

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 ソレア皮下注用150mg投与用の販売名について
- 議題2 医薬品トレリーフ錠25mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題3 医薬品ボトックスビスタ注用50単位の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題4 医薬品ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題5 医薬品アドエア250ディスカスの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題6 医薬品アドエア100ディスカスの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定、及び医薬品アドエア50エア－120吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題7 医薬品コディオ配合錠6.25及び同配合錠12.5の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題8 医薬品エカード配合錠4及び同配合錠8の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題9 乾燥スルホ化人免疫グロブリンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題10 エクリズマブを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品セイブル錠25mg、同錠50mg及び同錠75mgの製造販売承認事項一部変更承認について

- 議題2 医薬品ファスティック錠30及び同錠90並びにスターシス錠30mg及び同錠90mgの製造販売承認事項一部変更承認について

- 議題3 医薬品アクトス錠15及び同錠30の製造販売承認事項一部変更承認について

- 議題4 医薬品ペンタサ錠250及び同錠500の製造販売承認事項一部変更承認について

- 議題5 医療用医薬品の再審査結果について

- 議題6 医療用医薬品の承認条件の解除について

4. その他

5 閉会

平成 20 年 11 月 28 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸 入・製販	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬 等
< 審議品目 >						
1ゾレア皮下注用150mg投与用 【ゾレア皮下注用に変更予定】 (ノバルティス ファーマ(株))	製 販	承 認	オマリズマブ (遺伝 子組換え)	10月部会において、「ゾ レア皮下注用 150mg 投 与用」の販売名で上程。 粘性の高い溶液の調製 が必要なことから、1 バイアル当たりの総量 を202.5mgとしており、 適切な調製方法に関す る情報が必要なことか ら、販売名から投与量 の表示を削除。また、 医療事故防止の観点よ り注射用水アンプルの 添付取りやめたもの。	8年	原体：劇薬 製剤：劇薬 生物由来製品
2トレリーフ錠25mg (大日本住友製薬(株))	製 販	承 認	ゾニサミド	パーキンソン病 (レボ ドパ含有製剤に他の抗 パーキンソン病薬を使 用しても十分に効果が 得られなかった場合) を効能・効果とする新 効能・新用量医薬品	4年	原体：劇薬 製剤：劇薬
3ボトックスビスタ注用50単 位 (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販	承 認	A型ボツリヌス毒素	65歳未満の成人にお ける眉間の表情皺を効 能・効果とする新効 能・新用量医薬品	5年 10ヶ 月	原体：毒薬 製剤：毒薬 生物由来製品
4ルセンティス硝子体内注射 液2.3mg/0.23mL (ノバルティス ファーマ(株))	製 販	承 認	ラニズマブ (遺伝 子組換え)	中心窩下脈絡膜新生血 管を伴う加齢黄斑変性 症を効能・効果とする 新有効成分含有医薬品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体：劇薬 製剤：劇薬
5アドエア250ディスカス (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販	一 変	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	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 β_2 刺激剤の 併用が必要な場合) の 効能・効果を追加とす る新効能・新用量医薬 品	残 余 期 間 (平成 25年4 月17日 まで)	原体：劇薬 製剤：毒薬、 劇薬に該当し ない。
6アドエア100ディスカス 同 50エア-120吸入用 (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販 製 販	一 変 承 認	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	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) に 対する小児用量を追加 する新用量、及び剤形 追加に係る医薬品 【迅速審査】	残 余 期 間 (平成 25年4 月17日 まで)	原体：劇薬 製剤：毒薬、 劇薬に該当し ない。

販 売 名 名 (会 社 名)	製造・輸 入・製販	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬 等
7 コディオ配合錠6.25 同 配合錠12.5 【コディオ配合錠MD、同配合錠 EXに変更予定】 (ノバルティス ファーマ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	バルサルタン・ヒドロクロロチアジド	高血圧症を効能・効果とする新医療用配合剤	6年	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。
8 エカード配合錠4 同 配合錠8 【エカード配合錠LD、同配合錠 HDに変更予定】 (武田薬品工業(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド	高血圧症を効能・効果とする新医療用配合剤	6年	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。
<報告品目>						
9 セイブル錠25mg 同 錠50mg 同 錠75mg (株)三和化学研究所	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	ミグリトール	2型糖尿病の食後過血糖の改善(ただし、食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)及び1型糖尿病の食後過血糖の改善(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能医薬品	残 余 期 間 (平成 25年 10月 10日 まで)	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。
10 ファスティック錠30 同 錠90 (味の素(株)) スターシス錠30mg 同 錠90mg (アステラス製薬(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変	ナテグリニド	2型糖尿病における食後血糖推移の改善(ただし、食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用で十分な効果が得られない場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。
11 アクトス錠15 同 錠30 (武田薬品工業(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ピオグリタゾン塩酸塩	2型糖尿病(ただし、食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。

販売名 (会社名)	製造・輸 入・製販	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬 等
12ペンタサ錠250 同 錠500 (日清キョーリン製薬(株) 現 杏林製薬(株))	製販 製販	一変 一変	メサラジン	潰瘍性大腸炎(重症を 除く)の効能・効果に 対し、新規用量を追加 する新用量医薬品	—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。

(新聞発表用)

1	販売名	セイブル錠 25mg, セイブル錠 50mg, セイブル錠 75mg
2	一般名	ミグリトール
3	申請者名	株式会社 三和化学研究所
4	成分・含量	セイブル錠 25mg (1錠中ミグリトール 25mg 含有) セイブル錠 50mg (1錠中ミグリトール 50mg 含有) セイブル錠 75mg (1錠中ミグリトール 75mg 含有)
5	用法・用量	通常, 成人にはミグリトールとして1回 50mg を1日3回毎食直前に経口投与する. なお, 効果不十分な場合には, 経過を十分に観察しながら1回量を 75mg まで増量することができる。
6	効能・効果	<u>糖尿病</u> の食後過血糖の改善 (ただし, 食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合, 又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る) (下線部は今回追加・変更)



※※ XXXX年 XX月改訂(第4版、効能・効果追加等に伴う改訂)
 ※2007年10月改訂
 ■貯法 ■:気密容器・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
 ■使用期限 ■:製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

糖尿病食後過血糖改善剤
 ●指定医薬品、処方せん医薬品[※]

セイブル錠 25mg

セイブル錠 50mg

セイブル錠 75mg

SEIBULE®

(ミグリトール錠)

日本標準商品分類番号	873969
------------	--------

承認番号	錠25mg	21700AMY00238000
	錠50mg	21700AMY00239000
	錠75mg	21700AMY00240000
薬価収載	2005年12月	
販売開始	2006年1月	
効能追加	XXXX年XX月	

※※

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)重症ケトアシシ、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
 (2)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
 (3)本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
 (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

■組成・性状■

1.組成
 セイブルは、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		ミグリトール
セイブル錠25mg	1錠中	25mg
セイブル錠50mg	1錠中	50mg
セイブル錠75mg	1錠中	75mg

添加物として、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウを含有する。なお、セイブル錠25mgは、この他に乳糖水和物と三二酸化鉄を含有する。

2.製剤の性状

(1)セイブル錠25mgは、淡黄色両面割線入り楕円形のフィルムコート錠である。

外形	表		裏	側面
	Sc 395		25	
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc395	10.0	4.5	2.9	129

(2)セイブル錠50mgは、白色両面割線入り楕円形のフィルムコート錠である。

外形	表		裏	側面
	Sc 396		50	
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc396	10.0	4.5	2.9	130

(3)セイブル錠75mgは、白色両面割線入り楕円形のフィルムコート錠である。

外形	表		裏	側面
	Sc 397		75	
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc397	12.0	5.0	3.3	194

※※■効能・効果■

糖尿病の食後過血糖の改善
 (ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

■用法・用量■

通常、成人にはミグリトールとして1回50mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を75mgまで増量することができる。

■使用上の注意■

- 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- 他の糖尿病用薬による治療が行われている患者
 [併用により低血糖が起こるおそれがある。] (「重大な副作用」の項参照)
 - 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
 [腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現するおそれがある。]
 - 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者
 [本剤の作用により病態が悪化するおそれがある。]
 - ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者
 [腸内ガス等の増加により症状が悪化するおそれがある。]
 - 重篤な肝機能障害のある患者
 [代謝状態が不安定であり、血糖管理状態が大きく変化するおそれがある。]
 - 重篤な腎機能障害のある患者
 [外国の臨床試験において重篤な腎障害患者に投与した際に腎機能正常者に比べて血漿中濃度が上昇することが報告されている。] (「薬物動態」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

- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖1又は2時間値は200mg/dL以上を示す場合に限る。
- 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140mg/dL以上を目安とする。



(4)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2~3カ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dL以下にコントロールできないなど)には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、食後血糖の十分なコントロール(静脈血漿で食後血糖2時間値が160mg/dL以下)が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

(5)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。(「重大な副作用」の項参照)

(6)本剤の投与により、「腹部膨満」、「鼓腸」、「下痢」等の消化器系副作用が発現することがある。これらは、一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。

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
糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ピグアナイド系薬剤 インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 速効型インスリン分泌促進薬	左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。また、このような症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	左記糖尿病用薬の血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系の高脂血症治療剤 ワルファリン等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が増強されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を減弱する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エビネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等		左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
プロプラノロール ラニチジン	本剤との併用によりこれらの薬剤の生物学的利用率が低下することがある。	発現機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度が低下することがある。ジゴキシンの血漿中濃度が低下した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行う。	発現機序は不明である。

※※4.副作用

総症例825例中、副作用が報告されたのは388例(47.0%)であった。主な症状は鼓腸136例(16.5%)、腹部膨満124例(15.0%)、下痢90例(10.9%)、低血糖80例(9.7%)、軟便36例(4.4%)であった。[効能追加時]

(1)重大な副作用

1)低血糖：他の糖尿病用薬との併用で低血糖(0.1~5%未満)があらわれることがある。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。

※2)腸閉塞様の症状：腹部膨満、鼓腸等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状(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、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。

※3)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)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)重大な副作用(類薬)

重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症：類薬(ボグリボース)で重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認めら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。

(3)その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
消化器	腹部膨満、鼓腸、下痢	軟便、便秘、腸雑音異常、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、消化不良、胃不快感、おくび、胃炎、排便障害、痔核	
過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹、痒痒	
※※ 肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ALP上昇	
精神神経系		めまい、頭痛	
血液		白血球数減少	
代謝		血中アマラーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加	
※ その他		頻尿、咳嗽	倦怠感、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ので、低用量(例えば1回量25mg)から投与を開始するなど、副作用の発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。器官形成期のウサギに投与した実験で、母動物の摂餌量の低下、体重増加抑制、胎児体重の低下、骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告されている²⁾。器官形成期のラットに投与した実験で、胎児体重の低下が報告されている³⁾。]

(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には授乳を避けさせること。

[外国の臨床試験において、母乳中へ移行することが報告されている⁴⁾。]

