

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ミコンピ配合錠AP及び同配合錠SPの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品アラミスト点鼻液27.5 μ g56噴霧用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品リスパダール コンスタ筋注用25mg、同筋注用37.5mg及び同筋注用50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品アビドラ注カート、同注オプチクリック、同注ソロスター及び同注100単位/mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品クロザリル錠25mg及び同錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品ニフレック内用並びにガスモチン錠2.5mg、同錠5mg及び同散の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題7 グラチラマー酢酸塩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

3. 報告事項

- 議題1 医薬品アクトス錠15及び同錠30の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品エルネオパ1号輸液及び同2号輸液の製造販売承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題4 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確認のための指針」について

4. その他

5 閉会

平成 21 年 2 月 27 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

| 販 売 名 (会 社 名) | 製造・輸 入・製販 | 承認・ 一変別 | 成 分 名 (下線:新有効成分) | 備 考 | 再審査 期間 | 毒・劇薬等 |
|--|--------------------------|--------------------------|--|--|-----------|----------------------------------|
| <審議品目> | | | | | | |
| 1 ミコンビ配合錠AP 同 配合錠SP (日本ベーリンガーインゲ ルハイム(株)) | 製 販 製 販 | 承 認 承 認 | テルミサルタン/ヒ ドロクロロチアジド | 高血圧症を効能・効果 とする新医療用配合剤 | 6年 | 原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当し ない |
| 2 アラミスト点鼻液27.5 μg56噴霧用 (グラクソ・スミスクライ ン(株)) | 製 販 | 承 認 | <u>フルチカゾンフラン</u> <u>カルボン酸エステル</u> | アレルギー性鼻炎を効 能・効果とする新有効 成分含有医薬品 | 8年 | 原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当し ない。 |
| 3 リスパダール コンスタ 筋注用25mg 同 筋注用37.5mg 同 筋注用50mg (ヤンセン ファーマ(株)) | 製 販 製 販 製 販 | 承 認 承 認 承 認 | リスペリドン | 統合失調症を効能・効 果とする新投与経路医 薬品 | 6年 | 原体：毒薬 製剤：劇薬 |
| 4 アピドラ注カート 同 注オプチック 同 注ソロスター 同 注100単位/mL (サノフィ・アベンティス(株)) | 製 販 製 販 製 販 製 販 | 承 認 承 認 承 認 承 認 | <u>インスリン グルリ</u> <u>ジン(遺伝子組換え</u> <u>)</u> | インスリン療法が適応 となる糖尿病を効能・ 効果とする新有効成分 含有医薬品 | 8年 | 原体：劇薬 製剤：劇薬 |
| 5 クロザリル錠25mg 同 錠100mg (ノバルティス ファー マ(株)) | 製 販 製 販 | 承 認 承 認 | <u>クロザピン</u> | 治療抵抗性統合失調症 を効能・効果とする新 有効成分含有医薬品 | 8年 | 原体：劇薬 製剤：劇薬 |
| 6 ニフレック内用 (味の素(株)) | 製 販 | 一 変 | (医療用配合剤のため 該当しない) | バリウム注腸 X 線造影 検査の前処置における 腸管内容物の排除の効 能・効果を追加とする 新効能・新用量医薬品 | 4年 | 原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当し ない。 |
| ガスモチン錠2.5mg 同 錠5mg 同 散 (大日本住友製薬(株)) | 製 販 製 販 製 販 | 一 変 一 変 一 変 | モサプリドクエン酸 塩 | 経口腸管洗浄剤による バリウム注腸 X 線造影 検査前処置の補助の効 能・効果を追加とする 新効能・新用量医薬品 | | |

| 販売名 (会社名) | 製造・輸入・製販 | 承認・一変別 | 成分名 (下線:新有効成分) | 備考 | 再審査 期間 | 毒・劇薬等 |
|--|----------|----------|-------------------|--|-----------|------------------------------|
| <報告品目> | | | | | | |
| 7 アクトス錠15 同 錠30 (武田薬品工業(株)) | 製販 製販 | 一変 一変 | ピオグリタゾン塩酸 塩 | 食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用しても十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合の2型糖尿病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 | — | 原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (済み) |
| 8 エルネオパ1号輸液 同 2号輸液 ((株)大塚製薬工場) | 製販 製販 | 承認 承認 | (医療用配合剤のため該当しない) | 経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガ及びヨウ素の補給を効能・効果とする類似処方医療用配合剤 | — | 原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (予定) |

