (バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約 1~3mg/kg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 5~15mg/kg/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度<sup>27)</sup>及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度					判定不能	検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
ラモトリギン群	86	12 (14%)	26 (30%)	18 (21%)	18 (21%)	9 (10%)	3 (3%)	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3 (4%)	17 (21%)	17 (21%)	22 (27%)	20 (24%)	3 (4%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12 (36%)
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14 (36%)
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12 (71%)
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1 (8%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14 (42%)
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5 (15%)

(3) 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

1) 用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率 (バルプロ酸ナトリウム併用患者)

承認用量 (初回用量及びその後の漸増用量) より高い用量で投与した国内臨床試験 (バルプロ酸ナトリウム併用患者) での発疹等の皮膚障害の発現率は 10.4% (18/173 例) であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では 2.9% (3/102 例) であった。

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数 (発現率)
承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験	102	3 (2.9%)
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18 (10.4%)

2) 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) の発現率  
国内で実施された成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547 例中 3 例 (0.5%) に皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量 (初回用量及びその後の漸増用量) より高い用量を投与した症例であった (成人: 335 例中 1 例 (0.3%)、小児: 212 例中 2 例 (0.9%) )。

＜海外において実施された臨床試験の成績＞

(1) 成人における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検クロスオーバー比較試験<sup>28),29)</sup>  
維持用量を 400mg/日 (バルプロ酸ナトリウム非併用) とするよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、維持用量を 300mg/日 (バルプロ酸ナトリウム非併用) 又は 150mg/日 (バルプロ酸ナトリウム併用) とするよう設定して実施した結果、本剤群の発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値 <sup>(注1)</sup>
400mg	88	25%***
150mg <sup>(注2)</sup> 又は300mg	41	26%***

注1): プラセボとの差、注2): バルプロ酸ナトリウム併用の場合  
\*\*\*: p<0.001

(2) 小児における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験<sup>30)</sup>  
維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日 (最大 250mg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日 (最大 750mg/日) とするよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

\*\* : p<0.01

(3) Lennox-Gastaut 症候群 (3~25 歳) における全般発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験<sup>31)</sup>  
維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日 (最大 200mg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日 (最大 400mg/日) とするよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

\* : p<0.05

(4) 強直間代発作 (2~55 歳) に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験<sup>32)</sup>  
維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2~12 歳には約 3mg/kg/日 (最大 200mg/日)、12 歳超には 200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2~12 歳には 12mg/kg/日 (最大 400mg/日)、12 歳超には 400mg/日とするよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

\*\* : p=0.006

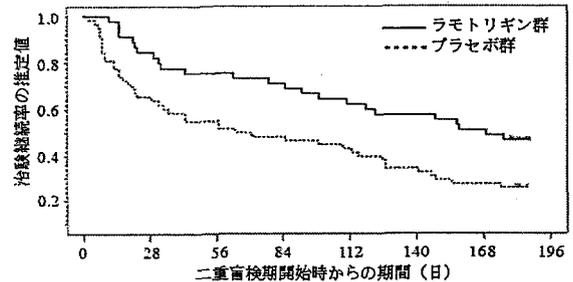
(5) 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率  
海外で実施されたてんかん患者を対象とした Add-on 投与による二重盲検比較試験 8 試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数 (発現率)		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量 <sup>(注)</sup> で投与した海外臨床試験 <sup>33)</sup>	成人	0/16 (0%)	0/30 (0%)	0/46 (0%)
	小児	0/8 (0%)	0/4 (0%)	0/12 (0%)
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験 <sup>28)-31), 33)-35)</sup>	成人	0/27 (0%)	4/605 (0.7%)	4/632 (0.6%)
	小児	3/95 (3.2%)	2/82 (2.4%)	5/177 (2.8%)
合計	成人	0/43 (0%)	4/635 (0.6%)	4/678 (0.6%)
	小児	3/103 (2.9%)	2/86 (2.3%)	5/189 (2.6%)

注) 国内承認用量 (初回用量及びその後の漸増用量)

3. 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制  
＜国内において実施された臨床試験の成績＞

(1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験<sup>36)</sup>  
双極Ⅰ型障害患者に対して、第 1 期として非盲検下で本剤 200mg を投与し、第 2 期として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した。主要評価項目である第 2 期開始から治験を中止・脱落するまでの期間 (Time to withdrawal from study: TWS) は、下図表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた (p=0.010、ログランク検定)。



プラセボ群	58	38	32	28	25	20	16	0
ラモトリギン群	45	38	34	32	28	26	23	0

図 2: 第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS の Kaplan-Meier 曲線

表 6: 第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58 例	45 例
イベント発現割合	74.1% (43 例)	53.3% (24 例)
TWS 中央値 [95%信頼区間] (日)	67.5 [32.0, 127.0]	169.0 [111.0, n/c]
プラセボ群との比較 <sup>a)</sup>		p = 0.010

n/c: 算出不能

a) ログランク検定

(2) 長期投与試験  
第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法・用量で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S <sup>a)</sup>		HAM-D17 <sup>b)</sup>		YMRS <sup>c)</sup>	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9 ± 1.1	-	9.7 ± 8.0	-	3.0 ± 5.5	-
6 週	84	2.2 ± 0.9	-0.7 ± 1.0	4.3 ± 4.9	-4.7 ± 7.2	2.6 ± 4.4	-0.3 ± 5.9
16 週	78	2.1 ± 0.9	-0.7 ± 1.2	5.2 ± 6.0	-3.8 ± 7.5	1.7 ± 3.0	-1.3 ± 6.1
28 週	77	2.1 ± 1.0	-0.7 ± 1.2	4.5 ± 5.1	-4.5 ± 7.7	2.0 ± 5.2	-1.1 ± 5.8
40 週	70	2.1 ± 1.0	-0.6 ± 1.2	4.7 ± 5.5	-3.9 ± 7.7	1.7 ± 4.0	-1.1 ± 6.7
52 週	68	1.8 ± 0.8	-1.0 ± 1.1	3.9 ± 5.3	-4.4 ± 6.9	0.8 ± 1.7	-2.1 ± 6.0
最終評価時 <sup>d)</sup>	92	2.1 ± 1.2	-0.8 ± 1.2	5.5 ± 7.3	-4.3 ± 7.2	1.9 ± 5.6	-1.1 ± 7.1

平均値 ± 標準偏差

a) 対象疾患の重症度

b) ハミルトンうつ病評価尺度 (17 項目)

c) ヤング躁病評価尺度

d) LOCF (Last Observation Carried Forward) にて欠測値を補充、HAM-D17 及び

【薬効薬理】

1. 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

- (1) マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する<sup>37)</sup>。
- (2) 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate (DMCM)）によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する<sup>37)~39)</sup>。
- (3) ラット及びビヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する<sup>40)</sup>。
- (4) 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する<sup>41), 42)</sup>。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する<sup>42)</sup>。
- (5) 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス）のてんかん様発作を抑制する<sup>43)~45)</sup>。
- (6) ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示すED<sub>50</sub>値/抗痙攣作用のED<sub>50</sub>値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す<sup>46)</sup>。

2. 作用機序

Na<sup>+</sup>チャネルを頻度依存のかつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている<sup>46), 47)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

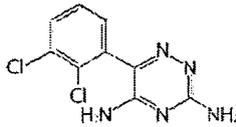
一般名：ラモトリギン (Lamotrigine)

化学名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

分子量：256.09

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

分配係数 (logP) : 0.4 (pH1.2、1-オクタノール/水系)