7.小児等への投与

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

8.適用上の注意

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

■薬物動態■

1.血漿中濃度・尿中排泄

健康成人男子(6例又は12例)に空腹時にミグリトール25、50、100mgを経口投与した時、血漿中ミグリトールは投与後2~3時間で最高値に達し、半減期は約2時間であった。用量とC_{max}は比例関係を示さず、尿中排泄率は用量増加に伴い低下した^{5,6)}。

試験1⁵⁾

	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (h)	尿中排泄率(% of Dose)
25mg (n=6)	1.83 ± 0.26	0.875 ± 0.167	1.97 ± 0.26	86.2 ± 5.3
50mg (n=6)	2.42 ± 0.66	1.156 ± 0.351	2.20 ± 0.53	70.7 ± 10.8

平均±標準偏差

試験2⁶⁾

	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (h)	尿中排泄率(% of Dose)
50mg (n=12)	2.58 ± 0.67	1.313 ± 0.424	1.97 ± 0.34	76.8 ± 22.7
100mg (n=12)	2.58 ± 0.51	1.960 ± 0.464	2.03 ± 0.26	51.6 ± 9.6

平均±標準偏差

また、健康成人男子(6例)に空腹時又は食直前にミグリトール100mgを経口投与した時、食直前投与の血漿中ミグリトールは空腹時投与と同じ半減期(約2時間)で消失したが、C_{max}及びAUCは低下した。また、尿中排泄率は空腹時が約50%、食直前が約30%であった⁷⁾。

2.反復投与時の血漿中濃度・尿中排泄

健康成人男子(12例)にミグリトール50又は100mgを1日3回8日間(8日目は朝1回)反復投与した時、ミグリトールの血漿中濃度は3~4日目ではほぼ定常状態に達し、累積排泄率も3~4日以降ほぼ一定であり、反復投与による蓄積性はなかった⁸⁾。

3.2型糖尿病患者の血漿中濃度(外国人における成績)

健康成人及び2型糖尿病患者(各12例)にミグリトール100mgを1日3回7日間反復投与した時、健康成人と2型糖尿病患者の血漿中ミグリトール濃度推移は一致し、2型糖尿病患者の反復投与による血漿中ミグリトール濃度推移の変化はなかった⁹⁾。

4.代謝

ミグリトールは、体内において代謝を受けず、未変化体のまま主に腎臓から排泄される¹⁰⁾。

5.腎機能障害患者における薬物動態(外国人における成績)

腎機能障害患者にミグリトール25mgを1日3回7日間反復投与した時、腎機能低下に伴いT_{1/2}が延長した。また、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の患者では反復投与によりC_{max}が増加した¹⁾。

パラメータ	投与日	クレアチニンクリアランス(mL/min)		
		≥60 (n=7)	≥30 to <60 (n=6)	<30 (n=6)
C _{max} (μg/mL)	1	1.02(1.19)	1.18(1.28)	1.33(1.38)
	7	1.25(1.26)	1.37(1.32)	3.05(1.32)
T _{1/2} (h)	1	3.5(1.54)	5.5(1.47)	11.5(1.55)
	7	3.2(1.37)	5.4(1.25)	12.5(1.60)

幾何平均値(幾何標準偏差)

6.透析患者における薬物動態(外国人における成績)

血液透析患者3例にミグリトール50mgを1日3回7日間反復投与した時、投与2、5及び7日目の透析前後で血漿中濃度が7.37~28.4μg/mLから1.62~4.50μg/mLに低下した(除去率：平均80.0~81.8%)¹¹⁾。

7.薬物相互作用

(1)チトクロームP450系への影響

ミグリトールはヒトチトクロームP450分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)の代謝活性を阻害しなかった¹²⁾。また、ラットにミグリトール30、100、300mg/kg/dayを反復投与した時、肝重量、肝重量比、チトクロームP450量、アニリン水酸化活性及びアミノピリンN-脱メチル化活性は変化しなかった¹³⁾。

(2)薬物相互作用試験(外国人における成績)

1)グリベンクラミド

健康成人男子6例に対し、グリベンクラミド5mg 1日1回及びミグリトール100mg(漸増)あるいはプラセボ1日3回をクロスオーバー法にて7日間併用投与した時、グリベンクラミドのAUC_{0-9h}及びC_{max}がプラセボと比較して、それぞれ25及び17%低下した¹⁴⁾。

また、2型糖尿病患者26例に対し、グリベンクラミド3.5mg 1日1回及びミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回を7日間併用投与した時、プラセボと比較してグリベンクラミドのAUC_{0-12h}が12%低下し、C_{max}が10%増加した¹⁵⁾。

2)メトホルミン

健康成人男子12例に対し、ミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回をクロスオーバー法にて7日間反復投与時に、メトホルミン1000mgを単回投与した時、メトホルミンのAUC_{0-9h}及びC_{max}がプラセボと比較して、それぞれ12%及び13%低下した¹⁶⁾。

3)ジゴキシシン

健康成人男子12例に対し、ジゴキシシン0.3mg 1日1回反復投与時の定常状態においてミグリトール50及び100mgを1日3回7日間併用投与した時、単独使用時と比較しジゴキシシンのC_{min}は19及び28%低下し、尿中排泄量は19及び33%低下した¹⁷⁾。

また、2型糖尿病患者27例に対し、ジゴキシシン0.2mg 1日1回反復投与時に、ミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回を14日間併用投与した時、プラセボと比較してジゴキシシンのC_{min}に影響を及ぼさなかった¹⁸⁾。

参考：ジゴキシシンの血漿中濃度・薬物動態パラメータ等¹⁷⁾

項目	ジゴキシシン 単独投与 (n=10)	ミグリトール 50mg併用時 (n=10)	ミグリトール 100mg併用時 (n=10)
C _{min} (ng/mL)	0.813(1.25)	0.662(1.41)	0.586(1.35)
尿中排泄量 (μg/24h)	251.2(1.16)	202.6(1.30)	169.5(1.26)
腎クリアランス (mL/min/kg)	2.965(1.29)	2.938(1.36)	2.775(1.39)

幾何平均値(幾何標準偏差)

4)プロプラノロール

健康成人男子10例に対し、プロプラノロール40mg 1日3回反復投与時にミグリトール50及び100mgを1日3回7日間投与した時、単独使用時と比較しプロプラノロールのAUCは50及び100mgでそれぞれ30及び40%低下した。血糖値、心電図及び心拍出量には併用による影響が認められなかった¹⁹⁾。

5)ラニチジン

健康成人男子12例に対し、ラニチジン150mgを1日2回反復投与時にミグリトール100mg 1日3回をクロスオーバー法にて7日間投与した時、単独使用時と比較しラニチジンのAUC及びC_{max}がそれぞれ40及び47%に低下した。一方、ミグリトールのAUC及びC_{max}には影響が認められなかった²⁰⁾。

その他、ミグリトールとニフェジピン、ワルファリン、フェニトインとの薬物相互作用試験においても薬物動態学的相互作用は認められなかった^{21~23}。また、制酸剤(マロックス)との薬物相互作用試験においても、ミグリトールの薬物動態に併用による影響は認められなかった²⁴。

■臨床成績■

※※1.臨床成績

2型糖尿病患者における二重盲検比較対照試験(有効性解析対象: プラセボ84例、本剤158例)において、プラセボのHbA_{1c}、食後血糖1及び2時間値がそれぞれ0.25%、0.8mg/dL及び3.3mg/dL上昇したのに対して、本剤50mg1日3回12週間投与によりそれぞれ0.35%、73.0mg/dL及び27.8mg/dL低下した²⁵。

SU剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に本剤50mg1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象: プラセボ77例、本剤152例)において、最終評価時におけるHbA_{1c}は、プラセボでは0.2%上昇、本剤では0.28%低下した。投与12週間後の食後血糖1及び2時間値は、プラセボでは有意な変化はなく、本剤では76.8mg/dL及び32.6mg/dL低下した。その後52週にわたって継続投与した長期試験においても、本剤の効果は持続し、安定した血糖コントロールが得られた²⁶。

インスリン製剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に本剤50mg1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象: プラセボ100例、本剤107例)において、プラセボのHbA_{1c}、食後血糖1及び2時間値がそれぞれ0.03%、3.8mg/dL及び5.7mg/dL上昇したのに対して、本剤50mg1日3回12週間投与によりそれぞれ0.36%、77.0mg/dL及び43.7mg/dL低下した²⁷。

インスリン製剤で治療中の1型糖尿病患者を対象に本剤50mg1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象: 本剤43例)において、本剤50mg1日3回12週間投与によりHbA_{1c}、食後血糖1及び2時間値が、それぞれ0.05%、75.6mg/dL及び40.9mg/dL低下した²⁸。

■薬効薬理■

ミグリトールは、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁膜において二糖類から単糖への分解を担う二糖類水解酵素(α -グルコシダーゼ)を阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の過血糖を改善する。

1.作用機序

(1) ラット小腸由来スクラーゼとイソマルターゼに対してアカルボースよりそれぞれ約6倍及び120倍強く、同様にボグリボースに対し1/3.6倍及び同程度の強い阻害作用を示した(*in vitro*)²⁹。一方、ラット膵 α -アミラーゼに対する阻害作用は認められず、ラクターゼ及びトレハラーゼ活性を阻害することが報告されている(*in vitro*)³⁰。

(2) ラット小腸由来スクラーゼ、イソマルターゼ、マルターゼに対する阻害様式は競合型である(*in vitro*)²⁹。

2.血糖上昇抑制作用

(1) 正常ラットに経口投与した結果、スクロース、煮沸でんぶん及び生でんぶん負荷後の血糖上昇を抑制するが、グルコース負荷後の血糖上昇に対しては無効であった³¹。

(2) 健康成人6例にミグリトール50mgを1日3回、毎食前に8日間(8日目は朝食時1回投与のみ)経口投与したところ、毎食後の血糖上昇を抑制し、血清インスリンの上昇を抑制した³²。

(3) 非肥満2型糖尿病モデルのGKラットに糖質(スクロース)負荷試験を実施した結果、ミグリトールは正常ラットと同様な糖質負荷後の血糖上昇抑制作用を示した³³。

(4) GKラットにミグリトールを8週間混餌投与した結果、食後血糖上昇抑制作用が継続し、HbA_{1c}の改善が認められた³⁴。

(5) 2型糖尿病患者40例にクロスオーバー法にてプラセボ及びミグリトールを1回50mg投与し食事負荷をしたところ、食後早期(30分~1時間)の血糖上昇を抑制するとともに、インスリン分泌を抑制した³⁵。

■有効成分に関する理化学的知見■

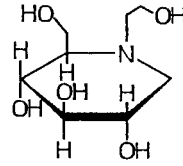
一般名: Miglitol ミグリトール

化学名: (−)-(2R,3R,4R,5S)-1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

分子式: C₈H₁₇NO₅

分子量: 207.22

構造式:



融点: 144~147°C

性状: ミグリトールは白色~微帯黄色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

※ ■取扱い上の注意■

1. 本剤は湿度と光によりわずかに着色することが認められたため、アルミ袋開封後は遮光し湿気を避けて保存すること。
2. 本剤は無包装状態で高湿度により硬度低下が認められたため、無包装状態または分包(特に梅雨期など多湿時のPTP包装から取り出での調剤など)の場合には、遮光し湿気を避けて保存すること。

■包装■

- セイブル錠 25mg: 100錠(PTP10錠×10)、
210錠(PTP21錠×10)、
500錠(PTP10錠×50)、
1050錠(PTP21錠×50)
- セイブル錠 50mg: 100錠(PTP10錠×10)、
210錠(PTP21錠×10)、
500錠(PTP10錠×50)、
1050錠(PTP21錠×50)
- セイブル錠 75mg: 100錠(PTP10錠×10)、
210錠(PTP21錠×10)、
500錠(PTP10錠×50)、
1050錠(PTP21錠×50)

※※■主要文献■

- 1)~9) (株)三和化学研究所 社内資料
- 10) Ahr HJ, et al: Arzneimittelforschung 47: 734, 1997
- 11)~16) (株)三和化学研究所 社内資料
- 17) Weber H, et al: Eur J Clin Pharmacol 36 Suppl: 11, 1989
- 18)~21) (株)三和化学研究所 社内資料
- 22) Schall R, et al: Arzneimittelforschung 46: 41, 1996
- 23) Richardt D, et al: Clin Drug Invest 13: 171, 1997
- 24) (株)三和化学研究所 社内資料
- 25) Kawamori R, et al: Diabetes Metab 29: 4S263, 2003
- 26) 田嶋 尚子 他: 薬理と治療 34: 79, 2006
- 27)~29) (株)三和化学研究所 社内資料
- 30) Samulitis BK, et al: Drugs Exp Clin Res 13: 517, 1987
- 31) 塚本 桂 他: 薬理と治療 29: 623, 2001
- 32)~34) (株)三和化学研究所 社内資料
- 35) Osonoi T, et al: Diabetes Metab 29: 4S263, 2003

※■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。
株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305

製造販売元
株式会社 三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

プロモーション提携
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

ライセンス提携
Bayer HealthCare AG, Germany

© Bayer AG, Germany 登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ファスティック錠 30／ファスティック錠 90 (味の素株式会社) スターシス錠 30mg／スターシス錠 90mg (アステラス製薬株式会社)
2	一 般 名	ナテグリニド
3	申 請 者 名	味の素株式会社 アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ファスティック錠 30 (1錠中にナテグリニド 30 mg 含有) スターシス錠 30mg (1錠中にナテグリニド 30 mg 含有) ファスティック錠 90 (1錠中にナテグリニド 90 mg 含有) スターシス錠 90mg (1錠中にナテグリニド 90 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはナテグリニドとして 1 回 90 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 120 mg まで増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 1.食事療法・運動療法のみ 2.食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 3.食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 4.食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 (下線部追加)

速効型食後血糖降下剤

指定医薬品

処方せん医薬品^注

ファスティック[®]錠 30
 ファスティック[®]錠 90
 FASTIC[®] TABLETS
 (ナテグリニド錠)

日本標準商品分類番号

873969

	30mg	90mg
承認番号	21100AMZ00514	21100AMZ00515
薬価収載	1999年8月	1999年8月
販売開始	1999年8月	1999年8月
効能追加		
国際誕生	1999年6月	

貯法：室温保存、気密容器

(90mg錠：吸湿性があるので、PTPシートの状態で保存すること。)

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

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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)




＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際、空腹時血糖が120 mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200 mg/dL以上の患者に限る。
- 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140 mg/dL以上を目安とする。

【組成・性状】

ファスティック錠 30：1錠中ナテグリニド30mgを含有する白色のフィルムコーティング錠である。

ファスティック錠 90：1錠中ナテグリニド90mgを含有する淡赤色のフィルムコーティング錠である。

販売名	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	識別コード
	表面	裏面	側面				
ファスティック錠 30	AJ2	30		約 7.1	約 3.5	約 0.12	AJ2 30
ファスティック錠 90	AJ2 90			約 8.1	約 4.4	約 0.17	AJ2 90

＜添加物＞

ファスティック錠 30：乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタンを含有する。

ファスティック錠 90：カルメロース、クロスボビドン、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、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄を含有する。

【効能又は効果】

2型糖尿病における食後血糖推移の改善

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- 食事療法・運動療法のみ
- 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用
- 食事療法・運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用
- 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

【用法及び用量】

通常、成人にはナテグリニドとして1回90mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を120mgまで増量することができる。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

本剤は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食前10分以内(食直前)とすること。また、本剤は投与後、速やかに薬効を発現するため、食前30分投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 肝機能障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。]
 - 腎機能障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。低用量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。]
 - 次に掲げる患者又は状態
 - 虚血性心疾患のある患者 [外国において本剤投与例に心筋虚血の悪化によると思われる心筋梗塞を発症した症例が報告されている。] (「副作用」の項参照)
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニルウレア系薬剤と同じであり、スルホニルウレア系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニルウレア系薬剤とは併用しないこと。(「薬効薬理」の項参照)

- (2) 本剤の服用後、低血糖及び低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与すること。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合には、 α -グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。
- (3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2~3ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖2時間値が200 mg/dL以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (5) 肝機能障害の悪化があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤とピオグリタゾン塩酸塩1日45mgの併用における安全性は確立していない。（使用経験はほとんどない。）

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 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	
インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。	
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等			
α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等			
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 ²⁾			
アルドース還元酵素阻害剤 エパルレストアット			
ピラゾロン系消炎剤 フェニルブタゾン等			
サリチル酸製剤 アスピリン等			
フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート等			
			<i>in vitro</i> 試験結果から、エパルレストアットとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大で1.5倍に上昇する可能性が報告されている。
			血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制による。
	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸製剤の血糖降下作用による。		
	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミコナゾール・フルコナゾール・ホスフルコナゾール	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制による。
プロベネシド		腎排泄抑制による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		肝代謝抑制による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
クロラムフェニコール		肝代謝抑制による。
β -遮断剤 プロプラノロール等		肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。
モノアミン酸化酵素阻害剤		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。
タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等		インスリン感受性促進による。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等		経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。
アドレナリン		末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン等	食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。	
ニコチン酸	併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じて投与量を調節する。	
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等	肝での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。	
イソニアジド	肝でのブドウ糖の同化抑制による。	
ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。	
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。	
利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。 インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離による。	
	血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン		インスリン分泌を直接抑制する。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。
グアネチジン硫酸塩		投与初期で交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため、 β 刺激作用の糖新生、グリコーゲン分解促進で高血糖になるが、以降カテコールアミン枯渇のため低血糖となる。

注)「重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

承認時までに実施された臨床試験の総症例 883 例中 157 例 (17.8%) に、市販後の使用成績調査 (2002 年 6 月時点) では 2,776 例中 204 例 (7.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。(効能追加時)

以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖 (頻度不明) : 低血糖及び低血糖症状(空腹感、冷汗、めまい、ふらつき、動悸、脱力感、気分不良、ふるえ、意識消失等)があらわれることがある。本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合はブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : 重篤な肝機能障害、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) 心筋梗塞 (頻度不明) : 外国において本剤投与例に心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 突然死 (頻度不明) : 外国において本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝	乳酸上昇、ピルビン酸上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇		
消化器	嘔気、放屁増加、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢、軟便	胃もたれ感、嘔吐	舌炎、口内炎、口渇
過敏症 注1)	発疹、そう痒感	蕁麻疹、多形紅斑	
肝臓	肝機能異常(γ -GTP 上昇、LDH 上昇、AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇等)		
腎臓	腎機能障害		
血液	貧血、白血球減少、血小板減少		
その他	頭痛、動悸、めまい、倦怠感、体重増加、浮腫(顔面、下肢等)	胸部圧迫感、味覚異常、眠気、頻尿、ほてり、熱感	勃起障害、筋痙攣、かすみ目

注1) 発現した場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

低用量(例えば1回量 60 mg)から投与を開始するとともに、血糖値に留意するなど、経過を十分に観察しながら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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験で胎盤通過(ラット)、また、催奇形性作用(ウサギ)が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験(ラット)で母乳へ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

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{1,2)}

健康成人男子 (n=6) に空腹時ナテグリニド 20、40、60 mg を経口投与したとき、投与後 0.9~1.8 時間で最高値に達し、半減期は 1.1~1.3 時間であった。また、食前に 60 mg を経口投与したとき、投与後約 0.5 時間で最高値に達し、半減期は約 1 時間であった。

(注) 本剤の承認された 1 回用量は 90 mg (効果不十分な場合は 120mg まで) である。

投与量	Tmax(hr)	Cmax(μ g/mL)	半減期(hr)
20 mg	1.31	1.52	1.16
40 mg	1.75	3.13	1.12
60 mg	0.92	4.68	1.27

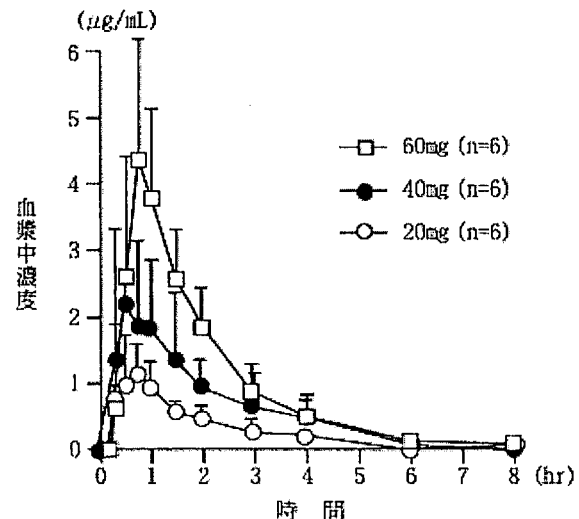


図1 健康成人男子における空腹時投与の用量別血漿中ナテグリニド濃度 (n=6)

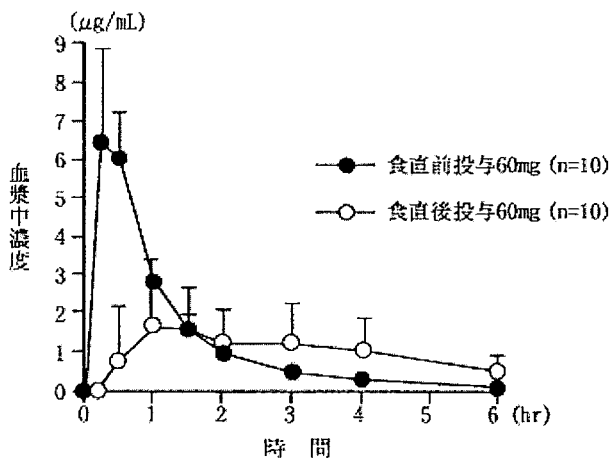


図2 健康成人男子における食事の影響 (n=10)