※ (訂正) 平成 21 年 1 月 30 日 医薬品第一部会 審議品目

| 販売名 (会社名) | 製造・輸入・製販 | 承認・一変別 | 成分名 (下線:新有効成分) | 備考 | 再審査 期間 | 毒・劇薬等 |
|---|----------------------------|----------------------------|-------------------|---|--|----------------------|
| <審議品目> | | | | | | |
| 2 ノルディトロピンS注5mg 同 注10mg ノルディトロピン ノルディフレ ックス注5mg 同 注10mg 同 注15mg (ノボ ノルディスク ファーマ(株)) | 製販 製販 製販 製販 製販 | 一変 一変 一変 一変 一変 | ソマトロピン (遺伝子組換え) | 成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品 | 残余 期間 (2010 年4月 19日ま で) | 原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 |

| | | |
|---|---------|--|
| 1 | 販 売 名 | アクトス錠 15 アクトス錠 30 |
| 2 | 一 般 名 | (日本名) ピオグリタゾン塩酸塩 (英 名) Pioglitazone Hydrochloride |
| 3 | 申 請 者 名 | 武田薬品工業株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | アクトス錠 15 (1錠中、ピオグリタゾンとして 15 mg 含有) アクトス錠 30 (1錠中、ピオグリタゾンとして 30 mg 含有) |
| 5 | 用法・用量 | <p>1. <u>食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合</u></p> <p>通常、成人にはピオグリタゾンとして 15~30mg を 1日 1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mg を上限とする。</p> <p>2. <u>食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合</u></p> <p><u>通常、成人にはピオグリタゾンとして 15mg を 1日 1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mg を上限とする。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p> |
| 6 | 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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。</p> <p>1. ① 食事療法、運動療法のみ ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③ 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ④ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</p> <p>2. <u>食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p> |

**2009年 3月改訂(第19版)
*2008年 12月改訂

インスリン抵抗性改善剤
-2型糖尿病治療剤-

日本標準商品分類番号 873969

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

指定医薬品 処方せん医薬品^{※1)}

アクトス®錠 15
アクトス®錠 30
「タケダ」

| | 承認番号 | 薬価収載 | 販売開始 |
|----|---------------|----------|----------|
| 15 | 21100AMZ00642 | 1999年11月 | 1999年12月 |
| 30 | 21100AMZ00643 | 1999年11月 | 1999年12月 |

** * 効能追加 2009年3月

ACTOS® TABLETS 15 & 30
ピオグリタゾン塩酸塩錠

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 [動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。]
- (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となる。]
- (3) 重篤な肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。]
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者
- (5) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 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)



通常、成人にはピオグリタゾンとして15~30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。

- **2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合
通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- (2) 1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。
- (3) インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。
- (4) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

【組成・性状】

| | アクトス錠 15 | アクトス錠 30 |
|----------|---|---|
| 1錠中の有効成分 | ピオグリタゾンとして15mg (ピオグリタゾン塩酸塩16.53mg) | ピオグリタゾンとして30mg (ピオグリタゾン塩酸塩33.06mg) |
| 剤形 | 素錠 | 割線入りの素錠 |
| 錠剤の色 | 白色~帯黄白色 | |
| 識別コード | ⊕ 390 | ⊕ 391 |
| 形状 | 上面 下面 側面  | 上面 下面 側面  |
| 直径(mm) | 7.0 | 7.0 |
| 厚さ(mm) | 2.4 | 2.5 |

添加物：カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物

【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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限り。

1. ①食事療法、運動療法のみ
②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
③食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用
*④食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用

- **2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

＜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、老人性糖代謝異常、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】

1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはピグアナイド系薬剤を使用する場合

【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) 次に掲げる患者又は状態
 - 1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者 [循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
 - 2) 肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
 - 3) 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。]
 - 4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 5) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 6) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (2) 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) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照)
 - 1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
 - 2) 投与中に観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
 - 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
 - (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に

