

国試 製剤関連・添付文書2016

※2014年11月改訂（第4版、取扱い上の注意改訂）
※2014年5月改訂

骨粗鬆症治療剤

日本標準商品分類番号
873999

劇薬
処方箋医薬品（注意：医師等の
処方箋により使用すること）

日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠 リセドロン酸Na錠17.5mg「FFP」

Risedronate Na Tablets 17.5mg「FFP」

承認番号	22400AMX01278000
薬価収載	2013年6月
販売開始	2013年6月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示（3年）

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1)食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕
- (2)本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3)低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕
- (4)服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者
- (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)高度な腎障害のある患者〔クレアチンクリアランス値が約30mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。〕

■組成・性状

1. 組成

販売名	リセドロン酸Na錠17.5mg「FFP」
成分・含量（1錠中）	日局 リセドロン酸ナトリウム水和物20.09mg（リセドロン酸ナトリウムとして17.5mg）
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスボピドン、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、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

2. 性状

販売名	リセドロン酸Na錠17.5mg「FFP」		
色・剤形	淡紅色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
サイズ	直径 (mm)	重量 (mg)	厚さ (mm)
	長径約8.1 短径約4.6	114	約3.2
識別コード	FF 132		

■効能・効果

骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。

■用法・用量

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1週間に1回、起床時に十分量（約180mL）の水とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1)水以外の飲料（Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- (2)食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量（約180mL）の水とともに服用し、服用後30分は横たわらない。
- (3)就寝時又は起床前に服用しない。
- (4)口腔咽頭刺激の可能性があるため、嚥まずに、なめずに服用する。
- (5)食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等）があらわれた場合には主治医に連絡する。
- (6)本剤は週1回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた曜日に服用すること。なお、1日に2錠服用しないこと。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者〔食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。〕
- (2)腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照）
- (2)骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (3)本剤を含むビスフォスフォネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

(4)ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること：同時に摂取・服用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 （特に牛乳、乳製品などの高カルシウム含有飲食物、多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤、制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等）	同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	カルシウム等と錯体を形成する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用（頻度不明）

- 1)上部消化管障害：食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管障害が報告されているので、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。（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 2)肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害、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。
- 3)顎骨壊死・顎骨骨髄炎：顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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。（「重要な基本的注意」の項参照）

(2)その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消化器	胃不快感、便秘、上腹部痛、悪心、胃炎、下痢、腹部膨満感、消化不良（胸やけ）、味覚異常、口内炎、口渇、嘔吐、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、歯肉腫脹
過敏症	痒痒症、発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫
肝臓	γ -GTP増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、LDH増加
眼	眼痛、霧視、ぶどう膜炎
血液	貧血、白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数増加

	頻度不明
精神神経系	めまい、頭痛、感覚減退（しびれ）、耳鳴、傾眠
筋・骨格系	筋・骨格痛（関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等）、血中カルシウム減少
その他	尿潜血陽性、倦怠感、BUN増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中リン減少、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、浮腫（顔面、四肢等）、ほてり、無力症（疲労、脱力等）、動悸、脱毛、血圧上昇、発熱

5. 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。[他のビスフォスフォネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児の骨化遅延等がみられている。]
- (2)ビスフォスフォネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、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。[全身循環への放出量はビスフォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスフォスフォネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]
- (3)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。[母動物（ラット）へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。]

*6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

- (1)徴候・症状
過量投与により血清カルシウムが低下し、低カルシウム血症の症状・徴候があらわれる可能性がある。
- (2)処置
吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。必要に応じ、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

8. 適用上の注意

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

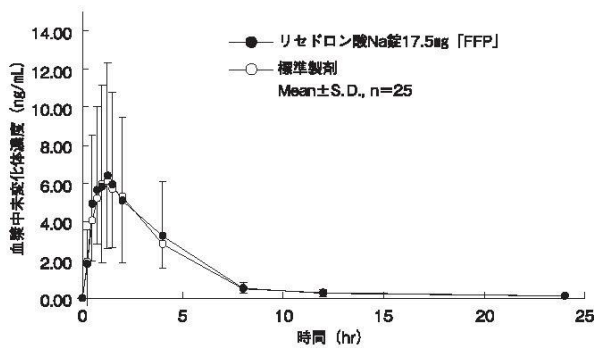
■薬物動態

<生物学的同等性試験>¹⁾

リセドロン酸Na錠17.5mg [FFP]と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠（リセドロン酸ナトリウムとして17.5mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、判定パラメータの対数値の平均の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していると判定されたことから、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
リセドロン酸Na錠17.5mg [FFP]	29.47±19.36	8.13±6.58	1.16±0.73	7.63±2.59
標準製剤 (錠剤、17.5mg)	28.02±13.95	7.82±4.27	1.28±0.82	7.46±2.19

(Mean±S.D., n=25)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<溶出挙動>²⁾

リセドロン酸Na錠17.5mg [FFP] は、日本薬局方医薬品各条に定められたリセドロン酸ナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

■薬効薬理³⁾

骨粗鬆症治療薬。破骨細胞による骨吸収を抑制して骨量の減少を抑制する。骨吸収抑制作用により海綿骨骨梁の連続性を維持して骨の質を保つことにより骨強度を維持する。ハイドロキシアパタイトに高い親和性を示し、リン酸カルシウムからのハイドロキシアパタイト結晶の形成過程を抑制して、異所性骨化の進展を阻止する。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：リセドロン酸ナトリウム水和物

(Sodium Risedronate Hydrate) (JAN)

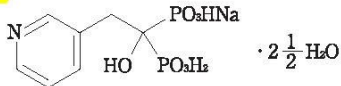
化学名：Monosodium trihydrogen 1-hydroxy-2-

(pyridin-3-yl)ethane-1, 1-diylidiphosphonate hemipentahydrate

分子式：C₇H₁₀NNaO₇P₂ · 2½H₂O

分子量：350.13

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→20) に溶ける。

** ■取扱い上の注意

安定性試験⁴⁾

最終包装品を用いた長期保存試験 (25℃、相対湿度60%、3年) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、リセドロン酸Na錠17.5mg [FFP] は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

■包装

患者さん用パッケージ付PTP：

20錠 (2錠×10)

■主要文献

- 1) 生物学的同等性試験
(富士フィルムファーマ株式会社 社内資料)
- 2) 溶出性試験
(富士フィルムファーマ株式会社 社内資料)
- 3) 第十六改正日本薬局方解説書
- 4) 安定性試験
(富士フィルムファーマ株式会社 社内資料)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

富士フィルムファーマ株式会社 お客様相談室

東京都港区西麻布二丁目26番30号

TEL：0120-121210 FAX：03-6418-3880

製造販売元

富士フィルムファーマ株式会社
東京都港区西麻布二丁目26番30号

貯法：

室温保存

服薬直前までPTP包装のまま
保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用
すること

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
(注意—医師等の処方せん・指示により使用すること)

サンディミュン[®]カプセル 25mg
サンディミュン[®]カプセル 50mg

Sandimmun[®]

シクロスポリンカプセル

	25mg	50mg
承認番号	(2M輸)32	(2M輸)31
薬価収載	1990年11月	
販売開始	1991年1月	
再審査結果	1998年3月	
* 効能追加	2003年1月	

【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 本剤はネオオラルと生物学的に同等ではなく、ネオオラルはバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からネオオラルに切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、本剤の投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、本剤からネオオラルへの切り換えは、十分な本剤使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。一方、ネオオラルから本剤への切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）


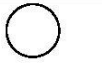
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】


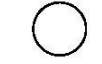
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- タクロリムス投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- **4. ピタバスタチン投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

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

神経パーチエット病の患者〔神経パーチエット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

サンディミュン カプセル 25mg	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	
	添加物	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油 カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	うすい赤色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色粘性の油状の液で、澄明である。	
	外形		
	大きさ(約)	長径：11.3mm 短径：7.4mm 重量：0.34g	

サンディミュン カプセル 50mg	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg	
	添加物	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油 カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	明るい黄赤色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色粘性の油状の液で、澄明である。	
	外形		
	大きさ(約)	長径：19.8mm 短径：7.5mm 重量：0.70g	

【効能又は効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病（眼症状のある場合）
- 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 再生不良性貧血（重症）、赤芽球瘵
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
- 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。

【用法及び用量】

- 腎移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 心移植、肺移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。



4. 骨髄移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

5. ベーチェット病の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

6. 乾癬の場合

通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

7. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

8. ネフローゼ症候群の場合

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/kgを投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(1) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値 (trough level) を測定し、投与量を調節すること。

1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。

2) ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血及びネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

(2) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状況及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

(3) 再生不良性貧血患者に投与する際には8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

(4) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

(5) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(1) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕

(2) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕

(3) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕

(4) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕

(5) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕

(6) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕

(7) PUVA療法中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)

(8) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)

(9) 低出生体重児、新生児又は乳児 (「7. 小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、**トラフ値を参考にして投与量を調節すること**。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。

(2) ネオオーラルから本剤への切り換えは、本剤とネオオーラルが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。

(3) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値 (クレアチニン、BUN等) の変動に注意すること。

(5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

(6) 副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫発生の可能性がある**ので、十分注意すること。

(7) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。

(8) 全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

(9) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状 (頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等) の誘発又は悪化が報告されている**ので注意して使用し、経過を十分観察すること。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A (CYP3A) 系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）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）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 一般に小児での多毛の発現率（10～18％）は成人（2～6％）に比べ高い傾向がある。
- (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35％前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果では成人（18～32％）に比べ小児（26～41％）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18％）、Al-P上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、Al-P上昇：1％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤とネオオラルを同時に用いることは避けること。〔ネオオラルは本剤と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10. その他の注意

- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。
- (3) 注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

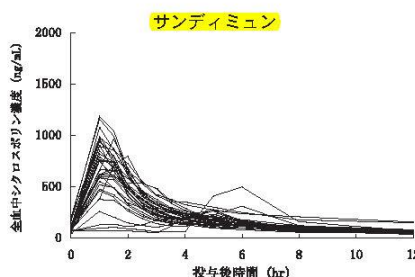
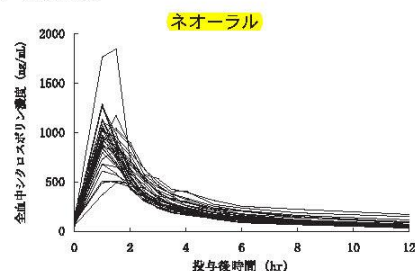
- (5) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度と比べて高いとの報告がある。〕

** (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1,2)}

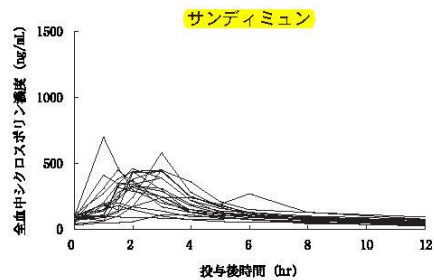
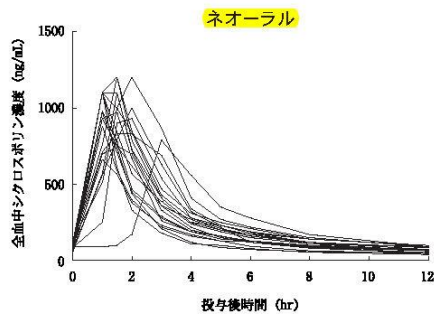
- (1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していた本剤と同量のネオオラル又は本剤をクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった（ネオオラル投与1～1.5時間後に全血中シクロスポリン濃度が約1,770～1,850ng/mLまで上昇した1例は、感染症の治療に用いた薬剤とシクロスポリンの薬物相互作用の影響が考えられたが原因は不明である）。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。



パラメータ	ネオオラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
T _{max} (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

(平均値±S.D.)

- (2) 本剤で維持療法中の腎移植患者で、本剤に吸収不良を示す20例に、それまで服用していた本剤と同量のネオオラル又は本剤をクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。（吸収不良例：dose normalized AUC_{0-12hr}が10ng·hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）



パラメータ	ネオオラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	106.6±74.5
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
T _{max} (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

(平均値±S. D.)

2. 代謝^{9)~5)}

シクロスポリンは主としてチクロロムP450 3A系で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。(外国人のデータ)

3. 排泄⁹⁾

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった(96時間値)。(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制^{7~13)}

腎移植患者において新規投与例(生体腎移植49例、死体腎移植9例)及び内用液からの切り換え投与例(生体腎移植24例、死体腎移植23例)の有効性及び安全性について評価を行った結果、新規投与例における180日時点の生着率は生体腎移植では97.8%で死体腎移植では77.8%であった。また、切り換え投与例においては生体腎移植及び死体腎移植ともに全例で生着が維持された。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

海外で肝移植を受け帰国した24例に対し有効性及び安全性について評価を行った結果、1年及び2年生存率は共に95.7%、3年生存率は82.0%であった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制^{14,15)}

- ①ネオオラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会(ISHLT)の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオオラル群42.6%(80例/188例)、サンディミュン群41.7%(80例/192例)であった。また、生存率はネオオラル群93.1%(175例/188例)、サンディミュン群92.7%(178例/192例)であった。移植後6ヵ月までに7.1%(27例/380例)の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶(12例)、敗血症(4例)、悪性

腫瘍(2例)であった。(外国人のデータ)

- ②心移植患者139例の3剤併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。(外国人のデータ)

* 4. 肺移植における拒絶反応の抑制^{16,17)}

- ①片肺移植73例及び両肺移植58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%(11例/131例)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3例)、心臓病(3例)、アスペルギルス感染(2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2例)、気道合併症(1例)であった。(外国人のデータ)
- ②片肺又は両肺移植44例をATG(抗胸腺細胞グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードII以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5例/22例)、非ATG群で55%(12例/22例)とATG群で有意(p=0.03)に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。(外国人のデータ)

5. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病(GVHD)の抑制¹⁸⁾

骨髄移植患者13例(新規投与例9例、内用液からの切り換え投与例4例)において検討を行った結果、新規投与例では88.9%(8例/9例)が生着、切り換え投与例では全例で生着が維持された。

6. バーチェット病¹⁹⁾

バーチェット病患者9例において検討した結果、新規投与例における「中等度以上」の改善率は80.0%(4例/5例)で、内用液からの切り換え投与例では全例で効果が維持された。

7. 乾癬^{20~22)}

乾癬患者に対する本剤の改善率は尋常性乾癬84.3%(295例/350例)、膿疱性乾癬83.3%(20例/24例)、乾癬性紅皮症77.8%(14例/18例)、関節症性乾癬92.9%(13例/14例)、合計84.2%(342例/406例)であった。

8. 再生不良性貧血、赤芽球癆²³⁾

再生不良性貧血患者29例及び赤芽球癆患者10例に対する有効率はそれぞれ24.1%(7例/29例)及び60.0%(6例/10例)であった。

9. ネフローゼ症候群²⁴⁾

頻回再発型の患者に対する本剤の有効率は小児61.2%(30例/49例)、成人46.2%(12例/26例)であった。また、ステロイド抵抗性の患者に対する有効率は小児65.2%(15例/23例)、成人60.0%(24例/40例)であった。

【薬効薬理】

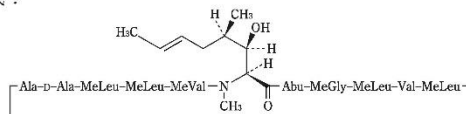
本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro, ex vivo*）。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。
- * 4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。
5. 本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。
7. 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。
8. 本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu = (2S)-2-アミノノルホネ
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：cyclo {-[(2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-octenyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-}

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、**水にほとんど溶けない。**

**【取扱い上の注意】

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

【包装】

サンディミュンカプセル 25mg 100カプセル
（両面アルミニウムPTP）

サンディミュンカプセル 50mg 100カプセル
（両面アルミニウムPTP）

【主要文献】

- 1) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 5, 1999 [SIMJ15603]
- 2) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 25, 1999 [SIMJ15604]
- 3) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6), 630, 1988 [SIMM06322]
- 4) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989 [SIMM08003]
- 5) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983 [SIMM00849]
- 6) Beveridge, T. : In : "Cyclosporin A" Ed. White, D. J. G. ; Elsevier Biomedical Press (1982)p35 [SIMM00315]
- 7) 吉村了勇ほか：移植 23(6), 582, 1988 [SIMJ02660]
- 8) 高原史郎ほか：腎と透析 25(6), 1067, 1988 [SIMJ02607]
- 9) 高橋公太ほか：腎と透析 25(6), 1073, 1988 [SIMJ02608]
- 10) 柏原英彦ほか：今日の移植 1(3), 285, 1988 [SIMJ02730]
- 11) 深尾立ほか：今日の移植 2(2), 185, 1989 [SIMJ03259]
- 12) 打出和治ほか：移植 24(4), 331, 1989 [SIMJ03468]
- 13) 坂本薫ほか：今日の移植 2(3), 257, 1989 [SIMJ03299]
- 14) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5), 663, 1999 [SIMM30186]
- 15) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990 [SIMM11320]
- 16) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994 [SIMS00510]
- 17) Palmer, S. M. et al. : CHEST 116, 127, 1999 [SIMM29876]
- 18) 手島博文ほか：今日の移植 2(1), 87, 1989 [SIMJ03228]
- 19) 稲葉午朗ほか：新薬と臨床 38(1), 10, 1989 [SIMJ02975]
- 20) 中川秀己ほか：西日本皮膚科 53(1), 118, 1991 [SIMJ05073]
- 21) 中川秀己ほか：西日本皮膚科 53(3), 583, 1991 [SIMJ05354]
- 22) 上出良一ほか：西日本皮膚科 53(4), 824, 1991 [SIMJ05509]
- 23) 北村聖ほか：臨床血液 36(3), 175, 1995 [SIMJ09646]
- 24) 東條静夫ほか：腎と透析 37(3), 565, 1994 [SIMJ09018]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
☎0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.novartis.co.jp

(24-1, 05)

製造
日本チバガイギー株式会社
東京都港区西麻布4-17-30
販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS

01.D

貯法：

室温保存
 約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること（内用液）
 服薬直前までPTP包装のまま保存すること（カプセル）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤
 （カルシニューリンインヒビター）

劇薬、処方箋医薬品
 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

ネオール®内用液10%
 ネオール®10mgカプセル
 ネオール®25mgカプセル
 ネオール®50mgカプセル
 Neoral®

シクロスポリン製剤

承認番号	内用液10% : 22100AMX01780000 10mgカプセル: 21200AMY00062000 25mgカプセル: 21200AMY00063000 50mgカプセル: 21200AMY00064000
	10mg・25mg・50mgカプセル
薬価収載	2009年9月 2000年5月
販売開始	2000年5月
国際誕生	1993年2月
再審査結果	2012年10月
効能追加	2013年3月

NOVARTIS

【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】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
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、パニプレビルを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

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

神経バーチエット病の患者〔神経バーチエット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

ネオール® 内用液10%	成分・含量	1瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0g 〔内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する〕
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

ネオール® 10mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 10	
ネオール® 25mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 25mg	
ネオール® 50mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 50mg	
大きさ(約)	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g		

貯 法：遮光して、室温保存
使用期限：外箱又はラベルに表示

炎症性皮膚疾患治療剤

アズノール®軟膏0.033%

Azunol® Ointment 0.033%

<ジメチルイソプロピルアズレン軟膏>

日本標準商品分類番号

872649

承認番号	21700AMZ00060000
薬価収載	2005年6月
販売開始	1958年7月
再評価結果	1977年7月

禁 忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

1. 組成

本剤は300g中、ジメチルイソプロピルアズレン0.1gを含有する。
添加物として精製ラノリン、白色ワセリンを含有する。

2. 製剤の性状

本剤は淡青色～淡青緑色の軟膏剤で、わずかに特異なにおいがある。

効能・効果

湿疹

熱傷・その他の疾患によるびらん及び潰瘍

用法・用量

通常、症状により適量を1日数回塗布する。

使用上の注意

1. 副作用

調査総症例784例中、副作用は4例（0.51%）に認められ、いずれも熱感、そう痒感、ヒリヒリ感等皮膚の刺激症状であった。（再評価結果時）

頻度 種類	0.1～1%未満	頻度不明
皮膚 ^{注1)}	皮膚刺激感等の過敏症状	接触性皮膚炎 ^{注2)}

注1) 使用を中止すること。

注2) 自発報告のみで報告されている副作用

2. 適用上の注意

眼科用として使用しないこと。

臨床成績

各種皮膚疾患に対するアズノール軟膏0.033%の臨床試験成績は、次のとおりである。

	有効例数/効果判定例数(有効率%)
湿 疹	109/180(60.6)
皮 膚 炎	130/162(80.2)
熱 傷(火 傷)	26/29(89.7)
びらん性皮膚疾患	14/16(87.5)
潰瘍性皮膚疾患	32/37(86.5)

薬効薬理

1. 抗炎症作用

ジメチルイソプロピルアズレンは皮下及び腹腔内投与により、デキストラン浮腫、ヒアルロニダーゼ浮腫、ホルマリン浮腫（ラット^{1),2)}を、また塗布により、紫外線紅斑（ウサギ³⁾、クロトン油皮膚炎（ウサギ³⁾、テレピン油皮膚炎（マウス³⁾）、熱性炎症（マウス⁴⁾を抑制する。

2. ヒスタミン遊離抑制作用

各種ヒスタミン遊離物質によるラット組織のヒスタミン遊離を抑制する。その作用機序は、下垂体—副腎系を介するものでなく、組織細胞に対する直接的な局所作用であると考えられている¹⁾。

3. 創傷治癒促進作用

塗布により、機械的皮膚剥離、火傷等の実験的創傷に対し治癒促進作用を示す（ウサギ³⁾）。

4. 抗アレルギー作用

腹腔内投与及び塗布により受動性皮膚過敏反応を軽減する（ラット¹⁾）。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジメチルイソプロピルアズレン

(Dimethyl Isopropylazulene)

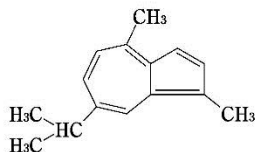
慣用名：グアイアズレン (Guiaizulene)

化学名：1,4-Dimethyl-7-isopropylazulene

分子式：C₁₅H₁₈

分子量：198.30

化学構造式：



性状：本品は暗青色の結晶又は液体で、わずかに特異なにおいがある。

本品は、エタノール（95）、ジエチルエーテル又はクロロホルムに溶けやすく、石油ベンジンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光により徐々に分解する。

取扱い上の注意

本品の基剤は天然物由来のため、色調や稠度に多少の違いがあります。また、一部液化することもあります。効能その他に変わりはありません。

包装

アズノール軟膏0.033%：200g（20g×10）、500g

主要文献

- 1) 山崎英正ほか：日薬理誌, 54(2), 362(1958)
- 2) 宇田昭夫：日薬理誌, 56(5), 1151(1960)
- 3) 中村家政ほか：臨皮滋, 12(7), 769(1958)
- 4) Caujolle, F., et al.: Cong. Soc. Pharm. France, 9(6), 123(1957)

文献請求先

日本新薬株式会社 学術部 医薬情報課 くすり相談担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

小児用解熱鎮痛剤

アセトアミノフェン坐剤小児用50mg「TYK」
アセトアミノフェン坐剤小児用100mg「TYK」
アセトアミノフェン坐剤小児用200mg「TYK」

アセトアミノフェン坐剤

ACETAMINOPHEN Supp. for Pediatrics
 50mg・100mg・200mg「TYK」

貯 法：室温保存(30℃以下。直射日光を避けて
なるべく冷所に保管すること)
 使用期限：3年(外箱に表示)

	50mg	100mg	200mg
承認番号	22100 AMX 01947	22100 AMX 01411	22100 AMX 01463
薬価収載	2009年11月	2009年9月	
販売開始	2009年11月	2005年7月	
効能追加	—	2007年9月	

【警告】

- (1)本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。(「重要な基本的注意(10)」の項参照)
- (2)本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。(「重要な基本的注意」及び「過量投与」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (2)重篤な肝障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (3)重篤な腎障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (4)重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6)アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者〔アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。〕

【用法・用量】

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを直腸内に挿入する。投与間隔は4～6時間以上とし、1日総量として60mg/kgを限度とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、成人の用量を超えない。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

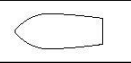
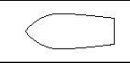
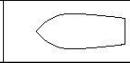
- (1)1回投与量の目安は下記のとおり。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照)

体重	1回用量			
	アセトアミノフェン	坐剤小児用50mg	坐剤小児用100mg	坐剤小児用200mg
5 kg	50～75mg	1～1.5個	0.5個	—
10kg	100～150mg	2～3個	1～1.5個	0.5個
20kg	200～300mg	—	2～3個	1～1.5個
30kg	300～450mg	—	—	1.5～2個

- (2)「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500mgである。

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

【組成・性状】

販売名	アセトアミノフェン坐剤小児用50mg「TYK」	アセトアミノフェン坐剤小児用100mg「TYK」	アセトアミノフェン坐剤小児用200mg「TYK」
有効成分	日局 アセトアミノフェン		
含量(1個中)	50mg	100mg	200mg
添加物	ハードファット	ハードファット、中鎖脂肪酸トリグリセリド、軽質無水ケイ酸	
性状	白色～淡黄色の紡錘形の坐剤で、わずかに脂肪臭を有する。		
外形			
融解温度	34.5～36.5℃		
大きさ	直径：8mm 長さ：20mm 質量：約0.7g	直径：8mm 長さ：26mm 質量：約1.0g	直径：9mm 長さ：27mm 質量：約1.2g
識別コード	コンテナ：TYK-416	コンテナ：TYK-412	コンテナ：TYK-413

【効能・効果】

小児科領域における解熱・鎮痛

【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)血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕
- (2)出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがある。〕
- (3)肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕
- (4)腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (5)心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (6)過敏症の既往歴のある患者
- (7)気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (8)アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる。(「相互作用」の項参照)〕
- (注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
- (9)高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)
- (10)小児等(「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照)

血行促進・皮膚保湿剤

ヒルドイド[®] クリーム 0.3%

Hirudoid Cream

ヒルドイド[®] ソフト軟膏 0.3%

Hirudoid Soft Ointment

ヒルドイド[®] ローション 0.3%

Hirudoid Lotion

ヘパリン類似物質 製剤

貯法：室温保存(「取扱上の注意」の項参照)
使用期限：包装箱、直接の容器に表示。

	ヒルドイド クリーム0.3%	ヒルドイドソフト 軟膏0.3%	ヒルドイド ローション0.3%
** 承認番号	22000AMX02389000	22000AMX02390000	22000AMX02391000
** 薬価収載	2008年12月	2008年12月	2008年12月
販売開始	1954年10月	1996年7月	2001年7月
再評価結果	1979年2月	—	—
効能追加	1990年12月	—	—

〔禁忌(次の患者には使用しないこと)〕

- (1) 出血性血液疾患(血友病、血小板減少症、紫斑病等)のある患者〔血液凝固抑制作用を有し、出血を助長するおそれがある〕
- (2) 僅少な出血でも重大な結果を来すことが予想される患者〔血液凝固抑制作用を有し、出血を助長するおそれがある〕

〔組成・性状〕

販売名	ヒルドイド クリーム0.3%	ヒルドイドソフト 軟膏0.3%	ヒルドイド ローション0.3%
成分・含量 (1g中)	ヘパリン類似物質……………3.0mg		
性状	白色のクリーム状軟膏剤で、わずかにチモールのにおいがある	白色の軟膏剤で、わずかに特異なにおいがある	白色のローション剤で、わずかに特異なにおいがある

添加物

〔ヒルドイドクリーム0.3%〕

グリセリン、ステアリン酸、水酸化カリウム、白色ワセリン、ラノリンアルコール、セトステアリンアルコール、乳化セトステアリンアルコール、ミリスチルアルコール、チモール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、イソプロパノール

〔ヒルドイドソフト軟膏0.3%〕

グリセリン、スクワラン、軽質流動パラフィン、セレシン、白色ワセリン、サラシミツロウ、グリセリン脂肪酸エステル、ジブチルヒドロキシルエン、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル

〔ヒルドイドローション0.3%〕

グリセリン、白色ワセリン、スクワラン、セタノール、還元ラノリン、セトマクロゴール1000、モノステアリン酸グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、カルボキシビニルポリマー、ジイソプロパノールアミン

〔効能・効果〕

皮脂欠乏症、進行性指掌角皮症、凍瘡、肥厚性癬痕・ケロイドの治療と予防、血行障害に基づく疼痛と炎症性疾患(注射後の硬結並びに疼痛)、血栓性静脈炎(痔核を含む)、外傷(打撲、捻挫、挫傷)後の腫脹・血腫・腱鞘炎・筋肉痛・関節炎、筋性斜頸(乳児期)

〔用法・用量〕

〔ヒルドイドクリーム0.3%、ヒルドイドソフト軟膏0.3%〕
通常、1日1～数回適量を患部に塗擦又はガーゼ等にて貼付する。
〔ヒルドイドローション0.3%〕
通常、1日1～数回適量を患部に塗布する。

〔使用上の注意〕

1. 副作用

〔ヒルドイドクリーム0.3%〕

総投与症例2471例中、23例(0.93%)に副作用が認められ、主なものは皮膚炎9件(0.36%)、そう痒8件(0.32%)、発赤5件(0.20%)、発疹4件(0.16%)、潮紅3件(0.12%)等であった。(効能追加時)

〔ヒルドイドソフト軟膏0.3%〕

総投与症例119例中、本剤による副作用は認められなかった。(承認時)

〔ヒルドイドローション0.3%〕

総投与症例121例中、本剤による副作用は認められなかった。(承認時)

* その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1～5%未満
過敏症		皮膚炎、そう痒、発赤、発疹、潮紅等
皮膚(投与部位)	紫斑	

2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

3. 適用上の注意

投与部位：潰瘍、びらん面への直接塗擦又は塗布を避けること。
眼には使用しないこと。

(4) 薬液調製時若しくは投薬時の過誤、細菌汚染若しくは異物混入の防止、又は緊急投与を目的に、充てん済みシリンジ剤又はカートリッジ剤として製することができる。

(i) 充てん済みシリンジ剤

充てん済みシリンジ剤は、通例、有効成分をそのまま、又は有効成分及び添加剤を用いて溶液、懸濁液又は乳濁液を調製して注射筒に充てんして製する。

(ii) カートリッジ剤

カートリッジ剤は、通例、有効成分をそのまま、又は有効成分及び添加剤を用いて溶液、懸濁液又は乳濁液を調製してカートリッジに充てんして製する。

カートリッジ剤は、薬液が充てんされたカートリッジを専用の注入器に入れて用いる。

(5) 本剤を製するに用いる溶剤、又は本剤に添付する溶解液などは、本剤の使用に際して無害なものでなければならない。また、本剤の治療効果を妨げるものであってはならない。

溶剤を分けて次の2種類とし、それぞれの条件に適合する。

(i) 水性溶剤：水性注射剤の溶剤には、注射用水を用いる。ただし、通例、生理食塩液、リンゲル液又はそのほかの適切な水性溶液をこれに代用することができる。

これらの水性溶剤は、皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除き、別に規定するもののほか、エンドトキシン試験法(4.01)に適合する。

エンドトキシン試験法(4.01)の適用が困難な場合は、発熱性物質試験法(4.04)を適用できる。

(ii) 非水性溶剤：非水性注射剤の溶剤には、通例、植物油を用いる。この溶剤は、別に規定するもののほか、10℃で澄明で、酸価0.56以下、けん化価185~200、ヨウ素価79~137のもので、鉱油試験法(1.05)に適合する。

また、そのほかの適切な有機溶剤も非水性溶剤として用いることができる。

(6) 本剤には、別に規定するもののほか、着色だけを目的とする物質を加えてはならない。

(7) 本剤で水性溶剤を用いるものは、血液又は体液と等張にするため、塩化ナトリウム又はそのほかの添加剤を、また、pHを調節するため酸又はアルカリを加えることができる。

(8) 本剤で分割投与するものは、微生物の発育を阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる。

(9) 本剤及び添付された溶解液などは、皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除き、別に規定するもののほか、エンドトキシン試験法(4.01)に適合する。ただし、エンドトキシン試験法(4.01)の適用が困難な場合は、発熱性物質試験法(4.04)を適用できる。

(10) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するもののほか、無菌試験法(4.06)に適合する。

(11) 本剤の容器は、注射剤用ガラス容器試験法(7.01)の規定に適合する無色のものである。ただし、別に規定する場合は、注射剤用ガラス容器試験法(7.01)の規定に適合する着色容器又はプラスチック製医薬品容器試験法(7.02)の規定に適合するプラスチック製水性注射剤容器を用いることができる。

(12) 本剤のうち100mL以上の注射剤用ガラス容器に用いるゴム栓は、別に規定するもののほか、輸液用ゴム栓試験法(7.03)に適合する。

3.1. 注射剤 Injections

(1) 注射剤は、皮下、筋肉内又は血管などの体内組織・器官に直接投与する、通例、溶液、懸濁液若しくは乳濁液、又は用時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤である。

本剤には、輸液剤、埋め込み注射剤及び持続性注射剤が含まれる。

(2) 本剤のうち溶液、懸濁液又は乳濁液の製剤を製するには、通例、次の方法による。

(i) 有効成分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、ほかの水性溶剤又は非水性溶剤などに溶解、懸濁若しくは乳化して均質としたものを注射剤用の容器に充てんして密封し、滅菌する。

(ii) 有効成分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、ほかの水性溶剤又は非水性溶剤などに溶解、懸濁若しくは乳化して均質としたものを無菌ろ過するか、無菌的に調製して均質としたものを注射剤用の容器に充てんして密封する。

ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌に至る操作は注射剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。有効成分の濃度を%で示す場合にはw/v%を意味する。

用時溶解又は用時懸濁して用いる本剤で、その名称に「注射用」の文字を冠するものには、溶解液又は懸濁用液(以下、「溶解液など」という。)を添付することができる。

(3) 有効成分が溶液中で分解又は失活することを防ぐために、凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤として製することができる。

(i) 凍結乾燥注射剤

凍結乾燥注射剤は、通例、有効成分をそのまま、又は有効成分及び賦形剤などの添加剤を注射用水に溶解し、無菌ろ過し、注射剤用の容器に充てんした後に凍結乾燥するか、又は専用容器で凍結乾燥した後に直接の容器に充てんして製する。

(ii) 粉末注射剤

粉末注射剤は、通例、無菌ろ過により処理した後、晶析により得た粉末又はその粉末に滅菌処理した添加剤を加えて注射剤用の容器に充てんして製する。

- (13) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するもののほか、注射剤の不溶性異物検査法〈6.06〉に適合する。
- (14) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するもののほか、注射剤の不溶性微粒子試験法〈6.07〉に適合する。
- (15) 本剤の薬液は、別に規定するもののほか、注射剤の採取容量試験法〈6.05〉に適合する。
- (16) 本剤で用時溶解又は用時懸濁して用いるものは、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。
- (17) 通例、懸濁性注射剤は血管内又は脊髄腔内投与に、また、乳濁性注射剤は脊髄腔内投与に用いない。
- (18) 懸濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は、通例、150 μm 以下であり、乳濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は、通例、7 μm 以下である。
- (19) 本剤は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に、別に規定するもののほか、次の事項を記載する。

(i) 本剤で溶剤の規定のない場合は、本剤を製する溶剤に注射用水若しくは0.9%以下の塩化ナトリウム液、又はpHを調節するための酸若しくはアルカリを用いたときを除き、本剤を製するに用いる溶剤の名称。

(ii) 本剤に溶解液などを添付するときは、溶解液などの名称、内容量、成分及び分量又は割合。また、その外部容器又は外部被包に溶解液などを添付していること。

(iii) 本剤に安定剤、保存剤又は賦形剤を加えたときは、その名称及びその分量。ただし、容器内の空気を二酸化炭素又は窒素で置換したときは、その限りではない。

(20) 本剤で2mL以下のアンプル又はこれと同等の大きさの直接の容器若しくは直接の被包に収められたものについては、その名称中の「注射液」、「注射用」又は「水性懸濁注射液」の文字の記載は「注」、「注用」又は「水懸注」の文字の記載をもって代えることができる。

2mLを超え10mL以下のアンプル又はこれと同等の大きさのガラスそのほかこれに類する材質からなる直接の容器で、その記載がその容器に直接印刷されているものに収められた本剤についても、同様に記載を省略することができる。

(21) 本剤に用いる容器は、密封容器又は微生物の混入を防ぐことのできる気密容器とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

3.1.1. 輸液剤

Parenteral Infusions

(1) 輸液剤は、静脈内投与する、通例、100mL以上の注射剤である。

(2) 主として、水分補給、電解質補正、栄養補給などの目的で投与されるが、持続注入による治療を目的にほかの注射剤と混合して用いることもある。

3.1.2. 埋め込み注射剤

Implants/Pellets

(1) 埋め込み注射剤は、長期にわたる有効成分の放出を目的として、皮下、筋肉内などに埋め込み用の器具を用いて、又は手術により適用する固形又はゲル状の注射剤である。

(2) 本剤を製するには、通例、生分解性高分子化合物を用い、ペレット、マイクロスフェア又はゲル状の製剤とする。

(3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。

(4) 本剤は、適切な放出特性を有する。

(5) 本剤には、注射剤の不溶性異物検査法、注射剤の不溶性微粒子試験法及び注射剤の採取容量試験法を適用しない。

3.1.3. 持続性注射剤

Prolonged Release Injections

(1) 持続性注射剤は、長期にわたる有効成分の放出を目的として、筋肉内などに適用する注射剤である。

(2) 本剤を製するには、通例、有効成分を植物油などに溶解若しくは懸濁するか、又は生分解性高分子化合物を用いたマイクロスフェアの懸濁液とする。

(3) 本剤は、適切な放出特性を有する。

処方せん医薬品^(※1)

日本薬局方

アミノフィリン注射液 アミノフィリン静注250mg「トowa」

AMINOPHYLLINE INTRAVENOUS INJECTION 250mg "TOWA"

日本標準商品分類番号 872115		
承認番号	薬価収載	販売開始
21700AMX00171	2006年6月	2000年7月

貯法：遮光・室温保存
 使用期限：外箱、アンプルに記載

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

【組成・性状】

1管容量	10mL
1管中の有効成分	10mL アミノフィリン水和物……………250mg
添加物	エチレンジアミン……………11mg pH調整剤（塩酸、水酸化Na）
性状	無色澄明の液で、味はわずかに苦い。光によって徐々に変化する。
pH	8.0～10.0
浸透圧比	約0.4（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

気管支喘息、喘息性（様）気管支炎、肺性心、うっ血性心不全、肺水腫、心臓喘息、チェーン・ストークス呼吸、閉塞性肺疾患（肺気腫、慢性気管支炎など）における呼吸困難、狭心症（発作予防）、脳卒中発作急性期

【用法・用量】

アミノフィリン水和物として、通常成人1回250mgを1日1～2回生理食塩液又は糖液に稀釈して5～10分を要して静脈内に緩徐に注入する。必要に応じて点滴静脈内注射する。
 小児には1回3～4mg/kgを静脈内注射する。投与間隔は8時間以上とし、最高用量は1日12mg/kgを限度とする。必要に応じて点滴静脈内注射する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤を小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン*等、最新の情報を参考とすること。

*日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012

1. アミノフィリン水和物投与量の目安

	年齢	テオフィリン等が経口投与されていない場合	テオフィリン等が既に経口投与されている場合
初期投与量	6ヵ月～2歳未満	3～4mg/kgを30分以上かけて点滴投与	3～4mg/kgを30分以上かけて点滴投与。 なお、テオフィリン等が投与されている場合は、その製剤の種類、投与後の経過時間、投与量等を考慮して、適宜、減量する。

	年齢	テオフィリン等が経口投与されていない場合	テオフィリン等が既に経口投与されている場合
初期投与量	2歳～15歳未満 ^{(注2)(注3)}	4～5mg/kgを30分以上かけて点滴投与	3～4mg/kgを30分以上かけて点滴投与

	年齢	投与量
維持投与量	6ヵ月～1歳未満	0.4mg/kg/時
	1歳～2歳未満	0.8mg/kg/時
	2歳～15歳未満 ^(注2)	0.8mg/kg/時

注2）初期投与量は、250mgを上限とする。

注3）肥満児の投与量は、標準体重で計算する。

2. 注意すべき投与対象等

2歳以上の大発作又は呼吸不全の患児を除き、他剤無効又は効果不十分な場合に、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与すること。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児への投与は原則として推奨されない。

※※【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 急性心筋梗塞、重篤な心筋障害のある患者〔心筋刺激作用を有するため症状を悪化させることがある。〕
- てんかんの患者〔中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。〕
- 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコールアミンの作用を増強することがある。〕
- 急性腎炎の患者〔腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。〕
- 肝障害のある患者〔テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、産婦、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 小児
 - 小児、特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。なお、次の小児にはより慎重に投与すること。
 - てんかん及び痙攣の既往歴のある小児〔痙攣を誘発することがある。〕
 - 発熱している小児〔テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。〕
 - 6ヵ月未満の乳児〔乳児期にはテオフィリンクリアラ

注1）注意－医師等の処方せんにより使用すること

貯法：遮光して冷所（1～15℃）保存
使用期限：2年（使用期限の年月は外箱に記載されて
います。）

【取扱い上の注意】の項参照

毒薬、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

ポリエンマクロライド系 抗真菌性抗生物質製剤

日本薬局方 注射用アムホテリシンB

ファンギゾン® 注射用50mg

FUNGIZONE® FOR INFUSION

承認番号	22000AMX00242000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1962年11月
再評価結果	1976年10月

【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

本剤は1バイアル中にアムホテリシンB50.00mg(力価)を含有する。

添加物としてデスオキシコール酸ナトリウム41.00mg、無水リン酸一水素ナトリウム及び無水リン酸二水素ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

性状	黄色～だいたい色の粉末又は塊である
pH	7.2～8.0 [0.1mg(力価)/mL溶液]
浸透圧比 (生理食塩液対比・氷点降下法)	約1 [0.1mg(力価)/mL 5%ブドウ糖液]

【効能又は効果】

有効菌種

アスペルギルス、カンジダ、ムコール、クリプトコッカス、プラストマイセス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、ホルモデンドラム、ヒアロホーラ、ホルミシチウム

適応症

上記真菌による深在性感染症

【用法及び用量】

(静注)

(調製法) 本品1バイアル(50mg)中に注射用水または5%ブドウ糖注射液10mLを加えて溶かし、溶液が透明になるまでゆっくりと振盪する。この溶解液(アムホテリシンB5mg/mL)をさらに5%ブドウ糖注射液で500mL以上に希釈(アムホテリシンB0.1mg/mL以下の濃度)して使用する。

通常、成人に対しては、1日体重1kg当りアムホテリシンB0.25mg(力価)より開始し、次回より症状を観察しながら漸増し、1日量として体重1kg当り0.5mg(力価)を点滴静注するが、投与量は1日体重1kg当り1mg(力価)または隔日体重1kg当り1.5mg(力価)までとする。副作用の発現のため投与困難な場合には、初回量は1日1mg(力価)より開始し、症状を観察しながら漸増し、1日総量50mg(力価)までを連日又は隔日1回点滴静注する。

点滴静注は3～6時間以上かけて徐々に行う。

患者の症状、状態に応じて適宜用量を調節する。

(気管内注入)

本品1バイアル(50mg)を注射用水10mLに溶解し、その0.2～4mL(1～20mg)を更に注射用水約10mLに希釈(アムホテリシンB0.1～2mg/mL)して用いる。

通常、初回量は1日1mg(力価)または5～10mg(力価)より開始し、漸次増量し、1日10～20mg(力価)を隔日1回気管内に注入する。

(胸膜内注入)

気管内注入と同じ要領で溶解したアムホテリシンB液を、初回量は1日1mg(力価)より開始し、漸次増量し、5～20mg(力価)を週1～3回、胸水排除後、胸膜内に注入する。

(胸腔内注入)

1バイアル(50mg)を注射用水10mLに溶解し、その0.2～4mL(1～20mg)を更に注射用水20～30mLに適宜希釈して用いる。

通常1回0.25～1mg(力価)を採取髄液量を超えない液量で漸増法により1日1回隔日、又は3日毎に徐々に注入する。

(膀胱内注入)

膀胱内の尿を排除し、アムホテリシンB15～20mg(力価)を注射用水100mLに溶解し、1日1～2回尿道カテーテルをとおして直接注入する。注入後薬剤は1時間以上(出来れば2～3時間)膀胱内にとどめておく。

(皮内注)

1バイアル(50mg)を2%プロカイン10mLに溶かし、その0.1～0.4mL(アムホテリシンBとして0.5～2mg(力価))を病巣皮内及び皮下に分注する。1回の総量は50mg(力価)を限度とし、10～30日の間隔で行う。

(吸入)

1バイアル(50mg)を注射用水10～20mLで溶解し、1回2.5～5mg/mLを1日2～5回吸入する。1～2ヵ月継続して行う。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 静注においては、副作用発現により投与困難な場合があるので、初回は試験的に1mg(力価)を5%ブドウ糖注射液20mLに溶解し20～30分かけて投与し、30分毎に体温、脈拍、呼吸、血圧を2～4時間観察することが望ましい。
- 静注においては、1日総投与量は体重1kg当り1.5mg(力価)を超えないこと。
- 静注においては、休薬後7日以上を経て投与を再開する場合には用法・用量欄の記載に従い初回量より再開すること。

【使用上の注意】

注射用剤

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎障害のある患者[本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがあるので、一旦休薬するか、投与間隔をあげて投与すること。]

2. 重要な基本的注意

- 毒性が非常に強いため深在性の重篤な疾患にのみ適用すること。

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^(注1)		発疹, 癢疹, 潮紅, アレルギー反応, 斑状丘疹性皮疹
血液		凝固障害, 貧血, 血小板減少, 白血球減少, 顆粒球減少, 好酸球増多, 白血球増多
循環器		血圧低下, 血圧上昇
呼吸器		呼吸困難, 気管支痙攣, 過敏性肺臓炎
肝臓		肝機能異常, 黄疸
神経系		末梢神経障害, 複視, 霧視, 聴力低下, 難聴, 耳鳴
その他		低カリウム血症, 高カリウム血症, 低マグネシウム血症, 発熱, 悪寒, 筋肉痛, 関節痛, めまい, 痙攣, 疼痛, 体重減少, 血栓性静脈炎, 注射部疼痛

注1) 観察を十分に行い, 定期的に尿一般検査, クレアチニンクリアランス試験, BUN試験等の検査を実施することが望ましい。[総投与量が5gを超えると不可逆的な腎障害があらわれることがあるので十分注意すること。]

注2) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行するかは不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過量投与により, 心停止, 呼吸停止が起こることがある。過量投与の疑いがある場合には, 投与を中止し, 患者の状態(心肺・腎・肝機能, 血液学的状態, 血清電解質)を観察し, 適切な処置を行うこと。なお, 本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

- (1) **注射時の注意**: 血管痛, 血栓又は静脈炎を起こすことがあるので, 注射液調製, 注射部位, 注射方法等に十分注意し, その注射速度はできるだけ遅くすること。なお, 悪寒, 戦慄が起こった場合には, さらに注射速度を遅くすること。注射部位の変更及び隔日投与で, 血栓性静脈炎の発生頻度を低下させるとの報告がある。
- (2) **調製時**: 溶解剤として, 生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと(沈殿が生じる)。また, 糖尿病患者でブドウ糖液が使用できない場合は, キシリトール輸液等の非電解質溶液の使用を考慮すること。
- (3) **投与速度**: 本剤を1時間以内で静脈内投与すると高カリウム血症, 不整脈を起こすとの報告があるので, 特に腎機能が低下している患者では, 1時間以内の投与を避けること。
- (4) **投与器具**: 本剤はコロイド溶液であり, 1.0ミクロンより小さい孔径のインラインフィルターを使用すると, 目詰まりを起こすことがあるので使用しないこと。インラインフィルターを使用する場合は, 本剤の通過を確実にするために, 1.0ミクロン以上の孔径のものを使用すること。

【薬物動態】^{1)~4)}

1. 血中濃度

外国人のデータでは, 成人に本剤約0.5mg/kg/dayを連続投与した場合の平均最高血漿中濃度は0.5~2μg/mLである。初期血漿中半減期は約24時間で消失半減期は約15日である。乳幼児及び小児における本剤の薬物動態のデータは少ない。

2. 分布

血漿蛋白結合率: 本剤は血漿蛋白と高度に(>90%)結合し, ほとんど透析されない。

投与後の血漿中濃度の約2/3が炎症性の胸膜, 腹膜, 滑膜及び房水中に認められている。なお, 脳脊髄液中からはほとんど検出されない。また正常もしくは炎症性の髄膜, 硝子体及び正常の羊水にはほとんど移行しない。本剤の組織内分布については解明されていないが, 主に肝組織に蓄積されるとの報告がある。

3. 排泄

本剤は腎臓からきわめて緩徐に排泄され, 投与量の2~5%は生物学的活性体として排泄される。また消失速度が遅いため, 投与中止後3~4週間尿中に検出される。胆汁排泄が重要な排泄経路である可能性もあるが, 代謝経路について他に詳細な報告はない。血中濃度は腎機能及び肝機能による影響を受けない。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{4),9)}

アムホテリシンBは, カンジダ属, アスペルギルス属等の病原真菌に対し抗菌力を示すが, グラム陽性菌, グラム陰性菌, リケッチア, ウイルス等には, ほとんど抗菌活性を示さない。カンジダに対する最小発育阻止濃度は, 0.04~1.56 μg/mLである。

2. 作用機序⁹⁾

アムホテリシンBは感受性真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールと結合することにより膜障害を起こし, 細胞質成分の漏出が生じてその真菌を死滅させる。

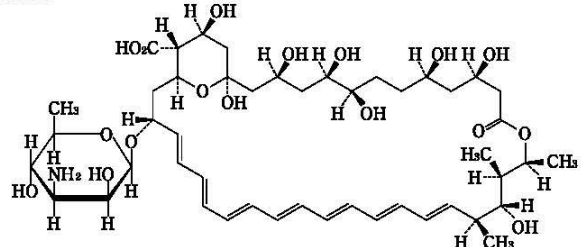
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アムホテリシンB (Amphotericin B)

化学名: (1R, 3S, 5R, 6R, 9R, 11R, 15S, 16R, 17R, 18S, 19E, 21E, -23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R, 35S, 36R, 37S)-33-(3-Amino-3, 6-dideoxy-β-D-mannopyranosyloxy)-1, 3, 5, -6, 9, 11, 17, 37-octahydroxy-15, 16, 18-trimethyl-13-oxo-14, 39-dioxabicyclo[33. 3. 1]nonatriaconta-19, 21, 23, 25, -27, 29, 31-heptaene-36-carboxylic acid

略号: AMPH

構造式:



分子式: C₄₇H₇₅NO₁₇

分子量: 924.08

性状: アムホテリシンBは黄色~だいたい色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく, 水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

溶解液(アムホテリシンB 5mg/mL)は遮光し, 冷蔵庫に保存し, なるべく早く使用すること。

【包装】

ファンギゾン注射液50mg: 50mg(力価) 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Block, E. R., et al. : Annals Internal Med. 80, 613(1974)
- 2) Gallis, H. A., et al. : Rev. Infect. Dis. 12(2), 308(1990)
- 3) Fisher, JF., et al. : J. Infec. Dis. 147, 164(1983)
- 4) American Society Hospital Pharmacists. : American Hospital Formulary Service Drug Information 85. Antifungal antibiotics, 67-70(1990)
- 5) Gold, W., et al. : Antibiotics Annual 579(1955-1956)
- 6) Lampen, J. O. : Am. J. Clin. Pathol. 52(2), 138(1969)

** 2009年2月改訂（第12版、使用上の注意及び再審査結果に伴う改訂）
* 2008年6月改訂（製剤の日本薬局方収載に伴う改訂）

日本標準商品分類番号
87219

貯法：凍結を避け5℃以下にしやがして保存する。
有効期間：1年間（使用期限をアンプル及び外箱に表示）

	注5µg	注10µg
承認番号	21300AMZ00688000	21300AMZ00687000
薬価収載	2001年9月	2001年9月
販売開始	1988年10月	1988年10月
** 再審査結果	2008年12月	
効能追加	1998年6月	

プロスタグランジンE₁製剤
*日本薬局方 アルプロスタジル注射液

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^注

パルクス[®]注5µg

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^注

パルクス[®]注10µg
Palux[®] inj. 5µg / inj. 10µg

アルプロスタジル注射液

【警告】

動脈管依存性先天性心疾患（新生児）に投与する場合には、本剤投与により無呼吸発作が発現することがあるので、呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な心不全の患者〔心不全の増強があらわれるとの報告がある。〕
2. 出血（頭蓋内出血、消化管出血、喀血等）している患者〔出血を助長するおそれがある。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照。〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

【組成・性状】

販売名		パルクス注5µg	パルクス注10µg
1管中の容量		1 mL	2 mL
成分・含量	日局アルプロスタジル	5 µg	10 µg
添加物・含量	精製大豆油	100 mg	200 mg
	高度精製卵黄レシチン	18 mg	36 mg
	オレイン酸	2.4 mg	4.8 mg
	濃グリセリン	22.1 mg	44.2 mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
剤形	アンプル		
性状	白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なおいがある		
pH	4.5~6.0		
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
○慢性動脈閉塞症（パージャー病、閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善	通常、成人1日1回1~2 mL（アルプロスタジルとして5~10µg）をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注、又は点滴静注する。なお、症状により適宜増減する。
○下記疾患における皮膚潰瘍の改善 進行性全身性硬化症 全身性エリテマトーデス	
○糖尿病における皮膚潰瘍の改善	
○振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復	
○動脈管依存性先天性心疾患（新生児）に投与する場合には、呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。	

効能・効果	用法・用量
○動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存	輸液に混和し、開始時アルプロスタジル5 ng/kg/minとして持続静注し、その後は症状に応じて適宜増減して有効最小量とする。
○経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善	通常、成人には1回1 mL（アルプロスタジルとして5µg）を生理食塩液で10 mLに希釈し、造影剤注入30秒前に3~5秒間で経カテーテル的に上腸間膜動脈内に投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を輸液以外の他の薬剤と混和して使用しないこと。ただし血漿増量剤（デキストラン、セラチン製剤等）との混和は避けること。なお、持続投与を行う場合には、ライン内での凝集を防ぐため、必ず単独ラインで投与すること。
2. 経上腸間膜動脈性門脈造影に用いる場合には、凝集・クリッピングを起こす可能性があるため、造影剤と直接混和しないこと。また、本剤を投与した後、カテーテル内を生理食塩液で洗浄してから造影剤を投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心不全の患者〔心不全の増強傾向があらわれることがある。〕
- (2) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔眼圧を亢進させるおそれがある。〕
- (3) 胃潰瘍の合併症及び既往歴のある患者〔既往のある患者に胃出血をおこすおそれがある。〕
- (4) 間質性肺炎の患者〔間質性肺炎を増悪することがある。〕
- (5) 腎不全の患者〔腎不全を増悪することがある。〕
- (6) 出血傾向のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (7) 抗凝血剤（ワルファリンカリウム等）あるいは血小板機能を抑制する薬剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）を投与中の患者〔相互作用〕の項参照。〕
- (8) 経上腸間膜動脈性門脈造影に用いる場合、重度の食道静脈瘤が認められている患者〔門脈圧を上昇させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 慢性動脈閉塞症（パージャー病、閉塞性動脈硬化症）、進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、振動病、糖尿病における皮膚潰瘍の患者に適用する場合には、次の事項を考慮すること。
① 本剤による治療は対症療法であり、投与中止後再燃することがあるので注意すること。
- (2) 心不全、肺水腫、胸水があらわれることがあるので、循環状態（血圧、脈拍等）を十分に観察すること。また、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

注）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

止し、適切な処置を行うこと。特に高齢者は心機能等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。

(2) 糖尿病における皮膚潰瘍の患者に適用する場合には、次の事項を考慮すること。

- 1) 糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法、経口血糖降下剤、インスリン等の治療を行った上での適用を考慮すること。
- 2) 外用の糖尿病性潰瘍治療剤では十分な効果が期待されない患者に対して適用を考慮すること。
- 3) 投与中は経過を十分に観察し、4週間連日投与して効果が認められない場合には、他の適切な治療に切り替えること。

(3) 経上腸間膜動脈性門脈造影に適用する場合には、次の事項を考慮すること。

肝硬変がある場合には、十分な造影能が得られない可能性がある。

(4) 動脈管依存性先天性心疾患の新生児に適用する場合には、次の事項を考慮すること。

- 1) 重篤な疾患を有する新生児への投与なので、観察を十分に行い慎重に投与すること。なお、副作用が発現した場合は、投与中止、注入速度の減速など適切な処置を講ずること。
- 2) 過量投与により副作用発現率が高まるおそれがあるため、有効最小量で維持すること。
- 3) 長期投与により長骨骨髄に肥厚がみられるとの報告があるので観察を十分に行い、必要以上の長期投与は避けること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝薬 ワルファリンカリウム等	出血傾向の増強をきたすおそれがある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これらの薬剤との併用によりその作用を増強するおそれがある。
血小板機能を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール等		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ等		

** 4. 副作用

成人対象疾患

(1) 慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）、進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、振動病、糖尿病における皮膚潰瘍

承認時：総症例 856 例中 103 例（12.03%）143 件の副作用が認められた。その主なものは血管痛 33 件（3.86%）、肝機能異常 16 件（1.87%）、注射部発赤 11 件（1.29%）、血管炎 9 件（1.05%）等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査において総症例 6,017 例中 203 例（3.37%）328 件の副作用が認められた。その主なものは血管痛 40 件（0.66%）、注射部発赤 24 件（0.40%）、頭痛 23 件（0.38%）、下痢 17 件（0.28%）、嘔気 16 件（0.27%）等であった。

(2) 経上腸間膜動脈性門脈造影

承認時：総症例 429 例中 14 例（3.26%）18 件の副作用が認められた。その主なものは嘔気 5 件（1.17%）、腹部膨満感・不快感 4 件（0.93%）、嘔吐 3 件（0.70%）、腹痛 2 件（0.47%）等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査において総症例 6,730 例中 269 例（4.00%）460 件の副作用が認められた。その主なものは肝機能異常 93 件（1.38%）、腹痛 75 件（1.11%）、嘔気 67 件（1.00%）、発熱 36 件（0.53%）、血圧低下 32 件（0.48%）等であった。

新生児対象疾患

承認時：総症例 89 例中 26 例（29.21%）34 件の副作用が認められた。その主なものは無呼吸発作 11 件（12.36%）、下痢 7 件（7.87%）、発熱 5 件（5.62%）、低ナトリウム血症 5 件（5.62%）等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査において総症例 516 例中

122 例（23.64%）180 件の副作用が認められた。その主なものは無呼吸発作 63 件（12.21%）、発熱 51 件（9.88%）、低ナトリウム血症 18 件（3.49%）、下痢 14 件（2.71%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 意識消失（頻度不明）：血圧低下に伴い一過性の意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心不全、肺水腫（いずれも頻度不明）：心不全（増強を含む）、肺水腫、胸水があらわれることがあるので、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等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（「重要な基本的注意」の項参照）。
- 4) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎（増悪を含む）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 心筋梗塞（頻度不明）：心筋梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、胸部圧迫感、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 脳出血、消化管出血（いずれも頻度不明）：脳出血、消化管出血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こと。
- 7) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害や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するなど、適切な処置を行うこと。
- 9) 無呼吸発作（12.23%）：新生児に投与した場合、無呼吸発作があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。なお、発現した場合は、減量、注入速度の減速、投与中止など適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

1) 下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い発現した場合には、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気 腹痛 嘔吐 下痢 腹部膨満感・不快感	食欲不振 便秘 口腫脹感	□内炎（アフタを含む）
循環器	血圧低下 ^(注) 血管炎 顔面潮紅 胸部絞扼感 ^(注)	発赤 胸痛 ^(注) 動悸 頻脈	血圧上昇 ^(注)
呼吸器			咳嗽 呼吸困難 喘息 ^(注)
血液		好酸球増多	
中枢神経系	発熱 頭痛	めまい 倦怠感 しびれ（感）	悪寒 振戦 痙攣
皮膚	発疹 瘙癢感	蕁麻疹	発汗
腎臓			腎不全の増悪 ^(注)
注射部位	血管痛 発赤	こわばり 瘙癢感	

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
出血傾向 ^{注)}			出血(鼻出血、眼底出血、結膜出血、皮下出血、尿尿等)
その他	熱感	四肢疼痛(増強を含む) 気分不良 浮腫 視力低下 脱毛	低ナトリウム血症 四肢腫脹

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること

2) 新生児への投与にあたっては、1)に記載した副作用のほか、低クロール血症(1.32%)、低カルシウム血症(0.50%)、高脂血症(0.17%)があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[動物実験(ラット、*in vitro*)で子宮収縮作用が報告されており、またヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

動脈管依存性先天性心疾患以外の小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

(1) 投与時：

1) 本剤投与により副作用があらわれた場合には、投与の中止、投与速度の変更など適切な処置を講ずること。

2) イヌに PGE₁として 0.1～1.0μg/kg を前腸間膜動脈内投与したところ、投与1分以後に腸管運動が促進された。この腸管運動の促進が血管造影に影響を与える可能性が否定できないため、経上腸間膜動脈性門脈造影に適用する場合、本剤を造影剤注入30秒前に投与すること。

(2) 調製時：

1) 凍結したものは使用しないこと。

2) 本剤を輸液に混和し使用する場合は混和後24時間以内に使用し残液は廃棄すること。

(3) アンプルカット時：

本剤の容器はワンポイントカットアンプルを使用しているので、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。

(4) その他：

1) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されている。

特に動脈管依存性先天性心疾患の新生児への投与に際しては、持続静注により DEHP の総溶出量が増加するので、ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けることが望ましい。

2) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

9. その他の注意

本剤の投与により脳梗塞がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. ヒトにおける薬物動態(健康成人)

本剤点滴静注直後の血中 PGE₁ を RIA2 抗体法にて測定したが、微量定量であること、その代謝が速いこと等の理由により信頼性の高い数値

を得ることはできなかった。

2. (参考) 動物における薬物動態(ラット、イヌ)¹⁾²⁾

(1) 血液、血漿中濃度

³H で標識した本剤(5μgPGE₁/kg)のラット静脈内投与後の血液、血漿中放射能濃度は、投与後30秒でそれぞれ24.74ng eq.PGE₁/mL、39.82ng eq.PGE₁/mLを示した後、いずれも4相性の推移で消失し、投与後8時間には30秒の濃度の1%以下であった。また、イヌでもほぼ同様な推移が認められた。

(2) 分布

³H で標識した本剤のラット静脈内投与後の組織内放射能濃度は大部分の組織において5分以内に最高濃度を示し、その後の消失は血漿に比べやや緩慢であった。高濃度を示した組織は、腎、肝及び肺であり、中枢神経系、眼球及び精巣は最も低かった。また、反復投与しても特定組織への残存は認められなかった。自然発症高血圧ラットへの静脈内投与後の血管内分布は、病変血管において³H-PGE₁に比べ有意に高かった。

(3) 代謝、排泄

³H で標識した本剤のラット静脈内投与後の血漿中 PGE₁ 未変化体の割合は、³H-PGE₁-CD (PGE₁-CD：アルプロスタジルアルファデクス) 投与時に比べ有意に高かった。

主な代謝物は13,14-dihydro-15-keto-PGE₁であった。排泄経路は主に尿中であり、投与後168時間までに尿中へ59%、糞中へ24%、呼気中へ約8%が回収された。胆汁中へは、48時間までに投与量の約28%が排泄され、その一部は腸肝循環することが示された。