8.0 (pH6.0、1-オクタノール/水系)

【包装】

ラミクタール錠小児用 2mg	: 140錠 (14錠×10) PTP
ラミクタール錠小児用 5mg	: 140錠 (14錠×10) PTP
ラミクタール錠 25mg	: 140錠 (14錠×10) PTP
ラミクタール錠 100mg	: 140錠 (14錠×10) PTP
ラミクタールスターターパック A	: 21錠パック (ラミクタール錠 25mg)
ラミクタールスターターパック B	: 84錠パック (ラミクタール錠 25mg)
ラミクタールスターターパック C	: 42錠パック (ラミクタール錠 25mg)

【主要文献】

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) Newport DJ, et al.: *Pediatrics*, **122**, e223-231 (2008)
- 3) Wolf P, et al.: *J Epilepsy*, **5**, 73-79 (1992)
- 4) Yuen AW, et al.: *Br J Clin Pharmacol*, **33**, 511-513 (1992)
- 5) Binnie CD, et al.: *Epilepsia*, **27**, 248-254 (1986)
- 6) Jawad S, et al.: *Epilepsy Res*, **1**, 194-201 (1987)
- 7) Anderson GD, et al.: *Clin Pharmacol Ther*, **60**, 145-156 (1996)
- 8) Morris RG, et al.: *Br J Clin Pharmacol*, **46**, 547-551 (1998)
- 9) Yuen WC, et al.: *Br J Clin Pharmacol*, **26**, 242P (1988)
- 10) Magdalou J, et al.: *J Pharmacol Exp Ther*, **260**, 1166-1173 (1992)
- 11) Green MD, et al.: *Drug Metab Dispos*, **23**, 299 (1995)

- 12) Fillastre JP, et al.: *Drugs Exp Clin Res*, **19**, 25-32 (1993)
- 13) Marcellin P, et al.: *Br J Clin Pharmacol*, **51**, 410-414 (2001)
- 14) Posner J, et al.: *J Pharm Med*, **1**, 121-128 (1991)
- 15) Ebert U, et al.: *Eur J Clin Pharmacol*, **56**, 299-304 (2000)
- 16) van der Lee MJ, et al.: *Clin Pharmacol Ther*, **80**, 159-168 (2006)
- 17) Burger DM, et al.: *Clin Pharmacol Ther*, **84**, 698-703 (2008)
- 18) Levy RH, et al.: *Ther Drug Monit*, **27**, 193-198 (2005)
- 19) Weintraub D, et al.: *Arch Neurol*, **62**, 1432-1436 (2005)
- 20) Doose DR, et al.: *Epilepsia*, **44**, 917-922 (2003)
- 21) Gidal BE, et al.: *Epilepsy Res*, **64**, 1-11 (2005)
- 22) Perucca E, et al.: *Epilepsy Res*, **53**, 47-56 (2003)
- 23) Brodie MJ, et al.: *Epilepsia*, **46**, 1407-1413 (2005)
- 24) Schieber FC, et al.: *Hum Psychopharmacol*, **24**, 145-152 (2009)
- 25) Reunanen M, et al.: *Epilepsy Res*, **23**, 149-155 (1996)
- 26) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, **11**, 117-134 (2008)
- 27) 大田原俊輔ほか：てんかん研究, **25**, 425-440 (2008)
- 28) Messenheimer J, et al.: *Epilepsia*, **35**, 113-121 (1994)
- 29) Schapel GJ, et al.: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **56**, 448-453 (1993)
- 30) Duchowny M, et al.: *Neurology*, **53**, 1724-1731 (1999)
- 31) Motte J, et al.: *N Engl J Med*, **337**, 1807-1812 (1997)
- 32) Biton V, et al.: *Neurology*, **65**, 1737-1743 (2005)
- 33) Matsuo F, et al.: *Neurology*, **43**, 2284-2291 (1993)
- 34) Schachter SC, et al.: *J Epilepsy*, **8**, 201-209 (1995)
- 35) Sander JW, et al.: *Epilepsy Res*, **6**, 221-226 (1990)
- 36) 小山司ほか：臨床精神医学, **40**, 369-383 (2011)
- 37) Miller AA, et al.: *Epilepsia*, **27**, 483-489 (1986)
- 38) Cramer CL, et al.: *Life Sci*, **54**, PL271-275 (1994)
- 39) Dalby NO, et al.: *Epilepsy Res*, **28**, 63-72 (1997)
- 40) Wheatley PL, et al.: *Epilepsia*, **30**, 34-40 (1989)
- 41) Otsuki K, et al.: *Epilepsy Res*, **31**, 101-112 (1998)
- 42) Stratton SC, et al.: *Epilepsy Res*, **53**, 95-106 (2003)
- 43) De Sarro G, et al.: *Neuropharmacology*, **35**, 153-158 (1996)
- 44) Smith SE, et al.: *Epilepsy Res*, **15**, 101-111 (1993)
- 45) Hosford DA, et al.: *Epilepsia*, **38**, 408-414 (1997)
- 46) Xie X, et al.: *Pflügers Arch*, **430**, 437-446 (1995)
- 47) Leach MJ, et al.: *Epilepsia*, **27**, 490-497 (1986)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	ビクトーザ皮下注 18mg
2	一般名	リラグルチド (遺伝子組換え)
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・分量	1筒 (3 mL) 中に、リラグルチド (遺伝子組換え) を 18.0 mg 含有する注射剤
5	用法・用量	通常、成人には、リラグルチド (遺伝子組換え) として、0.9 mg を 1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 0.9 mg を超えないこと。
6	効能・効果	2 型糖尿病 (下線部削除) <u>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</u> ① <u>食事療法、運動療法のみ</u> ② <u>食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</u>
7	備考	本剤は、ヒト GLP-1 アナログであるリラグルチド (遺伝子組換え) を有効成分として含有する注射剤であり、今回、「2 型糖尿病」への効能・効果の変更について申請した。 添付文書 (案) を別紙として添付する。

(案)

日本標準商品分類番号	872499
承認番号	22200AMX00236000
薬価収載	2010年6月
効能追加	201X年X月
販売開始	2010年6月

劇薬  
処方箋医薬品<sup>※</sup>

**ビクトーザ<sup>®</sup>皮下注18mg VICTOZA**

ヒトGLP-1アナログ注射液

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

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者  
[インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

**【組成・性状】**

1筒(3mL)

	容量	3mL
有効成分	リラグルチド(遺伝子組換え)	18.0mg
添加物	リン酸水素ナトリウム二水和物	4.26mg
	フェノール	16.5mg
	プロピレングリコール	42.0mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状	注射液 本剤は無色澄明の液であり、濁りを認めない。	
pH		7.90~8.40
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.9~1.1

**【効能又は効果】**

\*\*2型糖尿病

**【効能又は効果に関連する使用上の注意】**

- 2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類  
似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

**【用法及び用量】**

通常、成人には、リラグルチド(遺伝子組換え)として、0.9mgを1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日0.9mgを超えないこと。

**【用法及び用量に関連する使用上の注意】**

- (1) 本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。
- (2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。  
本剤0.9mgで良好な忍容性が得られない患者には、0.6mgへの減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。  
1~2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、0.9mgの投与を再開できる。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- \*\* (1) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者 [低血糖のリスクが増加するおそれがある(「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照)。]
- (2) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [腸閉塞を起こすおそれがある。(「4. 副作用」の項参照)。]
- (3) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者  
[十分な使用経験がない(「薬物動態」の項参照)。]
- (4) 高齢者(「5. 高齢者への投与」、【薬物動態】の項参照)
- (5) 膵炎の既往歴のある患者(「4. 副作用」の項参照)
- (6) 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者 [十分な使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。]
- (7) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 [低血糖を起こすおそれがある。]
- (8) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の