注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

投与すること。（「その他の副作用」の項参照）

- (3) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時に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し、注意を喚起すること。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (4) 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。
- (5) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。
- (6) 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カ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。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、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) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。
- (9) α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。
- (10) α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない(臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。

* (11) ビグアナイド系薬剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。

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・機序等 |
|---|---|
| ** 糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プロホルミン塩酸塩 ナテグリニド、 ミチグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース 等 インスリン製剤 | ・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 |
| 糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、 サリチル酸剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等 | 左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。 |

| | |
|-------------------------|--|
| リファンピシンの CYP2C8 を誘導する薬剤 | リファンピシンと併用するとピオグリタソンの AUC が 54% 低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。 |
|-------------------------|--|

4. 副作用

** * 承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgが投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%(26/665例)、女性11.2%(72/643例)、インスリン併用投与：男性13.6%(3/22例)、女性28.9%(11/38例)]、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある[糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)]。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%(9/1,308例)、インスリン併用投与：33.3%(20/60例)]。市販後の使用成績調査(2005年11月時点)では、3,421例中の556例(16.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(1) 重大な副作用

** * 1) 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

** * 2) 循環血漿量の増加によると思われる浮腫(8.2%、112/1,368例)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。なお、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

3) AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

** * 4) 他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状(0.1~5%未満)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、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。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。

5) 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(頻度不明)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。

6) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2) その他の副作用

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-----------------------|---------------------------------|--|------------------------------|-------------------|
| 1) 血液 ^{注2)} | | 貧血、白血球減少、血小板減少 | | |
| 2) 循環器 | | 血圧上昇、心胸比増大 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅 | | |
| 3) 過敏症 ^{注4)} | | 発疹、湿疹、そう痒 | | |
| 4) 消化器 | | 悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振 | | |
| 5) 肝臓 ^{注5)} | | AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 γ -GTPの上昇 | | |
| 6) 精神神経系 | | めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ | | |
| ** 7) その他 | LDH及びCK (CPK)の上昇 ^{注6)} | BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ | 関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化 | 骨折 ^{注7)} |

注2) 血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。

**注5) 発現頻度: AST (GOT) 0.86% (11/1,272例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276例)、AL-P 0.47% (6/1,272例)、 γ -GTP 0.95% (12/1,263例)

**注6) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK (CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注7) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。]

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

(1) ラット及びマウスに24カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。

(2) 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis:FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(トログリタゾン及びビロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。^{2,3)}

(3) 本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

健康成人男子にピオグリタゾンを経口投与した時、血中には未変化体及び代謝物I~VI(M-I~VI)が検出され、そのうちM-II~IVは活性代謝物である。

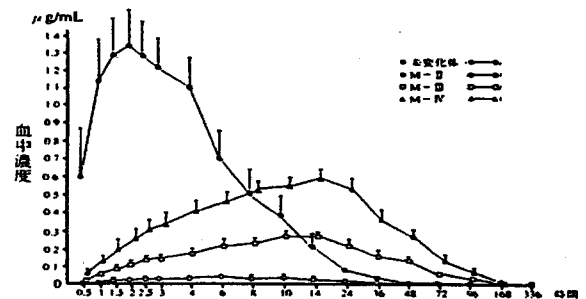
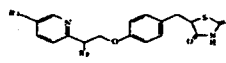
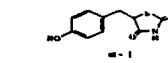
健康成人男子(8例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、未変化体及び活性代謝物の血中濃度は次図のとおりである。

健康成人男子における血中濃度
30mg空腹時投与(8例)

| | C _{max} (μ g/mL) | T _{max} (h) | AUC ₀₋₂₄ (μ g·h/mL) | T _{1/2} (h) |
|-------|-----------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| 未変化体 | 1.4 \pm 0.2 | 1.8 \pm 0.4 | 11.6 \pm 2.2 | 5.4 \pm 1.7 |
| M-II | 0.04 \pm 0.02 | 4.8 \pm 2.5 | 0.4 \pm 0.3 | — |
| M-III | 0.3 \pm 0.0 | 11.5 \pm 2.1 | 12.8 \pm 2.1 | 25.0 \pm 4.7 |
| M-IV | 0.6 \pm 0.1 | 14.8 \pm 4.0 | 29.5 \pm 4.5 | 23.8 \pm 2.7 |