【臨床成績】^{3)~8)}

承認時に実施された成人対象疾患の二重盲検比較試験及び一般臨床試験、また、新生児対象疾患の一般臨床試験、糖尿病の皮膚潰瘍及び経上腸間膜動脈性門脈造影の造影能に対する臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	改善率(%)【改善以上】
慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍、安静時疼痛の改善	52.1(75/144)
進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍の改善	75.3(55/73)
糖尿病における皮膚潰瘍の改善	72.5(50/69)
振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善、末梢循環・神経・運動機能障害の回復	31.8(27/85)
動脈管依存性先天性心疾患の新生児における動脈管の開存	74.2(66/89)
経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善	86.1(142/165)

【薬効薬理】

1. 血管拡張作用^{9)~11)}

血流増加作用、血圧降下作用を指標に血管拡張作用を PGE₁-CD と比較検討した結果は次のとおりである。

- 1) 正常ラット及びストレプトゾシン誘発糖尿病ラットにおいて、PGE₁-CD より強い血流増加作用を示し、その作用は糖尿病ラットにおいてより顕著であった。
- 2) イヌにおいては、著明な血圧降下作用を示さない用量で PGE₁-CD より強い血流増加作用を示した。
- 3) ストレプトゾシン誘発糖尿病ラット及び自然発症高血圧ラットにおいて、PGE₁-CD より著明な強い血圧降下作用を示した。これは病態の進行あるいは慢性化に伴いより顕著となった。
- 4) ラット新生児動脈管に対し、PGE₁-CD より強く持続的な動脈管拡張作用を示した。

2. 血小板凝集抑制作用^{12)~14)}

- 1) ハムスター頬袋微血管での ADP 誘発血栓形成に対して、正常又は損傷血管のいずれにおいても PGE₁ より強い血栓形成抑制作用及び持続性を示した。
- 2) ラットのラウリン酸による末梢動脈閉塞症モデルにおいて、PGE₁-CD より強い病態進行の抑制を示した。
- 3) ラット *ex vivo* 系において、cyclic-AMP 量を増加させ PGE₁-CD より強い血小板凝集抑制作用を示した。

3. 作用機序¹⁾²⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

(1) 本剤の有効成分はアルプロスタジル (PGE₁) であるが、脂肪粒子を薬物担体とすることにより、次のような特徴が認められた。

1) ハムスター頬袋微小血管を損傷させた後、本剤を投与した時の方が、損傷前に投与した時より顕著で持続的な血栓形成抑制作用を示した。

2) 薬物担体としての脂肪粒子が正常及び糖尿病ラットの腸間膜細動脈、毛細血管内皮細胞及び自然発症高血圧ラットの胸部病変大動脈内皮細胞に付着し、エンドサイトーシスされていることが電顕的に観察された。

3) ³H で標識した本剤は ³H-PGE₁ に比し自然発症高血圧ラットの病変血管に高い放射能分布を示した。

4) ラットにおいて、³H で標識した本剤の静脈内投与後の血漿中 PGE₁ 未変化体濃度は、³H-PGE₁-CD 投与時に比べ有意に高かった。

(2) 経上腸間膜動脈性門脈造影能に対する作用

1) イヌにおいて、前腸間膜動脈内投与により、用量依存的な門脈血流量の増加作用が認められた。

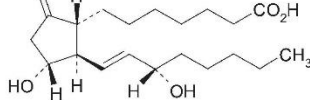
2) イヌにおいて、前腸間膜動脈内投与により、造影剤注入時における造影剤の漏れの減少及び門脈本幹への到達時間の短縮、門脈造影径の増大並びに門脈分枝の識別性の改善が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アルプロスタジル (JAN)
alprostadil (JAN, INN)

化学名：7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*)-3-Hydroxy-2-[(1*E*, 3*S*)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid

構造式：



分子式：C₂₀H₃₄O₅

分子量：354.48

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール (99.5) 又はテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**

融点：114~118°C

【包装】

バルクス注 5 μg：1 mL×1 管、1 mL×5 管、1 mL×10 管

バルクス注 10 μg：2 mL×1 管、2 mL×5 管、2 mL×10 管

【主要文献】

- 1) 名倉一晶ほか：基礎と臨床, **20** (10), 5195 (1986)
- 2) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, **20** (9), 4399 (1986)
- 3) 勝村達喜ほか：循環器科, **20** (4), 331 (1986)
- 4) 塩川優一ほか：炎症, **6** (3), 311 (1986)
- 5) 豊田隆謙ほか：医学のあゆみ, **155** (11・12), 749 (1990)
- 6) 橋本紘ほか：脈管学, **35** (8), 567 (1995)
- 7) 阿岸祐幸ほか：臨床医薬, **2** (9), 1269 (1986)
- 8) 門間和夫ほか：小児科臨床, **39** (10), 2441 (1986)
- 9) 浜野哲夫ほか：基礎と臨床, **20** (10), 5145 (1986)
- 10) 内田武ほか：基礎と臨床, **20** (10), 5155 (1986)
- 11) 古橋忠和ほか：基礎と臨床, **20** (9), 4296 (1986)
- 12) Sim, A. K. et al.: Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., **36** (II), 1206 (1986)
- 13) Goto, J. et al.: Drugs Exp. Clin. Res., **12** (11), 917 (1986)
- 14) 大滝裕ほか：基礎と臨床, **20** (10), 5162 (1986)
- 15) 内田武ほか：基礎と臨床, **29** (6), 1483 (1995)
- 16) 山崎隆三郎ほか：基礎と臨床, **29** (6), 1501 (1995)

【文献請求先】

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1
電話 03-3985-5599

血漿分画製剤（人血清アルブミン製剤）

特定生物由来製品
処方せん医薬品^注

* アルブミン[®] 25% 静注 12.5g/50mL

生物学的製剤基準「人血清アルブミン」
アルブミン含量 250mg/mL

貯 法：凍結を避けて室温に保存
有効期間：国家検定合格の日から2年間
最終有効年月日は外箱及びラベルに表示

Albuminar[®] 25% I.V. Injection 12.5g/50mL

* 承認番号	22100AMX00053
* 薬価収載	2009年3月
販売開始	1988年7月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

0409 A7536

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、「血液製剤の使用指針」等を参考に、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、輸注速度を調節するとともに、肺水腫、心不全などの発生に注意すること。なお、本剤50mL（アルブミン12.5g）の輸注は約250mLの循環血漿量の増加に相当する。
- 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。
本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。

【組成・性状】

1. 組成

成分	1バイアル中の分量		備考
	50mL		
有効成分	人血清アルブミン	12.5g	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ 採血の区分 ^注 ：献血 採血国：米国 採血の区分 ^注 ：非献血
添加物	アセチルトリプトファン	246.3mg	
	カプリル酸	144.2mg	
	水酸化ナトリウム	適量	
	炭酸水素ナトリウム	適量	
	氷酢酸	適量	
	塩化ナトリウム	適量	

ナトリウム含量（3.7mg/mL以下）と塩素含量の実測値は外箱及びラベルに表示してある。

注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

本剤はヒト血清アルブミンを主成分とする緑黄色から黄色ないしは黄褐色の澄明な液剤である。

pH：6.4～7.4

浸透圧比：約0.9（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

アルブミンの喪失（熱傷、ネフローゼ症候群など）及びアルブミン合成低下（肝硬変症など）による低アルブミン血症、出血性ショック

【用法及び用量】

通常成人 1回20～50mL（人血清アルブミンとして5～12.5g）を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。

【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）

- ハプトグロビン欠損症の患者〔過敏反応を起こすおそれがある。〕
- 心臓障害のある患者〔循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。〕
- 循環血漿量が正常ないし過多の患者〔急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。〕
- 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

〔患者への説明〕

本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得よう努めること。

- 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗

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。)

セルシン®注射液 5mg セルシン®注射液 10mg

「タケダ」

GERCINE® INJECTION 5mg. & 10mg.
 ジアゼパム注射液

	承認番号	薬価収載	販売開始
5mg	21300AMZ00651	2001年9月	1971年2月
10mg	21300AMZ00652	2001年9月	1969年10月
			再評価結果 1997年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)急性狭隅角緑内障のある患者 [本剤の弱い抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
- (2)重症筋無力症のある患者 [本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]
- (3)ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者 [ときに頻脈、徐脈、血圧低下、循環性ショックがあらわれることがある。]
- (4)リトナビル(HIVプロテアーゼ阻害剤)を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

	セルシン注射液 5 mg	セルシン注射液 10 mg
容量	1管 1mL	1管 2mL
1管中の有効成分	ジアゼパム 5mg	ジアゼパム 10mg
性状	淡黄色～黄色澄明なわずかに粘性のある注射液	
pH	6.0～7.0	
浸透圧比	約30(生理食塩液に対する比)	

添加物：本剤1管中にベンジルアルコール(5mg：0.015mL、10mg：0.03mL)、プロピレングリコール(5mg：0.4mL、10mg：0.8mL)、無水エタノール(5mg：0.1mL、10mg：0.2mL)、安息香酸(5mg：42.8mg、10mg：85.6mg)、水酸化ナトリウム(5mg：13.05mg、10mg：26.1mg)、pH調整剤を含有

【効能・効果】

神経症における不安・緊張・抑うつ
 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ等の軽減

- 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後
- アルコール依存症の禁断(離脱)症状
- 分娩時

てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制

【用法・用量】

本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重などを考慮して用いる。
 一般に成人には、初回2mL(ジアゼパムとして10mg)を静脈内又は筋肉内に、できるだけ緩徐に注射する。以後、必要に応じて3～4時間ごとに注射する。
 静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(2分間以上の時間をかけて)注射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には、筋肉内注射しないこと。
- (2)痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)心障害、肝障害、腎障害のある患者 [心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。]
 - (2)脳に器質的障害のある患者 [作用が強くなるおそれがある。]
 - (3)乳児、幼児 [作用が強くなるおそれがある。]
 - (4)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
 - (5)衰弱患者 [作用が強くなるおそれがある。]
 - (6)高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者 [静脈内注射時、無呼吸、心停止が起こり易い。]
2. 重要な基本的注意

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
 - (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール誘導体等 モノアミン酸化酵素阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
アルコール(飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
シメチジン、オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により27～51%、オメプラゾールとの併用により27～55%減少することが報告されている。
シプロフロキサシン	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスが37%減少することが報告されている。
フルボキサミンマレイン酸塩	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスが65%減少することが報告されている。

日本標準商品分類番号
87219

劇薬
処方せん医薬品^(注)

アピスタンディン^注注射用500 μ g

Apistandin

承認番号	21800AMX10495000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1994年7月

貯法：遮光・室温保存

使用期限：外装に表示(3年)

注射用アルプロスタジル アルファデクス

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

●禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)重症の動脈硬化症及び心あるいは脳に高度な循環障害のある患者
[低血圧により症状が悪化するおそれがある。]
- (2)重症の肝疾患、腎疾患のある患者
[低血圧により症状が悪化するおそれがある。]
- (3)非代償性の高度の出血、ショック状態及び呼吸不全の患者、未治療の貧血患者
[低血圧により症状が悪化するおそれがある。]
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある女性
[「5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (5)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

アピスタンディン注射用500 μ gは、1バイアル中アルプロスタジル500 μ gを(日局)アルプロスタジル アルファデクスとして含有する。

添加物として乳糖水和物100mgを含有する。

2. 製剤の性状

アピスタンディン注射用500 μ gは、白色の凍結乾燥品である。

本品1バイアルを生理食塩液5mLに溶かした液のpHは3.5～5.5であり、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は1.2～1.3である。

●効能又は効果

1. 下記における外科手術時の低血圧維持

高血圧症又は軽度の虚血性心疾患を合併する場合

2. 外科手術時の異常高血圧の救急処置

●用法及び用量

通常成人には本品1バイアル(アルプロスタジルとして500 μ g)を輸液100mLに溶解し毎分5～10 μ g(0.1～0.2 μ g/kg/分)の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分2.5～10 μ g(0.05～0.2 μ g/kg/分)を必要とする。

●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)

- (1)心不全のある患者
[心不全の増強傾向があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。]
- (2)緑内障、眼圧亢進のある患者
[動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。]
- (3)ステロイド服用中の患者
[急性副腎不全を起こすおそれがある。]
- (4)衰弱患者
[状態が悪化するおそれがある。]
- (5)小児等(「6.小児等への投与」の項参照)
- (6)高齢者(「4.高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の作用には個人差があるので血圧を頻回に測定するとともに、患者の全身状態を十分に管理しながら慎重に投与すること。
- (2)低血圧を必要とする手術ではECG、導尿等により心機能や腎機能を監視すること。
- (3)呼吸抑制があらわれることがあるので、呼吸管理に注意すること。
- (4)本剤の過剰投与により著明な低血圧をきたした場合には本剤の投与を中止して、麻酔を浅くし、体位変換、気道内圧の減少等の処置を行うこと。また、その他の副作用があらわれた場合には速やかに投与速度を遅くするか又は投与を中止すること。
- (5)術後は患者の血圧が完全に回復するまで管理を行うこと。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

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

(2)その他の副作用

	頻度不明
循環器	心電図異常(ST上昇・低下、T波逆転・平低化)、頻脈、低血圧、不整脈
注射部	静脈炎
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等
その他	PaO ₂ 低下、尿量減少、タキフィラキシー

4. 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、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
[アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている。]

6. 小児等への投与

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

※7. 適用上の注意

投与時：本剤は輸液以外の薬剤とは別経路で投与すること(患者の血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要があるため)。

●有効成分に関する理化学的知見

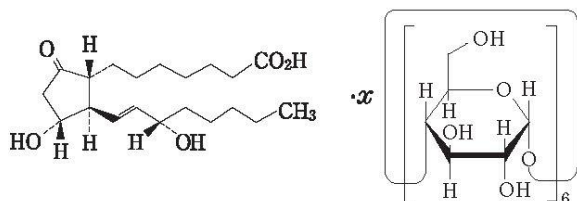
一般名：アルプロスタジル アルファデクス(Alprostadil
Alfadex)

化学名：7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-
hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl)heptanoic
acid- α -cyclodextrin

分子式：C₂₀H₃₄O₅ · α -C₃₆H₆₀O₃₀

分子量：354.48 (アルプロスタジルとして)

構造式：



性状：アルプロスタジル アルファデクスは白色の粉末である。
本品は水に溶けやすく、エタノール(95)、酢酸エチル
又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
本品は吸湿性である。

●取扱い上の注意

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40±1℃、相対湿度75±5%、遮光、6ヵ月）の結果、アピスタンディン注射用500μgは通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。¹⁾

●包装

アピスタンディン注射用500μg：5バイアル

●主要文献

1) 富士製薬工業株式会社：安定性に関する資料（社内資料）

●文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ケミファ株式会社 安全管理部

〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

TEL 03-3863-1225

FAX 03-3861-9567

●薬価基準収載に伴う取扱いについて

外科手術時の低血圧維持・外科手術時の異常高血圧の救急処置においては、既に他の薬剤が用いられており一般的に特に本剤を用いる必然性はないが、本剤の作用上の特徴等を踏まえ、保険診療上は、術前から、高血圧症を合併する場合であって腎機能障害若しくは肝機能障害を有する場合、又は軽度の虚血性心疾患を合併する場合における外科手術時の低血圧維持に限り本剤の使用を認めるものであること。（昭和62年8月28日保険発第58号厚生省保険局医療課長通知）

※  販売元
日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

製造販売元
富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

* *2011年9月改訂(第10版)
*2011年2月改訂

承認番号	21900AMX01196000
薬価収載	2003年12月
販売開始	2003年12月
再審査結果	2010年12月

劇薬
処方せん医薬品[※]

ノボラピッド[®]30ミックス注 フレックスペン NovoRapid[®]30 Mix FlexPen[®]

二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液

貯 法：凍結を避け、2～8℃に避光して保存する。
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—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 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筒(3mL)

インスリン アスパルト(遺伝子組換え) (溶解インスリン アスパルト： プロタミン結晶性インスリン アスパルト)		300単位 ^{※1)} (3:7)
添加物	酸化亜鉛	58.8μg ^{※2)}
	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	48.0mg
	プロタミン硫酸塩	1.0mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	3.75mg
	塩化ナトリウム	2.63mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (注入ボタン)	色	ロイヤルブルー
	刻み	
剤形・ 性状	水性懸濁注射液 本品は穏やかに振り混ぜるとき、白色の均一な懸濁液となり、凝集物や塊を認めない。放置するとき、綿状の浮遊物を認めることがある。 鏡検するとき、この懸濁物のほとんどは長方形の結晶で、その長さは1～20 μm、幅は3 μm以下である。	
	pH	7.20～7.44
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8～1.1

注1) 1単位は6 nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。
注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常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・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は、ヒト二相性インスリン水性懸濁注射液より作用発現が速いため、食直前に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
- (2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mLあたりのインスリンアスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤の特徴に適する場合に投与すること。
- (3) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型ヒトインスリン製剤を使用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦(「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
 - (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐、軽度胃アトニー等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- **8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3. 相互作用」の項参照)
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行つたうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4. 副作用」の項参照)。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。

- (6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数カ月間必要になることがある。

****3. 相互作用**

[併用注意] 併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロベンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロン	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクトド酢酸塩	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
オクトレオチド		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

* 国内で実施した臨床試験において、総症例360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200例1520件(発現症例率55.6%)認められた。このうち主なものは低血糖で、189例1461件(発現症例率52.5%)であった(承認時)。製造販売後調査において、総症例3738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521例1341件(発現症例率13.9%)認められた。主なものは低血糖症491例(13.1%)、高血糖5例(0.13%)、体重増加4例(0.11%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

1) **低血糖**(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、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、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経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2) **アナフィラキシーショック**(頻度不明)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*** (2) その他の副作用**

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	血圧降下、そう痒感	アレルギー	発疹、蕁麻疹
肝臓			肝機能障害
消化器	嘔吐、腹痛		食欲不振、嘔気
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)		
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常、白内障		
注射部位	注射部位反応(疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)		リポデストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
呼吸器系	呼吸困難		
血液			血小板減少
その他	発熱	頭痛、体重増加	倦怠感、多汗、めまい、振戦、空腹感、浮腫

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

7. 小児等への投与

本剤の小児に対する安全性は確立していない。成長及び活動性に依りてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある(「2. 重要な基本的注意」の項(3)及び「4. 副作用」の項参照)。

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4. 副作用」の項参照)。

9. 通用上の注意

(1) 投与時

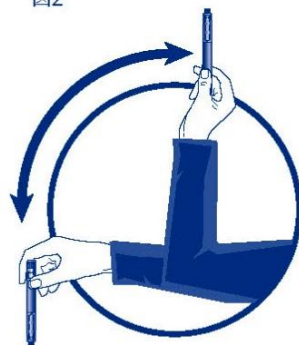
本剤は懸濁製剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。

- 新しいフレックスペンを使用する場合は、フレックスペンを室温に戻し、図1のようにフレックスペンを手のひらにはさんで往復10回以上水平に転がす。次に図2のようにインスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ること。液が均一に白く濁るまで、上記の懸濁操作を繰り返すこと。
- 2回目以降は、投与前ごとに図2のように、インスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上液が均一に白く濁るまで振ること。上記操作で不十分な場合は、図1と図2の懸濁操作を繰り返すこと。

図1



図2



(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(5) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
- 2) 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ペンニードルで行っている。]
- 3) 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。
- 4) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 5) 十分混和しても、インスリン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。
- 6) インスリン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。
- 7) 1本のフレックスペンを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

(1) 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。

** (2) ビオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

健康成人男子16例にノボラピッド30ミックス注又はペンフィル30R注(中間型混合ヒトインスリン(速効型:中間型=3:7))0.15単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド30ミックス注投与時はインスリンアスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

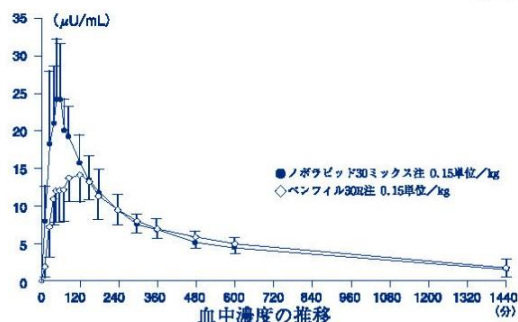
1. 皮下注射後の血中濃度²⁾

ノボラピッド30ミックス注投与後のΔIRIのCmaxはペンフィル30R注投与後に比較し有意に高く、Tmaxは有意に速かった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (0.15単位/kg)	n	Cmax (μU/mL)	Tmax (min)	AUC _{0-600min} (μU・min/mL)
ノボラピッド 30ミックス注	16	27.7±8.1	58.8±17.0	5660±750
ペンフィル30R注	16	16.2±3.4	101.6±37.3	4935±749

(平均±SD)



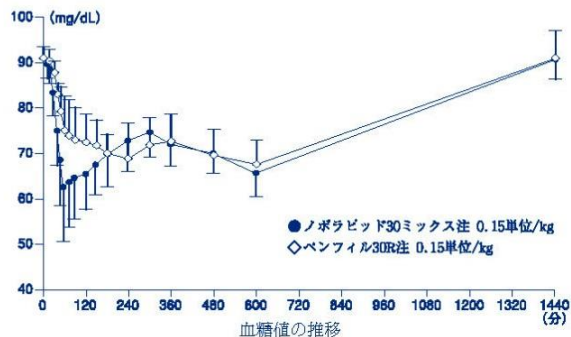
2. 皮下注射後の血糖値²⁾

ノボラピッド30ミックス注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のCmax)はペンフィル30R注に比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

投与量 (0.15単位/kg)	n	Cmax (mg/dL)	Tmax (min)	AUC _{0-360min} (mg・min/dL)
ノボラピッド 30ミックス注	16	31.6±9.1	103.1±75.7	6844±2330
ペンフィル30R注	16	26.6±6.9	196.9±86.8	6163±1732

(平均±SD)



血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10~20分	1~4時間	約24時間

【臨床成績】

1. 国内試験³⁾

2型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド30ミックス注群:321例、ペンフィル30R注群:107例)の成績概要は以下のとおりである。ノボラピッド30ミックス注は1日2回朝食及び夕食直前投与、ペンフィル30R注は1日2回朝食及び夕食30分前投与とした。プライマリーエンドポイントの投与後24週のHbA1cを両群で比較した結果、本剤のペンフィル30R注に対する非劣性が示された。また、本剤投与群の朝食後90分血糖値は、投与後24週においてペンフィル30R注群に比較し有意に低かった。投与後48週の投与量は本剤投与群で多かったが、低血糖症状の発現が増加することはなかった。両群のインスリンアスパルト-ヒトインスリン交叉抗体価は投与後24週までやや上昇し(増加量は本剤投与群で4.3%、ペンフィル30R注群で1.5%)、増加量は本剤投与群で多かった。投与後24週以降、抗体価は低下した。

HbA1c、朝食後90分血糖値及び投与量

		開始時	24週	48週
HbA1c (%)	ノボラピッド30ミックス注	7.47±1.11 (n=317)	7.32±0.98 (n=289)	7.35±1.03 (n=275)
	ペンフィル30R注	7.33±1.06 (n=106)	7.13±0.93 (n=101)	7.24±0.99 (n=92)
朝食後90分血糖値 (mg/dL)	ノボラピッド30ミックス注	265.8±76.3 (n=316)	232.8±69.6 (n=293)	—
	ペンフィル30R注	266.1±78.5 (n=105)	249.5±70.0 (n=99)	—
投与量 (単位)	ノボラピッド30ミックス注	24.5±12.3 (n=321)	27.6±14.3 (n=295)	29.2±15.7 (n=279)
	ペンフィル30R注	23.2±10.7 (n=107)	24.8±11.7 (n=102)	26.2±13.3 (n=96)

(平均±SD)

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、速やかに血糖降下作用を発現し、血糖降下作用を持続することが示された⁴⁾。

2. 作用機序

インスリンアスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、液体で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し⁵⁾⁷⁾、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

- (1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
- (2) 肝臓における糖新生の抑制
- (3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
- (4) 肝臓における解糖系の促進
- (5) 脂肪組織における脂肪合成促進

また、プロタミンの添加により、皮下組織におけるインスリンアスパルトの解離が遅延し血中への移行が緩慢となり、血糖降下作用が持続する。

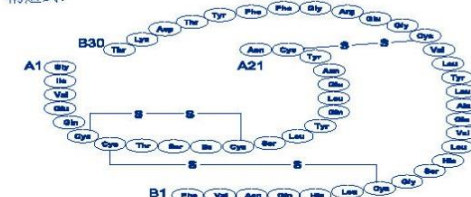
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリンアスパルト(遺伝子組換え) [命名法:JAN]
insulin aspart (genetical recombination) [命名法:JAN]

分子式：C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₅S₆

分子量：5825.54

構造式：



性状：白色の粉末である。

【包装】

1筒3mL(100単位/mL):2本,5本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C.et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 2) 浦江明憲ほか: 臨床医薬, 19, 733 (2003)
- 3) 岩本安彦ほか: 臨床医薬, 19, 891 (2003)
- 4) 正常ブタにおける血糖降下作用(ヒトインスリン製剤との比較)(社内資料)
- 5) 正常ブタにおける血糖降下作用(速効型成分の比率との関係)(社内資料)
- 6) Drejer, K. et al.: Diabetes, 40, 1488 (1991)
- 7) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, 8, 259 (1992)
- 8) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, 315, 271 (1996)

【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

ノボラピッド®, NovoRapid®, フレックスペン®, FlexPen®, ペンフィル®, ペンフィル®, ノボ ノルディスク 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



規制区分:

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

リレンザ®
RELENZA®

ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー

承認番号	21100AMY00288
薬価収載	2001年2月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2000年12月
再審査結果	2011年12月
効能追加	2007年1月
国際誕生	1999年2月

※※※

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

【警告】

1. 本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量	1ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして5mg含有する。
添加物	乳糖水和物 [※]
性状	両面アルミニウムのブリスター包装で、その内容物は白色の粉末である。

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤を治療に用いる場合、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること。
3. 本剤を予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
(1)高齢者(65歳以上)
(2)慢性心疾患患者
(3)代謝性疾患患者(糖尿病等)
(4)腎機能障害患者
4. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない(「1. 重要な基本的注意(4)」参照)。

【用法・用量】

1. 治療に用いる場合

通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を、1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

2. 予防に用いる場合

通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を、1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合、発症後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
2. 本剤を予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
(1)インフルエンザウイルス感染症患者に接触後1.5日以内に投与を開始すること(接触後36時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
(2)インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること(「1. 重要な基本的注意(3)」参照)。

【使用上の注意】

※1. 重要な基本的注意

- (1) 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) 免疫低下状態の患者に対する使用経験が少ない。免疫低下状態の患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3) 軽度又は中等度の喘息患者(ただし、急性のインフルエンザ症状を有さない症例)を対象とした海外の臨床薬理試験において、13例中1例に気管支攣縮が認められた。
インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある(呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様の報告がある)。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。

- (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「効能・効果に関連する使用上の注意」参照)。
- (5) 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態(例えば座位等)で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。

※※ 2. 副作用
治療:

<成人>

国内臨床試験において、総症例291例(40mg/日111例、吸入・鼻腔内噴霧40例を含む)中、50例(17.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(承認時)。使用成績調査及び特定使用成績調査5393例中、68例(1.3%)に副作用が報告された。その主なものは下痢13例(0.24%)、発疹7例(0.13%)、悪心・嘔吐7例(0.13%)、嗅覚障害6例(0.11%)であった(再審査終了時)。

<小児>

国内臨床試験において、総症例145例中、3例(2.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(承認時)。特定使用成績調査784例中、13例(1.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(再審査終了時)。

予防:

国内臨床試験において、総症例161例中、2例(1.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(承認時)。特定使用成績調査289例中、副作用は報告されなかった(再審査申請時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**: ショック、アナフィラキシー(血圧低下、呼吸困難、咽頭・喉頭浮腫等)(頻度不明^{注1)}、²⁾が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **気管支攣縮、呼吸困難**: 気管支攣縮、呼吸困難(いずれも頻度不明^{注1)}、²⁾が起こることがあるので、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(「1. 重要な基本的注意(3)」参照)。
- 3) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑**: 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑(いずれも頻度不明^{注1)}、²⁾等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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。

	0.1%~1%	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹	
精神神経系		頭痛、手指のしびれ感、不眠症	血管迷走神経反応 ^{注2)}
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感	
呼吸器		咳、咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰	
感覚器		嗅覚障害、耳鳴	
循環器		動悸	
全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛	

注1) 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。

注2) 海外での頻度: 0.01%未満

注3) このような場合には投与を中止すること。

<海外臨床試験>

国内臨床試験でみられず海外臨床試験でみられた主な副作用は以下の通りであり、発現頻度はいずれも1%未満であった。
失神、視力障害、喘息、気道出血、味覚障害、うつ状態、激越

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット、ウサギ)で胎盤通過性が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳婦に対する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

4. 小児等への投与

- (1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること(「適用上の注意」の項参照)。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

※5. 適用上の注意

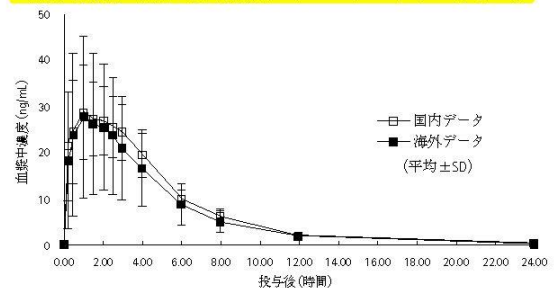
- (1) 本剤は添付の専用吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器には使用しないこと。本剤(吸入用散剤)を溶解し、ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介してインフルエンザ入院患者に投与し、添加物である乳糖による医療機器の閉塞のために患者が死亡したとの報告がある。
- (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器(ディスクヘラー[®])及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストラーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること(「小児等への投与」の項参照)。
- (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内及び海外の健康成人に10mgを単回吸入投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した。



	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=12)	29.77 ± 9.74	1.67 ± 0.83	166.78 ± 39.07	2.56 ± 0.56
海外データ(n=12)	28.96 ± 17.47	1.25 ± 0.50	149.48 ± 79.10	2.48 ± 0.28

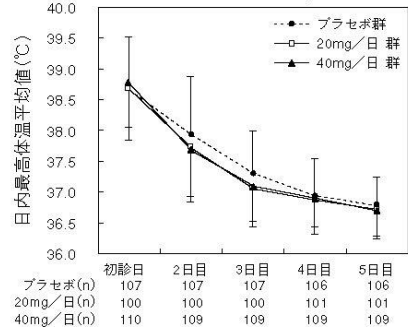
また、国内の健康成人に20mg^{注)}を1日2回6日間反復吸入投与、海外の健康成人に10mgを1日4回6日間反復投与したとき、蓄積性は認められなかった。
(注)本剤の承認用量は1回10mgである。

インフルエンザ症状(発熱、頭痛及び筋肉痛)の軽減率
(国内治療試験：成人)

薬剤群	累積軽減率(n=軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ (n=107)	0.9 (n=1)	10.3 (n=10)	27.1 (n=18)	56.1 (n=31)	74.8 (n=20)	86.0 (n=12)	87.9 (n=2)	93.5 (n=6)	96.3 (n=3)
ザナミビル 20mg/日群 (n=101)	4.0 (n=4)	13.9 (n=10)	32.7 (n=19)	62.4 (n=30)	78.2 (n=16)	86.1 (n=8)	94.1 (n=8)	97.0 (n=3)	97.0 (n=0)
ザナミビル 40mg/日群 (n=110)	0.0 (n=0)	13.6 (n=15)	35.5 (n=24)	58.2 (n=25)	78.2 (n=22)	87.3 (n=10)	90.0 (n=3)	94.6 (n=5)	94.6 (n=0)

日内最高体温は、2日目及び3日目においてザナミビル吸入投与はプラセボに比し速やかな低下がみられた。

日内最高体温の推移



また、副次的評価項目である主要な5症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛)について、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例における軽減の推移を示した。

インフルエンザ症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛)の軽減率(国内治療試験：成人)

薬剤群	累積軽減率(n=軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ (n=54)	0.0 (n=0)	3.7 (n=2)	5.6 (n=1)	20.4 (n=8)	35.2 (n=8)	46.3 (n=6)	57.4 (n=6)	61.1 (n=2)	64.8 (n=2)
ザナミビル 20mg/日群 (n=55)	0.0 (n=0)	3.6 (n=2)	14.6 (n=6)	25.5 (n=6)	32.7 (n=4)	45.5 (n=7)	60.0 (n=8)	69.1 (n=5)	78.2 (n=5)
ザナミビル 40mg/日群 (n=63)	0.0 (n=0)	6.4 (n=4)	20.6 (n=9)	33.3 (n=8)	52.4 (n=12)	66.7 (n=9)	74.6 (n=5)	79.4 (n=3)	84.1 (n=3)

(2) 国内における小児を対象とした臨床試験成績

5~14歳までの小児を対象とし、ザナミビル吸入(20mg/日)5日間投与による治療投与試験(Open試験)を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減[体温(腋窩)37.5℃未満、咳「なし」又は「軽度」、頭痛、咽頭痛、熱感・悪寒、筋肉・関節痛が「なし」/「気にならない程度」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義]までに要した日数(中央値)は4.0日であった。

2. 国内予防試験成績

18歳以上の医療機関の従事者を対象とし、ザナミビル吸入(10mg/日)28日間投与による予防試験(プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験)を実施した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(発熱(37.5℃以上)、発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉・関節痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、ザナミビル群1.9%(3/160)、プラセボ群3.8%(6/156)であった(p=0.331)。

<海外にて実施された臨床試験成績>

1. 海外治療試験成績

(1) 海外における成人を対象とした臨床試験

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例において、南半球、欧州の試験ではザナミビル吸入投与はプラセボに比し有意に速い軽減がみられたが、最も症例数の多かった北米の試験では本剤群とプラセボ群の軽減に要した日数について統計的な有意差は認められなかった。なお、これらの試験ではB型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

(2) 腎機能障害患者(海外データ)

健康成人に比較して、重度の腎機能障害患者(C_{Cr}:25mL/min未満)でT_{1/2}が約5倍延長し、AUC_{0-∞}は約7倍増加した。この重度腎機能障害患者に通常用量(1回10mg、1日2回)を5日間吸入投与した時に推定されるAUCは、健康成人に600mgを1日2回5日間静脈内投与し忍容性を認めた時のAUC(73110ng・hr/mL)の約40分の1であった。このことから、海外では投与量の調整を行う必要はないとされているが、国内において腎機能障害患者を対象とした試験は行われていない。なお、透析を必要とするような腎機能障害患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態は検討されていない。

(3) 肝機能障害患者

本剤は肝で代謝されない。なお、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

(4) 高齢者

(国内データ)

高齢者6例に20mg^{3D}単回吸入投与した時の血中薬物動態は、健康成人と比較してT_{max}及びT_{1/2}に変化を認めず、C_{max}は約1.5倍、AUCは約1.6倍高かった。
(注)本剤の承認用量は1回10mgである。

(海外データ)

なお、海外では、本薬の主要排泄経路が腎であり、腎機能障害患者において投与量の調整の必要はないことから、高齢者においても投与量の調整は必要ないとされている。

(5) 小児

国内及び海外の小児に10mgを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=10)	30.5±11.5	0.8±0.3	133.5±51.3	2.2±0.5
海外データ(n=11)	44.1±14.8	1.0±0.4	182.7±68.0	2.0±0.3

2. 代謝・排泄

(1) 健康成人

国内及び海外の健康成人に10mgを単回吸入投与したとき、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は国内で投与量の9.63%、海外で7.08%であった。

(海外データ)

また、経口投与時の絶対的生物学的利用率(消化管からの吸収)は2%であり、残りは糞中に排泄されるものと考えられる。なお、健康成人に50mg~600mgを単回静脈内投与した場合、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の約85~95%で、ほとんど代謝を受けず、主に腎を介して尿中に排泄された¹⁾。

(2) 小児

国内及び海外の小児に10mgを単回吸入投与したとき、投与後8時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれも約5%であった。

3. 相互作用

本薬は静脈内投与後、代謝を受けずに、大部分が尿中に未変化体として排泄される。また、本薬がヒト肝チトクロムP-450の各分子種の代謝能に影響を与えないことがin vitro試験で確認されている²⁾。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: 14%以下(in vitro)²⁾

【臨床成績】

<本邦にて実施された臨床試験成績>

1. 国内治療試験成績

(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績

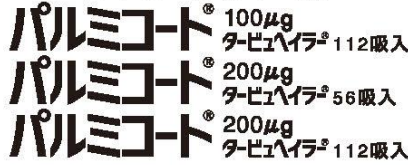
ザナミビル吸入(20mg、40mg/日)5日間投与において、主要評価項目である主要な3症状(発熱、頭痛及び筋肉痛)の軽減(発熱は腋窩体温が37.0℃未満、頭痛及び筋肉痛は「ほとんど気にならない」又は「症状がない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義)した率をプラセボを対照に二重盲検法により比較した。登録された333例の内、同意撤回又は有効性のデータが評価できない15例を除いた318例を有効性解析対象例として解析した結果、軽減の中央値はいずれの群も4.0日で統計学的に有意な差は見られなかった。なお、治療実施計画書から逸脱した症例数は89例(26.7%)であった。

**2010年7月改訂(第9版)
*2009年11月改訂

ドライパウダー吸入式ステロイド薬

日本標準商品分類番号
87229

*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



ブデソニド吸入剤
Pulmicort® 100µg Turbuhaler® 112 doses
Pulmicort® 200µg Turbuhaler® 56・112 doses

	100 112吸入	200 56吸入	200 112吸入
承認番号	21900AMX00008	21900AMX00010	21900AMX00009
薬価収載	2007年6月		
販売開始	2002年1月		
再審査結果	2009年9月		
国際誕生	1981年10月		

貯法：室温保存
有効期間：製造後2年
(外箱に表示の使用期限内に使用すること)
注意：「取扱い上の注意」の項参照

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [症状を増悪するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対して過敏症 (接触性皮膚炎を含む) の既往歴のある患者

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

** 結核性疾患の患者 [症状を増悪するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	パルミコート100µg タービュヘイラー 112吸入	パルミコート200µg タービュヘイラー 56吸入	パルミコート200µg タービュヘイラー 112吸入
成分・含量 (1容器中)	ブデソニド 11.2mg	ブデソニド 11.2mg	ブデソニド 22.4mg
* 1回吸入量 (容器内で量り 取られる量) ^(注1)	ブデソニド 100µg	ブデソニド 200µg	ブデソニド 200µg

*注1) 本剤とシムピコートタービュヘイラー (本剤の成分であるブデソニドと長時間作用型β₂刺激剤の配合剤) の用量対応表を【参考】に記載した。

2. 性状

販売名	パルミコート100µg タービュヘイラー 112吸入	パルミコート200µg タービュヘイラー 56吸入	パルミコート200µg タービュヘイラー 112吸入
剤形	ドライパウダー式 吸入剤	ドライパウダー式 吸入剤	ドライパウダー式 吸入剤
色・形状	本体白色、回転グリップ茶色の合成樹脂製の吸入器 (タービュヘイラー) に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	本体白色、回転グリップ茶色の合成樹脂製の吸入器 (タービュヘイラー) に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	本体白色、回転グリップ茶色の合成樹脂製の吸入器 (タービュヘイラー) に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒

【効能・効果】

気管支喘息

****【用法・用量】**

成人

通常、成人には、ブデソニドとして1回100～400µgを1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は1600µgまでとする。

小児

通常、小児には、ブデソニドとして1回100～200µgを1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は800µgまでとする。また、良好に症状がコントロールされている場合は100µg 1日1回まで減量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。

【使用上の注意】

- **1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
感染症の患者 [症状を増悪するおそれがある。]
2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。なお、本剤による著明な改善効果は通常1～2週間

以上の継続投与で得られる。

- (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
- (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者には、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。

** (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性気管支拡張剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めよう患者に注意を与え、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。

** (5) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法強化と感染症の治療を考慮すること。

(6) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。

** (7) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を長期投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるため、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

(8) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

(9) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。

また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。

(10) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状 (しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等) に注意すること。

(11) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

** (12) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4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
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)

4. 副作用

承認時までの成人を対象とした臨床試験及び特別調査における総症例1171例中48例(4.1%)56件に副作用が認められた。主な副作用は嘔声11例(0.9%)、咽喉頭疼痛6例(0.5%)、咳嗽6例(0.5%)、口腔カンジダ症3例(0.3%)、咽喉刺激感3例(0.3%)、悪心3例(0.3%)であった。(再審査終了時)

国内で実施された小児を対象とした臨床試験において、安全性評価対象123例中4例(3.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、嘔声2例(1.6%)であった。(用法・用量追加承認時)

**その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^(注1)		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嘔声	咽喉頭症状(刺激感、疼痛)、咳嗽、口腔カンジダ症、感染、気管支炎 ^(注2)
消化器		悪心
精神神経系		神経過敏、情緒不安、抑うつ、行動障害、不眠
その他		皮膚挫傷

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

**発現頻度は再審査終了時及び国内で実施された小児を対象とした臨床試験の合計より算出した。なお、再審査終了時及び国内で実施された小児を対象とした臨床試験で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

**7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 吸入前:本剤の投与にあたって、吸入器の操作法・吸入法等を十分に説明すること。〔「取扱上の注意」の項参照〕

(2) 吸入後:口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう指示すること。
ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指示すること。

10. その他の注意

外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回吸入投与時の血漿中濃度

健康成人男子に本剤1000 μ gを単回吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後約10分で最高濃度(4.8 \pm 1.0nmol/L)に達した後、2相性で消失し、終末相の半減期は約2時間、バイオアベイラビリティは40%であった¹⁾。

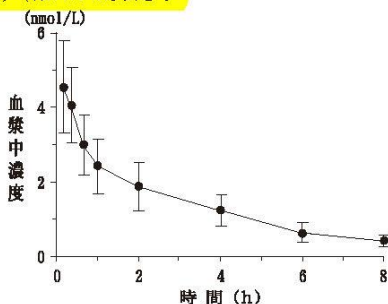


図 健康成人男子に吸入投与時の血漿中ブデソニド濃度推移

吸入投与時のブデソニドの血漿中動態パラメータ

Cmax(nmol/L)	Tmax(min)	AUC(nmol·h/L)	F(%)
4.8 \pm 1.0	12.6 \pm 4.5	12.8 \pm 3.5	40 \pm 11

F:バイオアベイラビリティ
(平均値 \pm 標準偏差, n: 12)

(2) 反復吸入投与時の血漿中濃度

外国人の喘息患者に本剤1日量800、1600及び3200 μ gを1日2回に分け3週間反復吸入投与したとき、初回投与時及び3週間投与後のブデソニドの最高血漿中濃度及び血漿中濃度-時間曲線下面積は、投与量に依存して増加した²⁾。また、初回投与時と3週間投与後の血漿中濃度に顕著な差を認めず、蓄積傾向はみられなかった。(本剤の承認された用法・用量は、通常成人にはブデソニドとして1回100～400 μ gを1日2回、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1600 μ gまでである。)

2. 分布

(1) 肺への到達性

外国人の健康成人にブデソニドをタービュヘイラーを用いて吸入投与したときの肺への到達率は約30%であった(加圧式定量噴霧吸入器の約2倍)³⁾。

(2) 血漿蛋白結合率

in vitro試験において、ヒト血漿蛋白質との結合率は、1～100nmol/Lの濃度範囲で約90%であった⁴⁾。

3. 代謝

外国人の健康成人男子に³H標識ブデソニド100 μ gを静脈内投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物は、16 α -ヒドロキシプロドニゾン及び6 β -ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった⁵⁾。これらの主要代謝物の糖質コルチコイド活性は未変化体の1%以下であった⁶⁾。代謝にはチトクロームP450のCYP3A4が関与する⁷⁾。

4. 排泄

外国人の健康成人男子に³H標識ブデソニド100 μ gを静脈内投与したとき、96時間までに投与量の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された⁸⁾。

5. 薬物相互作用

外国人の健康成人にブデソニド3mg(カプセル剤)とケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて6.8倍上昇した⁸⁾。また、ブデソニド1000 μ g(加圧式定量噴霧吸入器)を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した⁹⁾。

【臨床成績】

**【成人】

- 軽症から中等症の日本人気管支喘息患者172例に本剤を1日量200 μ g、400 μ g、800 μ gもしくはプラセボを、1日2回、6週間投与したとき、朝のPEF値の投与前からの増加量はそれぞれ43.8L/分、53.4L/分、70.1L/分及び16.2L/分であり、用量依存性の肺機能の改善が認められた¹⁰⁾。
- ステロイド依存性の中等症から重症の日本人気管支喘息患者91例に本剤を1日量800 μ g、1600 μ gもしくはプラセボを、1日2回、6か月間投与したとき、経口ステロイド剤の減量率はそれぞれ35.4%、59.8%及び8.5%であった¹¹⁾。
- ベクロメタゾールプロピオン酸エステルとの比較試験において、日本人気管支喘息患者152例に本剤を1日量200 μ g又は800 μ g、1日2回、6週間投与したとき、いずれの投与量においても、朝のPEF値は投与期間を通じて、投与前に比べて有意な増加を示した¹²⁾。
- 日本人気管支喘息患者28例に本剤を1日量800 μ g、1日2回、6か月間投与したとき、rapid ACTH試験において血漿コルチゾール値に変動はみられなかった¹³⁾。

**【小児】

- フルチカゾールプロピオン酸エステルを参照薬とした第III相試験において、軽症から重症の日本人気管支喘息患者120例に本剤を1日量200 μ gもしくは400 μ gを、1日2回、6週間投与したとき、正常予測値に対する朝のPEF値は、投与前に比べて有意な増加を示した¹⁴⁾。
- 第III相試験からの継続投与試験(長期投与試験)において、軽症から重症の日本人気管支喘息患者に本剤を1日量100 μ g、200 μ g、400 μ gもしくは800 μ gを54週間投与(第III相試験の投与期間を含む)したとき、肺機能及び喘息症状に関連した評価項目において、投与前からの改善が投与後54週間まで維持された¹⁵⁾。

【薬効薬理】

1. 喘息抑制作用

- (1) ブデソニドは、喘息モデルへの吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応(ヒツジ¹⁶⁾)並びにアセチルコリン(イヌ¹⁷⁾)及びセロトニン(ラット¹⁸⁾)吸入刺激による気道過敏反応をそれぞれ抑制した。
- (2) 外国人の成人気管支喘息患者を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1日用量1000 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)は、吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応¹⁹⁾を抑制した。また、1日用量1600 μ gをタービュヘイラーによって吸入投与したとき、メタコリン、メタ重亜硫酸ナトリウム及び5'-AMPによる気道収縮反応²⁰⁾を抑制した。更に、ブデソニド(1日用量1200 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入投与により、気道上皮病変の改善²¹⁾並びに治療開始後1年以内に気道過敏反応性の改善²²⁾が認められた。

2. 抗炎症作用

- (1) ブデソニドは、in vitro試験系において、喘息の肺気道炎症反応で重要な役割を果たす各種炎症性メディエーターの産生及び遊離を抑制した²³⁾。また、ブデソニドは、各種動物モデルにおいて、吸入、気管内又は局所投与により、気道内好酸球数増加^{17),18)}、血管透過性亢進²⁴⁾、炎症性肺浮腫形成²⁵⁾及び気道粘液纖毛輸送能低下²⁶⁾に対して抑制作用を示した。
- (2) ブデソニドは、外国人健康成人の皮膚血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)において、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル²⁷⁾の約2倍の局所抗炎症作用を示した²⁷⁾。また、外国人の成人気管支喘息患者への吸入投与により、気道上皮における好酸球及びリンパ球等の炎症細胞を減少させた²¹⁾。
- (3) ラットにおいて、吸入ブデソニドは気道組織の細胞内で不活性な脂肪酸エステルを生成し、不活性なエステル体は気道内局所に長時間保持され^{28),29)}、細胞内リパーゼの作用によって活性なブデソニドが徐々に遊離され、持続的な局所抗炎症作用を示した^{30),31),32)}。

3. 全身への影響

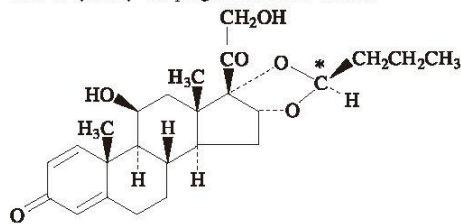
- (1) ブデソニドは、モルモット、マウスなどの動物モデルにおいて、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルに比して、局所投与時の抗炎症作用が強く、下垂体-副腎機能抑制を含む全身作用は弱かった^{33),34)}。
- (2) 外国人の健康成人を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1日用量800及び2500 μ g、加圧式定量噴霧吸入器)の吸入投与による健康成人の骨代謝及び下垂体-副腎機能に及ぼす影響はベクロメタゾンプロピオン酸エステルより弱かった³⁵⁾。更に、外国人成人気管支喘息患者にタービュヘイラーを用いて1日用量1600 μ gを6週間吸入投与しても下垂体-副腎機能に影響を与えなかった³⁶⁾。(本剤の承認された用法・用量は、通常成人にはブデソニドとして1回100～400 μ gを1日2回、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1600 μ gまでである。)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ブデソニド (Budesonide) (JAN)

化学名: (+)-[(RS)-16 α ,17 α -butylenedioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

構造式:



*: 本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

分子式: C₂₅H₃₄O₆

分子量: 430.53

融点: 約240°C(分解)

性状: ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 薬剤交付時: 次の事項を患者に説明すること

- (1) 本剤の投与に際しては、医師の指示による用法・用量を守るよう指示すること。また患者自らの判断で吸入量の増減、吸入の中止を行わないよう注意すること。
- (2) 本剤は既に起こっている発作を抑える薬剤ではないことを説明すること。

2. 患者への説明

- (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書「バルミコートタービュヘイラーを使用される患者さんへ」の内容を患者に説明のうえ、その文書を本剤とともに患者に渡すこと。
- (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう、吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

3. 保管及び手入れ

- (1) 使用後は必ずキャップ(カバー)を閉めて保管すること。
- (2) マウスピースの外側を週に1～2回乾燥した布で清拭すること(水洗いはしないこと)。

【包装】

バルミコート100 μ gタービュヘイラー-112吸入:	11.2mg×1本
	11.2mg×10本
バルミコート200 μ gタービュヘイラー-56吸入:	11.2mg×1本
	11.2mg×10本
バルミコート200 μ gタービュヘイラー-112吸入:	22.4mg×1本
	22.4mg×10本

【主要文献】

- 1) 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 4(S-1), 18, 1997
- 2) Kaiser, H., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 48, 309, 1999
- 3) Thorsson, L., et al.:Eur. Respir. J., 7, 1839, 1994
- 4) 社内資料(血漿蛋白結合, 1995)
- 5) 社内資料(ヒトにおける代謝排泄, 1984)
- 6) Dahlberg, E., et al.:Mol. Pharmacol., 25, 70, 1984
- 7) Jönsson, G., et al.:Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
- 8) Seidegård, J.:Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
- 9) Raaska, K., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
- 10) 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 4(S-1), 26, 1997
- 11) 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 4(S-1), 51, 1997
- 12) 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 4(S-1), 88, 1997
- 13) 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 4(S-1), 72, 1997
- *14) 社内資料(日本人小児気管支喘息患者における第III相試験, 2008)
- *15) 社内資料(日本人小児気管支喘息患者における長期投与試験, 2009)
- 16) Abraham, W.M., et al.:Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387,1986
- 17) Woolley, M.J., et al.:J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
- 18) 社内資料(呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995)
- 19) Dahl, R., et al.:Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 167, 1982
- 20) O'connor, B.J., et al.:Am. Rev. Respir. Dis., 146, 560, 1992
- 21) Laitinen, L.A., et al.:J. Allergy Clin. Immunol., 90, 32, 1992
- 22) Haahtela, T., et al.:N. Engl. J. Med., 325, 388, 1991
- 23) Linden, M., et al.:Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
- 24) Svensjö, E., et al.:Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
- 25) Brattsand, R., et al.:Amsterdam, Excerpta Medica.Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
- 26) O'Riordan, T.G., et al.:Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
- 27) Johansson, S-Å., et al.:Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 74, 1982
- 28) Edsbäcker S., et al.:Ann Allergy Asthma Immunol., 88(6), 609, 2002
- 29) Brattsand R., et al.:Clin. Ther., 25(suppl. C): C28, 2003
- 30) Wieslander E., et al.:Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 19, 477, 1998
- 31) Miller-Larsson, A., et al.:Drug Metab. Dispos., 26, 623, 1998
- 32) Miller-Larsson, A., et al.:Am. J. Respir. Crit. Care Med., 162, 1455, 2000
- 33) 社内資料(モルモットにおけるストレス誘発血漿中コルチゾールに及ぼす影響, 1995)
- 34) 社内資料(マウスの耳における局所抗炎症作用と糖質コルチコイド全身作用, 1981)

- 35) Jennings, B.H., et al.:Thesis, pVII, 1, 1990
 36) Aaronson, D., et al.:J. Allergy Clin. Immunol., 101(3), 312, 1998

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
 ☎ 0120-189-115
 FAX 06-6453-7376

***【参考】**

本剤のブデソニド用量は、容器（タービュヘイラー）内で量り取られる薬剤量として表記しており、シムピコートタービュヘイラーのブデソニド用量は容器（タービュヘイラー）から放出される薬剤量として表記している。両薬剤の用量対応は、以下のとおりである。

バルミコートタービュヘイラーとシムピコートタービュヘイラーの
 ブデソニドに関する用量対応表

	ブデソニドの用量	
	バルミコート200 μ g タービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose)	シムピコート タービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose)
1吸入	200 μ g	160 μ g
2吸入	400 μ g	320 μ g
4吸入	800 μ g	640 μ g
8吸入	1600 μ g	1280 μ g

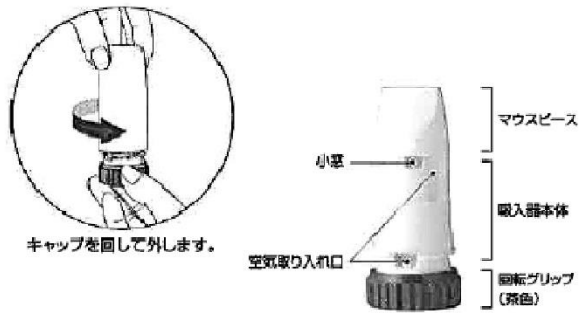
®:アストラゼネカグループの登録商標です。
 © AstraZeneca 2001



製造販売元
アストラゼネカ株式会社
 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

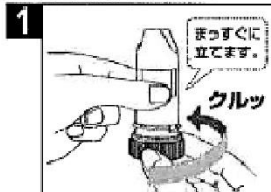
パルミコート®タービュヘイラー®を使用される患者さんへ

吸入器の各部名称



薬を1吸入する方法

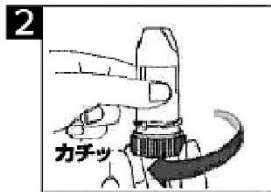
※①～③の操作で1吸入できます。



右へ「クルツ」と回す

茶色の回転グリップを「クルツ」と圓の矢印の方向に、確実に止まるまで回します。

※片手で吸入器本体を固定し、もう一方の手で茶色の回転グリップを動かしてください。



左へ「カチッ」と戻す

圓の矢印の方向に「カチッ」という音がするまで回します。この音は吸入分の薬がセットされた合図です。



息を吐き、「スーッ」と深く吸い込む

薬を吸入する前に息を吐きます。息を吐いたらマウスピースをくわえ、薬を深く「スーッ」と力強く吸い込みます。その後、マウスピースから口を離してゆっくり息を吐きます。

※吸入のときに、吸入器本体を揺らさないでください。
※マウスピースに息を吹きかけないでください。

未使用の吸入器を初めて使用するときに関り以下の準備操作を一度だけ行なってください。

準備操作

茶色の回転グリップを左右に回して「カチッ」と2回鳴らします。

(その後①に進んでください)



2吸入する場合は①～③の操作をもう一度行なってください。

吸入が終わったらキャップを閉めます。

最後にうがい、または口すすぎをします。

吸入についての注意事項

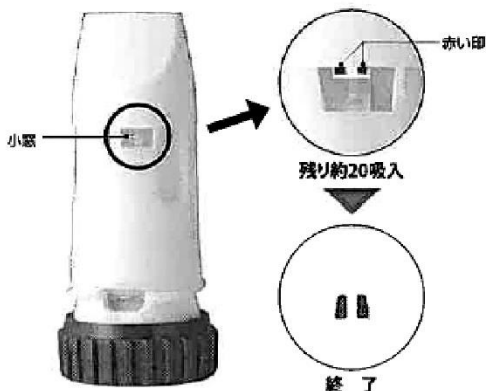
- ①～③の操作で1吸入できます。茶色の回転グリップを何度回しても、薬は1吸入分しかセットされませんので、必要以上に回さないでください。
- 吸入する薬の量はごくわずかです。そのため刺激が少なく、吸った感じがしないかもしれませんが、①～③の操作が正しく行なわれていれば薬は吸入できています。
- 医師に指示された吸入回数を必ず守ってください。
- 吸入できただけかどうかわからない場合は、それ以上の操作や吸入は行なわず、医師または薬剤師にご相談ください。

パルミコート®タービュヘイラー®を使用される患者さんへ

適切に使用していただくために

■薬の残量・終了の目安

- 吸入器の小窓の上部に赤い印が見え始めたら、残り約20吸入の目安になります。新しい吸入器を準備してください。
- 赤い印が下までおりてきて、それ以上進まなくなったら終了です。新しい吸入器と交換してください。赤い印が下までできて茶色の回転グリップは回り続けます。



写真の赤い印は目安です。

■製品の種類と吸入回数

- パルミコート®100μgタービュヘイラー® 112吸入：112回吸入可能
- パルミコート®200μgタービュヘイラー® 56吸入：56回吸入可能
- パルミコート®200μgタービュヘイラー® 112吸入：112回吸入可能

■保管・手入れ・廃棄

- 使用後は必ずキャップを閉めて室温で保管してください。
- マウスピースが汚れた場合は乾燥した布などで拭き、水洗いはしないでください。
- 吸入器を分解しないでください。
- 各自治体の廃棄方法にしたがって廃棄してください。



※疑問点や質問等がある場合には医師または薬剤師にご相談ください

注意

- 茶色の回転グリップは必要以上に回さないでください。必要以上に茶色の回転グリップを回すと、吸入しなくても赤い印が早く表示されてしまいます。
- 吸入器を振ると「カサカサ」と音が聞こえますが、これは乾燥剤の音です。薬の残量ではありません。

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

受付時間：月～金 9:00～18:30(土日・祝日除く)
メディカルインフォメーションセンター
☎ 0120-119-703

**2011年 6月改訂(第13版)
*2010年 8月改訂

貯法: 室温、気密容器に
保存
使用期限: 外箱に表示

劇薬
処方せん医薬品^(注)

持続性Ca拮抗剤(高血圧・狭心症治療剤)

アダラート®CR錠10mg
アダラート®CR錠20mg
アダラート®CR錠40mg

(ニフェジピン徐放錠)

日本標準商品分類番号 872171	
承認番号	10mg 21000AMZ00571
	20mg 21000AMZ00572
	40mg 21000AMZ00573
業 価 収	10mg 1998年 6月
	20mg 1998年 6月
	40mg 1998年 6月
	40mg 1998年 6月
販 売 始	10mg 1998年 6月
	20mg 1998年 6月
	40mg 1998年 6月
再 査 査 結 果	10mg 2008年10月
	20mg 2008年10月
	40mg 2008年10月



Adalat®-CR10/Adalat®-CR20/Adalat®-CR40

D2

■ 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)妊婦(妊娠20週未満)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〕
- (3)心原性ショックの患者〔血圧低下により症状が悪化するおそれがある。〕

■ 組成・性状

販売名	アダラートCR錠 10mg	アダラートCR錠 20mg	アダラートCR錠 40mg
成分・含量	1錠中、日局ニフェジピン10mg含有	1錠中、日局ニフェジピン20mg含有	1錠中、日局ニフェジピン40mg含有
添加物	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、三酸化鉄、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン		
	乳糖水和物	その他2成分	乳糖水和物
色・剤形	帯赤灰色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤褐色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)			
直径(mm)	9.2	7.1	8.1
厚さ(mm)	5.5	4.3	5.0
重さ(mg)	312	151	237

■ 効能・効果

- 高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
- 狭心症、異型狭心症

■ 用法・用量

- 高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症：
通常、成人にはニフェジピンとして20~40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10~20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。
- 狭心症、異型狭心症：
通常、成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1日1回60mg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)

- (1)大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者〔血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。〕
- (2)過度に血圧の低い患者〔更に血圧が低下するおそれがある。〕
- (3)血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者〔過度に血圧が低下するおそれがある。〕
- (4)重篤な腎機能障害のある患者〔急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
- (5)重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。〕
- (6)うっ血性心不全(特に高度の左室収縮機能障害)のある患者〔心不全が悪化するおそれがある。〕
- (7)高齢者〔〔高齢者への投与〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (2)まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3)降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP-450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

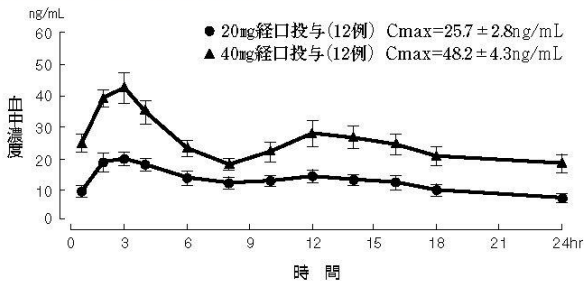
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 レセルピン、メチルドパ水和物、プラゾシン塩酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

■薬物動態

吸収・排泄¹⁾

健康成人に20, 40mgを単回経口投与したときの血中未変化体濃度の推移は図のとおりである。

尿中には未変化体は検出されず、投与後60時間までに約60%が代謝物として排泄された。



軽～中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者に経口投与したとき、腎障害のない本態性高血圧症患者と比較してCmax及びAUCが約1.4倍であり、代謝物の尿中排泄がやや遅延した²⁾。

〈参考〉分布^{3,4)}

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/2～1/4の濃度で乳汁中に移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

■臨床成績

二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである⁵⁻⁷⁾。

1. 高血圧症, 腎実質性高血圧症, 腎血管性高血圧症

- 本態性高血圧症に対する有効率は89.8%(386/430)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
- 腎実質性高血圧症に対する有効率は73.0%(27/37)、腎血管性高血圧症に対する有効率は77.8%(7/9)であった。

2. 狭心症, 異型狭心症

- 狭心症に対する有効率は73.4%(94/128)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
- 異型狭心症に対する有効率は88.2%(45/51)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

3. 高齢者への投与

65歳以上の高齢者における有効例は、高血圧症で127/138例(92.0%)、狭心症で51/69例(73.9%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は21/206例(10.2%)であった。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、有効例は高血圧症で8/10例(80.0%)、狭心症で6/8例(75.0%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は4/19例(21.1%)で、頭痛、めまい、総コレステロールの上昇、AST(GOT)・ALT(GPT)・LDHの上昇が各1例にみられた。

■薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。

- ATP, CP等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内Ca過負荷による動脈壁へのCa沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

1. 血圧に及ぼす作用

- 軽・中等症本態性高血圧症患者43例に1回20～40mgを1日1回、8週間経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧は投与前の169/101mmHgより、投与後2週目には149/89mmHg、4週目には143/88mmHg、6週目には144/86mmHg、8週目には141/85mmHgと、有意な降圧が認められている⁸⁾。
- 軽・中等症本態性高血圧症患者27例に1回20～40mgを1日1回経口投与した場合、血圧日内変動のパラメータである血圧の日内較差及び標準偏差に影響を及ぼすことなく、24時間にわたり有意な降圧が持続する⁹⁾。

2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5μg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない¹⁰⁾。

3. 冠循環に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1～5μg/kgで、3μg/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300μg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する¹¹⁾。
- 正常成犬に1日60mgを4～5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈間吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する¹²⁾。

4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に1, 3, 10μg/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する¹³⁾。
- 家兎に2mg/kgを1日2回、4～5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化的リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化合物(ATP, CP)が保持される¹⁴⁾。

5. 血管・臓器に及ぼす作用

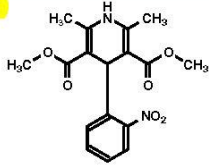
- 高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50～150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁のCaの異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される¹⁵⁾。
- Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内膜の肥厚や類線維壊死の発生を抑制するとともに修復する¹⁶⁾。

6. その他の作用

- 血小板
麻酔犬に1分間当たり4μg/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大腿動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での¹¹¹In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着総数は有意に低下する¹⁷⁾。
- 房室伝導
麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3μg/kgから10μg/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30μg/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期はともに延長するが、それぞれ約20, 30ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない¹⁸⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ニフェジピン(Nifedipine)JAN (Nifedipine INN)

化学名：Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量：346.33

融点：172～175℃

性状：本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

本品はアセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって変化する。

■ 包装

錠剤

10mg PTP包装 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

20mg PTP包装 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
700錠(14錠×50)

バラ包装 500錠

40mg PTP包装 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
700錠(14錠×50)

バラ包装 500錠

■ 主要文献

- 1)中道 昇他：薬理と治療, 23(Suppl.2),
- 2)島本和明他：薬理と治療, 23(Suppl.2),
- 3)Duhm, B. et al. : *Arzneim.-Forsch./D* (1972)
- 4)Duhm, B. et al. : バイエル薬品社内資料 [汁排泄] (1971)
- 5)石井當男他：薬理と治療, 25(7), 121(1973)
- 6)加藤和三他：薬理と治療, 25(7), 195(1973)
- 7)加藤和三他：薬理と治療, 25(7), 227(1973)
- 8)石井當男他：薬理と治療, 25(7), 69(1973)
- 9)石井當男他：薬理と治療, 25(7), 81(1973)
- 10)Hayase, S. et al. : *Jpn. Circulation J.*, 3(1971)
- 11)橋本虎六他：心臓, 3(11), 1294(1971)
- 12)Kanazawa, T. et al. : *Arzneim.-Forsch.* 1267(1974)
- 13)Vater, W. : In Proceedings, 2nd International Symposium, p.77(1975)
- 14)Naylor, W. G. et al. : *Am. J. Cardiol.*, 4(1975)
- 15)Fleckenstein, A. et al. : In Proceeding Adalat® Symposium, p.36(1983)
- 16)Kazda, S. et al. : In Proceedings, 5th International Symposium, p.133(1983)
- 17)Pumphrey, C. W. et al. : *Am. J. Cardiol.*, 4(1975)
- 18)Taira, N. et al. : In Proceedings, 2nd International Symposium, p.40(1975)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

[参考] 製剤上の特徴

- 1) ニフェジピンを一定速度で放出する浸食性マトリックスを用い、外層部と内層部に比べニフェジピンの放出速度が速やかな内核錠の2つの徐放性部分から成る有核二層錠。
- 2) 消化管上部では緩徐にニフェジピンを放出し、消化管下部では放出速度を高めることにより生物学的利用率の低下を防いだ。

日局溶出試験法第2法 (パドル法/ハンギングシンカー法)

条件：回転数 100r.p.m.