不足又は衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。]

(9) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]

(10) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (2) 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- (3) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3~4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、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。
- \*\* (5) 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。糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるおそれがあるため、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。(「3. 相互作用」、「4. 副作用」、【臨床成績】の項参照)
- (6) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。(「4. 副作用」の項参照)
- (7) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。(「4. 副作用」の項参照)
- (8) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。(「10. その他の注意」の項参照)
- \* (9) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
- (10) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
  - 1) 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
  - 2) すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - 3) 添付されている使用説明書を必ず読むよう指導すること。
- \*\* (11) 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

### 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
<b>糖尿病用薬</b> ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなることがある。 低血糖症状が認められた場合には、適切に処置を行うこと。(「4. 副作用」の項参照)	血糖降下作用が増強される。
等		

### 4. 副作用

\* 国内において実施された臨床試験において、総症例 1,002 例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が 379 例 699 件(発現症例率 37.8%)認められた。このうち主なものは便秘 85 例 95 件(発現症例率 8.5%)及び悪心 63 例 74 件(発現症例率 6.3%)であった。(効能又は効果の一変承認時)

#### (1) 重大な副作用

- \* 1) **低血糖**(頻度不明): 低血糖及び低血糖症状(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用した場合には、多く発現することが報告されている(「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「臨床成績」の項参照)。  
また、重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。  
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **肺炎**(頻度不明): 急性肺炎があらわれることがあるので、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊死性肺炎の報告がある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) **腸閉塞**(頻度不明): 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」の項参照)

### \*\* (2) その他の副作用

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

	副作用発現頻度			
	5%以上	1~5%未満	0.3~1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹、そう痒症	発疹
消化器	便秘、悪心	下痢、胃不快感、食欲減退、消化不良、腹部膨満、嘔吐	上腹部痛、逆流性食道炎、胃炎、食欲不振、胃腸炎	
神経系		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常	
内分泌		甲状腺結節		
眼		糖尿病性網膜症		
注射部位		注射部位反応(紅斑、発疹等)		
呼吸器			咳嗽	
循環器			心室性期外収縮、高血圧	心拍数増加 <sup>#1</sup>
臨床検査 <sup>#2</sup>		ALT(GPT)増加	AST(GOT)増加、リパーゼ増加、アミラーゼ増加	
その他			胸痛、倦怠感、肝機能異常、高脂血症、貧血	体重減少、脱水

注 1: 心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注 2: これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

### \*\* 5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすいため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。特に糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるおそれがあるため、注意すること。(「1. 慎重投与」、「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本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて最大推奨臨床用量の約 21 倍の曝露量に相当する 1.0mg/kg/日 で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大推奨臨床用量の約 1.7 倍の曝露量に相当する 0.05mg/kg/日 で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

### 7. 小児等への投与

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

### 8. 過量投与

- (1) 徴候・症状  
重度の悪心、嘔吐が起こることがある。
- (2) 処置  
経過を観察し、適切な処置を行うこと。

### 9. 適用上の注意

- (1) 投与时
  - 1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をベンチドールで行っている。]
  - 2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
  - 3) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。
- (2) 保存時  
使用開始後は室温に保管し、30 日以内に使用すること。
- (3) 投与経路  
静脈内及び筋肉内に投与しないこと。
- (4) 投与部位  
皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。  
注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より 2~3cm 離すこと。
- (5) その他
  - 1) カートリッジに薬液を補充してはならない。
  - 2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]

- 3) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
- 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 5) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

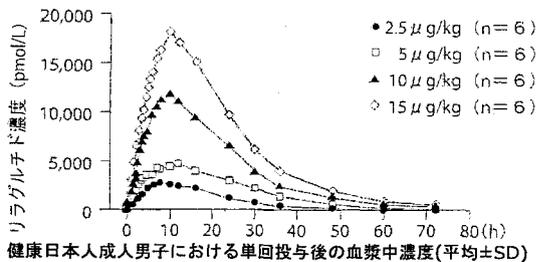
## 10. その他の注意

- (1) ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。血中カルシウム値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群(3.3件/100人・年)及びプラセボ群(3.0件/100人・年)で同程度であった。【**2. 重要な基本的注意**】の項参照)
- (2) 甲状腺腫瘍の既往のある患者及び甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。
- (3) 本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際にはPT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。【**類薬でワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。**】

## 【薬物動態】

### 1. 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態<sup>1)</sup>

32例の健康日本人成人男子に本剤2.5、5、10及び15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重60kgとすると、本剤0.15、0.3、0.6及び0.9mgに相当)又はプラセボを単回皮下投与した。皮下投与された本剤は緩徐に吸収され( $t_{\text{max}}$ :7.5~11時間、中央値)、消失半減期10~11時間(平均値)で血漿中から消失した。



### 2. 2型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態<sup>1)2)</sup>

15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。最終回投与後の $t_{\text{max}}$ は9~12時間(中央値)であり、消失半減期は14~15時間(平均値)であった。反復投与後の累積係数は1.6~1.8と算出された。

日本人2型糖尿病患者に本剤0.9mgを1日1回14週間投与した際の14週後の本剤濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差は10.076 $\pm$ 4.213nmol/Lであった(n=42)。

### 3. 吸収(参考: 海外臨床試験)<sup>3)</sup>

本剤5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55 $\pm$ 37%であった(n=6)。

### 4. 分布(*in vitro* 試験)

本剤のヒト血漿に対する*in vitro* タンパク結合率は、0.1~1000nmol/L( $10^{-6}$ ~ $10^{-10}$ mol/L)の濃度範囲において、98.7~99.2%であった。また、ヒト血清アルブミン及び $\alpha$ -酸性糖タンパクに対する*in vitro* 結合率は、それぞれ99.4%及び99.3%であった。

### 5. 代謝(参考: 海外臨床試験、*in vitro* 試験)

本剤は、GLP-1に比べて緩やかにDPP-4及び中性エンドペプチダーゼにより代謝されることが*in vitro* 試験において示されている。<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、血漿中に検出されたのは主に未変化体であった。その他に2つの代謝物が検出され、全放射能の9%以下及び5%以下に相当した。ヒト肝ミクロソームにおいて、CYP分子種の薬物代謝酵素活性の本剤による阻害作用を検討した結果、最高100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の濃度まで、CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)に対する本剤の阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった[50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)>100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ]。

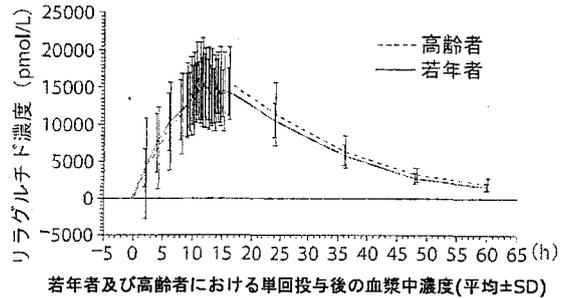
### 6. 排泄(参考: 海外臨床試験)

