

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)次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
- 1)肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
 - 2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3)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
 - 4)激しい筋肉運動
 - 5)過度のアルコール摂取者
 - 6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (3)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)重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
また、低血糖に関する注意及び対処方法について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- (4)本剤の適用においては、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うこと。
- (5)本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。
- (6)投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、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ので留意すること。
- (9)本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない(使用経験はない)。

3. 相互作用

ピオグリタゾンとは主として肝薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝され、他に複数の分子種が代謝に関与する。また、グリメピリドは主として 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・機序等
糖尿病用薬	左記の糖尿病用薬又は血糖降下作用を増強する薬剤と併用すると、低血糖症状が起こることがあるので、併用する場合には、血糖値等の患者の状態を十分に観察しながら、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。特にβ-遮断薬と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが
スルホニルウレア剤 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等	
速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物	
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、	

アカルボース、 ミグリトール 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 DPP-4 阻害薬 アログリプチン安息香酸塩 シタグリプチンリン酸塩水和物 ビルダグリプチン GLP-1 アナログ製剤 リラグルチド 等 インスリン製剤	望ましい。 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。 (「副作用」の項参照)
糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤	
β-遮断薬、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン、 プロベネシド、 ピラゾロン系消炎薬、 サリチル酸製剤、 プロピオン酸系消炎薬、 アリール酢酸系消炎薬、 オキシカム系消炎薬、 クラリスロマイシン、 サルファ剤、 クロラムフェニコール、 テトラサイクリン系抗生物質、 シプロフロキサシン、 レボフロキサシン水和物、 グアナチジン、 アゾール系抗真菌薬 シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物 等	
糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤	左記の薬剤と併用すると、血糖降下作用の減弱による高血糖症状(嘔気・嘔吐、脱水、呼吸のアセトン臭等)が起こることがあるので、併用する場合には、血糖値等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン、 卵胞ホルモン、 利尿薬、 ピラジナミド、 イソニアジド、 リファンピシン、 ニコチン酸、 フェノチアジン系薬剤、 フェントイン、 ブセレリン酢酸塩 等	
リファンピシン等の 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

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mgを1日1回投与された62例中15例(24.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、グリメピリドの各薬剤で認められているものである。

(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) 低血糖(初期症状: 脱力感、高度の空腹感、発汗等)(0.1~5%未満)があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、本剤の投与により低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等)が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状が認められた場合、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、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。

- 3) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫(8.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。

なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている[ピオグリタゾン国内臨床試験: 男性4.2%(29/687例)、女性12.2%(83/681例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)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。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

- 4) AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)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。
- 5) 溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球減少(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。
- 6) 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。
- 7) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2) 重大な副作用(類薬)

再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

承認時までに行われた試験で認められた主な副作用は浮腫、体重増加であった。なお、ピオグリタゾン、グリメピリドそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。

ピオグリタゾン

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

		腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5) 肝臓 ^(注5)		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、 γ -GTPの上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH及びCK(CPK)の上昇 ^(注6)	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 ^(注7)

注2) 血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。

注5) 発現頻度: AST(GOT)0.86%(11/1,272例)、ALT(GPT)0.94%(12/1,276例)、AL-P0.47%(6/1,272例)、 γ -GTP0.95%(12/1,263例)

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

注7) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

グリメピリド

	頻度不明
1) 血液	白血球減少、貧血、血小板減少
2) 肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇
3) 腎臓	BUNの上昇
4) 消化器	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢、便秘、腹部膨満感、腹痛
5) 過敏症	発疹、そう痒感、光線過敏症
6) 精神神経系	めまい、頭痛
7) その他	電解質異常(血清カリウム上昇、ナトリウム低下等)、倦怠感、CK(CPK)の上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害

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おり、低血糖があらわれやすいので、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mg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。

[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。また、スルホニルウレア剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。グリメピリドの動物試験(ラット、ウサギ)では催奇形作用が報告されている。]

(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。[ピオグリタゾン⁽¹⁾及びスルホニルウレア剤でラット乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) 徴候・症状: 低血糖が起こることがある。(「副作用」の項参照)

(2) 処置：

- 1) 飲食が可能な場合：ブドウ糖(5~15g)又は10~30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。
- 2) 意識障害がある場合：ブドウ糖液(50% 20mL)を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。
- 3) 血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

9. 適用上の注意

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

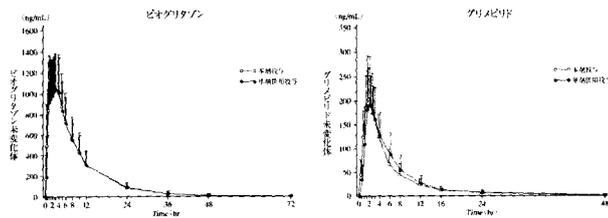
10. その他の注意

- (1) スルホニルウレア剤(トルブタミド 1日 1.5g)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。
- (2) イヌにグリメピリドを投与した慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた *in vitro* 試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。
- (3) ラット及びマウスにピオグリタゾン(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。
- (4) 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(ピオ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)}
- (5) ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又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。
- (6) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人(71例)に対し、ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg配合錠とピオグリタゾンとして30mgとグリメピリド3mg(単剤併用投与)をクロスオーバー法により1日1回絶食下で単回経口投与した時のピオグリタゾン未変化体、グリメピリド未変化体の血漿中濃度推移は下図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。¹⁾