2. ビグアナイド系薬剤併用時の血漿中濃度³⁻⁵⁾

メトホルミン使用中の2型糖尿病患者にナテグリニドを1回60mg、90mg又は120mg 1日3回毎食直前12週間経口投与したときの血漿中濃度は、ナテグリニドを単独で同量、単回投与した結果とそれぞれ近似していた。また、メトホルミンの薬物動態に大きな影響はなかった(外国人データを含む)。

(注) 本剤の承認された1回用量は90mg(効果不十分な場合は120mgまで)である。

3. チアゾリジン系薬剤併用時の血中濃度⁶⁾

ピオグリタゾン塩酸塩使用中の2型糖尿病患者に、ナテグリニドを朝食直前に120mg 単回経口投与したときの血漿中濃度は、ナテグリニドを単独で同用量単回投与したときの結果と近似していた。また、ピオグリタゾン塩酸塩の未変化体及び活性化化合物合計の血清中濃度に対し、本剤併用による影響はなかった。

(注) 本剤の承認された1回用量は90mg(効果不十分な場合は120mgまで)である。

4. 代謝・排泄

健康成人男子にナテグリニド60mgを経口投与したとき、血漿中のナテグリニドの代謝物としてイソプロピル基の水酸化体が最も多く、次いでイソプロピル基の脱水素体が認められ、他の代謝物は検出されなかった。また、尿中にはイソプロピル基の水酸化体が主として排泄され(投与量の約40%)、未変化体の尿中排泄率は約5%であった。一方、動物に放射能標識したナテグリニドを投与したとき、投与した放射能の30~40%が尿中に、50~60%が胆汁中に排泄された。

ナテグリニドは、動物において肝臓及び腎臓で代謝されること、また、ヒトにおいては主として肝臓の薬物代謝酵素CYP2C9で代謝されることが、*in vitro*試験により確認されている。

【臨床成績】

1. 臨床効果^{3,7-14)}

(1) 2型糖尿病患者を対象に、1回90mg、1日3回毎食直前12週間経口投与した二重盲検比較試験において、食後血糖2時間値は投与前234.4mg/dLから投与後185.9mg/dLに低下した(低下量平均: 48.5mg/dL)。また、HbA_{1c}値は投与前7.36%から投与後6.68%に低下した(低下量平均: 0.69%)。更に、1年間の長期投与試験では効果の持続が確認され、安

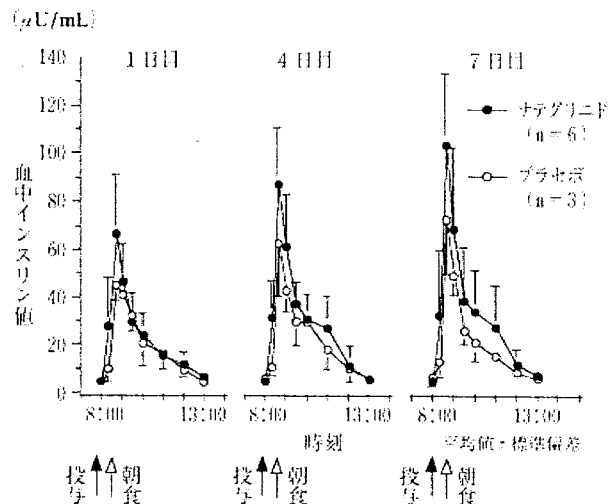
定した血糖コントロールが得られている。

- (2) α -グルコシダーゼ阻害剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に、1日3回毎食直前10週間経口投与した併用試験において、食後血糖2時間値は併用投与前215.4mg/dLから併用投与後158.9mg/dLに低下した(低下量平均: 56.5mg/dL)。また、HbA_{1c}値は併用投与前7.14%から併用投与後6.50%に低下した(低下量平均: 0.63%)。
- (3) ビグアナイド系薬剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に、1回90mg、1日3回毎食直前12週間経口投与した二重盲検併用試験において、食後血糖2時間値は併用投与前252.6mg/dLから併用投与後179.2mg/dLに低下した(低下量平均: 73.5mg/dL)。また、HbA_{1c}値は併用投与前7.52%から併用投与後6.73%に低下した(低下量平均: 0.76%)。更に、1年間の長期投与試験では効果の持続が確認され、安定した食後血糖推移の改善効果が得られている。
- (4) チアゾリジン系薬剤(ピオグリタゾン塩酸塩)で治療中の2型糖尿病患者を対象に、1回90mgを1日3回毎食直前24週間経口投与した二重盲検併用試験において、食後血糖2時間値は併用投与前254.6mg/dLから併用投与後201.9mg/dLに低下した(低下量平均: 48.0mg/dL)。また、HbA_{1c}値は併用投与前7.41%から併用投与後6.94%に低下した(低下量平均: 0.47%)。更に、1年間の長期投与試験では効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られている。

【薬効薬理】

1. 血糖上昇抑制作用

(1) 健康成人男子6例に60mgを1日3回、毎食前に7日間経口投与した場合、毎食後の早期のインスリン分泌を促進し、血糖上昇を抑制する¹⁵⁾。



- (2) 非肥満型2型糖尿病モデル動物のGKラット及び新生児ストレプトゾトシン誘発(nSTZ)糖尿病モデルラットにナテグリニドを経口投与すると、障害されたインスリン分泌応答と耐糖能を改善する(*in vivo*)^{16, 17)}。
- (3) 正常ラットにナテグリニドを経口投与すると、各種糖質(グルコース、スクロース、スターチ、ラクトース及び混合糖液)経口負荷後の血糖上昇を抑制し、投与後2時間以内に対照値に復する(*in vivo*)¹⁸⁾。
- (4) 正常ラットにナテグリニドを経口投与すると、スクロース経口負荷後15~30分の早期インスリン分泌を促進する(*in vivo*)¹⁹⁾。

2. 作用機序¹⁹⁾

ナテグリニドは膵β細胞を刺激し、インスリンの分泌を促進する(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

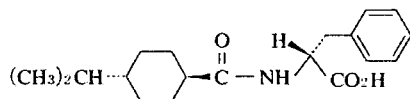
一般名：ナテグリニド

化学名：(-)-*N*-(*trans*-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-
D-phenylalanine

分子式：C₁₉H₂₇NO₃

分子量：317.42

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、アセト
ニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

ファスティック錠 30	10錠×10(PTP)、10錠×50(PTP)、 21錠×10(PTP)
ファスティック錠 90	10錠×10(PTP)、10錠×50(PTP)、 21錠×10(PTP)、21錠×30(PTP)

【主要文献】

- 1) 小坂樹徳ほか：薬理と臨床 1997；7(5)：585-599
- 2) 小坂樹徳ほか：薬理と臨床 1997；7(5)：615-634
- 3) 菊池方利ほか：臨床医薬 2008；24(8)：717-739
- 4) 小坂樹徳ほか：薬理と臨床 1997；7(5)：653-668
- 5) Hirschberg Y, et al. : Diabetes Care 2000；23(3)：349-353
- 6) 江藤隆ほか：臨床医薬(投稿中)
- 7) 小坂樹徳ほか：薬理と臨床 1997；7(5)：699-727
- 8) 垂井清一郎ほか：薬理と臨床 1997；7(5)：767-784
- 9) 小坂樹徳ほか：薬理と臨床 1997；7(5)：797-818
- 10) 葛谷 健ほか：薬理と臨床 1997；7(5)：819-832
- 11) 社内資料：2型糖尿病患者・第Ⅱ相二重盲検群間比較試験-
補足資料
- 12) 菊池方利：臨床医薬 2008；24(8)：741-760
- 13) 菊池方利ほか：臨床医薬(投稿中)
- 14) 菊池方利：臨床医薬(投稿中)
- 15) 小坂樹徳ほか：薬理と臨床 1997；7(5)：601-614
- 16) 社内資料：自然発症糖尿病モデルGKラットにおけるAY4166
の効果
- 17) 秋吉 恵ほか：基礎と臨床 1997；31(5)：1725-1735
- 18) Ikenoue, T. et al. : Biol Pharm Bull 1997；20(4)：354-359
- 19) Ikenoue, T. et al. : Br J Pharmacol 1997；120(1)：137-145

【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。

第一三共株式会社 製品情報部

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL：0120-189-132

製造販売元
味の素株式会社

東京都中央区入船二丁目1番1号

販売元
第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町 3-5-1

日本標準商品分類番号

873969

指定医薬品、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

指定医薬品、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

速効型食後血糖降下剤

スターシス錠 30 mg
スターシス錠 90 mg

ナテグリニド錠

Starsis® Tablets 30mg・90mg

	錠 30mg	錠 90mg
承認番号	21100AMZ00510	21100AMZ00511
薬価収載	1999年8月	
販売開始	1999年8月	
効能追加	xxxx年xx月	
国際誕生	1999年6月	

貯法 気密容器、室温保存
[90mg錠：吸湿性があるので、PTPシートの状態で保存すること。]
使用期限 外箱等の表示を参照

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者
[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (2) 透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。]
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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）

3. 食事療法・運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用
4. 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (2) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際、空腹時血糖が 120 mg/dL 以上、又は食後血糖 1 又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上の患者に限る。
- (3) 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は 140 mg/dL 以上を目安とする。

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分 (1錠中)	添加物
スターシス錠 30mg	ナテグリニド 30mg	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、タルク、酸化チタン、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
スターシス錠 90mg	ナテグリニド 90mg	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、タルク、酸化チタン、カルメロース、クロスボイドン、三二酸化鉄

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スターシス錠 30mg	フィルムコーティング錠	白色			
			直径	厚さ	重量
			約 7.1mm	約 3.5mm	約 0.12g
スターシス錠 90mg	フィルムコーティング錠	淡赤色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.1mm	約 4.4mm	約 0.17g

【効能・効果】

2型糖尿病における食後血糖推移の改善
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

1. 食事療法・運動療法のみ
2. 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはナテグリニドとして1回90mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を120mgまで増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食前10分以内(食直前)とすること。また、本剤は投与後、速やかに薬効を発現するため、食前30分投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。]
- (2) 腎機能障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。低用量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。]
- (3) 次に掲げる患者又は状態
 - 1) 虚血性心疾患のある患者[外国において本剤投与例に心筋虚血の悪化によると思われる心筋梗塞を発症した症例が報告されている。]（「副作用」の項参照）
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起こすおそれがある。]

- 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニルウレア系薬剤と同じであり、スルホニルウレア系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニルウレア系薬剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照）
- (2) 本剤の服用後、低血糖及び低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与すること。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合には、 α -グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。
- (3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2～3カ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖2時間値が200 mg/dL以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (5) 肝機能障害の悪化があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤とピオグリタゾン塩酸塩1日45mgの併用における安全性は確立していない。（使用経験はほとんどない。）