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。本剤の関連代謝物として排泄された放射

能の排泄率は、総放射能に対して尿中で6%、糞中で5%であった。これらは3種類の代謝物であり、投与後6~8日までに尿又は糞中に排泄された。

### 7. 高齢者における薬物動態(参考: 海外臨床試験)<sup>4)</sup>

本剤1mg単回投与後の薬物動態を健康な若年者(21~45歳:平均年齢33歳)及び高齢者(65~83歳:平均年齢69歳)で比較した。若年者及び高齢者における本剤の曝露は同程度であった(AUC<sub>0-24</sub>の比(高齢者/若年者)の90%信頼区間[0.84;1.06]) (注:本剤の承認された一日最大用量は0.9mgである)。



### 8. 肝機能障害被験者における薬物動態(参考: 海外臨床試験)

肝機能障害の程度の異なる被験者[Child-Pugh scoresに基づく分類。軽度:Grade A(5~6ポイント)、中等度:Grade B(7~9ポイント)、重度:Grade C(10~15ポイント)]に本剤0.75mgを単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は以下のとおりである。

肝機能	AUC <sub>0-inf</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.77 [0.53; 1.11]	0.89 [0.65; 1.21]
中等度/正常	0.87 [0.60; 1.25]	0.80 [0.59; 1.09]
重度/正常	0.56 [0.39; 0.81]	0.71 [0.52; 0.97]

正常:n=6、軽度:n=6、中等度:n=6、重度:n=6  
年齢、性及び体重で調整した。

### 9. 腎機能障害被験者における薬物動態(参考: 海外臨床試験)<sup>5)</sup>

腎機能障害の程度の異なる被験者[クレアチニククリアランスに基づく分類。軽度:クレアチニククリアランス50超~80mL/min、中等度:クレアチニククリアランス30超~50mL/min、重度:クレアチニククリアランス30mL/min以下、末期:腹膜透析を必要とする被験者]に本剤0.75mgを単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は以下のとおりである。

腎機能	AUC <sub>0-inf</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.67 [0.54; 0.85]	0.75 [0.57; 0.98]
中等度/正常	0.86 [0.70; 1.07]	0.96 [0.74; 1.23]
重度/正常	0.73 [0.57; 0.94]	0.77 [0.57; 1.03]
末期/正常	0.74 [0.56; 0.97]	0.92 [0.67; 1.27]

正常:n=6、軽度:n=6、中等度:n=7、重度:n=5、末期:n=6  
年齢及び体重で調整した。

### 10. 薬物相互作用(参考: 海外臨床試験)

本剤の薬物相互作用の検討には、溶解性及び膜透過性の異なる薬剤を用いた。本剤1.8mg又はプラセボ反復投与後の定常状態において、バラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンの単回投与後の薬物動態を比較検討した結果を下表に示す。また、経口避妊薬中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した結果を表に示す。

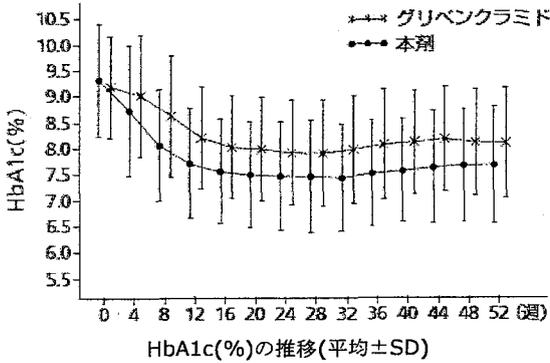
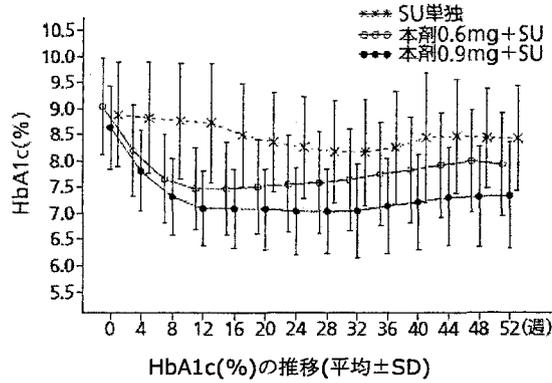
経口薬	投与量	n	AUC <sub>0-24</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]	t <sub>max</sub> 差(h) [90%信頼区間]
バラセタモール	1.0 g	18	1.04 [0.97; 1.10]	0.69 [0.56; 0.85]	0.25 [0.00; 1.54]
アトルバスタチン	40 mg	42	0.95 [0.89; 1.01]	0.62 [0.53; 0.72]	1.25 [1.00; 1.50]
グリセオフルビン	500 mg	22	1.10 [1.01; 1.19]	1.37 [1.24; 1.51]	0.00 [-7.00; 2.00]
リシノプリル	20 mg	40	0.85 [0.75; 0.97]	0.73 [0.63; 0.85]	2.00 [2.00; 3.00]
ジゴキシ	1 mg	27	0.84 [0.72; 0.98] <sup>a</sup>	0.69 [0.60; 0.79]	1.125 [0.50; 1.25]
エチニルエストラジオール	0.03 mg	21	1.06 [0.99; 1.13]	0.88 [0.79; 0.97]	1.50 [1.00; 2.50]
レボノルゲストレル	0.15 mg	14	1.18 [1.04; 1.34]	0.87 [0.75; 1.00]	1.50 [0.50; 2.00]

注) AUC<sub>0-24</sub>、比:本剤/プラセボ、差:本剤-プラセボ

**【臨床成績】**

**1. 単独療法<sup>6)7)</sup>**

食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の2型糖尿病患者400例を対象とし、本剤1日0.9mg(268例)又はグリベンクラミド1日1.25-2.5mg(132例)を52週投与した。本剤は、毎週0.3mgずつ漸増し、0.9mgまで増量した。プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤のグリベンクラミドに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤投与群で26.9%、グリベンクラミド投与群で10.6%であった。投与後24週の空腹時血糖値は、本剤投与群において137.2mg/dL、グリベンクラミド投与群において150.1mg/dLであった(p<0.0001)。投与後24週の食後血糖値(AUC<sub>PG,0-3h</sub>)は、本剤投与群において577.54h·mg/dL、グリベンクラミド投与群において670.60h·mg/dLであった(p<0.0001)(表参照)。



項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週		群差(95%信頼区間)
			N	最小二乗平均(標準誤差)	
HbA1c (%)	8.84	本剤0.6mg+SU	86	7.41(0.11)	-1.02(-1.27,-0.77)
		本剤0.9mg+SU	87	7.14(0.11)	-1.29(-1.54,-1.04)
		SU単独	88	8.43(0.11)	
FPG (mg/dL)	171.1	本剤0.6mg+SU	85	132.2(3.5)	-26.4(-34.5,-18.2)
		本剤0.9mg+SU	86	126.2(3.5)	-32.4(-40.5,-24.2)
		SU単独	87	158.5(3.5)	
AUC <sub>PG,0-3h</sub> (h·mg/dL)	767.28	本剤0.6mg+SU	83	614.58(14.75)	-111.15(-147.61,-74.68)
		本剤0.9mg+SU	84	575.50(15.01)	-150.22(-186.32,-114.12)
		SU単独	71	725.72(15.71)	

項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週		群差(95%信頼区間)
			N	最小二乗平均(標準誤差)	
HbA1c (%)	9.30	本剤	263	7.38(0.07)	-0.51(-0.72,-0.31)
		グリベンクラミド	130	7.90(0.10)	
FPG(mg/dL)	202.6	本剤	261	137.2(1.9)	-12.9(-18.2,-7.5)
		グリベンクラミド	130	150.1(2.5)	
AUC <sub>PG,0-3h</sub> (h·mg/dL)	888.63	本剤	243	577.54(9.53)	-93.05(-119.61,-66.50)
		グリベンクラミド	119	670.60(12.69)	