配合錠投与時のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II~IV)及びグリメピリド未変化体の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。

測定物質	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (hr)
ピオグリタゾン	1183.2±364.4	2.6±1.4	11842.2±3607.7	8.9±9.3
M-II	37.3±15.4	6.8±2.2	1075.1±465.4	15.5±9.2
M-III	251.4±84.9	12.6±4.8	12757.7±4104.0	28.3±10.2
M-IV	508.3±136.9	13.3±6.3	28422.2±8984.2	27.3±9.0
グリメピリド	222.5±64.7	2.2±0.7	1269.7±426.1	7.5±5.5

(平均値±標準偏差)

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、ピオグリタゾンの代謝物M-II~IVの活性は未変化体より弱い。

また、2型糖尿病患者を対象に1日1回グリメピリド1mg又は3mg

の4週間反復投与時と1日1回ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mg配合錠の2週間反復投与時のグリメピリド血漿中トラフ濃度を比較したところ、ピオグリタゾンはグリメピリドの薬物動態に影響を与えないと考えられた。⁵⁾

グリメピリド単剤投与時	配合錠投与時	
	15mg/1mg 錠投与	30mg/3mg 錠投与
1mg 投与	7.01±19.71	6.48±19.87
3mg 投与	18.07±46.87	13.22±27.90

(平均値±標準偏差)

(2) 食事の影響 (外国人データ)

健康成人(24例)を対象としたクロスオーバー試験で、ピオグリタゾン/グリメピリドとして45mg/4mg配合錠を高脂肪食摂取開始後約30分に投与した時、絶食下投与と比較してピオグリタゾン未変化体のAUC及びCmax、グリメピリド未変化体のAUCのそれぞれの幾何平均比(高脂肪食摂取後投与/絶食下投与)90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、グリメピリド未変化体のCmaxの幾何平均比(高脂肪食摂取後投与/絶食下投与)90%信頼区間は1.12~1.33であった。⁶⁾

2. 蛋白結合率

[¹⁴C]ピオグリタゾンをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、いずれも98%以上であった(*in vitro*)。¹⁾

3. 代謝

ピオグリタゾンは主にCYP2C8で代謝され、他に1A1、1A2、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が代謝に関与しエーテル部の開裂、エチレン部分の酸化、エチル基の酸化などを受けてM-I~IVに代謝される。⁷⁾ また、ピオグリタゾンはCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった(*in vitro*)。⁸⁾

グリメピリドは主にCYP2C9の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける。⁹⁾

参考：ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主にCYP2Cサブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続いてサイトゾールの酵素によってカルボン酸体に変換されることが示唆されている。¹⁰⁾

4. 尿中排泄

- (1) 健康成人(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%であった。¹¹⁾
- (2) 健康成人男子6例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回経口投与した時、尿中にはグリメピリド代謝物のみが検出された。この代謝物は、シクロヘキシル環のメチル基の水酸化体及びカルボン酸体で、投与後24時間までに投与量の44.9%が尿中に排泄された。¹²⁾

【臨床成績】

グリメピリド使用中の2型糖尿病患者を対象に、グリメピリドに代えて1日1回ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg配合錠(31例)又は30mg/3mg配合錠(31例)を朝食前又は朝食後に8週間経口投与した結果、HbA1c及び空腹時血糖値の投与前からの変化量は、両群とも有意な差が認められた。⁵⁾

	HbA1c			空腹時血糖値		
	投与前値 (%)	変化量 (%)	標本数	投与前値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	標本数
15mg/1mg 錠投与群	7.96±0.76	-0.59±0.56	p<0.0001	166.0±30.2	-12.5±21.7	p<0.0032
30mg/3mg 錠投与群	8.41±0.68	-0.55±0.64	p<0.0001	190.8±36.9	-29.1±35.4	p<0.0001

(平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

ピオグリタゾン

1. 作用機序

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

2. インスリン抵抗性改善作用

- (1) 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た。^{13,14)}

- (2) 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腎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た。¹³⁾
- (3) 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た。¹⁵⁾

3. 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)を増強した(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副腎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)を増強した(*ex vivo*)。¹⁶⁾

4. 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、糖産生を抑制した(*in vivo*)。¹⁵⁾

5. 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させた(*in vivo*)。¹⁶⁾

6. 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した(*in vivo*)。¹⁷⁾

7. 糖代謝改善作用

(1) 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、HbA1c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。¹⁸⁾

(2) 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した。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かった。^{13,14)}

8. 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た。^{13,14)}

グリメピリド

1. 作用機序

グリメピリドは主に膵β細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進(膵作用)により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。また、*in vitro*試験において糖輸送担体の活性化等の関与が示されている。

2. 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

(1) 健康成人男子9例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度はグリメピリド投与時において有意に低下した。この時の血清中インスリン濃度のC_{max}は、プラセボ投与時と比べ本剤投与時では有意差は認められなかったが、朝食後4時間までのAUCはプラセボ投与時と比べ有意に増加した。¹⁹⁾

