

投与の場合は本剤の投与を中止し、血小板数をモニターすること。血小板数が回復した後は、【用法及び用量に関連する使用上の注意】に従い、本剤の治療を再開すること。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

(2) 調製方法

- 1) 本剤は、1 回使い切りのバイアルであり、注射用水 0.72mL により溶解し、0.01mL 目盛り注射器等を用いて投与する。注射用水以外のもので溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1 バイアルあたり投与できる最大液量は 0.5mL である。

本剤の含有量

| 1 バイアル中の含量 | 注射用水 0.72 mL で溶解した溶液 0.5 mL 中に含まれる量 | 最終濃度 |
|------------|-------------------------------------|----------|
| 375µg | 250µg/0.5mL | 500µg/mL |

- 2) バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。通常、本剤は 2 分以内に溶解する。溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。
- 3) 溶解後溶液は、室温 (25°C) 又は冷蔵保存 (2~8°C) し、24 時間以内に投与を開始すること。溶解後溶液は遮光下で保存すること。
- 4) 使用後の残液は、保存せずに廃棄すること。1 バイアルから 2 回以上の薬液採取は行わないこと。

(3) 投与时

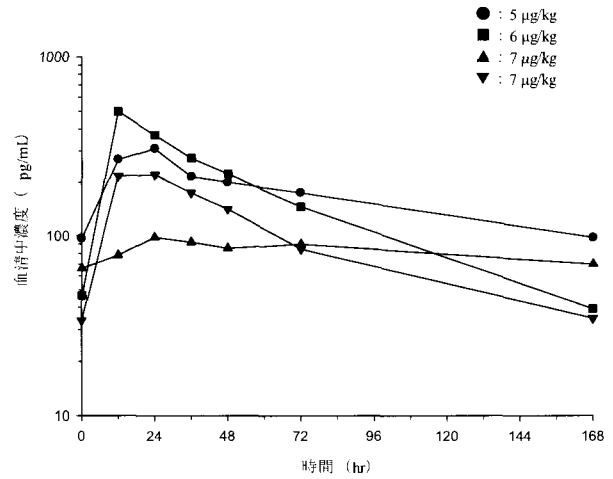
- 1) 本剤の投与に際して必要量 (mL) を計算するために、まず個々の患者の 1 回投与量 (µg) を【用法及び用量】に従い算出する。例えば、体重 55kg の患者が初回投与量 1µg/kg で投与を開始する場合、必要な患者の 1 回投与量は 55µg である。これを溶解後溶液の最終濃度 (500µg/mL) で割ると、患者に投与すべき必要量 (mL) が算出される。この場合は、必要量は $55(\mu\text{g})/500(\mu\text{g}/\text{mL})=0.11\text{mL}$ となる。
- 2) 1 回当たり 0.5mL を超える場合には、複数のバイアルから必要量 (mL) を確保すること。
- 3) 投与液量が少ないため、0.01mL 目盛り注射器等を用いて投与すること。

9. その他の注意¹⁾

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者 (承認外) では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験 (海外未承認) において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある。

【薬物動態】²⁾

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 4 例に本剤 5~7 µg/kg を反復皮下投与した後の血清中濃度推移を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、投与後 12~24 時間に C_{\max} が認められ、 $t_{1/2}$ は 47.6~116 時間であった。



反復投与した後の被験者ごとの血清中濃度推移

反復投与した後の被験者ごとの薬物動態パラメータ

| 投与量 (µg/kg) | AUC _{0-168hr} (pg·hr/mL) | C _{max} (pg/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 5 | 28500 | 310 | 24 | 116 |
| 6 | 27400 | 501 | 12 | 47.6 |
| 7 | 13900 | 98.4 | 24 | — |
| 7 | 16400 | 221 | 24 | 58.8 |

【臨床成績】

1. 国内臨床試験 (二重盲検比較試験)³⁾

過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が 30,000/µL 未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 (本剤群 22 例、プラセボ群 12 例) を対象として、本剤を 3µg/kg から投与開始した (承認された用法・用量と異なる)。12 週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板反応 (投与第 2~13 週目の各週の規定日に測定した血小板数が 50,000/µL 以上に増加すること) が認められた週数は、本剤群で 9.5 ± 3.3 週 (平均値 ± 標準偏差)、プラセボ群で 0.2 ± 0.4 週であり、本剤群で有意 ($P < 0.0001$) に高値であった。

2. 海外臨床試験 (二重盲検比較試験)⁴⁾

(1) 脾臓摘出歴を有する患者を対象とした試験

過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が 30,000/µL 未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 63 例 (本剤群 42 例、プラセボ群 21 例) を対象として、本剤を 1 µg/kg から投与開始した。24 週間の投与期間において持続血小板反応 (治療期間の最期の 8 週間のうち 6 週間以上で血小板数が 50,000/µL 以上であること) が認められた患者の割合は、本剤群で 38.1% (42 例中 16 例)、プラセボ群で 0% (21 例中 0 例) であり、本剤群で有意 ($P < 0.0013$) に高値であった。

(2) 脾臓摘出歴を有さない患者を対象とした試験

過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が 30,000/µL 未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 62 例 (本剤群 41 例、プラセボ群 21 例) を対象として、本剤を 1 µg/kg から投与開始した。24 週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で 61.0% (41 例中 25 例)、プラセボ群で 4.8% (21 例中 1 例) であり、本剤群で有意 ($P < 0.0001$) に高値であつ

た。

【薬効薬理】⁵⁾

本剤は、巨核球系前駆細胞に直接作用し、血小板造血作用を発揮する。

1. 造血作用

本剤は、正常マウス、ラット、アカゲザル及びカニクイザルに静脈内又は皮下投与した際に、血小板造血作用(血小板数の増加)を示し、脾臓摘出マウスへの皮下投与においても同様な作用を示した。また血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈するW/BF1系マウスへの皮下投与により、血小板数減少に対して改善作用を示した。

2. 作用機序

本剤は、トロンボポエチン受容体に結合し、ヒト末梢血及びカニクイザル骨髓由来造血前駆細胞に対して巨核球前駆細胞由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロミプロスチム(遺伝子組換え)

Romiplostim (Genetical Recombination)

分子量：59,085

本質：ロミプロスチム(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えFc-ペプチド融合タンパク質であり、2～228番目はヒトIgG1のFc領域、また229～269番目はヒトトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる。ロミプロスチムは、269個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成されるタンパク質である。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ロミプレート皮下注 250µg 調製用：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

<文献請求 No.>

- 1) 米国添付文書
- 2) 社内資料:日本人成人慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の長期投与の効果
- 3) 社内資料:日本人成人慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤とプラセボとの二重盲検比較試験(第Ⅲ相)
- 4) Kuter D. et al.: Lancet 371, 395 (2008) 019-271
- 5) 社内資料:薬理試験(効力を裏付ける試験)

<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ください。

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

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-6-1

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | ステラーラ皮下注 45mg シリンジ |
| 2 | 一般名 | ウステキヌマブ (遺伝子組換え) |
| 3 | 申請者名 | ヤンセン ファーマ株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1 シリンジ (0.5mL) 中にウステキヌマブ (遺伝子組換え) として 45mg を含有する |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。 ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg を投与することができる。 |
| 6 | 効能・効果 | 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬 |
| 7 | 備考 | 本剤はヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤である。 別添:添付文書案 |

貯 法：遮光し、凍結を避け 2～8℃で保存すること
 使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号

ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
 処方せん医薬品*

ステララ®皮下注 45mg シリンジ (案)

Stelara® Subcutaneous Injection
 ウステキヌマブ (遺伝子組換え) 製剤

| | |
|------|----------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 2008年12月 |

* 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、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。また、本剤は専門医が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
- 本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師が十分な連携をとり使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 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 | ステララ皮下注 45mg シリンジ |
| 成分・分量 (1シリンジ 0.5mL 中) | ウステキヌマブ (遺伝子組換え) 45mg 含有 |
| 添加物 (1シリンジ 0.5mL 中) | 精製白糖 38mg、L-ヒスタジン 0.5mg、ポリソルベート 80 0.02mg |
| 色・性状 | 無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液 |
| pH | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 1.0～1.2 (生理食塩液に対する比) |

本剤はマウスミエローマ (Sp2/0) 細胞株を用いて製造される。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
 尋常性乾癬、関節症性乾癬

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 尋常性乾癬に対しては、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ場合に投与すること。
- 関節症性乾癬に対しては、難治性の皮疹及び関節症状を有する場合に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg を投与することがで

きる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から 28 週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。
- 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。（「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）