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 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
インスリン製剤 ビッグサイト系薬剤 メトホルミン塩酸塩 等 α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 ^(注)	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
アルドース還元酵素阻害剤 エパルレストアット		<i>in vitro</i> 試験結果から、エパルレストアットとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大で1.5倍に上昇する可能性が報告されている。
ピラゾロン系消炎剤 フェニルブタゾン 等		血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制による。
サリチル酸製剤 アスピリン 等		血中蛋白との結合抑制、サリチル酸製剤の血糖降下作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブレート系薬剤 クロフィブレート ベザフィブレート 等	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
ミコナゾール・フルコナゾール・ホスフルコナゾール プロベネシド		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		腎排泄抑制による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール 等		肝代謝抑制による。
クロラムフェニコール β -遮断剤 プロプラノロール 等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
モノアミン酸化酵素阻害剤		肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。
タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン 等		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみ起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩 等		インスリン感受性促進による。
アドレナリン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン 等	食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。	肝での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
ニコチン酸	併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	肝でのブドウ糖の同化抑制による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 等		機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
イソニアジド		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン 等		インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離による。
利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸 等		血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。
フェニトイン		インスリン分泌を直接抑制する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。
グアネチジン硫酸塩		投与初期で交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため、β刺激作用の糖新生、グリコーゲン分解促進で高血糖になるが、以降カテコールアミン枯渇のため低血糖となる。

注)「重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

承認時までに実施された臨床試験の総症例 883 例中 157 例 (17.8%) に、市販後の使用成績調査 (2002 年 6 月時点) では 2,776 例中 204 例 (7.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。 (効能・効果追加時: xxxx 年 xx 月)
以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 低血糖** (頻度不明): 低血糖及び低血糖症状(空腹感、冷汗、めまい、ふらつき、動悸、脱力感、気分不良、ふるえ、意識消失等)があらわれることがある。本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合はブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸** (いずれも頻度不明): 重篤な肝機能障害、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。
- 心筋梗塞** (頻度不明): 外国において本剤投与例に心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 突然死** (頻度不明): 外国において本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝	乳酸上昇、ピルビン酸上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇		
消化器	嘔気、放屁増加、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢、軟便	胃もたれ感、嘔吐	舌炎、口内炎、口渇
過敏症 ^(注)	発疹、そう痒感	蕁麻疹、多形紅斑	
肝臓	肝機能異常(γ-GTP 上昇、LDH 上昇、AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇等)		
腎臓	腎機能障害		
血液	貧血、白血球減少、血小板減少		
その他	頭痛、動悸、めまい、倦怠感、体重増加、浮腫(顔面、下肢等)	胸部圧迫感、味覚異常、眠気、頻尿、ほてり、熱感	勃起障害、筋痙攣、かすみ目

注) 発現した場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

低用量(例えば1回量 60 mg)から投与を開始するとともに、血糖値に留意するなど、経過を十分に観察しながら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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験で胎盤通過(ラット)、また、催奇形性作用(ウサギ)が認められている。]
- 授乳婦: 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験(ラット)で母乳へ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

薬剤交付時

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健常成人男子 (n=6) に空腹時ナテグリニド 20、40、60 mg を経口投与したとき、投与後 0.9~1.8 時間で最高値に達し、半減期は 1.1~1.3 時間であった。また、食前に 60 mg を経口投与したとき、投与後約 0.5 時間で最高値に達し、半減期は約 1 時間であった^{1) 2)}。

(注) 本剤の承認された 1 回用量は 90 mg (効果不十分な場合は 120mg まで) である。

投与量	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	半減期 (h)
20 mg	1.31	1.52	1.16
40 mg	1.75	3.13	1.12
60 mg	0.92	4.68	1.27

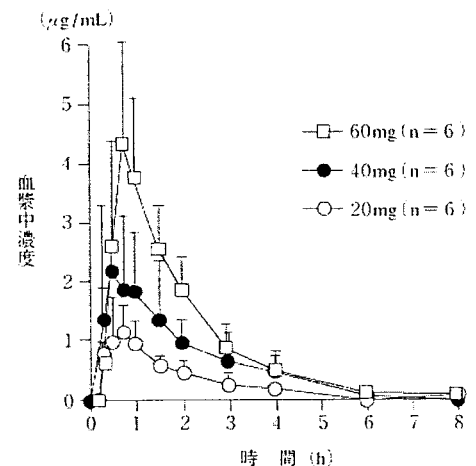


図 1 健常成人男子における空腹時投与の用量別血漿中ナテグリニド濃度

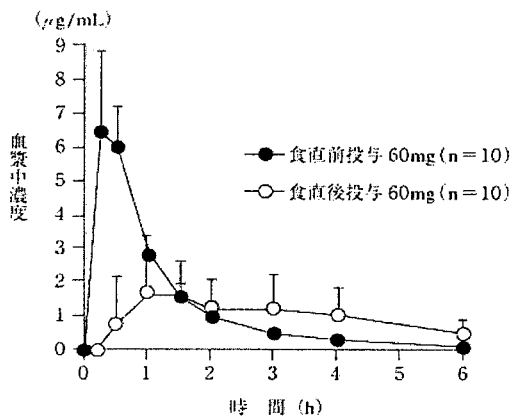


図2 健康成人男子における食事の影響

2. ビグアナイド系薬剤併用時の血漿中濃度

メトホルミン使用中の2型糖尿病患者にナテグリニドを1回60mg、90mg又は120mg1日3回毎食直前12週間経口投与したときの血漿中濃度は、ナテグリニドを単独で同量、単回投与した結果とそれぞれ近似していた³⁾⁴⁾。

また、メトホルミンの薬物動態に大きな影響はなかった(外国人データを含む)³⁾⁵⁾。

(注)本剤の承認された1回用量は90mg(効果不十分な場合は120mgまで)である。

3. チアゾリジン系薬剤併用時の血中濃度

ピオグリタゾン塩酸塩使用中の2型糖尿病患者に、ナテグリニドを朝食直前に120mg単回経口投与したときの血漿中濃度は、ナテグリニドを単独で同用量単回投与したときの結果と近似していた。また、ピオグリタゾン塩酸塩の未変化体及び活性化化合物合計の血清中濃度に対し、本剤併用による影響はなかった⁶⁾。

(注)本剤の承認された1回用量は90mg(効果不十分な場合は120mgまで)である。

4. 代謝、排泄

健康成人男子にナテグリニド60mgを経口投与したとき、血漿中のナテグリニドの代謝物としてイソプロピル基の水酸化体が最も多く、次いでイソプロピル基の脱水素体が認められ、他の代謝物は検出されなかった。また、尿中にはイソプロピル基の水酸化体が主として排泄され(投与量の約40%)、未変化体の尿中排泄率は約5%であった。一方、動物に放射能標識したナテグリニドを投与したとき、投与した放射能の30~40%が尿中に、50~60%が胆汁中に排泄された。

ナテグリニドは、動物において肝臓及び腎臓で代謝されること、また、ヒトにおいては主として肝臓の薬物代謝酵素CYP2C9で代謝されることが、*in vitro*試験により確認されている。

【臨床成績】

- 2型糖尿病患者を対象に、1回90mg、1日3回毎食直前12週間経口投与した二重盲検比較試験において、食後血糖2時間値は投与前234.4mg/dLから投与後185.9mg/dLに低下した(低下量平均:48.5mg/dL)。また、HbA_{1c}値は投与前7.36%から投与後6.68%に低下した(低下量平均:0.69%)⁷⁾。
更に、1年間の長期投与試験では効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られている⁸⁾⁹⁾。
- α -グルコシダーゼ阻害剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に、1日3回毎食直前10週間経口投与した併用試験において、食後血糖2時間値は併用投与前215.4mg/dLから併用投与後158.9

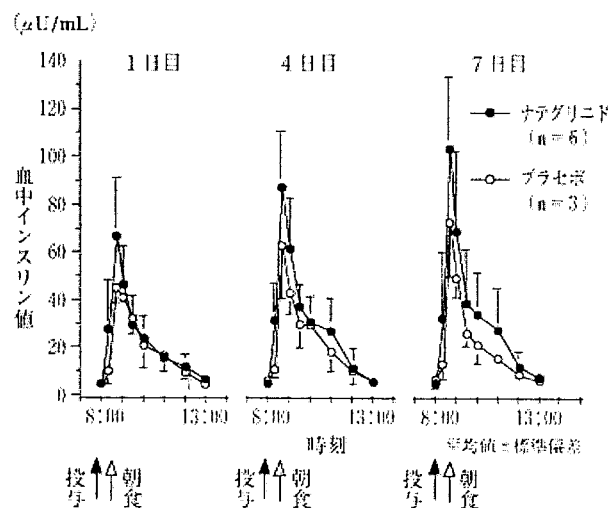
mg/dLに低下した(低下量平均:56.5mg/dL)。また、HbA_{1c}値は併用投与前7.14%から併用投与後6.50%に低下した(低下量平均:0.63%)¹⁰⁾。

3. ビグアナイド系薬剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に、1回90mg、1日3回毎食直前12週間経口投与した二重盲検併用試験において、食後血糖2時間値は併用投与前252.6mg/dLから併用投与後179.2mg/dLに低下した(低下量平均:73.5mg/dL)。また、HbA_{1c}値は併用投与前7.52%から併用投与後6.73%に低下した(低下量平均:0.76%)³⁾¹¹⁾。
更に、1年間の長期投与試験では効果の持続が確認され、安定した食後血糖推移の改善効果が得られている¹²⁾。
4. チアゾリジン系薬剤(ピオグリタゾン塩酸塩)で治療中の2型糖尿病患者を対象に、1回90mgを1日3回毎食直前24週間経口投与した二重盲検併用試験において、食後血糖2時間値は併用投与前254.6mg/dLから併用投与後201.9mg/dLに低下した(低下量平均:48.0mg/dL)。また、HbA_{1c}値は併用投与前7.41%から併用投与後6.94%に低下した(低下量平均:0.47%)¹³⁾。
更に、1年間の長期投与試験では効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られている¹⁴⁾。

【薬効薬理】

1. 血糖上昇抑制作用

- (1)健康成人男子6例に60mgを1日3回、毎食前に7日間経口投与した場合、毎食後の早期のインスリン分泌を促進し、血糖上昇を抑制する¹⁵⁾。



- (2)非肥満型2型糖尿病モデル動物のGKラット及び新生児ストレプトゾチン誘発(nSTZ)糖尿病モデルラットにナテグリニドを経口投与すると、障害されたインスリン分泌応答と耐糖能を改善する(*in vivo*)¹⁶⁾¹⁷⁾。
- (3)正常ラットにナテグリニドを経口投与すると、各種糖質(グルコース、スクロース、スターチ、ラクトース及び混合糖液)経口負荷後の血糖上昇を抑制し、投与後2時間以内に対照値に復する(*in vivo*)¹⁸⁾。
- (4)正常ラットにナテグリニドを経口投与すると、スクロース経口負荷後15~30分の早期インスリン分泌を促進する(*in vivo*)¹⁸⁾。

2. 作用機序

ナテグリニドは膵β細胞を刺激し、インスリンの分泌を促進する(*in vitro*)¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

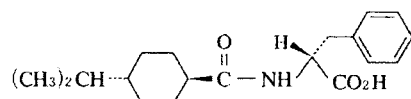
一般名: ナテグリニド (Nateglinide)