(2) ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、グリメピリドの血糖降下作用は投与1時間後から認められた。グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した。²⁰⁾

3. インスリン作用の増強

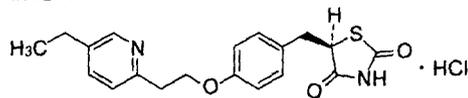
人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、グリメピリドの投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた。^{21,22)} また、グリメピリドはインスリン抵抗性KKA^yマウスへの長期経口投与により、高血糖及び高インスリン血症を改善した。²³⁾

筋肉・脂肪組織を用いた*in vitro*試験において、糖輸送担体の活性化や糖輸送の増加等の機序による膵外作用の関与が報告されている。²⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式:



及び鏡像異性体

一般名: ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名: (5*RS*)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式: C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl

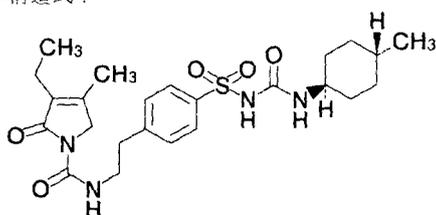
分子量: 392.90

融点: 193℃(分解点)

性状: ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-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)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

グリメピリド

化学構造式:



一般名: グリメピリド

(Glimperide) [JAN]

化学名: 1-[4-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenylsulfonyl]-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)urea

分子式: C₂₁H₃₁N₃O₃S

分子量: 490.62

融点: 205~208℃

性状: グリメピリドは白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

錠LD: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
500錠(バラ、10錠×50) 700錠(14錠×50)
錠HD: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
500錠(バラ、10錠×50) 700錠(14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) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績①(社内資料)
- 5) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤臨床試験成績(社内資料)
- 6) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績②(社内資料)
- 7) ピオグリタゾンのヒトP450分子種発現系マイクロブームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 8) ピオグリタゾンのチトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 9) Niemi, M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 72, 326, 2002.
- 10) Yamazaki, H., et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., 43, 1317, 1993.
- 11) 東 純一 他: 臨床と研究, 74(6): 1627, 1997.
- 12) 中島光好 他: 臨床医薬, 9(3): 503, 1993.

- 13)池田 衡 他：薬理と治療, 25(2) : 337, 1997.
- 14)Sugiyama Y. et al. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res., 40(I), 3 : 263, 1990.
- 15)Sugiyama Y. et al. : ibid., 40(I), 4 : 436, 1990.
- 16)Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2) : 439, 1996.
- 17)Murase K. et al. : Diabetologia, 41(3) : 257, 1998.
- 18)兼子俊男他：臨床と研究, 74(6) : 1515, 1997.
- 19)中島光好他：臨床医薬, 9(3) : 535, 1993.
- 20)Geisen, K. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res., 38, 1120, 1998.
- 21)久保田昌詞 他：糖尿病, 38(6), 447, 1995.
- 22)久保田昌詞 他：ibid., 35 Suppl. 1, 204, 1992.
- 23)Müller, G., et al. : Diabetes Res. Clin. Pract., 28 Suppl., S115, 1995.
- 24)Müller, G., et al. : Diabetes, 42, 1852, 1993.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

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	アルタットカプセル 37.5, アルタットカプセル 75
2	一般名	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
3	申請者名	あすか製薬株式会社
4	成分・含量	アルタットカプセル 37.5 (1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 37.5 mg 含有) アルタットカプセル 75 (1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 75 mg 含有)
5	用法・用量	<p>胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, 逆流性食道炎</p> <p>通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75 mg を1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。また, 1回 150 mg を1日1回(就寝前)経口投与することもできる。</p> <p><u>通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重 30 kg未満では1回 37.5 mgを, 体重 30 kg以上では1回 75 mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。</u></p> <p>なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p> <p>Zollinger-Ellison 症候群</p> <p>通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75 mg を1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。</p> <p><u>通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重 30 kg未満では1回 37.5 mgを, 体重 30 kg以上では1回 75 mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。</u></p> <p>なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p> <p>麻酔前投薬</p> <p>通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75 mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。また, 1回 150 mg を手術前日就寝前に1回経口投与することもできる。</p> <p><u>通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重 30 kg未満では1回 37.5 mgを, 体重 30 kg以上では1回 75 mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。</u></p> <p>下記疾患の胃粘膜病変(びらん, 出血, 発赤, 浮腫)の改善</p> <p>急性胃炎, 慢性胃炎の急性増悪期</p> <p>通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75 mg を1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。</p> <p><u>通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重 30 kg未満では1回 37.5 mgを, 体重 30 kg以上では1回 75 mgを1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。</u></p> <p>なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 (下線部は今回追加)</p>

6	効能・効果	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，Zollinger-Ellison 症候群，逆流性食道炎， 麻酔前投薬 下記疾患の胃粘膜病変（びらん，出血，発赤，浮腫）の改善 急性胃炎，慢性胃炎の急性増悪期
7	備考	本剤はヒスタミンH ₂ 受容体拮抗剤であり，今回，小児における用法・用量の追加 について申請したものである。 添付文書（案）を別紙として添付する。