試験液：pH1.2 日局崩壊試験法第1液

+1.4%ラウリル硫酸ナトリウム

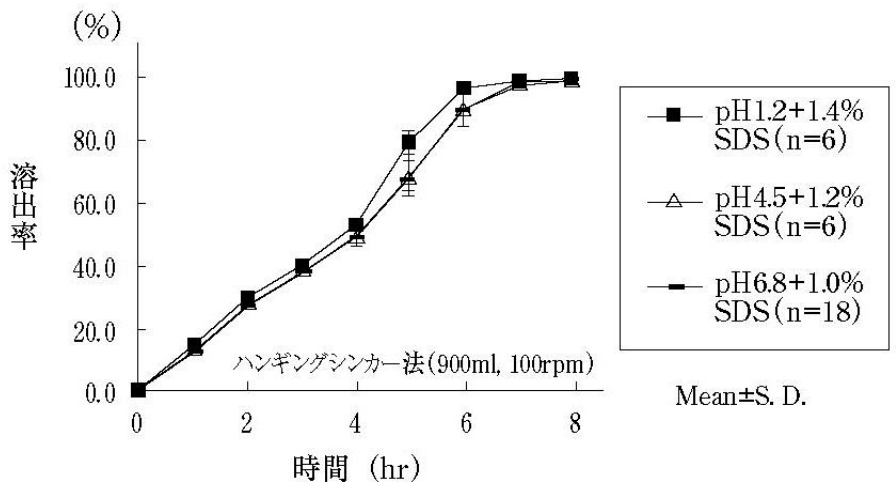
pH4.5 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

+1.2%ラウリル硫酸ナトリウム

pH6.8 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液

+1.0%ラウリル硫酸ナトリウム

1) 10mg錠 (ロット番号D-1)



製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

** 2014年7月改訂 (第10版 使用上の注意の改訂)
* 2009年9月改訂

日本標準商品分類番号

872171

定量噴霧式・ニトログリセリン舌下スプレー剤

* 劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

ミオコール[®]スプレー-0.3mg
Myocor[®]spray 0.3mg

(速効性ニトログリセリンエアゾール製剤)

貯法：室温保存 (40℃以上の場所に保存しないこと)。
使用期限：外箱及びスプレー缶に記載の使用期限内に使用すること。
使用後火中に投じないこと。

承認番号	21800AMX10779
薬価収載	2006年12月
販売開始	2007年1月
再審査結果	1998年3月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)**

1. 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者
[血管拡張作用により更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。]
2. 閉塞隅角緑内障の患者
[眼圧を上昇させるおそれがある。]
3. 頭部外傷又は脳出血のある患者
[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。]
4. 高度な貧血のある患者
[血圧低下により貧血症状 (めまい、立ちくらみ等) を悪化させるおそれがある。]
5. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- **6. ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 (シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル) 又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 (リオシグアト) を投与中の患者
[本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。「相互作用」の項参照]

態では正確に噴霧されないことがあるので、なるべく容器は垂直に立てて持つ。
なお、寝ている場合は頭を少し起こしてから使用する。

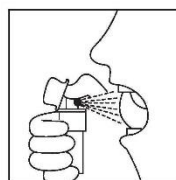


図. ミオコールスプレー-0.3mgの噴霧例

- (4) 舌を上げ、上あごにつけてから口を開け、息を止めた状態で舌下 (舌の裏側) に向けて噴霧ボタンを1回押し、口を閉じる。このとき、深く吸い込まないこと。
 - (5) 使用後はオーバーキャップを閉じる。
- (医師・薬剤師等へお願い)

患者に添付の患者用説明書 (ミオコールスプレー-0.3mgを使用される方へ) の内容をご説明の上、その文書を必ずお渡し願います。また、用法・用量を厳重に守るようご指導願います。

【組成・性状】

成分・含量	1g中ニトログリセリン6.5mg (1噴霧中ニトログリセリン0.3mg)
添加物	エタノール テトラフルオロエタン ハッカ油
性状	耐圧アルミ製容器に密封されたエアゾール剤 (定量噴霧式エアゾール剤)

【効能・効果】

狭心症発作の寛解

【用法・用量】

通常、成人には、1回1噴霧 (ニトログリセリンとして0.3mg) を舌下に投与する。

なお、効果不十分の場合は1噴霧を追加投与する。

(使用方法)

本剤の使用に当たっては、十分な効果を得るために正しく使うことが大切である。

- (1) オーバーキャップを押し開ける。
- (2) 初めて使用する場合は、容器を立てた状態で6~7回空噴霧する。また、しばらく (約1ヵ月) 使用していない場合、あるいは横にしたり逆さまの状態保管・携帯した場合は、使用前に容器を立てた状態で数回空噴霧をして、十分な薬液が出ることを確認の上、使用する。
- (3) 噴霧孔をできるだけ口へ近づける (容器を持つ指があごにつくまで)。残量が少なくなると、傾けた状

【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) 低血圧の患者
[血管拡張作用により更に血圧を低下させるおそれがある。]
 - (2) 心筋梗塞の急性期の患者
[血圧を低下させるおそれがある。]
 - (3) 原発性肺高血圧症の患者
[心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。]
 - (4) 肥大型閉塞性心筋症の患者
[心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 過度に使用した場合、急激な血圧低下による意識喪失を起こすことがあるので、用法・用量に十分注意すること。
過度の血圧低下、意識喪失が起こった場合には、下肢の拳上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。
 - (2) 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
 - (3) 本剤の投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用が起こりやすく、これらの副作用のために注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

※※(4)本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※※ ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ、レバチオ） バルデナフィルクエン酸塩水和物（レビトラ） タダラフィル（シアリス、アドシルカ、ザルティア）	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
※※ グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト（アデムバス）		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2)併用注意（併用に注意すること）

下記の薬剤等との相互作用により、過度の血圧低下が起こった場合には、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用及び血管拡張作用を有する薬物 Ca拮抗剤 ACE阻害剤 β遮断剤 利尿剤 三環系抗うつ剤 メジャーランキライザー等	血圧低下が増強されることがある。	血圧低下作用が相加的に増強される。
アルコール摂取	血圧低下が増強されることがある。	血圧低下作用が相加的に増強される。
他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されることがある。	血管拡張作用が増強される。

4. 副作用

総症例2,148例中報告された副作用は96例（4.47%）延べ121件であった。主な副作用は、舌のしびれ24件（1.12%）、頭痛19件（0.88%）、舌の刺激感8件（0.37%）、舌痛8件（0.37%）等であった（再審査終了時）。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下、ほてり、動悸	めまい	脳貧血、熱感、潮紅
精神神経系	頭痛、頭重感		失神

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹	
消化器		アフタ性口内炎	悪心・嘔吐
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	Al-P、LDHの上昇等	
適用部位	舌の刺激感、舌痛、本剤自体による舌のしびれ		
その他		気分不良	発汗、尿失禁、便秘

注)投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2)授乳中の婦人には授乳を中止させること。
[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 過量投与

徴候、症状：急激な血圧低下による意識喪失等を起こすことがある。
処置：下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

- 次の事項について患者への指導を行うこと。
- (1)火気に近づけて使用しないこと。
 - (2)目など口以外に向けて使用しないこと。
 - (3)高用量を直接肺に吸入した場合には、過度の血行動態の変化につながるおそれがあるので、用法・用量を厳守すること。
 - (4)高温では漏洩することがある。夏期の車中、日の当たる場所等では60℃を超えることがあるので、このような場所には放置しないこと。

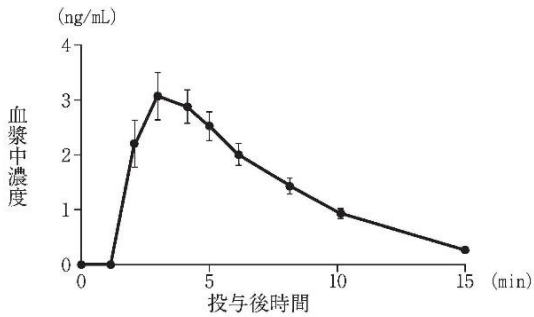
9. その他の注意

- (1)本剤使用中に本剤又は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。
なお、ニトログリセリンの経皮吸収型製剤での労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休業時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある。¹⁾
- (2)硝酸・亜硝酸エステル系薬剤の投与によって、ショック又はメトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。
- (3)本剤はエタノールを含有するのでエタノールに過敏な患者には注意して使用すること。

【薬物動態】

健康成人男子に本剤1噴霧（ニトログリセリンとして0.3mg）を舌下投与したとき、血漿中ニトログリセリン濃度は投与後3分に3.08ng/mLに達した後、投与後15分には0.30ng/mLまで低下した。

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC _{0-15min} (ng・min/mL)
3.55±0.40	4.1±0.3	20.68±2.07



健康成人男子に本剤1噴霧を舌下投与したときの血漿中ニトログリセリン濃度推移 (平均値±S.E. n=35)

【臨床成績】

本剤は狭心症患者に対する臨床試験において、良好な狭心症発作の寛解効果を示し、改善率（中等度改善以上）は78.0%（135/173）であった。また、二重盲検交叉比較試験等により、本剤の有用性が認められている。²⁻⁵⁾

【薬効薬理】

1. 血行動態に及ぼす作用

無麻酔犬の舌下に本剤を1、2又は3噴霧したとき、噴霧後直ちに用量依存的な収縮期血圧の低下、脈圧の減少及び心拍数の増加が認められた。⁶⁾

2. 冠動脈拡張作用

虚血性心疾患患者に本剤を1又は2噴霧したとき、非投与群に比較して有意な冠動脈径の拡張が認められた。⁷⁾

3. 運動耐容量の増加作用

労作狭心症患者を対象としたトレッドミル運動試験において、本剤1噴霧はプラセボに比較して、薬剤投与から運動終了までの時間を有意に延長した。⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

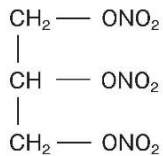
一般名：ニトログリセリン(Nitroglycerin)

化学名：Glyceryl trinitrate又は1,2,3-Propanetriol trinitrate

分子式：C₃H₅N₃O₉

分子量：227.09

構造式：



性状：ニトログリセリンは、常温では無色澄明の粘稠性の液体で、味は甘く灼熱感があり、衝撃により爆発する。

【包装】

ミオコールスプレー0.3mg (7.2g、100回用) 1本 5本

【主要文献】

- 1) Demots, H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 13, 786 (1989)
- 2) 平盛勝彦ほか：基礎と臨床, 24, 3907(1990)
- 3) 中村芳郎ほか：臨床医薬, 6, 1215(1990)
- 4) 山添 優ほか：臨床医薬, 6, 1961(1990)
- 5) 斎藤俊弘ほか：Prog. Med., 10, 2805(1990)
- 6) 斎 喜明ほか：基礎と臨床, 24, 3871(1990)
- 7) 三井山努ほか：循環器科, 28, 382(1990)
- 8) 外畑 巖ほか：医学と薬学, 24, 1313(1990)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
 〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-300
 **電話 0120-387-999 048-648-1070

規制区分：

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)

喘息治療配合剤

喘息・COPD治療配合剤
アドエア[®]250ディスク[®]28吸入用
アドエア[®]250ディスク[®]60吸入用
 ※ **アドエア[®]125エアゾール120吸入用**

アドエア[®]100ディスク[®]28吸入用
アドエア[®]100ディスク[®]60吸入用
アドエア[®]500ディスク[®]28吸入用
アドエア[®]500ディスク[®]60吸入用
アドエア[®]50エアゾール120吸入用
 ※ **アドエア[®]250エアゾール120吸入用**

Adoair[®] Diskus[®]/Aerosol

Adoair[®] Diskus[®]/Aerosol

サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダーインヘラー・エアゾール

貯法：
 室温保存
 使用期限：
 包装に表示
 注意：
 「取扱上の注意」
 の項参照

	ディスク						エアゾール		
	100		250		500		50	125	250
	28吸入用	60吸入用	28吸入用	60吸入用	28吸入用	60吸入用			
承認番号	22100AMX00671	22100AMX00672	22100AMX00669	22100AMX00670	22100AMX00673	22100AMX00674	22100AMX01520	22200AMX00006	22200AMX00007
薬価収載	2009年9月						2010年4月		
販売開始	2007年6月(28吸入用)、2008年7月(60吸入用)						2009年4月	2010年4月	
効能追加			2009年1月						
国際誕生	1998年9月								

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
 結核性疾患の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]

【組成・性状】

1. アドエアディスク

	100	250	500
	28吸入用 60吸入用	28吸入用 60吸入用	28吸入用 60吸入用
1 プリスター中のサルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル含量	72.5µg(サルメテロールとして50µg)/100µg	72.5µg(サルメテロールとして50µg)/250µg	72.5µg(サルメテロールとして50µg)/500µg
添加物	乳糖水和物 [※]		
性状	定量式吸入用散剤で、プリスターの内容物は白色の粉末である。		

※夾雑物として乳蛋白を含む

※ 2. アドエアエアゾール

		50	125	250
1 缶中の重量		12.0g		
サルメテロールキシナホ酸塩含量	1 缶中	5.8mg (サルメテロールとして4.0mg)		
	1 回噴霧中	36.3µg (サルメテロールとして25µg)		
フルチカゾンプロピオン酸エステル含量	1 缶中	8.0mg	20.0mg	40.0mg
	1 回噴霧中	50µg	125µg	250µg
1 缶の保証噴霧回数		120回		
添加物		1,1,1,2-テトラフルオロエタン		
性状		用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入用エアゾール剤である。		

※【効能・効果】

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)
 (参考)

ディスク	100	250	500
エアゾール	50	125	250
気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合)	○	○	○
慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合)	-	○	-

○：効能あり、-：効能なし

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 気管支喘息

(1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治療が必要であり、併用薬として長時間作動型吸入β₂刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。

(2) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、次の注意を与えること。

本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等の他の適切な薬剤を使用すること。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

※【用法・用量】

気管支喘息：

成人

通常、成人には1回サルメテロールとして50µg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100µgを1日2回吸入投与する。

- ・アドエア100ディスク 1回1吸入
- ・アドエア50エアゾール 1回2吸入

なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回吸入投与
 ・アドエア250ディスカス 1回1吸入
 ・アドエア125エアゾール 1回2吸入
 1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 μ gを1日2回吸入投与
 ・アドエア500ディスカス 1回1吸入
 ・アドエア250エアゾール 1回2吸入
 (参考)

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回	アドエア100ディスカス アドエア50エアゾール	1回1吸入 1日2回 1回2吸入 1日2回
1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回	アドエア250ディスカス アドエア125エアゾール	1回1吸入 1日2回 1回2吸入 1日2回
1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 μ gを1日2回	アドエア500ディスカス アドエア250エアゾール	1回1吸入 1日2回 1回2吸入 1日2回

小児

小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして25 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 μ gを1日2回吸入投与
 ・アドエア50エアゾール 1回1吸入
 1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回吸入投与
 ・アドエア100ディスカス 1回1吸入
 ・アドエア50エアゾール 1回2吸入
 (参考)

1回サルメテロールとして25 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 μ gを1日2回	アドエア50エアゾール	1回1吸入 1日2回
1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回	アドエア100ディスカス アドエア50エアゾール	1回1吸入 1日2回 1回2吸入 1日2回

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：

成人には、1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回吸入投与する。
 ・アドエア250ディスカス 1回1吸入
 ・アドエア125エアゾール 1回2吸入
 (参考)

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回	アドエア250ディスカス アドエア125エアゾール	1回1吸入 1日2回 1回2吸入 1日2回
---	------------------------------	--------------------------------

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

- 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること(サルメテロールキシナホ酸塩の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。
- 喘息患者において、症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
- 小児の用法・用量が承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア100ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア50エアゾールのみである。
- 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

【使用上の注意】

※※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 感染症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]
- 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を増悪するおそれがある]
- 高血圧の患者[α 及び β_1 作用により血圧上昇を起こすおそれがある]
- 心疾患の患者[β_1 作用により症状を増悪するおそれがある]
- 糖尿病の患者[グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。

- 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は投与しないこと。
- 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の投与開始に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。
- 過度に使用を続けた場合、サルメテロールの β_1 作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。
- 喘息患者において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化(本剤のより高用量製剤への変更等)を考慮すること。

- 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。

なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

- 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用(クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む)が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

- 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

- 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。

- 喘息患者において本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。

- 注2) このような場合には投与を中止すること。
 注3) 短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 注4) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

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、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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩(経口：10mg/kg/日)及びフルチカゾンプロピオン酸エステル(皮下：100 μ g/kg/日)をラットに併用投与したときに催奇形作用(膈ヘルニア)及び胎児の発育抑制が報告されている]。

(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること[サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量(1mg/kg)に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル10 μ g/kgをラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている]。

7. 小児等への投与

(1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過を観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。なお、小児等に対しては国内での24週間を超える使用経験はない。

(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

(1) サルメテロールの過量投与(用法・用量を超える量)により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、 β 刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性 β 遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支痙攣が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

(2) フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与(通常の用法・用量を超える量等)により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全が発現が報告されている。

副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に投与すること。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。
 (2) 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること(口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

※10. その他の注意

(1) 本剤の有効成分の1つであるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験¹⁾において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール(エアゾール剤)群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいてもサルメテロール群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者におけるアドエア250ディスカス投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は4~12週間投与の国内臨床試験で2.6%、8~52週間投与の海外臨床試験で3.2%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ0%及び0.1%未満であった。アドエア500ディスカス²⁾投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は52週間投与の国内臨床試験で15.6%、13~156週間投与の海外臨床試験で9.4%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ3.3%及び0.1%未満であった。156週間投与の海外臨床試験²⁾では、プラセボ投与群(7%)及びサルメテロール50 μ g投与群(9%)に比べてアドエア500ディスカス³⁾投与群(13%)で、肺炎(本剤との関連性が否定された症例も含む)の発現率が高かった。

なお、国内外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患の重症度が最重症の患者、男性、高齢者、Body Mass Indexの低い患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。

*) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

【薬物動態】

※1. 血中濃度

(1) 気管支喘息

成人の気管支喘息患者12例に、アドエアディスカス(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)を1日2回、2週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

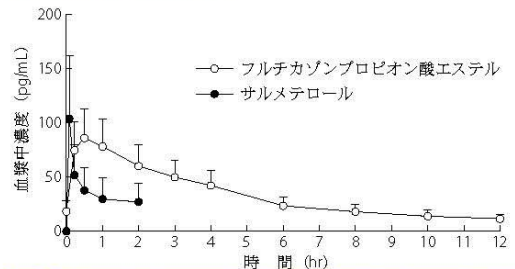


図-1 気管支喘息患者における血漿中薬物濃度の推移(平均値±標準偏差)

表-1 気管支喘息患者における薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	成分名	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr·pg/mL)
アドエア250 ディスカス	サルメテロール	103.7±58.6	0.08±0.01	134.6±155.2
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	87.0±26.9	0.50±0.18	401.8±133.4

(2) 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

成人の慢性閉塞性肺疾患患者12例に、アドエアディスカス(サルメテロール)50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル500 μ g^{*)}を1日2回、4週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

表-2 慢性閉塞性肺疾患患者における薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	成分名	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr·pg/mL)
アドエア500 ディスカス ^{*)}	サルメテロール	66.0±25.0	0.49±0.59	158.2± 82.0
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	124.6±38.6	1.29±1.28	903.5±303.7

*) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

2. 代謝

健康成人に¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩を経口投与時の主要代謝物は糞中では水酸化体、尿中ではカルボキシル体である(外国人のデータ)。健康成人におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル経口投与時の血中主要代謝物は、17 β -カルボン酸体であり、尿中では17 β -カルボン酸体及びそのグルクロン酸

抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び17β-カルボン酸体である(外国人のデータ)。サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルは共にCYP3A4によって代謝を受ける^{3),4)}。

3. 排泄

健康成人に¹⁴C-サルメテロール-キシナホ酸塩1mgを経口投与した場合、投与後72時間までに投与量の57%が糞中に、23%が尿中に排泄される(外国人のデータ)。健康成人に³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル1mgを経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の87~97%を占め、尿中排泄率は5%以下であり、その大部分は投与後48時間までに排泄される(外国人のデータ)。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: サルメテロール 98%以上、フルチカゾンプロピオン酸エステル 81~95%(外国人のデータ)⁵⁾

【臨床成績】

1. 気管支喘息

(1) 国内臨床試験成績(成人)

1) テオフィリン徐放製剤服用中の成人気管支喘息患者382例(うち368例(96.3%)が吸入ステロイド剤を併用)に対する二重盲検比較試験⁶⁾において、アドエアディスク(サルメテロール50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg)、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル250μgとテオフィリン徐放製剤200mgの併用をそれぞれ1日2回、8週間投与した時の結果は下表のとおりであった。

表-3 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

	変化量*	群間差 [95%信頼区間]
アドエアディスク(サルメテロール50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg)(n=194)	29.8±2.80	13.4
フルチカゾンプロピオン酸エステル250μgとテオフィリン徐放製剤200mgの併用(n=188)	16.3±2.83	[6.00, 20.86]

*: 調整済み平均値±標準誤差

2) 成人気管支喘息患者151例を対象にした長期投与試験⁷⁾において、アドエアディスク(サルメテロール50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル250μgで開始し、症状に応じて適宜増減可)を52週間投与した時の結果は下図のとおりであった。

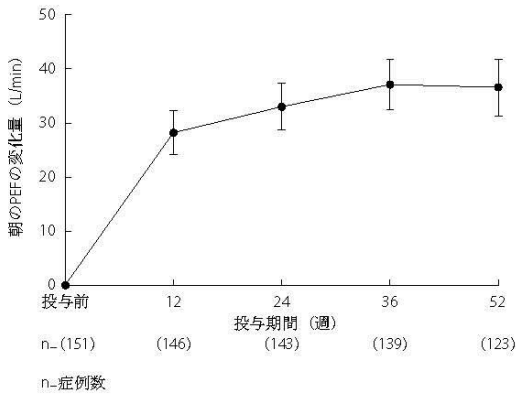


図-2 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量の推移(平均値±標準誤差)

(2) 国内臨床試験成績(小児)

1) フルチカゾンプロピオン酸エステル100μg/日服用中の小児気管支喘息患者48例に対する交差比較試験⁸⁾において、アドエアアゾール(サルメテロール25μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル50μg)1吸入、又はサルメテロール25μgとフルチカゾンプロピオン酸エステル50μgの併用をそれぞれ1日2回、4週間投与した時の結果は下表のとおりであった。さらに、交差比較試験終了後、アドエアアゾール(サルメテロール25μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル50μg)を1吸入、1日2回、20週間延長投与した結果、交差比較試験終了時にみられた朝のピークフロー値の改善は投与期間を通して維持された。

表-4 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

	変化量*	群間差 [95%信頼区間]
アドエアアゾール(サルメテロール25μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル50μg)(n=48)	14.3±4.53	2.8
サルメテロール25μgロタディスク [®] とフルチカゾンプロピオン酸エステル50μgロタディスク [®] の併用(n=48)	17.1±4.53	[-9.10, 14.69]

*: 調整済み平均値±標準誤差

2) 小児気管支喘息患者40例に対する長期投与試験⁹⁾において、アドエアアゾール(サルメテロール25μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル50μg)2吸入、1日2回、24週間投与した時の血漿コルチゾール値、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に変動はみられなかった。また、朝のピークフロー値の投与前値からの変化量は32.9L/minであった。

(3) 海外臨床試験成績(成人)

1) 成人気管支喘息患者に対する二重盲検比較試験^{10)~12)}において、アドエアディスク(サルメテロール)の単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルの単独投与に比し、有意差が認められた(本剤による投与前値からの変化量: 朝のピークフロー値35~53.5L/min増加)。

2) 吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル1000μg等量/日までを使用している多様な重症度の成人気管支喘息患者3416例を対象にアドエアディスクを52週間漸増投与した結果、「喘息コントロール」の7項目¹³⁾(喘息症状、発作治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用)のうち6項目以上達成した患者(well-controlled)は71%、7項目全て達成した患者(total control)は41%であった。¹³⁾

注) Global Initiative for Asthma及びNational Institutes of Health(米国)ガイドラインを参考に事前に定義した。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

(1) 国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者227例に対する二重盲検比較試験において、サルメテロール50μgを1日2回、4~12週間投与した後にアドエアディスク(サルメテロール50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg)を1日2回、4~12週間投与した結果、サルメテロール投与時をベースラインとした本剤投与4週時における朝のFEV₁の改善量(平均値±標準誤差[95%信頼区間])は0.022±0.1133L[0.0068, 0.0364]であり、有意な改善が認められた。

(2) 海外臨床試験成績

1) 慢性閉塞性肺疾患患者723例に対する24週間の二重盲検比較試験¹⁴⁾において、アドエアディスク(サルメテロール50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg)はプラセボ、サルメテロールあるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善: 朝のFEV₁ 0.165L増加)。

2) 慢性閉塞性肺疾患患者1050例に対する24週間の二重盲検比較試験において、アドエアディスク(サルメテロール50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg)はサルメテロールに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善: 朝のFEV₁ 0.060L増加)。また、アドエアディスク及びサルメテロールにおいて呼吸困難(Baseline dyspnea indexとTransition dyspnea indexを用いて評価)の改善がみられたが、投与群間に有意差はなかった。

3) 慢性閉塞性肺疾患患者に対する52週間の二重盲検比較試験2試験において、アドエアディスク(サルメテロール50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg)はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた(本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率: 30.4%、30.5%)。(表-5)

表-5 慢性閉塞性肺疾患の増悪¹⁵⁾に対する効果

海外臨床試験	薬剤	症例数	慢性閉塞性肺疾患の増悪	
			発現頻度 (回/年)	リスク比 ^{注2)} [95%信頼区間] (p値)
試験1	アドエア250 ディスク	385	1.10	0.696 [0.583, 0.831]
	サルメテロール	393	1.59	(p<0.001)
試験2	アドエア250 ディスク	391	1.06	0.695 [0.582, 0.830]
	サルメテロール	385	1.53	(p<0.001)

注1) 経口ステロイド剤又は抗菌剤を必要とした増悪あるいは入院を必要とした増悪を中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪と定義した。

注2) アドエア/サルメテロール比

【薬効薬理】

1. 抗喘息作用

(1) サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用吸入投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。

(2) サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与により、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6~10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった。¹⁵⁾

(3) フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与及び気管内投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約7倍であった。

2. 慢性閉塞性肺疾患における抗炎症作用

(1) サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復吸入投与により、モルモットにおけるタバコ煙誘発気道抵抗増加を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好中球及びマクロファージ増加に対して抑制作用を示した。

(2) サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復鼻腔内投与により、マウスにおけるタバコ煙によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好中球、マクロファージ、好酸球、リンパ球及び上皮細胞増加に対して抑制作用を示した。

<サルメテロールキシナホ酸塩>

1. 気管支拡張作用

(1) モルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩した。摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約2倍、サルブタモールの約4倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら3剤より明らかに長く、60分以上であった。¹⁵⁾

(2) 気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩(サルメテロールとして50μg)を単回吸入投与した場合、投与後30分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は12時間持続した。^{16)~18)}

2. β₂受容体選択性 一心脈系に対する作用¹⁵⁾

モルモットの摘出心房に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、β₂受容体に対する選択性が高かった。

3. 気道クリアランスに対する作用¹⁹⁾

(1) 麻酔ウズラの気管粘液繊毛輸送能は筋内投与により促進される。

(2) ラット肺胞II型上皮初代培養細胞からの肺表面活性物質の分泌を促進させる。

<フルチカゾンプロピオン酸エステル>

抗炎症作用

(1) ヒト血管収縮作用²⁰⁾

フルチカゾンプロピオン酸エステルはMcKenzieらの方法による健康成人皮膚における血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)においてベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約1.9倍、ベタメタゾン吉草酸エステルの約2.6倍、フルオシノロンアセトニドの約9.5倍の局所抗炎症作用を示した。

(2) 急性炎症モデルに対する作用²¹⁾

ラットにおけるカラゲン足蹠浮腫抑制作用は、局所投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、皮下投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。

(3) 重急性・慢性炎症モデルに対する作用²⁾

ラットを用いたcotton pellet法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であり、croton oil法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。また、ラットのadjuvant関節炎抑制作用は皮下投与で、フルチカゾンプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルより強い抑制作用を示した。

- 15) 武田憲三ほか：基礎と臨床, 28, 1361-1379(1994)
- 16) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9 (Suppl. 4), 23-48 (1993) (2002年改訂)
- 17) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9 (Suppl. 4), 219-241 (1993) (2002年改訂)
- 18) 川合 満ほか：臨床医薬, 19, 497-506 (2003)
- 19) 甲斐広文ほか：応用薬理, 45, 119-124 (1993)
- 20) Phillips, G. H. : Respir Med, 84 (Suppl. A), 19-23 (1990)
- 21) 藤原 肇ほか：基礎と臨床, 26, 1271-1295 (1992)

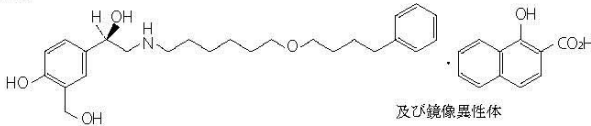
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：サルメテロールキシナホ酸塩 (Salmeterol Xinafoate)

化学名：(RS)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino] ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate

分子式：C₂₈H₃₇N O₄ · C₁₁H₈O₃
分子量：603.75

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、**水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。**

本品のジメチルスルホキシド溶液(1→50)は旋光性を示さない。

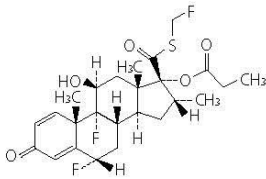
分配係数(logP)：2.0(pH7.4、1-オクタノール/水系)

一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル (Fluticasone Propionate)

化学名：5-Fluoromethyl 6α, 9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrost-1, 4-diene 17β-carbothioate

分子式：C₂₈H₃₁F₃O₅S
分子量：500.57

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**

分配係数(logP)：4.6(pH7.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

1. アドエアディスカス

- (1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

2. アドエアエアゾール

- (1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) エアゾール剤の噴霧と吸入の両側が難しいと考えられる患者にはスパーサー(吸入補助器)を使用させることが望ましい。
- (3) 用時振盪
- (4) 保管上の注意
 - 1) 内側のポンペをアダプターから外さないこと。
 - 2) 噴霧口をつまりを避けるため、少なくとも週1回以上アダプターの吸入口の外側と内側を乾いた布やティッシュペーパーでよく拭き、清潔に保管すること。
 - 3) ポンペは絶対に濡らさないこと(噴射口がつまる原因となる)。
 - 4) 30℃以上の場所に保管しないこと。
 - 5) ポンペは火中に投入しないこと。
 - 6) 地方自治体により定められたポンペの廃棄処理法に従うこと。

※【包装】

アドエア100ディスカス28吸入用：28プリスター×1, 10
 アドエア100ディスカス60吸入用：60プリスター×1, 10
 アドエア250ディスカス28吸入用：28プリスター×1, 10
 アドエア250ディスカス60吸入用：60プリスター×1, 10
 アドエア500ディスカス28吸入用：28プリスター×1, 10
 アドエア500ディスカス60吸入用：60プリスター×1, 10
 アドエア50エアゾール120吸入用：12.0g×1
 アドエア125エアゾール120吸入用：12.0g×1
 アドエア250エアゾール120吸入用：12.0g×1

【主要文献】

- 1) Nelson, H. S., et al. : Chest, 129, 15-26(2006)
- 2) Calverley, P. M. A., et al. : N Engl J Med, 356, 775-789(2007)
- 3) Manchee, G. R., et al. : Drug Metab Dispos, 24, 555-559(1996)
- 4) Meibohm, B., et al. : Rev Contemp Pharmacother, 9, 535-549(1998)
- 5) Daniel, M. J., et al. : 基礎と臨床, 26, 2011-2030(1992)
- 6) 足立 満ほか：アレルギー・免疫, 12, 922-936(2005)
- 7) 大田 健ほか：アレルギー・免疫, 14, 635-647 (2007)
- 8) 西間三馨ほか：日本小児アレルギー学会誌, 22, 293-296 (2008)
- 9) 西牟田敏之ほか：日本小児アレルギー学会誌, 22, 379-390(2008)
- 10) Kavuru, M., et al. : J Allergy Clin Immunol, 105, 1108-1116(2000)
- 11) Shapiro, G., et al. : Am J Respir Crit Care Med, 161, 527-534(2000)
- 12) Aubier, M., et al. : Respir Med, 93, 876-884(1999)
- 13) Bateman, E. D., et al. : Am J Respir Crit Care Med, 170, 836-844 (2004)
- 14) Hanania, N. A., et al. : Chest, 124, 834-843(2003)

【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)



製造販売元(輸入)
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>

本剤はすでに起きている気管支喘息の発作または慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の増悪を速やかに軽減する薬ではありません。医師の指示通り毎日定期的に使用してください。

- アドエア ディスカスには、本薬剤が28回分充填されたタイプと60回分充填されたタイプがありますので、使用前にご確認ください。
- 本剤を吸入している間は、主治医の指示がない限りフルタイムおよびセブtentを吸入しないでください（同じ薬剤が含まれています）。

用法・用量 主治医から指示された用法・用量に従ってください。

1回 吸入／1日 回
 [朝(吸入)・就寝前(吸入)]
 アドエアは(28・60)回分充填されています。

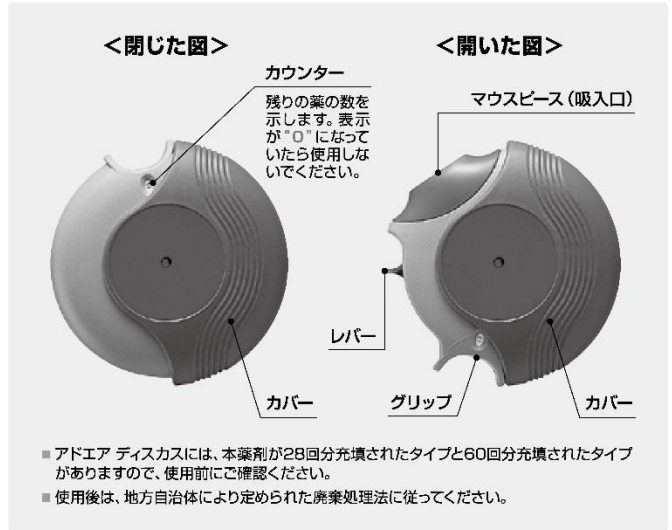
注意

- 1) 本剤は吸入薬であって飲み薬ではありません。
- 2) 本剤は、気管支喘息の発作を速やかにしずめる薬剤ではありません。発作時(急に息が苦しくなったり、ゼイゼイが激しくなったとき)には、用量を増量せずに、別に処方された発作止め薬を使用するか、できるだけ早く近くの医療機関を受診してください。
- 3) 症状が改善しても、主治医の指示がない限り、自分の判断で減量あるいは使用を中止しないでください。
- 4) 吸入後は、副作用防止のためにうがいをしてください。

● 薬剤の吸入は下記の使用説明書をよく読んでから行ってください。

保管上の注意

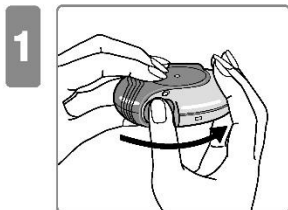
- 1) アルミ包装は使用開始直前に開封してください。
- 2) 吸入時以外はカバーをとじてください。
- 3) 高温多湿のところを避けて室温で保管してください。
- 4) マウスピース(吸入口)が汚れた場合は、乾いたティッシュペーパー等でふいてください(水で洗ったり、湿ったものでマウスピースをふいたりしないこと)。



アドエア ディスカスの吸入方法

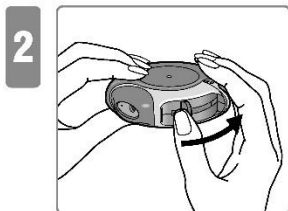
吸入の確認について

薬が吸入されると、わずかな甘味や粉の感覚を口の中に感じます。甘味や粉の感覚がない場合は、うまく吸入できていない可能性がありますので、レバーを動かさずそのまま吸入だけを1〜2回繰り返してください。レバーを操作すると次の薬が準備されカウンターの数が増え、残りの薬の数を示します。



カバーを開けます。

片手でカバーを持ち、もう片方の手の親指をグリップにあて、グリップが止まるまで回してください(カチリと音がします)。



レバーを押します。

マウスピース(吸入口)を自分に向けて持ち、レバーをグリップのところまで押し付けてください(カチリと音がします)。

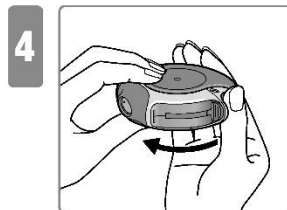
注) 薬を吸入するとき以外はレバーを操作しないでください。



3

薬を吸います。

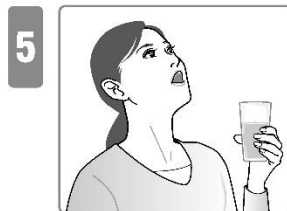
無理をしない程度に十分息をはき出した後、吸入器をたいらに持ち、マウスピース(吸入口)を軽くくわえ、口からはやく深く息を吸い込んでください。吸入器を口から離し、そのまま軽く息を止めてください。なお、息止めは無理をしない程度の長さにしてください。次にゆっくりと息をはきます。
 注) マウスピース(吸入口)に息を吹き込まないでください。



4

カバーをとじます。

グリップに親指をあて、カチリと音がするまで、回してカバーをとじてください(レバーもいっしょに元の位置に戻ります)。



5

吸入後うがいをします。

口に残った薬を洗い流すために、吸入後は必ずうがいをしてください。



パソコン、携帯電話から動画による吸入法などご覧いただけます。

▶ <http://kusurigsk.jp/AA/>

2次元コードが読み取れない場合は、インターネットに上記アドレスを直接ご入力ください。

アドエア

100ディスク 28・60吸入用
 250ディスク 28・60吸入用
 500ディスク 28・60吸入用

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 GSKビル

ご不明な点があればカスタマー・ケア・センター(TEL: 0120-561-007 9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く)または、医師、薬剤師、看護士にご相談ください。



本剤は発作止めではありません。
医師の指示通り毎日定期的に使用してください。

- 薬剤の吸入は下記の使用説明書をよく読んでから行ってください。
- アドエア エアゾールは、120回の定量噴霧が可能です。新しい吸入器を初めて使用するときは、カウンターの表示が“124”になっています。“120”になるまでポンペを4回空噴霧してから使用してください。
- 本剤を吸入している間は、主治医の指示がない限りフルタイドおよびセレベントを吸入しないでください（同じ薬剤が含まれています）。

用法・用量 主治医から指示された用法・用量に従ってください。

1回 吸入／1日 回
[朝(吸入)・就寝前(吸入)]

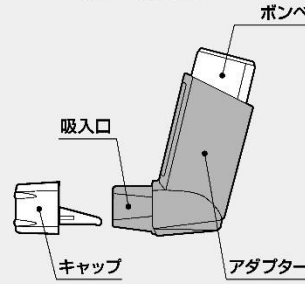
注意

- 1) 症状が改善しても、主治医の指示がない限り、自分の判断で減量あるいは使用を中止しないでください。
- 2) 本剤は、発作を速やかにしめる薬剤ではありませんので、発作時（急に息が苦しくなったり、ゼイゼイが激しくなったとき）には、用量を増量せずに、別に処方された発作止め薬を使用するか、できるだけ早く近くの医療機関を受診してください。
- 3) 他の薬剤を同時に使用する場合には、主治医または薬剤師に相談してください。
- 4) アドエア エアゾールは、120回の定量噴霧が可能です。それ以上噴霧されることがあっても、1噴霧中の主薬量が減少するので、使用しないでください。
- 5) 小児の場合は、保護者の監督のもとに使用させてください。
- 6) 吸入後は、副作用防止のためにうがいをしてください。

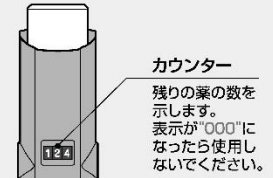
保管上の注意

- 1) 内側のポンペはアダプターからはずさないでください。
- 2) 本吸入器は、落とすとカウンターの数字が変動する場合がありますので、取扱いには十分気をつけてください。
- 3) 噴霧口のつまりを避けるため、少なくとも週1回以上アダプターの吸入口の外側と内側を乾いた布やティッシュペーパーでよく拭き、清潔に保管してください。
- 4) ポンペは絶対に濡らさないでください（噴霧口がつまる原因となります）。
- 5) 30℃以上の場所に保管しないでください。
- 6) ポンペは火中に投入しないでください。
- 7) ご使用後は、地方自治体により定められたポンペの廃棄処理法に従ってください。
- 8) ポンペに穴を開けるときは空にしてから開けてください。

<横から見た図>



<うしろから見た図>



新しい吸入器を初めて使用するときは、カウンターの表示が“124”になっています。“120”になるまでポンペを4回空噴霧してから使用してください。

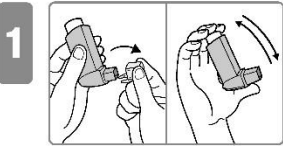
アドエア エアゾールの吸入方法



キャップをはし、よく振ってから
4回押す
↓
カウンター

新しい吸入器を初めて使用するとき

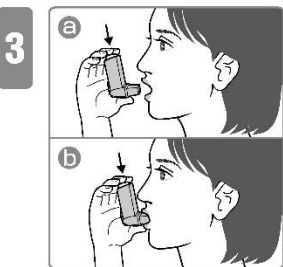
初めて使用するときは、アダプターについているキャップの下方の両端を強くつまんではずします*。ポンペの中の薬が均一にまじりあうようによく振り、カウンターの表示が“120”になるまでポンペを押して4回空噴霧してから使用してください。
*使いはじめはキャップがかたく、取りはずしにくい場合があります。
●製造時の噴霧検査より、成分が吸入口内側にわずかに付着している場合があります。品質に影響はありません。



1 アダプターについているキャップの下方の両端を強くつまんではずします*。ポンペの中の薬が均一にまじりあうようによく振ってください。なお、1週間もしくはそれ以上使用しなかった場合は、ポンペを押して2回空噴霧してから使用してください。



2 無理をしない程度に十分息をはき出した後、舌を下げ、のどを広げた状態にしてください。



3 図④または図⑤のように息をゆっくり吸い込みながらポンペの底を強く1回押して吸入してください。

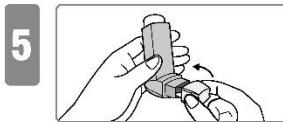
図④ 吸入口をくわえないで口より約4cm離して吸入します。

図⑤ 吸入口を唇で軽くくわえて吸入します。または、歯で軽くくわえて吸入します。

●または⑤のいずれの方法で吸入するかは先生の指示に従ってください。また、うまく吸入できない場合は先生に相談してください。



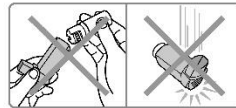
4 そのまましばらく息をとめ（数秒間）、吸入口を口から離し、ゆっくり息をはき出してください。



5 使用後は、アダプターにキャップをつけてください。医師の指示によりアドエア エアゾールをもう1回吸入する場合は、①～④の操作を繰り返してください。



6 吸入後は、うがいをしてください。



内側のポンペはアダプターからはずさないでください。また、本吸入器は、落とすとカウンターの数字が変動する場合がありますので、取扱いには十分気をつけてください。

■ 吸入用補助器具（スパーサー）を使用する場合は、吸入用補助器具に添付されている使用説明書を参照ください。



パソコン、携帯電話から動画による吸入法などもご覧いただけます。
▶ <http://kusurigsk.jp/AAA/>

2次元コードが読み取れない場合は、インターネットに上記アドレスを直接入力ください。

喘息患者さん向け情報サイト
「Zensoku.jp」
<http://Zensoku.jp>
喘息治療の最新情報をご紹介しています。
ぜひ、アクセスを!

アドエア® 50-125-250 エアゾール120吸入用
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千歳ヶ谷4-6-15
<http://glaxosmithkline.co.jp>

ご不明な点があればカスタマー・ケア・センター（TEL: 0120-561-007 9:00～18:00/土日祝日および当社休業日を除く）または、医師、薬剤師、看護士にご相談ください。 gsk GlaxoSmithKline

抗糖尿病剤

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)

ヒューマリン®N注カート^①
ヒューマリン®N注ミリオペン^{②*}**

Humulin®N

ヒトインスリン水性懸濁注射液

貯 法:遮光、2~8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

	①	②
承認番号	22000AMX01887	22300AMX00562
薬価収載	2008年12月	2011年11月
販売開始	1996年12月	2011年11月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**

販売名	ヒューマリンN注カート	ヒューマリンN注ミリオペン
形態	カートリッジ	キット (カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット)
成分・含量 (1カートリッジ 又は1キット中)	添加物	ヒトインスリン(遺伝子組換え)300単位
	プロタミン硫酸塩	1.04mg 適量
	酸化亜鉛	適量
	濃グリセリン	18mg
	m-クレゾール	4.8mg
	液状フェノール	2.2mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.3mg
	pH調節剤	適量
性状・剖形	白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、穏やかに振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となる。 (注射液)	
pH	7.0~7.5	
浸透圧比 (生理食塩液に対す る比)	約0.9	

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患(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・用量】

通常、成人では初期は1回4~20単位を朝食前30分以内に万年筆型注入器を用いて皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

適用にあたっては本剤の作用時間、1mL当たりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

なお、糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
 - 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用[「相互作用」の項参照]
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- (4) 自律神経障害の患者[アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。(「副作用」の項参照)

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、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経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

- 2) アナフィラキシーショック(0.1%未満)、血管神経性浮腫(頻度不明):アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用分類	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症			アレルギー、蕁麻疹、発疹、そう痒感
神経系			治療後神経障害(主に有痛性)
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常		
注射部位		発赤、そう痒感	疼痛、腫脹、硬結、リポデリストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
肝臓			肝機能異常
その他	浮腫		

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期、授乳期にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。(「副作用」の項参照)

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと。(「副作用」の項参照)

9. 適用上の注意

(1) 投与時

<カート>

a 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後使用すること。

b 本剤はインスリンペン型注入器を用いて使用する。また本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

c 本剤の使用にあたっては、必ずインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むこと。

d 1本を複数の患者に使用しないこと。

<ミリオペン>

a 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後使用すること。

b 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

c 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

d 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BD マイクロファイナプラス及びナノパスニードルで行っている。]

e 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。

f 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

<カート>

a 凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

b 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

c 使用開始後28日以内に使用すること。

d カートリッジの壁に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

<ミリオペン>

a 凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

b 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

c 使用開始後28日以内に使用すること。

d カートリッジの壁に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

10. その他の注意

(1) 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¹⁾。

(2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

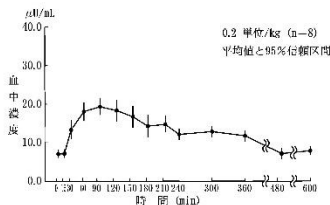
【薬物動態】

健康成人男子8名にヒューマリンN注を0.2単位/kg皮下注射して得られた血中濃度及びそれに対応する血糖値は次のとおりである²⁾。

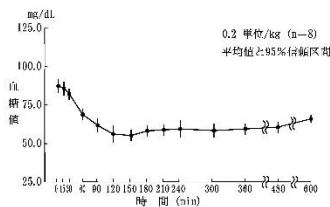
1. 皮下注射後の血中インスリン濃度

投与量 (単位/kg)	n	C _{max} (μ U/mL)	T _{max} (min)	AUC (μ U·min/mL)
0.2	8	18.1	94	3374

平均値と95%信頼区間



2. 皮下注射後の血糖値



【臨床成績】*

インスリン投与を必要とする糖尿病患者を対象として行われた臨床試験の成績の概要は次のとおりである。総症例は97例。1日投与量は、患者個々に症状に応じて主治医が決定した。有効性解析症例のうち「極めて良好」あるいは「良好」と判定された症例は50.5% (49/97)であった。有用度判定において、有用以上と判定された症例は61.9% (60/97)であった³⁾。

評価方法	n	開始時	2ヵ月	3ヵ月
平均1日投与量(単位)	74	16.6	17.5	17.5
平均空腹時血糖値(mg/dL)	44	158	139	146
平均HbA1c ^{FF} (%)	62	8.52	7.83	7.84

注) 本試験で測定されたHbA1c値は、JDS値/NGSP値として標準化される前に測定された値である。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

- (1) ウサギ血糖による定量法により血糖降下作用が認められ、その力価は約27~28単位/mgであった。
- (2) 健康成人男子にヒューマリンR注は0.1単位/kgを、ヒューマリンN注は0.2単位/kgをそれぞれ1回皮下注射した結果、いずれの試験においても、血糖降下作用が認められた²⁾。

2. 作用機序

- (1) 下記の作用の結果として血糖が降下する⁴⁾。
 - 1) 肝臓におけるブドウ糖新生の抑制
 - 2) 肝臓、筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
 - 3) 肝臓における解糖系の促進
- (2) 培養ヒトリンパ球細胞、ラット脂肪細胞、ラット肝細胞膜におけるインスリンレセプターに対する結合、ラット脂肪細胞へのブドウ糖取り込み作用が認められた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ヒトインスリン(遺伝子組換え)(JAN)[日局]
Insulin Human(Genetical Recombination)

分子式: C₅₀₁H₇₈₈N₁₆₆O₁₇S₆

分子量: 5807.57

構造式: アミノ酸21個のA鎖とアミノ酸30個のB鎖が、S-S結合で連結されたポリペプチドである。

性状: 白色の粉末である。水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

注射剤 3mL (100単位/mL):2カートリッジ

注射剤 3mL (100単位/mL):2キット

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Herings, R. M. C. et al.:Lancet, 345, 1195(1995)
- 2) 小坂樹徳 他:最新医学, 43(3), 590(1988)
- 3) 小坂樹徳 他:基礎と臨床, 27(6), 2171(1993)
- 4) 葛谷 健:インスリン分子メカニズムから臨床へ, pp. 90-95, 講談社(1996)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間:月~金 8:45~17:30

®:登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PV0592JJAP

副薬
処方箋医薬品
(注意 医師等の処方箋
により使用すること)

日本薬局方
インスリン ヒト(遺伝子組換え)注射液**

ヒューマリン® R注 100単位/mL

Humulin®R

インスリン ヒト注射液**

承認番号	22000AMX01881
薬価収載	2008年12月
販売開始	1986年1月
再審査結果	1993年9月

貯 法: 遮光、2~8℃で保存
使用期限: 外箱等に表示

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**

販売名		ヒューマリンR注100単位/mL	
		H局 インスリン ヒト(遺伝子組換え) 1000単位	
成分・含量 (1バイアル中)	濃グリセリン		160mg
	m-クレゾール		25mg
	添加物	pH調節剤	適量
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)		
pH	7.0~7.8		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.8		

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患(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・用量】

通常、成人では初期は1回4~20単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常成人1日4~100単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

適用にあたっては本剤の作用時間、1mL当たりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適合する場合に投与すること。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
- (2) 妊婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照〕

- 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用〔相互作用〕の項参照〕
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- (4) 自律神経障害の患者〔アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。H常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。〔副作用〕の項参照)
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシターゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔副作用〕の項参照)	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

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ことが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、産産期、授乳期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。〔副作用〕の項参照

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕の項参照

9. 適用上の注意

(1) 調製時

本剤は緩衝液を含まない速効型製剤である。本剤は燐酸緩衝液を含むヒトインスリン製剤と混合して使用することができる。混合に際しては各製剤の1mL当たりのインスリン含有単位に注意し、混合後、直ちに皮下注射する。なお、異なるインスリン製剤の混合に際しては、各製剤ごとに付された注意を守ること。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

(3) 保存時

- 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 使用開始後28日以内に使用すること。

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、低血糖が起りやすいとの報告がある¹⁾。
- ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

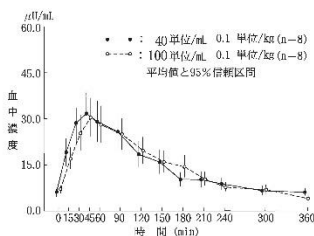
【薬物動態】

健康成人男子8名に本剤を0.1単位/kg皮下注射して得られた血中濃度及びそれに対応する血糖値は次のとおりである²⁾。

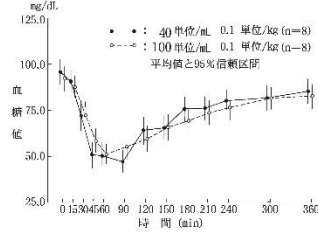
1. 皮下注射後の血中インスリン濃度

記号	規格 (単位/mL)	投与量 (単位/kg)	n	C _{max} (μ U/mL)	T _{max} (min)	AUC (μ U \cdot min/mL)
●-●	40	0.1	8	31.5	49.1	3469
○---○	100	0.1	8	29.1	52.7	3127

平均値と95%信頼区間



2. 皮下注射後の血糖値



【臨床成績】*

インスリン投与を必要とする糖尿病患者を対象として行われた臨床試験の成績の概要は次のとおりである。総症例は124例。ヒューマリンR注、ヒューマリンN注あるいは両剤併用の選択は、主治医が患者の病態に応じて行い、また、個々の症例に応じて血糖コントロールに要する投与量、投与回数を用いた³⁾。

評価方法	n	開始時	前期 (1～2ヵ月)	中期 (3～4ヵ月)	後期 (5～6ヵ月)
平均日投与量(単位)	116	20.8	21.1	21.0	21.1
平均空腹時血糖値(mg/dL)	103	154	150	155	161
平均HbA1c ²⁾ (%)	11.6	8.06	7.95	8.11	8.27

注) 本試験で測定されたHbA1c値は、JDS値/NGSP値として標準化される前に測定された値である。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

- ウサギ血糖による定量法により血糖降下作用が認められ、その力価は約27～28単位/mgであった。
- 健康成人男子にヒューマリンR注を0.1単位/kgを、ヒューマリンN注は0.2単位/kgをそれぞれ1回皮下注射した結果、いずれの試験においても、血糖降下作用が認められた²⁾。

2. 作用機序

- 下記の作用の結果として血糖が降下する⁴⁾。
 - 肝臓におけるブドウ糖新生の抑制
 - 肝臓、筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
 - 肝臓における解糖系の促進
- 培養ヒトリンパ球細胞、ラット脂肪細胞、ラット肝細胞膜におけるインスリンレセプターに対する結合、ラット脂肪細胞へのブドウ糖取り込み作用が認められた(*in vitro*)⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名: インスリンヒト(遺伝子組換え)(JAN) L111局
Insulin Human (Genetical Recombination)

分子式: C₅₅₇H₉₈₄N₁₆₆O₇₇S₆

分子量: 5807.57

構造式: アミノ酸21個のA鎖とアミノ酸30個のB鎖が、S-S結合で連結されたポリペプチドである。

性状: 白色の粉末である。水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01 mol/L塩酸試液又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

注射剤 10mL(100単位/mL):1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- Herings, R. M. C. et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 小坂樹徳 他: 最新医学, 43(3), 590 (1988)
- 小坂樹徳 他: 最新医学, 43(4), 860 (1988)
- 葛谷 健: インスリン分子メカニズムから臨床へ, pp.90-95, 講談社 (1996)

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605 (医療関係者向け)
受付時間: 月～金 8:45～17:30
www.lillyanswers.jp

®: 登録商標

**2009年7月改訂(第16版, 指定医薬品の規制区分廃止等)
*2007年4月改訂

日本標準商品分類番号
871119

**劇薬、習慣性医薬品：注意—習慣性あり
処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せんにより使用すること

全身麻酔・鎮静剤

1%ディプリバン®注

プロポフォール注射剤
1%Diprivan® Injection

貯法：凍結を避けて25℃以下保存
使用期限：組箱に表示の使用期限内に使用すること
注意：一度凍結したものは使用しないこと

承認番号	(7AM輸)231
薬価収載	1995年11月
販売開始	1995年12月
*再審査結果	2006年12月
効能追加	1999年3月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊産婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. 小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)、「小児等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	1%ディプリバン注
成分・含量 (1mL中)	プロポフォール 10mg
* 添加物(1mL中)	ダイズ油 100mg 濃グリセリン 22.5mg 精製卵黄レシチン 12mg エデト酸ナトリウム水和物 0.055mg pH調整剤 適量

2. 性状

販売名	1%ディプリバン注
剤形	乳濁性注射液
色及びにおい	白色の乳濁液で、特異なにおいがある
pH	7.0～8.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

【効能・効果】

全身麻酔の導入及び維持
集中治療における人工呼吸中の鎮静

【用法・用量】

1. 全身麻酔の導入及び維持

(1) 導入

通常、成人には本剤を0.05mL/kg/10秒(プロポフォールとして0.5mg/kg/10秒)の速度で、患者の全身状態を観察しながら、就眠が得られるまで静脈内に投与する。なお、ASAⅢ及びⅣの患者には、より緩徐に投与する。

通常、成人には本剤0.20～0.25mL/kg(プロポフォールとして2.0～2.5mg/kg)で就眠が得られる。高齢者においては、より少量で就眠が得られる場合がある。就眠後は必要に応じて適宜追加投与する。

(2) 維持

通常、酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、本剤を静脈内に投与する。適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。通常、成人には、本剤0.4～1.0mL/kg/時(プロポフォールとして4～10mg/kg/時)の投与速度で適切な麻酔深度が得られる。
また、鎮痛剤(麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等)を併用すること。
なお、局所麻酔剤併用時には通常より低用量で適切な麻酔深度が得られる。

2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静

成人(高齢者を含む)には本剤を0.03mL/kg/時(プロポフォールとして0.3mg/kg/時)の投与速度で、持続注入にて静脈内に投与を開始し、適切な鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。

通常、成人には本剤0.03～0.30mL/kg/時(プロポフォールとして0.3～3.0mg/kg/時)の投与速度で適切な鎮静深度が得られる。
なお、疾患の種類、症状の程度を考慮し、必要とする鎮静深度に応じて投与速度を増減すること。また、必要に応じて鎮痛剤を併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

維持における使用例

導入後の時間	0～10分	10～20分	20～30分	30分～
投与速度	1.0mL/kg/時(プロポフォールとして10mg/kg/時)	0.8mL/kg/時(プロポフォールとして8mg/kg/時)	0.6mL/kg/時(プロポフォールとして6mg/kg/時)	全身状態をみながら調節する。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合】

1. 本剤は、持続注入により投与すること。急速投与を行わないこと。
2. 本剤は、通常、7日を超えて投与しないこと。ただし、鎮静効果が認められ、7日を超えて本剤投与による鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

使用例

時間	0～5分	5分～
投与速度	0.03mL/kg/時	0.03～0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)

【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) ASAⅢ、Ⅳの患者及び衰弱患者[無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こるおそれがあるので例えば、導入時の投与速度を約1/2、すなわち本剤約0.025mL/kg/10秒に減速する。]
- (2) 循環器障害、呼吸器障害、腎障害、肝障害及び循環血液量減少のある患者[無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制や覚醒遅延が起こるおそれがあるので患者の全身状態を慎重に観察しながら、投与量や投与速度に注意する。]
- (3) てんかん発作の既往歴のある患者[痙攣があらわれることがある。]
- (4) 薬物依存の既往歴のある患者
- (5) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (6) 脂質代謝障害の患者又は脂肪乳剤投与中の患者[本剤1.0mLあたり約0.1gの脂質を含有する。血中脂質濃度が上昇する可能性がある。血中脂質が過剰になるおそれのある患者については、血中脂質をモニターし本剤又は併用中の脂肪乳剤の投与量を調節すること。]
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項、「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

【共通】

- (1) 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
- (2) 本剤投与にあたっては、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。
- (3) 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。集中治療の鎮静に利用する場合においても、集中治療に熟練した医師が本剤を取り扱うこと。
- (4) 本剤投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
- (5) 本剤投与中は、適切な麻酔又は鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。
- (6) 汚染防止：本剤は防腐剤を使用しておらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こるおそれがあるので以下の点に注意すること。
 - 1) 開封後、無菌的に取り扱い、直ちに使用を開始すること。
 - 2) 本剤の投与に使用するチューブ類等も無菌的に取り扱うこと。

- 3) 1アンプル又は1バイアルを複数の患者に使用しないこと。1人の患者に対し、1回のみを使用とし、残液は廃棄すること。
 - 4) 本剤の投与に使用した注射器、チューブ類及び本剤の残液は手術終了時又は、投与開始12時間後のいずれか早い時点で廃棄すること。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類及び本剤を使用すること。
- (7) 麻酔の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

[全身麻酔の導入及び維持の場合]

麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。

[集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合]