- 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者〔感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者〔悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。〕（「重要な基本的注意」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

- 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。
- 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロンγ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - ツベルクリン反応検査又はインターフェロンγ 応答測定（クオンティフェロン）が陽性の患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）
- 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意

すること。(「臨床成績」の項参照)

- 4) 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。
- 5) 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 6) アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性があるため、注意すること。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。
- 7) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類緑物質)を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。

3. 副作用

承認時まで国内で実施した臨床試験における安全性評価対象症例 172 例中 154 例 (89.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 77 例 (44.8%)、発疹 12 例 (7.0%)、頭痛 9 例 (5.2%)、蕁麻疹 5 例 (2.9%)、下痢 5 例 (2.9%) であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 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 (発疹、蕁麻疹、血管浮腫等) があらわれることがあるので、治療中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (2) 重篤な感染症 (1~5%未満) : 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症 (蜂巣炎、憩室炎、髄膜炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等) があらわれることがあるため、治療中は患者の状態を十分に観察し、感染の症状が疑われる場合には、医師に相談すること。重篤な感染症が発現した場合には、患者を十分に観察し、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。
- (3) 結核 (頻度不明) : 結核が発現又は再活性化する可能性があるため、観察を十分にを行い、症状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) その他の副作用

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ⁽²⁾ |
|---------------|--------------|----------|------|---------------------|
| 感染症および寄生虫症 | 鼻咽頭炎 (44.8%) | 上気道感染 | | |
| 精神障害 | | | | うつ病 |
| 神経系障害 | 頭痛 | 浮動性めまい | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 咽喉頭疼痛 | | 鼻閉 |
| 胃腸障害 | | 下痢 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 発疹 | 蕁麻疹、そう痒症 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 背部痛 | 筋痛 | |
| 全身障害および投与局所状態 | | 注射部位反応 | 疲労 | |

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

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、治療上の有益性が危険性を上回るもの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。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。]
- 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験 (サル) で乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない (小児等に対しては使用経験はない)。

7. 過量投与

臨床試験において、4.5mg/kg までの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

- 1) 投与経路: 皮下のみに投与すること。
- 2) 投与时: 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

9. その他の注意

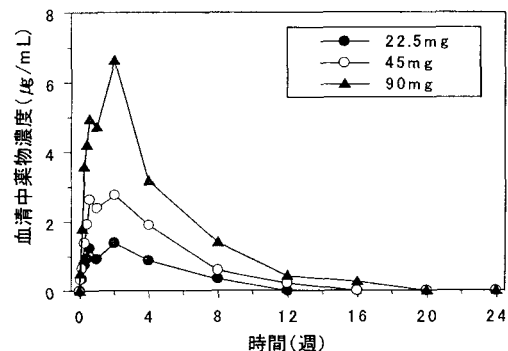
- 1) 本剤の臨床試験は、国内では観察期間 72 週まで、海外では 3 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 2) 国内臨床試験において、本剤投与により 153 例中 10 例 (6.5%) が 72 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、海外においても、本剤投与により約 5% の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性であったとの報告がある。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。
- 3) 海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。
- 4) 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
- 5) 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症候群 (RPLS) の症例が報告されている。
- 6) げっ歯類の IL-12 及び IL-23 に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40 の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている¹⁾。また、IL-12 及び IL-23 の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている²⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

1) 単回投与³⁾

乾癬患者に本剤 22.5mg、45mg 及び 90mg を単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与 6.99~10.49 日後に最高濃度に達した後、約 3 週の消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブの C_{max} 及び AUC_∞ は、22.5~90mg の用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。



乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移 (中央値、各 6 例)

薬物動態パラメータ

| 用量 | 22.5mg | 45mg | 90mg |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| C _{max} (µg/mL) | 1.44 (1.21~1.70) | 2.77 (2.63~3.38) | 9.58 (7.23~10.20) |
| T _{max} (day) | 6.99 (4.76~12.24) | 10.48 (4.73~14.00) | 10.49 (6.98~13.99) |
| AUC _∞ (µg·day/mL) | 61.3 (49.2~75.8) | 109.4 (96.9~171.9) | 242.7 (195.7~272.3) |

中央値 (四分位範囲), 各 6 例

2) 反復投与⁴⁾

乾癬患者に 0、4 週及びその後 12 週毎に 52 週目まで本剤 45mg 又は 90mg を反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度

は投与開始 28 週目までに定常状態に達した。本剤 45mg 又は 90mg を反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ 0.25~0.31 及び 0.55~0.76 $\mu\text{g/mL}$ であり、用量にほぼ比例して上昇した。

3) 体重の影響 (外国人データ)⁵⁾

乾癬患者において、体重 100kg 超の患者に本剤 90mg を投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重 100kg 以下の患者に本剤 45mg を投与したときと同程度であった。

2. 代謝・排泄

ウステキヌマブは、ヒト IgG1 由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン⁶⁾と同様に分解されると推察される。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験 (第 II/III 相試験)⁴⁾

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬(局面型皮疹の病変が体表面積 (BSA) の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上)患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ 45mg 及び 90mg を 0、4 週に投与し、以降 12 週毎にウステキヌマブを 52 週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12 週後の PASI (注 1) スコアがベースラインから 75% 以上改善した患者の割合 (以下、PASI75) を下表に示す。12 週後の本剤投与群における PASI75 は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後 64 週目までほぼ一定の値で推移した。

注 1) Psoriasis Area and Severity Index

| 投与量 | プラセボ | 45mg | 90mg |
|--------------|---------------|-----------------|-----------------|
| 12 週後 PASI75 | 6.5% (2/31 例) | 59.4%*(38/64 例) | 67.7%*(42/62 例) |

*: $p < 0.0001$ 、対プラセボ群、Fisher の正確検定

2. 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験)⁷⁾

海外の乾癬を対象とした臨床試験 (第 II 相及び第 III 相試験) において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が約 0.25/100 人年 (1 例/406 人年)、プラセボ投与群が約 0.57/100 人年 (1 例/177 人年) であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が約 0.74/100 人年 (3 例/406 人年)、プラセボ投与群が約 1.13/100 人年 (2 例/176 人年) であった。また、プラセボ対照及び非対照期間において、本剤が投与された患者の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、約 0.36/100 人年 (8 例/2249 人年) であり、報告された悪性腫瘍には肺癌、結腸癌、頭頸部癌、腎癌、前立腺癌及び甲状腺癌があった。これらの悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった (標準化発生比: 0.68 [95%信頼区間: 0.29、1.34])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は約 0.80/100 人年 (18 例/2245 人年) であった。

【薬効薬理】

1. 本剤はヒトインターロイキン (IL) -12 及び IL-23 を構成する p40 たん白サブユニットに結合し、In vitro 試験において以下の作用を示した。

- ・ IL-12 及び IL-23 に特異的かつ高い親和性で結合した⁸⁾。
- ・ IL-12 及び IL-23 受容体複合体への IL-12 及び IL-23 の結合を阻害した⁹⁾。
- ・ IL-12 及び IL-23 によって活性化されるヘルパー T 細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IFN- γ 、IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ウステキヌマブ (遺伝子組換え)

Ustekinumab (Genetical Recombination)

本質: ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12 及びインターロイキン-23 の p40 サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエロマ (Sp2/0) 細胞

により産生される。

ウステキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 148,079~149,690) である。

分子式: H 鎖 $\text{C}_{2207}\text{H}_{3410}\text{N}_{582}\text{O}_{671}\text{S}_{17}$

L 鎖 $\text{C}_{1034}\text{H}_{1596}\text{N}_{274}\text{O}_{337}\text{S}_6$

分子量: 148,079~149,690

【取扱い上の注意】

開封後は直ちに使用すること。

激しく振盪しないこと。

【承認条件】

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

【包装】

ステララ皮下注 45mg シリンジ: 45mg \times 1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Langowski, J.L., et al.: Nature. 461-5, 442, 2006
- 2) Maeda, A., et al.: Cancer Res. 2962-9, 66, 2006
- 3) 関根宏: 国内第 I 相臨床試験成績 (JNS009-JPN-01) (社内資料)
- 4) 本川英範: 国内第 II/III 相臨床試験成績 (JNS009-JPN-02) (社内資料)
- 5) Elliott, M.: 外国第 III 相臨床試験成績 (PHOENIX 1) (社内資料)
- 6) Tabrizi, MA., et al.: Drug Discov Today, 11, 81, 2006
- 7) Elliott, M.: 海外臨床試験統合解析による悪性腫瘍発現頻度 (社内資料)
- 8) ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 への結合 (社内資料)
- 9) ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用機序 (社内資料)
- 10) ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用の機能的効果 (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も下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

janssen

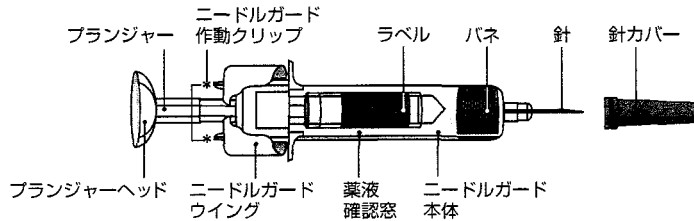
製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