**2011年1月 改訂(第12版,「用法・用量」追加等による改訂)
*2009年11月 改訂

日本標準商品分類番号 872325

H₂受容体拮抗剤
日本薬局方
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル
アルタット[®]カプセル37.5
アルタット[®]カプセル75
ALTAT[®] CAPSULES 37.5, 75

	37.5	75
承認番号	21000AMZ00283	16100AMZ03538
薬価収載	1998年7月	1986年8月
販売開始	1998年7月	1986年10月
再審査結果	1994年9月	
効能追加(胃炎)	1993年6月	
用法追加(小児)	2011年1月	

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

【組成・性状】

販売名	アルタットカプセル37.5	アルタットカプセル75
成分・含量	1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩37.5mg	1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩75mg
添加物	精製白糖, トウモロコシデンプン, その他3成分 カプセル本体: 酸化チタン, セラチン, ラウリル硫酸ナトリウム	
剤形	白色の徐放性顆粒を含む白色の硬カプセル剤(5号)	白色の徐放性顆粒を含む白色の硬カプセル剤(3号)
外形		
	全長約11.3mm	全長約15.8mm
重量	82.5mg(内容量)	165mg(内容量)
識別コード	TZ351	TZ321

【効能・効果】

胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, Zollinger-Ellison症候群, 逆流性食道炎, 麻酔前投薬
下記疾患の胃粘膜病変(びらん, 出血, 発赤, 浮腫)の改善
急性胃炎, 慢性胃炎の急性増悪期

**【用法・用量】

胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, 逆流性食道炎

通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。また, 1回150mgを1日1回(就寝前)経口投与することもできる。
通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重30kg未満では1回37.5mgを, 体重30kg以上では1回75mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

Zollinger-Ellison症候群

通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。
通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重30kg未満では1回37.5mgを, 体重30kg以上では1回75mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

麻酔前投薬

通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。また, 1回150mgを手術前日就寝前に1回経口投与することもできる。
通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重30kg未満では1回37.5mgを, 体重30kg以上では1回75mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。

下記疾患の胃粘膜病変(びらん, 出血, 発赤, 浮腫)の改善
急性胃炎, 慢性胃炎の急性増悪期

通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。
通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重30kg未満では1回37.5mgを, 体重30kg以上では1回75mgを1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腎機能障害患者では血中濃度が持続することがあるので, 投与量を減ずるか投与間隔をあけるなど注意すること。
〔「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 肝障害のある患者
- 腎障害のある患者
〔血中濃度が持続することがあるので, 使用に際しては投与量を減ずるか投与間隔をあけること。〕〔「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

治療にあたっては経過を十分に観察し, 病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ, 本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお, 肝機能, 腎機能, 血液像等に注意すること。

**3. 副作用

副作用発現頻度は, 承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例15,745例中269例(1.71%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主なものはALT(GPT)上昇47件(0.30%), 便秘26件(0.17%), AST(GOT)上昇24件(0.15%)及び好酸球増多16件(0.10%)であった(1998年6月集計)。

小児患者(6~14歳)を対象とした臨床試験における調査症例21例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められなかった。

(1) 重大な副作用 (0.1%未満)

- ショック: ショック(初期症状: 不快感, 顔面蒼白, 血圧低下等)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少: 再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少(初期症状: 全身倦怠, 脱力, 皮下・粘膜下出血, 発熱等)があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を実施し, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)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直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害, 黄疸: AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP上昇等の肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症: 横紋筋融解症があらわれることがあるので, CK(CPK), LDH等の筋逸脱酵素の急激な上昇, ミオグロビン尿, 筋肉痛等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。



(2) 重大な副作用 (類薬) (頻度不明)

- 1) アナフィラキシー様症状: 他のH₂受容体拮抗剤で、アナフィラキシー様症状があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性腎炎: 他のH₂受容体拮抗剤で、間質性腎炎〔初期症状: 発熱、腎機能検査値異常(BUN,クレアチニン上昇等)等〕があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 房室ブロック等の心ブロック: 他のH₂受容体拮抗剤で、房室ブロック等の心ブロックがあらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 不全収縮: 他のH₂受容体拮抗剤で、不全収縮があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

** 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、掻痒感等	
血液	好酸球数増多	白血球数減少	貧血
消化器	便秘等	下痢、悪心、腹部膨満感、口渇等	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	ALP、LDHの上昇等	肝機能異常
精神神経系 ^{注)}		可逆性の錯乱状態、幻覚、しびれ、眠気、不眠、めまい、頭痛等	
その他		女性型乳房、乳汁分泌、倦怠感、血圧上昇、BUN上昇	

注) 他のH₂受容体拮抗剤で、痙攣(頻度不明)があらわれるとの報告がある。

4. 高齢者への投与

投与量を減ずるか投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。

[本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、血中濃度が持続するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)

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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギの器官形成期投与試験でラットの400mg/kg投与群に分娩異常¹⁾、ウサギの400mg/kg投与群の少数例に流産²⁾が、ラットの周産期・授乳期投与試験で200mg/kg投与群の少数例に分娩異常³⁾がみられている。]

(2) 投薬中は授乳させないよう注意すること。

[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

**6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。

[低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない。] (「臨床成績」の項参照)