(平均値 \pm 標準偏差)

| | R ₁ | R ₂ |
|-------|------------------------------------|----------------|
| 未変化体 | H ₂ C-H ₂ C- | H- |
| M-II | H ₂ C-H ₂ C- | HO- |
| M-III | H ₂ C-OC- | H- |
| M-IV | H ₂ C- HO- HC- | H- |
| M-V | HOOC-H ₂ C- | H- |
| M-VI | HOOC- | H- |



また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる。

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-II~IVの活性は未変化体より弱い。

2. 尿中排泄

健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である。⁵⁾

3. 反復投与時の血中濃度

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は6~7日目ではほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる。⁶⁾

4. スルホニルウレア剤併用時の血中濃度

スルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド)使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間投与した時、本剤の未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみでの2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない。⁶⁾

5. α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の血中濃度

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している。⁷⁾

*6. ビグアナイド系薬剤併用時の血中濃度

メトホルミン反復投与中の健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は本剤単独投与時の健康成人男子(8例)での結果と近似している。

7. その他

ピオグリタゾンの代謝にはチトクローム P450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 の複数の分子種が関与している。また、ピオグリタゾンはヒトチトクローム P450 分子種発現ミクロソームの代謝活性に対して、チトクローム P450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 にほとんど影響を与えない(*in vitro*)。

【臨床成績】 7~14)

2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率(「中等度改善」以上)は50.8%(417/821例)である。

さらに、長期投与試験(28~48週間以上投与)でも、空腹時血糖及びHbA_{1c}の下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている。

なお、下記の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次のとおりである。

1. 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.08±1.47%(63例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

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中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.24±1.33%(56例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

3. 食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.91±0.89%(55例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

*4. 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.67±0.80%(83例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

**5. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.22±1.11%(45例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

【薬効薬理】

本剤はインスリン受容体のインスリン結合部に降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用

(1) 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇が認められている。¹⁰⁾

(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中の2

型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹¹⁾

(3) 食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

* (4) 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

** (5) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

(6) インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA⁺マウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない。^{15,16)}

2. 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている。^{15,16)}

3. インスリン抵抗性改善作用

(1) 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を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている。^{17,18)}

(2) インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている。^{15,16)}

(3) 肥満型糖尿病であるKKA⁺マウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる。¹⁵⁾

(4) 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める。¹⁹⁾

4. 作用機序

(1) 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副睾丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。¹⁶⁾

(2) 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制する(*in vivo*)。¹⁹⁾

(3) インスリン受容体作用増強

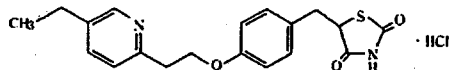
Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する(*in vivo*)。²⁰⁾

(4) TNF- α 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する(*in vivo*)。²¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名：(RS)-5-[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl

分子量：392.90

融点：193℃(分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) 又はクロロホルムに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

錠15：100錠 (10錠×10)、420錠 (14錠×30)、
500錠 (バラ、10錠×50)

錠30：100錠 (10錠×10)、420錠 (14錠×30)、
500錠 (バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1)前芝良宏 他：薬理と治療, 24(12) : 2597, 1996.
- 2)Saez E. et al. : Nature Medicine, 4(9) : 1058, 1998.
- 3)Lefebvre A-M. et al. : ibid., 4(9) : 1053, 1998.
- 4)平賀興吾：臨牀と研究, 74(5) : 1184, 1997.
- 5)東 純一 他：ibid., 74(6) : 1627, 1997.
- 6)播 穰治 他：ibid., 74(5) : 1217, 1997.
- 7)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1540, 1997.
- 8)兼子俊男 他：ibid., 74(5) : 1250, 1997.
- 9)兼子俊男 他：ibid., 74(5) : 1278, 1997.
- 10)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1491, 1997.
- 11)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1515, 1997.
- 12)高科成良 他：ibid., 74(6) : 1614, 1997.
- 13)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1557, 1997.
- 14)兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1589, 1997.
- 15)池田 衡 他：薬理と治療, 25(2) : 337, 1997.
- 16)Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(I), 3 : 263, 1990.
- 17)Kawamori R. et al. : Diabetes Research and Clinical Practice, 41(1):35, 1998.
- 18)Yamasaki Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med., 183(3) : 173, 1997.
- 19)Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(I), 4 : 436, 1990.
- 20)Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2) : 439, 1996.
- 21)Murase K. et al. : Diabetologia, 41(3) : 257, 1998.