- (1) 本剤投与中は、鎮静レベル及び中枢神経系機能の評価を必要に応じて行い、鎮静に必要な最低投与速度を定めること。
- (2) 本剤投与中は、気管挿管による気道確保を行うこと。
- (3) 人工呼吸からの離脱の過程では、患者の観察を継続し、必要に応じて人工呼吸を行うこと。
- (4) 本剤を長期にわたり投与する場合、特に熱傷、下痢、重度の敗血症患者等の重鉛欠乏をきたすおそれのある患者においては、必要に応じて重鉛の補充を行うこと。[エデト酸ナトリウム水和物は重鉛等の金属イオンとキレートを形成する。]

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
・ベンゾジアゼピン系薬物 (シアゼパム、ミダゾラム等) ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤(亜酸化窒素等) ・局所麻酔剤 ・中枢神経系抑制剤 (麻薬性鎮痛剤等) ・アルコール ・降圧剤 ・抗不整脈剤(β ₁ 遮断剤) (塩酸エスモロール、塩酸ランジオロール等)	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	相互に作用(麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化)を増強させる。

4. 副作用

*承認時及び使用成績調査における総症例4738例中1369例(28.9%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は注射時疼痛564件(11.9%)、低血圧414件(8.7%)、徐脈161件(3.4%)であった。(再審査終了時、ディプリバン注製剤として)

(1) 重大な副作用

- 1) 低血圧(5%以上):低血圧があらわれることがある。このような場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 2) アナフィラキシー様症状(0.1%未満):血管浮腫、気管支痙攣、紅斑、低血圧を伴うアナフィラキシー様症状があらわれることがある。
- 3) 気管支痙攣(0.1%未満):気管支痙攣を起こすことがあるので、本剤の使用にあたっては、緊急時に対応できる準備をし、本剤投与中は観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) 舌根沈下(0.1~5%未満)、一過性無呼吸(0.1~5%未満):舌根沈下、一過性無呼吸があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。
- 5) てんかん様体動(0.1~5%未満):痙攣・反弓緊張等のてんかん様体動があらわれることがある。
- 6) 重篤な徐脈(0.1~5%未満)、不全収縮(0.1%未満):重篤な徐脈、不全収縮があらわれることがある。(本剤には迷走神経抑制作用がないので、迷走神経が亢進した状態あるいは徐脈等を生じる可能性のある薬剤を併用する場合には、麻酔導入前又は維持中、抗コリン剤(例えばアトロピン)の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。)
- 7) 心室頻拍(0.1%未満)、心室性期外収縮(0.1~5%未満)、左脚ブロック(0.1%未満):心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロック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、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 肺水腫(0.1%未満):肺水腫があらわれることがある。
- 9) 覚醒遅延(0.1~5%未満):覚醒遅延があらわれることがあるので、使用に際しては十分な患者管理のできる状態で使用すること。
- 10) 横紋筋融解症(0.1%未満):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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直ちに本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 11) 悪性高熱類似症状(0.1%未満):原因不明の頻脈、不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋硬直、血液の暗赤色化(チアノーゼ)、過呼吸、ソーダライムの異常加熱・急激な変色、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿等を伴う重篤な悪性高熱類似の臨床症状を呈することがあるので十分な観察をし、使用中、これら類似症状を認めた場合は、直ちに適切な処置等を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器	徐脈	ST低下	
中枢神経系	頭痛	振戦	
呼吸器	吃逆	咳嗽	
消化器	悪心、口腔内分泌物増加	嘔吐、肺炎	
皮膚	発赤、紅斑		
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇	
泌尿器		腎機能障害、変色尿(白濁、緑尿等)	
精神神経系			多幸症、性欲抑制不能、譫妄
血液		白血球増加、低蛋白血症、低アルブミン血症	
注射部位	注射時疼痛(血管痛)	静脈炎・血栓症	しびれ感
その他			術後発熱、戦慄

5. 高齢者への投与

本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一般に高齢者では、肝、腎機能及び圧受容体反射機能が低下していることが多く、循環器系等への副作用があらわれやすいので、投与速度を減速する(例えば、導入時の投与速度を約1/2すなわち本剤約0.025mL/kg/10秒に減速する)など患者の全身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) ヒト胎児へ移行することが報告されているので、妊産婦には投与しないこと。
- (2) ヒト母乳へ移行することが報告されているので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静においては、小児等には投与しないこと。[因果関係は不明であるが、外国において集中治療中の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。]²⁾

8. 過量投与

急速投与又は過量投与により、循環器・呼吸器系の抑制が起こる可能性がある。呼吸器系が抑制された場合には、酸素による人工換気を行うこと。また、循環器系が抑制された場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤を使用すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与前:

- 1) 使用前にアンプル又はバイアルを振盪すること。
- 2) 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット時は異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭し、カットすること。
- 3) バイアルは使用前にゴム栓部をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 4) エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。
- 5) 投与前に本剤を他の薬剤(5%ブドウ糖注射液を除く)と混合しないこと。本剤を5%ブドウ糖注射液(ガラス製容器)で希釈する時の希釈率は5倍を超えないこと(プロポフォール濃度2mg/mL以上)。希釈は投与直前に無菌的に行い、6時間以内に使用すること。なお、本剤の希釈液の投与速度の設定には注意すること。

2歳児死亡 医療ミスか

東京女子医大

東京女子医大病院（東
京・新宿）は6日までに、
2月に同病院で首の手術
を受けた当時2歳の幼児
に、子供に使用してはい

けないとされる鎮静剤を
投与し、その後、幼児が
死亡したと発表した。
同病院によると、2月
18日、2歳幼児に首のリ
ンパ管の手術をした後、
全身麻酔をして経過観察
していたところ、21日に
容体が急変して死亡。調
査の結果、子供に使用し
てはいけないとされる鎮
静剤「プロポフォール」
を投与していたことが分
った疑いがあるとしてい
る。詳しい経緯を調べてい

日経2014.03.06 投

6) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤であるDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されているので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

(2) 投与経路:

本剤は静脈内のみに投与すること。注射時にみられる血管痛は、前腕、前肘窩の比較的太い静脈へ注射することにより、最小限に抑えることができる。

(3) 投与时:

1) 注射部位の近位で三方活栓を介して、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、ブドウ糖加乳酸リンゲル液とともに本剤を投与してもよい。

なお、本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず麻酔覚醒等が生じる可能性があるので注意すること。

2) 本剤を持続投与する場合には、投与速度を調節するため、シリンジポンプ等を使用すること。

3) 微生物ろ過フィルターを用いて本剤を投与しないこと[エマルジョンが破壊されることがある]。

10. その他の注意

(1) 外国で、本剤とアルフェentanil (麻薬性鎮痛剤)を併用すると、アルフェentanilの血中濃度が上昇する[20.2%±12.6 (SD)、11例]との臨床報告がある。

(2) サルにおいてバルビタール身体依存交差能、弱い身体依存形成能及び明らかな強化効果を有することが示されている。

(3) 外国において、本剤の血管外漏出により局所疼痛、腫脹、血腫及び組織壊死が報告されている。

** (4) 外国で、集中治療における人工呼吸中の鎮静の目的で、本剤の投与を受けた重篤な患者において、因果関係は確立していないが、代謝性アシドーシス、横紋筋溶解症、高カリウム血症、心不全が極めてまれに発現し、数例が死亡に至ったという報告がある。これらの症状を発現した患者の背景として、組織への酸素供給の低下、重大な神経学的な障害(頭蓋内圧亢進等)や敗血症、血管収縮剤・ステロイド・強心剤・本剤の高用量投与が報告されている。

(5) 重篤な症例で多剤を併用している場合、重度の肝機能異常があらわれる可能性がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度³⁾⁴⁾

日本人健康成人男子6例に1.0、2.0及び2.5mg/kgを単回静脈内ボラス投与したとき、プロポフォールの体内動態は3-コンパートメントモデルに適合し、全血中濃度は3相性に減衰した。各相の半減期は2.6分(t_{1/2α})、51.0分(t_{1/2β})及び365分(t_{1/2γ})であった。中央コンパートメントにおける分布容積及び定常状態時の分布容積はそれぞれ26L及び317Lであった。全身クリアランス(CL_{TB})値は1.62L/分であった。1~2.5mg/kgの用量範囲で、血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})が用量に比例して増加することが示された。また、薬物動態パラメータに明らかな性差はみられなかった(外国人の成績)。

2. 代謝及び排泄³⁾

成人患者8例に平均2.6mg/kgを単回静脈内ボラス投与した場合、投与後24時間までにプロポフォール及び1,4キアール体のグルクロン酸抱合体ならびに1,4キノール体の硫酸抱合体として投与量の68.3%が尿中に排泄された。

3. 蛋白結合率⁹⁾

外国人患者にプロポフォールを2.5mg/kg用量で単回静脈内ボラス投与したとき、投与後10及び120分後の蛋白結合率は約97~99%であった。

4. 高齢者における薬物動態(外国人の成績)⁶⁾⁷⁾

プロポフォールの体内動態について、高齢者のV₁及びCL_{TB}が若齢者に比して僅かに(20~25%)低くなることが報告されている。一方、高齢者では薬力学的な変化よりもむしろ、上記の体内動態の差により、必要とされる用量が低くなることが報告されている。

5. 腎障害患者における薬物動態(外国人の成績)⁸⁾⁹⁾

腎障害患者群及び正常な腎機能を有す患者群にプロポフォールを単回静脈内ボラス投与あるいは静脈内持続投与したとき、薬物動態パラメータに統計的有意差は認められなかった。

6. 肝障害患者における薬物動態(外国人の成績)¹⁰⁾¹¹⁾

肝硬変患者群及び正常な肝機能を有す患者群にプロポフォールを単回静脈内ボラス投与あるいは静脈内持続投与したとき、薬物動態パラメータに両群間で統計的有意差は認められなかった。

7. 心血管機能の影響(外国人の成績)¹²⁾

プロポフォールのクリアランスは肝血流量に依存するため、心疾患や開心術等により心拍出量が減少した場合には、肝血流量が減少し、プロポフォールのCL_{TB}が影響を受ける可能性がある。

1. 全身麻酔の導入及

(1) 麻酔導入

麻酔導入試験から、0.5mg/kg有効率(意識おける本剤の得られた。比較あった。

(2) 麻酔維持

麻酔維持試験された)は99.1%速度は、4~1均で7.6分で(69/71)であ

2. 集中治療中の鎮静

集中治療中の鎮静であった。用量設定比較試験において

3. 麻酔方法¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

国内の成人を対象ある。

(1) 麻酔導入

本剤を0.05ml内に投与し、1投与を中止し本剤0.20~0.1した。導入後)

(2) 麻酔維持

就眠後、筋弛室素混合ガ本剤を鎮静4/kg/時)とし、(6mg/kg/時)と速度)を増節した。手術して4~10mg本剤は鎮痛4を併用した。

4. 集中治療中の鎮静の投与

国内の成人を対象とした臨床
投与方法は次の通りである。

本剤を0.03mL/kg/時(プロポフォールとして0.3mg/kg/時)の速さで静脈内に持続注入し、5分間持続した。その後は患者の状態を観察しながら、最小有効量で[Ramsay score 3] (言葉による指示に反応)を目標とし、鎮静レベルをプロポフォール投与速度で調節した。鎮静レベルは、本剤0.03~0.3mL/kg/時(プロポフォールとして0.3~3.0mg/kg/時)の用量で得られた。本剤は鎮痛作用がないので、非麻薬性鎮痛剤又は硬膜外麻酔を併用した。

【薬効薬理】

1. 静脈内投与における50%催眠量(HD₅₀)は12.9mg/kg、50%致死量(LD₅₀)は57.9mg/kgで治療指数(LD₅₀/HD₅₀)は4.5であった(マウス)。

2. 本剤は速やかに麻酔を導入し、HD₅₀値の約2倍量を投与した場合の麻酔時間は約5分であり、麻酔後の回復時間も約3分と速やかな回復性が認められた(マウス)²¹⁾。

3. 麻酔維持中の呼吸・循環器系や維持麻酔後の回復性に特に異常はみられず、本剤の麻酔維持への適応性が認められた(ネコ・ラット)。

4. 本剤は用量依存的に脳波を低振幅速波から、平坦脳波へ変化させた(ネコ)²²⁾。

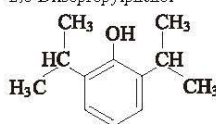
5. 本剤の回復投与による麻酔時間の延長はチオペンタールより明らかに軽微であった(マウス)²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: プロポフォール (Propofol) (JAN)

化学名: 2,6-Diisopropylphenol

構造式:



分子式: C₁₂H₁₈O

分子量: 178.27

性状: 本品は無色~微黄色澄明の液で、特異なにおいがある。エタノール(99.5)、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル及びヘキサンに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。



日本標準商品分類番号 872171	
	ニトログリセリン注25mg/50mL
承認番号	22300AMX00716
薬価収載	2011年11月
販売開始	2011年12月

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

ニトログリセリン注射液

劇薬
処方せん医薬品注

ニトログリセリン注 25mg/50mL シリンジ「テルモ」

Nitroglycerin Injection 25mg/50mL

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)閉塞隅角緑内障の患者
[眼圧を上昇させるおそれがある.]
- (3)高度な貧血のある患者
[血圧低下により貧血症状(めまい、立ちくらみ等)を悪化させるおそれがある.]
- (4)ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)を投与中の患者
[本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。〔3.相互作用〕の項参照]

【組成・性状】

〈成分・分量〉

		1シリンジ50mL中
有効成分	ニトログリセリン	25mg
添加物	D-マンニトール	2535mg
	希塩酸	適量

〈性状〉

性状	無色澄明の液である。
pH	3.5~6.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

- 手術時の低血圧維持
手術時の異常高血圧の救急処置
急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)
不安定狭心症

【用法及び用量】

本剤は、注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液等で希釈し、ニトログリセリンとして0.005~0.05% (1mL当たり50~500 μ g) 溶液を点滴静注する。本剤は、通常1分間に体重1kg当たりニトログリセリンとして、効能・効果ごとに下表に基づき投与する。

効能・効果	用法・用量
手術時の低血圧維持	1~5 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
手術時の異常高血圧の救急処置	0.5~5 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)	0.05~0.1 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、目的とする血行動態を得るまで血圧、左心室充満圧などの循環動態をモニターしながら5~15分ごとに0.1~0.2 μ g/kg/分ずつ増量し、最適点滴速度で維持する。
不安定狭心症	0.1~0.2 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、発作の経過及び血圧をモニターしながら約5分ごとに0.1~0.2 μ g/kg/分ずつ増量し、1~2 μ g/kg/分で維持する。効果がみられない場合には20~40 μ g/kgの静注を1時間ごとに併用する。なお、静注する場合は1~3分かけて緩徐に投与する。

【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)

- (1)新生児及び乳幼児
[「7. 小児等への投与」の項参照]
- (2)高齢者
[「5. 高齢者への投与」の項参照]
- (3)メトヘモグロビン血症の患者
[メトヘモグロビン血症をさらに悪化させるおそれがある.]
- (4)頭部外傷又は脳出血のある患者
[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある.]
- (5)著しく血圧の低い患者
[血圧低下をさらに悪化させるおそれがあるので、必要ならばドパミン塩酸塩等の昇圧剤を併用すること。]
- (6)肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある.]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セットに吸着されるので、本剤点滴時にはガラス製、ポリエチレン製又はポリプロピレン製の輸液容器を使用すること。また、輸液セットへの吸着は点滴速度が遅い程及び輸液セットの長さが長くなる程吸着率が高くなるので注意すること。
- (2)用法及び用量のうち急性心不全及び不安定狭心症については吸着のない輸液セットを使用した場合の用法及び用量であり、従って塩化ビニル製の輸液セットを用いる場合には多量を要することがあるので注意すること。
- (3)本剤の作用には個人差がみられるので、本剤投与中は必ず並行して血圧のモニターを行うこと。急性心不全に対して本剤を用いる場合にはSwan-Ganzカテーテル等を使用し、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧等の血行動態をモニターしながら投与すること。また、循環機能検査、動脈血検査、尿量の検査をあわせて行うなど、患者の全身状態を十分に管理しながら投与すること。
- (4)本剤の過剰投与により血圧が低下し過ぎた場合には投与を中止すること。また、速やかに血圧を回復させたい場合には昇圧剤を投与すること。
- (5)手術後は、患者の血圧が完全に回復するまで管理を行うこと。
- (6)本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (シアリス)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パンクロニウム	パンクロニウムの神経筋遮断効果を延長することがある。	機序不明
利尿剤 他の血管拡張剤	血圧低下が増強されることがある。	ともに血圧低下作用を有する。
ヘパリン	ヘパリンの作用を減弱するとの報告がある。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用（頻度不明）

急激な血圧低下、心拍出量低下等：急激な血圧低下、心拍出量低下、心拍数増加、投与終了後の遷延性血圧低下、リバウンド現象等があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止すること。また、速やかに血圧を回復させたい場合には、ドパミン塩酸塩等の昇圧剤を投与すること。

(2)その他の副作用

	頻度不明
循環器	頻脈 ^注 不整脈
血液	メトヘモグロビン血症
呼吸器	PaO ₂ （動脈血酸素分圧）低下
精神神経系	頭痛・頭重感
消化器	悪心・嘔吐
その他	乏尿 代謝性アシドーシス 脳浮腫 胸部不快感 倦怠感 口内乾燥感 あくび

注）頻脈は若年者で発現しやすい。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、血圧低下等が発現するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

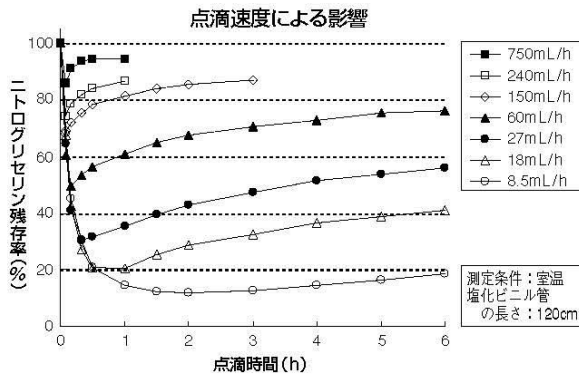
新生児及び乳幼児には慎重に投与すること。

[メトヘモグロビン還元酵素活性が低いので、メトヘモグロビン血症を起こしやすい。]

8. 適用上の注意

(1)輸液容器・輸液セット等への吸着

ニトログリセリンは、一般的に使用されている塩化ビニル製の輸液容器及び輸液セット等に吸着し、投与量が正確に静脈内に投与されない。吸着率は点滴速度が遅く、投与セットが長い程高くなる。ニトログリセリン濃度は、吸着率の変化に影響を与えない。点滴速度による影響は図のとおりで塩化ビニル管120cmでは点滴速度150mL/h（2.5mL/min）以上であれば投与量の80%以上が静脈内に注入される。また、塩化ビニル管の長さが長くなる程吸着率は高くなるので、本剤の使用にあたっては点滴速度、塩化ビニル管の長さに十分注意すること。



(2) 本剤希釈時

本剤をpH10以上のアルカリ性溶液あるいは還元物質（アスコルビン酸など）を含む溶液で希釈すると、速やかにニトログリセリン含量が低下するので、このような溶液で希釈しないよう注意すること。

(3) 投与方法(シリンジポンプ使用時)

- 1) 本剤をシリンジポンプにセットする際には、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。
- 2) 携帯型ディスプレイ付注入ポンプは流量精度が不十分なため使用しないこと。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニトログリセリン (nitroglycerin)

化学名：Glyceryl trinitrate 又は 1,2,3-Propanetriol trinitrate

構造式： $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$

|
 CH-ONO_2

|
 $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$

分子式： $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_9$

分子量：227.09

性状：常温で無色澄明の粘稠性液体で、味は甘く灼熱感があり、衝撃により爆発する。

【取扱い上の注意】

- 本剤は皮膚につけると、動悸、頭痛が起こる場合があるので、直ちに水で洗い流すこと。

〈投与前の注意〉

- シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。
- ブリスター包装は開封口から静かに開けること。
- シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。

〈投与時の注意〉

- 外筒を強く握らないこと。
[液漏れする可能性がある。]
- 押子を時計回りに回し、しっかりと接続すること（カチツという音がしたら、それ以上押子を回転させないこと）。
[押子の接続が適切でない場合、“サイフォニング（自然落下による急速注入）”や“逆流”が起こるおそれがある。また、ガスケットが歪んだり、ガスケットと押子接続用部品の間隙があると、エア混入、液漏れやシリンジポンプの残量警報が発報しないおそれがある。]

- キャップを外した後、シリンジ先端部には触れないこと。
- 他の医療機器（三方活栓等）と嵌合する場合は、過度な締め付けをしないこと。

[シリンジ先端に破損、空回りが生じ、液漏れ、エア混入を引き起こす可能性がある。]

- 適合するシリンジポンプを使用すること。
- シリンジポンプにセットする前に、十分注意して外筒内のエアを抜き取った後、シリンジ先端と、注入ラインの接合部をしっかりと嵌合させる。
[不十分な場合、接合部位のはずれ、接合部位からの液漏れや注入ラインへのエア混入が起こることがある。]
- シリンジポンプのスライダーのフックに確実にセットすること。

[正しくセットされていない場合、“サイフォニング”や“逆流”が起こるおそれがある。]

- シリンジポンプにセットした後、患者に静脈針を穿刺する前には、使用するシリンジポンプの指定する方法に従い、必ずプライミング（注入経路のエア抜き等）を行うこと。
- シリンジポンプと注入ラインの先端（投与部位）の落差はできるだけ小さくすること。

[高低差によるサイフォニング現象により、薬液の急速注入が起こることがある。接合部との嵌合が不十分であることが重なると注入ライン内へのエア混入が助長される可能性がある。]

- シリンジ内に極端な陰圧がかかる状態で使用しないこと。
[押子接続用部品や押子が外れ、急速注入されることがある。]
- 投与中は、注入ラインの破損、接合部の緩み及び薬液漏れ等について定期的に確認すること。

〈投与後の注意〉

- 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

*〈安定性試験〉

長期保存試験（25℃、相対湿度60%、39カ月）の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された¹⁾。

【包装】

50 mL × 5 本

【主要文献】

- 1) テルモ株式会社：PF-50NTの安定性試験（社内資料）

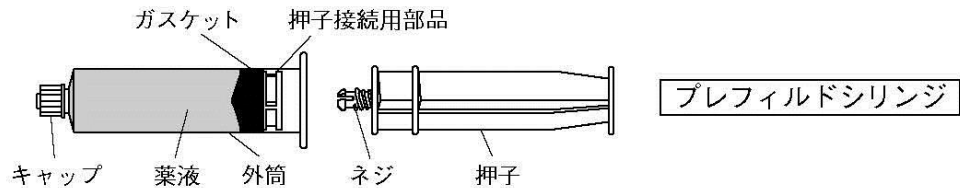
【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

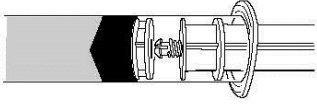
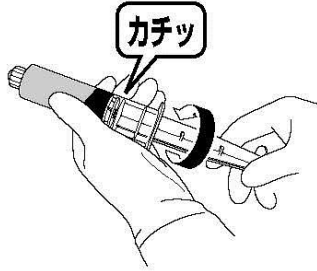
テルモ株式会社 コールセンター
〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
TEL 0120-12-8195

【操作方法】

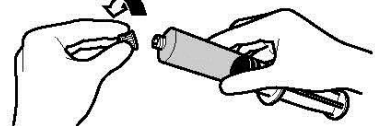
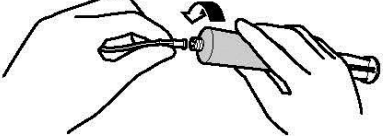
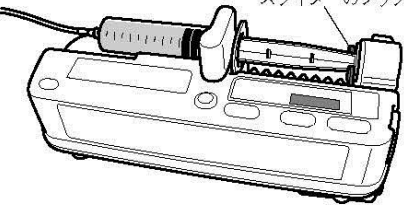
〈各部の名称〉



〈押子の接続方法〉

<p>1</p> 	<p>押子をまっすぐ挿入し、押子接続用部品に軽く突き当てる。</p>
<p>2</p>  <p>カチッ</p>	<p>押子を時計回りに回す。カチッという音がしたら、それ以上押子を回転させないこと。</p> <p>〔押子の接続が適切でない場合、“サイフォンリング（自然落下による急速注入）”や“逆流”が起こるおそれがある。また、ガスケットが歪んだり、ガスケットと押子接続用部品間に隙間があると、エア混入、液漏れやシリンジポンプの残量警報が発報しないおそれがある。〕</p>

〈シリンジポンプを用いて投与する場合〉

<p>1</p> 	<p>キャップを矢印の方向に回して外す。</p>
<p>2</p> 	<p>シリンジポンプにセットする前に、十分注意して外筒内のエアを抜き取る。シリンジ先端部に直接手が触れないよう注意し、注入ラインの接合部をしっかりと嵌めさせる。</p>
<p>3</p>  <p>スライダのフック</p>	<p>シリンジポンプの取扱説明書に従い、スライダのフックに確実にセットし、投与する。</p> <p>〔正しくセットされていない場合、“サイフォンリング”や“逆流”が起こるおそれがある。〕</p>

注意：適合するシリンジポンプを使用し、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。



製造販売元：テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

貯法：遮光・室温保存

使用期限：外箱等に表示(3年)

	0.05%	0.1%
承認番号	(6AM)705	20600AMZ00703
薬価収載	1994年7月	1994年7月
販売開始	1994年9月	1994年7月
効能追加	1995年2月	1995年2月

冠血管拡張剤

サークルス[®]注0.05%

サークルス[®]注0.1%

硝酸イソソルビド注射液

CIRCRES[®]

®登録商標

**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)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者[血管拡張作用により、更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。]
2. Eisenmenger症候群又は原発性肺高血圧症の患者[血圧低下によりショックを起こすことがある。]
3. 右室梗塞の患者[血圧低下によりショックを起こすことがある。]
4. 脱水症状のある患者[血圧低下によりショックを起こすことがある。]
5. 神経循環無力症の患者[本剤の効果がなく、本剤投与により血圧低下等があらわれることがある。]
6. 閉塞隅角緑内障の患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]
7. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
8. 頭部外傷又は脳出血のある患者[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。]
9. ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)を投与中の患者[併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。] (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

品名	サークルス注0.05%	
成分・分量	1管(10mL)中 硝酸イソソルビド 5mg	1バイアル(100mL)中 硝酸イソソルビド 50mg
添加物	D-マンニトール(0.5g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物	D-マンニトール(5g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物

品名	サークルス注0.1%		
成分・分量	1管(5mL)中 硝酸イソソルビド 5mg	1バイアル(50mL)中 硝酸イソソルビド 50mg	1バイアル(100mL)中 硝酸イソソルビド 100mg
添加物	D-マンニトール(0.25g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物	D-マンニトール(2.5g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物	D-マンニトール(5g)、クエン酸水和物、リン酸水素ナトリウム水和物

2. 製剤の性状

品名	サークルス注0.05%	
区分	5mg/10mL	50mg/100mL
性状	無色澄明の液で、においはない。	無色澄明の液で、においはない。
pH	4.0~6.0	4.0~6.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	約1

品名	サークルス注0.1%		
区分	5mg/5mL	50mg/50mL	100mg/100mL
性状	無色澄明の液で、においはない。	無色澄明の液で、においはない。	無色澄明の液で、においはない。
pH	4.0~6.0	4.0~6.0	4.0~6.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	約1	約1

(2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	血圧低下、めまい、動悸、四肢浮腫、心拍出量低下、徐脈、期外収縮、心房細動
精神神経系	頭痛、全身倦怠感、興奮、陽気
消化器	嘔気、嘔吐、食欲低下
血液	動脈血酸素分圧の低下、メトヘモグロビン血症
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇
過敏症	発疹

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

(1) 調製時

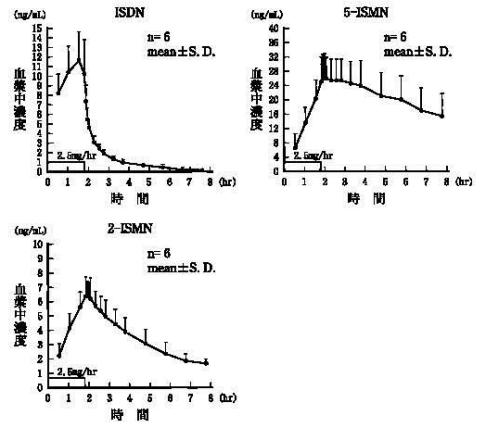
- 1) 使用に際して、硝酸イソソルビドが吸着しないポリエチレン製の輸液セットを用いること。
- 2) ポリ塩化ビニル製の輸液セットを用いる場合には、硝酸イソソルビドはポリ塩化ビニル製の輸液セットに吸着し、その吸着量は輸液の流速が遅いほど、また、管が長いほど増加するので、できるかぎり希釈し、短い管を用いて流速を上げることが望ましい。

(2) アンプルカット時：アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

心不全患者6例に硝酸イソソルビド2.5mg/hrを1.75時間静脈内投与し、投与終了後6時間までの硝酸イソソルビド(ISDN)、2-モノ硝酸イソソルビド(2-ISMN)及び5-モノ硝酸イソソルビド(5-ISMN)の血漿中濃度を測定した。点滴終了時、ISDNの血漿中濃度は9~16ng/mLで、その後急速に減少し、点滴終了後約5時間で0.5ng/mLとなった。2-ISMN及び5-ISMNの血漿中濃度は点滴終了後数分で最高値に達し、それぞれ7及び28ng/mLであった。ISDN、2-ISMN及び5-ISMNの消失半減期はそれぞれ2.33、2.95及び5.98時間であった。¹⁾(外国人によるデータ)



硝酸イソソルビド2.5mg/hrを1.75時間持続点滴時の血漿中濃度

2. 代謝

硝酸イソソルビドは主に肝臓で脱ニトロ化され、2種の活性代謝物(2-ISMN、5-ISMN)及びイソソルビドに代謝される。²⁾(外国人によるデータ)

【臨床成績】

承認時における急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)及び不安定狭心症を対象とした一般臨床試験での有効率は下表のとおりであった。

疾患名	サークルス注0.05%		サークルス注0.1%	
	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
急性心不全 (慢性心不全の急性増悪期を含む)	26/47 ³⁾	55.3	23/41 ⁴⁾	56.1
不安定狭心症	6/7 ⁵⁾	-	12/14 ⁶⁾	85.7

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) 静脈(容量血管)を拡張することにより、静脈還流の減少、肺動脈楔入圧及び左室拡張終期圧の低下(前負荷の軽減)をもたらす、同時に末梢動脈を拡張して、総末梢血管抵抗を減少(後負荷の軽減)させることにより、心筋の酸素需要を軽減させる。⁷⁾
- (2) 急性心筋梗塞等に伴う急性心不全に対して速やかに血行動態を改善し、肺うっ血や呼吸困難等を軽減、消失させることが認められている。⁸⁾
- (3) 冠動脈を拡張し冠血管抵抗を減少させるとともに側副血行路も拡張し、虚血部心筋への酸素供給を増加させる。その効果はニトログリセリンより弱い、持続時間は長い。⁹⁾

2. 作用機序

- (1) 血管平滑筋に直接作用して血管を拡張する。⁹⁾
- (2) cGMP産生作用が認められている。¹⁰⁾

静注用脂肪乳剤

※ **イントラリポス® 輸液10%**
 ※ **イントラリポス® 輸液20%**

貯法：室温保存（凍結を避けて暗所に保存）

使用期限：製造後18ヵ月（使用期限は容器及び外箱に表示）

使用時及び保管：取扱以上の注意の項参照

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

※ 日本標準商品分類番号 87 3299					
イントラリポス®10%	250mL袋	イントラリポス®20%	50mL袋	100mL袋	250mL袋
承認番号	22000AMX00285	承認番号	22000AMX00284		
薬価収載	2008年6月	薬価収載	2008年6月		
販売開始	1994年10月	販売開始	1999年7月	1994年10月	

※ **Intralipos® Injection 10%**

※ **Intralipos® Injection 20%**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 血栓症の患者〔凝固能亢進により症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 重篤な肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 重篤な血液凝固障害のある患者〔出血傾向があらわれるおそれがある。〕
- (4) 高脂血症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) ケトーシスを伴った糖尿病の患者〔ケトーシスが亢進するおそれがある。〕

※【組成・性状】

1. 組成

本剤は1容器中に次の成分を含有する静注用脂肪乳剤である。

成分	10%		20%		
	250mL中	250mL中	100mL中	50mL中	
有効成分	精製大豆油	25g	50g	20g	10g
添加物	精製卵黄レシチン	3g	3g	1.2g	0.6g
	濃グリセリン	5.5g	5.5g	2.2g	1.1g
	水酸化トリウム(pH調整剤)	適量	適量	適量	適量
熱量	約275kcal	約500kcal	約200kcal	約100kcal	

2. 製剤の性状

本剤は精製大豆油を主成分とする白色の乳濁した液で、わずかに粘性がある。

pH：6.5～8.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

（参考）

本剤は原料のダイズ油に由来する微量のビタミンK₁を含有している。

【効能・効果】

次の場合における栄養補給

術前・術後、急・慢性消化器疾患、消耗性疾患、火傷（熱傷）・外傷、長期にわたる意識不明状態時

※【用法・用量】

イントラリポス輸液10%

通常、1日500mL（ダイズ油として10%液）を3時間以上かけて点滴静注する。

なお、体重、症状により適宜増減するが、体重1kg当たり1日脂肪として2g（本剤20mL）以内とする。

イントラリポス輸液20%

通常、1日250mL（ダイズ油として20%液）を3時間以上かけて点滴静注する。

なお、体重、症状により適宜増減するが、体重1kg当たり1日脂肪として2g（本剤10mL）以内とする。

【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）

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕
- (2) 血液凝固障害のある患者〔凝固能が亢進又は低下するおそれがある。〕
- (3) 呼吸障害のある患者〔病状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 低出生体重児（〔6. 小児等への投与〕の項参照）¹⁾
- (5) 重篤な敗血症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕²⁾

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、静脈炎、血管痛、発熱、嘔気・嘔吐、悪寒、顔面潮紅、頰脈、頰呼吸、胸部圧迫感等の急性症状を起こすことがあるので次の注意が必要である。

① ゆっくり注入すること。

② 本剤に他の薬剤を混合しないこと。また、血漿増量剤（デキストラン、ゼラチン製剤等）の投与後96時間までは本剤の投与を避けること。

- (2) 連用する場合には肝機能、血中脂質濃度、血液像及び血液凝固能の検査を定期的に行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用を減弱するおそれがある。	本剤の原料のダイズ油に由来するビタミンK ₁ がワルファリンの作用に拮抗するため。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

① 静脈塞栓（頻度不明）：静脈塞栓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 ショック、アナフィラキシー反応（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、呼吸困難、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類/頻度	頻度不明
血管・血液	静脈炎、血管痛、出血傾向
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒痒感
肝臓 ^{注2)}	肝機能障害
循環器	血圧降下、頰脈、頰呼吸
呼吸器 ^{注1)}	呼吸困難
消化器	嘔気・嘔吐、下痢、口渇
その他	発熱、悪寒、顔面潮紅、顔面浮腫、異臭感、胸部圧迫感

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には、減量等適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では脂肪処理能が低下しているため、用量に留意して慎重に投与すること。

6. 小児等への投与

- (1) 新生児、特に極低出生体重児、呼吸障害、アシドーシスを伴う新生児、生後日数が短い新生児は脂肪処理能が低いので、次の事項に留意し慎重に投与すること。

① 投与に際してはできるだけゆっくり、たとえば0.08g（10%製剤は0.8mL、20%製剤は0.4mL）/kg/時以下の速度で注入すること。

② 脂肪処理能が更に低いと思われる症例においては、血中脂質濃度を測定し、その著しい上昇を認めぬ速度で注入することが望ましい。

- (2) 呼吸障害のある新生児、極低出生体重児で、呼吸障害が増悪したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：点滴静注にのみ使用すること。
 (2) 投与前：投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）。
 (3) 投与時：① いったん栓に刺針したものは速やかに使用すること。また、一部使用後の残液は使用しないこと。
 ② いったん凍結したものは使用しないこと。
 (4) その他：① 可塑剤としてDEHP[di-(2-ethylhexyl) phthalate; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。
 ② 本剤は脂肪乳剤であるため、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、その接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

※【包装】

イントラリボス輸液10%	250mL	10袋	ソフトバッグ入り
イントラリボス輸液20%	50mL	10袋	ソフトバッグ入り
	100mL	10袋	ソフトバッグ入り
	250mL	10袋	ソフトバッグ入り

※※【主要文献及び文献請求先】

※※主要文献

- 1) Levene, M. I et al : Lancet 1980 ; 2 : 815-818
- 2) Fischer, G. W. Et al : Lancet 1980 ; 2 : 819-820
- 3) 佐藤 真, 他 : JJPEN 1980 ; 2(5) : 527-530
- 4) 真島吉也 : 静脈栄養-基礎と臨床 ; 曲直部寿夫, 岡田正編. 朝倉書店 : 1979. p81-101
- 5) 矢野博道, 他 : JJPEN 1981 ; 3(1) : 71-81
- 6) 品質統括部 : 社内資料 (安定性試験)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター
 〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2
 TEL : 0120-719-814
 FAX : 03-5296-8400

【薬効薬理】

1. 熱量補給

10%製剤では約110kcal/100mL、20%製剤では約200kcal/100mLを有し、グリセリンをもって浸透圧をほぼ等張にしてあるので、経静脈的に大量の熱量を補給することが可能である。

2. たん白節約³⁾

十分な熱量補給の結果、体たん白質その他窒素源の消費抑制、アミノ酸の利用促進、窒素平衡の改善を図る。

3. 必須脂肪酸の補給^{4,5)}

リノール酸、リノレン酸など必須脂肪酸を豊富に含んでいるため、必須脂肪酸欠乏症に有効である。

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：精製大豆油

性状：微黄色澄明の油で、においはないか又はわずかににおいがあり、味は緩和である。ジエチルエーテル又はシクロヘキサンと混和する。エタノール (95) にやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。
 -10~-17℃で凝固する。
 脂肪酸の凝固点：22~27℃

※【取扱い上の注意】

(1) 安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、18ヵ月）の結果、本剤は通常の市場流通下において18ヵ月安定であることが確認された⁶⁾。

- (2) 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているので、ソフトバッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
- (3) 外袋を開封する前にインジケーターの色がピンク色であることを確認すること。紫~青色に変色している場合は使用しないこと。
- (4) ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム方式による投与はできない。
- (5) 包装内に水滴が認められるものや内容液が変色しているものは使用しないこと。
- (6) 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。



販売提携 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2-9

製造販売元 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

日本標準商品分類番号
873999

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

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

免疫抑制剤

プロGRAF® 注射液2mg
プロGRAF® 注射液5mg

タクロリムス水和物注射液

Prograf® Injection 2mg・5mg

	2 mg	5 mg
承認番号	22300AMX00009	20500AMZ00155
薬価収載	2011年3月	1993年5月
販売開始	2011年5月	1993年6月
再審査結果	—	2008年12月
* 効能追加	2011年7月	
国際誕生	1993年4月	

貯 法：遮光して室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後2年）

【警告】

(1)本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

(2)臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (3)カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分（1管中）	添加物（1管中）
プロGRAF注射液 2mg*	日局 タクロリムス水和物 2.04mg (タクロリムスとして2mg)	無水エタノール 適量、 ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60 80mg
プロGRAF注射液 5mg**	日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして5mg)	無水エタノール 適量、 ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60 200mg

※1管0.4mL

※※1管1mL

2. 製剤の性状

	剤形	色・形状	pH	浸透圧比***
プロGRAF注射液 2mg	注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の粘 稠性のある液	4.5～7.5*	1.3～1.7*
プロGRAF注射液 5mg	注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の粘 稠性のある液	4.5～7.5**	1.3～1.7**

※本品0.2mLに生理食塩液を加えて20mLとした液

※※本品1mLに生理食塩液を加えて100mLとした液

***※生理食塩液に対する比

【効能・効果】

*1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

（効能・効果に関連する使用上の注意）

骨髄移植時の使用に際し、HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

肝移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

心移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

肺移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

脾移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

***小腸移植の場合**

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻りに血中濃度測定を行うことが望ましい。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- * (1)血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
- (2)高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休業等の適切な処置を考慮すること。
- (3)他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (4)肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。〔薬物動態〕及び〔臨床成績〕の項参照)
- (5)骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。
- (6)肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- (2)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3)肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- (4)腎障害のある患者〔腎障害が悪化する可能性がある。〕
- (5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6)感染症のある患者〔感染症が悪化する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとること。
- (2)ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。
- (3)本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤（アシクロビル、ガンシクロビル等）とは混注しないこと。
- (4)腎障害の発現頻度が高い（〔副作用〕の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。

- (5)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (6)高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い（〔副作用〕の項参照）ので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (7)本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められている（〔副作用〕の項参照）ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。
- (8)高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (9)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (10)過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。
- (11)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (12)本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (13)移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。（〔薬物動態〕の項参照）

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。

8. 過量投与

症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている³⁾⁴⁾。

処置：脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

9. 適用上の注意

- 1) アンプルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。
- 2) 保管時：冷蔵庫など低温（10℃以下）に保存すると凝固することがあるが、これは本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない。
- 3) 輸液セット等の使用時：ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液セット等の使用は避けること。[本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。また、タクロリムスはPVC製の器具等に吸着する。]
- 4) 輸液ポンプ使用時：本剤の投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるとの報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。[本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。]

10. その他の注意

- 1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。
- 2) ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁹⁾。
- 3) 添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁶⁾⁷⁾

- 1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフ注射液0.075mg/kgを静脈内に4時間持続注入したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Cl^* (L/h·kg)	V_{dss}^{***} (L/kg)	C_a^{***} (ng/mL)
7.9±5.2	746±314	0.12±0.05	1.010±0.382	78±19

※クリアランス

(平均±S.D.)

※※分布容積

※※※4時間点滴終了時血中濃度

また、プログラフカプセルが術前に投与されていた成人腎移植患者14例に、術後にプログラフ注射液（平均0.096mg/kg（範囲0.041～0.104mg/kg））を静脈内に24時間持続注入したときの血中濃度は、注入開始4時間後で30ng/mL、24時間後で38ng/mLであった。

- 2) 市販後の調査において、小児腎移植患者8例（平均年齢9歳）にプログラフ注射液（平均投与量0.079mg/kg）を24時間持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁾。

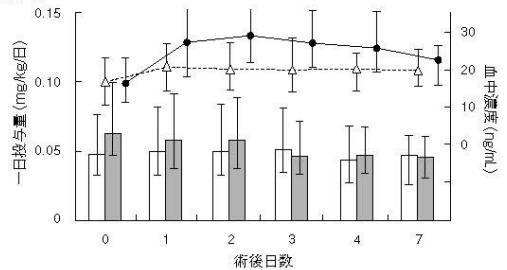
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Cl^* (L/h·kg)
772±337	0.098±0.0367

※クリアランス

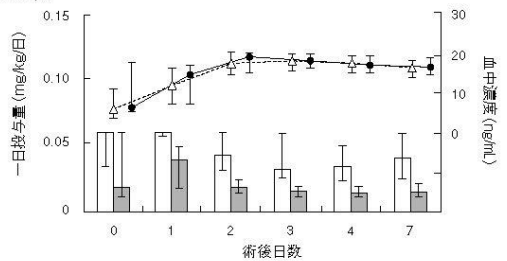
(平均±S.D.)

- 3) 市販後の調査において得られた移植初期もしくは投与開始初期の1日投与量と血中濃度は次のとおりであった⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

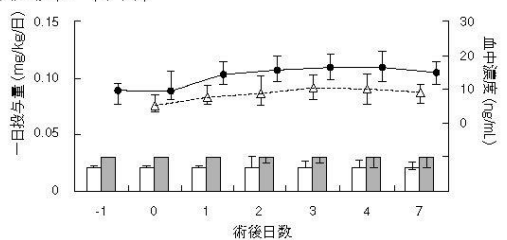
腎移植



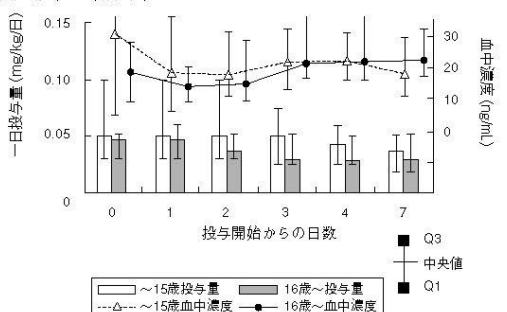
肝移植



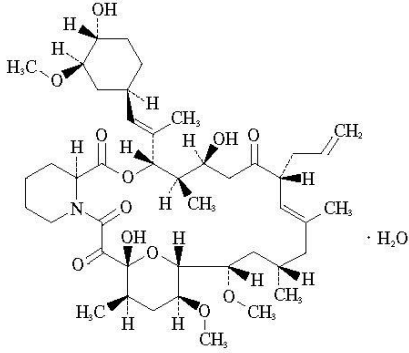
骨髄移植 (予防)



骨髄移植 (治療)



構造式：



分子式：C₄₄H₈₂NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、**水にほとんど溶けない。**

【包装】

注射液 2 mg/0.4mL：5 管

注射液 5 mg/1 mL：5 管

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) : 6, 1990 [PRG-00191]
- 2) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26 : 969, 1992 [PRG-01148]
- 3) Curran, C. F. et al. : Transplantation 62 : 1376, 1996 [PRG-04546]
- 4) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35 : 395, 1997 [PRG-05400]
- 5) 久富晃彦 他：社内報告書（ラット・生殖毒性）(DIR940072)
- 6) 石橋道男 他：移植 29 : 294, 1994 [PRG-02352]
- 7) 園田孝夫 他：社内報告書（腎移植患者・薬物動態）(DIR950007)
- 8) 社内報告書（小児腎移植患者・薬物動態）(DIR080173)
- 9) 社内報告書（腎移植患者・薬物動態）(DIR080174)
- 10) 社内報告書（肝移植患者・薬物動態）(DIR080175)
- 11) 社内報告書（骨髄移植患者・薬物動態）(DIR080176)
- 12) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 13 : 259, 1998 [PRG-06905]
- 13) Jain, A. et al. : Transplantation 64 : 559, 1997 [PRG-05533]
- 14) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2741, 1991 [PRG-00688]
- 15) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2736, 1991 [PRG-00687]
- 16) 上本伸二 他：臨床麻酔 17 : 1087, 1993 [PRG-01833]
- 17) Inomata, Y. et al. : Transplantation 61 : 247, 1996 [PRG-03643]
- 18) 社内報告書（肝移植患者・使用成績調査）(DIR080177)
- 19) 平岡 諱 他：今日の移植 10 : 593, 1997 [PRG-05380]
- 20) 金丸昭久 他：今日の移植 11 : 367, 1998 [PRG-06465]
- 21) 平岡 諱 他：今日の移植 11 : 649, 1998 [PRG-07196]

- 22) 社内報告書（骨髄移植患者・使用成績調査等）(DIR080179)
- 23) 正岡 徹 他：今日の移植 6 : 313, 1993 [PRG-01707]
- 24) 深尾 立 他：移植 29 : 614, 1994 [PRG-02754]
- 25) 落合武徳 他：移植 29 : 650, 1994 [PRG-02756]
- 26) 高橋公太 他：移植 29 : 682, 1994 [PRG-02757]
- 27) 社内報告書（腎移植患者・使用成績調査等）(DIR080178)
- 28) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 17 : 775, 1998 [PRG-07233]
- 29) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18 : 336, 1999 [PRG-07960]
- 30) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65 : 109, 1998 [PRG-06237]
- 31) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111 : 764, 1996 [PRG-03803]
- 32) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60 : 580, 1995 [PRG-03344]
- 33) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68 : 67, 1999 [PRG-08173]
- 34) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 11 : 299, 1997 [PRG-05540]
- 35) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 30 : 521, 1998 [PRG-06437]
- *36) Atkison, P. et al. : Pediatr. Transplant. 1 : 111, 1997 [PRG-08067]
- *37) 古川博之 他：今日の移植 10 : 527, 1997 [PRG-05378]
- *38) Kareem, M. A. et al. : Ann. Surg. 250 : 567, 2009 [PRG-25785]
- 39) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40 : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 40) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130 : 1655, 2000 [PRG-09368]
- 41) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1 : 749, 2001 [PRG-10660]
- 42) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) : 66, 1990 [PRG-00207]
- 43) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 19 (Suppl.6) : 64, 1987 [PRG-00039]
- 44) 稲垣和郎：広島大学医学雑誌 36 : 81, 1988 [PRG-00110]
- 45) 岡村直孝：移植 26 : 436, 1991 [PRG-00678]
- 46) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) : 93, 1990 [PRG-00216]
- 47) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2825, 1991 [PRG-00715]
- 48) 佐久間庄三 他：社内報告書（マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用）(DIR940004)
- 49) Markus, P. M. et al. : Surgery 110 : 357, 1991 [PRG-00582]
- 50) Todo, S. et al. : Surgery 106 : 444, 1989 [PRG-00091]
- 51) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 19 (Suppl.6) : 53, 1987 [PRG-00035]
- 52) 江 宏思 他：社内報告書（ラット腎移植モデル・薬理作用）(DIR960009)
- 53) Ochiai, T. et al. : Transplantation 44 : 734, 1987 [PRG-00050]
- 54) 和田洋巳 他：今日の移植 5 : 387, 1992 [PRG-01270]
- 55) 剣持 敬 他：日本外科学会雑誌 93 : 626, 1992 [PRG-01169]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。
 アステラス製薬株式会社 営業本部 D I センター
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号
 ☎ 0120-189-371

製造販売（輸入）

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

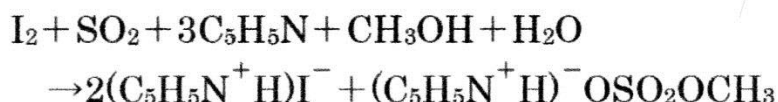
1.4. 散剤

Powders

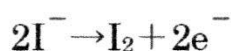
- (1) 散剤は、経口投与する粉末状の製剤である。
- (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に賦形剤又はそのほかの添加剤を加えて混和して均質とする。
- (3) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。
- (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法〈6.10〉に適合する。
- (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又は防湿性の包装を施す。

2.48 水分測定法(カールフィッシャー法)

水分測定法は、メタノールなどの低級アルコール及びピリジンなどの有機塩基の存在で、水がヨウ素及び二酸化イオウと次の式に示すように定量的に反応することを利用して水分を測定する方法である。



測定法には、容量滴定法と電量滴定法がある。容量滴定法は、反応に必要なヨウ素を水分測定用試液中に溶解させ、試料中の水と反応して消費されたヨウ素の滴定量より、水分を測定する方法である。電量滴定法は、ヨウ化物イオンを混合した水分測定用試液を用い、電解によりヨウ素を発生させる。ヨウ素が定量的に水と反応することに基づき、電解に要した電気量より、水分を測定する方法である。



日本標準商品分類番号
87259

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
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

前立腺肥大症の排尿障害改善剤

ハルナル®D錠0.1mg ハルナル®D錠0.2mg

タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠

Harnal®D Tablets 0.1mg・0.2mg

	D錠0.1mg	D錠0.2mg
承認番号	21600.AMZ00554	21600.AMZ00555
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	
国際誕生	1993年7月	

貯法：気密容器、室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕
使用期限：ケース等に表示（製造後3年）
〔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。〕
注意：【取扱い上の注意】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

	有効成分（1錠中）	添加物
ハルナルD錠0.1mg	日局 タムスロシン塩酸塩 0.1mg	セルロース、ヒプロメロース、 エチルセルロース、メタクリル 酸コポリマーLD、ラウリル硫 酸ナトリウム、ポリソルベート 80、セタノール、アクリル酸エ チル・メタクリル酸メチルコポ リマー、ポリオキシエチレンノ ニルフェニルエーテル、D-マン ニトール、乳糖水和物、アメ粉、 ステアリン酸カルシウム
ハルナルD錠0.2mg	日局 タムスロシン塩酸塩 0.2mg	セルロース、ヒプロメロース、 エチルセルロース、メタクリル 酸コポリマーLD、ラウリル硫 酸ナトリウム、ポリソルベート 80、セタノール、アクリル酸エ チル・メタクリル酸メチルコポ リマー、ポリオキシエチレンノ ニルフェニルエーテル、D-マン ニトール、乳糖水和物、アメ粉、 ステアリン酸カルシウム

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ハルナルD錠0.1mg	口腔内崩壊錠	白色				★HA0.1
			直径	厚さ	重量	
			7.5mm	3.3mm	0.12g	
ハルナルD錠0.2mg	口腔内崩壊錠	白色				★HA0.2
			直径	厚さ	重量	
			8.5mm	4.2mm	0.20g	

【効能・効果】

前立腺肥大症に伴う排尿障害

【用法・用量】

通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として0.2mgを1日1回食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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）

- (1)起立性低血圧のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2)重篤な肝機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (3)重篤な腎機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
- (4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(5)ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を服用している患者（「相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。
- (2)本剤の過剰投与により血圧低下が予想されるので、投与量には注意すること。
- (3)立位血圧が低下することがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。
- (4)本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。
- (5)めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- (6)本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	起立性低血圧が起るおそれがあるので、減量するなど注意すること。	降圧剤服用中の患者は起立時の血圧調節力が低下している場合がある。
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 バルデナフィルクエン酸塩水和物等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤はα遮断作用を有するため、併用によりこれらの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。

4. 副作用

ハルナルカプセル承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例4,724例中、ハルナルカプセルとの関連が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）は104例（2.2%）に発現し、主なものはめまい、胃不快感等であった。

（ハルナルカプセル再審査結果通知：2003年11月）

(1)重大な副作用

- 1)失神・意識喪失（頻度不明）：血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の

投与を中止し適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : AST(GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、黄疸等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	めまい、ふらふら感	立ちくらみ、頭痛、眠気	いらいら感、しびれ感
循環器		血圧低下、起立性低血圧、頻脈、動悸	不整脈
** 過敏症 ^(注)		そう痒感、発疹	蕁麻疹、多形紅斑
消化器	胃不快感	嘔気、嘔吐、口渇、便秘、胃重感、胃痛、食欲不振、下痢、嚥下障害	
** その他		鼻閉、浮腫、尿失禁、咽頭灼熱感、全身倦怠感	味覚異常、女性化乳房、持続勃起症、射精障害、術中虹彩緊張低下症候群、霧視、視力障害、ほてり、熱感、灼熱感

(注)投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることがあるので、腎機能が低下している場合は0.1mgから投与を開始し、経過を十分に観察した後に0.2mgに増量すること。0.2mgで期待する効果が得られない場合にはそれ以上の増量は行わず、他の適切な処置を行うこと。

6. 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。]

(2) 服用時：

- 1) 本剤は噛み砕かずに服用させること。[本剤はタムスロシン塩酸塩の徐放性粒を含有しており、噛み砕いた際に徐放性粒が壊れ、薬物動態が変わる可能性がある。]
- 2) 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。
- 3) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

7. その他の注意

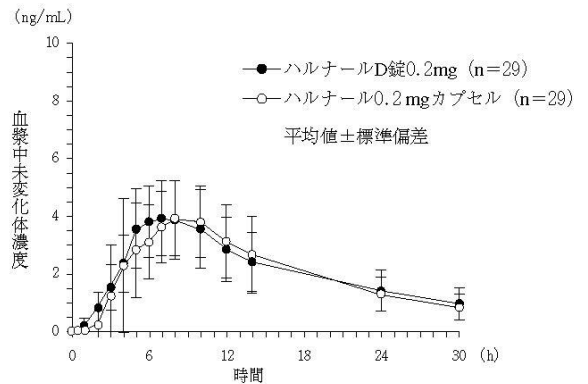
(1) α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群 (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) があらわれるとの報告がある。

* (2) 前立腺肥大症の診断・診療については、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人にハルナールD錠0.2mgあるいはハルナール0.2mgカプセルをそれぞれクロスオーバー法で単回経口投与した場合、タムスロシン塩酸塩の血漿中未変化体濃度は下記の図に示したとおりである¹⁾。



製剤	投与量	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Tmax (h)
ハルナールD錠0.2mg	0.2mg	4.34 ± 1.32	63.5 ± 22.9	11.70 ± 2.96	7.00 ± 2.04
ハルナール0.2mgカプセル	0.2mg	4.71 ± 1.81	62.0 ± 20.8	10.27 ± 3.27	7.83 ± 2.42

健康成人にハルナールカプセルを0.1~0.6mg経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後7~8時間にピークを示し、半減期は9.0~11.6時間であった²⁾。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例して上昇した。ハルナールカプセルを7日間連続経口投与したとき、半減期はやや延長したが、血漿中未変化体濃度推移は4日目で定常状態に達した³⁾。

<ハルナールカプセルの臨床用量での値>

用量 (mg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)
0.1	7.0	3.2	11.6
0.2	8.0	5.7	9.0
0.4	7.0	15.6	10.8
0.6	7.5	15.6	9.8

* (注)本剤の承認された1日用量は、0.2mgである。なお、年齢、症状により適宜増減する。

腎機能障害患者11名にハルナール0.2mgカプセルを経口投与したとき、血圧低下はみられなかったが、腎機能重度障害者の2名でタムスロシン塩酸塩の血漿中薬物濃度の上昇がみられた。この血漿中薬物濃度の上昇は、血漿中 α_1 -AGP (α_1 酸性糖蛋白)との蛋白結合による可能性があり、血漿中薬物濃度と α_1 -AGP濃度の間には高い相関が認められた。

なお、タムスロシン塩酸塩の薬効あるいは副作用発現に直接関与すると考えられる非結合型薬物濃度は、血漿中 α_1 -AGP濃度にかかわらず腎機能正常者のそれとほぼ同様であった⁴⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人にハルナールカプセルを0.1~0.6mg経口投与したとき、投与後30時間までの未変化体の尿中排泄率は12~14%とほぼ一定であった²⁾。また、連続経口投与したときも尿中排泄率に大きな変動は認められなかった³⁾。

* (注)本剤の承認された1日用量は、0.2mgである。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 生物学的同等性

ヒトにハルナールD錠及びハルナールカプセルを経口投与した場合、それぞれの剤形で血漿中未変化体濃度の推移はほぼ同じであり、生物学的に同等である¹⁾⁵⁾⁶⁾。

【臨床成績】

前立腺部の尿道内圧を有意に減少させ⁷⁾、用量依存的な尿流率及び残尿量の改善が認められた⁸⁾⁹⁾。全般改善度の解析対象276例の成績を次に示した。また、二重盲検比較試験の結果、ハルナール0.2mgカプセル1日1回投与において有用性が認められた¹⁰⁾。

投与方法	中等度改善以上
0.1mg 1日1回投与	28.3% (15/53)
0.2mg 1日1回投与	37.3% (62/166)
0.4mg 1日1回投与	38.6% (22/57)

* (注) 本剤の承認された1日用量は、0.2mgである。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) ヒトでの作用

ヒト前立腺標本での受容体結合実験において、プラゾシン塩酸塩より2.2倍、フェントラミンメシル酸塩より40倍強い α_1 受容体遮断作用を示した¹¹⁾。

(2) 動物での作用

1) 交感神経 α 受容体遮断作用¹²⁾¹³⁾

ラット脳膜標本での受容体結合実験及び摘出ウサギ大動脈標本での摘出実験において、 α_1 受容体を選択的かつ競合的に遮断し、その作用はプラゾシン塩酸塩より1/2.2~22倍、フェントラミンメシル酸塩より45~140倍強力であった。なお、摘出ウサギ大動脈、摘出ラット輸精管及び摘出モルモット腸管での摘出実験において、本薬は α_2 受容体よりも α_1 受容体に対して5,400~24,000倍の選択性を示した。

2) 下部尿路(尿道・膀胱)及び前立腺に対する作用^{14)~16)}

摘出ウサギ尿道、前立腺及び膀胱基部平滑筋標本での摘出実験において、プラゾシン塩酸塩より23~98倍、フェントラミンメシル酸塩より87~320倍強い α_1 受容体遮断作用を示した。

また、麻酔イヌにおいて、 α_1 受容体刺激薬による尿道内圧上昇を拡張期血圧上昇よりも13倍強く抑制した。

3) 排尿障害改善作用¹⁷⁾

麻酔雄性イヌにおいて、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させた。一方、麻酔ラットにおいて、律動的膀胱収縮及び膀胱内圧曲線に影響を及ぼさなかった。

2. 作用機序

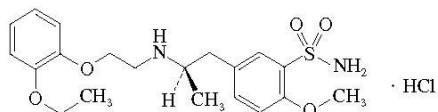
尿道及び前立腺部の α_1 受容体を遮断することにより、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タムスロシン塩酸塩 (Tamsulosin Hydrochloride)

化学名：5-{(2R)-2-[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl}-2-methoxybenzenesulfonamide monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₀H₂₈N₂O₅S · HCl

分子量：444.97

融点：約230℃ (分解)

性状：タムスロシン塩酸塩は白色の結晶である。胃酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、酢酸 (100) に溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

D錠 0.1mg：140錠 (14錠×10)

D錠 0.2mg：140錠 (14錠×10)、300錠 (バラ)、560錠 (14錠×40)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 横山 修 他：薬理と治療 33(6)：521, 2005 [HA-05486]
- 2) 角尾道夫 他：臨床医薬 6(12)：2529, 1990 [HA-0011]
- 3) 角尾道夫 他：臨床医薬 7(1)：63, 1991 [HA-0012]
- 4) Koiso, K. et al. : J. Clin. Pharmacol. 36(11)：1029, 1996 [HA-00314]
- 5) 横山 修 他：薬理と治療 33(6)：535, 2005 [HA-05485]
- 6) 横山 修 他：薬理と治療 33(6)：527, 2005 [HA-05483]
- 7) Kawachi, Y. : Curr. Ther. Res. 59(3)：149, 1998 [HA-04828]
- 8) 河邊香月 他：泌尿器外科 3(10)：1247, 1990 [HA-0027]
- 9) Kawabe, K. et al. : J. Urol. 144(4)：908, 1990 [HA-0038]
- 10) 河邊香月 他：泌尿器外科 4(2)：231, 1991 [HA-0026]
- 11) Yamada, S. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 242(1)：326, 1987 [HA-0003]
- 12) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 328(3)：264, 1985 [HA-0036]
- 13) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 336(3)：295, 1987 [HA-0035]
- 14) Honda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 239(2)：512, 1986 [HA-0006]
- 15) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 330(1)：16, 1985 [HA-0004]
- 16) Shibasaki, M. et al. : J. Auton. Pharmacol. 12(4)：263, 1992 [HA-0037]
- 17) Sudoh, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 52(S-1)：131, 1990 [HA-0042]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎ 0120-189-371

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

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

前立腺肥大症の排尿障害改善剤

ハルナル[®]D錠0.1mg
ハルナル[®]D錠0.2mg

タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠

Harnal[®]D Tablets 0.1mg・0.2mg

貯 法：気密容器、室温保存

〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

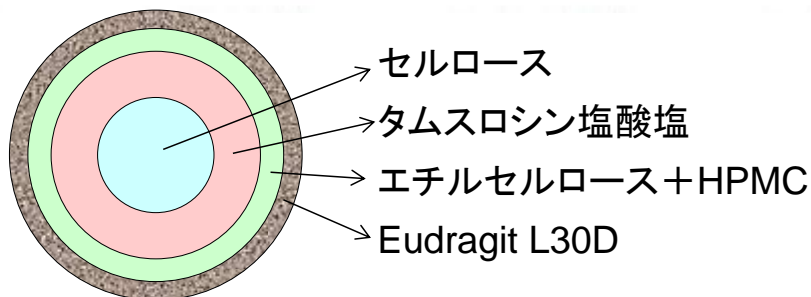
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注 意：【取扱い上の注意】の項参照

日本標準商品分類番号

87259

	D錠0.1mg	D錠0.2mg
承認番号	21600AMZ00554	21600AMZ00555
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	
国際誕生	1993年7月	



※2012年 8月改訂(下線部分)(第15版)
 ※2011年 6月改訂(効能・効果、用法・用量追加、他)
 貯法:室温保存
 使用期限:包装に表示の期限内に使用すること

BH

日本標準商品分類番号
 871139、871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方せん医薬品*

デパケン[®]錠 100

デパケン[®]錠 200

DEPAKENE[®]-R Tablets

バルプロ酸ナトリウム徐放錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	100mg錠	200mg錠
承認番号	20200AMZ00937	20200AMZ00938
薬価収載	1990年11月	1990年11月
販売開始	1991年1月	1991年1月
再審査結果	1996年12月	
※効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態:2002年9月 片頭痛発作の発症抑制:2011年6月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。〕
- 2) 本剤投与中はカルパネム系抗生物質(パニペナム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ピアペナム、ドリペネム水和物、テピペネム ピボキシル)を併用しないこと。〔相互作用〕の項参照
- 3) 尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。〕

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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

品名	デパケン錠100	デパケン錠200
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添加物	日局カルナバロウ、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ゼラチン、日局沈降炭酸カルシウム、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、日局白色セラック、日局白糖、日局ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他 4成分	

2. 製剤の性状

本剤はマトリックスを核とし、その上を徐放性被膜でコーティングすることにより徐放化した製剤である。

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号
デパケン錠100	8.3	5.4	0.26	KH 113	○	○	白色 糖衣錠	KH113 (錠剤本体、 PTPシート に表示)
デパケン錠200	10.6	6.6	0.52	KH 114	○	○	白色 糖衣錠	KH114 (錠剤本体、 PTPシート に表示)

安定性:本剤は糖衣錠であり、吸湿による急激な品質劣化の懸念はない。

※【効能・効果】

1. 各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
3. 片頭痛発作の発症抑制

※(効能・効果に関連する使用上の注意)

【片頭痛発作の発症抑制】

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

※【用法・用量】

1. 各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~1,200mgを1日1~2回に分けて経口投与する。
ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
3. 片頭痛発作の発症抑制
通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~800mgを1日1~2回に分けて経口投与する。
なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕
- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕
 - (1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
 - (2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

※2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。(妊婦、産婦、授乳婦等への投与)の項参照)
- 2) てんかん患者においては、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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- 3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- 4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- 5) 重篤な肝障害(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

580210721620 2



- 6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
- 7) 尿素サイクル異常症が疑われる患者においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
- 8) 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注意すること。
- 9) 本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
- 10) 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パロベネム・ベタミフロ (カルベニン) メロベネム水和物(メロベ) イミベネム水和物・シラスタ チンナトリウム(チエナム) ピアベネム(オメガシン) ドリベネム水和物 (フィニバックス) テピベネム ピボキシル (オラベネム)	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルピツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルピツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルピツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシמיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 フルファンカリウム	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害

承認時及び使用成績調査において、3,919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は254例(発現率6.5%)で、341件であった。

主な副作用は高アンモニア血症35件(0.9%)、傾眠・眠気34件(0.9%)、悪心・嘔吐29件(0.7%)、Al-P上昇14件(0.4%)、白血球減少・好中球減少17件(0.4%)、血小板減少11件(0.3%)、好酸球増多11件(0.3%)、体重増加・肥満11件(0.3%)、失調10件(0.3%)等であった。(再審査終了時)

※○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

1) 重大な副作用

- 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 急性膵炎があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇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。
 - 間質性腎炎、ファンコニー症候群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。
- ※※(6) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**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。
- 過敏症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、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ので注意すること。
 - 脳の萎縮、認知症様症状(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1~2ヵ月で回復している。
 - 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等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。
 - 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明注)
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穩、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇		
皮膚		脱毛	
過敏症	発疹		
※※ その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫	月経異常(月経不順、無月経)、多嚢胞性卵巣、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、カルシウム減少

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

※5. 高齢者への投与

- 1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- 2) てんかん患者においては、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、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。
- 3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根扁平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。]
- 2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]
- 3) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。
- 4) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。
- 5) 動物実験(マウス)で、本剤が薬酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関する可能性があるとの報告がある。
- 6) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

※7. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8. 過量投与

症状: 誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。徐放性製剤の場合、症状が遅れてあらわれることがある。

処置: 意識の低下、嘔下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキシンの投与が有効であったとする報告がある。

9. 適用上の注意

- 1) 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。
- 2) 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。

③ 薬剤交付時

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

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 ¹⁾	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 ¹⁾	>90%(およそ100 µg/mL以上の濃度では結合が飽和する。2))
分布容積 ¹⁾	0.1~0.4L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス*3)	6~8mL/hr/kg(健康成人:16~60歳) 13~18mL/hr/kg(小児てんかん患者:3~16歳、単剤投与時) {高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。4)}
尿中排泄率 ⁵⁾	1~3%(未変化体)

*吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。3)6)バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる7)ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。6)8)

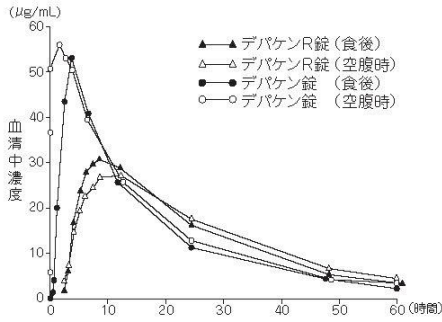
※○有効血中濃度:40~120 µg/mL

(各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 µg/mLを示唆する報告もあり、上限は150 µg/mLとする報告もある。
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。
片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。)

1. 吸収

1) 単回投与⁹⁾

健康成人8名にデパケンR錠200(徐放錠:200mg錠)、及びデパケン錠200(普通錠:200mg錠)をそれぞれ1回3錠(600mg)経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法:ガスクロマトグラフィー)



普通錠と比較してデパケンR錠では制御された溶出に由来する血中濃度の安定した持続性(服薬後6、12及び24時間のそれぞれの濃度は食後投与群:28.0、28.8、16.3µg/mL、空腹時投与群:22.9、27.4、16.8µg/mL)が認められ、また、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた。また、デパケンR錠の1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

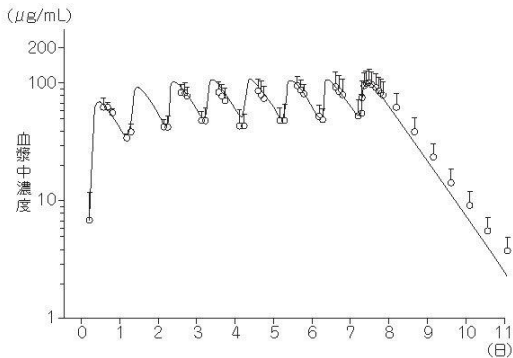
	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	V _d (L)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	27.9 ±5.3	10.26 ±1.51	12.92 ±3.34	14.00 ±2.03	863 ±271	0.79*
食後投与	31.4 ±5.3	8.95 ±1.08	12.18 ±4.03	12.84 ±1.35	843 ±262	0.83*

*CLはV_d、K_{el}より算出した。 mean±S.D., n=8

2) 反復投与¹⁰⁾

健康成人各6名にデパケンR錠200 1回600mg(3錠)1日2回、15回の反復投与及び1200mg(6錠)1日1回、8回の反復投与を行い、バルプロ酸の血漿中動態を検討した。(測定法:ガスクロマトグラフィー)

その結果、1回600mg1日2回の反復投与では6~7日で血漿中濃度が定常状態に達し、最終回投与後のC_{max}及びC_{min}はそれぞれ103.8±10.9、85.4±7.6µg/mLであった。また、1200mg1日1回反復投与後の血漿中濃度の推移は下図のとおりであって7日間で定常状態に達し、最終回投与後のC_{max}及びC_{min}はそれぞれ103.9±25.9、61.8±15.7µg/mLであった。



2. 分布

● 体組織への分布(参考:ラットでのデータ¹¹⁾)

ラットに¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)経口投与と30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

● 通過性・移行性

血液-脳関門通過性 ¹²⁾	脳内濃度: 6.8~27.9%(対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 ¹³⁾	臍帯血中濃度: 1.7倍(対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 ¹⁴⁾	母乳中濃度: 3~6%(対血中濃度比)
髄液への移行性 ¹⁵⁾	髄液中濃度: 12%(対血清中濃度比)

● 蛋白結合率

添加濃度 (µg/mL)	20	50	100	150	200
結合率(%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37℃ 3時間)による

mean±S.D.