7. 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)。

8. その他の注意

本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

【薬物動態】

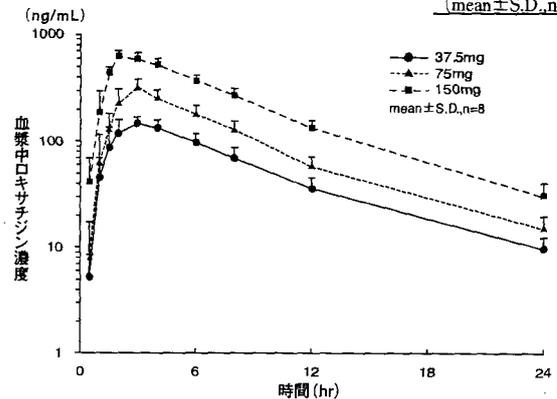
1. 血漿中濃度

** (1) 健康成人

健康成人に本剤を1回37.5mg、75mg又は150mgを単回経口投与した結果、最大血漿中濃度到達時間及び血漿中半減期等の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。また、健康成人に50mgを1日2回56日間連続経口投与した時の血漿中薬物動態の解析結果から蓄積性は認められなかった²⁾。

投与量	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
37.5mg	1353.15±249.41	157.5±20.2	2.38±0.69	5.57±0.28
75mg	2424.47±396.78	329.0±53.8	2.88±0.35	5.03±0.64
150mg	5275.24±695.70	628.5±66.7	2.13±0.35	5.01±0.43

(mean±S.D., n=8)



(2) 腎機能障害患者

腎機能障害患者に75mgを経口投与すると、表1に示すとおり健康成人と比較して吸収過程に変化はみられなかったが、最大血漿中濃度に到達した後の血漿からの消失は腎機能の低下とともに遅延した³⁾。したがって腎機能障害患者に本剤を投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

表1 腎機能とT_{1/2}及びAUC

クレアチンクリアランス (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
Ccr≥90	3.94±0.34	2362±160
90>Ccr≥60	5.68±0.51	4101±618
60>Ccr≥30	7.70±0.49	4981±477
30>Ccr	12.13±1.13	12993±1245

** (3) 小児²⁾

小児患者(6~14歳)に37.5mg又は75mgを朝食後単回経口投与した最大血漿中濃度到達時間及び血漿中半減期等の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量	n	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
37.5mg	12	2053.64±619.36	353.6±131.1	2.67±1.23	4.62±1.08
75mg	13	3587.48±889.94	530.2±148.4	2.92±1.38	4.17±0.89

(mean±S.D.)

また、上記の小児患者を「用法・用量」に合わせて再解析した結果は以下のとおりであった。

体重	投与量	n	体重 (kg)	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
30kg未満	37.5mg	4	26.2 ±3.5	2405.4 ±478.2	445.0 ±103.1	2.25 ±0.50	4.10 ±0.86
30kg以上	75mg	6	43.1 ±10.8	2963.7 ±725.8	472.7 ±141.9	3.17 ±0.75	4.12 ±1.01

(mean±S.D.)

2. 代謝⁴⁾

健康成人に75mgを経口投与した結果、尿中代謝物は主に脱アセチル体であり、ついで多かったのはカルボン酸誘導体であった。

3. 排泄⁵⁾

健康成人に75mgを経口投与した結果、24時間以内に投与量の約70%が尿中に排泄され、そのうち約80%が脱アセチル体であった。

4. 胎児への移行⁶⁾

帝王切開患者に75mgを手術前2回経口投与した結果、臍帯血漿中濃度は母体静脈血漿中濃度の約60%であり、羊水への移行量は投与量の0.3%以下であった。



【臨床成績】

＜胃潰瘍（8週時）＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日2回 投与 ^{20, 21}	一般臨床試験	81.6%(249/305)	96.1%(293/305)	94.7%(303/320)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	94.7%(699/738)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			
1回150mg 1日1回 投与 ^{22, 23, 24}	一般臨床試験	79.7%(159/74)	97.3%(71/73)	97.5%(79/81)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	94.4%(185/196)
	二重盲検比較試験により、1回75mg 1日2回投与方法との間に有意差は認められなかった。			

＜十二指腸潰瘍（6週時）＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日2回 投与 ^{25, 26, 27}	一般臨床試験	87.6%(169/193)	99.0%(194/196)	99.0%(203/205)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	96.6%(588/609)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			
1回150mg 1日1回 投与 ^{28, 29, 30}	一般臨床試験	95.7%(22/23)	96.3%(26/27)	96.3%(26/27)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	90.8%(129/142)
	二重盲検比較試験により、1回75mg 1日2回投与方法との間に有意差は認められなかった。			

＜吻合部潰瘍（8週時）＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日2回 投与 ^{31, 32}	一般臨床試験	81.0%(17/21)	95.7%(22/23)	95.5%(21/22)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	—
1回150mg 1日1回 投与	一般臨床試験	80.0%(8/10)	100%(10/10)	100%(10/10)

＜Zollinger-Ellison症候群²⁸⁾＞

本症候群（2例）に対して潰瘍の癒着化、自覚症状の改善が認められた。

＜逆流性食道炎（8週時）＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日2回 投与 ^{33, 34}	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	59.0%(46/78)	95.6%(87/91)	91.6%(76/83)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	—
1回150mg 1日1回 投与 ^{35, 36}	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	60.6%(20/33)	95.1%(39/41)	87.9%(29/33)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	—