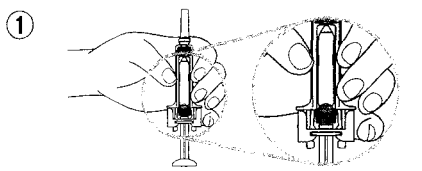
ステラーラ® 針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジ【取り扱い方法】

【各部名称】



- ステラーラ®のプレフィルドシリンジは針刺し防止機能が付いております。針刺し防止機能の誤作動を防ぐために、操作中は「ニードルガード作動クリップ」に触れないようご注意ください。
- 針カバーの素材には乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)が含まれておりますので、ラテックスに過敏な方はご使用の際、ご注意ください。

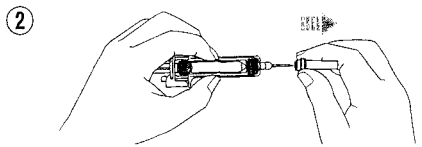
【操作方法】



① シリンジ及び薬液を確認します

プレフィルドシリンジのニードルガード本体部分を、針カバーを上にした状態でしっかりと持ちます。その際、ニードルガード作動クリップ部分に触れないようにしてください。
シリンジが壊れていたり、期限が過ぎていないかを確認します。また、薬液確認窓よりシリンジの色が無色もしくは淡黄色であることを確認します。

- *シリンジ内部の薬液は、澄明又はわずかに混濁した液です。
- *薬液が濁っていたり、変色している、あるいは異物が混入している場合には使用を中止してください。
- *薬液中に気泡が見られることがありますが問題ありません。

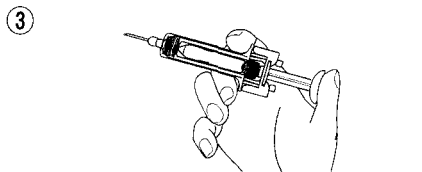


② 針カバーを取り外します

投与の準備が整う(投与直前)まで、針カバーは取り外さないでください。投与の準備が整ったら、片手でニードルガード本体部分を持ち、もう片方の手でまっすぐ針カバーを取り外します。

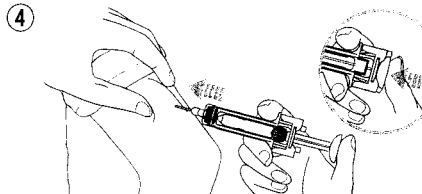
- *針カバーを取り外したら、速やかに薬液を注入してください。
- *針の先端に液体の滴が見られることがありますが問題ありません。

針カバーを取り外す際、針もしくはプランジャーやプランジャーヘッドに触れないよう注意してください。



③ シリンジの持ち方

片方の手で、人差し指と中指で挟むようにしてニードルガード本体を持ち、親指をプランジャーヘッドに添えます。その際、プランジャーヘッドには圧力をかけないようにしてください。
また、どのような場合でもプランジャーを後ろへ引かないようにしてください。

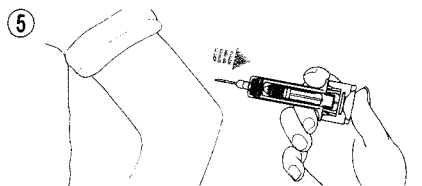


④ 薬液を皮下に注入します(皮下のみに投与すること)

プレフィルドシリンジを持っていない方の手で、あらかじめ消毒した投与部位をやさしくつまみます。
針先の断面を上に向け、つまんだ皮膚の中央に10~30度の角度で針を素早く挿入し、プランジャーヘッドが押し切れるまでゆっくり皮下に注入を続けます。プランジャーヘッドがニードルガードウイング部分に完全に挟まる状態までプランジャーを押し込み、薬液をすべて投与し切るようにします。

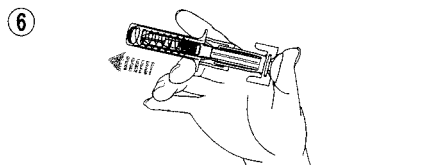
- *針刺し防止機能を作動させるためには、プランジャーヘッドを最後まで押し切る必要があります。

皮膚に針が挿入されている間は、プランジャーヘッドを押し続けるようにしてください。



⑤ 針を抜きます

プランジャーヘッドを押し続けたまま、針を皮膚から抜きます。



⑥ 針がカバーされます

完全に皮膚から針が離れたら、プランジャーヘッドからゆっくり親指の圧力を緩めます。
針全体がすっぽりとかくれるように、ニードルガード部分がスライドします。

※使用後のプレフィルドシリンジは、分解したりせずそのまま耐貫通性廃棄容器に適切に廃棄してください。

様式 7

(報道発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | ナーブロック筋注 2500 単位 |
| 2 | 一 般 名 | B 型ボツリヌス毒素 |
| 3 | 申 請 者 名 | エーザイ株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | ナーブロック筋注 2500 単位： 1 バイアル (0.5mL) 中に B 型ボツリヌス毒素 2500 単位を含有 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人には B 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には、合計で 2500～5000 単位を投与する。 ・効果不十分または症状再発の場合には、合計で 10000 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 *緊張筋：胸鎖乳突筋、斜角筋、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋等 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 痙性斜頸 |
| 7 | 備 考 | 本剤は、神経筋接合部でのアセチルコリン放出抑制作用により筋弛緩作用を示す、痙性斜頸治療薬である。 添付文書（案）を別紙として添付。 |

別紙

B型ボツリヌス毒素製剤

ナーブブロック[®]筋注2500単位

NerBloc[®]（案）

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | 薬価基準収載 |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 2001年1月 |

〔貯 法〕 凍結を避け、2～8℃で保存すること。
外箱開封後は光を遮り保存すること（含量が低下する）。

〔使用期限〕 外箱又はラベル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

【警 告】

1. 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるB型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法・用量を厳守し、痙性斜頸以外には安全性が確立されていないので絶対使用しないこと。

〔頸部以外の筋痙直、流涎過多、頭痛及び注射部位が不明なジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。〕

2. 本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な頸部筋の解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。

〔本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。〕

3. 本剤の投与により、呼吸困難があらわれることがある。
〔嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。〔「重大な副作用」の項参照〕〕

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）

〔本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させるおそれがある。〕

2. 高度の呼吸機能障害のある患者
〔本剤の投与により、病態を悪化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】

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含有する注射剤である。

| | | 2500単位/ 0.5mL 注射液 | 備考 |
|------|----------------|----------------------|-------------|
| 有効成分 | B型ボツリヌス毒素 | 2500単位 ^{注)} | ボツリヌス菌により産生 |
| 添加物 | 塩化ナトリウム | 2.9mg | |
| | 塩 酸 | 適量 | |
| | コハク酸二ナトリウム六水和物 | 1.35mg | |
| | 人血清アルブミン | 0.25mg | ヒト血清由来 |
| 性 状 | 無色～微黄色の澄明な液 | | |
| pH | 5.4～5.8 | | |

注) 1単位は、体重18～22gのマウスに、本剤を腹腔内投与した場合の50%致死量に相当する。

本剤は製造工程においてウシ由来原料（心臓、乳）及びブタ由来原料（胃）を培地成分として使用している。また、培地成分カシトン、トリプトンの製造工程で、ウシ乳由来カゼイン及びブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

【効能・効果】

痙性斜頸

【用法・用量】

通常、成人にはB型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には、合計で2500～5000単位を投与する。
- ・効果不十分または症状再発の場合には、合計で10000単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：胸鎖乳突筋、斜角筋、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋等