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | エルネオバ1号輸液、エルネオバ2号輸液 |
| 2 | 一般名 | 医療用配合剤のため該当しない |
| 3 | 申請者名 | 株式会社 大塚製薬工場 |
| 4 | 成分・分量 | 別紙(1)のとおり |
| 5 | 用法・用量 | エルネオバ1号輸液 本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。 用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。 通常、成人には1日2000mLの開始液又は維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。 なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。 エルネオバ2号輸液 本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。 用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。 通常、成人には1日2000mLの維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。 なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。 |
| 6 | 効能・効果 | エルネオバ1号輸液、エルネオバ2号輸液 経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給 |
| 7 | 備考 | 添付文書(案)を別紙(2)として添付 |

別紙 (1)

表 1 エルネオバ 1 号輸液の成分・分量一覧表

| | | 1000mL 容量 | 1500mL 容量 | 2000mL 容量 | | |
|--------|--------|--------------------|--------------------|-------------|-----------|--------|
| 上室液 | 液 量 | 692 mL | 1038 mL | 1384 mL | | |
| | 日本薬局方 | ブドウ糖 | 120 g | 180 g | 240 g | |
| | 日本薬局方 | 塩化ナトリウム | 2.220 g | 3.330 g | 4.440 g | |
| | 日本薬局方 | 塩化カリウム | 0.597 g | 0.8955 g | 1.194 g | |
| | 別紙規格 | 乳酸ナトリウム液 | 1.819 g | 2.7285 g | 3.638 g | |
| | 局外規 | リン酸二水素カリウム | 0.688 g | 1.032 g | 1.376 g | |
| | 日本薬局方 | ヨウ化カリウム | 0.0830 mg | 0.1245 mg | 0.1660 mg | |
| | 日本薬局方 | チアミン塩化物塩酸塩 | 1.95 mg | 2.925 mg | 3.90 mg | |
| | 日本薬局方 | ピリドキシン塩酸塩 | 2.45 mg | 3.675 mg | 4.90 mg | |
| | 日本薬局方 | シアノコバラミン | 2.5 µg | 3.75 µg | 5.0 µg | |
| | 局外規 | パンテノール | 7 mg | 10.5 mg | 14 mg | |
| | 日本薬局方 | 氷酢酸 | 適量 | 適量 | 適量 | |
| | 日本薬局方 | 注射用水 | 適量 | 適量 | 適量 | |
| 下室液 | 液 量 | 300 mL | 450 mL | 600 mL | | |
| | 日本薬局方 | L-ロイシン | 2.80 g | 4.20 g | 5.60 g | |
| | 日本薬局方 | L-イソロイシン | 1.60 g | 2.40 g | 3.20 g | |
| | 日本薬局方 | L-バリン | 1.60 g | 2.40 g | 3.20 g | |
| | 局外規 | 酢酸 L-リジン | 2.96 g | 4.44 g | 5.92 g | |
| | 日本薬局方 | L-トレオニン | 1.14 g | 1.71 g | 2.28 g | |
| | 日本薬局方 | L-トリプトファン | 0.40 g | 0.60 g | 0.80 g | |
| | 日本薬局方 | L-メチオニン | 0.78 g | 1.17 g | 1.56 g | |
| | 局外規 | アセチルシステイン | 0.27 g | 0.405 g | 0.54 g | |