＜麻酔前投薬＞

1回75mg 1日2回 投与 ^{37, 38}	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	胃液に対する総合効果（胃液量減少、胃液pH上昇）の有効率95.6%（129/135）、有用率94.8%（128/135）
1回150mg 1日1回 投与 ³⁹	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	胃液に対する総合効果（胃液量減少、胃液pH上昇）の有効率及び有用率96.4%（27/28）

＜急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日1回 投与 ^{40, 41}	一般臨床試験	88.6%(78/88)	97.8%(87/89)	90.9%(80/88)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	89.9%(205/228)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			

****＜小児6～14歳（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎：終了時）⁴²⁾＞**

胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は逆流性食道炎（疑いを含む）小児患者を対象とした一般臨床試験において、6～14歳（平均体重33.9kg[最小19.7kg、最大47.9kg]）の患者21例に対し、体重が30kg以上では75mg、30kg未満では37.5mgが1日2回投与された。投与前に自覚症状を有していた患者における8週時（又は中止時）の症状改善率は30.0%（3/10例）であった。

注）改善率：5段階評価（著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化）の「改善」以上

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌⁴³⁾

消化性潰瘍患者に25mg、50mg及び80mgを経口投与した結果、酸分泌量は投与150～180分後においてそれぞれ80.7%、94.8%及び97.9%抑制された。

2) ベタゾール、ペントガストリン及びインスリン刺激分泌^{44, 45)} 消化性潰瘍患者及び健康成人に75mgを経口投与した結果、ベタゾール(1mg/kg)筋注、ペントガストリン(6μg/kg)筋注及びインスリン(0.2U/kg)静注による刺激後2時間の総酸分泌量はそれぞれ97.7%、83.7%及び64.4%抑制された。

3) 食事刺激分泌⁴⁶⁾ 健康成人に75mgを経口投与した結果、食事刺激後2時間の総酸分泌量は78.2%抑制された。

4) 夜間分泌⁴⁷⁾ 消化性潰瘍患者及び健康成人に75mgを経口投与した結果、夜間7時間の総酸分泌量は95.5%抑制された。

****5) 胃内pH**

消化性潰瘍患者に1回75mgを1日2回（朝食後、就寝前）又は1回150mgを1日1回（就寝前）経口投与した結果、胃内のpHは上昇し、特に夜間において顕著であった。また、pH3以上を示す時間の総和はプラセボ投与時より有意に延長した⁴⁸⁾。

6～13歳の小児患者（逆流性食道炎又はその疑い）に37.5mgを夕食後に経口投与した結果、夜間の胃内pHは上昇した。また、pH3以上を示す時間の総和は非投与時と比較し有意に延長した⁴⁹⁾。

(2) ペプシン分泌抑制作用

消化性潰瘍患者及び健康成人に75mgを経口投与した結果、ベタゾール(1mg/kg)筋注、ペントガストリン(6μg/kg)筋注及びインスリン(0.2U/kg)静注による刺激後2時間の総ペプシン分泌量はそれぞれ89.8%、60.8%及び22.6%抑制された^{44, 45)}。また、夜間7時間の総ペプシン分泌量は89.4%抑制された⁴⁷⁾。

*** (3) 胃粘液増加作用⁵⁰⁾**

胃切除術を施行予定の患者に、手術の1週間前から1回75mgを1日2回経口投与した結果、胃体部、幽門部の表層粘液ゲル層の厚さが増加する傾向が認められた。

(4) 血清ガストリンに及ぼす影響⁵⁰⁾

消化性潰瘍患者に1日150mgを8週間経口投与した結果、血清ガストリン値は投与前後において有意な変動は認められなかった。

(5) 血清プロラクチン等に及ぼす影響⁵¹⁾

消化性潰瘍患者に1日150mgを6～8週間経口投与した結果、血清プロラクチン、LH、FSH、テストステロン、エストラジオール、DHEA-S及びコルチゾール値は投与前後において有意な変動は認められなかった。

2. 動物での作用

*** (1) 胃粘液生成・分泌増加作用**

ラット胃組織培養系において粘液生成増加作用が認められた(in vitro)⁵²⁾。また、ラットに50、100及び200mg/kgを経口投与した結果、100mg/kg以上で胃粘液分泌を増加させた⁵³⁾。

(2) 胃粘膜ヘキソサミン量に対する作用⁵⁴⁾

ラットに300mg/kgを経口投与した結果、胃粘膜ヘキソサミン量には影響がみられなかったが、アスピリン経口投与及び水浸拘束ストレス負荷によるヘキソサミン量の減少はそれぞれ32及び90mg/kg経口投与により有意に抑制された。

(3) 胃粘膜電位差に対する作用⁵⁴⁾

ラットに25mg/kgを静脈内投与した結果、基礎状態の胃粘膜電位差には影響がみられなかったが、アスピリン胃内注入による胃粘膜電位差の低下は有意に抑制された。

(4) 胃粘膜血液量及び粘膜内ヘモグロビン酸素飽和度に対する作用⁵⁵⁾

ラットに10mg/kgを静脈内投与した結果、基礎状態の粘膜血液量及び粘膜内ヘモグロビン酸素飽和度には影響がみられなかったが、脱血ショックによるこれら指標の低下は有意に抑制された。