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の力価（単位）は、本剤特有のもので、他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
2. 緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
3. 効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で次の投与を行うこと。
4. 本剤投与筋の筋緊張が低下した後、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢をきたすことがあるため、初回投与以降も緊張筋を注意深く同定して投与すること。
5. 初回及び再投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
6. 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射すること。
〔臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。〕

| 投与筋 | 初回投与量 ^{注3)} 、投与部位数 | 最高投与量 ^{注4)} |
|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| 胸鎖乳突筋 ^{注1)} | 625～1500単位を2ヵ所以上に分割 | 4000単位 |
| 斜角筋 | 500～1250単位 | 2500単位 |
| 僧帽筋 | 750～2000単位を2ヵ所以上に分割 | 4000単位 |
| 肩甲挙筋 ^{注2)} | 625～1250単位 | 2500単位 |
| 頭板状筋 | 1000～2500単位を2ヵ所以上に分割 | 5000単位 |
| 頭半棘筋 | 500～1250単位 | 2500単位 |

（裏面につづく）

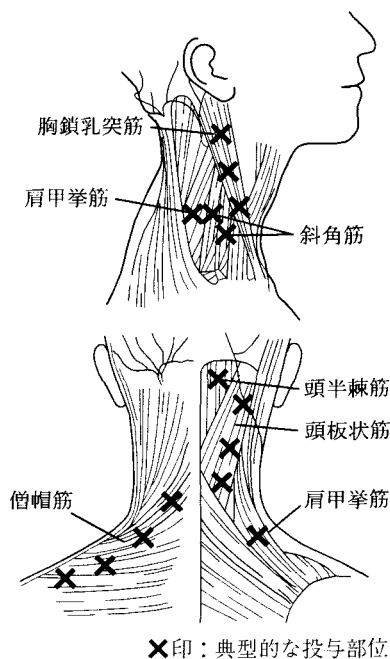
- 注1) 胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。
- 注2) 肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大するおそれがあるので注意すること。
- 注3) 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。
- 注4) 各投与部位への投与量の上限は通常1000単位までとし、最大でも2500単位を上限とすること。

7. 本剤と他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）の同時投与は原則として避けること。

〔本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、有効性及び安全性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〔相互作用〕の項参照〕

8. 他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）による治療後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の痙攣性斜頸を対象とした用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合のみ投与すること。

〔A型ボツリヌス毒素製剤の投与後3ヵ月以内に本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〔相互作用〕の項参照〕



×印：典型的な投与部位

【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) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者
〔筋弛緩作用が増強されることがある。また、呼吸困難や嚥下障害等の発現が高まるおそれがある。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔相互作用〕の項参照〕
- (2) 慢性の呼吸器障害のある患者
〔本剤の投与により、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者
〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕

(4) 高齢者

〔「高齢者への投与」の項参照〕

(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦

〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるB型ボツリヌス毒素である。また本剤は、米国産ウシ由来成分（心臓）を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症伝播の理論的リスクを完全には否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に検討した上で本剤を投与すること。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 特に本剤投与後1～2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける。
 - 6) 本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
 - 7) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受ける。
 - 8) 男性及び妊娠する可能性のある婦人においては、投与中は避妊を考慮する。
〔妊娠中の安全性は確立しておらず、類薬で胎児の死亡が認められている。〕
 - 9) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
- (2) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じるおそれがある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査の実施を考慮し、抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (3) ボツリヌス毒素の投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。
〔副作用〕の項参照
- (4) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、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。
〔副作用〕の項参照
- (5) 本剤はできるだけ少量（承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高い用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。
- (6) 本剤ではA型ボツリヌス毒素製剤と比べ口渇・口内乾燥及び嚥下障害があらわれる割合が高いため、これらの症状の発現に留意するとともに、患者に対してもこのような症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

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 |
|--|---|---|
| 他のボツリヌス毒素製剤 A型ボツリヌス毒素製剤 | 過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）の同時投与は原則として避けること。 | 本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。 |
| 筋弛緩作用を有する薬剤 骨格筋弛緩剤 フケアリ塩化物塩酸水和物 ダトロンチウム水和物等 スペクニマジン塩酸水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 フラジロマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラン臭化物 トピキシフェニル硫酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び薬英 ジアゼパム エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアアプリド塩酸塩 スルピリド等 | 過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがある。 | |

4. 副作用

国内の臨床試験（用量反応性試験及び継続反復投与試験）において、総症例220例中、90例（40.9%）の副作用が報告されている。主な副作用は嚥下障害（18.2%）、口渇（13.6%）、口内乾燥（5.5%）であった。（承認時）

外国の臨床試験において、総症例888例中、574例（64.6%）の副作用が報告されている。主な副作用は口内乾燥（33.0%）、嚥下障害（28.5%）、注射部位疼痛（11.8%）であった。

なお、以下の副作用における頻度は国内の臨床試験の集計結果より算出した。頻度不明は、外国での市販後等の報告で認められたものである。

(1) 重大な副作用

1) 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おそれがあるので、本剤投与後に患者の状態を十分観察し、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹、痒痒感等のアナフィラキシー様症状が認められた場合には、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

2) 呼吸障害（頻度不明）、嚥下障害（18.2%） 嚥下障害から嚥下性肺炎をきたし、重篤な呼吸困難に至ったという報告が、また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に投与後1～2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸障害等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|---------|------------------------------|----------------------------------|--------------|
| 過敏症 | | | 蕁麻疹 | 痒痒感、発疹、血管浮腫 |
| 呼吸器 | | 咽頭不快感、発声障害 | 喘息、咽喉乾燥 | |
| 消化器 | 口渇、口内乾燥 | | 便秘、下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、唾液欠乏、口の感覚鈍麻 | 消化不良 |
| 筋骨格 | | | 頸部痛、肩部痛、筋骨格硬直、背部痛、筋力低下、筋炎、関節痛、筋痛 | |
| 投与部位 | | 注射部位疼痛 | 熱感、異常感 | |
| 精神神経系 | | 頭痛 | 振戦、感覚鈍麻 | |
| 肝臓 | | Al-P上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇 | | |
| 循環器 | | | 高血圧 | |
| 血液 | | | 白血球数増加、好中球数減少 | |
| 眼 | | | 眼の異常感、羞明、眼乾燥 | 眼瞼下垂、霧視、調節障害 |
| その他 | | 異物感、CK(CPK)上昇 | 倦怠感、皮膚乾燥、排尿困難、尿路感染、圧迫感 | 斜頸増悪、無力症 |

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では筋肉量の減少及び生理機能の低下等が認められるので、少量（承認用量の下限）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。

〔外国の臨床試験において、高齢者では口内乾燥、嚥下障害が多く認められている。〕

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、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。

〔類薬（A型ボツリヌス毒素製剤）において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。〕

(2) 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には授乳を避けさせること。

〔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

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

投与部位及び周辺部位に過剰な筋力低下等の副作用があらわれることがある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症等が報告されており、類薬では動物実験においても遠隔筋に対する影響が認められている。

〔「その他の注意」の項参照〕

(2) 処置

投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺など）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。また、必要に応じて入院を考慮し、投与筋以外への影響（全身性の脱力や筋肉麻痺等の徴候及び呼吸器への影響）についても十分観察すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

筋肉内のみ投与すること。

(2) 調製時

- 1) わずかに半透明～白色の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- 2) 本剤を希釈する場合には生理食塩液のみを用い、希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後は冷凍しないこと。
- 3) 変性するので泡立ちや激しい攪拌を避けること。

(3) 筋肉内注射時

筋肉内に投与する場合は、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 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には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 3) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

10. その他の注意

- (1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、母動物の体重増加量及び摂餌量減少に伴う二次的な影響であると考えられる着床数及び生存胎児数の低下が認められた。
- (2) 類薬（A型ボツリヌス毒素）では、動物実験（ラット及びサル）により、投与部位以外の遠隔筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

(参考)

ラットに¹²⁵I-B型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与（24000単位/kg）したときの血液中放射能濃度は、0.5時間後に最高値として、投与量の3.7%にあたる放射能が認められた。投与部位の筋肉には投与後5分に99.76%を認め、消失半減期は15.7時間であった。投与後24時間以内に投与放射能の56%が尿中に排泄された。(1)

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 用量反応性試験

痙性斜頸患者130例を対象とした用量反応性試験において、プラセボ、本剤2500、5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目であるToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) 合計スコアの投与直前から投与4週後の変化量は下表のとおりであり、本剤各群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。(2)

| | プラセボ群 (33例) | 2500単位群 (34例) | 5000単位群 (32例) | 10000単位群 (31例) |
|---------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|
| 投与直前 ^{a)} | 44.0±8.8 | 43.9±7.5 | 43.2±9.7 | 42.4±8.8 |
| 投与4週後 ^{a)} | 41.0±11.0 | 35.0±8.9 | 35.6±12.5 | 31.9±11.2 |
| 変化量 ^{a)} | 3.0±1.3 | 8.9±1.8 | 7.6±1.6 | 10.5±1.6 |
| プラセボ群との比較 | | p=0.004 | p=0.010 | p<0.001 |