| | 日本薬局方 | L-フェニルアラニン | 1.40 g | 2.10 g | 2.80 g | |
| | 局外規 | L-チロジン | 0.10 g | 0.15 g | 0.20 g | |
| | 日本薬局方 | L-アルギニン | 2.10 g | 3.15 g | 4.20 g | |
| | 局外規 | L-ヒスチジン | 1.00 g | 1.50 g | 2.00 g | |
| | 局外規 | L-アラニン | 1.60 g | 2.40 g | 3.20 g | |
| | 局外規 | L-プロリン | 1.00 g | 1.50 g | 2.00 g | |
| | 局外規 | L-セリン | 0.60 g | 0.90 g | 1.20 g | |
| | 日本薬局方 | グリシン | 1.18 g | 1.77 g | 2.36 g | |
| | 日本薬局方 | L-アスパラギン酸 | 0.20 g | 0.30 g | 0.40 g | |
| | 局外規 | L-グルタミン酸 | 0.20 g | 0.30 g | 0.40 g | |
| | 日本薬局方 | 塩化カルシウム水和物 | 0.294 g | 0.441 g | 0.588 g | |
| | 日本薬局方 | 硫酸マグネシウム水和物 | 0.493 g | 0.7395 g | 0.986 g | |
| | 別紙規格 | 酢酸カリウム | 0.884 g | 1.326 g | 1.768 g | |
| | 日本薬局方 | ニコチン酸アミド | 20 mg | 30 mg | 40 mg | |
| | 日本薬局方 | 葉酸 | 0.2 mg | 0.3 mg | 0.4 mg | |
| | 日本薬局方 | 亜硫酸水素ナトリウム | 15 mg | 22.5 mg | 30 mg | |
| | 別紙規格 | コハク酸 | 適量 | 適量 | 適量 | |
| | 日本薬局方 | 注射用水 | 適量 | 適量 | 適量 | |
| | 小室 V 液 | 液 量 | 4 mL | 6 mL | 8 mL | |
| | | 日本薬局方 | リボフラビンリン酸エステルナトリウム | 2.3 mg | 3.45 mg | 4.6 mg |
| | | 日本薬局方 | アスコルビン酸 | 50 mg | 75 mg | 100 mg |
| 局外規 | | ビオチン | 30 µg | 45 µg | 60 µg | |
| 日本薬局方 | | ビタミン A 油 | 1650 VAU* | 2475 VAU* | 3300 VAU* | |
| 日本薬局方 | | コレカルシフェロール | 2.5 µg | 3.75 µg | 5.0 µg | |
| 日本薬局方 | | トコフェロール酢酸エステル | 5 mg | 7.5 mg | 10 mg | |
| 日本薬局方 | | フィトナジオン | 1 mg | 1.5 mg | 2 mg | |
| 日本薬局方 | | ポリソルベート 80 | 20 mg | 30 mg | 40 mg | |
| 薬添規 | | ポリソルベート 20 | 4 mg | 6 mg | 8 mg | |
| 日本薬局方 | | D-ソルビトール | 80 mg | 120 mg | 160 mg | |
| 日本薬局方 | | マクロゴール 400 | 40 mg | 60 mg | 80 mg | |
| 日本薬局方 | | 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | |
| 別紙規格 | | リン酸二水素ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | |
| 日本薬局方 | 注射用水 | 適量 | 適量 | 適量 | | |
| 小室 T 液 | 液 量 | 4 mL | 6 mL | 8 mL | | |
| | 別紙規格 | 塩化第二鉄 | 4.730 mg | 7.095 mg | 9.460 mg | |
| | 別紙規格 | 塩化マンガン | 0.09895 mg | 0.148425 mg | 0.1979 mg | |
| | 日本薬局方 | 硫酸亜鉛水和物 | 8.625 mg | 12.9375 mg | 17.25 mg | |
| | 別紙規格 | 硫酸銅 | 0.624 mg | 0.936 mg | 1.248 mg | |
| | 局外規 | コンドロイチン硫酸エステルナトリウム | 4.887 mg | 7.3305 mg | 9.774 mg | |
| | 日本薬局方 | 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | |
| 日本薬局方 | 注射用水 | 適量 | 適量 | 適量 | | |

*: VAU ビタミン A 単位