投与開始前から投与後24週までの体重の変化量は、本剤投与群において-0.92kg、グリベンクラミド投与群において0.99kgであった。重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現は、グリベンクラミド群(1.10%)に比べて、本剤投与群(0.19%)で低かった(注:被験者1人1年間あたりの低血糖発現件数)。

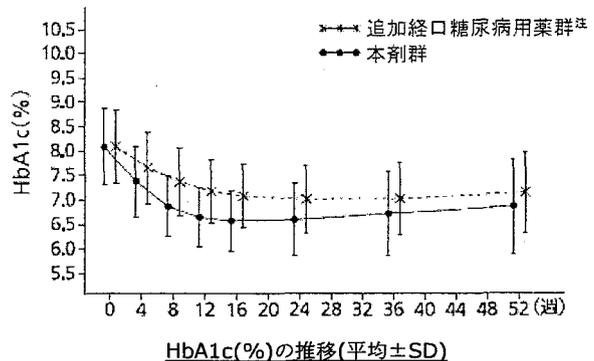
投与開始前から投与後24週までの体重の変化量は、本剤0.6mg+SU併用療法群において0.06kg、本剤0.9mg+SU併用療法群において-0.37kg、SU単独療法群において-1.12kgであった。重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現は本剤とSU薬との併用療法群で差は認められなかった(被験者1人1年間あたりの低血糖発現件数:本剤0.6mg+SU併用療法群1.44、本剤0.9mg+SU併用療法群1.37、SU単独療法群1.29)。

**2. スルホニルウレア薬(SU薬)との併用療法<sup>8)9)</sup>**

グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリドにて治療中の2型糖尿病患者264例を対象とし、本剤1日0.6mg(88例)、0.9mg(88例)又はプラセボ(88例)を朝又は夕に、投与中のSU薬と併用して52週投与した。プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤0.9mgとSU薬との併用療法のSU薬単独療法に対する優越性が検証された(p<0.0001)。本剤0.9mgとSU薬の併用療法とSU薬単独療法との間に有意差が認められたため、本剤0.6mgとSU薬の併用療法とSU薬単独療法との比較を実施し、本剤0.6mgとSU薬との併用療法についてもSU薬単独療法に対する優越性が認められた(p<0.0001)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤0.6mg+SU併用療法群で23.9%、本剤0.9mg+SU併用療法群で46.6%、SU単独療法群で4.5%であった。投与後24週の空腹時血糖値は、本剤0.6mg+SU併用療法群において132.2mg/dL、本剤0.9mg+SU併用療法群において126.2mg/dL、SU単独療法群において158.5mg/dLであった(いずれの用量群もp<0.0001)。投与後24週の食後血糖値(AUC<sub>PG,0-3h</sub>)は、本剤0.6mg+SU併用療法群において614.58h·mg/dL、本剤0.9mg+SU併用療法群において575.50h·mg/dL、SU単独療法群において725.72h·mg/dLであった(いずれの用量群もp<0.0001)(表参照)。

**\* 3. 経口糖尿病薬との併用療法<sup>10)</sup>**

経口糖尿病薬(速効型インスリン分泌促進剤、メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤)単剤にて治療中の2型糖尿病患者360例を対象とし、前治療の経口糖尿病薬を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤1日0.9mg(240例)又は追加の経口糖尿病薬(前治療と異なる機序による薬剤。国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う)(120例)を、投与中の経口糖尿病薬と併用して52週間投与した。投与後52週におけるHbA1cの変化量(平均±SD)は、本剤と経口糖尿病薬の併用療法(以下、本剤群)で-1.21±0.90%(ベースライン:8.1±0.8%)、経口糖尿病薬を追加した2剤併用療法(以下、追加経口糖尿病薬群)で、-0.95±0.74%(ベースライン:8.1±0.8%)であった。投与後52週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤群で64.9%、追加経口糖尿病薬群で45.8%であった。



注:追加経口糖尿病薬群における追加の経口糖尿病薬の内訳は、DPP-4阻害剤51例、メトホルミン30例、α-グルコシダーゼ阻害剤16例、スルホニルウレア剤14例、チアゾリジン系薬剤5例、速効型インスリン分泌促進剤4例であった。

本剤群における前治療の経口糖尿病用薬別のHbA1cの変化量は以下のとおりであった。

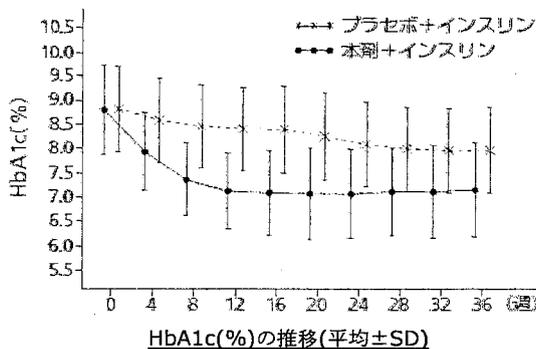
HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後52週までの変化量
速効型インスリン分泌促進剤	58	8.3 (0.8)	-1.18 (0.96)
メトホルミン	61	8.0 (0.7)	-1.02 (0.97)
α-グルコシダーゼ阻害剤	62	7.9 (0.8)	-1.23 (0.85)
チアゾリジン系薬剤	58	8.0 (0.8)	-1.41 (0.79)

平均(SD)

重大な低血糖は認められず、重大でない低血糖(血糖値<56 mg/dL)の発現は少なく、52週間の投与期間中に、本剤群で240例中2例(0.8%) [α-グルコシダーゼ阻害剤併用:1例、チアゾリジン系薬剤併用:1例]に計7件、追加経口糖尿病用薬群で120例中2例(1.7%) [速効型インスリン分泌促進剤+メトホルミン併用:1例、チアゾリジン系薬剤+メトホルミン併用:1例]に計2件報告された。重大でない低血糖の被験者1人1年間あたりの発現件数は、本剤群で0.03、追加経口糖尿病用薬群で0.02であった。

#### \*\*4. インスリン製剤との併用療法<sup>11)</sup>

インスリン製剤(Basalインスリン、混合型インスリン又はBasal-Bolus療法)にて治療中の2型糖尿病患者257例を対象とし、前治療のインスリン療法を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤0.9mg(127例)又はプラセボ(130例)を1日1回、インスリン製剤と併用して36週間投与した。インスリン投与量は、投与開始後の最初の16週間では固定し、その後の20週間では自己測定による血糖値及び投与量調節ガイダンスに従って調節された。プライマリーエンドポイントであるHbA1cのベースラインから投与後16週までの変化量に関して、本剤とインスリン(固定用量)の併用療法のインスリン単独療法(固定用量; プラセボ併用)に対する優越性が検証された[群差(本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法)の推定値:-1.30% [95%信頼区間:-1.47; -1.13], p<0.0001]。インスリン投与量を調節した期間を含む投与後36週の評価でも、本剤とインスリンの併用療法のインスリン単独療法に対する優越性が確認された[群差(本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法)の推定値:-0.81% [95%信頼区間:-0.99; -0.63], p<0.0001]。投与後16週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤とインスリンの併用療法で52.8%、インスリン単独療法で3.1%、投与後36週では、本剤とインスリンの併用療法で55.9%、インスリン単独療法で9.3%であった。



HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後16週	投与後36週
本剤+インスリン併用	127	8.8 (0.9)	-1.73 (0.88)	-1.68 (0.92)
Basal	50	9.0 (0.9)	-1.87 (0.65)	-1.61 (0.86)
混合型インスリン	50	8.5 (1.0)	-1.61 (1.08)	-1.81 (1.02)
Basal-bolus	27	8.9 (0.9)	-1.68 (0.79)	-1.58 (0.82)
インスリン単独療法(プラセボ併用)	129	8.8 (0.9)	-0.43 (0.64)	-0.88 (0.75)
Basal	50	9.0 (0.9)	-0.41 (0.60)	-0.66 (0.81)
混合型インスリン	51	8.8 (1.0)	-0.53 (0.72)	-1.14 (0.67)
Basal-bolus	28	8.6 (0.8)	-0.31 (0.56)	-0.80 (0.65)

平均(SD)

重大な低血糖は認められなかった。重大でない低血糖(血糖値<56 mg/dL)は、36週間の投与期間中に、本剤とインスリンの併用療法で127例中42例(33.1%) [Basalインスリン:50例中8例(16.0%)、混合型インスリン:50例中21例(42.0%)、Basal-Bolus療法:27例中13例(48.1%)]、インスリン単独療法で130例中36例(27.7%) [Basalインスリン:50例中4例(8.0%)、混合型インスリン:52例中23例(44.2%)、Basal-Bolus療法:28例中9例(32.1%)]で報告された。本剤とインスリンの併用療法で血糖コントロールにおける優越性が確認されたが、重大でない低血糖の発現に、本剤とインスリンの併用療法(1.2%)及びインスリン単独療法

(1.3%)間で有意差は認められなかった[群比(本剤とインスリンの併用療法/インスリン単独療法)の推定値:0.94 [95% CI: 0.52; 1.70]、注:被験者1人1年間あたりの発現件数]。

#### 【薬効薬理】

##### 作用機序<sup>12)13)14)</sup>

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させる。本剤はヒトGLP-1アナログで、GLP-1受容体を介して作用することにより、cAMPを増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌を抑制する。本剤は自己会合により緩徐に吸収されること、アルブミンと結合して代謝酵素(DPP-4及び中性エンドペプチダーゼ)に対する安定性を示すことで、作用が持続する。

##### 血糖降下作用<sup>15)16)</sup>

- (1)2型糖尿病モデルであるob/obマウス及びdb/dbマウスにおいて、本剤投与により血漿中グルコース濃度が低下し、またdb/dbマウスにおいて膵臓のβ細胞容積を増加させた。
- (2)15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10µg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5µg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中グルコース濃度(AUC<sub>glucose,0-24h/24</sub>)は、プラセボ投与群に対して5µg/kg投与群で20%、10µg/kg投与群で31%低下した。

##### 糖代謝改善作用<sup>11)16)</sup>

- (1)ZDFラットにおけるグルコース経口負荷(1g/kg)試験において、本剤は糖代謝を改善した。
- (2)15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10µg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5µg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中インスリン濃度(AUC<sub>insulin,0-24h/24</sub>)は、プラセボ投与群に対して5µg/kg投与群で23%、10µg/kg投与群で99%増加した。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

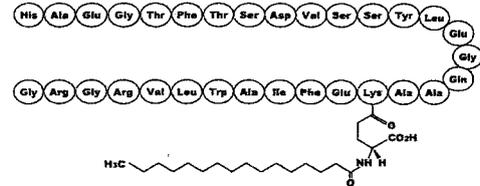
一般名: リラグルチド(遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Liraglutide(Genetical Recombination)[命名法: JAN]

分子式: C<sub>172</sub>H<sub>265</sub>N<sub>43</sub>O<sub>51</sub>

分子量: 3751.20

構造式:



性状: 白色の粉末

#### 【包装】

1筒 3mL(6.0mg/mL): 2本

#### 【主要文献】

- 1) 景山茂ほか: 内分泌・糖尿病科, 24: 95, 2007
- 2) Seino Y. et al.: Diabetes Res Clin Pract, 81: 161, 2008
- 3) Agersø H. et al.: Eur J Pharm Sci, 19: 141, 2003
- 4) Damholt B. et al.: J Clin Pharmacol, 46: 635, 2006
- 5) NNC 90-1170 第I相臨床試験(NN2211-1329)(社内資料)
- 6) Kaku K. et al.: J Diabetes Investig, 2(6): 441, 2011
- 7) Seino Y. et al.: Curr Med Res Opin, 26: 1013, 2010
- 8) Seino Y. et al.: J Diabetes Investig, 2(4): 280, 2011
- 9) Kaku K. et al.: Diabetes Obes Metab, 12: 341, 2010
- \*\*10) NNC 90-1170 第III相臨床試験(NN2211-3924)(社内資料)
- \*\*11) NNC 90-1170 第III相臨床試験(NN2211-3925)(社内資料)
- 12) Holst J. J.: Annu Rev Physiol, 59: 257, 1997
- 13) Knudsen L. B. et al.: J Med Chem, 47: 4128, 2004
- 14) Degn K. B. et al.: Diabetes, 53: 1187, 2004
- 15) Rolin B. et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab, 283: E745, 2002
- 16) Sturis J. et al.: Br J Pharmacol, 140: 123, 2003

### 【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

ビクトーザ<sup>®</sup>、Victoza<sup>®</sup>及びビベンニードル<sup>®</sup>は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

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



(新聞発表用)

1	販 売 名	メトグルコ錠 250mg、メトグルコ錠 500mg
2	一 般 名	メトホルミン塩酸塩
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	メトグルコ錠 250 mg (1 錠中メトホルミン塩酸塩 250 mg 含有) メトグルコ錠 500 mg (1 錠中メトホルミン塩酸塩 500 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mg より開始し、1日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日 750～1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は 2,250 mg までとする。 <u>通常、10 歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mg より開始し、1日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日 500～1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は 2,000 mg までとする。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 (変更なし)
7	備 考	・「添付文書 (案)」を別紙として添付 本剤は、メトホルミン塩酸塩を有効成分とするビグアナイド系経口血糖降下剤である。今回、小児の用法・用量追加を申請した。

\*\*2013年X月改訂(第8版)  
\*2014年6月改訂

劇薬  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

ビグアナイド系経口血糖降下剤

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

メトグルコ<sup>®</sup>錠250mg

メトグルコ<sup>®</sup>錠500mg

METGLUCO<sup>®</sup>

	錠250mg	錠500mg
承認番号	22200AMX00234	22400AMX01367
薬価収載	2010年4月	2013年5月
販売開始	2010年5月	2013年8月
国際誕生	1959年3月	

貯法：室温保存  
使用期限：外箱等に記載

※ 注意-医師等の処方せんにより使用すること

### 【警告】

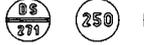
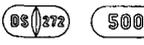
重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。〔「禁忌」の項参照〕

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕

### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- 1) 乳酸アシドーシスの既往
  - 2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
  - 3) 透析患者(腹膜透析を含む)〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
  - 4) 重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
  - 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕
  - 6) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕
  - 7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- (4) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (5) 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〕
- (6) 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

### ■組成・性状

販売名	メトグルコ錠250mg			メトグルコ錠500mg			
有効成分	1錠中メトホルミン塩酸塩 250mg			1錠中メトホルミン塩酸塩 500mg			
添加物	ポピドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、タルク			ポピドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、タルク			
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			
外形							
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	9.1	4.0	270.5	15.8	7.3	5.7	538
識別コード	DS271			DS272			