- a) 平均値±標準偏差、b) 平均値±標準誤差
c) 10000単位群、5000単位群、2500単位群の順で逐次的にWilliamsの多重比較

(2) 長期投与試験

用量反応性試験に引き続き実施した長期投与試験において、本剤2500、5000及び10000単位を8週以上の間隔をあけて漸増投与したとき、投与回ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(3)

| | 2500単位群 | 5000単位群 | 10000単位群 | 全体 |
|-----------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 前試験終了時 | | | | 41.3±10.4 (123) |
| 1回目 | 投与直前 | 42.2±10.0 (123) | | 42.2±10.0 (123) |
| | 投与4週後 | 36.4±11.0 (123) | | 36.4±11.0 (123) |
| 2回目 | 投与直前 | 37.6±11.9 (7) | 40.8±9.8 (111) | 40.6±9.9 (118) |
| | 投与4週後 | 21.9±11.6 (7) | 34.2±11.2 (110) | 33.4±11.5 (117) |
| 3回目 | 投与直前 | - (0) | 36.0±10.1 (28) | 40.3±10.1 (83) |
| | 投与4週後 | - (0) | 26.0±12.6 (28) | 31.8±11.4 (82) |
| 4回目 | 投与直前 | - (0) | 39.8±7.9 (12) | 37.9±10.5 (87) |
| | 投与4週後 | - (0) | 32.3±10.8 (12) | 31.2±11.5 (86) |
| 5回目 | 投与直前 | - (0) | 42.6±10.1 (8) | 38.0±12.1 (84) |
| | 投与4週後 | - (0) | 34.6±12.5 (8) | 31.5±13.1 (83) |
| 最終観察時(終了時又は中止時) | 26.0±15.7 (6) | 31.1±15.3 (18) | 32.0±12.7 (99) | 31.5±13.2 (123) |

平均値±標準偏差（例数）

2. 外国臨床試験

(1) 用量反応性試験

痙性斜頸患者122例を対象とした用量反応性試験において、プラセボ、本剤2500、5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアは下表のとおりであり、用量群間の比較において統計学的な有意差が認められた（p=0.0001、投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析）。(4)

| | プラセボ群 (30例) | 2500単位群 (31例) | 5000単位群 (31例) | 10000単位群 (30例) |
|--------------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|
| 投与直前 | 45.5±9.1 | 45.6±11.8 | 45.2±8.5 | 47.5±11.2 |
| 投与4週後 | 42.2±11.7 | 34.0±11.7 | 32.7±9.6 | 31.1±13.4 |
| プラセボ群との対比較 ^{a)} | | p=0.0016 | p=0.0005 | p=0.0001 |

平均値±標準偏差

- a) 投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析（副次評価）

（裏面につづく）

【薬効薬理】

(2)A型ボツリヌス毒素治療反応性、治療抵抗性の患者を対象とした試験

A型ボツリヌス毒素治療反応性の痙性斜頸患者109例を対象とした試験において、プラセボ、本剤5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアは下表のとおりであり、本剤10000単位群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。(5)

| | プラセボ群 (36例) | 5000単位群 (36例) | 10000単位群 (37例) |
|-------------|----------------|------------------|-------------------|
| 投与前 | 43.5±9.0 | 46.4±10.4 | 46.9±9.6 |
| 投与4週後 | 39.3±11.7 | 37.1±15.1 | 35.2±12.3 |
| プラセボ群との対比較* | | p=0.0115 | p=0.0004 |

平均値±標準偏差

a)投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

A型ボツリヌス毒素治療抵抗性の痙性斜頸患者77例を対象とした試験において、プラセボ、本剤10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアにおいて、本剤はプラセボに対し統計学的な有意差が認められた。(6)

| | プラセボ群 (38例) | 本剤群 (39例) |
|-------------|-------------|-----------|
| 投与前 | 51.2±9.5 | 52.8±8.6 |
| 投与4週後 | 49.2±12.3 | 41.8±9.8 |
| プラセボ群との対比較* | | p=0.0001 |

平均値±標準偏差

a)投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

(3)長期投与試験

痙性斜頸患者427例を対象とした長期投与試験において、本剤(5000~25000単位)を12週間以上の間隔をあけて、最大15回まで反復投与したとき、投与回ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(7)

| 投与回数 | 投与前 | 投与4週後 | 変化量 |
|------|----------------|----------------|---------------|
| 1 | 47.4±10.7(427) | 36.2±13.1(427) | 11.1±9.3(427) |
| 2 | 45.5±10.9(395) | 36.4±13.3(395) | 9.0±9.4(395) |
| 3 | 44.1±11.7(366) | 36.4±13.8(366) | 7.7±8.6(366) |
| 4 | 44.3±11.6(336) | 37.5±13.6(336) | 6.8±8.5(336) |
| 5 | 45.2±12.0(313) | 37.9±13.4(313) | 7.3±9.6(313) |
| 6 | 44.1±10.8(292) | 37.9±13.1(292) | 6.2±8.7(292) |
| 7 | 43.9±12.0(267) | 38.0±13.3(267) | 6.0±8.1(267) |
| 8 | 43.8±11.5(241) | 37.7±12.7(241) | 6.2±7.6(241) |
| 9 | 43.1±12.1(211) | 37.6±12.7(211) | 5.5±8.0(211) |
| 10 | 43.9±11.7(183) | 38.4±13.0(183) | 5.5±7.8(183) |
| 11 | 43.7±11.4(154) | 38.2±12.3(154) | 5.6±7.3(154) |
| 12 | 43.5±11.8(118) | 38.7±11.9(118) | 4.8±6.2(118) |
| 13 | 44.2±10.0(76) | 40.3±11.9(76) | 3.9±6.2(76) |
| 14 | 43.3±16.4(15) | 40.7±15.8(15) | 2.6±4.5(15) |
| 15 | 29.0(1) | 31.0(1) | -2.0(1) |

平均値±標準偏差(例数)

痙性斜頸患者145例を対象とした長期投与試験において、本剤10000、12500及び15000単位を漸増投与したとき、各投与量ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(8)

| 評価時期 | 10000単位投与时 | | | 12500単位投与时 | | | 15000単位投与时 | | |
|------|------------|-----------|---------|------------|-----------|----------|------------|-----------|----------|
| | 例数 | 合計スコア | 変化量 | 例数 | 合計スコア | 変化量 | 例数 | 合計スコア | 変化量 |
| 投与前 | 145 | 47.2±9.9 | - | 136 | 47.0±11.4 | - | 125 | 46.9±11.4 | - |
| 4週後 | 145 | 37.6±12.6 | 9.6±8.9 | 136 | 37.0±13.3 | 10.0±9.7 | 125 | 36.4±13.7 | 10.6±9.9 |

平均値±標準偏差

1. 筋収縮抑制作用

サルの僧帽筋及び腓腹筋に本薬を投与したとき、それぞれ副神経及び脛骨神経刺激による筋活動電位を用量依存的に抑制した。(9)(10)

2. 筋弛緩作用

マウスの腓腹筋に本薬を投与したとき、用量依存的な後肢の筋麻痺が認められた。(11)

3. 作用機序

本薬は末梢神経筋接合部における神経終末内で、アセチルコリンの放出に関与する蛋白質であるシナプトプレシンを切断することにより神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示すと考えられる。(12)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：B型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type B)

本質：B型ボツリヌス菌が産生する、ジスルフィド結合で結ばれた重鎖(分子量約100,000)1分子及び軽鎖(分子量約50,000)1分子からなる神経毒素成分1分子(分子量約150,000)、並びに5種類の無毒成分からなる蛋白質(分子量約700,000)

【取扱い上の注意】

1. 泡立ち及び蛋白の凝集のおそれがあるため、バイアルを激しく振動させないこと。
2. 処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。
3. 汚染時には以下のように対処する。
 - (1)本剤が飛散した場合は吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
 - (2)本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。
 - (3)本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

【承認条件】

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を入手するとともに、本剤の安全性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