化学名: (-)-N-(trans-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine

分子式: C₁₉H₂₇NO₃

分子量：317.42

構造式：



性状：ナテグリニドは白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

スターシス錠 30 mg 100錠(PTP)、210錠(PTP)、
500錠(PTP)
スターシス錠 90 mg 100錠(PTP)、210錠(PTP)、
500錠(PTP)、1,050錠(PTP)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 小坂樹徳 他：薬理と臨床. 7 (5) 585, 1997.
- 2) 小坂樹徳 他：薬理と臨床. 7 (5) 615, 1997.
- 3) 菊池方利 他：臨床医薬. 24 (8) 717, 2008.
- 4) 小坂樹徳 他：薬理と臨床. 7 (5) 653, 1997.
- 5) Hirschberg, Y. et al. : Diabetes Care 23 (3) 349, 2000
- 6) 江藤 隆 他：臨床医薬 (投稿中)
- 7) 小坂樹徳 他：薬理と臨床. 7 (5) 699, 1997.
- 8) 小坂樹徳 他：薬理と臨床. 7 (5) 797, 1997.
- 9) 葛谷 健 他：薬理と臨床. 7 (5) 819, 1997.
- 10) 垂井清一郎 他：薬理と臨床. 7 (5) 767, 1997.
- 11) 味の素株式会社 社内資料 (2型糖尿病患者・第Ⅱ相二重盲検群間比較試験—補足資料)
- 12) 菊池方利：臨床医薬. 24 (8) 741, 2008.
- 13) 菊池方利 他：臨床医薬 (投稿中)
- 14) 菊池方利：臨床医薬 (投稿中)
- 15) 小坂樹徳 他：薬理と臨床. 7 (5) 601, 1997.
- 16) 味の素株式会社 社内資料 (自然発症糖尿病モデル GK ラット・薬理作用)
- 17) 秋吉 恵 他：基礎と臨床. 31 (5) 1725, 1997.
- 18) Ikenoue, T. et al. : Biol. Pharm. Bull. 20 (4) 354, 1997.
- 19) Ikenoue, T. et al. : Br. J. Pharmacol. 120 (1) 137, 1997.

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資料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

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

(新聞発表用)

[製造販売]

1	販 売 名	アクトス錠 15 アクトス錠 30
2	一 般 名	(日本名) ピオグリタゾン塩酸塩 (英 名) Pioglitazone Hydrochloride
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	アクトス錠 15 (1 錠中、ピオグリタゾンとして 15 mg 含有) アクトス錠 30 (1 錠中、ピオグリタゾンとして 30 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはピオグリタゾンとして 15~30 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45 mg を上限とする。
6	効能・効果	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 ① 食事療法、運動療法のみ ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③ 食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 ④ <u>食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</u> (下線部は今回追加)

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

指定医薬品 処方せん医薬品^{注1)}

アクトス®錠 15

アクトス®錠 30

「タケダ」

ACTOS® TABLETS 15 & 30

ピオグリタゾン塩酸塩錠



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

効能追加 2002年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕
- (3) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者
- (5) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

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

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

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限り。

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- (2) 1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。
- (3) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 次に掲げる患者又は状態

- 1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
- 2) 肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
- 3) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 6) 過度のアルコール摂取者
〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(2) 他の糖尿病用薬を投与中の患者(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照)
 - 1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
 - 2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
 - 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照)
- (3) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- (4) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

- (5) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度 (Body Mass Index=BMI kg/m²) で 24 以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で 5 μU/mL 以上とする。
- (6) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 カ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。
- (9) α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤 1 日 45mg の併用における安全性は確立していない (使用経験はほとんどない)。
- (10) α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の 3 剤を併用投与する場合の安全性は確立していない (臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。
- (11) ビグアナイド系薬剤と本剤 1 日 45mg の併用における安全性は確立していない (使用経験はほとんどない)。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 ブホルミン塩酸塩 ナテグリニド、 ミチグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース 等 インスリン製剤	・スルホニルウレア系薬剤及びビグアナイド系薬剤と併用した際に低血糖症状発現の報告があり、その他の糖尿病用薬との併用でもそのおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低血糖症状発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、 サリチル酸剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることに影響に十分注意すること。
リファンピシンの CYP2C8 を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54% 低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。

4. 副作用

承認時までのわが国での臨床試験では 1 日 1 回ピオグリタゾンとして 15mg、30mg 又は 45mg が投与された 1,308 例中の 324 例 (24.8%) に、市販後の使用成績調査 (2005 年 11 月時点) では、3,421 例中の 556 例 (16.3%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(1) 重大な副作用

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

2) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫 (7.5%、98/1,308 例) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤 (フロセミド等) の投与等を考慮すること。なお、浮腫は、男性では 3.9% (26/665 例)、女性では 11.2% (72/643 例) と、女性に多くみられている。また、本剤を 1 日 1 回 30mg から 45mg に増量した後はじめて浮腫が発現した例が 9.4% (9/96 例) に認められている。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で 9.0% (34/379 例)、糖尿病性神経障害合併例で 10.3% (32/311 例)、糖尿病性腎症合併例で 10.1% (26/258 例) であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にあるので、これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。

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

4) 他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状 (0.1~5% 未満) があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

5) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 ^{注2)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^{注4)}		発疹、湿疹、そう痒		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		

5) 肝 臓 ^{注5)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 γ -GIPの上昇		
6) 精 神 神 経 系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDHの上昇 ^{注6)}	CK (CPK) ^{注6)} 、BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化、息切れ	関節痛、ふるえ	骨折 ^{注7)}

注2)血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。

注3)「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4)このような場合には投与を中止すること。

注5)発現頻度:AST(GOT)0.7%(9/1,212例)、ALT(GPT)0.9%(11/1,216例)、AL-P0.5%(6/1,212例)、 γ -GTP0.9%(11/1,203例)

注6)LDH上昇(5.0%、60/1,201例)やCK(CPK)上昇(4.6%、53/1,161例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注7)外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器管形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器管形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]¹⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- ラット及びマウスに24カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に群に膀胱腫瘍がみられた。
- 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis:FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。^{2,3)}
- 本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

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

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

図のとおりである。

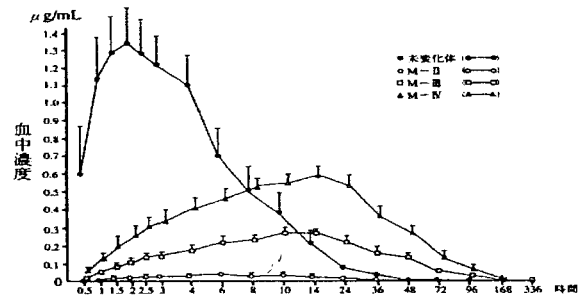
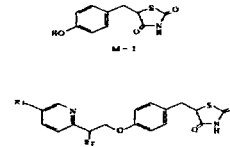
健康成人男子における血中濃度

30mg空腹時投与(8例)

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

(平均値 \pm 標準偏差)

	R ₁	R ₂
未変化体	H ₃ C-H ₂ C-	H-
M-I	H ₃ C-H ₂ C-	HO-
M-III	H ₃ C-OC-	H-
M-IV	H ₃ C- HO HC-	H-
M-V	HOOC-H ₂ C-	H-
M-VI	HOOC-	H-



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

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

2. 尿中排泄

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

3. 反復投与時の血中濃度

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-I~IV)の血中濃度は6~7日目ではほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる。⁴⁾

4. スルホニルウレア剤併用時の血中濃度

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

5. α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の血中濃度

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

6. ビグアナイド系薬剤併用時の血中濃度

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

7. その他

ピオグリタゾンの代謝にはチトクローム P450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。また、ピオグリタゾンはヒトチトクローム P450 分子種発現ミクロン

ームの代謝活性に対して、チトクローム P450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 にほとんど影響を与えない (*in vitro*)。

【臨床成績】 7~14)

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

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

なお、下記の治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は次のとおりである。

①食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病

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

②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病

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

③食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病

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

④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病

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

【薬効薬理】

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

1. 糖代謝改善作用

- (1) 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇が認められている。¹⁰⁾
- (2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹¹⁾
- (3) 食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。
- (4) 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。
- (5) インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない。^{15,16)}

2. 耐糖能改善作用

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

3. インスリン抵抗性改善作用

- (1) 食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている。^{17,18)}
- (2) インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている。^{15,16)}
- (3) 肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる。¹⁵⁾
- (4) 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める。¹⁹⁾

4. 作用機序

(1) 末梢組織におけるインスリン作用増強

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

(2) 肝におけるインスリン作用増強

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

(3) インスリン受容体作用増強

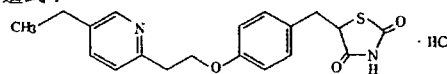
Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する(*in vivo*)。²⁰⁾

(4) TNF-α産生抑制作用

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

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

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

分子式: C₁₉H₂₆N₂O₃S·HCl

分子量: 392.90

融点: 193°C(分解点)

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

【包装】

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

【主要文献】

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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	ペンタサ錠 250 及びペンタサ錠 500
2	一般名	メサラジン
3	申請者名	杏林製薬株式会社
4	成分・分量	ペンタサ錠 250 (1錠中メサラジンを 250 mg含有) ペンタサ錠 500 (1錠中メサラジンを 500 mg含有)
5	用法・用量	<p>① 潰瘍性大腸炎 通常、成人にはメサラジンとして 1日 1500mg を 3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2250mg を上限とする。<u>ただし、活動期には、必要に応じて1日 4000mg を2回に分けて投与することができる。</u> 通常、小児にはメサラジンとして 1日 30~60mg/kg を 3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2250mg を上限とする。</p> <p>② クローン病 通常、成人にはメサラジンとして 1日 1500mg~3000mg を 3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 通常、小児にはメサラジンとして 1日 40~60mg/kg を 3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	①潰瘍性大腸炎(重症を除く) ②クローン病

貯 法：遮光した気密容器、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

指定医薬品 処方せん医薬品^注

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

ペンタサ[®]錠250

***ペンタサ[®]錠500**

PENTASA[®] Tablets 250, 500

〈メサラジン錠〉

	錠250	錠500
* 承認番号	(8AM)694	22000AMX00481000
* 薬価収載	1996年6月	2008年7月
* 販売開始	1996年7月	2008年10月
** 再評価結果	2008年10月	
国際誕生	1986年9月	

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. 重篤な腎障害のある患者
[腎障害がさらに悪化するおそれがある。]
2. 重篤な肝障害のある患者
[肝障害がさらに悪化するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
[「重要な基本的注意」の項参照]
4. サリチル酸エステル類又はサリチル酸塩類に対する過敏症の既往歴のある患者
[交叉アレルギーを発現するおそれがある。]

** <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 1日4,000mgへの増量は、再燃緩解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者 (直腸炎型を除く) に対して行うよう考慮すること (【臨床成績】の項参照)。
2. 1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。