3. 代謝・排泄^{16) 17)}

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケンR錠又はデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は両剤投与と群間で差はなく、投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクオン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

1. 開発試験時の成績

1) 一般臨床試験^{18) ~20)}

国内36施設においてデパケン錠普通錠)1日1~3回の投与によって治療されている症例を対象として、用量を変更することなくデパケンR錠(徐放錠)1日1~2回投与に用法を変更し評価した。全般改善度では著明改善42.5%(171/402)、改善45.0%(181/402)で改善以上は87.6%であった。また、両剤群間の優劣を比較すると同等若しくはデパケンR錠が優る例が多かった。(下表)

	デパケンR錠 が優る	同等である	デパケンR錠 が劣る
臨床発作 に対する効果	14例 (5.0%)	259例 (92.8%)	5例 (1.8%)
性格行動障害 に対する効果	3例 (9.1%)	30例 (90.9%)	0例 (-)
脳液に 対する効果	47例 (17.5%)	206例 (76.6%)	16例 (5.9%)

なお、デパケン錠からデパケンR錠への1日の投与回数の変更は2回→1回が217例で最も多く、次いで3回→2回80例、2回→2回52例、3回→1回44例、その他9例の順であった。

2) クロスオーバー比較試験²¹⁾

国内30施設の共同研究においてデパケン錠1日2回投与とデパケンR錠1日1回投与のクロスオーバー法で同等性を評価した結果、全般改善度、有用度も同等以上と判定されたものが98.9%(94/95)であった。

2. 使用成績調査(参考:新鮮発作型別改善度)

承認後(1990.9.28~1994.9.27)に行われた使用成績調査での症例(総症例数:3,035例)の中で、デパケンR錠使用前に他のバルプロ酸ナトリウム製剤の使用がない新鮮例:1,013例中、1981年のてんかん発作の国際分類にて記載のあった症例について、下記に改善度を示す。

● デパケンR錠の新鮮発作型別改善度

		てんかん発作の国際分類 (1981年)	改善度 (改善以上症例/調査症例数(%))
全般 発作	欠神発作		119/125 (95.2)
	ミオクロニー発作		20/ 27 (74.1)
	間代発作		29/ 36 (80.6)
	強直発作		98/109 (89.9)
	強直間代発作		340/393 (86.5)
	脱力発作		13/ 19 (68.4)
部分 発作	単純部分発作		55/ 71 (77.5)
	複雑部分発作		142/174 (81.6)
		二次性全般化発作	135/181 (74.6)

○ 躁病および躁うつ病の躁状態^{22) 23)}

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

- 米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。
- 米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意)バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{24)~28)}

- 1) 最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテトランソール痙攣(マウス、ウサギ)、ペメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 2) 全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 3) 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 4) 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5) 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6) 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット)

※2. 作用機序^{29)~31)}

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

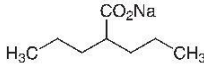
【有効成分に関する理化学的見知】

一般名: **バルプロ酸ナトリウム** Sodium Valproate

化学名: Monosodium 2-propylpentanoate

分子式: $C_8H_{15}NaO_2 = 166.19$

化学構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空気中で徐々に潮解する)。

溶解性: 水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

分配係数: $\log P_{\text{oct}} = 0.26$

測定法: フラスコシエイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

デパケンR錠100: [PTP] 100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)
[バラ] 1000錠

デパケンR錠200: [PTP] 100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)、
3000錠(10錠×300)
[バラ] 1000錠

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

(文献請求No.)

- 1) Zaccara G., et al.: Clin. Pharmacokinet., **15**, 367, (1988) 015-385
- 2) Gómez B. M. J., et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., **18**, 191, (1993) 015-349
- 3) Levy R. H., Shen D. D.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)
- 4) Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., **17**, 665, (1984) 005-329
- 5) Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **12**, 125, (1977) 000-777
- 6) 緒方宏泰, 増原慶社, 松本宣明: 臨床薬物動態学—薬物治療の適正化のために—, 125, (2000)
- 7) Riva R., et al.: Clin. Pharmacokinet., **31**, 470, (1996) 015-350
- 8) Scheyer R. D., Mattson R. H.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)
- 9) 武田明夫, 他: てんかん研究, **6**, (2), 196, (1988) 009-204
- 10) 小林 智, 他: 臨床薬理, **25**, (2), 419, (1994) 012-020
- 11) 久木野和暁, 他: 久留米医学会雑誌, **34**, (4), 369, (1971) 000-743
- 12) Vajda F. J. E., et al.: Neurology, **31**, 486, (1981) 000-661
- 13) Ishizaki T., et al.: Pediatr. Pharmacol., **1**, 291, (1981) 012-092
- 14) 前田共秀, 他: 九州薬学会会報, **40**, 27, (1986) 008-582
- 15) 武田明夫, 他: 脳と発達, **8**, (5), 401, (1976) 000-568
- 16) 藤原 徹, 他: 臨床薬理, **19**, (4), 749, (1988) 009-152
- 17) Löscher W., et al.: Neuropharmacology, **24**, (5), 427, (1985) 012-093
- 18) 河合逸雄, 他: 診療と新薬, **25**, (10), 2037, (1988) 009-199
- 19) 村田忠良, 他: 診療と新薬, **25**, (10), 2073, (1988) 009-179
- 20) 太田秀正, 他: 診療と新薬, **25**, (10), 2111, (1988) 009-154
- 21) 大田原俊輔, 他: 診療と新薬, **25**, (10), 2013, (1988) 009-200
- 22) Bowden C. L., et al.: JAMA, **271**, 918, (1994) 014-380
- 23) Pope H. G., et al.: Arch. Gen. Psychiat., **48**, 62, (1991) 014-381
- 24) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, **20**, (4), 317, (1969) 000-739
- 25) 石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, **60**, (11), 806, (1969) 000-741
- 26) 周藤勝一, 他: 応用薬理, **4**, (6), 937, (1970) 000-740
- 27) 渋谷 隼, 他: 東京医科大学雑誌, **30**, (3), 275, (1972) 005-014
- 28) Cao B.-J., et al.: Eur. J. Pharmacol., **237**, 177, (1993) 014-382
- 29) Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull., **25**, (9), 2257, (1977) 000-522
- 30) Emrich H. M., et al.: Arch. Psychiat. Nervenkr., **229**, 1, (1980) 014-384
- 31) Cutrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol., **116**, 3199, (1995) 019-643

(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

協和発酵キリン株式会社 <すり相談室>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

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

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

** 2013年2月改訂 (第7版 組成・性状の変更による改訂)

* 2009年9月改訂 (第6版 販売名変更による改訂)

日本標準商品分類番号 872316

貯法：室温保存。開封後は湿気をさけること。
 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。)

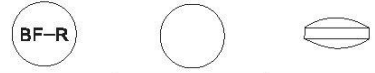
	* Biofermin R 散	Biofermin R 錠
承認番号	* 22100AMX01384000	(48AM) 104
薬価収載	* 2009年9月	1976年9月
販売開始	1974年5月	1976年10月
再評価結果	1984年6月	

耐性乳酸菌整腸剤

*** Biofermin R[®] 散**
 BIOFERMIN-R[®] POWDER

Biofermin R[®] 錠
 BIOFERMIN-R[®] TABLETS

****【組成・性状】**

	Biofermin R 散	Biofermin R 錠				
組成	1g中に耐性乳酸菌6.0mgを含有する。 添加物として、パレイショデンブ、ブドウ糖、乳糖水和物、沈降炭酸カルシウム、白糖、デキストリンを含有する。	1錠中に耐性乳酸菌6.0mgを含有する。 添加物として、トウモロコシデンブ、アメ粉、デキストリン、沈降炭酸カルシウム、タルク、白糖、ステアリン酸マグネシウムを含有する。				
性状	白色～わずかに淡黄褐色の粉末状の散剤で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はやや甘い。	白色～わずかに淡黄褐色の素錠で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。				
剤型	散 剤	素 錠				
外形	—					
		<table border="1"> <tr> <td>直 径</td> <td>厚 さ</td> <td>重 さ</td> </tr> <tr> <td>8mm</td> <td>4.2mm</td> <td>220mg</td> </tr> </table>	直 径	厚 さ	重 さ	8mm
直 径	厚 さ	重 さ				
8mm	4.2mm	220mg				
識別コード	分包品 BF-RP	BF-R				

【効能・効果】

下記抗生物質、化学療法剤投与時の腸内菌叢の異常による諸症状の改善
 ペニシリン系、セファロスポリン系、
 アミノグリコシド系、マクロライド系、
 テトラサイクリン系、ナリジクス酸

【用法・用量】

通常、成人1日3g又は3錠を3回に分割経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

****【使用上の注意】**

＜適用上の注意＞

- (1) 調製時：アミノフィリン、イソニアジドとの配合により着色することがあるので配合をさけることが望ましい。(Biofermin R 散)
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。)(Biofermin R 錠)

【臨床成績】

各種抗生物質投与中に下痢を発現した2カ月～13歳の症例に、同一抗生物質の投与を続けるとともに、本剤を投与した有効率は66.7%である¹⁾。

(裏面につづく)

【薬効薬理】

<抗菌剤含有培地での増殖性>

耐性乳酸菌は各種抗菌剤に高度の耐性を有し、抗菌剤含有培地においても増殖する²⁾。

<抗菌剤投与時の腸内での増殖性>

耐性乳酸菌は抗菌剤投与時の腸内においても増殖する (マウス)^{3,4)} (ラット)⁴⁾ (ヒト)^{5,6)}。

<有害菌の増殖抑制作用>

(1) 耐性乳酸菌は緑膿菌、ブドウ球菌、プロテウス等の増殖を抑制する (in vitro)²⁾。

(2) 耐性乳酸菌は抗菌剤投与時の腸内に出現する真菌、クロストリジウム、クレブシエラ等の増殖を抑制し、腸内菌叢の異常を改善する (マウス)^{3,4)}。

<腸内菌叢の変動抑制作用>

本剤は抗菌剤投与時の腸内菌叢の変動を抑制する。また、腸内ビフィズス菌の増加傾向を認める (マウス)^{4,7)} (ヒト)^{5,6,7)}。

<耐性の非伝達性>

耐性乳酸菌の耐性はプラスミド性のものでなく、染色体性のもので混合培養試験の結果、大腸菌、プロテウス及び腸球菌への耐性伝達は認められていない (in vitro)⁸⁾。

<抗生物質の非不活性化>

耐性乳酸菌は抗生物質を不活化しない⁸⁾。

<作用機序>

耐性乳酸菌は抗菌剤存在下においても増殖し、乳酸等を産生することにより腸内菌叢の異常を改善して、整腸作用をあらわす。

【有効成分に関する理化学的知見】

耐性乳酸菌 (*Antibiotics-Resistant Lactic Acid Bacteriae*)

菌種: *Streptococcus faecalis*

性状: 白色~わずかに黄褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

**【取扱い上の注意】

<安定性試験>

BioフェルミンR 散: 最終包装製品を用いた長期保存試験 (室温保存) の結果、外観及び生菌数等は規格の範囲内であり、通常の市場流通下において3年2カ月間安定であることが確認された⁹⁾。

BioフェルミンR 錠: 最終包装製品を用いた相対比較試験 (40℃、相対湿度75%、3カ月) の結果、外観及び生菌数等は3年2カ月間安定であることが確認されている旧製品と同等であり、通常の市場流通下において3年2カ月間安定であることが推測された⁹⁾。

**【包装】

BioフェルミンR 散 120g (1g×120)、600g (1g×600)、500g (缶入)、1kg (缶入)

BioフェルミンR 錠 100錠 (PTP包装 10錠×10)、500錠 (PTP包装 10錠×50)

1,000錠 (PTP包装 10錠×100)、1,000錠 (バラ包装)

*【主要文献】

- 1) 保科弘毅他: 小児科臨床, 35 (6): 1408 (1982)
- 2) 藤崎正弘他: 医学と薬学, 15 (4): 1225 (1986)
- 3) 山下昌之他: Bifidobacteria and Microflora, 4 (1): 23 (1985)
- 4) 羽田野守他: 医学と薬学, 15 (4): 1230 (1986)
- 5) 中村 肇他: 小児科臨床, 35 (10): 2326 (1982)
- 6) 中村 肇他: 小児科臨床, 37 (9): 2181 (1984)
- 7) 山下昌之他: 第4回日本ビフィズス菌センター学術集会予稿集 (1984)
- 8) 鹿田幸治他: 医学と薬学, 15 (5): 1503 (1986)
- 9) Bioフェルミン製薬株式会社: BioフェルミンR 散及びBioフェルミンR 錠の安定性の検討 (社内資料)

*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Bioフェルミン製薬株式会社 学術情報グループ

〒653-0011 神戸市長田区三番町五丁目5番地

電話 (078) 574-2360

FAX (078) 577-3166

製造販売元 **Bioフェルミン製薬株式会社**

〒651-2242 神戸市西区井吹台東町七丁目3番4

販売 **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

抗血小板剤

アスピリン腸溶錠100mg「トワ」

《アスピリン腸溶錠》

ASPIRIN ENTERIC-COATED TABLETS 100mg “TOWA”




貯 法：室温保存
使用期限：外箱に記載

日本標準商品分類番号 873399		
承認番号	薬価収載	販売開始
22000AMX01416	2008年7月	2008年7月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1錠中の有効成分	日局 アスピリン……………100mg		
添加物	セルロース、トウモロコシデンプン、カルメロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸Na、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、タルク		
性状	白色のフィルムコーティング錠		
識別コード	本体	Tw206	
	包装		
外形	表	裏	側面
			
錠径(mm)	7.3		
厚さ(mm)	3.2		
質量(mg)	139		

【効能・効果】

- ・ 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制
 - 狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症)
 - 心筋梗塞
 - 虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞)
- ・ 冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制
- ・ 川崎病(川崎病による心血管後遺症を含む)

【用法・用量】

- ・ 狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症)、心筋梗塞、虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞)における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合

通常、成人にはアスピリンとして100mgを1日1回経口投与する。

なお、症状により1回300mgまで増量できる。

- ・ 川崎病(川崎病による心血管後遺症を含む)に使用する場合
急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。

なお、症状に応じて適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療において、抗血小板作用の発現を急ぐ場合には、初回投与時には本剤をすりつぶしたり、かみ砕いて服用すること。
- 2) 心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行患者の初期治療においては、常用量の数倍を投与することが望ましい。
- 3) 原則として川崎病の診断がつき次第、投与を開始することが望ましい。
- 4) 川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているので、川崎病の回復期において、本剤を発症後2～3ヵ月間投与し、その後断層心エコー図等の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。冠動脈瘤を形成した症例では、冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい。
- 5) 川崎病の治療において、低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため、適宜、血小板凝集能の測定等を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕
 - 2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
 - 3) 出血傾向の素因のある患者〔出血を増強させるおそれがある。〕
 - 4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕
 - 5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕
 - 6) 気管支喘息のある患者〔気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。〕
 - 7) アルコールを常飲している患者〔アルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。（「相互作用」の項参照）〕
 - 8) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

ある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。]

- 妊婦(ただし、出産予定日12週以内の妊婦は除く)又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。]
- 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤である本剤の嚥下が不能であることから、投与しないこと。
- 幼児には本剤の嚥下が可能なことを確認して、慎重に投与すること。
- 小児等では、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので、適宜、肝機能検査を行い、注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 本剤投与中の15歳未満の川崎病の患者が水痘、インフルエンザを発症した場合には、投与を中断することを原則とするが、やむを得ず投与を継続する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔重要な基本的注意〕の項参照)

8. 過量投与

徴候と症状: 耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。

処置: 催吐、胃洗浄、活性炭投与(ただし、催吐及び胃洗浄後)、輸液注入によるアシドーシスは正、アルカリ尿促進(ただし、腎機能が正常の場合)、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。

9. 適用上の注意

- 服用時:
 - 本剤は腸溶錠であるので、急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療に用いる場合以外は、**割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。**
 - 本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい。
- 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

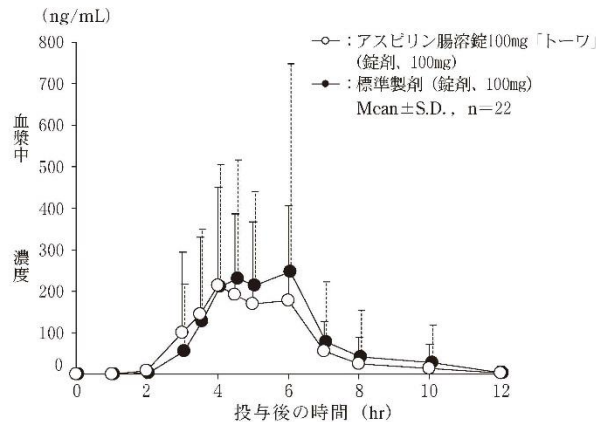
- In vitro*の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤(ジドブジン)のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

アスピリン腸溶錠100mg「トローワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アスピリンとして100mg)健康成人男子(n=22)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を

行った結果、判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出速度が同等であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第786号)」に基づく)¹⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₁₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アスピリン腸溶錠100mg「トローワ」(錠剤, 100mg)	787 ± 234	508.57 ± 172.24	5.02 ± 1.68	0.527 ± 0.368
標準製剤(錠剤, 100mg)	932 ± 523	643.06 ± 451.11	5.50 ± 1.88	0.466 ± 0.212*

(Mean ± S.D., n=22)
*: n=21

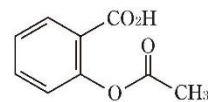
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

低用量のアスピリンは、選択的に血小板におけるプロスタグランジン類の生合成を阻害することにより、血小板凝集抑制作用を示す²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: アスピリン (Aspirin)

化学名: 2-Acetoxybenzoic acid

分子式: C₉H₈O₄

分子量: 180.16

性状: 白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、わずかに酸味がある。エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

融点: 約136℃(あらかじめ溶液を130℃に加熱しておく)

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、アスピリン腸溶錠100mg「トローワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された³⁾。

貯 法：1mg錠－室温保存
 2mg錠－遮光・室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
 使用期限：1mg錠－外箱等に表示（使用期間3年）
 2mg錠－外箱等に表示（使用期間5年）

	①	②
承認番号	22100AMX00343	13527KUY07492
薬価収載	2009年5月	1963年1月
販売開始	2003年5月	1960年11月
再評価結果		1998年3月

チアジド系降圧利尿剤

日本薬局方 トリクロルメチアジド錠

処方せん医薬品^{注1)}

フルイトラン[®]錠 1mg^①
フルイトラン[®]錠 2mg^②

シオノギ製薬

Fluitran[®]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】







1. 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕
2. 急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
3. 体液中のナトリウム，カリウムが明らかに減少している患者〔低ナトリウム血症，低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕
4. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フルイトラン錠 1mg	フルイトラン錠 2mg
成分・含量 (1錠中)	トリクロルメチアジド 1mg	トリクロルメチアジド 2mg
添加物	乳糖水和物，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，低置換度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，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，ステアリン酸マグネシウム，含水二酸化ケイ素，赤色 8号，黄色 5号

2. 性状

販売名	フルイトラン錠 1mg	フルイトラン錠 2mg
性状・剤形	白色の花形の錠剤である。	淡赤色の花形の錠剤である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 6.5mm 厚さ 約 2.4mm	直径 約 8.0mm 厚さ 約 2.5mm
重量	約 0.10g	約 0.15g
識別コード	S 1	S

【効能・効果】

高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧，
 心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，
 月経前緊張症

【用法・用量】

通常，成人にはトリクロルメチアジドとして1日2～8mgを1～2回に分経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。
 ただし，高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また，悪性高血圧に用いる場合には，通常，他の降圧剤と併用すること。

【使用上の注意】*

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 進行した肝硬変症のある患者〔肝性昏睡を誘発することがある。〕
 - (2) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合，急速な血漿量減少，血液濃縮を来し，血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
 - (3) 重篤な腎障害のある患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
 - (4) 肝疾患・肝機能障害のある患者〔肝機能を更に悪化させるおそれがある。〕
 - (5) 本人又は両親，兄弟に痛風，糖尿病のある患者〔高尿酸血症，高血糖症を来し，痛風，血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。〕
 - (6) 下痢，嘔吐のある患者〔電解質失調を起こすおそれがある。〕
 - (7) 高カルシウム血症，副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
 - (8) ジギタリス剤，糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者〔「相互作用」の項参照〕
 - (9) 減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。〕
 - (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (11) 乳児〔「小児等への投与」の項参照〕
 - (12) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強される。〕

(3)～(11)項は「副作用 (1) 重大な副作用 2), 3)及び(3)その他の副作用 代謝異常」の項参照
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので，電解質失調，脱水に十分注意し，少量から投与を開始して，徐々に増量すること。
 - (2) 連用する場合，電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
 - (3) 夜間の休息が特に必要な患者には，夜間の排尿を避けるため，午前中に投与することが望ましい。
 - (4) 降圧作用に基づくめまい，ふらつきがあらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 アヘナルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	これらの薬剤は血管拡張作用を有するので，チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

**2011年5月改訂(第20版)
*2010年6月改訂

日本標準商品分類番号
872329

処方せん医薬品:
注意-医師等の処方せんにより使用すること

貯 法:室温保存
使用期限:ケース等に表示

プロトンポンプ・インヒビター
オメプラール錠10
オメプラール錠20
オメプラゾール錠
Omepral® Tablets 10, Omepral® Tablets 20

	オメプラール錠10	オメプラール錠20
承認番号	21200AMZ00641	21300AMZ00054
薬価収載	2001年2月	
販売開始	2001年2月	1991年4月
再審査結果	2009年3月	
* 効能追加	2010年6月	







【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. アザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	オメプラール錠10	オメプラール錠20
成分・含量(1錠中)	オメプラゾール10mg	オメプラゾール20mg
添加物	ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、ヒプロメロースフタル酸エステル、タルク、カルナウバロウ	

2. 性状

販売名	オメプラール錠10	オメプラール錠20
剤形	白色のフィルムコート錠(腸溶錠)	白色のフィルムコート錠(腸溶錠)
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約6.2mm	約7.2mm
厚さ	約2.8mm	約3.3mm
重量	約0.097g	約0.143g
識別コード	△ 311	△ 312

【効能・効果】

<オメプラール錠10>
○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群

* ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<オメプラール錠20>
○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

* ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

* <効能・効果に関連する使用上の注意>
1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量】

<オメプラール錠10>

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10~20mgを経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回10mgを経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

* ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<オメプラール錠20>

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10~20mgを経口投与する。

* ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<参考>

効能・効果	オメプラール錠10	オメプラール錠20	1回投与量	用法
胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群	○	○	20mg	1日1回
逆流性食道炎	○	○	20mg	1日1回
逆流性食道炎(維持療法)	○	○	10~20mg	1日1回
非びらん性胃食道逆流症	○	-	10mg	1日1回
* 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	○	○	20mg	1日2回

○:効能あり、-:効能なし

- ** 3) 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(0.1%未満)、肝不全(頻度不明):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- * 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)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。
- 5) 視力障害(頻度不明):視力障害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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性腎炎、急性腎不全(いずれも頻度不明):間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)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。
- 7) 低ナトリウム血症(頻度不明):低ナトリウム血症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎(頻度不明):間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 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。
- 10) 錯乱状態(頻度不明):せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦躁、攻撃性等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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注1)		発疹、麻疹疹、そう痒感	多形紅斑、光線過敏症
消化器	下痢・軟便	便秘、悪心、嘔吐、鼓腸放屁、腹部膨満感、カンジダ症、口渇、腹痛、口内炎	舌炎
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇	LDH上昇	
血液	白血球数減少	血小板数減少、貧血	
精神神経系		頭痛、眠気、しびれ感	めまい、振戦、傾眠、不眠(症)、異常感覚、うつ状態
** その他		霧視、発熱、浮腫、顔面紅潮、脱毛、倦怠感、関節痛、及びBUN、クレアチニン、尿酸、トリグリセリド、血清カリウム、総コレステロールの上昇	頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下、低マグネシウム血症

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

* ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^(注1)		発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^(注2)			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 ^(注2)			好酸球数增多、血小板数減少、貧血、白血球数增多、白血球分画異常

	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

* 表中の頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 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. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等: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かと判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験(ウサギ経口138mg/kg)で胎児毒性(死亡吸収胚率の増加)が報告されている。]

(2) 授乳婦:授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット経口5mg/kg)で、母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

徴候、症状:オメプラゾールの過量投与により、悪心、嘔吐、めまい、腹痛、下痢、頭痛等が報告されている。

処置:症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 服用時:

本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせず、飲みくたすよう患者に指導すること。

(2) 薬剤交付時:

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

10. その他の注意

(1) ラットに1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。

(2) 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。

(3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。

(4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。

** (5) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

(6) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意:オメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の除菌判定を実施することが望ましい。

(7) ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

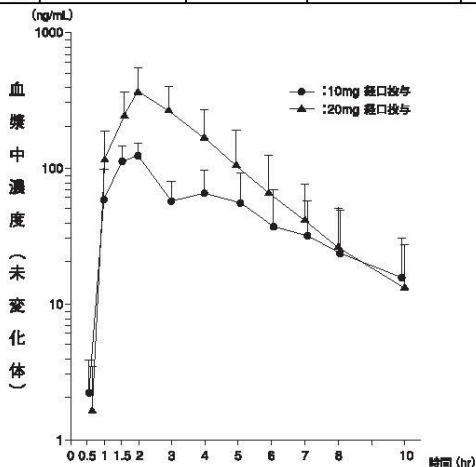
1. 血漿中濃度

(1) オメプラゾール単独投与時のデータ

健康成人(6例)にオメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後約2時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期はそれぞれ2.8時間及び1.6時間であった¹⁾。

〈健康成人6例、10mg及び20mg単回経口投与(平均値±SE)〉

投与量	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC _{0-10hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10mg	184.1±31.5	2.3±0.6	480.7±160.2	2.8
20mg	406.2±152.0	2.3±0.2	1160.4±646.3	1.6



健康成人(6例)にオメプラゾール20mgを朝食前に1日1回7日間投与したとき、第7日目のCmax及び血中濃度曲線下面積(AUC)はいずれも第1日目の約1.4倍に増加した¹⁾。

また、胃潰瘍患者(5例)及び十二指腸潰瘍患者(4例)にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に14日間投与したとき、第7日目のAUCは第1日目に比べ有意な増加が認められたが、第7日目と第14日目間ではCmax、AUCのいずれも増加は認められなかった²⁾。

(2) オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン投与時のデータ³⁾

健康成人(11例)にオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg(力価)及びクラリスロマイシン400mg(力価)を1日2回7日間反復経口投与後の血漿中オメプラゾール濃度は、投与約2.5時間後にCmaxを示し、約2時間の半減期で消失した。オメプラゾールのCmax及びAUCは、単回投与時に比して反復投与により上昇したが、投与4日目と7日目ではほぼ同様で、4日目までには定常状態に達した。

〈健康成人11例、3剤併用反復投与(平均値±SD)〉

Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
794±410	2.7±1.6	2936±1752	1.78±0.62

2. 効果発現時間

胃潰瘍患者にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に経口投与したとき、投与2～6時間後より胃酸分泌抑制効果が認められた⁴⁾。

3. 代謝

外国人のデータでは、健康成人にオメプラゾールを経口投与したとき、血漿中の主代謝物はオメプラゾールスルホン及びヒドロキシオメプラゾールで、これらの代謝物はいずれも胃酸分泌抑制作用をほとんど示さなかった^{5,6)}。また、ヒト肝ミクロソームによるin vitro試験の結果から、ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主にCYP2C19及びCYP3A4が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の4倍であると報告されている⁷⁾。CYP2C19には遺伝多型が存在し、遺伝学的にCYP2C19の機能を欠損する個体(PM)は日本人を含むモンゴル系人種で13～20%、コーカサス系人種で3～4%と報告されている⁸⁾。PMにおけるオメプラゾールの緩やかな代謝は、他のプロトンポンプ阻害剤^{9,10)}と同様である。

4. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識オメプラゾールを投与したとき、投与放射能の約80%が尿中に、約20%が糞中に排泄された⁵⁾。

5. 相互作用

外国人のデータでは、オメプラゾールは、主にチトクロームP450 2C19(CYP2C19)及び一部3A4(CYP3A4)を介して肝臓で代謝を受ける。オメプラゾールの血漿中濃度は、クラリスロマイシンとの併用により、Cmax及びAUCは約2倍に上昇した。一方、アモキシシリン水和物との併用は、オメプラゾールの血漿中動態に影響しなかった¹¹⁾。ジアゼパム、ワルファリン(R-ワルファリン)、フェニトインもCYP2C19によって代謝されるため本剤との併用により、ジアゼパム¹²⁾及びフェニトイン¹³⁾のクリアランスはそれぞれ27%及び15%低下し、ワルファリン¹⁴⁾の血中濃度は

12%上昇したとの報告がある。

6. 蛋白結合率

96～98%(限外ろ過法)

7. 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾールを1日1回20mg経口投与し、血漿中濃度を検討した試験において、血液透析による除去はほとんど認められず、透析日及び非透析日で体内薬物動態に影響はみられなかった^{15),16),17)}。

8. 生物学的同等性¹⁸⁾

オメプラゾールの20mg錠×1錠と10mg錠×2錠は生物学的に同等である。

【臨床成績】

1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Elisson症候群

716例を対象に実施された一般臨床試験の概要は次のとおりである^{19),20),21),22),23),24),25),26)}。

また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)において本剤の有用性が認められている。

疾患名	有効率	治癒率
胃潰瘍	98.0%(388/396例)	92.5%(359/388例)
十二指腸潰瘍	98.3%(238/242例)	95.7%(223/233例)
吻合部潰瘍	100%(34/34例)	97.1%(33/34例)
逆流性食道炎	97.5%(39/40例)	100%(37/37例)
Zollinger-Elisson症候群	100%(4/4例)	100%(3/3例)

(有効率は“中等度改善以上”を集計、治癒率は内視鏡判定による。)

H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした国内の臨床試験においてオメプラゾール10mg及び20mgを6ヵ月間投与した時の再発抑制効果が認められている²⁷⁾。

投与群	24週後非再発率(Kaplan-Meier法)
オメプラゾール10mg群	59.8%
オメプラゾール20mg群	87.3%

海外において、逆流性食道炎を対象にオメプラゾール10mg及び20mg投与による6ヵ月から12ヵ月の維持療法が実施された臨床試験において再発の危険因子が検討され、治療開始時の逆流性食道炎の程度、年齢、喫煙、治療開始時の逆流症状の程度が再発の危険因子であることが報告されている²⁸⁾。

2. 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール10mgを4週間投与したときの投与4週時の胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率はそれぞれ32.3%(31/96例)、45.8%(44/96例)であった²⁹⁾。

3. 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである³⁰⁾。

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	75.9% (44/58例)	81.8% (45/55例)	78.8% (89/113例)

なお、海外において、活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験³¹⁾においても同程度の成績が得られている。

注1) 各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量(「用法・用量」の項参照)とは異なる。

オメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の市販後臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン200mg又はオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである³¹⁾。

*2008年3月改訂（第2版）
2006年6月作成

貯 法：室温保存
使用期限：3年（外装容器に表示）

日本標準商品分類番号
872329

	アラント SP細粒20%	アラント SF錠100mg
承認番号	21800AMX10104000	21700AMX00174000
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	2006年6月	2006年6月
再評価結果	1982年1月	

胃・十二指腸潰瘍治療剤

アラント[®] SP細粒20%

ALANTA[®] SP Fine Granules 20%

〔アルジオキサ細粒〕

アラント[®] SF錠100mg

ALANTA[®] SF_{Tab.} 100mg

〔アルジオキサ錠〕

—禁忌（次の患者には投与しないこと）—

透析療法を受けている患者〔他のアルミニウム含有製剤で、長期投与によりアルミニウム脳症、アルミニウム骨症があらわれたとの報告がある。〕

—組成・性状—

1. 組成

販売名	アラント SP細粒20%	アラント SF錠100mg
成分・含量	日局アルジオキサ 200mg（1g中）	日局アルジオキサ 100mg（1錠中）
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースナトリウム	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸カルシウム

2. 製剤の性状

販売名	アラント SP細粒20%	アラント SF錠100mg		
	細粒剤	素錠		
剤形		表面	裏面	側面
外形	—			
直径(mm)	—	8.6		
厚さ(mm)	—	3.2		
重量(g)	—	0.22		
色調	白色	白色		
識別コード	—	Ⓚ AT		

—効能・効果—

下記疾患における自覚症状及び他覚所見の改善
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎

—用法・用量—

通常、成人にはアルジオキサとして1日300～400mg（アラント SP細粒20%は1日1.5～2g、アラント SF錠100mgは1日3～4錠）を3～4回に分経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

—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）

腎障害のある患者〔長期投与によりアルミニウム脳症、アルミニウム骨症があらわれるおそれがあるので、定期的に血中アルミニウム、リン、カルシウム、アルカリフォスファターゼ等の測定を行うこと。〕

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩、 ドキシサイクリン塩酸塩水 和物等	テトラサイクリン系抗生物質の作用が減弱するおそれがあるので、同時に服用させないこと。	本剤に含まれるアルミニウムイオンとキレートを形成し、吸収が阻害される。
ニューキノロン系抗菌剤 シプロフロキサシン、 ノルフロキサシン、 オフロキサシン等	ニューキノロン系抗菌剤の作用が減弱するおそれがあるので、同時に服用させないこと。	

3. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例3120例中、副作用は5例（0.16%）に認められ、それらはいずれも便秘であった。

	0.1～5%未満
消化器	便秘

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

5. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

*—薬物動態—

溶出挙動^{1,2)}

アラント SP細粒20%及びアラント SF錠100mgは、日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたアルジオキサ散及び

※ 2009年6月改訂（第7版、指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂）
 ※ 2005年4月改訂

日本標準商品分類番号
878114

貯 法：10mg錠，60mg錠－室温保存
 30mg錠－遮光・気密容器・室温保存

持続性癌疼痛治療剤

劇薬，麻薬，処方せん医薬品^{注1}***，*

MSコンチン錠10mg
MSコンチン錠30mg
MSコンチン錠60mg

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠

MS Contin[®]

	10mg	30mg	60mg
承認番号	16300AMZ00949	20200AMZ00633	20600AMZ00910
薬価収載	1988年11月	1990年6月	1994年7月
販売開始	1989年1月	1990年7月	1994年7月
再審査結果	1993年9月	1993年9月	

シオノギ製薬

〔規制区分から「指定医薬品」を削除〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕
2. 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕
3. 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕
4. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕
5. 痙攣状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕
6. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では，症状の悪化，治療期間の延長を来すおそれがある。〕

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













細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	MS コンチン錠 10mg	MS コンチン錠 30mg	MS コンチン錠 60mg
成分・含量 (1錠中)	モルヒネ硫酸塩水和物 10mg	モルヒネ硫酸塩水和物 30mg	モルヒネ硫酸塩水和物 60mg
添加物	無水乳糖，ヒドロキシエチルセルロース，セタノール，ステアリン酸，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，マクロゴール 400，酸化チタン 10mg錠は黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄を含有 30mg錠は赤色3号アルミニウムレーキ，青色1号アルミニウムレーキを含有 60mg錠は黄色5号アルミニウムレーキを含有		

2. 性状

販売名	MS コンチン錠 10mg	MS コンチン錠 30mg	MS コンチン錠 60mg
性状・剤形	うすい黄褐色の円形のフィルムコーティング錠で，おおいはない。	青紫～赤紫色の円形のフィルムコーティング錠で，おおいはない。	だいたい色の円形のフィルムコーティング錠で，おおいはない。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 7.1mm 厚さ 約 4.4mm	直径 約 7.1mm 厚さ 約 4.4mm	直径 約 7.1mm 厚さ 約 4.4mm
重量	約 0.155g	約 0.155g	約 0.155g
識別コード			

【効能・効果】

激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛

【用法・用量】

通常，成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として 1日 20～120mg を 2回に分割経口投与する。

なお，初回量は10mgとすることが望ましい。
 症状に応じて適宜増減する。

【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）
 - (1) 心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕
 - (2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
 - (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
 - (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕
 - (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
 - (6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
 - (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕
 - (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。〕
 - (9) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
 - (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (11) 新生児，乳児〔「小児等への投与」の項参照〕
 - (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。〕
 - (13) 前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
 - (14) 器質的幽門狭窄，痙攣性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕
 - (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕
 - (16) 胆嚢障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある。〕
 - (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合，巨大結腸症を起こすおそれがある。〕
 - (18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕
 - (2) 眠気，眩暈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) 本剤を増量する場合には，副作用に十分注意すること。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

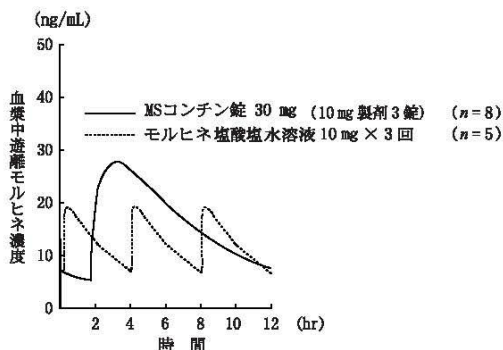


図1 MSコンチン錠及びモルヒネ塩酸塩水溶液経口投与時の血漿中遊離モルヒネ濃度予測曲線

(2) MSコンチン錠投与時のモルヒネの消失速度はモルヒネ塩酸塩水溶液投与時とほぼ一致し、AUCも両者ではほぼ同じ値を示し、差は認められなかった。しかし、MSコンチン錠の吸収速度は遅く、 T_{max} は長く、 C_{max} は低く(単位量あたり)なり、本剤の徐放性が見された(表1)²⁾。

表1 薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL) ^{注1)}	T_{max} (hr) ^{注1)}
MSコンチン錠	30 ^{注2)}	8	29.9±13.3	2.7±0.8
モルヒネ塩酸塩水溶液	10 ^{注3)}	5	19.5±8.1	0.5±0.2

	AUC_{0-12} (ng·hr/mL) ^{注1)}	$T_{1/2}$ (k_{ab}) (hr)	$T_{1/2}$ (k_{el}) (hr)
MSコンチン錠	165.5±78.3	0.41±0.27	2.58±0.85
モルヒネ塩酸塩水溶液	160.8±44.1 ^{注4)}	0.12±0.07	2.90±1.14

注1: パラメータから計算

注2: 10mg製剤3錠を12時間ごと投与

注3: 10mgを4時間ごと投与

注4: 10mg3回投与時のAUCに換算

$T_{1/2}$ (k_{ab}): 吸収半減期, $T_{1/2}$ (k_{el}): 消失半減期

(mean±S.D.)

(3) 本剤の吸収は食事による影響をほとんど受けなかった³⁾。(外国人によるデータ)

2. 代謝

モルヒネは主としてグルクロン酸抱合を受け、モルヒネ-3-グルクロナイド及び薬理活性をもつモルヒネ-6-グルクロナイドに代謝される⁴⁾。

3. 排泄

(1) MSコンチン錠1回30mg、1日2回投与時の定常状態時におけるモルヒネ、モルヒネ-6-グルクロナイド、モルヒネ-3-グルクロナイド及びこれら3者の合計の24時間の全尿中排泄率(mean±S.D.)は、それぞれ2.6±2.6%、4.8±1.8%、21.6±11.2%、29.1±14.1%であった²⁾。

(2) 腎不全患者及び血液透析患者において、モルヒネ-6-グルクロナイドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害あるいは遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある^{5),6)}。

4. その他

効果発現時間: 1時間30分~2時間

初回通過効果: 初回通過効果を受ける。生物学的利用率は22.4%である。

血漿蛋白結合率: 約35%

【臨床成績】

承認時における中等度以上の癌疼痛に対する臨床成績の概要は下表のとおりであった。

1. 同等性試験

(1) MSコンチン錠10mg製剤とモルヒネ塩酸塩錠⁷⁾

表2 臨床成績

薬剤名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
MSコンチン錠10mg製剤	43/45	95.6
モルヒネ塩酸塩錠	41/45	91.1

(2) MSコンチン錠30mg製剤と既存のモルヒネ製剤⁸⁾

表3 臨床成績

薬剤名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
MSコンチン錠30mg製剤	50/53	94.3
既存のモルヒネ製剤(モルヒネ塩酸塩製剤又はMSコンチン錠10mg製剤)	52/53	98.1

(3) MSコンチン錠60mg製剤と既存のモルヒネ製剤⁹⁾

表4 臨床成績

薬剤名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
MSコンチン錠60mg製剤	62/64	96.9
既存のモルヒネ製剤(モルヒネ塩酸塩製剤又はMSコンチン錠10mg製剤及び30mg製剤)	63/64	98.4

2. 長期投与試験¹⁰⁾

表5 臨床成績

薬剤名及び投与期間	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
MSコンチン錠10mg製剤(28日から456日間)	77/78	98.7

3. 増量時初回至適投与量試験

1日投与量60mg以下では効果不十分な癌疼痛患者151例を対象に、MSコンチン錠10mg製剤及び30mg製剤を用いて増量による初回至適投与量を検討した。なお、増量前のモルヒネ1日投与量は60mg投与例が151例中139例(92.1%)であった。

1日投与量61mg以上に増量後の初回至適投与量は、90mgが58例(38.4%)と最も多く、次いで80mgの38例(25.2%)で、120mgまでに132例(87.4%)の初回至適投与量が得られた。MSコンチン錠の1日投与量を120mgまでに増量することの意義が裏付けられたと考えられる¹¹⁾。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

鎮痛作用

鎮痛作用についてモルヒネ塩酸塩水和物を対照薬として比較した。マウスのhot plate法、酢酸ライジング法及びラットのtail flick法(いずれも経口投与)を用いて検討した結果、硫酸塩(モルヒネ硫酸塩水和物)と塩酸塩(モルヒネ塩酸塩水和物)はほぼ同程度の効力を有することが確認された(表6)¹²⁾。

表6 鎮痛作用

試験項目	使用動物 (1群の動物数)	投与経路 (投与回数)	ED ₅₀ (mg/kg)	
			モルヒネ硫酸塩水和物	モルヒネ塩酸塩水和物
hot plate法	マウス (n=15)	経口(1回)	18.6	15.0
酢酸ライジング法	マウス (n=10)	経口(1回)	9.6	7.6
tail flick法	ラット (n=15)	経口(1回)	13.2	10.0

2. 作用機序

オピオイド受容体を介して作用を示す。大脳皮質知覚領域の痛覚閾値を上昇させるほか、痛覚伝導路のうち脊髄以上の部位に作用し、脳幹の下降性抑制系の賦活や、視床及び脊髄後角を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: モルヒネ硫酸塩水和物 (JAN)

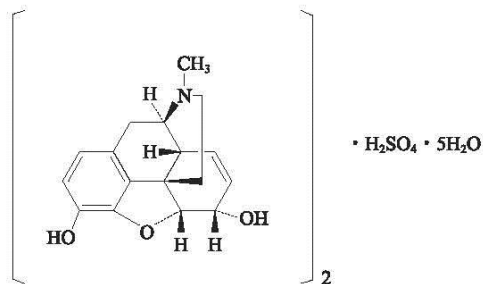
Morphine Sulfate Hydrate

化学名: (5R,6S)-7,8-Didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol sulfate (2:1) (salt) pentahydrate

分子式： $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

分子量： 758.83

化学構造式：



性状： 白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点： 280~290℃(融解発泡)
 (明確な融点及び分解点は測定できない。)

分配係数： 1.17 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

- MS コンチン錠 10mg：瓶 50 錠
 PTP100 錠 (10 錠×10)、
 PTP200 錠 (10 錠×20)
- MS コンチン錠 30mg：瓶 50 錠
 PTP100 錠 (10 錠×10)
- MS コンチン錠 60mg：瓶 50 錠
 PTP100 錠 (10 錠×10)

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 厚生省薬務局安全課：医薬品研究, 1994, 25(5), 402 [199401181]
- 2) 平賀一陽ほか：臨床薬理, 1989, 20(3), 639 [198900880]
- 3) Guy, G. et al. : The international symposium on pain control (Band, P. et al. Ed.), 1986, pp. 131-134, Purdue Frederick, Toronto
- 4) Yeh, S. Y. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1975, 192(1), 201 [197500766]
- 5) 石津隆ほか：透析会誌, 1995, 28(4), 357 [199500140]
- 6) Osborne, R. et al. : Clin. Pharm. Ther., 1993, 54(2), 158 [199302255]
- 7) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1987, 21(17), 6889 [198701742]
- 8) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1989, 23(14), 5579 [198901732]
- 9) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1993, 27(3), 1119 [199300287]
- 10) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1988, 22(4), 863 [198800046]
- 11) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1992, 26(1), 499 [199201894]
- 12) 西森可雄ほか：基礎と臨床, 1987, 21(17), 6509 [198701782]

【文献請求先】

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



製造販売元*

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

※※2013年2月改訂(第5版)

※2013年2月改訂

◆貯法:室温保存

◆使用期限:3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

劇薬
麻薬
処方せん医薬品^(※)

経皮吸収型 持続性癌疼痛治療剤

フェントス[®] テープ 1mg
フェントス[®] テープ 2mg
フェントス[®] テープ 4mg
フェントス[®] テープ 6mg
フェントス[®] テープ 8mg

Fentos[®] Tape
フェンタニルクエン酸塩
経皮吸収型製剤

注) 注意-医師等の処方せん
により使用すること

日本標準商品分類番号	878219	
承認番号	1mg	22200AMX00301000
	2mg	22200AMX00302000
	4mg	22200AMX00303000
	6mg	22200AMX00304000
	8mg	22200AMX00305000
薬価収載	2010年6月	
販売開始	2010年6月	

【警告】

本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

販売名	フェントス テープ1mg	フェントス テープ2mg	フェントス テープ4mg	フェントス テープ6mg	フェントス テープ8mg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩				
有効成分 含量(1枚中)	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg
フェンタニル としての 含量(1枚中)	0.64mg	1.27mg	2.55mg	3.82mg	5.09mg
添加物	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。				
外観 性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。				
外形					
大きさ	2.24cm × 2.24cm	3.17cm × 3.17cm	4.48cm × 4.48cm	5.48cm × 5.48cm	6.33cm × 6.33cm
面積	5cm ²	10cm ²	20cm ²	30cm ²	40cm ²
識別 コード	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛の管理にのみ使用すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日(約24時間)毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 初回貼付用量

初回貼付用量として、フェントステープ8mgは推奨されない(初回貼付用量として6mgを超える使用経験は少ない)。初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量60mg/日(坐剤の場合30mg/日、注射の場合20mg/日)、経口オキシコドン量40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤4.2mg(25μg/hr;フェンタニル0.6mg/日)に対して本剤2mgへ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表

(オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量)

フェントステープ1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均 吸収量(フェンタニルとして) ^(注)	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日

本剤 使用 前 の 鎮 痛 剤	モルヒネ	経口剤(mg/日)	≤ 29	30~89	90~149	150~209
	モルヒネ	坐剤(mg/日)	≤ 10	20~40	50~70	80~100
		注射剤/静脈内投与(mg/日)	≤ 9	10~29	30~49	50~69
	オキシコドン	経口剤(mg/日)	≤ 19	20~59	60~99	100~139
	フェンタニル経皮吸収型製剤(mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6	

注) フェントステープ8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

2. 初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の〔使用方法例〕を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。〔薬物動態〕の項参照

[使用方法例]

使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例
1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2～3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4～6回	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。

*経皮吸収型製剤を除く

患者により上記表の[使用方法例]では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与(レスキュー)により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

3. 用量調整と維持

1) 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与(レスキュー)により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

2) 増量

本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]

鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与(レスキュー)された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、本剤を1mg(0.3mg/日)又は2mg(0.6mg/日)ずつ増量する。ただし、1mgから増量する場合は2mgに増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mg(7.2mg/日)を超える場合は、他の方法を考慮すること。

3) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4. 使用の中止

- 1) 本剤の使用を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2) 本剤の使用を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上(16.75～45.07時間)かかることから、

他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)

- 1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 2) 喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある。]
- 3) 徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある。]
- 4) 肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。]
- 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- 6) 40℃以上の発熱が認められる患者[本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。]
- 7) 薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]
- 8) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- ※※ 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。[「適用上の注意」の項参照]
- 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 8) 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。

9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。

10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。

11) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に使用すること。〔相互作用〕の項参照]

12) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤使用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

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
※※ CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	フェンタニルのAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
※※ CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

413例中236例(57.1%)に副作用がみられた。主な副作用は傾眠(12.6%)、悪心(11.6%)、嘔吐(10.4%)、便秘(9.9%)等であった(承認時)。

1) 重大な副作用

(1) 呼吸抑制(0.5%)

呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が有効である。

(2) 意識障害(0.2%)

意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) 依存性(頻度不明^注)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。

また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。

(4) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^注)

ショック、アナフィラキシー様症状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使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(5) 痙攣(頻度不明^注)

間欠性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注) 類薬の添付文書において使用上の注意に記載されている副作用。

2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明
精神神経系		傾眠	めまい、頭痛、不眠、譫妄	幻覚、気分変動	健忘
循環器					血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈
※※ 皮膚		貼付部位の痒痒感	痒痒、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑、貼付部位の皮膚炎
呼吸器			咽頭痛、呼吸困難		
消化器		悪心、嘔吐、便秘、下痢	食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、腹痛、胃炎、味覚異常	
肝臓			ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇		
腎臓			尿蛋白	BUN上昇	排尿困難
血液			好中球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少	血小板数増加、好酸球増加	
その他			倦怠感、発熱、発汗、血中カリウム減少	しゃっくり	口渇

5. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。
[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]¹⁾

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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[動物実験(ラット)で胎児死亡が報告されている。]²⁾
- 2) 授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]³⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

1) 症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1) 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- (2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- (3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

1) 交付時

(1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。

(2) 包装袋を開封せず交付すること。

※ (3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等(下記の「2) 貼付部位」、「3) 貼付時」、「4) 貼付期間中」、「5) 保管方法」の項参照)を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。

(4) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。

(5) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

2) 貼付部位

(1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。

(2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

(3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。

(4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。

(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

(5) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

4) 貼付期間中

※※ (1) 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。[海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者(特に小児)が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。]

(2) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はばんそう膏等で縁を押さえること。完全に剥離した場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があるので注意すること。

※※ (3) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。

※※ 5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

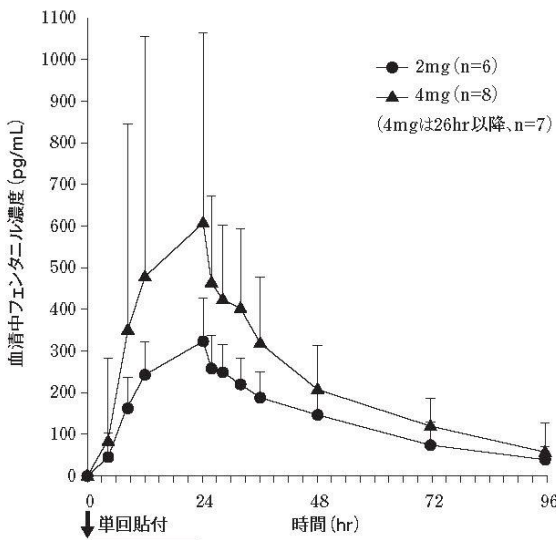
1) 癌性疼痛患者における単回貼付時の薬物動態⁴⁾

本剤(2及び4mg)を24時間単回貼付したときのAUC₀₋₂₄、AUC_{0-∞}及びC_{max}の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。t_{max}及び製剤剥離後のt_{1/2}は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	本剤剥離後のt _{1/2} (hr)
2mg (n=6)	20.1 ± 6.1	349 ± 96	15614 ± 5959	4763 ± 1100	27.09 ± 14.14
4mg (n=7)	20.6 ± 5.9	724 ± 553	31126 ± 15917	9316 ± 9856*	37.76 ± 46.60

*: n=8

平均値±標準偏差



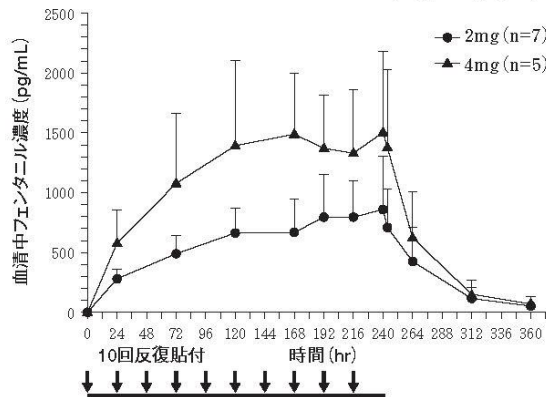
血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

2) 癌性疼痛患者における反復貼付時の薬物動態⁵⁾

本剤 (2及び4mg) を10回反復貼付 (1回24時間) したとき、AUC₂₁₆₋₂₄₀の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。製剤剥離後のt_{1/2}は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	AUC ₂₁₆₋₂₄₀ (pg·hr/mL)	本剤剥離後のt _{1/2} (hr)
2mg (n=7)	19961 ± 9222	31.31 ± 9.78
4mg (n=5)	34102 ± 14409	25.73 ± 7.00

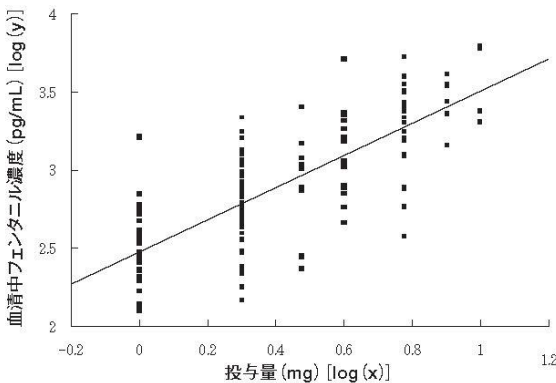
平均値±標準偏差



血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

3) 用量と血清中濃度との関係⁶⁾

本剤を3日間以上同一用量 (1~10mg) で貼付した癌性疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された (パワーモデル: log (y) = 2.46 + 1.03 · log (x))。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

2. 分布

1) 組織への分布 (参考:ラット)⁷⁾

[¹⁴C]フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤をラット背部皮膚に単回経皮投与したとき、放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、小腸、大腸、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃、腎臓、顎下腺で高濃度であった。

2) 胎児移行性 (参考:ラット)⁸⁾

妊娠ラットに[³H]フェンタニルを単回皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は、母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2.0倍高く推移したことが報告されている。

3) 乳汁移行性 (外国人)⁹⁾

分娩時にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている。

4) 血漿蛋白結合率⁷⁾

ヒト血漿蛋白結合率は89.1% (in vitro、超遠心法、5ng/mL) であった。

3. 代謝 (参考:ラット)⁷⁾, in vitro⁹⁾

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物はピペリジン環の酸化的N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝マイクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

4. 排泄⁵⁾

癌性疼痛患者に本剤 (2及び4mg) を10回反復貼付 (1回24時間) したとき、貼付開始後216~240時間 (10回目貼付時) の尿中にはフェンタニルが24.88及び60.61μg、ノルフェンタニルは292.36及び550.78μg排泄された [排泄量 (平均値) はいずれもフェンタニルクエン酸塩の換算量として算出]。