【包装】

ナーブロック筋注2500単位 ……………2500単位×1バイアル



【主要文献】

| | 文献請求番号 |
|--|---------|
| ① 社内資料：薬物動態試験（ラット） | NB-0014 |
| ② 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（国内131試験） | NB-0001 |
| ③ 社内資料：痙性斜頸を対象とした継続反復投与試験（国内132試験） | NB-0002 |
| ④ 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（外国009試験） | NB-0003 |
| ⑤ Brashear, A. et al. : Neurology, 53, 1439 (1999) | NB-0004 |
| ⑥ Brin, MF. et al. : Neurology, 53, 1431 (1999) | NB-0005 |
| ⑦ 社内資料：痙性斜頸を対象とした反復投与による長期投与オープン試験（外国351試験） | NB-0006 |
| ⑧ 社内資料：痙性斜頸を対象とした漸増法による長期投与オープン試験（外国352試験） | NB-0007 |
| ⑨ 社内資料：筋収縮抑制作用（サル僧帽筋） | NB-0011 |
| ⑩ 社内資料：筋収縮抑制作用（サル腓腹筋） | NB-0012 |
| ⑪ 社内資料：筋弛緩作用（マウス腓腹筋） | NB-0010 |
| ⑫ Schiavo, G. et al. : Nature, 359, 832 (1992) | NB-0009 |

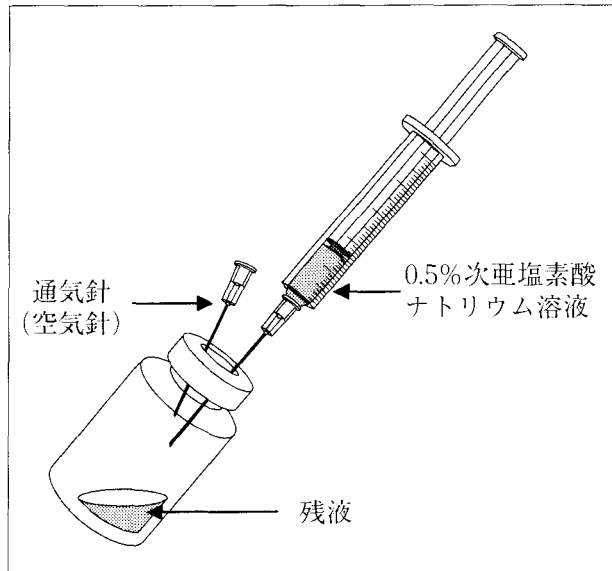
【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

ナーブブロック筋注2500単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させる。

失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D35877-1

CODE DI-T-NB101

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | シュアポスト錠 0.25mg シュアポスト錠 0.5mg |
| 2 | 一 般 名 | レパグリニド |
| 3 | 申 請 者 名 | 大日本住友製薬株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | シュアポスト錠 0.25mg (1錠中レパグリニド 0.25mg 含有) シュアポスト錠 0.5mg (1錠中レパグリニド 0.5mg 含有) |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはレパグリニドとして1回 0.25 mg より開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1 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 |
| 7 | 備 考 | 本剤は、レパグリニドを有効成分とする速効型インスリン分泌促進剤である。 |

劇薬
処方せん医薬品

速効型インスリン分泌促進剤

シュアポスト錠0.25mg
シュアポスト錠0.5mg
SUREPOST®
レバグリニド錠

日本標準商品分類番号

873969

| | | |
|------|----------|--------|
| | 錠0.25mg | 錠0.5mg |
| 承認番号 | | |
| 薬価収載 | | |
| 販売開始 | | |
| 国際誕生 | 1997年12月 | |

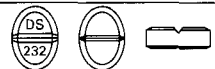
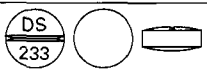
貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載

Ⓔ 注意-医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- (2)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン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)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 | シュアポスト錠0.25mg | シュアポスト錠0.5mg |
|-------|--|--|
| 有効成分 | 1錠中レバグリニド0.25mg | 1錠中レバグリニド0.5mg |
| 添加物 | 結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ホビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム | 結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ホビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム |
| 色・剤形 | 淡赤色の割線入り素錠 | 白色の割線入り素錠 |
| 外形 |  |  |
| 大きさ | 短径(mm) 5.0 長径(mm) 7.0 厚さ(mm) 2.3 重さ(mg) 95 | 直径(mm) 6.0 厚さ(mm) 2.5 重さ(mg) 95 |
| 識別コード | DS232 | DS233 |

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

【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、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、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が126mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限る。

用法・用量

通常、成人にはレバグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25~0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mg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、本剤の投与は毎食直前(10分以内)とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食事の30分以上前の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〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。重度の肝機能障害のある患者には低用量(1回0.125mg)から投与を開始するなど、慎重に投与すること。なお、国内では肝機能障害のある患者への投与経験が限られている。〕
- (2)重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。なお、国内では透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者への投与経験はない。〕
- (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〔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〔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)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(めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等)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、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には、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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2)本剤は、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて作用持続時間が長いので、投与後数時間は低血糖症状を起こすことがある〔「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照〕。また、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて低血糖症状の発現頻度が高かったため注意すること。
- (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ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (4)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

(5)本剤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剤と同じであり、スルホニルウレア剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確立されていないので、スルホニルウレア剤と併用しないこと。
〔「薬効薬理」の項参照〕

(6)チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤、ジパブチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤又はグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)アナログ製剤との併用における有効性及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C8及び一部CYP3A4で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

(1)血糖降下作用を増強する薬剤

| 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 | 併用により血糖降下作用が増強し、低血糖症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量すること。 | 機序の異なる血糖降下作用が相加的に増強される。 |
| ビグアナイド系薬剤 ^{注1)} メトホルミン等 | 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、ミグリトール) | |
| α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ミグリトール | 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、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には ブドウ糖 を投与すること。 | |
| チアゾリジン系薬剤 ^{注1)} ピオグリタゾン | | |
| DPP-4阻害剤 ^{注1)} シタグリプチン等 | | |
| GLP-1アナログ製剤 ^{注1)} | | |
| β-遮断剤 プロプラノロール等 | これらの薬剤の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作用による。 | |
| モノアミン酸化酵素阻害剤 | サリチル酸製剤の血糖降下作用による。 | |
| サリチル酸製剤 アスピリン等 | | |
| タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等 | 一部の糖尿病患者ではタンパク同化ホルモン剤により血糖低下作用を示すことがある。 | |
| テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等 | テトラサイクリン系抗生物質のインスリン感受性増強作用による。 | |
| シクロスポリン | シクロスポリンはCYP3A4及び肝取り込みトランスポーターOATP1B1を阻害し本剤の血中濃度を増加させる可能性がある ^{注2)} 。 | |

注1)「重要な基本的注意」の項参照

注2)「薬物動態」の項参照

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------------------------------|---|---|
| アドレナリン | 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。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。併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じて投与量を調節すること。 | アドレナリンの末梢でのブドウ糖取り込み抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制による。 |
| 副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等 | | 副腎皮質ホルモンの肝での糖新生促進作用及び末梢組織でのインスリン感受性低下作用による。 |
| 卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等 | | 機序は不明であるが、卵胞ホルモンによる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、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。 |
| ニコチン酸 | | ニコチン酸の肝でのブドウ糖同化抑制による。 |
| ピラジナミド | | 機序は不明ではあるが、ピラジナミド服用患者では血糖のコントロールがより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 | | フェノチアジン系薬剤のインスリン遊離抑制作用及び副腎からのアドレナリン遊離作用による。 |
| 利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等 | | 利尿剤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が考えられている。 |
| フェニトイン | | フェニトインはインスリン分泌を直接抑制する。 |
| リファンピシン | | リファンピシンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 |

(3)その他

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------|-----------------------------|--|
| イソニアジド | 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。 | イソニアジドは本剤の主要代謝酵素であるCYP2C8の阻害作用を有するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、イソニアジドの糖質代謝阻害により血糖値上昇及び耐糖能異常を引き起こす。 |
| 甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等 | | 甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。 |
| グアナチジン | | グアナチジンの投与初期には交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため、β刺激作用を介した糖新生、グルコース分解促進により高血糖になるが、以降カテコールアミン枯渇のため血糖値が低下する。 |

4. 副作用

承認時までの臨床試験において、479例中170例(35.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖・低血糖症状91例(19.0%)、めまい・ふらつき17例(3.5%)、振戦16例(3.3%)、空腹感11例(2.3%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖

低血糖及び低血糖症状(19.0%)があらわれることがある。めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等の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、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には**ブドウ糖**を投与するなど適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害

肝機能障害(0.4%)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)

外国において心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

| | 0.1~5%未満 |
|---------------------|--|
| 代謝 | 血清カリウム上昇 |
| 消化器 | 下痢、腹痛、便秘、悪心、腹部膨満感 |
| 精神神経系 | めまい・ふらつき、振戦、しびれ感、頭痛、眠気 |
| 過敏症 ^(注1) | 蕁麻疹、紅斑、そう痒、発疹 |
| 肝臓 | ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、 γ -GTP上昇 |
| 腎臓 | クレアチニン上昇、BUN上昇 |
| 血液 | 白血球増加 |
| その他 | 空腹感、脱力感、冷汗、倦怠感、多汗、浮腫、血圧上昇、期外収縮、体重増加、ほてり |