(5) 胃粘膜プロスタグランジン産生能に対する作用⁵⁶⁾

ラットに200mg/kgを経口投与した結果、胃粘膜のプロスタグランジンE₂及びプロスタグランジンI₂の産生能を低下させなかった。

(6) 胃粘膜障害抑制作用⁵⁷⁾

ラットに30mg/kgを腹腔内投与した結果、無水エタノール、0.6N塩酸及び0.2N水酸化ナトリウム投与による胃粘膜障害の発生を有意に抑制した。

(7) 実験的急性胃出血に対する作用⁵⁸⁾

ラットの実験的急性胃出血に対し、用量依存的に胃出血量を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

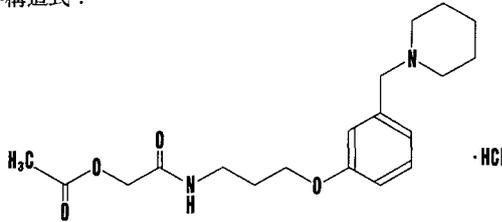
一般名：ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩

Roxatidine Acetate Hydrochloride [JAN]

化学名：(3-{3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propyl-carbamoyl)methyl acetate monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₆N₂O₄ · HCl

化学構造式：



分子量：384.90

融点：147~151°C (乾燥後)

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

【包装】

- アルタットカプセル37.5： 100カプセル(10カプセル× 10)
 500カプセル(10カプセル× 50,バラ)
 1,000カプセル(10カプセル×100)
 1,400カプセル(14カプセル×100)
- アルタットカプセル75： 100カプセル(10カプセル× 10)
 500カプセル(10カプセル× 50,バラ)
 1,000カプセル(10カプセル×100)
 1,400カプセル(14カプセル×100)

【主要文献】

- 1) 白井哲夫 他：薬理と治療, 13: 1325, 1985
- 2) 福島 健 他：薬理と治療, 13: 1341, 1985
- 3) 白井哲夫 他：薬理と治療, 13: 1353, 1985
- ** 4) 社内資料 (薬物動態試験, 成人単回投与)
- 5) 長谷川吉康 他：薬理と治療, 13: 85, 1985
- 6) 高畠利一 他：薬理と治療, 13: 3377, 1985
- ** 7) 社内資料 (薬物動態試験, 小児単回投与)
- 8) 本間誠次郎 他：応用薬理, 30: 555, 1985
- 9) 河西 稔 他：麻酔, 35: 130, 1986
- 10) 浅香正博 他：診療と新薬, 22: 1145, 1985
- 11) 三好秋馬 他：診療と新薬, 22: 501, 1985
- 12) 水島和雄 他：医学と薬学, 13: 597, 1985
- 13) 佐藤正伸 他：新薬と臨牀, 34: 787, 1985
- 14) 土屋雅春 他：新薬と臨牀, 34: 1227, 1985
- 15) 川村忠夫 他：基礎と臨牀, 19: 2685, 1985
- 16) 水落勝明 他：臨牀と研究, 62: 3037, 1985
- 17) 福田能啓 他：医学と薬学, 13: 1187, 1985
- 18) 竹本忠良 他：臨床成人病, 15: 1739, 1985
- 19) 中澤慶彦 他：医学と薬学, 13: 1201, 1985
- 20) 三澤 正 他：医学と薬学, 14: 1117, 1985
- 21) 松本興三 他：新薬と臨牀, 34: 821, 1985
- 22) 三好秋馬 他：医学と薬学, 19: 357, 1988
- 23) 三好秋馬 他：診療と新薬, 25: 397, 1988
- 24) 三好秋馬 他：診療と新薬, 25: 417, 1988
- 25) 小山茂樹 他：診療と新薬, 25: 521, 1988
- 26) 浅香正博 他：診療と新薬, 25: 893, 1988
- 27) 福富久之 他：診療と新薬, 22: 1664, 1985
- 28) 関根昌子 他：診療と新薬, 22: 1492, 1985

- 29) 森 治樹 他：診療と新薬, 22: 1673, 1985
- 30) 関口利和 他：新薬と臨牀, 34: 1253, 1985
- 31) 岸 清一郎 他：医学と薬学, 14: 113, 1985
- 32) 関口利和 他：臨床医薬, 4: 461, 1988
- 33) 岸 清一郎 他：診療と新薬, 24: 2465, 1987
- 34) 横井雅一 他：診療と新薬, 22: 1574, 1985
- 35) 田中博文 他：麻酔, 34: 1673, 1985
- 36) 山田達也 他：診療と新薬, 24: 2023, 1987
- 37) 白濱龍興 他：新薬と臨牀, 39: 1575, 1990
- 38) 小山茂樹 他：診療と新薬, 27: 2363, 1990
- 39) 浅香正博 他：診療と新薬, 27: 1213, 1990
- 40) 三好秋馬 他：診療と新薬, 27: 2005, 1990
- 41) 三好秋馬 他：臨床医薬, 7: 413, 1991