【臨床成績】

本剤の臨床成績

(1) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験¹⁰⁾

一定量のモルヒネ製剤 (経口モルヒネ換算量として89mg/日以下) 又はオキシコドン経口剤 (59mg/日以下) が投与され、24時間のVAS値が35mm未満に疼痛がコントロールされている日本人癌性疼痛患者65例を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤へ切り替えて7日間同一用量を貼付したときの最終評価時 (7回目剥離時又は中止時) の本剤貼付開始前からのVAS値の変化量とその95%信頼区間は0.6mm [-3.4, 4.6] であり、95%信頼区間の上限及び下限の絶対値は予め設定された同等性の基準値 (15mm以下) の範囲内であった。

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時のVAS値変化量

前治療オピオイド鎮痛剤	全体		モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
	1又は2mg		1mg	2mg	1mg	2mg
本剤貼付用量	1又は2mg		1mg	2mg	1mg	2mg
評価例数	65		13	16	17	19
本剤貼付開始前VAS値 (mm)	13.1 ± 9.9		16.5 ± 11.6	11.9 ± 10.7	11.5 ± 8.8	13.3 ± 9.0
最終評価時のVAS値 (mm)	13.8 ± 16.4		19.2 ± 17.5	18.6 ± 25.3	7.5 ± 7.7	11.6 ± 9.3
最終評価時のVAS値変化量 (mm)	0.6 ± 16.1		2.7 ± 14.9	6.7 ± 27.4	-4.1 ± 6.6	-1.7 ± 7.3

平均値±標準偏差

(2) フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験¹¹⁾

6日間以上一定量のフェンタニル経皮吸収型製剤が投与されている日本人痛性疼痛患者75例を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験において、最終評価時(9回目剥離時又は中止時)の有効率及び本剤貼付開始前(フェンタニル経皮吸収型製剤投与期)からの最終評価時のVAS値変化量は下表のとおりであった。

フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた時の有効率

	全体	a群	b群
評価例数	56	43	13
最終評価時の有効率(有効例数)	83.9% (47)	86.0% (37)	76.9% (10)
本剤貼付開始前(3日間)の平均VAS値(mm)	21.7 ± 19.5	13.8 ± 11.5	49.3 ± 16.6
最終評価時のVAS値(mm)	21.0 ± 20.5	15.0 ± 16.3	40.8 ± 21.3
最終評価時のVAS値変化量(mm)	-0.7 ± 15.1	1.7 ± 13.5	-8.5 ± 17.9

平均値±標準偏差

a群: 前観察期のVAS値が35mm未満(疼痛管理良好)

b群: 前観察期のVAS値が35mm以上(疼痛管理不良)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{12,13)}

(1) 本剤の主薬であるフェンタニルクエン酸塩は、ペペリジン系の合成オピオイドであり、フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネに比べて約100倍強力である。

(2) 体性感覚野の誘発電位を指標としたウサギ歯髄刺激試験において、本剤(2mg)は1日1回、3日間の貼付で2~72時間まで持続的な鎮痛効果を示した。

2. 作用機序^{14,15)}

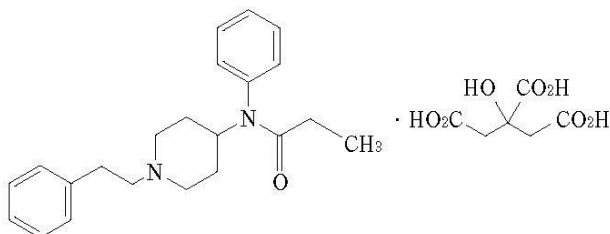
フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示すことから、 μ オピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名: フェンタニルクエン酸塩 (JAN)、fentanyl citrate (JAN, INN)

化学名: *N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocitrate

構造式:



分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量: 528.59

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【包装】

フェントステープ1mg:7枚(1枚×7)

フェントステープ2mg:7枚(1枚×7)

フェントステープ4mg:7枚(1枚×7)

フェントステープ6mg:7枚(1枚×7)

フェントステープ8mg:7枚(1枚×7)

【主要文献】

- 1) Bentley, J. B., et al.: Anesth. Analg., 61, 968-971, 1982
- 2) 久光製薬社内資料(ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験)
- 3) Leuschen, M. P.: Clin. Pharmacy, 9, 336-337, 1990
- 4) 久光製薬社内資料(単回貼付試験)
- 5) 久光製薬社内資料(反復貼付試験)
- 6) 久光製薬社内資料(モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験)
- 7) 久光製薬社内資料(ラットにおける薬物動態試験)
- 8) 大塚宏之 他: 薬理と治療, 29, 865-876, 2001
- 9) Feierman, D. E.: Drug Metab. Dispos., 24, 932-939, 1996
- 10) 久光製薬社内資料(モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験)
- 11) 久光製薬社内資料(フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験)
- 12) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版(廣川書店), 669-728, 2007
- 13) 久光製薬社内資料(ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用)
- 14) Maguire, P., et al.: Eur. J. Pharmacol., 213, 219-225, 1992
- 15) Raynor, K., et al.: Mol. Pharmacol., 45, 330-334, 1994

※【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内2-4-1

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

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

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元

 **久光製薬株式会社**
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408

発売元

 **協和発酵キリン株式会社**
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

経皮吸収型鎮痛・抗炎症剤

ロキソプロフェンNaテープ50mg「EE」

Loxoprofen Na tape 50mg「EE」

ロキソプロフェンNaテープ100mg「EE」

Loxoprofen Na tape 100mg「EE」 〈ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤〉

	50mg	100mg
承認番号	22500AMX00130000	22500AMX00131000
薬価収載	2013年6月	2013年6月
販売開始	2013年6月	2013年6月

- 〔貯 法〕 室温保存、遮光した気密容器に保存。
開封後はチャックを閉めて保存すること。
〔使用期限〕 外箱及び内袋に表示の使用期限内に使用すること。

【禁 忌】（次の患者には使用しないこと）

1. 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者
〔喘息発作を誘発することがある。〕

【組成・性状】

販売名	ロキソプロフェンNaテープ50mg「EE」	ロキソプロフェンNaテープ100mg「EE」
有効成分（1枚中）	ロキソプロフェンナトリウム水和物 56.7mg（無水物として50mg）	ロキソプロフェンナトリウム水和物 113.4mg（無水物として100mg）
添加物	エステルガム、ジブチルヒドロキシトルエン、ステレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、 メントール、流動パラフィン、その他3成分	
性状・剤形	無色透明～微黄色半透明の膏体を支持体に展延し、膏体表面をライナーで被覆したテープ剤 わずかに特異なおいがある。	
大きさ	7cm×10cm（膏体1g）	10cm×14cm（膏体2g）

【効能・効果】

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

【用法・用量】

1日1回、患部に貼付する。

※【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
気管支喘息の患者
〔病態を悪化させることがある。〕
2. 重要な基本的注意
(1)消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
(2)皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。
(3)慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
3. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚	水疱、腫脹、癢疹、紅斑、接触性皮膚炎、皮疹、皮下出血、皮膚刺激、色素沈着
消化器	胃不快感、上腹部痛、下痢・軟便
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 γ -GTP上昇
その他	浮腫

4. 高齢者への使用

高齢者に使用する場合は、貼付部の皮膚の状態に注意すること。

※5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

※(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ使用する。
〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕

※(2)他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

6. 小児等への使用

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（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

使用部位

- (1)損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (2)湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

ロキソプロフェンNaテープ100mg「EE」と標準製剤について、健康成人男性の背部皮膚に一定時間（4、24時間）貼付した時の角質層中のロキソプロフェン量を指標として、両製剤の生物学的同等性を検証した。本剤と標準製剤の薬物移行量の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内で両製剤の生物学的同等性が確認された。 (①)

【薬効薬理】

ロキソプロフェンナトリウム水和物はプロドラッグであり、活性代謝物のトランスOH体が酸性非ステロイド性抗炎症薬としての作用を示す。炎症のケミカルメディエーターであるプロスタグランジン（PG）生合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害し、プロスタグランジンの産生を抑制することにより、抗炎症作用を現す。

また抗炎症作用以外に、解熱及び鎮痛作用を現すが、これらの作用もPG生合成阻害に起因する共通のものと考えられる。即ち、細菌感染や各種の刺激により組織や細胞が損傷を受けると、内因性の発熱物質が遊離され、それらが体温調節中枢を刺激することによりPGの産生が促され、PGは体温調節中枢の設定温度を上昇させる。これが発熱の機序であるが、NSAIDsはこの過程におけるPGの産生を抑制することによって設定温度を正常に戻すことで解熱効果を発揮する。また、組織の損傷が起こると発熱物質である（裏面につづく）

るブラジキニンが産生され、同時に産生されたPGはこのブラジキニンの発痛作用を増強すると考えられる。従って、NSAIDsによりPGの産生が阻害されれば、鎮痛効果が得られることになる。なお、構成型COX (COX-1) と誘導型COX (COX-2) に対する選択性はない。(②③)

【有効成分に関する理化学的知見】

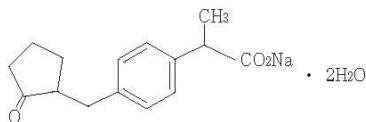
一般名：ロキソプロフェンナトリウム水和物 (Loxoprofen Sodium Hydrate)

化学名：Monosodium 2-[4-(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl} propanoate dihydrate

分子式：C₁₅H₁₇NaO₃ · 2H₂O

分子量：304.31

構造式：



物理化学的性状：

ロキソプロフェンナトリウム水和物は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

本品1.0gを新たに煮沸して冷却した水20mLに溶かした液のpHは6.5～8.5である。

【取扱い上の注意】

長期保存試験

長期保存試験(25℃、相対湿度60%、24ヵ月)の結果、ロキソプロフェンNaテープ50mg「EE」及びロキソプロフェンNaテープ100mg「EE」(最終包装)は、通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。(④)

【包装】

ロキソプロフェンNaテープ50mg「EE」……………70枚(7枚×10)
700枚(7枚×100)

ロキソプロフェンNaテープ100mg「EE」……………70枚(7枚×10)
700枚(7枚×100)

【主要文献】

- ① 生物学的同等性に関する資料
(エルメッド エーザイ株式会社 社内資料)
- ② 第十六改正日本薬局方解説書(廣川書店) C-654 (2011)
- ③ 第十六改正日本薬局方解説書(廣川書店) C-5363 (2011)
- ④ 安定性に関する資料(エルメッド エーザイ株式会社 社内資料)



【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

エルメッド エーザイ株式会社 FAX 03-3980-6634
〒170-0013 東京都豊島区東池袋3-23-5

【商品情報お問い合わせ先】

エルメッド エーザイ株式会社 商品情報センター ■0120-223-698
エーザイ株式会社 hhcホットライン ■0120-419-497

製造販売元  エルメッド エーザイ株式会社
東京都豊島区東池袋3-23-5
販売提携  エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

	0.25%	0.5%
承認番号	21800AMX10334000	21800AMX10335000
薬価収載	2006年6月	
販売開始	2006年6月	

持続性 緑内障・高眼圧症治療剤

チモプトール®XE 点眼液 0.25%

チモプトール®XE 点眼液 0.5%

貯法: 気密容器、しゃ光、室温保存
 (凍結を避けること)

使用期間: 2年
 使用期限: 外箱に表示

Timoptol® - XE Ophthalmic Solution 0.25%・0.5%
 チモロールマレイン酸塩持続性点眼液

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕
- (2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※【組成・性状】

販売名	チモプトール®XE 点眼液0.25%	チモプトール®XE 点眼液0.5%
剤形	点眼剤	
有効成分の名称	日本薬局方 チモロールマレイン酸塩	
容量	2.5mL	2.5mL
含量: 1mL中にチモロールとして	2.5mg	5.0mg
添加物	ジェランガム、トロメタモール、ベンゾドア シニウム臭化物、D-マンニトール	
pH	6.5~7.5	
性状	無色〜わずかに白色を帯びた、わずかに粘性のある無菌水性点眼剤	

【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

【用法・用量】

通常、0.25%製剤を1回1滴、1日1回点眼する。

なお、十分な効果が得られない場合は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日1回点眼する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肺高血圧による右心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- (2) うっ血性心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- (4) コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 他点眼剤を併用するにあたっては、本剤を最後に点眼するよう指導すること。なお、やむを得ず本剤点眼後に他点眼剤を使用する場合には、ゲル化した点眼液が他点眼剤の吸収を妨げるおそれがあるため、本剤点眼後に十分な間隔をあけて他点眼剤を使用するよう指導すること。
- (2) 点眼直後、製剤の特徴として眼の表面で涙液と接触することにより点眼液がゲル化するため、霧視又はぼたつきが数分間持続することがあるので、このことを患者に十分説明し、注意させること。
- (3) 全身的に吸収される可能性があり、β-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。
- (4) 縮瞳剤から本剤投与に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがある。また、閉塞隅角緑内障にチモプトール®点眼液を単独使用し眼圧上昇を来した例が報告されているので、閉塞隅角緑内障への使用に際しては縮瞳剤との併用が必要である。

※3. 相互作用

【併用注意】 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジベプリル塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン 枯渇剤: レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β-遮断剤 (全身投与): アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩	眼圧下降あるいはβ-遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤: ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤: ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがあるため、心機能に注意する。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β-遮断作用 (例えば心拍数減少、徐脈)の増強が報告されている。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるP450 (CYP2D6)を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。



4. 副作用

臨床試験（治験）

総症例364例中、副作用が報告されたのは31例（8.52%）であった。主な副作用は、眼科的には霧視8件（2.20%）、結膜充血7件（1.92%）、角膜上皮障害7件（1.92%）、眼刺激症状5件（1.37%）であり、全身的には徐脈2件（0.55%）であった。

（参考）

チモプトール®点眼液の使用成績調査及び臨床試験

臨床試験（治験）

総症例818例中、副作用が報告されたのは148例（18.09%）であった。主な副作用は、眼科的には眼刺激症状81件（9.90%）、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害36件（4.40%）、霧視・視力低下等の視力障害22件（2.69%）であり、全身的には徐脈等の不整脈8件（0.98%）、頭痛6件（0.73%）であった。

使用成績調査（再審査終了時）

総症例5,617例中、副作用が報告されたのは266例（4.74%）であった。主な副作用は、眼科的には角膜炎・角膜びらん等の角膜障害80件（1.42%）、眼刺激症状53件（0.94%）、霧視・視力低下等の視力障害21件（0.37%）であり、全身的には徐脈等の不整脈23件（0.41%）、頭痛13件（0.23%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) 気管支痙攣（0.1%未満）、呼吸困難（0.1%未満）、呼吸不全（頻度不明）
- 3) 心ブロック（0.1%未満）、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）
- 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

※(2) その他の副作用

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

種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	角膜知覚低下、複視	灼熱感・かゆみ・異物感等の眼刺激症状、霧視・視力低下等の視力障害、角膜炎・角膜びらん・角膜上皮障害等の角膜障害、結膜充血、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼乾燥感、眼痛、眼瞼下垂、結膜浮腫、眼瞼浮腫、濾胞性結膜炎、眼脂	羞明
眼（無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合）	眼底黄斑部に浮腫、混濁（定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分にすること）		
循環器	失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感	動悸、徐脈等の不整脈、低血圧	
精神神経系	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常	頭痛、めまい、不眠	
消化器	下痢、消化不良		悪心、口渇
その他	脱力感、耳鳴	不快	胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳

（注釈）副作用の項に記載の頻度は、原則として本剤の臨床試験、チモプトール®点眼液の臨床試験及び使用成績調査結果のうち、発現頻度の高い方の値に基づく。

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、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

（参考）

器官形成期のラットに500mg/kg/dayを経口投与した試験で骨質遅延が、マウスに1,000mg/kg/day、ウサギに200mg/kg/dayを経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。

8. 適用上の注意

点眼時：

(1) 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開眼させ結膜嚢内に点眼し、1～5分間開眼して涙液部を圧迫させた後開眼する。

(2) 使用時、キャップをしたまま点眼瓶を下に向け、1回振ってから（何回も振る必要はない）キャップを開けて点眼すること。

(3) 点眼のとき、容器の先端が眼やまわりの組織に触れないように注意すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

外国人のデータでは、健康成人に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後、涙液部圧迫処置の有無（n=20）及び閉眼処置の有無（n=16）による1時間後の平均血漿中濃度を比較検討した。その結果、平均血漿中濃度は涙液部圧迫処置群、無処置群では、各々0.41ng/mL、1.28ng/mLで、閉眼処置群、無処置群では、各々0.46ng/mL、1.34ng/mLを示し、これらの処置による血漿中移行抑制が有意に認められた。²⁾

外国人のデータにおいて、健康成人（n=6）に0.5%の本剤（1日1回点眼）又はチモプトール®点眼液0.5%（1日朝夕の2回点眼）をクロスオーバー法により8日間点眼した後の最高血漿中濃度の平均は、本剤では0.28ng/mL、チモプトール®点眼液では朝夕それぞれ0.46ng/mL及び0.35ng/mLであった。

2. 吸収・分布

（参考）

白色ウサギに¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を点眼した場合、角膜から速やかに吸収され、角膜、虹彩、毛様体、前房水などに高度に分布するが、水晶体、視神経、血漿などへの分布は少ないことが認められた。一方、有色ウサギでは、メラニン色素を含まない組織での分布は白色ウサギと同等であるが、メラニン色素を含む虹彩、毛様体、網脈絡膜には高度に分布することが認められた。³⁾

【臨床成績】

1. 国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤（1日1回点眼）の有効性は、緑内障、高眼圧症患者390例を対象に全国89施設で実施された比較試験において、チモプトール®点眼液（1日2回点眼）と同等であることが認められている。⁴⁾長期投与試験を含む一般臨床試験は全国29施設で実施され、74.8%（95/127例）の有効率を示した。

2. 健康成人又は緑内障患者に点眼した場合、瞳孔径、視力にほとんど影響を及ぼすことなく眼圧を下降させる。^{5)~7)}

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用

ウサギにおけるα-キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている。⁸⁾

2. β-受容体遮断作用

ラット、イヌ、ネコにチモロールマレイン酸塩を全身投与した場合、イソプレナリンにより惹起された心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加は著明に抑制され、本剤のβ-受容体遮断作用はピンドロールと同程度、プロプラノロールより数倍強力である。^{9)~10)}また、チモロールマレイン酸塩は有意の内因性交感神経刺激作用、直接心筋抑制作用、局所麻酔作用を示さない。^{9)~10)}

3. 作用機序

眼圧下降作用機序の詳細は明らかでないが、サル¹¹⁾、健康成人¹²⁾でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィ試験^{5)~13)}において、チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。しかし房水流出率の増加が関与するとの報告もある。^{14)~15)}

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

化学名：(2S)-1-[(1, 1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1, 2, 5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

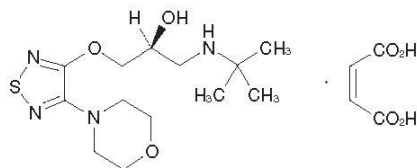
分子式： $C_{18}H_{24}N_4O_5S \cdot C_4H_4O_4$

分子量：432.49

融点：約 197°C (分解)

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすい。0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

構造式：



【包装】

チモプトル®XE点眼液0.25% (2.5mL)：10瓶

チモプトル®XE点眼液0.5% (2.5mL)：10瓶

【主要文献】

- 1) 宇治幸隆 他：眼科臨床医報, 74(8)：1036, 1980
- 2) Zimmerman, T. J. et al. : Arch. Ophthalmol., 102(4)：551, 1984
- 3) Araie, M. et al. : Jpn. J. Ophthalmol., 26(3)：248, 1982
- 4) 北澤克明 他：あたらしい眼科, 13(1)：143, 1996
- 5) 藤永 豊 他：眼科臨床医報, 74(4)：409, 1980
- 6) 北沢克明 他：眼科臨床医報, 74(2)：158, 1980
- 7) 瀬川雄三：眼科臨床医報, 74(4)：415, 1980
- 8) Vareilles, P. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 16(11)：987, 1977
- 9) Hall, R. A. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 213：251, 1975
- 10) 田辺堅三郎 他：応用薬理, 17(3)：455, 1979
- 11) Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24(9)：1269, 1983
- 12) 新家 真 他：日本眼科学会雑誌, 84(10)：1436, 1980
- 13) 玉田康房 他：日本眼科紀要, 31(10)：1667, 1980
- 14) 錦織恂子 他：日本眼科紀要, 31(4)：729, 1980
- 15) 推原芳郎 他：眼科臨床医報, 74(7)：924, 1980

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9:00～18:00 (土日祝日・当社休日を除く)



製造販売元 萬有製薬株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

® : Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
7526-11

鎮痛剤

劇薬、向精神薬、
習慣性医薬品

注意—習慣性あり

処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

医療外使用を防止するため、本品の保管管理には
十分注意すること。レパタン®坐剤0.2mg
レパタン®坐剤0.4mg

ブプレノルフィン塩酸塩坐剤

Lepetan® suppositories 0.2mg・0.4mg

	レパタン坐剤0.2mg	レパタン坐剤0.4mg
承認番号	20200AMZ00648	20200AMZ00649
薬価収載	1990年5月	1990年5月
販売開始	1990年6月	1990年6月
再審査結果	1999年3月	1999年3月

貯法：室温保存

使用期限：製造後3年(外箱に表示)

TD29X2B16

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な呼吸抑制状態及び肺機能障害のある患者[呼吸抑制が増強されることがある。]
3. 重篤な肝機能障害のある患者[代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。]
4. 頭部傷害、脳に病変のある場合で、意識混濁が危惧される患者[呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。]
5. 頭蓋内圧上昇の患者[頭蓋内圧が更に上昇するおそれがある。]
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
7. 直腸炎、直腸出血又は著明な痔疾のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
レパタン坐剤0.2mg	1個中ブプレノルフィン塩酸塩0.216mg (ブプレノルフィンとして0.2mg)	プロピレングリコール、マクロゴール400、マクロゴール1000、マクロゴール6000、トコフェロール
レパタン坐剤0.4mg	1個中ブプレノルフィン塩酸塩0.432mg (ブプレノルフィンとして0.4mg)	

2. 製剤の性状

レパタン坐剤0.2mg、0.4mgはいずれも白色不透明な紡錘形の肛門坐剤で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

販売名	形状	長さ(mm)	直径(mm)	重さ(g)
レパタン坐剤0.2mg		約27	約8.7	約1.35
レパタン坐剤0.4mg		約29	約9.4	約1.75

〔効能・効果〕

下記疾患並びに状態における鎮痛
術後、各種癌

〔用法・用量〕

術後：通常、成人にはブプレノルフィンとして1回0.4mgを直腸内に投与する。その後、必要に応じて約8～12時間ごとに反復投与する。

ただし、術直後の激しい疼痛にはブプレノルフィンの注射剤を投与し、その後、必要に応じて坐剤を投与する。

各種癌：通常、成人にはブプレノルフィンとして1回0.2mg又は0.4mgを直腸内に投与する。その後、必要に応じて約8～12時間ごとに反復投与する。なお、低用量より投与を開始することが望ましい。

※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)呼吸機能の低下している患者[呼吸抑制があらわれることがある。]
- (2)肝、腎機能の低下している患者[作用が増強されるおそれがある。]

(3)胆道疾患のある患者[動物実験(イヌ)において高用量(0.1mg/kg iv.以上)でOddi筋の収縮がみられる。]

(4)麻薬依存患者[麻薬拮抗作用を有するため禁断症状を誘発するおそれがある。]

(5)薬物依存の既往歴のある患者[薬物依存を生じることがある。]

(6)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1)本剤を投与後、特に起立、歩行時に悪心、嘔吐、めまい、ふらつきなどの症状があらわれやすいので、投与後はできる限り安静にするように注意すること。特に、外来患者に投与した場合には十分に安静にした後、安全を確認して帰宅させること。

(2)眠気、めまい、ふらつき、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)薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないように慎重に投与すること。

(4)用法・用量の範囲で効果のない場合は、他の治療方法に切り替えること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢性鎮痛剤 ペンタゾシン エプタゾシン臭化水素酸塩 酒石酸トルファンール等	本剤の作用が増強することがあるので、併用が必要な場合は一方又は両方の投与量を減らすなど慎重に投与すること。	本剤は中枢性鎮痛剤と同じオピオイドレセプターに作用するため。
ベンゾジアゼピン誘導体・その他の鎮静剤 ジアゼパム ニトラゼパム メダゼパム 中枢抑制剤(催眠剤等) バルビツール酸誘導体 (フェノバルビタール等) アルコール等		ともに中枢神経抑制作用を有するため。
モルヒネ	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用が必要な場合は一方又は両方の投与量を減らすなど慎重に投与すること。また、本剤は高用量(8mg連続皮下投与)においてモルヒネの作用に拮抗するとの報告がある。	本剤はモルヒネと同じオピオイドレセプターに作用するため、本剤の作用は、脳内オピオイドレセプターの飽和濃度に左右される。
MAO阻害剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	機序は不明であるが、本剤の代謝速度や生体アミンの変化が関係していると考えられている。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール エリスロマイシン リトナビル アガザナビル硫酸塩等	本剤の作用が増強するおそれがあるため、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 フェノバルビタール リファンピジン カルバマゼピン フェニトイン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

4. 副作用

調査症例4,006例中313例(7.81%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(承認時及び再審査終了時)。以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

(1) 重大な副作用

- 呼吸抑制、呼吸困難(0.1~5%未満)：呼吸抑制、呼吸困難があらわれることがある。呼吸抑制から呼吸不全、呼吸停止に至った症例が報告されているので、観察を十分に行うこと。呼吸抑制があらわれた場合、人工呼吸又は呼吸促進剤のドキサプラム塩酸塩水和物が有効である。ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩などの麻薬拮抗薬の効果は確実ではない。
- 舌根沈下(頻度不明*)：手術後早期に舌根沈下による気道閉塞があらわれることがある。このような場合には気道確保等の適切な処置を行い、投与を中止すること。
- ショック(頻度不明*)：ショック症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、顔面蒼白、呼吸困難、チアノーゼ、血圧降下、頻脈、全身発赤等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- せん妄(頻度不明*)、妄想(0.1%未満)：せん妄、妄想があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 依存性(頻度不明*)：長期の使用により薬物依存を生じることがあるので観察を十分に行い、慎重に投与すること。長期使用後、急に投与を中止すると、不安、不眠、興奮、胸内苦悶、嘔気、振戦、発汗等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましい。
- 急性肺水腫(頻度不明*)があらわれたとの報告がある。
- 血圧低下から失神に至った症例(頻度不明*)が報告されている。

(2) その他の副作用

種類/頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
精神神経系	めまい・ふらつき、眠気、頭痛・頭重感、発汗、幻覚、見当識障害、不安感	意識障害、痙攣、しびれ、鎮静、軽度の多幸感、興奮、健忘、悪夢等	抑うつ、顔面蒼白
循環器	血圧低下	血圧上昇、動悸、徐脈、皮膚潮紅、熱感等	不整脈、胸内苦悶
消化器	嘔気、嘔吐、口渇、食欲不振、便秘、腹痛	下痢、腸管運動障害、肛門部痛等	
過敏症 ^(注)	痒痒感、発疹等		
肝臓		総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等	
眼		羞明感、視力異常等	縮瞳
その他	倦怠感、不快感、尿閉	脱力感、悪寒、尿失禁、発熱、耳鳴	

注)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

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、用量に留意して慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[外国において、妊娠中に本剤を大量に投与した患者から出生した新生児に禁断症状がみられたとの報告がある。また、動物実験(ラット)で難産、拙劣な哺育行動、出生児の生存率の低下及び体重増加の抑制が報告されている。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- 投与経路：直腸内投与による外用にのみ使用すること。
- 投与時期：できるだけ排便後に投与すること。

※※[薬物動態]

1. 血漿中濃度¹⁾

術後患者にブプレノルフィン坐剤0.2mg、0.4mgを直腸内投与し血漿中濃度を測定した結果、 t_{max} はいずれも約2時間で注射剤の筋肉内投与に比べ遅かった。本剤投与後の血漿中濃度には用量反応性がみられた。

2. 代謝、排泄²⁾

ヒト(成人男子、筋肉内投与)においてブプレノルフィンは主に肝臓で代謝され、グルクロン酸抱合あるいはN-脱アルキル化を受ける。

主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、糞中への排泄率は約70%で、残りは尿中へ排泄される。

3. 薬物の肝酸化型代謝に関するチトクロームP450分子種主としてCYP3A4(in vitro)

[臨床成績]

全国64施設で実施した術後疼痛及び癌性疼痛に対する臨床試験の概要は次のとおりである。

- 術後疼痛：中等度から重度の術後疼痛に対する本剤0.2mg、0.4mg単回投与試験における中等度改善以上の改善率はそれぞれ35.6%(16/45例)、52.6%(20/38例)であった³⁾。中等度から重度の術後疼痛に対する二重盲検試験において、ブプレノルフィン注射剤0.2mgを筋肉内投与し、その6時間後より本剤0.4mgを8時間ごとに投与したときの有効以上の有効率は80.4%(78/97例)であった⁴⁾。
- 癌性疼痛：軽度から中等度の癌性疼痛に対する二重盲検試験において、本剤0.2mgの有効以上の有効率は94.1%(32/34例)であった⁵⁾。中等度から重度の癌性疼痛に対する二重盲検試験において、本剤0.4mgの中等度改善以上の改善率は67.7%(44/65例)であった⁶⁾。癌性疼痛に対する本剤0.2~0.4mgの長期投与試験においても有効性が認められた⁷⁾。

※※[薬効薬理]

鎮痛作用⁹⁾

ブプレノルフィンは中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発揮し、化学刺激、熱刺激、圧刺激及び電気刺激を侵害刺激として用いたいずれの試験においてもモルヒネ、ペンタゾシンより強く、かつ長い鎮痛効果を示す。なお、モルヒネに対する拮抗作用はナロキソン塩酸塩とほぼ同程度かやや弱い。

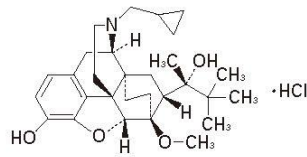
※[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：ブプレノルフィン塩酸塩

[Buprenorphine Hydrochloride(JAN)]

化学名：(2S)-2-[(5R,6R,7R,14S)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3-hydroxy-6-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl]-3,3-dimethylbutan-2-ol monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₉H₄₁NO₄ · HCl

分子量：504.10

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

融点：約268℃(分解)

[包装]

レペタン坐剤0.2mg：50個

レペタン坐剤0.4mg：50個

※※[主要文献及び文献請求先]

主要文献

- 1) 太城力良ほか：麻酔，38(2)，182-189，1989
- 2) Heel, R.C. et al.：Drugs，17，81-110，1979
- 3) 田口鐵男ほか：薬理と治療，16(11)，4577-4594，1988
- 4) 佐藤寿雄ほか：医学のあゆみ，148(4)，285-294，1989
- 5) 檀健二郎ほか：医学のあゆみ，148(6)，435-446，1989
- 6) 田口鐵男ほか：医学のあゆみ，148(8)，553-564，1989
- 7) プブレノルフィン坐剤研究会：薬理と治療，16(11)，4623-4638，1988
- 8) 檀健二郎ほか：薬理と治療，16(11)，4639-4650，1988
- 9) 桧山隆司ほか：日薬理誌，79(3)，147-162，1982

文献請求先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

※※ 本剤は平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号に基づき、投薬は1回14日分を限度とされています。

グリコペプチド系抗生物質製剤

処方せん医薬品*

バンコマイシン塩酸塩散0.5g「サワイ」

VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE

バンコマイシン塩酸塩散

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号

876113

承認番号	22000AMX00622000
薬価収載	2008年7月
販売開始	2008年7月

※注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【組成・性状】

組成

バンコマイシン塩酸塩散0.5g「サワイ」は、1バイアル中に日局バンコマイシン塩酸塩0.5g(力価)を含有する。

製剤の性状

剤形	性状
散剤	白色の塊又は粉末 無菌製剤

【効能・効果】

1. 感染性腸炎

〈適応菌種〉

バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、クロストリジウム・ディフィシル

〈適応症〉

感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)

2. 骨髄移植時の消化管内殺菌

【用法・用量】

1. 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)

用時溶解し、通常、成人1回0.125~0.5g(力価)を1日4回経口投与する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

2. 骨髄移植時の消化管内殺菌

用時溶解し、通常、成人1回0.5g(力価)を非吸収性の抗菌剤及び抗真菌剤と併用して1日4~6回経口投与する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の調節を行い、慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕
- 本剤を感染性腸炎に投与するとき、7~10日以内に下痢、腹痛、発熱等の症状改善の兆候が全くみられない場合は投与を中止すること。
- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。
 - 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。

- 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認すること。
- 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、疾病の治療上必要な最低限の期間の投与にとどめること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 本剤の成分又はペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- ペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質による難聴又はその他の難聴のある患者(難聴が発現又は増悪するおそれがある。)
- 腎障害のある患者(重度の腸管炎症のある患者では、吸収され、蓄積するおそれがあり、バンコマイシン塩酸塩の静脈内投与で報告されているものと同様な副作用が発現する危険性があるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕)
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

偽膜性大腸炎等の腸管病変が重篤でかつ高度の腎障害患者(血液透析中等)では、本剤の経口投与により蓄積を起こす可能性があり、バンコマイシン塩酸塩の静脈内投与で報告されているものと同様な副作用が発現する危険性があるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

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
コレステラミン	同時に投与すると本剤の臨床効果が減弱するおそれがあるので、数時間間隔をあけて投与すること。	コレステラミンは腸管内でバンコマイシンと結合する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- ショック：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状(血圧低下、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴り、発汗等)があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 注射用バンコマイシン塩酸塩製剤で、アナフィラキシー様症状、急性腎不全、間質性腎炎、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎、第8脳神経障害、偽膜性大腸炎、肝機能障害、黄疸があらわれることが報告され

ているので、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。

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発熱、発疹、潮紅、悪寒、蕁麻疹、痒痒
血液	好酸球増多、白血球減少、血小板減少、貧血
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇
消化器	下痢、悪心・嘔吐、食欲不振
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
その他	口内炎、舌炎

注) 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。

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が、特に腎機能障害が高度(血液透析中等)でかつ偽膜性大腸炎等の腸管病変が高度の患者では、吸収され、排泄が遅延して蓄積を起こす可能性があるため、腎機能等に注意して、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。〔静脈内投与により、ヒト母乳中への移行が認められている。〕

7. 適用上の注意

- *1 調製方法：本剤はバイアル入りの散剤(無菌)である。骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合は、注射器を用い5～10mLの溶解液(注射用水等)で溶解する。
- *2 調製時：薬剤溶液そのまま服用しにくい場合には、単シロップ等で矯味してもよい。
- *3 服用時(骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合)：用時溶解液は無菌のものを用い、溶解後は直ちに服用すること。また、服用にあたっては口腔内殺菌のために薬剤溶液で十分含嗽した後飲用することが望ましい。

【薬効薬理】

- バンコマイシンはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対して、*in vitro*及び*in vivo*ですぐれた効果が認められている。その作用は細胞壁ペプチドグリカンの合成阻害と細胞膜の変性及びRNA合成阻害であり、殺菌的である。¹⁾
- 生物学的同等性試験

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)およびクロストリジウム・ディフィシル(*C.difficile*)の臨床分離株に対する抗菌力比較試験(MIC、MBC)並びに*C.difficile*感染によるハムスター偽膜性大腸炎モデルに対する治療効果比較試験において、バンコマイシン塩酸塩散0.5g「サワイ」と標準製剤(散剤)の生物学的同等性が確認された。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バンコマイシン塩酸塩(Vancomycin Hydrochloride)

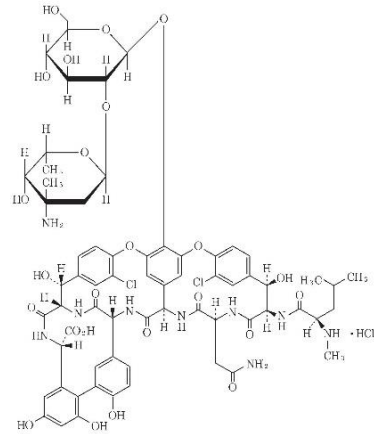
略号：VCM

化学名：(1S, 2R, 18R, 19R, 22S, 25R, 28R, 40S)-50-〔3-Amino-2, 3, 6-trideoxy-3-C-methyl- α -L-lyxo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyloxy]-22-carbamoylmethyl-5, 15-dichloro-2, 18, 32, 35, 37-pentahydroxy-19-[(2R)-4-methyl-2-(methylamino)pentanoylamino]-20, 23, 26, 42, 44-pentaoxo-7, 13-dioxo-21, 24, 27, 41, 43-pentaazaocactacyclo[26.14.2.2^{3,6}.0.2^{14,17}.1^{8,12}.1^{20,33}.0^{10,25}.0^{31,39}]pentaconta-3, 5, 8, 10, 12(50), 14, 16, 29, 31, 33(49), 34, 36, 38, 45, 47-pentadecaene-40-carboxylic acid monohydrochloride

分子式：C₆₆H₇₇Cl₂N₉O₂₄・HCl

分子量：1485.71

構造式：



性状：バンコマイシン塩酸塩は白色の粉末である。水に溶けやすく、ホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。吸湿性である。

【取扱い上の注意】

- 安定性試験
バイアルに充てんしたものをを用いた長期保存試験(25℃60%RH、2年間)の結果、通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。³⁾

【承認条件】

使用施設を把握すると共に施設の抽出率、施設数を考慮して以下の対策を講ずること。

- 適切な市販後調査(感受性調査を含む)を継続し、情報を収集すること。
- 収集した情報を解析し、適切な使用を確保するため医療機関に対し必要な情報提供を継続すること。
- 安全性定期報告に準じた報告書を年1回厚生労働省に継続して提出すること。

【包装】

10バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- 主要文献
 - “第15改正日本薬局方 解説書,” 廣川書店, 東京, 2006, C-3194～C-3200.
 - 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
 - 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]
- 文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕
沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 0120-381-999 FAX: 06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K04 A130304

中枢性尿崩症用剤

※ 劇薬、
処方せん医薬品*

デスモプレシン点鼻液0.01%協和

DESMOPRESSIN Intranasal 0.01% Kyowa
DDAVP点鼻液

※ 承認番号	22100AMX01749
※ 薬価収載	2009年 9月
販売開始	1979年 4月
国際誕生	1972年12月

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【組成・性状】

※1. 組成

デスモプレシン点鼻液0.01%協和は、1瓶2.5mL中に次の成分を含有する。

有効成分	デスモプレシン酢酸塩水和物*250µg
添加物	日局クロロブタノール、日局塩化ナトリウム、pH調整剤

*旧一般の名称:酢酸デスモプレシン

2. 製剤の性状

外 観	規格pH域	識別記号
無色透明の液 (褐色瓶入)	3.5~5.0	KH404 (ラベルに表示)

*目盛付点鼻チューブ添付

*液漏れ防止用予備キャップ添付

【効能・効果】

中枢性尿崩症

【用法・用量】

小児: 通常デスモプレシン酢酸塩水和物として1回2.5µg~5µg(0.025~0.05mL)を1日1~2回鼻腔内に投与する。
成人: 通常デスモプレシン酢酸塩水和物として1回5µg~10µg(0.05~0.1mL)を1日1~2回鼻腔内に投与する。
投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減する。

〔鼻腔内投与法〕

「適用上の注意」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) 高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者〔血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 下垂体前葉不全を伴う患者〔病状が不安定なため、水中毒等が発現しやすい。〕
- 3) アレルギー性鼻炎を起こしたことがある患者
- 4) 鼻疾患を有する患者〔鼻腔内投与のため吸収が安定しないおそれがある。〕
- 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 多飲・多尿・低比重尿を示す疾患として中枢性尿崩症(パンプレシン感受性尿崩症)・心因性多飲症・腎性尿崩症・高カルシウム血症に基づく多尿症がある。これら各種疾患に基づく多尿を鑑別し、**パソプレシン欠乏による尿崩症のみに使用すること。**

- ※※2) 渴中枢異常を伴う症候性尿崩症の患者では水出納のバランスがぐずれやすいので、本剤投与中は**血清ナトリウム値**に十分注意すること。
- 3) 本剤投与中に**水中毒症状**を来すことがあるので、次の点に注意すること。

- (1) 過度の飲水避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。
- (2) 適正な飲水量、適正な用法の習得並びに維持量を決定するまで、入院するなど必要な処置をとることが望ましい。
- (3) 本剤投与中は患者の状態を観察し、**水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等)**の発現に十分注意すること。
- 4) **水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導すること。**
 - (1) 指示された飲水量、用法・用量を厳守すること。
 - (2) 過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。**発熱、喘息等**の飲水が増加する疾患を合併している場合は特に注意すること。
 - (3) **水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等)**があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。
 - (4) 他院や他科を受診する際には、**本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。**
- 5) 尿量が自然に減少する患者がいるので観察を十分にし**漫然と投与しないこと。**

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清Na、血漿浸透圧等をモニターすること。	左記薬剤は抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある。

※※4. 副作用

本剤の承認時までの調査及び1982年4月までの市販後の副作用頻度調査、デスモプレシン・スプレー 2.5協和の承認時までの調査において1,305例中、副作用の発現例は159例(発現率12.2%)、237件であった。主な副作用は、頭痛66件(5.1%)、嘔気・嘔吐41件(3.1%)、浮腫25件(1.9%)、鼻粘膜刺激21件(1.6%)、水中毒[低ナトリウム血症]20件(1.5%)等であった。

また、本剤と同一成分であるデスモプレシン・スプレー 10協和の承認時までの調査及び市販後の使用成績調査においては1,015例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は36例(発現率3.6%)、60件であった。主な副作用は頭痛6件(0.6%)、ヘモグロビン減少5件(0.5%)、食欲不振、嘔気各4件(0.4%)、顔面浮腫3件(0.3%)、嘔吐、腹痛、鼻出血、発熱、不眠、傾眠、鼻部不快感、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、BUN上昇、ヘマトクリット減少、尿蛋白陽性化各2件(0.2%)等であった。(スプレー 10再審査終了時)

1) 重大な副作用

脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒があらわれることがあるので、過量な水分の摂取には十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、高張食塩水の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行うこと。(頻度不明: 国外報告、国内自発報告に基づく)

2) その他の副作用

次のような副作用(点鼻液、スプレー 2.5、スプレー 10)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	0.5～5%未満	0.5%未満
代謝	浮腫、 低ナトリウム血症	
精神神経系	頭痛	強直性痙攣、眠気、めまい、 不眠
過敏症		全身痒痒感、発疹、 顔面浮腫、蕁麻疹
消化器	嘔気・嘔吐	食欲不振、腹痛
循環器		顔面蒼白、のぼせ
その他	鼻粘膜刺激	鼻炎、発汗、全身倦怠感、 鼻出血、発熱

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので症状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

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、嘔気、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

処置：投与を中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張若しくは高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

1) 投与時

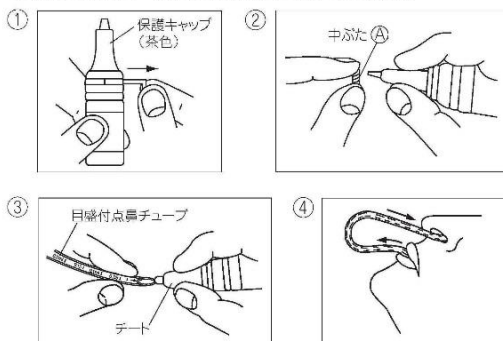
投与前には吸収を安定させるため鼻をかむなどの注意をすること。

2) 目盛付点鼻チューブによる鼻腔内投与方法

- 瓶の中央にあるプラスチック製のつまみを引っぱり保護シールを切り（図①参照）、プラスチック製の保護キャップを外す。
- 瓶上部的のチートに薬液がたまっていないことを確認し、瓶先端の中ぶた△をひねって取る。（図②参照）
- 目盛付点鼻チューブを片手に持ち、もう片方の手で瓶をさかさにして、その先端を点鼻チューブの矢印のついた入口に軽く押しあてる程度に固定する。これだけで薬液はチューブ内にゆっくりと自動的に入っていくので必要な目盛まで薬液がチューブ内に入ったら、チートをチューブから離す。（図③参照）

注意：チューブは目盛を手前側にし、目盛が見やすいように水平に持つ。点鼻チューブに入れるのが難しければ、糖尿病用・ツベルクリン用注射器を用いて用量を吸い取り点鼻チューブに移すとよい。

- 点鼻チューブの端から1.5～2cmのところを指でつまみ、鼻孔内に差し込む。点鼻チューブのもう一端を口にくわえ、息を止め、頭をそらし、短く強く薬液を吹き込む。こうすれば薬は鼻腔内だけに限られ、咽頭にたれてくることはない。（図④参照）



- 使用後は必ずチートに薬液がたまっていないことを確認してから予備キャップ（液漏れ防止用）をかぶせ、次いで茶色の保護キャップをする。点鼻チューブは水で洗ってからよく振って水が残らないようにし、また次の投与時に使う。

* 製品に同封されている「デスモプレシン点鼻液0.01% 協和・投与方法と取扱い上の留意点」の説明書もご参照ください。

3) 保管

本剤は冷蔵庫に保管する。なお、旅行等で携行する場合は極力温度差の少ない場所に保管する。

注意：ポケット等、体温が直接伝わるころに入れて携帯すると液漏れを起こすおそれがある。

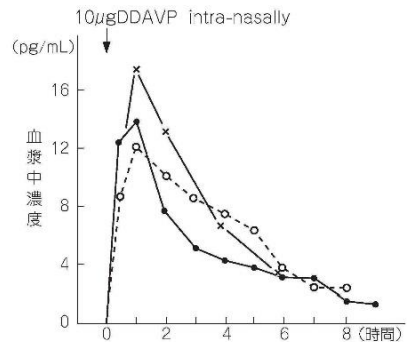
10. その他の注意

動物実験（ラット）で泌乳低下（母乳の出が悪くなる）の可能性が示唆されている。

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

中枢性尿崩症患者3名にデスモプレシン酢酸塩水和物（DDAVP）10μgを鼻腔内投与した場合の血漿中濃度推移は下図のとおりである。



● 作用発現時間と作用持続時間¹⁾²⁾

投与後30分～2時間で発現し、6～24時間持続する。（投与量及び重症度も含めて個人差がある。）

● 蛋白結合率（限外差法）³⁾

添加濃度 (pg/mL)	2	50	100
血清蛋白結合率 (%)	76.3±3.3	74.2±2.8	74.0±3.4

mean±S.D.

2. 排泄¹⁾

尿崩症患者の糸球体でろ過されたDDAVPの約60%が尿中に排泄される。

【臨床成績】⁴⁾

国内37施設98例の中枢性尿崩症に対し、全例有効であった。なお尿量を基準とした本剤の有効投与量は治療前の1日尿量5,000mL以上の症例では1日15～20μg、5,000mL以下の症例では1日5～20μgが標準的必要量であった。

【薬効薬理】^{5)～7)}

腎の尿細管における水の再吸収を促進し、抗利尿ホルモン（バソプレシン）不足による尿濃縮能の低下を回復させる。また、バソプレシンと比較して次の3つの作用特性を示す。

- 抗利尿作用が、長時間持続する。
- 血管収縮作用（昇圧作用）が極めて弱く、他の平滑筋に及ぼす影響も少ない。
- 鼻腔内投与で確実な抗利尿効果を発現する。



※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デスマプレシン酢酸塩水和物
Desmopressin Acetate Hydrate
化学名：1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate
略名：DDAVP
分子式：C₄₆H₆₄N₁₄O₇S₂·C₂H₄O₂·3H₂O=1183.31
構造式：



性状：白色の粉末である。
溶解性：水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【包 装】

1瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 清水倉一, 他: 最新医学, 33 , (9), 1875, (1978)	000-818
2) 田中敏章, 他: 日児誌, 81 , (3), 201, (1977)	004-186
3) 社内資料: 倉光智子, 他: 125I-W8008の <i>in vitro</i> 蛋白結合	
4) 田苗綾子, 他: 日内分泌会誌, 54 , 676, (1978)	003-974
5) Vávra J., et al.: Lancet, 1 , 948, (1968)	000-824
6) Anderson K. E., et al.: Acta. Endocrinol., 69 , 640, (1972)	004-293
7) 清水倉一, 他: 内科, 37 , 838, (1976)	004-182

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 <すり相談室>
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

プロモーション提携

フェリング・ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門2-3-17

提携

フェリング インターナショナルセンター SA

スイス

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

吸入ステロイド喘息治療剤

パルミコート®吸入液 0.25mg
パルミコート®吸入液 0.5mg

ブデソニド吸入用懸濁剤

Pulmicort®Respules® 0.25mg・0.5mg

	0.25mg	0.5mg
承認番号	21800AMY10113	21800AMY10114
薬価収載	2006年9月	
販売開始	2006年9月	
国際誕生	1981年10月	

貯 法:遮光して室温保存
使用期限:アルミピロー包装及び外箱に表示
の使用期限内に使用すること
注 意:「取扱上の注意」の項参照

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
- 本剤の成分に対して過敏症(接触性皮膚炎を含む)の既往歴のある患者

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

結核性疾患の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	パルミコート吸入液0.25mg	パルミコート吸入液0.5mg
成分・含量 [1アンブル (2mL)中]	ブデソニド 0.25mg	ブデソニド 0.5mg
添加物	エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート80、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物	

2. 性状

販売名	パルミコート吸入液0.25mg	パルミコート吸入液0.5mg
剤形	吸入用懸濁剤	
色・形状	白色～微黄白色の無菌の懸濁液	
容器	<p>ポリエチレン製アンブル 約27mm 吸入専用 約51mm 厚さ:約10mm 表示:緑色の文字</p>	<p>ポリエチレン製アンブル 約27mm 吸入専用 約51mm 厚さ:約10mm 表示:紫色の文字</p>
pH	4.0～5.0	

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

- * 通常、成人にはブデソニドとして0.5mgを1日2回または1mgを1日1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は2mgまでとする。
- 通常、小児にはブデソニドとして0.25mgを1日2回または0.5mgを1日1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は1mgまでとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。
- 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザーを使用すること。なお、ネブライザーは機種により使用法・性能¹⁾・²⁾が異なるため、患者に対してその使用法をよく指導し、習熟させること。なお、必要に応じて、患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にもその使用法をよく指導し、習熟させること。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
 - 重度な肝機能障害のある乳幼児患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- 重要な基本的注意
 - 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。なお、通常本剤の効果は投与開始から2～8日で認められ、最大効果は4～6週間の継続投与で得られる。
 - 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
 - 気管支粘液の分泌が著しい患者には、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。
 - 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性気管支拡張剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与え、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。
 - 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法強化と感染症の治療を考慮すること。
 - 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。
 - 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を長期投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるため、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
 - 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
 - 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中に離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
 - 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。
 - 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に

長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に
行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4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
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を 全身投与した場合と同様 の症状があらわれる可能 性がある。	CYP3A4による本剤の代 謝が阻害されることによ り、本剤の血中濃度が上 昇する可能性がある。 〔薬物動態〕の項参照)

* 4. 副作用

国内で実施された成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験にお
いて、安全性評価対象例中本剤が投与された症例105例中15例
(14.3%)に副作用が認められた。内訳は、口腔咽頭不快感5例(4.8%)、
口腔咽頭痛2例(1.9%)等であった。(用法・用量追加承認時)

国内(2試験)および米国(8試験)で実施された乳幼児気管支喘息患
者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例1554例中164
例(10.6%)に副作用が認められた。その主な症状は、カンジダ症44例
(2.8%)、精神運動亢進16例(1.0%)、口腔カンジダ症14例(0.9%)、咽喉
頭疼痛11例(0.7%)であった。

また、そのうち国内では、安全性評価対象例61例中7例9件に副作用
が認められており、その症状は口唇炎1例(1.6%)、口内炎2例(3.3%)、
口腔カンジダ症3例(4.9%)、皮膚炎1例(1.6%)、接触性皮膚炎1例
(1.6%)であった。(承認時)

その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^(注1)		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血 管浮腫等の過敏症状
** 口腔・呼吸器	咽喉頭症状(刺激感、 疼痛)、口腔カンジダ 症	咳嗽、嘔声、感染、鼻出血、味覚 異常、気管支痙攣 ^(注2)
消化器		悪心
精神神経系	落ち着きのなさ	行動障害、神経過敏、うつ病、不 眠
その他		皮膚掻傷

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う
こと。

注2) 短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

* 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危
険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験で催
奇形作用が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立して
いない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような
場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置
を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 吸入前

1) 本剤はネブライザーを用いて吸入する薬剤であり、その使用
法、吸入法を十分に説明すること。(「取扱上の注意」の項
参照)

2) 泡立っていない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用
すること。

* 3) 吸入時には新しいアンプルを使用し、既に開管したアンプル
の残液は使用しないこと。

(2) 吸入後

1) 口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、本剤吸入後に、うがい
、または口腔内をすすぐこと。うがい、口腔内のすすぎが困
難な患者にかぎり、水分を取らせること。

* 2) フェイスマスクを使用する場合には、口のまわりに薬剤が付着
して残る可能性があるため水で顔を洗うこと。

3) ネブライザー内の残液は使用しないこと。

(3) 配合使用

他剤との配合使用については、有効性・安全性が確認されていな
いことから、配合せず個別に吸入させることが望ましい。

* なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切なる者に対し
ても十分に説明し、指導すること。

10. その他の注意

(1) 6ヵ月~4歳の日本人気管支喘息患者計61例を対象とした国内
の臨床試験において(対照群なしのオープン試験)、投与96週ま
での評価で肺炎が計9例(14.8%)、気管支肺炎が計6例(9.8%)に
報告されている。なお、本剤開始前の2~4週間の観察期間で、気
管支肺炎は認められなかったが、肺炎が1例(1.6%)に認められ
た^{3),4)}。また、6ヵ月~12ヵ月の外国人気管支喘息患者計141例を
対象とした米国のプラセボ対照二重盲検試験では、12週間の投
与期間で、プラセボ群(49例)では報告はなかったが、肺炎が本剤
投与群(92例)で計3例(3.3%)に報告された⁵⁾。

(2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白
内障が発現することが報告されている^{6),7)}。

【薬物動態】

* 1. 血漿中濃度

外国人の成人気管支喘息患者に本剤1mgを1日2回ネブライザー^(注1)
より吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は吸入開始後、約40分
で最高濃度に達し、その後速やかに消失した。定常状態における薬物
動態パラメータを以下に示す⁹⁾

AUC (nmol・h/L)	Cmax (nmol/L)	Tmax (min)	t _{1/2} (h)
5.98 (72.6)	1.97 (70.9)	39.9 (13.9)	3.89 (30.9)

22例の幾何平均値(%CV)、但しTmaxは算術平均値(SD)

外国人の小児気管支喘息患者(3~6歳、n=10)に本剤1mgをネブライ
ザー^(注1)より単回吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は速やかに
最高濃度に達した。AUCは4.6nmol・h/L、終末相の半減期は2.3時間
であり、これらは外国人成人に同量を吸入投与したときの薬物動態パ
ラメータと同様の値を示した。外国人の小児気管支喘息患者(3~6
歳)における全身の利用率は約6%であった⁹⁾。

注1) パリ・マスター・ネブライザーシステム(パリLCプラスネブライ
ザー及びパリ・マスター・コンプレッサーの組み合わせ)を用い
て投与

2. 分布

外国人の小児気管支喘息患者(3~6歳)における定常状態の分布容
積は3L/kgであり、外国人健康成人と顕著な違いはなかった⁹⁾。in vitro
試験において、ヒト血漿蛋白質との結合率は、1~100nmol/Lの濃度範
囲で約90%であった¹⁰⁾。

3. 代謝

外国人の健康成人男子に³H標識ブデソニド100μgを静脈内投与した
ときの血漿及び尿中の主要代謝物は、16α-ヒドロキシプレドニゾン及
び6β-ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかつ
た¹¹⁾。

これらの主要代謝物の糖質コルチコイド活性は未変化体の1%以下で
あった¹²⁾。代謝にはチトクロームP450のCYP3A4が関与する¹³⁾。

4. 排泄

外国人の健康成人男子に³H標識ブデソニド100μgを静脈内投与した
とき、96時間までに投与量の57%が尿中に、34%が糞中に排泄され
た¹¹⁾。

5. 薬物相互作用

外国人の健康成人にブデソニド3mg(カプセル剤)とケトコナゾール
200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド
単剤投与時に比べて6.8倍上昇した¹⁴⁾。また、ブデソニド1000μg(加
圧式定量噴霧吸入器)を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与
したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2
倍上昇した¹⁵⁾。

【臨床成績】

* [成人]

国内で実施された第III相試験において、日本人成人気管支喘息患
者105例に対し、低用量群では観察期間にパルミコートタービュヘイ
ラー200μg1日2回を4週間投与した後、治療期間に本剤0.5mg1日2回
又は1.0mg1日1回を6週間投与^(注1)し、高用量群では観察期間にパルミ
コートタービュヘイラー400μg1日2回を4週間投与した後、治療期間に
本剤1.0mg1日2回を6週間投与^(注1)した結果、全体(低用量群+高用量
群)における朝のPEF値の変化量^(注2)(平均値±標準偏差[95%信頼区
間])は3.3±21.4L/min[-0.9, 7.4]であり、対応する用量において両製

剤の類似性が示された¹⁶⁾。

- 注1) パリ・ターボボーイ・ネブライザーシステム(パルLCプラスネブライザー及びパリ・ボーイN・コンプレッサーの組み合わせ)を用いて投与
- 注2) 観察期におけるパルミコートタービュヘイラー投与最終2週間の平均値と治療期における本剤投与最終2週間の平均値との差

*【小児】

国内で実施された臨床試験成績(オープン試験)は以下のとおりであった。

(1) 無作為割付並行群間試験成績³⁾

吸入ステロイド剤を必要とする小児気管支喘息患者(6ヵ月～5歳未満)61例に本剤0.25mg/日2回、0.5mg/日1回を6週間投与³³⁾し、その時点で十分効果が得られていない症例については、0.5mg/日2回、1mg/日1回に増量し、計12週間投与したとき、1週間あたりの喘息発作頻度は投与前(平均値±標準偏差)9.92±4.83回から12週後2.93±4.57と有意に減少した(変化量-6.99±5.69、95%信頼区間[-8.46、-5.52]、 $p<0.001$ [paired t-test])。また、24週後では2.91±5.08回であった。

(2) 長期投与試験成績⁴⁾

「(1)無作為割付並行群間試験」の継続投与試験であり、長期投与時における安全性の検討を主目的として、「(1)無作為割付並行群間試験」を完了した患者を対象に0.25～1.0mg/日(1日1回又は2回分割投与)の用量にて本剤の投与³³⁾を行った。用量の増減あるいは用法の変更については治験責任医師等の判断により実施された。長期投与時における喘息コントロールの全般的評価については、72週時(「(1)無作為割付並行群間試験」から通算して96週)で「非常に良好」あるいは「良好」とされた患者の割合は86.8%(33/38例)であった。

注3) パリ・ターボボーイ・ネブライザーシステム(パルLCプラスネブライザー及びパリ・ボーイ・コンプレッサーの組み合わせ)を用いて投与

【薬効薬理】

1. 喘息抑制作用

- (1) プデソニドは、喘息モデルへの吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応(ヒツジ¹⁷⁾)並びにアセチルコリン(イヌ¹⁸⁾)及びセロトニン(ラット¹⁹⁾)吸入刺激による気道過敏反応をそれぞれ抑制した。
- (2) 外国人の成人気管支喘息患者を対象とした臨床薬理試験において、プデソニド(1日用量1000 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応²⁰⁾を抑制した。また、1日用量1600 μ gをタービュヘイラーによって吸入投与したとき、メタコリン、メタ重亜硫酸ナトリウム及び5'-AMPによる気道収縮反応²¹⁾を抑制した。更に、プデソニド(1日用量1200 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入投与により、気道上皮病変の改善²²⁾並びに治療開始後1年以内に気道過敏反応性の改善²³⁾が認められた。同様に、外国人の小児気管支喘息患者において、ヒスタミンPD₂₀(FEV₁(1秒率:努力肺活量のうち、呼出開始のはじめ1秒間に呼出される量)を20%低下させるヒスタミン吸入誘発量)にて測定した気道過敏性は、プデソニド(1日用量600 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)による吸入投与で、22ヵ月間継続して改善が認められた²⁴⁾。

2. 抗炎症作用

- (1) プデソニドは、*in vitro*試験系において、喘息の肺気道炎症反応で重要な役割を果たす各種炎症性メディエーターの産生及び遊離を抑制した²⁵⁾。また、プデソニドは、各種動物モデルにおいて、吸入、気管内又は局所投与により、気道内好酸球数増加¹⁸⁾、¹⁹⁾、血管透過性亢進²⁶⁾、炎症性肺浮腫形成²⁷⁾及び気道粘液纖毛輸送能低下²⁸⁾に対して抑制作用を示した。
- (2) プデソニドは、外国人健康成人の皮膚血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)において、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル約2倍の局所抗炎症作用を示した²⁹⁾。また、外国人の成人気管支喘息患者への吸入投与により、気道上皮における好酸球及びリンパ球等の炎症細胞を減少させた²²⁾。
- (3) ラットにおいて、吸入プデソニドは気道組織の細胞内で不活性な脂肪酸エステルを生成し、不活性なエステル体は気道内局所に長時間保持され³⁰⁾、³¹⁾、細胞内リパーゼの作用によって活性なプデソニドが徐々に遊離され、持続的な局所抗炎症作用を示した³²⁾、³³⁾、³⁴⁾。

3. 全身への影響

- (1) プデソニドは、モルモット、マウスなどの動物モデルにおいて、ベ

ロメタゾンプロピオン酸エステルに比して、局所投与時の抗炎症作用が強く、下垂体-副腎機能抑制を含む全身作用は弱かった³⁵⁾、³⁶⁾。

- (2) 外国人の健康成人を対象とした臨床薬理試験において、プデソニド(1日用量800及び2500 μ g、加圧式定量噴霧吸入器)の吸入投与による健康成人の骨代謝及び下垂体-副腎機能に及ぼす影響はベクロメタゾンプロピオン酸エステルより弱かった³⁷⁾。更に、外国人成人気管支喘息患者にタービュヘイラーを用いて1日用量1600 μ gを6週間吸入投与しても下垂体-副腎機能に影響を与えなかった³⁸⁾。

- (3) 外国人の小児気管支喘息患者(7～15歳)を対象とした臨床薬理試験において、プデソニド又はベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして200 μ g、400 μ g又は800 μ gを漸増法により加圧式定量噴霧吸入器を介して各4週間連続して吸入投与したとき、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルでは24時間尿中コルチゾール排泄の用量依存的な抑制がみられたが、プデソニドではみられなかった³⁹⁾。本剤を外国人小児気管支喘息患者(6ヵ月～8歳)に1日1.0mgまで12週間吸入投与したとき、下垂体-副腎機能に影響を及ぼさなかった⁴⁰⁾。

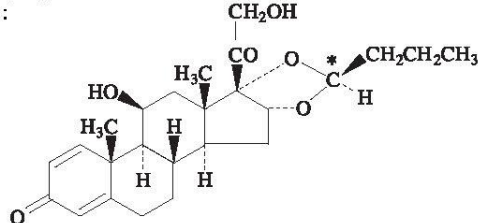
また、外国人小児気管支喘息患者(5～16歳)において、喘息の重篤度に応じて調整した用量のプデソニド(平均用量504 μ g)を3～6年間、加圧式定量噴霧吸入器とスパーサー、又はタービュヘイラーを介して吸入投与したとき、非ステロイド療法を受けた対照群に比較して、X-線吸光光度法によって測定した骨塩量に影響はみられなかった⁴¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:プデソニド (Budesonide) (JAN)

化学名:(+)-[(*RS*)-16 α ,17 α -butylidenedioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

構造式:



*:本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

分子式:C₂₃H₃₄O₆

分子量:430.53

融点:約240℃(分解)