注1) このような症状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

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、血糖値に留意し、定期的に検査を行うなど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、胎児の器官形成期に投与されたラット及びウサギでは胎児に致死作用及び骨格異常・骨格変異の発現頻度の増加がみられ、更に妊娠末期及び授乳期に投与されたラットでは出生児に四肢骨の異常が認められている。〕

(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には授乳を中止させること。〔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

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

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

9. その他の注意

本剤と心血管イベントの関連について明確な結論は得られていないが、外国の疫学的研究で本剤投与群の急性冠動脈症候群の発現割合がスルホニルウレア剤投与群に比べ高いことを示唆する報告がある。

■薬物動態

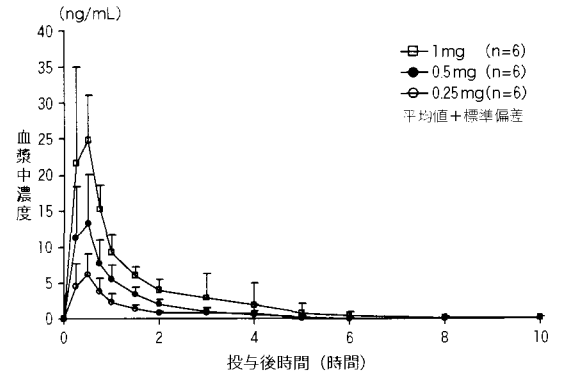
1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性に本剤0.25、0.5又は1mgを食直前に単回経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった¹⁾。

| 投与量 (mg) | AUC (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (min) | t _{1/2} (min) |
|------------|----------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| 0.25 (n=6) | 7.5 ± 0.9 | 6.8 ± 1.8 | 62.5 ± 87.2 (30) | 46.4 ± 12.6 |
| 0.5 (n=6) | 15.3 ± 4.4 | 13.6 ± 6.7 | 27.5 ± 6.1 (30) | 45.4 ± 8.3 |
| 1 (n=6) | 31.5 ± 12.0 | 27.7 ± 8.8 | 25.0 ± 7.7 (30) | 66.5 ± 17.4 |

平均値 ± 標準偏差 (中央値)



(2) 食事の影響

食後投与の場合、食直前投与と比べて血漿中レバグリニドのC_{max}の低下及びT_{max}の延長が認められた²⁾。

(健康成人男性12例、1mg単回投与)

| 投与時期 | AUC (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (min) | t _{1/2} (min) |
|------------|----------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| 食直前 (n=12) | 26.7 ± 8.7 | 25.7 ± 7.8 | 33.8 ± 18.2 | 48.2 ± 6.9 |
| 食後 (n=12) | 24.8 ± 5.3 | 11.4 ± 2.7 | 123.8 ± 80.4 | 46.9 ± 17.1 |

平均値 ± 標準偏差

(3) 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人男性(外国人、12例)に本剤2mgを経口又は静脈内投与したときの、絶対的バイオアベイラビリティは62.5%、静脈内投与時のクリアランス及び分布容積は32.6L/hr及び24.4Lであった³⁾。

(注) 本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

(4) 2型糖尿病患者

2型糖尿病患者に本剤1mgを1日3回毎食直前(10分前)5日間経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータは健康成人とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性はみられなかった⁴⁾。

| 投与日 | AUC _{0-5h} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (min) | t _{1/2} (min) |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| 投与1日目 (n=6) | 36.8 ± 10.9 | 32.9 ± 11.5 | 33.3 ± 5.2 | 79.5 ± 32.4 |
| 投与5日目 (n=6) | 35.0 ± 7.0 | 31.9 ± 8.5 | 31.7 ± 4.1 | 88.6 ± 11.0 |

平均値 ± 標準偏差

(5) 高齢者

健康成人(非高齢者)、健康高齢者及び2型糖尿病高齢者(外国人、各12例)に本剤2mgを1日3回毎食直前(15分前)9日間(ただし投与1日目と9日目は空腹時1日1回)経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータは、健康高齢者では健康成人と比べて、AUC₀₋₁が1.1倍(1日目)及び0.9倍(9日目)、C_{max}が1.0倍(1日目)及び0.9倍(9日目)であった。また2型糖尿病高齢者では健康成人と比べて、AUC₀₋₁が1.7倍(1日目)及び2.4倍(9日目)、C_{max}が1.2倍(1日目及び9日目)であった⁵⁾。

(注) 本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

(6) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者

慢性肝疾患患者(外国人、カフェインクリアランス<0.8mL/min/kg、Child-Pugh分類B9例及びC3例)に本剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUCは健康成人(12例)の2.5倍及び4.3倍であった⁶⁾。また、2型糖尿病患者(外国人)に本剤2mgを1日3回毎食前5日間経口投与したとき、軽〜中等度腎機能障害患者(クレアチンクリアランス40~80mL/min、12例)では、腎機能正常患者(12例)と比較して血漿中レバグリニドのC_{max}の上昇及びAUC_{0-∞}の増加は認められなかったが、重度の腎機能障害患者(クレアチンクリアランス20~39mL/min、10例)では、投与5日目のC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能正常患者の1.3倍及び1.7倍であった⁷⁾。

(注) 本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

(7) α-グルコシダーゼ阻害剤併用時

ボグリボースを服用中の2型糖尿病患者に本剤0.25~1mgを1日3回毎食直前8週間経口投与したとき、単剤投与と比較してレバグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった⁸⁾。

| 投与量 | AUC _{0-3h} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (min) | t _{1/2} (min) |
|----------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 0.25mg/回 (n=6) | 8.79 ± 2.12 | 6.28 ± 1.68 | 37.17 ± 13.67 | 52.32 ± 6.40 ^(注1) |
| 0.5mg/回 (n=8) | 14.76 ± 6.48 | 10.34 ± 5.40 | 51.13 ± 52.14 | 51.03 ± 9.71 ^(注2) |
| 1mg/回 (n=10) | 33.43 ± 16.59 | 24.54 ± 8.98 | 34.5 ± 8.77 | 56.05 ± 16.17 |

平均値 ± 標準偏差
(注1) n=5, (注2) n=6

2. タンパク結合率

98.3~98.6% (in vitro、ヒト血漿、0.01~100 μg/mL、限外ろ過法)⁹⁾

3. 代謝・排泄

レバグリニドの代謝には主として薬物代謝酵素CYP2C8が、また一部CYP3A4が関与していることが in vitro 試験により確認されている。

健康成人男性(日本人及び外国人)に¹⁴C 標識レバグリニド2mg 溶液を単回経口投与したとき、投与後3時間では、血清には未変化体(約35%)のほか、代謝物としてピペリジン環水酸化体のグルクソン酸抱合体(約20%)及びジカルボン酸体(CYP3A4及びCYP2C8によって生成、約8%)が認められた。投与した放射能の約9%は尿中に、約95%は糞中に排泄されたが、尿中及び糞中から未変化体はほとんど検出されなかった。糞中代謝物の組成はジカルボン酸体(63.4%)、ピペリジン環水酸化体(CYP2C8及びCYP3A4によって生成、14.4%)等であった¹⁰⁾。(注)本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

4. 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討(濃度範囲0.05~5.5 μmol/L)で、レバグリニドはCYP分子種(CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対して、20%以上の阻害作用を示さなかった¹¹⁾。CYP3A4のレバグリニドの代謝への寄与は小さいが、CYP2C8が阻害された場合、相対的に寄与が高まる可能性がある。レバグリニドの肝臓への取り込みに、トランスポーターOATP1B1の関与を示唆する報告がある^{12)、13)}。

(1) ゲムフィブロジル

健康成人(外国人)に、ゲムフィブロジル(CYP2C8阻害剤、国内未承認、600mg、1日2回)を3日間投与し、3日目に本剤(0.25mg)を併用したとき、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤を単独投与したときの2.4及び8.1倍に増加し、t_{1/2}は1.3時間から3.7時間に延長した。また、ゲムフィブロジルに加えてイトラコナゾール(CYP3A4阻害剤、100mg、1日2回3日間、1日目の初回用量は200mg)を併用したところ、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は本剤を単独投与したときの2.8及び19倍に増加し、t_{1/2}は6.1時間に延長した¹⁴⁾。