### ■効能・効果

#### 2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

(1) 食事療法・運動療法のみ

(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

### ■用法・用量

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。

\*\*通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。

### ■使用上の注意

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

次に掲げる状態の患者

- (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (3) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

- (7)「相互作用」(1)に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕  
 (8)他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1)まれに**重篤な乳酸アシドーシス**を起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。  
 1)過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」の項参照〕  
 2)発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。〔「禁忌」の項参照〕  
 3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。〔「重大な副作用」の項参照〕  
 (2)ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕

\***(3)脱水により乳酸アシドーシス**を起こすことがある。脱水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。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕

- (4)腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕

\*\*1)腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3mg/dL、女性 1.2mg/dL以上、小児では血清クレアチニン値 1.0mg/dL超であった(「臨床成績」の項参照)。〕

- 2)本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻りに腎機能(eGFR、血清クレアチニン値等)を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。

(5)肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔「臨床成績」の項参照〕

- (6)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。

(7)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。

(8)適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

\*\***(9)投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3~4ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。**

(10)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、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。

## 3. 相互作用

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔「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
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
*	利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
	(2)血糖降下作用を増強する薬剤		
**	糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬	併用により低血糖が起こることがある。スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用の場合にはブドウ糖を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強。
	* SGLT2阻害剤		機序不明。
	たん白同化ホルモン剤		
	グアナチジン		グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
	サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
	$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール等		$\beta$ 遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>(3)血糖降下作用を減弱する薬剤</b>		
アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
ピラジナミド		機序不明。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
(4)有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。

#### 4. 副作用

\*\*本剤の承認時までの臨床試験において、成人では640例中409例(63.9%)、小児では37例中19例(51.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は成人では下痢(40.9%)、悪心(15.2%)、食欲不振(12.3%)、腹痛(10.5%)等、小児では下痢(29.7%)、悪心(18.9%)、腹痛(10.8%)等であった。(承認時)

メトホルミン塩酸塩錠(承認用量500~750mg/日)の使用成績調査(調査期間:2002年1月~2004年3月)において、1175例中118例(10.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢18件(1.5%)、嘔気13件(1.1%)等であった。

##### (1)重大な副作用<sup>注1)</sup>

###### 1)乳酸アシドーシス(頻度不明)

乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ビリルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す)は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。

###### \*\*2)低血糖(1~5%未満)

低血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状(初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には通

常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には**ブドウ糖**を投与すること。〔臨床成績〕の項参照)

###### 3)肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 4)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。

##### (2)その他の副作用<sup>注1)</sup>

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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
**消化器 <sup>注2)</sup>	下痢(15.8%)、悪心	食欲不振、腹痛、消化不良、嘔吐	腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加	
血液			貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少、血小板減少	
過敏症 <sup>注3)</sup>			発疹、そう痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常		乳酸上昇	CK(CPK)上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加	ケトosis
**その他			めまい・ふらつき、全身倦怠感 <sup>注2)</sup> 、空腹感、眠気、動悸、脱力感、発汗、味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、ビタミンB <sub>12</sub> 減少 <sup>注4)</sup>	筋肉痛 <sup>注2)</sup>

\*\*注1)頻度は小児の用法・用量追加承認までの本剤の臨床試験及びメトホルミン塩酸塩錠の使用成績調査の集計結果による。

注2)乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注3)発現した場合は投与を中止すること。

注4)長期使用によりビタミンB<sub>12</sub>の吸収不良があらわれることがある。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

(1)本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される(「薬物動態」の項参照)。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕

(2)腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500mgを超える用量の使用経験は限られている。〕

(3)血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている〕。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕

(2)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。〕

## \*\*7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は10歳未満の小児に対する安全性は確立していない。

## 8. 過量投与

症状：乳酸アシドーシスが起ることがある。〔副作用の乳酸アシドーシスの項参照〕

処置：アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

## 9. 適用上の注意

### 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 10. その他の注意

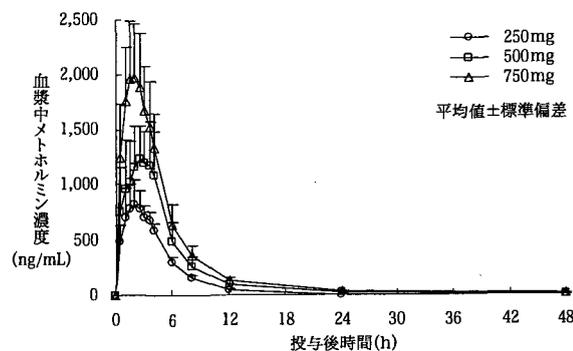
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

## ■薬物動態

### 1. 血漿中濃度

#### (1)単回投与

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



投与量	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
250mg(6例)	1.9 ± 1.1	898 ± 168	4,861 ± 577	2.9 ± 0.6
500mg(6例)	2.3 ± 0.9	1,341 ± 329	8,019 ± 2,347	4.0 ± 1.4
750mg(12例)	2.1 ± 0.7	2,163 ± 517	11,802 ± 2,221	4.7 ± 1.7

平均値±標準偏差

#### (2)食事の影響

健康成人男性12例にメトホルミン塩酸塩750mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べてC<sub>max</sub>が約20%低下したが、AUC<sub>0-48</sub>及び尿中排泄率に差は認められなかった。

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩500mgを食直前及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与時期	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
食直前(12例)	1.5 ± 0.6	1,060 ± 237	6,186 ± 1,249	4.5 ± 0.8
食後(12例)	3.4 ± 0.6	1,014 ± 162	6,486 ± 823	4.0 ± 0.5

平均値±標準偏差

#### (3)反復投与

健康成人男性に1日3回メトホルミン塩酸塩500mgあるいは750mg(各9例)を6日間反復経口投与したとき、血漿中メトホルミン濃度は投与2~4日後には定常状態に達し、反復投与による蓄積性はみられなかった。

#### (4)生物学的利用率(外国人データ)

健康成人3例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したときの生物学的利用率は60.6%であった<sup>2)</sup>。

## 2. 血漿蛋白結合率

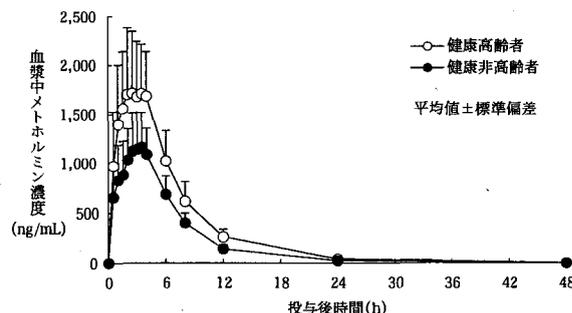
1.1~2.8% (in vitro、ヒト血漿、0.1~100μg/mL、限外ろ過法)

## 3. 代謝・排泄

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人(外国人)3例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であった<sup>2)</sup>。メトホルミンは、主要なCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の代謝活性に影響を与えなかった(in vitro)。また、ヒトのトランスポーター発現細胞(hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3)を用いて検討した結果、hOCT2が高い輸送能を示したことから、本剤は主にhOCT2を介して尿中に排泄されると考えられた。

## 4. 高齢者

健康高齢男性(65歳以上、クレアチニンクリアランス:>60mL/min)及び健康非高齢男性(20歳以上40歳未満、クレアチニンクリアランス:>90mL/min)にメトホルミン塩酸塩500mgを空腹時に単回投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
健康高齢者(12例)	2.5 ± 1.1	1,935 ± 633	14,236 ± 3,927	4.5 ± 1.0
健康非高齢者(6例)	2.9 ± 1.3	1,204 ± 367	8,907 ± 2,325	3.5 ± 0.6