性状:プデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 薬剤交付時

- (1) 本剤の投与に際しては、医師の指示による用法・用量を守るよう指示すること。また医師の指示なしで吸入量の増減、吸入の中止を行わないよう注意させること。
- (2) 本剤は既に起こっている発作を抑える薬剤ではないことを説明すること。
- (3) 包装中に添付している患者用説明文書「患者さんおよび保護者の皆さまへ」の内容を患者の保護者等に説明のうえ、その文書を本剤とともに患者あるいはその保護者等に渡すこと。

*なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対して也十分に説明し、指導すること。

2. 使用及び保管

- (1) アルミ袋開封後、2ヵ月以内に使用すること。未使用のアンブルは、光を避けるため、必ずアルミ袋に保管すること。また、凍結を避けて保存すること。
- (2) 本剤の投与に際しては、必ずネブライザーを用いて吸入し、直接飲まないこと。
- (3) 注射用、点眼用として使用しないこと。
- (4) 小児の手の届かないところに保管すること。

【包装】

パルミコート吸入液0.25mg:2mL×30アンブル

(アルミピロー包装1袋5アンブル入り×6袋)

パルミコート吸入液0.5mg:2mL×30アンプル
(アルミピロー包装1袋5アンプル入り×6袋)

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

【主要文献】

- 1) 社内資料(ネブライザー*in vitro*吸入試験, 2006)
- * 2) 社内資料(ネブライザー*in vitro*吸入試験, 2010)
- 3) 西間三馨 他: 日本小児アレルギー学会誌, 19(3), 273, 2005
- 4) 社内資料(日本人小児気管支喘息患者における有効性と安全性, 2006)
- 5) 社内資料(外国人小児気管支喘息患者における有効性と安全性, 2002)
- 6) Cumming, R.G., et al.: N. Engl. J. Med., 337, 8, 1997
- 7) Garbe, E., et al.: JAMA, 280(6), 539, 1998
- * 8) Murphy, K., et al.: Clin Ther, 29, 1013, 2007
- 9) Agertoft, L., et al.: Arch Dis Child, 80, 241, 1999
- 10) 社内資料(血漿蛋白結合, 1995)
- 11) 社内資料(ヒトにおける代謝排泄, 1984)
- 12) Dahlberg, E., et al.: Mol. Pharmacol., 25, 70, 1984
- 13) Jönsson, G., et al.: Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
- 14) Seidegård, J.: Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
- 15) Raaska, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
- * 16) 足立満 他: アレルギー・免疫, 17(11), 1876, 2010
- 17) Abraham, W.M., et al.: Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387, 1986
- 18) Woolley, M.J., et al.: J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
- 19) 社内資料(呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995)
- 20) Dahl, R., et al.: Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 167, 1982
- 21) O'connor, B.J., et al.: Am. Rev. Respir. Dis., 146, 560, 1992
- 22) Laitinen, L.A., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 90, 32, 1992
- 23) Haahtela, T., et al.: N. Engl. J. Med., 325, 388, 1991
- 24) van Essen-Zandvliet EE., et al.: Am. Rev. Respir. Dis., 146, 547, 1992
- 25) Linden, M., et al.: Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
- 26) Svensjö, E., et al.: Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
- 27) Brattsand, R., et al.: Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
- 28) O' Riordan, T.G., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
- 29) Johansson, S-Å., et al.: Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 74, 1982
- 30) Edsbäcker S., et al.: Ann Allergy Asthma Immunol., 88(6), 609, 2002
- 31) Brattsand R., et al.: Clin. Ther., 25(suppl. C): C28, 2003
- 32) Wieslander E., et al.: Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 19, 477, 1998
- 33) Miller-Larsson, A., et al.: Drug Metab. Dispos., 26, 623, 1998
- 34) Miller-Larsson, A., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 162, 1455, 2000
- 35) 社内資料(モルモットにおけるストレス誘発血漿中コルチゾールに及ぼす影響, 1995)
- 36) 社内資料(マウスの耳における局所抗炎症作用と糖質コルチコイド全身作用, 1981)
- 37) Jennings, B.H., et al.: Thesis, pVII, 1, 1990
- 38) Aaronson, D., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 101(3), 312, 1998
- 39) Bisgaard H., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 81, 1088, 1988
- 40) Irani, A., et al.: Ann Allergy Asthma Immunol., 88, 306, 2002
- 41) Agertoft L., et al.: Am. J. Crit. Care Med., 157, 178, 1998

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

使用方法

1



アンプル上部を持ち、前後にさくように1回分のアンプルを切り離す。

注意

容器の下部から切り離すと容器の口が開封することがあるので、下から切り離さないこと。

2



使用直前にアンプル上部を持ち、泡立でない程度の強さで円を描くようにアンプルを振り、粒子をよく再懸濁させる。

3



アンプルを垂直に立て、上部をねじり切って開封する。

4



アンプルの開口端をネブライザーの薬液ボトルの中に入れ、薬液すべてを押し出す。

注意

ネブライザーの使用方法は、製造元の使用説明書を参照すること。

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2008

AstraZeneca

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

- ◆貯法：室温保存
- ◆使用期限：製造後2年(外箱・内袋に表示)

	ツロブテロールテープ 0.5mg「HMT」	ツロブテロールテープ 1mg「HMT」	ツロブテロールテープ 2mg「HMT」
承認番号	21800AMZ10339000	21800AMZ10340000	21800AMZ10341000
薬価取裁	2006年7月		
販売開始	2006年7月		

経皮吸収型 気管支拡張剤

ツロブテロールテープ 0.5mg「HMT」 TULOButEROL TAPE 0.5mg「HMT」

処方せん医薬品[※]

ツロブテロールテープ 1mg「HMT」 TULOButEROL TAPE 1mg「HMT」

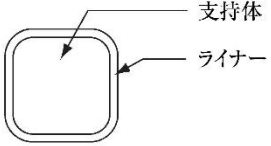
ツロブテロールテープ 2mg「HMT」 TULOButEROL TAPE 2mg「HMT」

(注) 注意・医師等の処方せんにより使用すること

〈ツロブテロール貼付剤〉

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名	ツロブテロールテープ 0.5mg「HMT」	ツロブテロールテープ 1mg「HMT」	ツロブテロールテープ 2mg「HMT」
成分・含量	1枚(2.5cm ²)中 ツロブテロール0.5mg	1枚(5cm ²)中 ツロブテロール1mg	1枚(10cm ²)中 ツロブテロール2mg
添加物	アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、スクワラン、パルミチン酸イソプロピル		
外観・性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。		
外形	 <p>支持体 ライナー</p>		
大きさ	1.6cm×1.6cm	2.25cm×2.25cm	3.2cm×3.2cm
識別コード	HP3140T	HP3141T	HP3142T

【効能・効果】

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
 気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫

【用法・用量】

通常、成人にはツロブテロールとして2mg、小児にはツロブテロールとして0.5～3歳未満には0.5mg、3～9歳未満には1mg、9歳以上には2mgを1日1回、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)
 - 甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
 - 高血圧症の患者〔血圧が上昇することがある。〕
 - 心疾患のある患者〔心悸亢進、不整脈等があらわれることがある。〕
 - 糖尿病の患者〔糖代謝が亢進し、血中グルコースが増加するおそれがある。〕
 - アトピー性皮膚炎の患者〔貼付部位に痒痒感、発赤等があらわれやすい。〕
 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 気管支喘息治療における長期管理の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬

ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

- 気管支喘息治療の長期管理において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
- 用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合(目安は1～2週間程度)は、本剤が適当でないと考えられるので、使用を中止すること。なお、小児に使用する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- 用法・用量を超えて使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて使用しないように注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン、 イソプロテレノール等	臨床症状：不整脈、 場合によっては心 停止を起こすおそれ がある。	機序：本剤及びカテ コールアミン製剤は ともに交感神経刺激 作用を持つ。
キサンチン誘導体 テオフィリン、アミノフ リン水和物、ジプロフィ リン等	臨床症状：低カリウ ム血症による不整 脈を起こすおそれ がある。	機序：本剤及びキサ ンチン誘導体はとも に細胞内へのカリウ ム移行作用を持つ。
ステロイド剤 プレニゾロン、 ベタメタゾン、 ヒドロコルチゾン等		機序：ステロイド剤 及び利尿剤は尿中 へのカリウム排泄を 増加させる。
利尿剤 トリクロルメチアジド、 フロセミド、アセタゾ ラミド等		

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシー様症状(頻度不明)：アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 重篤な血清カリウム値の低下 (頻度不明):

β_2 刺激薬により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 β_2 刺激薬による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒症、尋麻疹
循環器	心悸亢進、顔面紅潮、不整脈、頻脈
精神神経系	振戦、頭痛、不眠、全身倦怠感、めまい、興奮、しびれ感、筋痙攣、熱感、こわばり感
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胃部不快感
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇
血液	好酸球数増加
皮膚	適用部位痒痒感、適用部位紅斑、接触性皮膚炎、適用部位疼痛、適用部位変色
その他	CK (CPK) 上昇、血清カリウム値の低下、胸痛、浮腫、口渇、筋肉痛

注) 症状が認められた場合には使用を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量から使用を開始するなど慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤使用中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 6か月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (2) 小児等における長期投与時の安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

貼付部位:

- (1) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。
- (2) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (3) 本剤をはがす可能性がある小児には、手の届かない部位に貼付することが望ましい。
- (4) 動物実験(ラット)で損傷皮膚に貼付した場合、血中濃度の上昇が認められたので、創傷面に使用しないこと。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験¹⁾

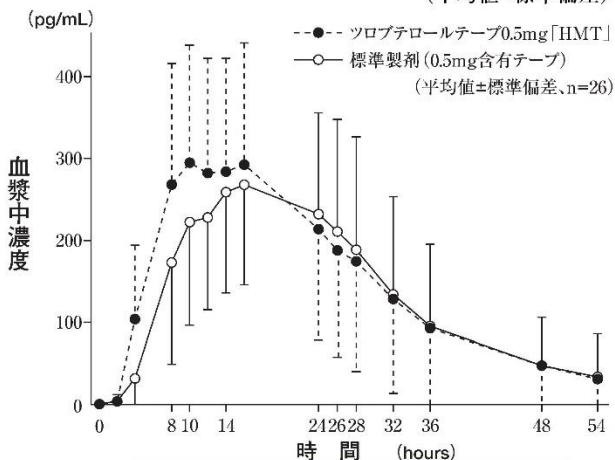
本剤(ツロブテロールとして0.5mg、1mgおよび2mgを含有)と対応する標準製剤を、健康成人男性に24時間、胸部に1枚を単回経皮投与した際の血漿中薬物濃度を測定した(2群2期クロスオーバー法)。

これら薬物動態パラメータについて統計解析を行った結果、生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

投与製剤	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ツロブテロールテープ0.5mg「HMT」:n=26	8048±4968	333.3±152.4	13.0±4.6	9.9±2.9
標準製剤(0.5mg含有テープ):n=26	7346±4524	296.9±136.8	17.3±6.5	9.6±3.4
ツロブテロールテープ1mg「HMT」:n=10	13550±5957	606.7±207.6	14.0±5.8	10.7±1.7
標準製剤(1mg含有テープ):n=10	12374±3565	565.5±128.2	16.0±3.4	10.3±1.8
ツロブテロールテープ2mg「HMT」:n=9	34845±17922	1636.8±675.6	11.8±4.4	10.0±1.7
標準製剤(2mg含有テープ):n=9	34920±15868	1564.9±519.4	13.1±3.0	10.0±1.2

(平均値±標準偏差)



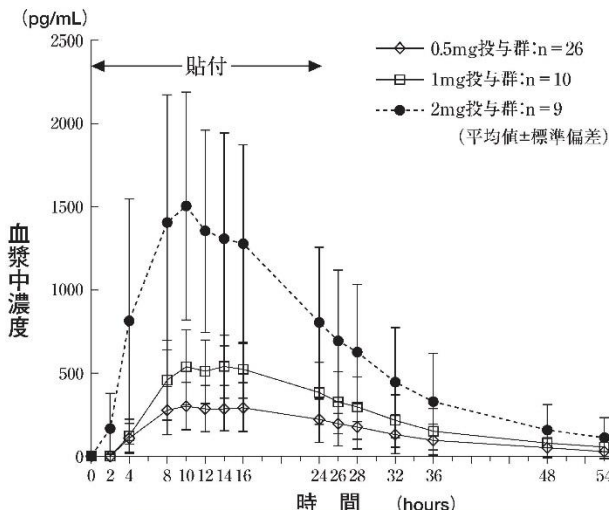
血漿中ツロブテロール濃度-時間推移の比較

注) 血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 血漿中濃度¹⁾

本剤(ツロブテロールとして0.5mg、1mgおよび2mgを含有)を、健康成人男性に24時間、胸部に1枚を単回経皮投与した際の血漿中薬物濃度の推移は以下のとおりであった。

貼付後2時間で血中にツロブテロールが認められ、24時間後でも血漿中濃度の持続が認められた。



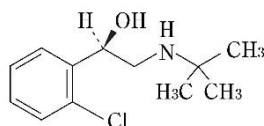
単回貼付時の血漿中ツロブテロール濃度推移

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ツロブテロール Tulobuterol (JAN)

化学名：(RS)-2-tert-Butylamino-1-(2-chlorophenyl) ethanol

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₂H₁₈ClNO

分子量：227.73

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(95)、酢酸(100)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点：約92℃

分配係数：6.66 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【取扱い上の注意】

1. 使用時及び保管についての注意

患者には本剤を内袋のまま渡し、本剤を使用するときに内袋から取り出すように指示すること。

2. 安定性試験²⁾

長期保存試験(温度25℃、湿度60%)の結果、本剤は内袋包装の状態で2年間安定であることが確認された。

【包装】

ツロブテロールテープ0.5mg「HMT」

70枚(1枚×70)、350枚(1枚×350)

ツロブテロールテープ1mg「HMT」

70枚(1枚×70)、350枚(1枚×350)

ツロブテロールテープ2mg「HMT」

70枚(1枚×70)、350枚(1枚×350)

【主要文献】

1) 久光製薬社内資料(生物学的同等性試験)

2) 久光製薬社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

※ 久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

※※ 〒100-6330 東京都千代田区丸の内2-4-1

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

製造販売元



久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408



※2012年11月改訂（第12版）
※2011年12月改訂

日本標準商品分類番号
876399

	皮下注用50	皮下注用100	皮下注用150
承認番号	21600AMY00134000	21600AMY00135000	21600AMY00136000
薬価収載	2004年12月	2004年12月	2004年12月
販売開始	2004年12月	2004年12月	2004年12月
国際誕生	2000年5月		
※効能追加	2011年12月		

ペグインターフェロン α -2b製剤

ペグイントロン皮下注用50 μ g/0.5mL用
ペグイントロン皮下注用100 μ g/0.5mL用
ペグイントロン皮下注用150 μ g/0.5mL用

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：凍結を避け、2～8℃に保存
使用期間：3年
使用期限：外箱等に記載

PEGINTRON Powder for Injection

注射用ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）



【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、【使用上の注意】に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- 自己免疫性肝炎の患者【自己免疫性肝炎が悪化することがある。】

【組成・性状】

1. 組成

成分名		販売名		
		ペグイントロン [®] 皮下注用		
		50 μ g /0.5mL用	100 μ g /0.5mL用	150 μ g /0.5mL用
有効成分	ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）	74 μ g	148 μ g	222 μ g
	1バイアル中の含有量 日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解した溶液0.5mL中に含まれる量	50 μ g	100 μ g	150 μ g
添加物	ポリソルベート80	0.074mg	0.074mg	0.074mg
	白糖	59.2mg	59.2mg	59.2mg
	その他	リン酸二水素ナトリウム二水和物、無水リン酸一水素ナトリウムを含有する。		

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品で、溶解液として日本薬局方「注射用水」0.7mLを添付している。

2. 性状

本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤である。
溶解後溶液

溶状	pH	浸透圧比
無色澄明	6.5～7.1	約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

- リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - 血中HCV RNA量が高値の患者
 - インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
- リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

（効能・効果に関連する使用上の注意）

- 本剤はリバビリンと併用すること（【臨床成績】の項参照）。
- 本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で10⁶IU/mL以上又はb-DNA法で1Meq/mL以上であることを確認すること。
- 本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない。

【用法・用量】

- リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
リバビリンと併用すること。
通常、成人には、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.5 μ g/kgを週1回皮下投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
- リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合
リバビリンと併用すること。
通常、成人には、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.0 μ g/kgを週1回皮下投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

- 本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解したとき、溶解液0.5mL中に表示量のペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。
本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

体重(kg)	投与量(μ g)	使用バイアル	液量(mL)
35～45	60	100 μ g/0.5mL用	0.3
46～60	80		0.4
61～75	100		0.5
76～90	120	150 μ g/0.5mL用	0.4
91～120	150		0.5

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

体重(kg)	投与量(μ g)	使用バイアル	液量(mL)
35～45	40	50 μ g/0.5mL用	0.4
46～60	50		0.5
61～75	70		0.35
76～90	80	100 μ g/0.5mL用	0.4
91～120	100		0.5

- 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^(注2)
眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙
投与部位	注射部反応(紅斑、そう痒、発疹、疼痛)	注射部反応(腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍)	注射部反応(壊死)
その他	甲状腺機能異常、CRP上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセライド血症、高尿酸血症、電解質異常(カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花柳症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、膿瘍、悪性リンパ腫 ^(注4) 、食道癌 ^(注4) 、ヘモグロビンA _{2c} 減少、脾腫、肺炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌 ^(注5) 、大腸癌 ^(注5)

注2) 頻度が明確となる調査によるものではない(海外報告等)

注3) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。

注4) 国内臨床試験において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

注5) インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

5. 高齢者への投与

国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休業、投与中止等の適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

- (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。[妊娠アカゲザルにインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)においても同様に流産の可能性が否定できないため。リバビリンにおいて、動物試験で催奇形性作用(ラット及びウサギ:1mg/kg/日)及び胎・胎児致死作用(ラット:10mg/kg/日)が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンの動物試験(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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路: 本剤は皮下注射にのみ使用すること。
- (2) 以下の手順に従い調製を行うこと。
 - 1) 調製方法: 添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLを泡立てないように添加し、澄明になるまで静かに円を描くように回して十分に溶解させ(振り混ぜ

ないこと)、しばらく静置して消泡した後、必要量を抜き取ること。1バイアルあたり投与できる最大の液量は0.5mLである。

- 2) 用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも2-8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また残液は廃棄すること。
- 3) 凍結乾燥製剤と溶解液を混和した際、溶液が変色していたり、浮遊物がある場合には使用しないこと。

(3) 投与时:

- 1) 注射部位は上腕、大腿、腹部、臀部等の皮下とする。注射部位反応(紅斑、そう痒等)が報告されているので、同一部位への反復注射は行わないこと。
- 2) 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

9. その他の注意

本剤に対する中和抗体が出現することがある。(海外臨床試験)

【薬物動態】

ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)(以下:PEG-IFN α -2b)は、インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)(以下:IFN α -2b)を平均分子量約12,000の直鎖ポリエチレングリコール(PEG)で修飾した高分子医薬品である(分子量約32,000)。本薬の生物活性は分子内のIFN α -2b部分に由来している。また、IFN α -2bと比較して、PEG修飾によって代謝及び排泄が抑制されるため、生体内での保持時間が長く持続的な体内動態を示す特性を有している。

※1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性(1群6例)に本剤の0.5、0.7、1.0、1.5又は2.0 μ g/kg^(注)を単回皮下投与したとき、血中濃度のt_{max}は投与後22~37時間、消失半減期は28~37時間であり、それぞれIFN α -2bの4~9倍及び6~7倍に遅延又は延長していた。また、本薬の平均滞留時間(MRT)はIFN α -2bの6~8倍に延長し、見かけの全身クリアランス(CL/F)は約1/10に低下していた。C_{max}及びAUC_{0-168h}は用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。

(2) 反復投与²⁾

C型慢性肝炎患者(15例)に本剤の1.5 μ g/kgを、リバビリン400mg(800mg/日)の1日2回経口投与との併用により、週1回48週間反復皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血中濃度は反復投与開始後8週目までにはほぼ定常状態に到達し、AUC_{0-168h}に基づく累積係数は1.12であった。48週間投与後のt_{1/2}は約55時間であった。

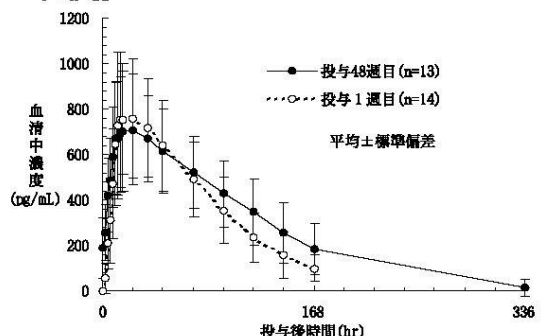
C型慢性肝炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	C _{80h}} (pg/mL)	AUC _{0-168h} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/hr/kg)
1週目 (n=14)	23.1 (50)	874 (33)	99 (60)	68.9 (26)	40.2 (29)	21.4 (28)
48週目 (n=13) ^a	22.2 (57)	774 (30)	185 (60)	77.0 (29)	55.3 (24)	21.1 ^b (28)
累積 係数	—	0.917 ^b (28)	2.11 ^c (57)	1.12 ^b (22)	—	—

Electrochemiluminescent immunoassayによる測定 平均(%CV)
a: 1例の途中減量例(1.5 μ g/kg→0.75 μ g/kg)を含む。

b: n=12

c: n=11



C型慢性肝炎患者における反復投与時の血中濃度推移

【承認条件】

より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験（比較試験）を実施し、結果を速やかに報告すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
（JAN）

Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination) (JAN)
（略号：PEG-IFN α -2b）

化学名：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
（C₈₈₀H₁₃₅₃N₂₂₉O₂₅₅S₉；分子量：19268.91）のアミノ酸残基（Cys¹, His⁷, Lys²¹, His³⁴, Lys⁴⁹, Lys⁸³, Lys¹¹², Lys¹²⁴, Tyr¹²⁹, Lys¹³¹, Lys¹³³, Lys¹³⁴, Ser¹⁶³及びLys¹⁶⁴）の1箇所に1分子のメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約12,000）がカルボニル基を介して共有結合している修飾タンパク質（分子量：約32,000）

構造式：H₃C-(O-CH₂CH₂)_n-OCO-Interferon alfa-2b

【包装】

ペグイントロン®皮下注用50 μ g/0.5mL用 1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）

ペグイントロン®皮下注用100 μ g/0.5mL用 1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）

ペグイントロン®皮下注用150 μ g/0.5mL用 1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）

※※【主要文献】

- 1) 単回投与（社内資料）
- 2) 反復投与（社内資料）
- 3) 高齢者（社内資料）
- 4) 腎機能障害患者（社内資料）
- 5) 分布・排泄（社内資料）
- 6) 代謝物（社内資料）
- 7) 排泄（社内資料）
- 8) 代謝と薬物相互作用（社内資料）
- 9) Glue P, et al. : Hepatology 2000, 32, 647
- 10) 国内臨床試験（社内資料）
- 11) 熊田 博光ほか：肝胆膵 2006, 52, 645
- 12) C型代償性肝硬変患者での成績（社内資料）
- 13) Grace M, et al. : J Interferon Cytokine Res 2001, 21, 1103
- 14) 作用機序（社内資料）
- 15) 抗ウイルス作用（社内資料）
- 16) 細胞増殖抑制作用（社内資料）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

<受付時間>9:00~18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

**2014年8月改訂(第16版)

*2013年4月改訂

貯法：室温保存

使用期限：ラベル、ケースに記載

注意：「取扱上の注意」の項参照

マクロライド系抗生物質製剤

処方せん医薬品^㉞**エリスロシンドライシロップ[®]10%**処方せん医薬品^㉞**エリスロシンドライシロップ[®]W20%**

<エリスロマイシンエチルコハク酸エステルドライシロップ>

日本標準商品分類番号

876141

承認番号

10% : 21600AMZ00139000

W20% : 21600AMZ00140000

薬価収載

10% : 2004年7月

W20% : 2004年7月

販売開始

10% : 1966年10月

W20% : 1981年10月

再評価結果

2004年9月

㉞登録商標

(アボット

ラボラトリーズ所有)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

Erythrocin[®]**■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) エルゴタミン含有製剤、ピモジドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

■組成・性状

販売名	エリスロシンドライシロップ10%	エリスロシンドライシロップW20%
成分・含量	1g中エリスロマイシンエチルコハク酸エステルをエリスロマイシンとして100mg(力価)	1g中エリスロマイシンエチルコハク酸エステルをエリスロマイシンとして200mg(力価)
添加物	クエン酸ナトリウム水和物、白糖、カルメロースナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、香料	クエン酸ナトリウム水和物、白糖、カルメロースナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、香料
剤形	白色の顆粒	白色の顆粒
におい・味	わずかに特異な芳香があり、味は甘い。	わずかに特異な芳香があり、味は甘い。

■効能・効果

<適応菌種>

エリスロマイシンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、髄膜炎菌、ジフテリア菌、百日咳菌、梅毒トレポネーマ、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマテイス)、マイコプラズマ属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、腎盂腎炎、尿道炎、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、中耳炎、猩紅熱、ジフテリア、百日咳

■用法・用量

通常、成人にはエリスロマイシンとして1日800～1200mg(力価)を4～6回に分経口投与する。

小児には1日体重1kgあたり25～50mg(力価)を4～6回に分経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、小児用量は成人量を上限とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

【懸濁液調製法】

エリスロシンドライシロップ10%

本剤10gに20mLの水を加え、よくふりまぜると25mLの懸濁液になる。この懸濁液1mLはエリスロマイシン40mg(力価)に相当する。

エリスロシンドライシロップW20%

本剤10gに12mLの水を加え、よくふりまぜると20mLの懸濁液になる。この懸濁液1mLはエリスロマイシン100mg(力価)に相当する。

■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)**

- (1) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (2) 心疾患のある患者〔QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)を起こすことがある。〕〔「副作用」の項参照〕

2. 相互作用*

本剤は薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。また、CYP3Aと結合し、複合体を形成する。これにより、CYP3Aを阻害することから、CYP3Aで代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝を阻害し血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤はP-糖蛋白阻害作用を有することから、P-糖蛋白を介して排出される薬剤と併用したとき、併用薬剤の排出が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン(エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)含有製剤 〔クリアミン ジヒアルゴット等〕	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、四肢の虚血、血管攣縮等が報告されている。	本剤はCYP3Aと結合し、複合体を形成するため、これらの薬剤の代謝を抑制することがある。
ピモジド 〔オーラップ〕	類薬クラリスロマイシンとの併用により、ピモジドの血中濃度が上昇し、QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointesを含む)等が報告されている。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ザフィルルカスト	ザフィルルカストの血中濃度が低下するとの報告がある。	機序は不明である。
シメチジン	本剤の血中濃度上昇に伴う難聴が報告されているので、減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が抑制されると考えられる。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	

3. 副作用**

3,487例中138例(4.0%)に副作用がみられ、主なものは悪心・嘔吐(1.2%)、下痢(1.0%)、食欲不振(0.8%)等の消化器症状であった。(再評価結果)

(1) 重大な副作用

- 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明): 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 心室頻拍, QT延長(頻度不明): 心室頻拍(Torsades de pointesを含む), QT延長があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]
- ショック, アナフィラキシー(0.03%): ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるので、呼吸困難, 胸内苦悶, 血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性腎不全(急性間質性腎炎)(頻度不明): 急性腎不全(急性間質性腎炎)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害, 黄疸(頻度不明): AST(GOT), ALT(GPT), ALPの上昇等を伴う肝機能障害や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。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注)	発疹		蕁麻疹
消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐, 胃部不快感, 下痢	胃痛, 腹部痙攣	鼓腸, 便秘, 膵炎
眼			視力低下, 霧視

注: これらの症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

用量に留意するなど慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

新生児, 乳児で、肥厚性幽門狭窄があらわれたとの報告があるので、嘔吐等の症状に注意すること。

7. 過量投与

症状 胃腸症状がみられる。また、可逆性の難聴や一過性かつ軽症の急性膵炎があらわれたとの報告がある。

処置 胃洗浄等により、未吸収の薬物を速やかに体外に排出させる。なお、エリスロマイシンは腹膜透析, 血液透析では除去されない。

8. その他の注意

- 大量投与により、可逆性の難聴があらわれたとの報告がある。
- 外国で重症筋無力症が悪化したとの報告がある。

■薬物動態

1. 血漿中濃度

エリスロシンドライシロップ 10%

[健康成人, 空腹時 400mg(力価)1回投与]

Tmax(分)	Cmax(μg(力価)/mL)	t _{1/2} (h)
31	1.37	1.2

エリスロシンドライシロップ W20%

[健康成人, 空腹時 400mg(力価)1回投与]

Tmax(分)	Cmax(μg(力価)/mL)	t _{1/2} (h)
42	1.27	1.6

2. 血漿蛋白結合率¹⁾

64.5%(in vitro, ヒト血漿, 0.5μg/mL, 平衡透析法)

3. 組織内移行

扁桃²⁾, 副鼻腔粘膜²⁾, 中耳滲出液³⁾, 唾液⁴⁾に移行が認められた。(外国人)

4. 主な代謝産物及び代謝経路⁵⁾(参考)

肝ミクロゾーム分画中の酵素によって脱メチル化され, des-N-methylerythromycinを生じる。(ウサギ)

5. 排泄経路及び排泄率⁶⁾

主として胆汁中に排泄され, 尿中排泄は経口投与量の5%以下である。

6. 代謝酵素^{7,8)}

チトクローム P-450分子種: CYP3A

■薬効薬理

1. 抗菌作用

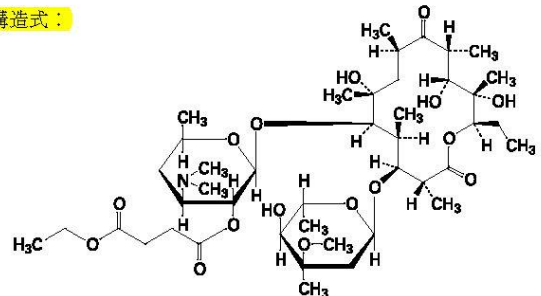
- エリスロマイシンエチルコハク酸エステルは体内で加水分解し、エリスロマイシンとして作用する。エリスロマイシンは主としてブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌等のグラム陽性球菌に強い抗菌力を発揮するほか, グラム陰性球菌, 一部のグラム陰性桿菌, 梅毒トレポネーマ及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)にも作用を示す^{6,9)}。
- 抗菌作用は細菌により静菌的ないし殺菌的である¹⁰⁾。

2. 作用機序

細菌の蛋白合成阻害で¹¹⁾, 70S系のリボソームの50Sサブユニットと結合することによる¹²⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: エリスロマイシンエチルコハク酸エステル

Erythromycin Ethylsuccinate

化学名: (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-[3, 4, 6-Trideoxy-2-O-(3-ethoxycarbonylpropanoyl)-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy]-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-6, 11, 12-trihydroxy-2, 4, 6, 8, 10, 12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

略号：EM(エリスロマイシン)

分子式：C₄₃H₇₆NO₁₆

分子量：862.05

性状：白色の粉末である。メタノール又はアセトンに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、**水にほとんど溶けない。**

■取扱い上の注意

懸濁液調製後の注意

1. 冷蔵庫内に保存すること。
2. 用時、よくふりまぜて服用すること。

■包装

エリスロシンドライシロップ10% 100g 500g 500g(1g×500)
エリスロシンドライシロップW20% 100g 500g 500g(1g×500)

■主要文献

- 1) Prandota, J., et al. : J. Int. Med. Res., **8**(suppl.2) : 1, 1980
- 2) Blenk, H., et al. : Infection, **10** (suppl.2) : 108, 1982
- 3) Sundberg, L., et al. : Acta Otolaryngol., suppl. 365 : 1, 1979
- 4) Simon, C. & Clasen, I. : Curr. Med. Res. Opin., **5** (suppl. 2) : 19, 1978
- 5) Mao, J. C. H., et al. : Biochem. Pharmacol., **14** : 1049, 1965
- 6) Sande, M. A. & Mandell, G. L. : GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed, Pergamon Press, p.1130, 1990
- 7) Watkins, P. B., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **82** : 6310, 1985
- 8) Brian, W. R., et al. : Biochemistry, **29** : 11280, 1990
- 9) 日本抗生物質医薬品基準解説, p.723, 1971
- 10) McCall, C. E., et al. : Am. J. Med. Sci., **254** : 144, 1967
- 11) Brock, T. D., et al. : Biochim. Biophys. Acta, **33** : 274, 1959
- 12) Mao, J. C. H. : Biochem. Pharmacol., **16** : 2441, 1967

■文献請求先**

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒108-6305 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-964-930

貯法：室温保存
 使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
 874223

抗悪性腫瘍内服剤

※※ 劇薬、
 処方せん医薬品*

5-FU錠50 協和

5-FU錠100 協和

	50mg錠	100mg錠
承認番号	15500AMZ0160Z	15500AMZ0160S
薬価収載	1980年12月	1980年12月
販売開始	1981年1月	1981年1月
再審査結果	1986年1月	
効能追加	子宮頸癌：1988年11月	
警告設定	1993年10月	

5-FU Tablets Kyowa
 フルオロウラシル錠

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。〔相互作用〕の項参照

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者〔相互作用〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

品名	5-FU錠50協和	5-FU錠100協和
有効成分	1錠中日局フルオロウラシル50mg	1錠中日局フルオロウラシル100mg
添加物	日局カルナウバロウ、日局クロスカルメロースナトリウム、日局軽質無水ケイ酸、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、日局マクロゴール6000、日局D-マンニトール	

2. 製剤の性状

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号
5-FU錠50協和	7.1	3.6	0.15	KH006			白色 フィルムコーティング錠	KH006 (錠剤本体、PTPシートに表示)
5-FU錠100協和	9.1	4.6	0.29	KH007			白色 フィルムコーティング錠	KH007 (錠剤本体、PTPシートに表示)

【効能・効果】

下記諸疾患の自覚的および他覚的症状の緩解
 消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌、子宮頸癌

【用法・用量】

通常、1日量フルオロウラシルとして200～300mgを1～3回に分けて連日経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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）

- 1) 骨髓機能抑制のある患者〔骨髓機能をより強く抑制するおそれがある。〕
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 3) 感染症を合併している患者〔骨髓機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- 4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

- 5) 消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髓機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。〔相互作用〕の項参照
- 5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髓機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査において、7,302例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は2,401例(発現率32.9%)で、5,050件であった。

主な副作用は食欲不振972件(13.3%)、白血球減少702件(9.6%)、嘔気605件(8.3%)、貧血361件(4.9%)、嘔吐291件(4.0%)、血小板減少290件(4.0%)、下痢269件(3.7%)、口内炎169件(2.3%)等であった。（再審査終了時）

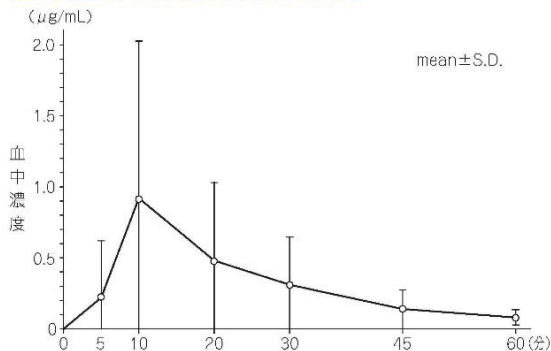
1) 重大な副作用

- (1) 激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

消化器癌患者5名に5-FU 300mgを経口投与した場合、血中濃度の平均値は投与後10分で0.92 μ g/mLの最高値を示し、30分0.31 μ g/mL、60分0.08 μ g/mLであった。



2. 分布

● 体組織への分布 (参考: 米国での試験成績)²⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを経口投与した場合、24時間後の放射活性は腫瘍、筋肉、皮膚に認められたが脂肪組織には検出されなかった。

● 蛋白結合率 (平衡透析法)

添加濃度 (μg/mL)	1	10	25
血漿蛋白結合率 (%)	7.5	10.3	9.0

3. 代謝 (参考: 米国での試験成績)³⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴Cを経口投与した場合の尿中代謝産物は投与後4時間まで未変化体の比率が高く、経時的に α -fluoro- β -ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄 (参考: 米国での試験成績)²⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを経口投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO₂として約80%、尿中に約10%排泄された。

【臨床成績】^{4)~7)}

承認申請時(評価可能208例)及び承認後(医薬品再審査1986年 評価可能122例)の胃癌、結腸・直腸癌、乳癌に対する臨床成績の概要及び子宮頸癌(効能・効果追加申請資料1988年 評価可能44例)に対する臨床成績の概要は次のとおりである。

なお、有効率は承認申請時においてはKarnofskyの効果判定基準の1-A以上を有効とし、承認後においてはKarnofskyの効果判定基準の1-A以上、固形がん化学療法直接効果判定基準のPR以上、あるいは進行・再発乳癌における治療効果判定基準のPR以上を有効として、ひとつあるいは複数の判定基準を用い総合的に算定した。また、子宮頸癌に関しては、固形がん化学療法直接効果判定基準のPR以上を有効として算定した。

対象疾患		有効率 (有効例/判定可能例)	
消化器癌	胃癌	承認時	20.1% (28/139)
		承認後	17.1% (12/70)
	結腸・直腸癌	承認時	29.0% (9/31)
		承認後	26.7% (8/30)
乳癌	承認時	28.9% (11/38)	
	承認後	18.2% (4/22)	
子宮頸癌		31.8% (14/44)	

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性 (マウス、ラット移植腫瘍でのデータ)⁸⁾

腫瘍移植翌日から5-FUを静脈内若しくは経口投与を行い、抗腫瘍効果と比較した。

経口投与は静脈内投与の約2倍量で静脈内投与に匹敵する抗腫瘍効果を示した。

Sarcoma180(皮下移植)に対する効果(マウス)

	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (g)	抗腫瘍効果 (T/C)
control	無処理	—	2.22±0.99	—
		5-FU	20×9日間	1.60±0.81
5-FU	経口	30×9日間	0.80±0.36	0.36
		40×9日間	0.13±0.12	0.06
		10×9日間	0.88±0.58	0.40
	静脈内	15×9日間	0.45±0.28	0.20
		20×9日間	0.15±0.09	0.07

Yoshida Sarcoma(皮下移植)に対する効果(ラット)

	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (g)	抗腫瘍効果 (T/C)
control	無処理	—	3.64±1.10	—
		5-FU	20×7日間	2.48±0.62
5-FU	経口	30×7日間	1.76±0.92	0.48
		40×7日間	0.98±0.43	0.27
		10×7日間	2.25±0.62	0.62
	静脈内	15×7日間	2.06±0.43	0.57
		20×7日間	1.26±0.77	0.35

2. 作用機序⁹⁾¹⁰⁾

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミシル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミシル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

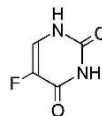
一般名: フルオロウラシル Fluorouracil

化学名: 5-Fluorouracil

略名: 5-FU

分子式: C₄H₃FN₂O₂ = 130.08

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性: N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約282℃(分解)

分配係数: logP_{oct} = -1.00

測定法: フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

5-FU錠50協和: [PTP] 100錠 (10錠×10)

5-FU錠100協和: [PTP] 100錠 (10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)	(文献請求No.)
1) 奥原 稔, 他: 癌と化学療法, 5 , (2), 369, (1978)	002-499
2) Chaudhuri N. K., et al.: Biochem. Pharmacol., 1 , 328, (1958)	003-010
3) Mukherjee K. L., et al.: Cancer Res., 23 , 49, (1963)	001-551
4) 菊地金男, 他: 癌と化学療法, 6 , (3), 559, (1979)	002-488
5) 田口鐵男, 他: 癌と化学療法, 6 , (4), 737, (1979)	002-501
6) 神代龍之介, 他: 癌と化学療法, 6 , (5), 1021, (1979)	002-495
7) 羽田良洋, 他: 癌と化学療法, 6 , (6), 1299, (1979)	002-492
8) 穴田久雄, 他: Chemotherapy, 22 , (6), 1074, (1974)	002-378
9) Hartmann K. U., et al.: J. Biol. Chem., 236 , (11), 3006, (1961)	001-465
10) Spiegelman S., et al.: Cancer, 45 , (5), 1129, (1980)	003-261

※(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

協和発酵キリン株式会社 <すり相談室>

〒100-8185 東京都千代田区人手町1-6-1

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

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)



日本標準商品分類番号
874223

** 規制区分：劇 薬
処方せん医薬品^{注1)}
貯 法：気密容器、室温保存
使用期限：3年（外箱に表示の
使用期限内に使用する
こと）

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方
ドキシフルリジンカプセル
フルツロン[®]カプセル100
フルツロン[®]カプセル200
FURTULON[®]

	100	200
承認番号	62AM1006	62AM1007
薬価収載	1987年8月	1987年8月
販売開始	1987年9月	1987年9月
効能追加	1994年6月	1994年6月
再審査結果	1995年3月	1995年3月



【警告】

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと（「相互作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者（「相互作用」の項参照）

* 【組成・性状】

販 売 名		フルツロン カプセル100	フルツロン カプセル200
成 分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	日局ドキシフルリジン 100mg	日局ドキシフルリジン 200mg
	添加物	内容物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム カプセル：酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	
色	キャップ	淡赤白色	
	ボディー	白色	
剤 形	硬カプセル（4号）	硬カプセル（2号）	
外 形			
識別コード	NR421	NR422	
平均重量	約147mg	約278mg	

【効能・効果】

○胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌

【用法・用量】

通常、1日量としてドキシフルリジン800～1200mgを3～4回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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）

- (1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増強するおそれがある。〕
- (2) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。〕
- (4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休業等の適切な処置を行うこと。
- (2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- (3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- (4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること（「相互作用」の項参照）。
- (5) 小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

8.適用上の注意

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

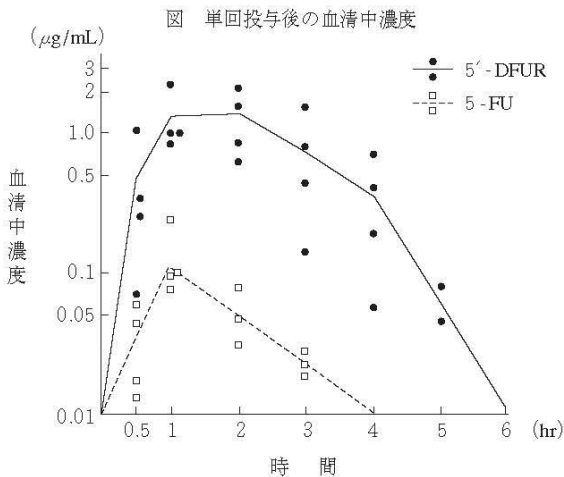
- (1)ドキシフルリジンをイヌに経口投与(10mg/kg以上)した場合、脳実質内に多孔性変化、脳・脊髄に小出血巣が認められたとの報告がある。
- (2)フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (3)フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中濃度¹⁾

悪性腫瘍患者4例にドキシフルリジンとして800mgを単回経口投与*したとき、未変化体の血清中濃度は1~2時間後に最高値約1 μ g/mLに達し、以後速やかに低下した。また、5-FU濃度も1時間後に最高値に達したが、その濃度は未変化体の約1/10と低値であった。

*承認された用法・用量は1日800~1200mg、分3~4である



2.組織内濃度²⁻⁵⁾

胃癌、大腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌患者にドキシフルリジンとして1200mgを1日3回に分けて3~7日間連日経口投与し、腫瘍組織、隣接正常組織及び血中の5-FU濃度を測定した。腫瘍組織内5-FU濃度は、隣接正常組織及び血中に比べ、高い値を示した。

3.代謝及び排泄^{6,7)}

ドキシフルリジンは腫瘍組織で高い活性を有する酵素、ピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼにより5-FUと5-デオキシ-D-リボース-1-リン酸に分解される。

悪性腫瘍患者6例にドキシフルリジンとして800mgを単回経口投与*したとき、投与後12時間までの主な尿中排泄物は、未変化体、5-FU及びその代謝物、5-デオキシ-D-リボitolであった。

*承認された用法・用量は1日800~1200mg、分3~4である

【臨床成績】^{5,8-17)}

国内152施設において実施された共同研究による臨床試験の成績は、以下のとおりであった。

- (1)固形がん化学療法直接効果判定基準による効果判定可能症例407例の奏効率は、胃癌14.3%(20/140例)、結腸・直腸癌9.2%(7/76例)、乳癌35.9%(37/103例)、子宮頸癌20.6%(7/34例)、膀胱癌29.6%(16/54例)であった。
- (2)病変部位別では、リンパ節転移、局所再発巣、肺転移、肝転移等に対して高い奏効率が得られた。
- (3)本剤の奏効例に生存期間の延長が認められた。

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果^{6,18-21)}

マウス可移植性腫瘍(Sarcoma180、Ehrlich癌、Lewis肺癌、結腸癌26等)、及びヌードマウス移植ヒト腫瘍(胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌)に対し抗腫瘍効果が認められた。

2.作用機序^{6,22-25)}

本薬は腫瘍組織で高い活性を有する酵素、ピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ(PyNPase)により5-FUに変換され、抗腫瘍効果を発揮する。

5-FUはFdUMPに代謝され、ウラシル由来のdUMPと拮抗し、チミジル酸合成酵素によるDNA合成経路を阻害する。また、5-FUはFUTPに変換され、ウラシルと同じくRNAにも取り込まれてF-RNAを生成し、RNAの機能を障害すると考えられている。

3.免疫機能に及ぼす影響^{26,27)}

体液性免疫能、細胞性免疫能、及び骨髄機能に対する影響を検討したところ、本薬は他のフッ化ピリミジン誘導体よりも、免疫抑制作用は少ないと考えられた。

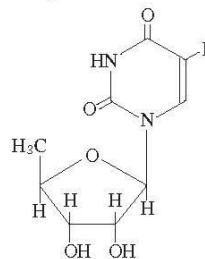
*【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ドキシフルリジン (Doxifluridine) (JAN)

略名: 5'-DFUR

化学名: 5'-Deoxy-5-fluorouridine

構造式:



分子式: $C_9H_{11}FN_2O_5$

分子量: 246.19

性状: 白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

0.1mol/L塩酸試液又は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点: 約191 $^{\circ}$ C(分解)

【包装】

フルツロンカプセル 100: 100カプセル(PTP)

フルツロンカプセル 200: 100カプセル(PTP)

500カプセル(PTP)

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

代謝拮抗剤

※※ 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)

※ **フトラフルカプセル200mg**

※ **Futraful[®] capsule 200mg**

テガフルカプセル

※	フトラフルカプセル 200mg
承認番号	21800AMX10686000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1974年2月
再評価結果	1991年9月

(フトラフルカプセルからフトラフルカプセル200mgに名称変更)

【 警 告 】

1. 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上)に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと(「相互作用」の項参照)。

【 禁 忌 (次の患者には投与しないこと) 】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者(「相互作用」の項参照)
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【 組 成 ・ 性 状 】

※ 販売名	フトラフルカプセル200mg			
成分・含量	1カプセル中 テガフル200mg			
添加物	結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン			
性 状	白色で苦味を有する無臭の粉末を含む、キャップ部白色、ボディ部白色の不透明硬カプセル剤である。			
外 形	3号カプセル 			
大きさ・重量	全長(mm)	長径(mm)	短径(mm)	重量(mg)
	16.0	5.8	5.5	280.7
識別コード	TC401			

【 効 能 ・ 効 果 】

消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌の自覚的・他覚的症候の寛解

【 用 法 ・ 用 量 】

通常1日量としてテガフル800mg～1200mgを1日2～4回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

なお、他の抗悪性腫瘍剤または放射線との併用の場合は単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

【 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)
 - (1) 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
 - (2) 肝障害又はその既往歴のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]
 - (3) 腎障害のある患者[副作用が強くなるおそれがある。]
 - (4) 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
 - (5) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
 - (6) 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
 - (7) 耐糖能異常のある患者[耐糖能異常が悪化するおそれがある。]¹⁾
 - (8) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 - (2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
 - (3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
 - (4) 小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
 - (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。
 - (6) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は少なくとも7日以上の間隔をあけること(「相互作用」の項参照)。
3. 相互作用
 - (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン ²⁾	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。

しやすいとの報告がある。¹²⁾

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、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。[テガフル・ウラシルを投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠マウス・ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている)がある。¹³⁾

(2)授乳婦に投与する場合に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報告されている。¹⁴⁾

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(「重要な基本的注意」の項参照)。

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)本剤を投与した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

(2)フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

癌患者にフトラフル胃溶製剤(テガフル1000mg相当量)を経口投与し、血中テガフル及び5-FU濃度を測定した結果、投与後2、4、6、8及び10時間のテガフル濃度はそれぞれ17.1±8.6µg/mL、20.0±5.5µg/mL、22.0±5.0µg/mL、17.7±3.3µg/mL、15.6±5.4µg/mL、一方、5-FU濃度はそれぞれ0.096±0.064µg/mL、0.069±0.018µg/mL、0.069±0.016µg/mL、0.068±0.014µg/mL、0.047±0.027µg/mLで、24時間後の濃度はテガフル9.3±4.7µg/mLが検出されたが、5-FUは検出限界以下であった。¹⁵⁾テガフルは徐々に5-FUに活性化され、活性物質の血中濃度が長時間持続する特性を有する。¹⁶⁾また、テガフルから5-FUへの代謝に関与するヒト肝チトクロームP-450分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある(*in vitro*)。¹⁷⁾

【臨床成績】

テガフル経口投与による臨床成績を集計した結果、効果判定可能例数は245例であり、有効率は14.7%(36/245例)であった。癌種別有効率は胃癌13.2%(21/159例)、結腸・直腸癌12.1%(4/33例)、乳癌20.8%(11/53例)であった。また、厚生省小山・斉藤班の固形がん化学療法直接効果判定基準による奏効率は18.9%(17/90例)であった。^{18~24)}

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{25~28)}

Walker-256、吉田肉腫、AH-130(ラット)及びSarcoma-180、Ehrlich腫瘍(マウス)等の各種皮下移植腫瘍に対して腫瘍増殖抑制効果を示し、さらに上記実験腫瘍移植によるリンパ節転移及び肺転移を抑制した。また、ヒト直腸癌皮下移植腫瘍(ヌードマウス)に対しても効果を示した。

2. 作用機序^{16,29~35)}

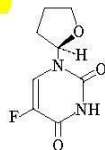
テガフルの抗腫瘍効果は体内で徐々に変換される5-FUに基づい

ている。

5-FUの作用機序は活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthaseを抑制することによるDNAの合成阻害と、FUTPがRNAに取込まれることによるRNAの機能障害に起因するものと考えられている(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：テガフル(Tegafur)

化学名：5-Fluoro-1-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil

分子式：C₈H₉FN₂O₃

分子量：200.17

融点：166~171℃

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノール又はアセトンにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

【包装】

PTP包装：120カプセル(10カプセル×12)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 高橋達雄 他：外科，45(9)955(1983)
- 2) 原富英 他：九州神経精神医学，38(1)36(1992)
- 3) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報，No.31 pp.9-11(1978)
- 4) 大元謙治 他：臨床消化器内科，10(5)705(1995)
- 5) 向井正哉 他：日本癌治療学会誌，28(6)942(1993)
- 6) 長沼睦雄 他：臨床神経学，28(9)1058(1988)
- 7) 河田典子 他：心臓，22(12)1401(1990)
- 8) 中川義久 他：呼吸と循環，36(11)1265(1988)
- 9) Horio, T. et al.：Arch. Dermatol.，114(10)1498(1978)
- 10) 田中信 他：皮膚科の臨床，25(4)383(1983)
- 11) 荒瀬誠治 他：皮膚科の臨床，29(10)951(1987)
- 12) 都留紀子 他：皮膚科の臨床，19(13)1157(1977)
- 13) 森田健一 他：応用薬理，5(4)555(1971)
- 14) 川口安郎 他：応用薬理，21(3)389(1981)
- 15) 阿部達生 他：癌と化学療法，5(4)747(1978)
- 16) 藤田浩 他：癌の臨床，18(12)911(1972)
- 17) Ikeda, K. et al.：Clin. Cancer Res.，6 4409(2000)
- 18) 田口鐵男 他：癌の臨床，18(8)550(1972)
- 19) 飛田祐吉 他：診断と治療，60(11)2264(1972)
- 20) 近田千尋 他：癌の臨床，19(5)495(1973)
- 21) 渡辺裕 他：癌と化学療法，1(1)111(1974)
- 22) 中島修 他：癌と化学療法，7(9)1558(1980)
- 23) 渡辺裕 他：癌と化学療法，7(9)1588(1980)
- 24) 瀧野辰郎 他：癌と化学療法，7(10)1804(1980)
- 25) 藤井節郎 他：応用薬理，7(9-10)1277(1973)
- 26) 中野陽典 他：癌と化学療法，1(1)77(1974)
- 27) 田口鐵男 他：最新医学，33(11)2300(1978)
- 28) 藤田昌英 他：日本外科学会雑誌，81(9)1073(1980)
- 29) 藤田浩 他：癌の臨床，18(12)917(1972)
- 30) Heidelberger, C. et al.：Cancer Res.，20 903(1960)
- 31) Hartmann, K.U. et al.：J. Biol. Chem.，236(11)3006(1961)

貯法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

	1mg	2mg	4mg
承認番号	Z2100AMX00320000	Z2100AMX00230000	Z2100AMX00316000
薬価収載	2009年5月	2009年5月	2009年5月
販売開始	2009年5月	2009年5月	2009年5月

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)

胆汁・腎排泄型 ACE 阻害剤

テモカプリル 塩酸塩錠 1mg 「サンド」 テモカプリル 塩酸塩錠 2mg 「サンド」 テモカプリル 塩酸塩錠 4mg 「サンド」

Temocapril Hydrochloride Tablets 1mg・2mg・4mg [SANDOZ]

日本薬局方 テモカプリル塩酸塩錠



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現するおそれがある。]
- (3)デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者(「3.相互作用」の項参照)
- (4)アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69[®])を用いた血液透析施行中の患者(「3.相互作用」の項参照)
- (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (6)アリスケレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。](「2.重要な基本的注意」の項参照)

【用法及び用量】

通常、成人にはテモカプリル塩酸塩として1日1回2~4mg 経口投与する。ただし、1日1回1mg から投与を開始し、必要に応じ4mg まで漸次増量する。

【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)

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「2.重要な基本的注意」の項参照)
- (2)高カリウム血症の患者(「2.重要な基本的注意」の項参照)
- (3)重篤な腎障害のある患者[過度の血圧低下が起こるおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニン値が3mg/dLを超える場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。]
- (4)重篤な肝障害のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。]
- (5)高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (2)高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (3)本剤の投与によって次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
 - 1)重症の高血圧症患者
 - 2)血液透析中の患者
 - 3)利尿降圧剤投与中の患者(特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者)
 - 4)厳重な減塩療法中の患者
- (4)アリスケレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

【組成・性状】

販売名	テモカプリル 塩酸塩錠 1mg 「サンド」	テモカプリル 塩酸塩錠 2mg 「サンド」	テモカプリル 塩酸塩錠 4mg 「サンド」	
有効成分	日局 テモカプリル塩酸塩			
含量 (1錠中)	1.0mg	2.0mg	4.0mg	
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度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			
色・剤形 (又は性状)	白色の割線入り素錠			
外形	表			
	裏			
	側面			
大きさ	直径	6.5mm	7.0mm	7.5mm
	厚さ	2.3mm	2.4mm	2.6mm
質量	100mg	120mg	150mg	
識別コード(PTP)	ST1	ST2	ST4	

【効能又は効果】

高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、急性腎不全、ネフローゼ症候群が報告されている。

③その他の副作用

種類	頻度不明
過敏症 ^(注1)	発疹、そう痒、蕁麻疹
血液 ^(注2)	貧血、白血球減少、好酸球増多、血小板減少
精神神経系	めまい、頭痛・頭重、眠気
消化器	嘔気、食欲不振、胃部不快感、嘔吐、下痢、腹痛
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、肝機能異常
循環器	動悸、低血圧
腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇
その他	咳嗽、咽頭不快感、CK(CPK)上昇、血清カリウム上昇、嘔声、胸部不快感、口渇、顔面潮紅、倦怠感、味覚異常、浮腫、抗核抗体の陽性例、低血糖

注1)発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2)観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

低用量(例えば1mg)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]

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

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(使用経験が少ない)。

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、さらには穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

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】

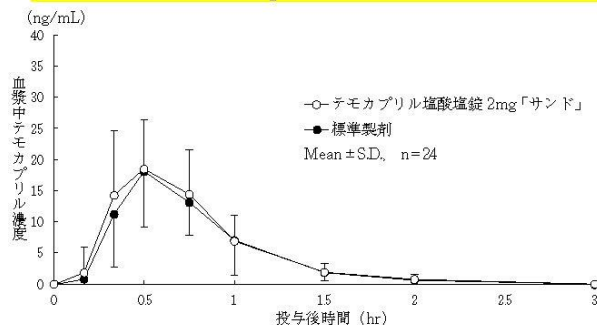
1. 生物学的同等性試験

テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」又はテモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(テモカプリル塩酸塩錠2mg又は4mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パ

ラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。^{1),2)}

また、テモカプリル塩酸塩錠1mg「サンド」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号)」に基づき、テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。³⁾

テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」投与後の血漿中濃度推移

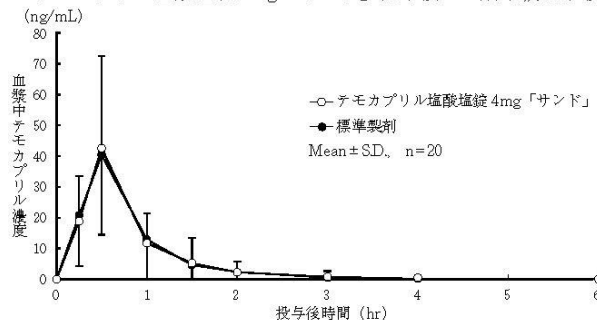


薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₃ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	MRT (hr)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」	14.5 ± 5.1	21.7 ± 8.0	14.6 ± 5.2	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.2
標準製剤(錠剤,2mg)	13.3 ± 4.4	20.2 ± 7.6	13.4 ± 4.4	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.2

(Mean ± S.D., n=24)

テモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」投与後の血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	MRT (hr)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」	30.7 ± 20.5	43.7 ± 29.5	30.8 ± 20.6	0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2
標準製剤(錠剤,4mg)	32.3 ± 19.3	44.8 ± 25.3	32.3 ± 19.3	0.7 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2

(Mean ± S.D., n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動^{4)~6)}

テモカプリル塩酸塩錠1mg「サンド」、テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」及びテモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」は、日本薬局方医薬品各条に定められたテモカプリル塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

テモカプリル塩酸塩はプロドラッグであり、経口投与後体内活性代謝物テモカプリラートとなりこれがアンジオテンシン変換酵素を阻害する。これにより生理活性のないアンジオテンシンIから強い血

圧上昇作用を有するアンギオテンシンⅡへの変化が阻害されるので
血圧が下がる。なお、アンギオテンシン変換酵素はキナーゼⅡと
同一の酵素であり、変換酵素阻害薬は血管拡張物質ブラジキニンの
分解を抑制する。これによるブラジキニンの増加は、血圧降下に関
与するとともに、副作用である咳にも関与すると考えられる。⁷⁾

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サンド株式会社 カスタマーケアグループ

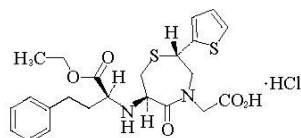
〒106-0031 東京都港区西麻布4-16-13

☎ 0120-982-001

FAX 03-5469-0366

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：テモカプリル塩酸塩(Temocapril Hydrochloride)

化学名：2-[(2*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-thiazepin-4(5*H*)-yl]acetic acid monohydrochloride

分子式：C₂₃H₂₈N₂O₆S₂ · HCl

分子量：513.07

性状：白色の結晶性の粉末である。

エタノール(99.5)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

*【取扱い上の注意】

安定性試験^{9)~10)}

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年)の結果、テモカプリル塩酸塩錠1mg「サンド」、テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」及びテモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包装】

テモカプリル塩酸塩錠1mg「サンド」：100錠(PTP)

500錠(PTP)

テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」：100錠(PTP)

500錠(PTP、バラ)

テモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」：100錠(PTP)

500錠(PTP)

【主要文献】

- 1) テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」の生物学的同等性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 2) テモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」の生物学的同等性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 3) テモカプリル塩酸塩錠1mg「サンド」の生物学的同等性試験に関する資料-溶出試験-(サンド株式会社社内資料)
- 4) テモカプリル塩酸塩錠1mg「サンド」の溶出試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 5) テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」の溶出試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 6) テモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」の溶出試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 7) 第十六改正日本薬局方解説書(廣川書店) C-2942 (2011)
- 8) テモカプリル塩酸塩錠1mg「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 9) テモカプリル塩酸塩錠2mg「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 10) テモカプリル塩酸塩錠4mg「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)

製造販売

サンド株式会社

山形県上山市新金谷827-7

本社 東京都港区西麻布4-16-13

URL:<http://www.sandoz.jp/>

水溶性ヒドロコルチゾン製剤

サクシゾン® 静注用500mg
サクシゾン® 静注用1000mg

ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射剤

SAXIZON for I.V. Injection 500mg・1000mg

処方せん医薬品^(※)

貯 法：室温保存(「取扱以上の注意」の項参照)

使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	静注用500mg	静注用1000mg
承認番号	22000AMX01866	22000AMX01867
薬価収載	2008年12月	
販売開始	1978年4月	
再評価結果	1995年5月	

【禁忌】

1. 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
2. 次の薬剤を投与しないこと
生ワクチン又は弱毒生ワクチン(「相互作用」の項参照)

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

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させるので、感染症を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕

【組成・性状】

販売名	サクシゾン静注用500mg	サクシゾン静注用1000mg
成分	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	
含量 (1バイアル中)	668.5mg (ヒドロコルチゾン 500mgに相当)	1,337mg (ヒドロコルチゾン 1,000mgに相当)
添加物 (1バイアル中)	リン酸水素ナトリウム 水和物 148mg	リン酸水素ナトリウム 水和物 296mg
	リン酸二水素ナトリウム 13.5mg	リン酸二水素ナトリウム 27mg
	pH調整剤 適量	pH調整剤 適量
性状	本品は白色～類白色の吸湿性固形物質(粉末又は多孔質の軽い塊)で、においはなく、添付の溶解液で溶かしたものは無色透明の液である。	
pH	7.0～8.0	
浸透圧比	約2 (生理食塩液に対する比)	約3 (生理食塩液に対する比)
溶解液 (日局生理食塩液)	1アンプル中 6mL	1アンプル中 10mL

【効能・効果】

急性循環不全(出血性ショック、外傷性ショック)及びショック様状態における救急

【用法・用量】

通常、ヒドロコルチゾンとして1回250～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

【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)
 - (1) 消化性潰瘍、憩室炎の患者〔消化管保護作用を減弱させ、また、組織の修復を阻害するので、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (2) 糖尿病の患者〔糖新生を促進させ、また、細胞のインスリンに対する感受性を低下させるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (3) 感染症の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。また、炎症反応を抑制し、徴候を隠蔽するおそれがあるので、感染症に対する適切な処置を行うこと。〕
 - (4) 結核性疾患の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化又は顕性化させるおそれがあるので、適宜抗結核療法を併用すること。〕
 - (5) 単純疱疹性角膜炎の患者〔角膜に穿孔を生じるおそれがある。〕
 - (6) 骨粗鬆症の患者〔骨質の合成を阻害し、骨形成を抑制するので、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (7) 精神病の患者〔中枢神経刺激作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (8) 後囊内障の患者〔水晶体囊の透過性を変化させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (9) 緑内障の患者〔眼圧を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (10) 腎不全、高血圧症、うっ血性心不全の患者〔ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (11) 電解質異常のある患者〔電解質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (12) 甲状腺機能低下のある患者、肝硬変の患者〔代謝が阻害され、副作用があらわれるおそれがある。〕
 - (13) 脂肪肝、脂肪塞栓症の患者〔脂質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (14) 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (15) 重症筋無力症の患者〔使用当初、一時症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (16) 気管支喘息の患者〔喘息発作を悪化させるおそれがあるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意すること。〕
 - (17) 最近行った内臓の手術創のある患者〔組織の修復を阻害するので、創傷治癒が障害されるおそれがある。〕
 - (18) 潰瘍性大腸炎(切迫穿孔、膿瘍、他の化膿性感染症の疑いがある場合)の患者〔炎症反応を抑制するので、