(2) シクロスポリン

健康成人男性(外国人)に、シクロスポリン(CYP3A4及びOATP1B1阻害剤、100mg)又はプラセボを2回投与後(本剤投与前日の夜及び当日の朝)本剤0.25mgを投与したところ、シクロスポリンを併用したときのレバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤を単独投与したときの1.82及び2.54倍に増加した。また、t_{1/2}は併用による影響を受けなかった¹³⁾。

(3) その他

健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、レバグリニドの薬物動態パラメータが受ける影響は、以下のとおりであった。

| 併用薬 | 併用薬用量 | 本剤用量 ^{a)} | レバグリニドの薬物動態パラメータ 併用投与時/単独投与時比 | | |
|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|------------------|------------------|
| | | | AUC | C _{max} | t _{1/2} |
| シメチジン ¹⁵⁾ | 400mg/回 1日2回4日間 | 2mg/回 4日間 | 1.16 ^{c)} | 0.96 | — |
| ケトコナゾール ¹⁶⁾ | 200mg/回 1日1回5日間 | 2mg 5日目単回 | 1.15 ^{d)} | 1.16 | — |
| リファンピシン ¹⁷⁾ | 600mg/回 1日1回7日間 | 4mg 7日目単回 | 0.68 ^{d)} | 0.74 | — |
| リファンピシン ¹⁸⁾ | 600mg/回 1日1回7日間 | 4mg 7日目単回 | 0.5 ^{d)} | — | — |
| リファンピシン ¹⁸⁾ | 600mg/回 1日1回7日間 | 4mg 8日目単回 | 0.2 ^{d)} | — | — |
| シンバスタチン ¹⁹⁾ | 20mg/回 1日1回5日間 | 2mg/回 5日間 | 1.01 ^{e)} | 1.26 | — |
| 経口避妊薬 ^{b)、20)} | 1錠/回 1日1回5日間 | 2mg/回 5日間 | 0.97 ^{e)} | 1.20 | — |
| ニフェジピン ²¹⁾ | 10mg/回 1日3回5日間 | 2mg/回 5日間 | 0.90 ^{f)} | 0.95 | — |
| クラリスロマイシン ²²⁾ | 250mg/回 1日2回5日間 | 0.25mg 単回 | 1.40 ^{d)} | 1.67 | 1.23 |
| トリプトプリム ²³⁾ | 160mg/回 1日2回3日間 | 0.25mg 単回 | 1.61 ^{d)} | 1.41 | 1.20 |
| イトラコナゾール ¹⁴⁾ | 100mg/回 1日2回3日間 | 2mg/回 3日間 | 1.41 ^{d)} | 1.47 | — |

—: データなしまたは比のデータなし

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) 経口避妊薬: エチニルエストラジオール30 μgとレボノルゲステル150 μgの配合剤

c) AUC_{0-2h}, d) AUC_{0-∞}, e) AUC_{0-5h}, f) AUC_{0-6h}

また健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態パラメータに与える影響は、以下のとおりであった。

| 併用薬 | 併用薬用量 | 本剤用量 ^{a)} | 併用薬の薬物動態パラメータ 併用投与時/単独投与時比 | |
|---|---------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------|
| | | | AUC | C _{max} |
| ジゴキシシン ²⁴⁾ | 0.25mg/回 1日1回9日間 | 2mg/回 9日間 | 1.03 ^{e)} | 1.03 |
| ワルファリン ²⁵⁾ | 1日1回 ^{b)} | 2mg/回 3日間 ^{c)} | R体S体ともに 有意差なし | |
| テオフィリン ²⁶⁾ | 300mg/回 1日2回5日間 | 2mg/回 5日間 | 0.95 ^{d)} | 0.90 |
| 経口避妊薬 ^{d)、20)} (レボノルゲステル) | 1錠/回 1日1回5日間 | 2mg/回 5日間 | 1.08 ^{e)} | 1.20 |
| 経口避妊薬 ^{d)、20)} (エチニルエストラジオール) | 1錠/回 1日1回5日間 | 2mg/回 5日間 | 1.21 ^{e)} | 1.19 |
| ニフェジピン ²¹⁾ | 10mg/回 1日3回5日間 | 2mg/回 5日間 | 1.00 ^{f)} | 0.89 |

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) ワルファリン: 1日目10mg、2~9日目はプロトロンビン時間が14~18秒になるよう用量調節、10日目以降はプロトロンビン時間が14~18秒になる固定用量

c) ワルファリン投与15~17日目に3日間本剤を併用投与

d) 経口避妊薬: エチニルエストラジオール30 μgとレボノルゲステル150 μgの配合剤

e) AUC_{0-2h}, f) AUC_{0-∞}, g) AUC_{0-6h}

(注)本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

■臨床成績

1. 食事療法・運動療法のみで効果不十分な2型糖尿病

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、最終評価時におけるHbA_{1c}値の変化量は以下のとおりであった²⁷⁾。

| 投与群 | HbA _{1c} 値 (%) | | |
|-----------------|-------------------------|-------------|--------------------------------|
| | 投与開始前 | 最終評価時 | 最終評価時における 変化量 |
| プラセボ (n=36) | 7.26 ± 0.74 | 7.10 ± 0.92 | -0.16 ± 0.38 (-0.28, -0.03) |
| 0.25mg/回 (n=37) | 7.33 ± 0.72 | 6.25 ± 0.79 | -1.08 ± 0.63 (-1.29, -0.87) |
| 0.5mg/回 (n=36) | 7.38 ± 0.80 | 6.04 ± 0.63 | -1.34 ± 0.66 (-1.57, -1.12) |
| 1mg/回 (n=37) | 7.29 ± 0.66 | 6.22 ± 0.65 | -1.06 ± 0.58 (-1.26, -0.87) |

平均値 ± 標準偏差 (95%信頼区間)

また、本剤(1回0.5mg)又はナテグリニド(1回90mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA_{1c}値と副次評価項目である食後血清インスリン値の変化量及び群間差は以下のとおりであった²⁸⁾。

| 投与群 | HbA _{1c} 値 (%) | | | 群間比較 † (本剤-ナテグリニド) | |
|------------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------------------------|---------|
| | 投与開始前 ^{a)} | 最終評価時 ^{a)} | 変化量 † | 群間差 † | P値 |
| 本剤 (n=64) | 7.32 ± 0.74 | 6.15 ± 0.63 | -1.14 ± 0.06 | -0.30 ± 0.08 (-0.46, -0.15) | < 0.001 |
| ナテグリニド (n=66) | 7.19 ± 0.52 | 6.38 ± 0.51 | -0.83 ± 0.05 | | |

a) 平均値 ± 標準偏差、† 最小二乗平均 ± 標準誤差、(95%信頼区間)

‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

| 投与群 | 食後経過時間 | 食後血清インスリン値 (μU/mL) | | | 群間比較 ‡ (本剤-ナテグリニド) | |
|------------------|--------|---------------------|---------------------|--------------|----------------------------------|---------|
| | | 投与開始前 ^{a)} | 最終評価時 ^{a)} | 変化量 † | 群間差 † | P値 |
| 本剤 (n=60) | 30分 | 29.50 ± 19.48 | 29.18 ± 17.59 | 8.73 ± 1.59 | -12.59 ± 2.24 (-17.63, -8.14) | < 0.001 |
| ナテグリニド (n=61) | | 16.86 ± 9.11 | 38.22 ± 20.60 | 21.32 ± 1.57 | | |
| 本剤 (n=59) | 1時間 | 28.70 ± 21.53 | 41.79 ± 29.84 | 12.99 ± 1.74 | -1.06 ± 2.45 (-5.91, 3.78) | 0.665 |
| ナテグリニド (n=61) | | 27.64 ± 17.61 | 41.60 ± 23.34 | 14.05 ± 1.71 | | |
| 本剤 (n=60) | 2時間 | 31.11 ± 23.68 | 39.84 ± 31.07 | 8.73 ± 2.29 | 0.97 ± 3.23 (-5.43, 7.37) | 0.765 |
| ナテグリニド (n=61) | | 30.94 ± 20.73 | 38.70 ± 24.03 | 7.76 ± 2.28 | | |
| 本剤 (n=60) | 3時間 | 23.16 ± 19.04 | 29.07 ± 23.02 | 5.96 ± 1.53 | 5.36 ± 2.76 (1.08, 9.65) | 0.015 |
| ナテグリニド (n=60) | | 22.00 ± 18.09 | 22.65 ± 17.90 | 0.60 ± 1.53 | | |

a) 平均値 ± 標準偏差、† 最小二乗平均 ± 標準誤差、(95%信頼区間)

‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析