平均値±標準偏差

## \*\*5. 小児<sup>3)</sup>

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、メトホルミン塩酸塩を1日2~3回に分割して、500~2,000mg/日を投与したときの血漿中濃度173点を用いて、ポピュレーションPK解析を実施した。最終モデルから得られた母集団平均パラメータ(推定値±標準偏差)は、見かけのクリアランスが69.9±3.96L/h、見かけの分布容積が525±52.1L、吸収速度定数が1.98±0.563h<sup>-1</sup>であり、これらを用いて、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータを推定した結果は、下表のとおりであった。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータ(投与条件:1日3回反復投与後)

1回投与量	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
250mg(36例)	1.5 ± 0.0	521 ± 119	5,095 ± 2,814	5.4 ± 1.7
500mg(36例)	1.5 ± 0.0	1,042 ± 237	10,191 ± 5,629	5.4 ± 1.7

平均値±標準偏差

## 6. 腎機能障害患者(外国人データ)

外国人の腎機能障害者(クレアチニンクリアランス:≤90mL/min)にメトホルミン塩酸塩を単回で静脈内あるいは経口投与した場合、腎機能正常者(クレアチニンクリアランス:>90mL/min)と比較してC<sub>max</sub>の上昇、AUCの増加、T<sub>1/2</sub>の延長、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスの減少がみられた<sup>4,5)</sup>。

## 7. 薬物相互作用

### (1)シメチジンとの併用(外国人データ)

健康成人に対し本剤とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのC<sub>max</sub>が約60%上昇し、AUC<sub>0-24</sub>が約40%増加した。

(2)その他の薬剤との併用(外国人データ)

2型糖尿病患者に対し本剤とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドのC<sub>max</sub>が約37%低下し、AUC<sub>0-∞</sub>が約22%減少した。健康成人に対し本剤とニフェジピンを併用した場合、メトホルミンのC<sub>max</sub>が約21%上昇し、AUC<sub>0-24</sub>が約16%増加した。フロセミドを併用した場合、メトホルミンのC<sub>max</sub>が約22%上昇し、フロセミドのC<sub>max</sub>が約31%低下し、AUC<sub>0-36</sub>が約12%減少した。プロプラノロール又はイブuproフェンを併用した場合は薬物動態パラメータに影響はなかった。いずれの薬剤も併用により薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用はみられなかった。

## ■臨床成績

### \*\*1.成人

2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験<sup>①)</sup>において、HbA1c(NGSP)値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた。

②)試験対象から以下の患者を除外した。

- ・投与前の血清クレアチニン値が男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上(酵素法)の腎機能障害を有する患者
- ・投与前のAST(GOT)又はALT(GPT)が基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者
- ・20歳未満又は75歳以上の患者(長期投与試験は20歳未満のみを除外した。)

治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。

(1)食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病<sup>③)</sup>

1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差、以下同様)はそれぞれ0.67±0.64%(106例)、1.07±0.68%(106例)低下した。低血糖症の副作用は認められなかった。

(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病<sup>②)</sup>

1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA1c(NGSP)値はそれぞれ0.74±0.68%(102例)、1.22±0.75%(103例)低下した。低血糖症の副作用は、それぞれ9.8%(10/102例)、21.2%(22/104例)に発現した。

治療効果不十分例を対象とした長期投与試験の結果は以下のとおりであった。

食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1日500mgより開始し、1日750~2,250mgを2~3回に分割して54週間投与した結果、HbA1c(NGSP)値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値は改善し、良好な血糖コントロールが維持された。HbA1c(NGSP)値は1.30±0.78%(165例)低下した。HbA1c(NGSP)値6.9%未満の割合は、投与開始前7.3%(12/165例)に対して14週後で65.4%(100/153例)、26週後で73.5%(108/147例)、54週後で80.7%(113/140例)であった。低血糖症の副作用は食事療法・運動療法のみ患者では発現せず、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な患者では11.6%(10/86例)に発現した<sup>④)</sup>。

また、2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において本剤が投与された640例のeGFR別副作用の発現割合は、90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上で61.4%(135/220例)、60~90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満で64.9%(253/390例)、30~60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満で70.0%(21/30例)であった。

### \*\*2.小児

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験<sup>⑤)</sup>において、HbA1c(NGSP)値、グリコアルブミン値、空腹時血糖値の改善が認められた。低血糖症の副作用は認められなかった。

⑥)試験対象から以下の患者を除外した。

- ・投与前の血清クレアチニン値が1.0mg/dL(酵素法)を超える腎機能障害を有する患者
- ・投与前のAST(GOT)又はALT(GPT)が基準値上限の3倍以上の患者。ただし、脂肪肝を合併している場合は基準値上限の5倍未満の患者は投与可
- ・5歳以下及び18歳以上の患者

1日500~2,000mgを2~3回に分割して24週間(可能な場合は52週間)投与した結果は以下のとおりであった(なお、組み入

れられた患者の体重は44.4~112.0kgであった)。

(1)食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差、以下同様)は24週間投与で0.76±0.58%(14例)低下した。52週継続例では0.71±0.69%(10例)低下した。

(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP)値は24週間投与で0.40±1.87%(4例)低下した。52週継続例では0.45±0.78%(2例)低下した。

(3)食事療法・運動療法に加えて1日750mg以下のメトホルミンで効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP)値は24週間投与で0.98±1.62%(17例)低下した。52週継続例では0.65±1.17%(13例)低下した。

## ■薬効薬理

### 1. 血糖降下作用

肥満を呈する糖尿病モデル動物であるdb/dbマウスにおいて、血糖値の低下作用及びHbA1c値の増加抑制作用を示す。

### 2. 作用機序<sup>⑩)</sup>

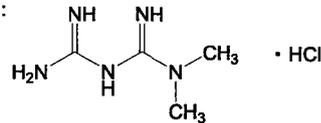
主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている。

## ■有効成分に関する理化学的見聞

一般名：メトホルミン塩酸塩(Metformin Hydrochloride)

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

構造式：



分子式：C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>·HCl

分子量：165.62

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

融点：約221°C(分解)

## ■取扱い上の注意

1. 錠剤を取り出すときに特異なおいがすることがある。〔本剤の原料に由来する成分による。〕
2. 本剤とオルメサルタンメドキシミル製剤等との一包化は避けること。〔一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。〕

## ■包装

メトグルコ錠250mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

[バラ]500錠

メトグルコ錠500mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

[バラ]500錠

## ■主要文献

- 1) Tuchmann-Duplessis, H. et al. : Compt. Rend., 253 : 321, 1961
- 2) Pentikäinen, P.J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 16 : 195, 1979
- 3) 大日本住友製薬資料：小児患者を対象とした長期投与試験における母集団薬物動態解析
- 4) Sambol N.C. et al. : J.Clin.Pharmacol., 35 : 1094, 1995
- 5) Sirtori C.R. et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 24 : 683, 1978
- 6) 大日本住友製薬資料：用量反応検討試験(単独療法)
- 7) 大日本住友製薬資料：用量反応検討試験(SU剤併用療法)
- 8) 大日本住友製薬資料：長期投与試験
- 9) 大日本住友製薬資料：小児患者を対象とした長期投与試験
- 10) Lee, A.J. : Pharmacotherapy, 16 : 327, 1996

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

Merck Santé (フランス)

®登録商標(Merck Santé所有)  
0004 DE