	頻度不明
過敏症	発疹、紅斑、痒痒
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、無菌膿瘍、仮性脳腫瘍

が抑制されることがあるので、本剤投与中に皮膚試験を実施する場合は注意すること。

【薬効薬理】

薬効薬理に関しては以下のような報告がされている。

抗ショック作用

- ・心機能促進(健康人、ショック患者)¹⁾(イヌ)²⁾
- ・末梢血管拡張作用(イヌ)²⁾³⁾
- ・ライソゾーム膜安定化作用(MDFの産生防止)(ウサギ)⁴⁾(*in vitro*)⁵⁾
- ・乳酸の蓄積防止(イヌ)²⁾⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

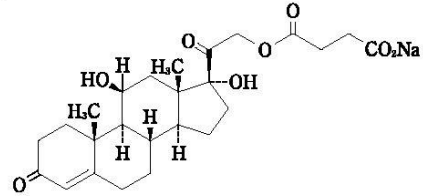
一般名：ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、
Hydrocortisone Sodium Succinate(JAN)

化学名：Monosodium 11 β , 17, 21-trihydroxypregn-4-ene-3, 20-dione 21-succinate

分子式：C₂₅H₃₃NaO₈

分子量：484.51

構造式：



性状：白色の粉末又は塊で、においはない。水、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。光によって徐々に着色する。

【取扱い上の注意】

1. 保存時の注意

外箱から取り出した後は、光を避けて保存すること。

2. 安定性試験⁷⁾

最終包装製品を用いた安定性試験の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、サクシゾン静注用500mg及びサクシゾン静注用1000mgは通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

【包装】

サクシゾン静注用 500mg：5バイアル(溶解液付)

サクシゾン静注用1000mg：5バイアル(溶解液付)

【主要文献】

- 1) Sambhi, M. P. et al. : Circulation 1965 ; 31 : 523
- 2) 吉田 剛他 : 外科 1969 ; 31 : 858
- 3) Lillehei, R. C. et al. : Ann. Surg. 1964 ; 160 : 682
- 4) Lefer, A. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1970 ; 11 : 630
- 5) Ennis, R. S. et al. : Arthritis. Rheum. 1968 ; 11 : 756
- 6) Schumer, W. et al. : Surg. Clin. North Am. 1969 ; 49 : 147
- 7) 大正薬品工業(株) : 社内資料(安定性試験)

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

テバ製薬株式会社 DIセンター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093 FAX 052-459-2853

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

* 販売元 **テバ製薬株式会社**
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

* 製造販売元 **大正薬品工業株式会社**
滋賀県甲賀市甲賀町十番市街2番地

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。[高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス)で催奇形作用(口蓋裂)が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

(2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

(1) 観察を十分に行うこと。[小児等の発育抑制があらわれることがある。]

(2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路：

本剤は用法・用量にしたがって、静注又は点滴静注のみに使用すること。本剤は動脈注射、筋肉内注射、脊髄腔内注射、硬膜外注射、眼科用等に対して使用しないこと(筋肉内投与により、局所の組織の萎縮による陥没があらわれることがある)。

(2) 調製時：

1) 添付溶解液はワンポイントカットアンプルを採用しているが、アンプルのカット時には、異物混入を避けるため、エタノール綿などで清拭した後ヤスリを用いずアンプル枝部のマークの反対方向へ折り取ること。

2) 本剤を輸液と混合して使用する場合には、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等を使用すること。なおその際、本剤はpHの変動等により白沈又は黄沈を生じることがあるので、輸液等と混合する場合には注意すること。また、本剤を数種薬剤と混合して使用する場合には、特に注意する必要がある。

3) ゴム栓又はその一部がバイアル内に脱落することがあるので、プラスチック針(両頭針)は使用しないこと。

(3) 静脈内投与時：

静脈内投与により、血管痛、静脈炎があらわれることがあるので、これを予防するため、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること(例えば、投与量が500mgを超えるときには、少なくとも10分以上かけて投与することが望ましい。)

(4) 調製後の使用：

溶解後はなるべく速やかに使用すること。なお、保存する場合でも24時間以内に使用すること。

9. その他の注意

(1) β_2 -刺激剤との併用により、低カリウム血症があらわれることがある。

(2) 外国において、死菌ワクチン又は不活化ワクチンの効果を減弱させるとの報告がある。

(3) 副腎皮質ホルモン剤の投与により、皮膚試験の反応



非ステロイド性抗炎症・鎮痛・解熱剤

** 日本薬局方 アセメタシン錠

ランツジール[®]コーワ錠 30mg

RANTUDIL^{KOWA} TAB. 30mg

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：外箱に表示

承認番号	Z2000AMX01558
薬価収載	2008年6月
販売開始	1992年7月
再審査結果 (旧カプセル剤)	1994年9月
再評価結果 (現錠剤)	1994年9月

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1)消化性潰瘍のある患者(ただし、「慎重投与」の項参照)〔消化性潰瘍、胃腸出血等が報告されており、潰瘍を悪化させるおそれがある。〕
- (2)重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常が報告されており、悪化させるおそれがある。〕
- (3)重篤な肝障害のある患者〔肝障害が報告されており、悪化させるおそれがある。〕
- (4)重篤な腎障害のある患者〔腎障害が報告されており、悪化させるおそれがある。〕
- (5)重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用による水、Na貯留傾向があるため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6)重篤な高血圧症の患者〔プロスタグランジン合成阻害作用による水、Na貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるおそれがある。〕
- (7)重篤な膵炎の患者〔非ステロイド性消炎鎮痛剤による膵炎が報告されており、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8)本剤の成分、インドメタシン又はサリチル酸系化合物(アスピリン等)に過敏症の患者
- (9)アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者(プロスタグランジン合成阻害作用により、喘息を悪化又は誘発するおそれがある。)
- (10)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)
- * (11)トリアムテレンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

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

小児〔他剤が無効又は使用できない関節リウマチに対して投与する場合には慎重に投与すること。〕(「小児等への投与」の項参照)

組成・性状

販売名	ランツジールコーワ錠 30mg
成分・含量	1錠中アセメタシン 30.0mg
添加物	乳糖、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、マクロゴール、二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ
色調・剤形	白色・フィルムコーティング錠
外形	直径約7.2mm、厚さ約4.0mm、重量約0.145g
識別コード	330

効能・効果

- ①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
肩関節周囲炎、腰痛症、頸肩腕症候群、変形性関節症、関節リウマチ

- ②手術後及び外傷後の消炎・鎮痛
- ③下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)

用法・用量

効能・効果欄に記載の①、②の場合
通常、成人にはアセメタシンとして1回30mgを1日3~4回(1日量として90~120mg)経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は180mgとする。

効能・効果欄に記載の③の場合
通常、成人にはアセメタシンとして、1回量30mgを頓用する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大90mgを限度とする。
また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1)消化性潰瘍の既往歴のある患者〔潰瘍を再発させるおそれがある。〕
- (2)非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミノプロストールによる治療が行われている患者(ミノプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミノプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるため、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。)
- (3)血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (4)出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。〕
- (5)肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害が報告されており、悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (6)腎障害又はその既往歴のある患者〔腎障害が報告されており、悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (7)高血圧症の患者〔プロスタグランジン合成阻害作用による水、Na貯留傾向があるため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8)心機能異常のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用による水、Na貯留傾向があるため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (9)膵炎の患者〔非ステロイド性消炎鎮痛剤による膵炎が報告されており、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (10)過敏症の既往歴のある患者
- (11)気管支喘息のある患者〔重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕
- (12)てんかん、パーキンソン症候群等の中枢神経系疾患のある患者〔非ステロイド性消炎鎮痛剤による症状の悪化が報告されており、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (13)SLE(全身性エリテマトーデス)の患者〔非ステロイド性消炎鎮痛剤による症状の悪化が報告されており、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (14)潰瘍性大腸炎又はクローン氏病の患者〔非ステロイド性消炎鎮痛剤による疾患の悪化が報告されており、これらの症状を悪化させるおそれがある。〕
- (15)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)



〈作用機序〉

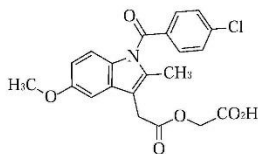
アセメタシンは生体内でインドメタシンに代謝されてから効力を発揮するプロドラッグであり、その作用発現には活性物質であるインドメタシンのプロスタグランジン合成抑制が重要な役割をしているものと考えられる。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：アセメタシン(Acemetacin)

化学名：2-[2-[1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl] acetyloxy] acetic acid

構造式：



分子式：C₂₁H₁₈ClNO₆

分子量：415.82

融点：151～154℃

性状：淡黄色の結晶性粉末である。アセトンにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**

包装

PTP：100錠、1000錠

瓶：1000錠

主要文献

- 1)興和(株)社内資料：血中濃度に関する試験
- 2)天児民和他：薬理と治療, **9**, 2157(1981)
- 3)七川欽次他：薬理と治療, **9**, 4283(1981)
- 4)七川欽次他：薬理と治療, **9**, 5079(1981)
- 5)北本 治他：感染症学雑誌, **55**, 615(1981)
- 6)菅原幸子他：基礎と臨床, **26**, 1553(1992)
- 7)村瀬鎮雄他：基礎と臨床, **26**, 1563(1992)
- 8)和田靖史他：口薬理誌, **79**, 43(1982)
- 9)清水貞宏他：応用薬理, **22**, 809(1981)

〈参考文献〉

- 参1)中野重行他：臨床薬理, **11**, 271(1980)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル錠

プロプレス錠2
プロプレス錠4
プロプレス錠8
プロプレス錠12

「タケダ」

BLOPRESS® Tablets 2, 4, 8 & 12

	承認番号	薬価収載	販売開始
2	21100 AMZ 00262	1999年5月	1999年6月
4	21100 AMZ 00263	1999年5月	1999年6月
8	21100 AMZ 00264	1999年5月	1999年6月
12	21100 AMZ 00265	1999年5月	1999年6月
		効能追加(錠2,4,8のみ)	2005年10月
		*再審査結果	2011年12月

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。)

【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)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)
(3)アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) [非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。]
(「重要な基本的注意」の項参照)

【組成・性状】

本剤は日本薬局方カンデサルタン シレキセチル錠である。
プロプレス錠 2：1錠中カンデサルタン シレキセチル 2mgを含有する白色～帯黄白色の素錠である。
プロプレス錠 4：1錠中カンデサルタン シレキセチル 4mgを含有する白色～帯黄白色の割線入りの素錠である。
プロプレス錠 8：1錠中カンデサルタン シレキセチル 8mgを含有するごくうすいだいだい色の割線入りの素錠である。
プロプレス錠12：1錠中カンデサルタン シレキセチル 12mgを含有するうすいだいだい色の割線入りの素錠である。

	識別コード	形状			直径(mm)	厚さ(mm)
		上面	下面	側面		
プロプレス錠 2	295				7.1	2.6
プロプレス錠 4	296				7.1	2.6
プロプレス錠 8	297				7.1	2.6
プロプレス錠 12	298				7.1	2.6

添加物：トウモロコシデンプン、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、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物(以上全製剤に含有)、黄色5号(錠8、12にのみ含有)

【効能・効果、用法・用量】

プロプレス錠2・4・8・12の場合

効能・効果	用法・用量
高血圧症	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じて12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量する。
腎実質性高血圧症	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして2mgから経口投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量する。

プロプレス錠2・4・8の場合

効能・効果	用法・用量
下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全(軽症～中等症)	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4mgから経口投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

慢性心不全の場合

- (1)アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず、本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。
(2)アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が不十分な患者における本剤の有効性及び安全性、並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

慢性心不全の場合

投与開始時の収縮期血圧が120mmHg未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、2mg/日から投与を開始すること。2mg/日投与は、低血圧関連の副作用に対する忍容性を確認する目的であるので4週間を超えて行わないこと。
本剤の投与により、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、初回投与時、及び4mg/日、8mg/日への増量時には、血圧等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
(2)高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
(3)腎障害のある患者[過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり、また、慢性心不全の臨床試験において、腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから、1日1回2mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。]
(4)肝障害のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。](「薬物動態」の項参照)
(5)薬剤過敏症の既往歴のある患者
(6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

高血圧症及び慢性心不全共通

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
(2)高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

注1) 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

- 2) ショック、失神、意識消失：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全の患者では少量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 3) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 高カリウム血症：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害、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。
- 6) 無顆粒球症：無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 横紋筋融解症：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、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 低血糖：低血糖があらわれることがある (糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

高血圧症の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満
1) 過敏症 ^(注2)	発疹、湿疹、蕁麻疹、痒疹、光線過敏症	
2) 循環器	めまい ^(注3) 、ふらつき ^(注3) 、立ちくらみ ^(注3) 、動悸、ほてり	期外収縮、心房細動
3) 精神神経系	頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感	四肢のしびれ感
4) 消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎	味覚異常
5) 肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇	
6) 血液	貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少	
7) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿	
8) その他	倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中CK (CPK) 上昇、CRP 上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少	低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。

慢性心不全の場合

慢性心不全例では高血圧例に比べ立ちくらみ、ふらつき、低血圧、腎機能異常及び貧血等があらわれやすく、血圧、腎機能及び貧血の指標 (ヘモグロビン等) に留意し、必要に応じ本剤あるいは併用薬を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。なお、高血圧症の場合の副作用にも注意が必要である。

	5%以上	0.1~5%未満
1) 過敏症 ^(注2)		発疹、痒疹
2) 循環器	立ちくらみ、低血圧、ふらつき	めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり
3) 精神神経系		頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感
4) 消化器		悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感

5) 肝臓	γ -GTP 上昇	ALT (GPT)、AST (GOT)、LDH、ALP の上昇
6) 血液	貧血	白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少
7) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	蛋白尿
8) その他	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中CK (CPK) 上昇	倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少

注2) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットの産後期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、10mg/kg/日以上群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。⁹⁾ なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみ本剤を投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。]

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)。

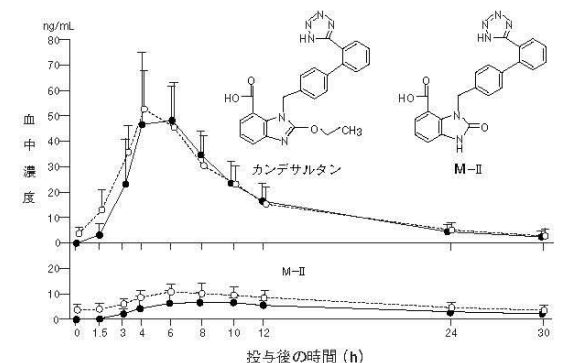
8. 適用上の注意

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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度⁽²⁻⁹⁾

本態性高血圧症患者8例 (38~68歳) に、1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時、いずれも血中には活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが検出されるが、未変化体はほとんど検出されない⁹⁾。1日目 (初回投与後) 及び9日目 (7日間反復投与後) のカンデサルタンの血中濃度は図のとおりで、投与4~6時間後にピークに達した後、徐々に低下する。



測定物質	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-30h} (ng·h/mL)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)
カンデサルタン	●● 1日目	55.1±19.9	5.0±1.1	428±91 ⁹⁾	2.2±1.4	9.5±5.1
	○● 9日目	57.7±14.1	4.5±1.3	509±151	2.0±0.7	11.2±7.2
M-II	●● 1日目	8.3±2.7	8.0±1.9	136±48 ⁹⁾	—	8.9±2.6 ⁹⁾
	○● 9日目	10.9±3.4	6.8±1.5	197±64	—	13.7±6.1 ⁹⁾

a) コンパートメントモデルにより推定した。(平均値±標準偏差, n=8)

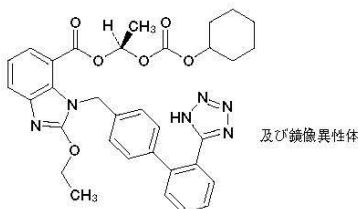
b) n=7

4. 慢性心不全患者の心行動態等に及ぼす影響

慢性心不全の患者を対象に、本剤 1日1回 4mgを2～4週間投与し、その後1日1回 8mgを24週間投与した二重盲検比較試験(プラセボ対照)の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えて本剤又はプラセボを投与した場合、本剤投与群で本剤投与前に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。また、本剤投与群でプラセボ投与群に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：カンデサルタン シレキセチル
(Candesartan Cilexetil) [JAN]
化学名：(1*R*S)-1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-{{2'-(1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl} methyl}-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylate
分子式：C₃₃H₃₄N₆O₆
分子量：610.66
性状：カンデサルタン シレキセチルは白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【包装】

- 錠 2 : 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
- 錠 4 : 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)
- 錠 8 : 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)
- 錠 12 : 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) 大島洋次郎他：薬理と治療，24(Suppl. 6)：S-875, 1996.
- 2) 鈴木 伸 他：臨床医薬，12：2413, 1996.
- 3) 青井 渉 他：臨床医薬，12：2429, 1996.
- 4) 藤島正敏 他：臨床医薬，12：3333, 1996.
- 5) 梶原英二 他：臨床医薬，12：3353, 1996.
- 6) 安保泰宏 他：新薬と臨床，45：1662, 1996.
- 7) 藤原久義 他：臨床医薬，12：3281, 1996.
- 8) 荒川規矩男他：臨床医薬，12：2195, 1996.
- 9) 荒川正昭 他：臨床医薬，12：2267, 1996.
- 10) 荒川規矩男他：臨床医薬，12：2213, 1996.
- 11) 荒川規矩男他：臨床医薬，14：2765, 1998.
- 12) 猿田享男 他：臨床医薬，12：2297, 1996.
- 13) 飯村 攻 他：臨床医薬，12：2323, 1996.
- 14) 藤島正敏 他：臨床医薬，12：2343, 1996.
- 15) 阿部圭志 他：臨床医薬，12：2373, 1996.
- 16) 阿部圭志 他：臨床医薬，12：2393, 1996.
- 17) 荒川規矩男他：臨床医薬，14：871, 1998.
- 18) 梶山裕朗 他：臨床医薬，12：3299, 1996.
- 19) 萩原俊男 他：臨床医薬，12：3211, 1996.
- 20) 終山幸志郎他：臨床医薬，12：3229, 1996.
- 21) 野田昌邦 他：薬理と治療，24：2215, 1996.
- 22) 柴生田由美子他：薬理と治療，24：2207, 1996.
- 23) Wada, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., 253 : 27, 1994.
- 24) 三ツ浪健一 他：新薬と臨床，45：1655, 1996.
- 25) 伊勢拓之 他：臨床医薬，12：3265, 1996.
- 26) 田川皓一 他：臨床医薬，12：3319, 1996.

【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

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

武田、誤解招く広告
学術情報利用
厳格さ必要に

武田薬品工業は自社の
高血圧治療薬を医療雑誌
などで宣伝する際、他社
の薬との間で治療効果に
差がなかったにもかかわらず、
自社製品の方が将
来的な効果が見込めるか
のように示した。医療用

武田は自社の高血圧薬
「プロプレス」に有利な
広告を医療情報担当者
(MR) がコピーし、医
師らに配っていた。医師
は医薬品を選ぶ際に学会
発表や医療雑誌の広告を
重視する機会が多く、結
果的に医師の判断をミス
リードしたことになる。
製薬会社が有力な医薬

医薬品の効果を確かめる
学術研究の結果を悪用し
た格好だ。ノバルティス
ファーマで研究データ改
ざんが明らかになったば
かり。製薬各社は今後、
学術情報の一段と厳格な
利用が求められる。(社
会面参照)

品を発売した後には、大
学などの研究機関が多く
の患者の治療効果を調べ
る研究をする場合が多
い。製薬会社は大学など
に研究資金を提供するこ
とが一般的で、両者の関
係が不透明と指摘する声
は強い。武田は研究デー
タへの関与はしていない
ものの、第三者機関の調
査を通じ、経緯を適切に
公表する義務がある。
この背景には複数の企
業が高血圧など生活習慣
病の治療薬を販売し、競
争が激化している状況も
ある。単純な降圧効果だ
けでは医師に選ばれない
のが実情だ。

様々なデータを示し、
自社製品の優位性を示す
傾向が強まっている。す
べての医師が研究デー
タを客観的に見極められ
るわけではない。

日経2014.03.04

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

※※規制区分:

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

バルトレックス錠500

VALTRESX[®] Tablets

※バラシクロビル塩酸塩錠

貯 法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示

承認番号	21200AMY00148
薬価収載	2000年8月
販売開始	2000年10月
※※再審査結果	2008年12月
※効能追加	2007年9月
国際誕生	1994年12月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)
 本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

※1. 組成

成分・含量	1錠中にバラシクロビル塩酸塩556mg (バラシクロビルとして500mg)
添加物	結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、カルナウバロウ

2. 性状

白色～微黄白色のフィルムコート錠である。

販売名	識別コード	表	裏	側面	質量
バルトレックス錠500	GX CF1	 長径: 18.5mm 短径: 7.3mm		 厚さ: 6.1mm	700mg

※【効能・効果】

単純疱疹
 帯状疱疹
 性器ヘルペスの再発抑制
 水痘

効能・効果に関連する使用上の注意

性器ヘルペスの再発抑制に対する本剤の投与により、セックスパートナーへの感染を抑制することが認められている(「臨床成績」の項参照)。ただし、本剤投与中もセックスパートナーへの感染リスクがあるため、コンドームの使用等が推奨される。

※【用法・用量】

単純疱疹: 通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。
 帯状疱疹: 通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。
 性器ヘルペスの再発抑制: 通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm³以上)にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。
 水痘: 通常、成人および体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回500mg 1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)から1回500mg 1日2回投与(単純疱疹の治療に対する用法・用量)に変更すること。治癒後は必要に応じ1回500mg 1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)の再開を考慮すること。また、再発抑制に対し

て本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250mg 1日2回又は1回1000mg 1日1回投与に変更することを考慮すること(「臨床成績」の項参照)。

- (2) 腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス10mL/min未満の目安よりさらに減量(250mgを24時間毎等)することを考慮すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び「薬物動態」の項参照)

	クレアチニンクリアランス(mL/min)			
	≥50	30~49	10~29	<10
単純疱疹	500mgを12時間毎	500mgを12時間毎	500mgを24時間毎	500mgを24時間毎
帯状疱疹 水痘(成人)	1000mgを8時間毎	1000mgを12時間毎	1000mgを24時間毎	500mgを24時間毎
性器ヘルペスの再発抑制	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)には、500mgを12時間毎	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)には、500mgを12時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)には、500mgを24時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)には、500mgを24時間毎

肝障害のある患者でもバラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される(「薬物動態」の項参照)。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- 腎障害のある患者[「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「薬物動態」の項参照]
 - 高齢者[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]

※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の生物学的利用率はアシクロビル経口製剤よりも高く、また、本剤(25mg/kg、1日3回)投与時のアシクロビル曝露量は、アシクロビル静注製剤(10mg/kg、1日3回)投与時と同程度となることから、副作用発現に留意すること(「重要な基本的注意(7)」及び「薬物動態」の項参照)。

5. 高齢者への投与

本剤は、活性代謝物のアシクロビルに変換された後、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高いアシクロビルの血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験(ラット)の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている²⁾。]

- (2) 本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も本療法を続けた場合の安全性は確立していない。
- (3) 授乳婦への投与は慎重に行うこと。[本剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）。]

※7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。「動物実験(ラット)でバラシクロビルを経口投与したときの活性代謝物であるアシクロビルの曝露量は、成熟動物に比べて幼若動物で大きいことが報告されている。」

8. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により、急性腎不全、精神神経症状(錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等)が報告されており、嘔気・嘔吐が発現する可能性も考えられる。

なお、これら報告例には、適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者又は高齢者における例が多く含まれていた。

処置：毒性の発現を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。

9. 適用上の注意

(1) 服用時：

- 1) 本剤は主薬の苦みを防ぐため、コーティングを施しているため、錠剤をつぶすことなく服用させること。
- 2) 本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。

(2) 薬剤交付時：

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

10. その他の注意

- (1) 海外において、本剤の高用量(8g/日)を用い、重度の免疫不全患者(特に進行性HIV感染症患者)におけるCMV感染症予防に対する臨床試験が実施されている。この試験において、本剤が長期間にわたり投与された患者で、腎不全、微小血管溶血性貧血及び血小板減少(ときに併発)の発現が認められている。また、これらの症状は本剤の投与を受けていない同じ基礎疾患、合併症等を有する患者においても発現が認められている。
- (2) Ames試験及びラット骨髄細胞染色体異常試験では陰性であったが、マウス骨髄小核試験では、高用量(経口投与、500mg/kg、アシクロビルのヒト血漿中濃度の26~51倍相当)において小核出現頻度の軽度増加

を認めた。また、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系の存在下で1000 μ g/mL以上の濃度において弱い遺伝毒性(変異コロニー頻度の増加)を示した。

【薬物動態】

バラシクロビルはアシクロビルのL-バリンエステルであり、経口投与後、主に肝初回通過効果によりアシクロビルに加水分解され、アシクロビルとして抗ウイルス作用を発現する。プロドラッグ化により経口吸収性が改善され、アシクロビル経口製剤より高いAUCが得られる。なお、バラシクロビルの消化管吸収にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。

1. 吸収

(1) 血漿中濃度³⁾

6例の健康成人にバラシクロビル500mg又は1000mgを単回経口投与した場合、その活性代謝物であるアシクロビルに主に肝臓において速やかに代謝され、血漿中アシクロビル濃度推移及び薬物動態パラメータは下記の通りであった。また、バラシクロビル500mgを1日2回(12時間毎)又は1000mgを1日3回(8時間毎)6日間反復経口投与した場合、数回の投与で血漿中アシクロビル濃度は定常状態に達し、トラフ濃度の平均はそれぞれ0.22~0.29 μ g/mL及び0.94~1.18 μ g/mLであり蓄積性は認められなかった。

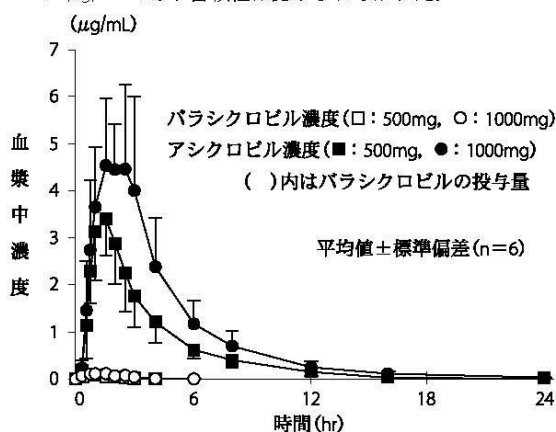


図 健康成人にバラシクロビル500mg又は1000mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度

投与量	例数	単回経口投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)			
		C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
500mg	6	3.66±0.83	1.50±0.63	12.74±2.77	2.96±0.41
1000mg	6	5.84±1.08	2.17±0.61	22.26±5.73	3.55±0.27

- (2) バイオアベイラビリティ(外国人における成績)⁴⁾健康成人にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合のアシクロビルの生物学的利用率は54.2%であった。
- (3) 食事の影響(外国人における成績)⁵⁾食事により血漿中アシクロビルの最高血漿中濃度到達時間が僅かに遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった。
- (4) 吸収過程における相互作用(in situでの成績)⁶⁾バラシクロビルの吸収過程にはPEPT1の関与が報告されている。ラット小腸にバラシクロビル0.01mMを含む緩衝液を灌流したとき、バラシクロビルの小腸透過係数はPEPT1の基質として知られる β -ラクタム系抗生物質(アモキシシリン、アンピシリン、セフトロキシル、セファラジン;各々5mM)の高濃度の共存下で有意に低下した。ヒトにこれらの薬剤の臨床用量を併用投与したときの相互作用は不明である。

2. 代謝・排泄^{3),7)}

6例の健康成人にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合、主な排泄経路は尿中であり、24時間以内の尿中に未変化体、アシクロビル及び9-カルボキシメトキシメチルグアニン(既知のアシクロビルの代謝物)がそれぞれ投与量の0.4%、43.1%及び5.0%排泄された。ラットにおいて、バラシクロビルの加水分解活性は肝、腎、胃及び小腸粘膜に認められ、特に肝で高い活性を示した。ヒト肝においても高い加水分解活性が認められた。

3. その他

- (1) 血漿蛋白結合率 (in vitro)⁹⁾
バラシクロビル: 13.5~17.9%、アシクロビル (活性代謝物): 22~33%
- (2) 乳汁移行 (外国人における成績)⁹⁾
バラシクロビル500mg経口投与後、アシクロビルの乳汁中Cmaxは、母体血清中Cmaxの0.5~2.3倍 (中央値: 1.4) を示し、アシクロビルの乳汁中AUCは、母体血清中AUCの1.4~2.6倍 (中央値: 2.2) を示した。

4. 腎機能障害者における薬物動態¹⁰⁾

透析患者 (クレアチニンクリアランス値 平均0.93mL/min) にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、4時間の透析により血漿中のアシクロビルは約70%が除去された。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

被験者	例数	単回経口投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)			
		Cmax (μg/mL)	Tmax [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
腎機能障害患者	18	10.60±4.22	2.00 (1.00-4.00)	22.2±5.0	249.43±105.09

注) 中央値 (範囲)

5. 肝機能障害者における薬物動態 (外国人における成績)

健康成人及び肝機能障害者にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合、アシクロビルの薬物動態パラメータに大きな違いは認められず、バラシクロビルは肝機能障害者においても十分にアシクロビルへ加水分解された。この結果から、肝障害のある患者における用量調節は必要ないと考えられる。

被験者	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	CL/F (mL/min)
健康成人	12	479±124	1.50(0.50-2.50)	2.95±0.36	1740±434	703±175
肝機能障害 (中度)	12	7.75±2.46*	1.01(0.75-2.50)	2.93±0.39	23.41±5.53*	518±117
(重度・腹水なし)	8	5.21±1.32	1.50(0.75-3.05)	2.70±0.40	22.31±11.56	628±254
(重度・腹水あり)	4	4.23±2.21	1.50(1.00-2.00)	2.92±0.30	19.42±6.99	683±336

平均値±標準偏差、†中央値、*健康成人に対して有意差有り (p<0.05、分散分析)

6. 高齢者における薬物動態 (外国人における成績)¹¹⁾

高齢者 (平均72歳、クレアチニンクリアランス値 平均57mL/min) にバラシクロビルを経口投与した場合、健康成人に比べ血漿中アシクロビルのCmax及びAUCはそれぞれ15~20%及び30~50%増加した。この変化は高齢者での加齢に伴う腎機能低下によると考えられた。

※7. 小児等における薬物動態¹²⁾

小児水痘患者 (1~9歳) にバラシクロビル25mg/kg (顆粒剤50mg/kg) を1日3回5日間反復経口投与した場合の初回投与時の血漿中アシクロビル濃度推移及び薬物動態パラメータ、ならびに投与5日目の血漿中アシクロビル濃度は下記の通りであった。投与5日目の血漿中アシクロビル濃度に反復投与による蓄積性は認められなかった。

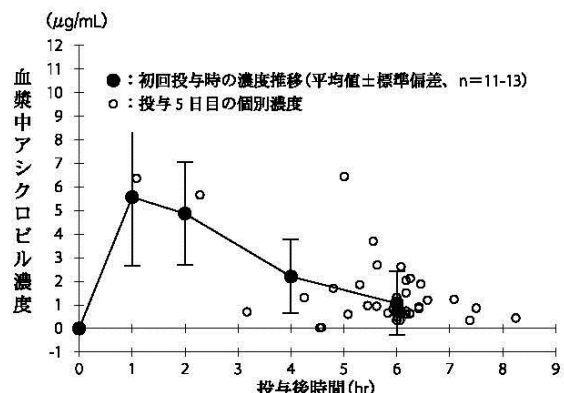


図 小児水痘患者 (1~9歳) にバラシクロビル25mg/kgを1日3回5日間反復経口投与した場合の血漿中濃度

投与量 (mg/kg)	年齢 (歳)	例数	初回投与時の薬物動態パラメータ			
			Cmax (μg/mL)	Tmax [†] (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
25	1~9	11*	6.21±2.46	1.03 (1.00-4.08)	16.90±6.99	1.34±0.29

平均値±標準偏差、†中央値 (最小値-最大値)、*AUC_{0-∞}及びt_{1/2}については、9例。

【臨床成績】

1. 単純疱疹

国内において実施された単純疱疹患者を対象とした本剤の用量設定試験 (計56施設、152例) 及びアシクロビル対照二重盲検比較試験 (計59施設、300例) の結果は以下のとおりである^{13), 14)}。

(1) 臨床効果

用量設定試験における有効率 (1回500mg 1日2回投与群) は90.0% (36/40)、アシクロビル対照二重盲検比較試験 (アシクロビル投与群: 1回200mg 1日5回投与) における有効率は95.9% (141/147) であった。

(2) 安全性

1) 用量設定試験において、本剤との関連性が疑われた副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数 (件)	主な種類 (件)
131	21 (27)	ALT (GPT) 上昇 (4)、頭痛 (2)、眠気 (2)、白血球減少 [血清] (2)、好酸球増多 (2)、AST (GOT) 上昇 (2)、尿蛋白 (2)

2) アシクロビル対照二重盲検比較試験において、本剤又はアシクロビルとの関連性が疑われた副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数 (件)	主な種類 (件)
本剤投与群	149	眠気 (7)、頭痛 (6)、白血球増多 [尿中] (5)、軟便 (3)、血小板増多 (3)
アシクロビル投与群	148	白血球増多 [尿中] (4)、不快感 [胃] (3)、下痢 (3)、嘔気 (3)、カリウム上昇 [血清] (3)、頭痛 (3)

※2. 帯状疱疹

国内において実施された皮疹出現後72時間以内の帯状疱疹患者を対象とした本剤の用量設定試験 (計56施設、183例)¹⁵⁾・アシクロビル対照二重盲検比較試験 (計58施設、202例)¹⁶⁾の結果、及び帯状疱疹に伴う疼痛消失に関する試験成績は以下のとおりである (錠剤の成績)。

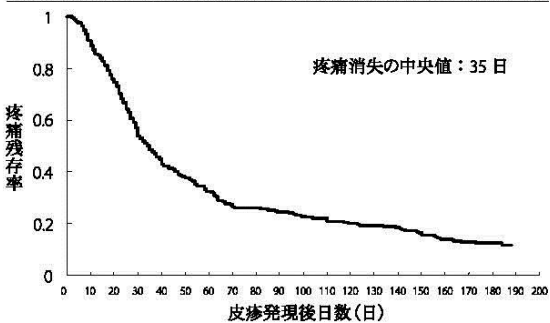
(1) 臨床効果

①有効率

用量設定試験における有効率 (1回1000mg、1日3回投与群) は89.1% (49/55)、アシクロビル対照二重盲検比較試験 (アシクロビル投与群: 1回800mg 1日5回投与) における有効率は87.3% (89/102) であった。

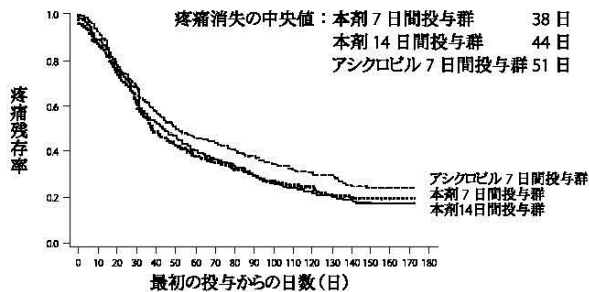
②帯状疱疹に伴う疼痛消失

国内において実施された特定使用成績調査において、帯状疱疹患者を対象に本剤を投与 (平均2944mg/日×7.2日) した316例の帯状疱疹に伴う疼痛の消失推移を検討した。その結果、疼痛消失までの日数 (中央値) は35日であり、PHN移行率 (皮疹発現90日後の疼痛残存率) は24.7% (78/316例) であった。



(参考) 海外における臨床試験成績¹⁷⁾

無作為化二重盲検比較試験において、50歳以上の免疫機能が正常な帯状疱疹患者を対象に、本剤1000mg 1日3回7日間投与 (384例) 又は14日間投与 (381例)、アシクロビル800mg 1日5回7日間投与 (376例) した3群間で帯状疱疹に伴う疼痛の消失推移を比較した。その結果、本剤7日間投与群及び14日間投与群はアシクロビル投与群に比べPHN (帯状疱疹後神経痛、Post Herpetic Neuralgia) を含む帯状疱疹に伴う疼痛消失までの期間を有意に短縮した (p=0.001及びp<0.03、Cox比例ハザードモデル)。また、疼痛消失までの日数 (中央値) は本剤7日間投与群で38日、本剤14日間投与群で44日、アシクロビル7日間投与群で51日であった。なお、本剤7日間投与群と14日間投与群の間には、有意な差が認められなかった。



(2) 安全性

1) 用量設定試験において、本剤との関連性が疑われた副作用(臨床検査値異常を含む)の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数(件)	主な種類(件)
172	35(54)	ALT(GPT)上昇(9)、AST(GOT)上昇(7)、BUN上昇(4)、白血球増多[血清](3)、食欲不振(2)、胃痛(2)、不快感[胃](2)、単球減少(2)、総コレステロール減少(2)

2) アシクロビル対照二重盲検比較試験において、本剤又はアシクロビルとの関連性が疑われた副作用(臨床検査値異常を含む)の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数(件)	主な種類(件)
本剤投与群	102	26(39)
アシクロビル投与群	98	22(32)

なお、単純疱疹を対象とした国内臨床試験総症例397例中4例及び帯状疱疹を対象とした国内臨床試験総症例345例中11例に腎機能に関する副作用が認められた。このうち、帯状疱疹を対象とした8例は非ステロイド性消炎鎮痛剤、降圧剤、抗てんかん剤が併用されていた。よってこれらの薬剤と本剤を併用する場合には、腎機能異常に注意すること。

3. 性器ヘルペスの再発抑制

海外において実施された、免疫正常患者を対象とした試験及びHIVに重複感染し免疫不全状態にある患者を対象とした試験の結果は以下のとおりである^{19)~21)}。

(1) 臨床効果

海外において実施された臨床試験における、性器ヘルペスの未再発率、プラセボ群又はアシクロビル投与群と比較した再発リスク低下率は以下のとおりであった。

	未再発率	再発リスク低下率(95%信頼区間)
免疫正常患者	用量設定試験(52週間投与)	
	年間6回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	40%
	本剤500mg 1日1回投与群(266例)	71% ^{注1)} (63~78)
	プラセボ投与群(134例)	5.4%
HIV感染患者	用量設定試験(48週間投与)	
	1年以内に性器ヘルペスが再発した患者	82%
	本剤500mg 1日2回投与群(355例)	27% ^{注2)} (-6~50)
	アシクロビル1回400mg 1日2回投与群(349例)	78%
免疫正常患者	用量設定試験(52週間投与)	
	年間6回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	69%
	本剤500mg 1日1回投与群(288例)	85% ^{注1)} (79~89)
	プラセボ投与群(134例)	9.5%
HIV感染患者	用量設定試験(48週間投与)	
	年間4回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	81%
	本剤500mg 1日2回投与群(194例)	80% ^{注1)} (70~87)
	プラセボ投与群(99例)	37%

注1) プラセボ投与群との比較

注2) アシクロビル1回400mg 1日2回投与群との比較

なお、年間6回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す免疫正常患者に対して、本剤1000mg 1日1回投与(269例)又は本剤250mg 1日2回投与(274例)した場合の、52週間投与時の未再発率は、それぞれ48%、51%であり、プラセボ群と比較した再発リスク低下率(95%信頼区間)は、それぞれ78%(71~83)、79%(73~84)であった。

(2) 安全性

海外において実施された臨床試験における、本剤との関連性が疑われた副作用(臨床検査値異常を含む)の発現状況は以下のとおりである。

	安全性解析対象症例数	発現症例数(件)	主な種類(例数)	
免疫正常患者	用量設定試験(52週間投与)			
	年間6回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	本剤500mg 1日1回投与群	266	88(178)
		本剤1000mg 1日1回投与群	269	96(173)
		本剤250mg 1日2回投与群	274	87(173)
	プラセボ対照二重盲検比較試験(16週間投与)			
	年間8回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	本剤500mg 1日1回投与群	288	66(112)
HIV感染患者	用量設定試験(48週間投与)			
	1年以内に性器ヘルペスが再発した患者	本剤500mg 1日2回投与群	355	94(191)
	プラセボ対照二重盲検比較試験(6ヵ月間投与)			
	年間4回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	本剤500mg 1日2回投与群	194	23(-)

4. 性器ヘルペスのセックスパートナーへの感染抑制

海外において実施された、性器ヘルペスの年間再発回数が9回以下の免疫正常患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(1484例)の結果は以下のとおりである²²⁾。

(1) 臨床効果

8ヵ月投与時のセックスパートナーへのHSV-2による性器ヘルペス初感染発症率は、本剤1回500mg 1日1回投与群で0.5%(4/743例)、プラセボ投与群で2.2%(16/741例)であった。

(2) 安全性

本剤との因果関係が疑われた副作用(臨床検査値異常を含む)の発現状況は以下のとおりである。

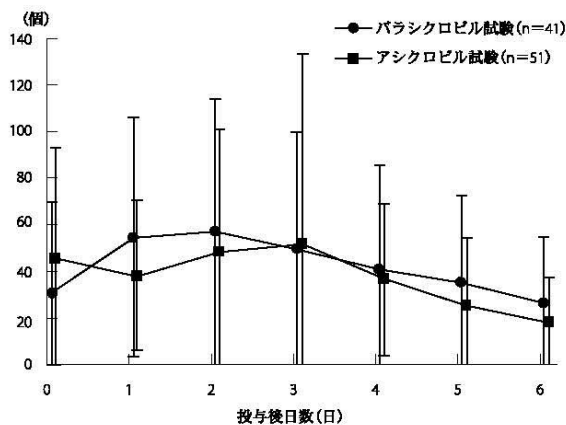
安全性解析対象症例数	発現症例数(件)	主な種類(例数)
519	63(118)	頭痛(30)、下痢(11)

※ 5. 水痘

国内において実施された小児水痘患者を対象とした本剤の非対照非盲検試験(計10施設、43例)の結果は以下のとおりである(顆粒剤の成績)²³⁾。

(1) 臨床効果

小児水痘患者に本剤を1回25mg/kg 1日3回、5日間投与することにより、前胸部の皮疹数は、顕著な増加を認めることなく、投与2日目以後は減少を続ける推移を示した。なお、本試験の結果とアシクロビルを1回20mg/kg 1日4回、5日間投与した試験における前胸部の皮疹数の推移とを比較した結果は以下のとおりである。



投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
n	41	41	41	41	41	41	40
平均値	30.7	54.6	57.0	49.4	40.9	35.1	26.4

投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
n	51	22	28	38	27	25	19
平均値	45.5	38.1	48.1	51.5	36.7	25.3	18.2

(2) 安全性

本剤との関連性が疑われた副作用(臨床検査値異常を含む)の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数(件)	種類(件)
43	2(3)	ALT増加(1)、AST増加(1)、便秘(1)

【薬効薬理】

本剤はアシクロビルのプロドラッグであり、投与後速やかにアシクロビルに変換されて抗ウイルス作用を発現する。

1. 抗ウイルス作用

- (1) 単純ヘルペスウイルスに対する作用
パラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、単純ヘルペスウイルス1型及び2型のin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀はそれぞれ0.01~1.25μg/mL及び0.01~3.20μg/mLであった^{23,24}。また、単純ヘルペスウイルス1型を鼻面に接種したマウスに、パラシクロビル1mg/mLを飲水に溶解し4日間投与すると、皮膚の病巣の悪化が抑制された。
- (2) 水痘・帯状疱疹ウイルスに対する作用
パラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、水痘・帯状疱疹ウイルスのin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀は0.17~7.76μg/mLであった^{25~27}。また、サル水痘ウイルスを気道に接種したサルにパラシクロビル200及び400mg/kg/日を1日3回に分割し連続10日間経口投与したところ、皮疹の発現が抑制され、血中ウイルス価が減少した。

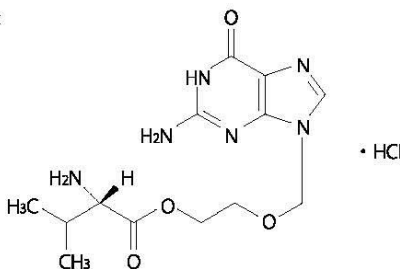
2. 作用機序^{26),28)~32)}

パラシクロビルは投与後、速やかにアシクロビルに変換される。アシクロビルは、単純ヘルペスウイルスあるいは水痘・帯状疱疹ウイルスが感染した細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され、アシクロビル三リン酸(ACV-TP)となる。ACV-TPは正常基質であるdGTPと競合してウイルスDNAポリメラーゼによりウイルスDNAの3'末端に取り込まれると、ウイルスDNA鎖の伸長を停止させ、ウイルスDNAの複製を阻害する。アシクロビルリン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内に存在するウイルス性チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する障害性は低いものと考えられる。

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パラシクロビル塩酸塩 (Valaciclovir Hydrochloride)
 化学名：2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl) methoxy] ethyl L-valinate monohydrochloride
 分子式：C₁₉H₂₆N₆O₄ · HCl
 分子量：360.80

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

【包装】

42錠(6錠×7)PTP

※※【主要文献】

- 1) Red Book, American Academy of Pediatrics
- 2) Stahlmann, R., et al. : Infection, **15**, 261-262 (1987)
- 3) 東 純一ほか：臨床医薬, **14**, 2683-2700 (1998)
- 4) Soul-Lawton, J., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **39**, 2759-2764 (1995)
- 5) Obenshain, M. K., et al. : Pharm Res, **11** (Suppl. 10), S435 (1994)
- 6) Sinko, P. J., et al. : Biopharm Drug Dispos, **19**, 209-217 (1998)
- 7) Burnette, T. C., et al. : J Biol Chem, **270**, 15827-15831 (1995)
- 8) Perry, C. M., et al. : Drugs, **52**, 754-772 (1996)
- 9) Sheffield, J. S., et al. : Am J Obstet Gynecol, **186**, 100-102 (2002)
- 10) Katsutoshi, H., et al. : Drug Metab Pharmacokinet, **23**, 306-312 (2008)
- 11) Wang, L. H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **40**, 80-85 (1996)
- 12) 浅野喜造ほか：臨床医薬, **23**, 183-200 (2007)
- 13) 新村真人ほか：臨床医薬, **18**, 1131-1154 (2002)
- 14) 川島 真ほか：臨床医薬, **18**, 1155-1175 (2002)
- 15) 新村真人ほか：臨床医薬, **14**, 2833-2866 (1998)
- 16) 新村真人ほか：臨床医薬, **14**, 2867-2902 (1998)
- 17) Beutner, K. R., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **39**, 1546-1553 (1995)
- 18) Reitano, M., et al. : J Infect Dis, **178**, 603-610 (1998)
- 19) Patel, R., et al. : Genitourin Med., **73**, 105-109 (1997)
- 20) Conant, M. A., et al. : International Journal of STD & AIDS, **13**, 12-21 (2002)
- 21) DeJesus, E., et al. : J Infect Dis, **188**, 1009-1016 (2003)
- 22) Corey, L. et al. : N Engl J Med, **350**, 11-20 (2004)
- 23) Al-Hasani, A. M., et al. : J Antimicrob Chemother, **18** (Suppl. B), 113-119 (1986)
- 24) McLaren, C., et al. : Am J Med, **73** (1A), 376-379 (1982)
- 25) Machida, H. : Antimicrob Agents Chemother, **29**, 524-526 (1986)
- 26) Biron, K. K., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 443-447 (1980)
- 27) 武藤茂生ほか：小児科臨床, **36**, 2785-2790 (1983)
- 28) Furman, P. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **20**, 518-524 (1981)
- 29) St. Clair, M. H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 741-745 (1980)
- 30) Biron, K. K., et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 677-685 (1984)
- 31) Furman, P. A., et al. : J Virol, **32**, 72-77 (1979)
- 32) Miller, W. H., et al. : J Biol Chem, **255**, 7204-7207 (1980)

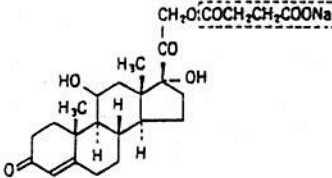
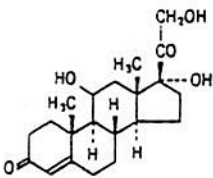
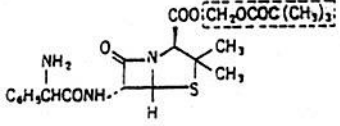
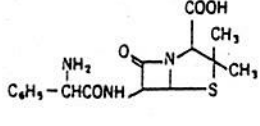
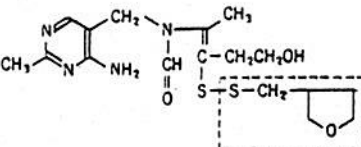
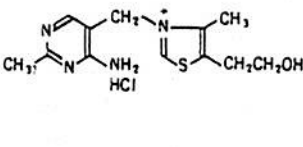
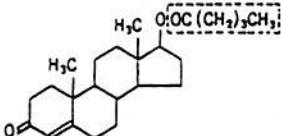
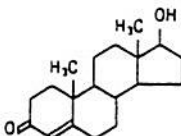
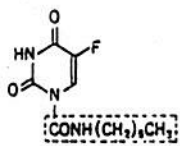
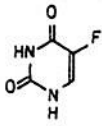
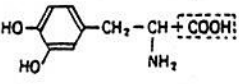
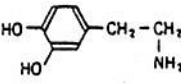

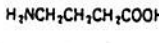
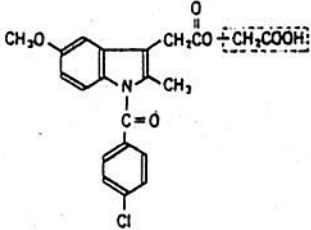
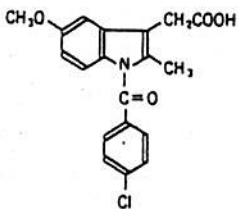
※※【資料請求先】

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)

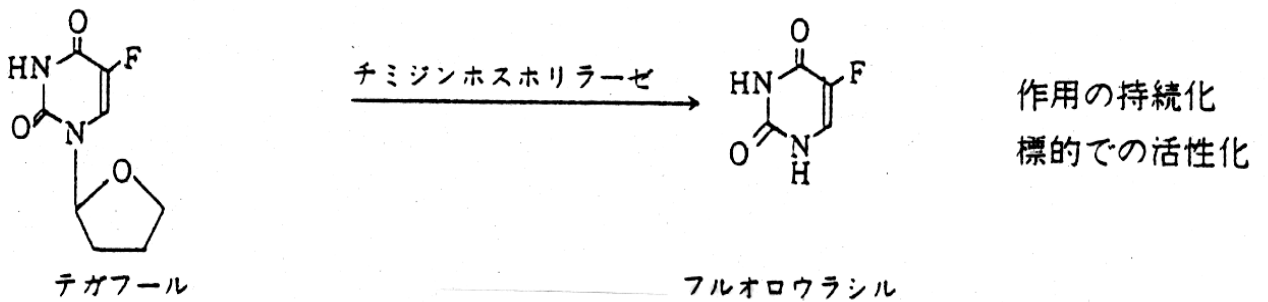
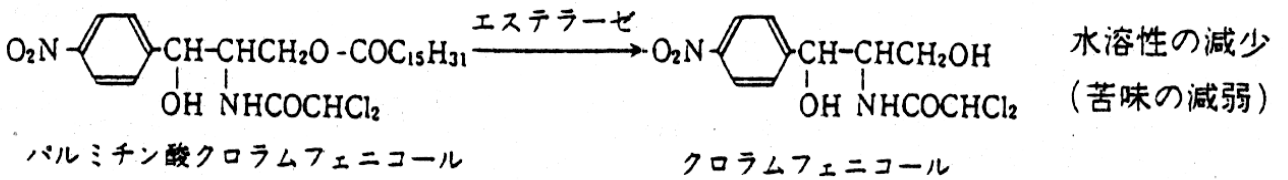
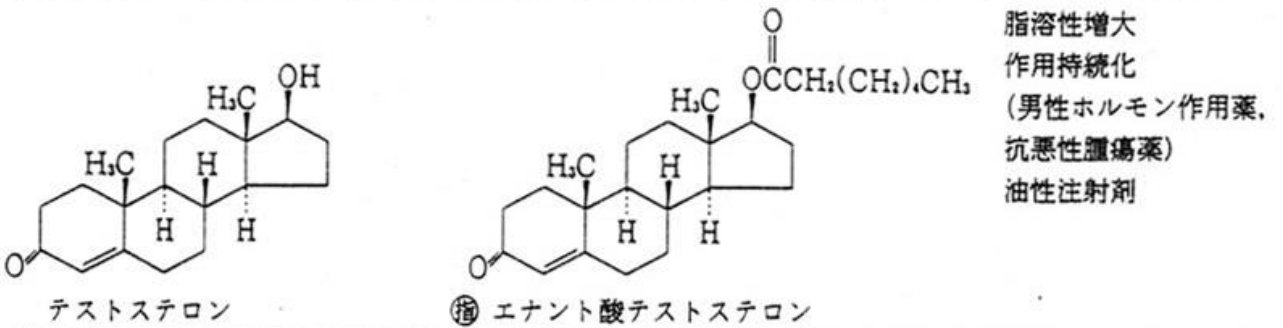
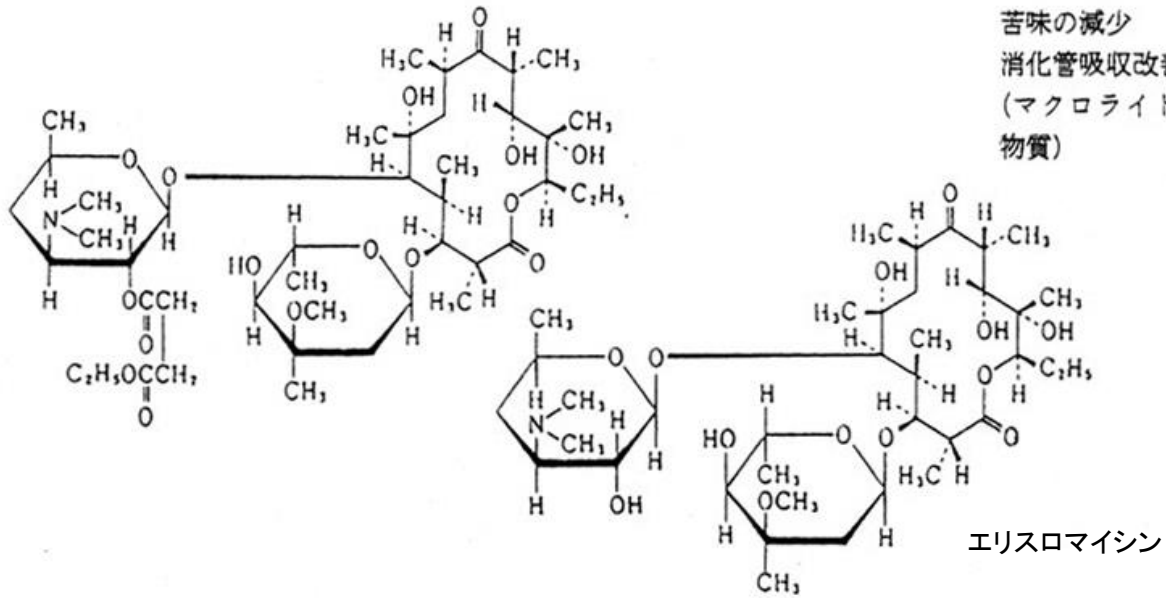


グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

表 8.2 プロドラッグの実例

プロドラッグ	親化合物	プロドラッグ化の機式	復元の機構	復元の目的
 <p>Hydrocortisone 21-sodium succinate</p>	 <p>Hydrocortisone</p>	<p>カルボン酸 エステル化 (コハク酸)</p>	<p>エステラーゼによる加水分解</p>	<p>水溶性付与による注射剤化</p>
 <p>Pivampicillin</p>	 <p>Ampicillin</p>	<p>アシロイロキソメチル化</p>	<p>エステラーゼによる加水分解とホルマリンの自然脱離</p>	<p>脂溶性の付与 (吸収性改善)</p>
 <p>Fulsultiamine</p>	 <p>Tiamine</p>	<p>開環/ジスルフィド結合</p>	<p>グルタチオンとの交換反応 グルタチオンレダクターゼ</p>	<p>脂溶性の付与 (吸収性改善と作用の持続化)</p>
 <p>Testosterone enanthate</p>	 <p>Testosterone</p>	<p>カルボン酸 エステル化</p>	<p>エステラーゼによる加水分解</p>	<p>難水溶性による作用の持続化</p>
 <p>Carmofur</p>	 <p>5-Fluorouracil</p>	<p>カルバモイル化</p>	<p>化学的加水分解</p>	<p>持続的復元による作用の持続化</p>
 <p>Levodopa</p>	 <p>Dopamine</p>	<p>カルボン酸の付加</p>	<p>デカルボキシラーゼ</p>	<p>一種のアミノ酸にすることによる吸収性の改善 分布の改善</p>
 <p>2-Pyrrolidinone</p>	 <p>γ-Aminobutyric acid</p>	<p>開環</p>	<p>酵素的</p>	<p>脂溶性の付与 (分布の改善)</p>
 <p>Acemethacin</p>	 <p>Indomethacin</p>	<p>グリコール酸 エステル化</p>	<p>エステラーゼによる加水分解</p>	<p>活性のマスクによる消化管に対する副作用の軽減</p>

エチルコハク酸エリスロマイシン

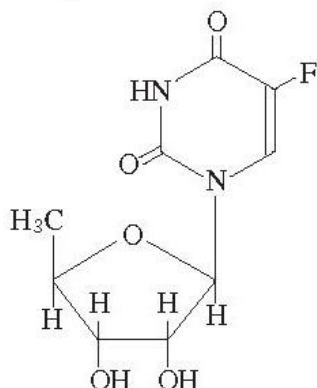


一般名：**ドキシフルリジン** (Doxifluridine) (JAN)

略名：5'-DFUR

化学名：5'-Deoxy-5-fluorouridine

構造式：



分子式： $C_9H_{11}FN_2O_5$

分子量：246.19

性状：白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、**水又はメタノールにやや溶けやすく**、エタノール(99.5)に溶けにくい。

0.1 mol/L塩酸試液又は 0.01 mol/L水酸化ナトリウム試液に溶

イ. アスピリンアルミニウム——副作用の軽減

アスピリンは食欲不振、悪心、上腹痛などの胃腸障害を生じることが知られている。アスピリンアルミニウムとすることで酸性環境下での分解を抑えて胃障害の軽減を図った。

ロ. ベンジルペニシリンプロカイン (第13局非収載) ——薬効の持続化

主に注射薬として用いられたベンジルペニシリンの吸収および排泄は速く、投与後約3時間ほどでほとんどが排泄されてしまう。注射回数の削減や体内持続時間の延長を目的として工夫され、水に難溶性のプロカイン塩が懸濁水性および油性注射剤として製剤化された。

ハ. ステアリン酸エリスロマイシン——安定化

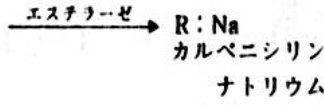
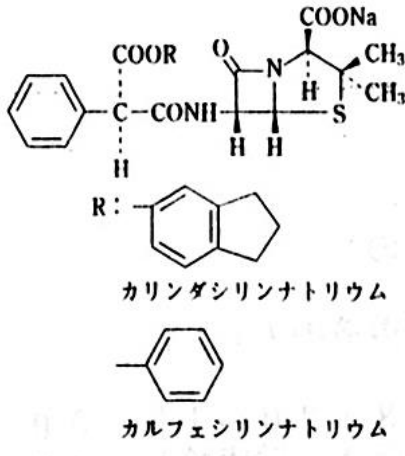
エリスロマイシンは胃内の酸性環境下で加水分解を受けやすく、酸性溶液に溶解しにくいステアリン酸エリスロマイシンとしてプロドラッグ化されることによりそのバイオアベイラビリティの向上が図られた。ステアリン酸エリスロマイシンは小腸においてエリスロマイシンを遊離する。

ニ. パルミチン酸クロラムフェニコール (第13局非収載) ——苦味の軽減

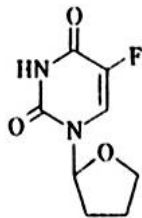
クロラムフェニコールは良く知られた抗生物質であるが、極めて苦く、小児用の製剤などには使用が困難である。苦みを軽減する目的で水に難溶性のパルミチン酸エステルが開発された。エステル自体は抗菌活性を示さないが、腸管壁、血中のエステラーゼにより分解され、クロラムフェニコールが遊離されて活性を示す。小児用としてはシロップ剤として使用される。

ホ. メチルテストステロン——安定化

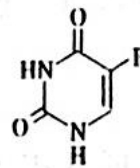
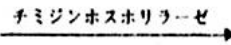
テストステロンは肝で代謝され易く経口投与では無効であり、一方、17 α 位がアルキル化されたメチルテストステロンは肝で代謝されにくく、経口投与で有効である。



脂溶性の増加
(消化管吸収の改善)

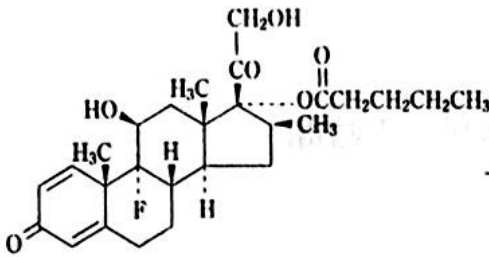


テガフル (→解説書 C-1705 薬効薬理 参照)

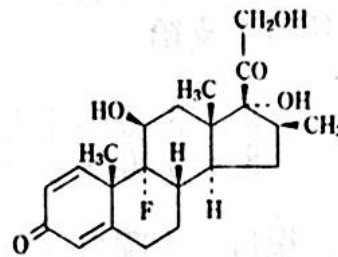
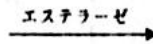


フルオウラシル

作用の持続化
標的での活性化

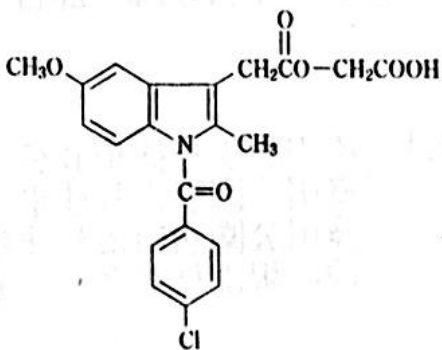


吉草酸ベタメタゾン

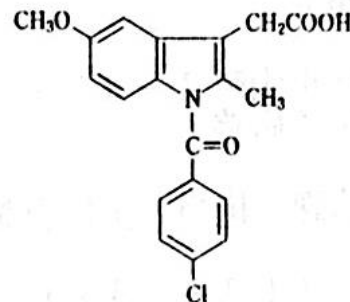
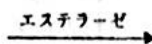


ベタメタゾン

経皮吸収性の増大



アセメタシン



インドメタシン

副作用(胃腸障害)の減弱