【組成・性状】*】

販売名	ペンタサ錠250	ペンタサ錠500
* 成分・含量 (1錠中)	メサラジン250mg	メサラジン500mg
添加物	結晶セルロース、エチルセルロース、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素	
色・剤形	灰白色～淡灰黄色の斑点入りの白色～淡黄色の素錠で、割線を有する。	
* 外形	 直径：9.5mm 厚さ：4.6mm 質量：約375mg	 長径：17.0mm 短径：7.2mm 厚さ：5.1mm 質量：約750mg
* 識別コード	KP-007	KP-011

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎 (重症を除く)、クローン病

【用法・用量】***】

潰瘍性大腸炎：通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。

通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

クローン病：通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。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) 腎機能の低下している患者
[排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
 - (2) 肝機能の低下している患者
[代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
 - (3) サラソスルファピリジンに対する過敏症のある患者 (「重要な基本的注意」の(2)項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) メサラジンにより過敏症状 (発熱⁴⁾、腹痛^{1)~3)}、下痢^{1) 3)}、好酸球増多⁷⁾等) が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎・クローン病が悪化^{8)~9)}することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (2) サラソスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与したところ、国内の臨床試験で39例中3例 (7.7%)^{1) 4)~6)}、外国において43例中2例 (4.7%)¹⁰⁾に同様のアレルギー症状が認められた。そのため、サラソスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与する場合は注意すること。
 - (3) 間質性腎炎^{11)~13)}が報告されているため、投与中はクレアチニン等の腎機能をモニターする等、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又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
 - (4) 肝炎^{16)~18)}が報告されているため、投与中はAST (GOT)、ALT (GPT)等の肝機能をモニターする等、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又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
 - (5) 本剤をメサラジン注腸剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止する等の適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

文献による報告があるため、併用に注意すること。

(1)【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
利尿剤 ステロイド剤	臨床検査値(尿量、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン)の変動に注意する。	動物実験(ラット)で、メサラジンの大量投与(300mg/kg)により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる ¹⁴⁾ 。
アザチオプリン メルカプトプリン	白血球減少があらわれるおそれがある ¹⁹⁾ 。	本剤は、チオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある ^{20)~21)} 。

** 4. 副作用

総症例2,230例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは277例(12.42%)であった。主な副作用症状は、下痢66例(2.96%)、下血・血便28例(1.26%)、腹痛24例(1.08%)等の消化器症状、発疹16例(0.72%)、発熱15例(0.67%)、肝機能異常14例(0.63%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP上昇24例(1.08%)、ALT(GPT)上昇21例(0.94%)、白血球上昇18例(0.81%)等であった。(用法・用量追加承認申請時)なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。

(1)重大な副作用

- ** 1) 過敏性肺障害^{22)~29)} (0.01%以上0.1%未満) 注)
好酸球性肺炎²⁸⁾、肺炎²³⁾、²⁷⁾、肺臓炎²⁵⁾、間質性肺炎²²⁾等²⁴⁾、²⁶⁾、²⁹⁾の肺障害が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常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) 心筋炎^{31)~33)} (0.01%以上0.1%未満)、心膜炎³⁰⁾、³²⁾、^{34)~35)} (0.01%以上0.1%未満) 注)、胸膜炎^{34)~35)} (頻度不明)
心筋炎、心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、胸水、胸部痛、心電図異常等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。
- ** 3) 間質性腎炎^{11)~13)}、ネフローゼ症候群³⁶⁾、腎機能低下 (0.01%未満) 注)、急性腎不全 (頻度不明)
間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ** 4) 再生不良性貧血⁴³⁾、汎血球減少⁴⁴⁾、無顆粒球症 (0.01%未満) 注)、血小板減少症³⁸⁾、⁴⁰⁾ (0.01%以上0.1%未満) ³⁷⁾、³⁹⁾、^{41)~42)}
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ** 5) 肝炎^{16)~18)}、黄疸 (0.01%以上0.1%未満)
肝炎、黄疸があらわれることがあるので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 腭炎^{45)~46)} (0.01%以上0.1%未満)
腭炎があらわれることがあるので、投与期間中は血清アミラーゼの検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注) 外国における市販後調査の結果による。
- (2)その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。⁷⁾ ^{47)~50)}

	1%以上	0.1%以上 1%未満	0.1% 未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚		発疹、痒痒感、 丘疹、紅斑	蕁麻疹、 脱毛 ^{47)注2)}	
消化器	下痢、腹痛	血便、下血、ア ミラーゼ上昇、 嘔気、腹部膨満 感、食欲不振、 便秘、口内炎	粘液便、 嘔吐	
肝臓	AST(GOT)・ ALT(GPT)・ γ-GTP・Al P・ビリルビ ンの上昇等の 肝機能異常			
腎臓		クレアチニン・ 尿中NAG・尿中 ミクログロブリンの上昇・尿蛋白等の腎機能異常	尿着色	
血液		白血球減少、好 酸球増多 ⁷⁾ 、貧血		
その他		発熱、頭痛、関 節痛、浮腫、全 身倦怠感	筋肉痛、 CK上昇、 ループス 様症候群 ^{49)~50)注2)}	むくみ、末梢 神経障害 ⁴⁸⁾

注1) 自発報告等による。

注2) 外国における市販後調査の結果による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(腎機能、肝機能等)が低下しているため、低用量(例えば750mg/日)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。
[海外において新生児に血液疾患(白血球減少症、血小板減少症、貧血)が起きることが報告されており、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、メサラジンの動物実験⁵¹⁾では催奇形性は認められていない。]
- (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ること。
[ヒト母乳中へ移行する^{52)~53)}ことが報告されている。また、国内および海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等における使用経験は限られている。小児等では、専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。

8. 適用上の注意

服用時: 本剤は二分割して服用可能であるが、放出調節剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による混合粉砕は避けること。

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)本剤は保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない。
- (2)本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いのがみられることがある。

【薬物動態】「」**

1. 血中濃度^{54)~55)}

(1)ペンタサ錠およびメサラジン原薬の単回経口投与⁵⁴⁾

健康成人にメサラジンとして1,000mg (250mg錠4錠) またはメサラジン原薬1,000mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移は図1、薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

図1 ペンタサ錠又はメサラジン原薬1,000mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度

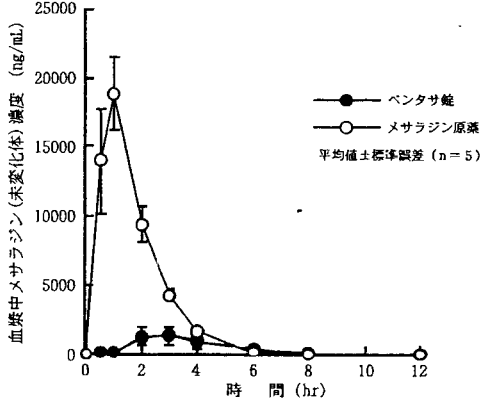


表1 ペンタサ錠又はメサラジン原薬1,000mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	ペンタサ錠 (n=5)	メサラジン原薬 (n=5)
Cmax (ng/mL)	1,448.6 ± 586.4	20,733.7 ± 2,744
Tmax (hr)	2.3 ± 0.5	0.8 ± 0.1
T1/2 (hr)	6.4 ± 0.7	4.5 ± 0.4

平均値 ± 標準偏差

(2)ペンタサ錠1回1,000mg、1日3回7日間反復経口投与⁵⁵⁾

メサラジンとして1,000mg (250mg錠4錠) を1日3回、7日間反復経口投与したとき血漿中のメサラジン未変化体及びアセチル体濃度はともに4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった。

** (3)ペンタサ錠1回2,000mg、1日2回6日間反復経口投与

健康成人にメサラジンとして2,000mg (250mg錠8錠) を1日2回、6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

また、血漿中のメサラジン未変化体及びアセチル体濃度はともに4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった。

表2 ペンタサ錠1回2,000mgを1日2回6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定時期	未変化体		アセチル体	
	1日目(n=6)	6日目(n=6)	1日目(n=6)	6日目(n=6)
Cmax (ng/mL)	7,189.5 ± 5,093.1	7,242.0 ± 3,334.5	7,676.0 ± 4,671.4	7,385.3 ± 3,142.5
Tmax(hr)	2.8 ± 0.8	3.0 ± 0.9	3.0 ± 0.9	2.8 ± 0.8
T1/2(hr)	6.0 ± 3.8	5.3 ± 1.4	7.9 ± 2.7	5.8 ± 1.4
AUC (ng · hr/mL)	23,065.7 ± 12,961.4#	30,563.7 ± 10,722.4##	44,063.7 ± 18,400.0#	56,552.5 ± 14,999.3##

平均値 ± 標準偏差

: AUC₀₋₂₄ ## : AUC₀₋₇₂

** 2. 代謝・排泄^{54)~55)}

健康成人にメサラジンとして1,000mg (250mg錠4錠) を食後単回経口投与したとき、96時間後の尿中排泄率は、28.4% (アセチル体として27.7%) であり、糞中排泄率は50.0% (アセチル体として23.5%) であった。

健康成人にメサラジンとして2,000mg (250mg錠8錠) を1日2回、6日間反復経口投与したとき、尿中排泄は投与開始後4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められず、144時間後までの累積尿中排泄率は34.7% (アセチル体として25.6%) であった。なお、蛋白結合率はメサラジンで約70%、代謝物であるアセチル体で約88%であった。

また、健康成人にメサラジンとして1,000mg (250mg錠4錠) を食後単回経口投与したとき、空腹時比ベメサラジン未変化体及びアセチル体の血漿中濃度推移が低下する傾向を示したが、投与後96時間までの尿中及び糞中への排泄率に差はなかった。

【臨床成績】「」**

1. 臨床効果^{1)~6)}

国内の医療機関で実施された二重盲検群間比較試験を含む臨床試験で、本剤の効果が判定された189例の試験結果の概要は表3のとおりである。

表3 臨床試験結果

疾患	ステージ	投与量 (mg/日)	投与期間	中等度以上の改善率又は有効率
潰瘍性大腸炎	活動期	750~2,250	4週間	改善率:70.3% (78/111)
	緩解期	750~2,250	12ヵ月	有効率:91.9% (34/ 37)
クローン病	活動期	1,500~3,000	4週間以上12週間	改善率:54.8% (17/ 31)
	緩解期	1,500~3,000	12ヵ月	有効率:90.0% (9/ 10)

潰瘍性大腸炎に対しては、二重盲検群間比較試験において本剤の有用性が認められた。

** 2. 用量比較試験 (1日4,000mg投与と2,250mg投与との比較)

国内において、再燃緩解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者 (直腸炎型を除く) を対象とした8週間反復投与による用量比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるUC-DAIスコア#の投与前後の改善度は表4のとおりで、統計的に有意な差が認められた。

: 排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を0~3の4段階でスコア付けし、合計したスコア (0~12) 。

表4 用量比較試験におけるUC-DAIスコアの改善度

投与群	投与開始日#	投与8週後又は中止時#	投与前後の変化##	投与前後の変化における群間差##
2,250mg (n=59)	7.0 ± 0.8	6.1 ± 3.6	-0.8 [-1.8~0.1]	-2.2* [-3.8~-1.0]
4,000mg (n=59)	7.0 ± 0.8	4.0 ± 2.9	-3.0 [-3.8~-2.3]	

: 平均値 ± 標準偏差 ## : 平均値、[95%信頼区間]

※ : t-検定 t=3.705, P<0.001

【薬効薬理】

1. 動物モデルに対する障害抑制効果

(1)潰瘍性大腸炎類似モデル^{56)~57)}

メサラジン顆粒を経口投与したところ、ラット酢酸誘発モデルにおいて50、100mg/kgで、ウサギγ-分解カラゲニン誘発モデルにおいて150mg/kgで有意な障害抑制効果が認められた。

(2)クローン病類似モデル⁵⁶⁾

ラットTNB誘発モデルにおいてメサラジン顆粒50mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた。

2. 作用機序⁵⁸⁾

In vitroにおいてフリーラジカル(DPPHL)還元作用、過酸化水素消去作用、次亜塩素酸イオン消去作用、過酸化脂質抑制作用(in vitro, in vivo)が認められた。更にラット好中球でのロイコトリエンB₄(LTB₄)の生合成を抑制した(in vitro)。

以上より、本剤の主な作用機序として炎症性細胞から放出される活性酸素を消去し、炎症の進展と組織の障害を抑制すること、及びLTB₄の生合成を抑制し、炎症性細胞の組織への浸潤を抑制することが考えられた。

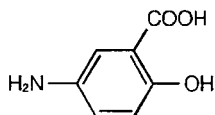
また、その他の作用機序として、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、血小板活性化因子(PAF)の生合成抑制作用、インターロイキン-1β(IL-1β)の産生抑制作用が一部関与している可能性が推察された(in vitro)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メサラジン (JAN)、Mesalazine (JAN, INN)

化学名：5-Aminosalicyclic acid

構造式：



分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153.14

性状：本品は灰白色～微灰黄色の針状結晶又は結晶性の粉末で、無臭～特異なおいがある。本品はわずかに甘い味が残る酸味がある。本品は水に溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

融点：270～275℃ (分解)

分配係数：0.03 (pH3～9、水 - オクタノール系)

【包装】「*」

ペンタサ錠250

PTP：100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50)

* ペンタサ錠500

PTP：100錠 (10錠×10)

【主要文献】

- 1) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2509(1994).
- 2) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2531(1994).
- 3) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2555(1994).
- 4) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2585(1994).
- 5) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2607(1994).
- 6) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2625(1994).
- 7) Morice, A. H., et al., Lancet, 350, 1105(1997).
- 8) Kapur, K. C., et al., Gut, 37(6), 838(1995).
- 9) 竹下宗範, 他, 第74回日本消化器病学会九州支部例会, 65(1999).
- 10) Mulder, C. J. J., et al., Ann. Int. Med., 106(6), 911(1988).
- 11) Mehta, R. P., Can. Med. Assoc. J., 143(10), 1031(1990).
- 12) Witte, T., et al., Nephron, 67, 481(1994).
- 13) Smilde, T. J., et al., Ned. Tijdschr. Geneesk., 138(51), 2557(1994).
- 14) 田中和彦, 他, 応用薬理, 48(4), 225(1994).
- 15) Miner, P., et al., Dig. Dis. Sci., 40(2), 296(1995).
- 16) Hautekeete, M. L., et al., Gastroenterology, 103, 1925(1992).
- 17) Stoschus, B., et al., J Hepatology, 26, 425(1997).
- 18) Deltenre, P., et al., Gut, 44, 886(1999).
- 19) Lowry, P. W., et al., Gut, 49, 656(2001).
- 20) Szumlanski, C. L., et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 39, 456(1995).
- 21) Dewit, O., et al., Aliment. Pharmacol. Ther., 16, 79(2002).
- 22) Declerck, D., et al., Rev. Mal. Resp. 11, 292(1994).
- 23) Welte, T., et al., Lancet, 338, 1273(1991).
- 24) Muzzi, A., et al., Chest, 108(4), 1181(1995).
- 25) Bitton, A., et al., Am. J. Gastroenterol., 91(5), 1039(1996).

- 26) Reinoso, M. A., et al., Chest, 101(5), 1469(1992).
- 27) Lagler, U. et al., Schweiz. Med. Wschr., 122, 1332(1992).
- 28) Honeybourne, D., BMJ., 308, 533(1994).
- 29) Le, Gros, D. V., et al., BMJ., 302, 970(1991).
- 30) Heresbach, D., et al., Gastroenterol. Clin. Biol. 18, 782(1994).
- 31) Kristensen, K. S., et al., Lancet, 335, 605(1990).
- 32) Agnholt, J., et al., Lancet, 1, 1135(1989).
- 33) 増谷 学, 他, 日本消化器病学会雑誌, 96(5), 524(1999).
- 34) Gujral, N., et al., Dig. Dis. Sci., 41(3), 624(1996).
- 35) Iaquinto, G., et al., Ital. J. Gastroenterol., 26, 145(1994).
- 36) Skhiri, H., Nephron, 79, 236(1998).
- 37) Jick, H., et al., Pharmacotherapy, 15(2), 176(1995).
- 38) Casellas, F., et al., J. Clin. Gastroenterol., 22(2), 160(1996).
- 39) Current Problems in Pharmacovigilance, 21, 5(1995).
- 40) Daneshmend, T. K., Lancet, 337, 1297(1991).
- 41) Bodin, F., et al., Therapie, 46, 339(1991).
- 42) Wyatt, S., Lancet, 341, 1476(1993).
- 43) Otsubo, H., et al., Int. J. Hematology, 68, 445(1998).
- 44) Kotanagi, H. et al., J. Gastroenterol., 33, 571(1998).
- 45) Besseau, M., et al., Gastroenterol. Clin. Biol., 15, 174(1991).
- 46) Sachedina, B., Ann. Int. Med., 110(6), 490(1989).
- 47) Netzer, P., Schweiz. Med. Wschr., 125, 2438(1995).
- 48) Woodward, D. K., BMJ., 299, 1224(1989).
- 49) Dent, M. T., BMJ., 305, 159(1992).
- 50) Timsit, M. A., et al., Rev. Rhum., 64(10), 586(1997).
- 51) 太田隆雄, 他, 応用薬理, 47(6), 513(1994).
- 52) Christensen, L. A., et al., Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 74, 399(1994).
- 53) Jenss, H., et al., Am. J. Gastroenterol., 85, 331(1990).
- 54) 檜垣晴夫, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2467(1994).
- 55) 檜垣晴夫, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2497(1994).
- 56) 中丸幸一, 他, 日薬理誌, 104, 303(1994).
- 57) Kitano, A., et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 23, 305(1996).
- 58) 中丸幸一, 他, 日薬理誌, 104, 447(1994).

【文献請求先】

杏林製薬株式会社 学術部

〒101 - 8311 東京都千代田区神田駿河台2-5

電話 0120-409341 03-3293-3412

FAX 03-3293-3475

受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日を除く)

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	乾燥スルホ化人免疫グロブリン (効能追加)	<p>次の疾患における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合) チャーグ・ストラウス症候群 アレルギー性肉芽腫性血管炎</p> <p>※気管支喘息や末梢好酸球増多を先行症状として、全身性の血管炎を呈する。末梢の神経が血管炎により障害を受け、運動障害、感覚障害が生じる。現在の治療法のステロイド療法では、効果不十分な例が多いほか、長期投与による副作用を伴う。国内総患者数は約500人であり、ステロイド治療によっても神経障害が残存する患者は約3割であることから、投与対象となる患者は150人程度である。</p> <p>既承認の効能は 1. 低又は無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合) 4. 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) 5. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)</p>	化学及血清療法研究所 帝人ファーマ株式会社
2	エクリズマブ (新有効成分)	<p>発作性夜間ヘモグロビン尿症</p> <p>※反復性の溶血発作及び持続的な溶血が特徴。溶血により過剰に遊離したヘモグロビンにより、血小板や血液凝固系の活性化が引き起こされ、血栓症を誘発。また腎臓へのヘモグロビン蓄積により腎炎や腎障害を認めることもある。現在の治療法は、症状緩和の対症療法として輸血や抗血栓療法。同種造血幹細胞移植は根治療法となるが、移植リスクを考え、対象は重症患者に限られている。 本邦における推計患者数は、430人(2000年)</p>	Alexion Pharmaceuticals, Inc.

平成20年11月28日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1,2,3	プログラフ注射液5mg	アステラス製薬(株)	タクロリムス水和物	①腎移植における拒絶反応の抑制 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* ③肝移植における拒絶反応の抑制 ※平成6年7月1日に「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」の効能・効果で承認。(再審査期間は10年) その後、平成11年4月30日に現効能・効果で一変承認。(再審査期間は残余)	①10年 ②*10年 ③10年	①平成8年4月16日 ②*平成6年7月1日 ③平成5年4月2日
	プログラフカプセル0.5mg					
	プログラフカプセル1mg					
	プログラフカプセル5mg					
	プログラフ顆粒0.2mg					
	プログラフ顆粒1mg					
4	オキサロール注2.5μg	中外製薬(株)	マキサカルシトール	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	6年	平成12年7月3日
	オキサロール注5μg					
	オキサロール注10μg					
5	フルバスタチンナトリウム	日本チバガイギー(株)	フルバスタチンナトリウム	医薬品の製造原料として用いる	6年*	平成10年6月30日* ※ローコールカプセルが平成10年6月30日に承認(再審査期間6年)。その後、平成15年2月6日に錠剤の剤型追加(再審査期間は残余)に伴い、カプセル剤は承認整理。
	ローコール錠10mg	ノバルティスファーマ(株)		高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症		
	ローコール錠20mg					
	ローコール錠30mg					
6	リプル注5μg	田辺三菱製薬(株)	アルプロスタジル	経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善	4年	平成10年6月30日
	リプル注10μg					
	パルクス注5μg	大正製薬(株)				
	パルクス注10μg					
7	ミロル点眼液0.5%	杏林製薬(株)	塩酸レボブノロール	緑内障、高眼圧症	6年	平成12年7月3日
8	トルソプト点眼液0.5%	萬有製薬(株)	塩酸ドルゾラミド	次の疾患で、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合の併用療法:緑内障、高眼圧症	6年	平成11年3月12日
	トルソプト点眼液1%					

平成20年11月28日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

番号	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
1	プロトピック軟膏0.03%小児用	藤沢薬品工業株式会社 (現アステラス製薬株式会社)	タクロリムス水和物	アトピー性皮膚炎	通常、小児には1日1～2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、年齢により適宜減量する。	本剤のがん原性に関し、更なる知見を得ることを目的とした試験を実施し、その結果を報告すること。	平成15年7月17日

※本剤は、「本剤の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発生状況を調査すること。」との承認条件も付されているが、当該承認条件については、承認取得者により現在調査を継続中。