** 42) 社内資料 (一般臨床試験, 小児)

- 43) 三好秋馬 他：薬理と治療, 13: 1445, 1985
- 44) 三好秋馬 他：薬理と治療, 13: 1455, 1985
- 45) 三好秋馬 他：薬理と治療, 13: 1471, 1985
- 46) 佐藤裕一 他：臨牀と研究, 62: 2967, 1985
- 47) 三好秋馬 他：薬理と治療, 13: 1485, 1985
- 48) 佐伯 進 他：臨牀と研究, 62: 2643, 1985

** 49) 社内資料 (薬力学試験, 小児単回投与)

- * 50) 齊藤拓康 他：Ulcer Res., 27: 132, 2000
- 51) 三澤 正 他：医学と薬学, 13: 1175, 1985
- * 52) Ichikawa, T. et al.: Br.J.Pharmacol., 122: 1230, 1997
- * 53) 高橋伸行 他：薬理と治療, 26: 1701, 1998
- 54) 白土賢治 他：薬理と治療, 13: 1413, 1985
- 55) 川野 淳 他：薬理と治療, 13: 1429, 1985
- 56) Mikami, T.: 薬理と治療, 16: 3743, 1988
- 57) Shiratsuchi, K. et al.: Arch.int.Pharmacodyn., 294: 295, 1988
- 58) 布施宏昭 他：薬理と治療, 18: 2965, 1990

** 【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。

あすか製薬株式会社 くすり相談室
 〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
 TEL.0120-848-339 03-5484-8339
 FAX.03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

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	アリクストラ皮下注 5mg、アリクストラ皮下注 7.5mg
2	一 般 名	フォンダパリヌクスナトリウム
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アリクストラ皮下注 5mg (1 シリンジ (0.4mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 5.0mg 含有) アリクストラ皮下注 7.5mg (1 シリンジ (0.6mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 7.5mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を1日1回皮下投与する。 体重 50kg 未満 : 5mg、体重 50~100kg : 7.5mg、体重 100kg 超 : 10mg
6	効 能 ・ 効 果	急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療
7	備 考	本剤は、合成Xa 阻害剤であり、今回、治療用製剤の追加について申請したものである。 添付文書(案)を別紙として添付

合成Xa阻害剤

規制区分:

処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

アリクストラ®皮下注5mg
アリクストラ®皮下注7.5mg
Arixtra® Injection

フォンダパリヌクスナトリウム注射液

貯 法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

注 意: 「取扱い上の注意」の項参照

	5mg	7.5mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2001年12月	

【警 告】

脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用は、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがあるので、行わないこと。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 出血している患者(後腹膜出血、頭蓋内出血、脊椎内出血、あるいは他の重要器官における出血等) [出血を助長するおそれがある。]
- (3) 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
- (4) 重度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。]

【組成・性状】

販 売 名	アリクストラ皮下注 5mg	アリクストラ皮下注 7.5mg
容量(1シリンジ中)	0.4mL	0.6mL
1シリンジ中のフォンダパリヌクスナトリウム含量	5.0mg	7.5mg
添 加 物	pH調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム)、等張化剤(塩化ナトリウム)	
性 状	無色～微黄色の澄明～ほとんど澄明の液	
pH	5.0～8.0	
浸透圧比*	約1	

*生理食塩液に対する比

【効能・効果】

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

効能・効果に関連する使用上の注意

ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者に対する有効性及び安全性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を1日1回皮下投与する。
体重50kg未満: 5mg、体重50～100kg: 7.5mg、体重100kg超: 10mg

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は皮下注射のみに使用し、筋肉内投与はしないこと。
- (2) 2回目以降の投与は、1日1回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも12時間以上の間隔をあけて投与すること。
- (3) 本剤の投与は5日間以上とし、併用するワルファリンカリウムによる抗凝固作用が治療域に達するまで継続投与すること。治療域の決定に関しては、ワルファリンカリウムの添付文書を参照すること。なお、国内臨床試験において、急性肺血栓塞栓症患者では17日間以上、急性深部静脈血栓症患者では15日間以上投与した経験はない。
- (4) 本剤と併用するワルファリンカリウムは、本剤投与後72時間以内に投与を開始することが望ましい。
- (5) 国内臨床試験において、本剤10mg投与の使用経験はない。体重100kg超で中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満)のある患者等では、1日7.5mgへの減量を考慮すること(「慎重投与」、「臨床成績」の項参照)。

- (6) プロトロンビン時間(PT-INR)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的低く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみ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(「薬効薬理」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 出血する可能性が高い患者(出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後の浅い患者等) [出血を生じるおそれがある。]
 - (2) 体重40kg未満の患者[国内臨床試験において使用経験がほとんどない。低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
 - (3) 腎障害のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - (4) 重度の肝障害のある患者[凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。]
 - (5) ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の既往のある患者[HIT抗体との交差反応性は認められていないが、使用経験が少なく、安全性は確立していない(「薬効薬理」の項参照)。]
 - (6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状(腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等)を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (2) 本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、十分に注意すること(「慎重投与」の項参照)。
 - (3) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値及び血小板数)及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい(「重大な副作用」の項参照)。
 - (4) 血小板減少症が起こることがあるので、1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、急激な血小板数の減少がみられた場合には、投与を中止すること。
 - (5) ヘパリンから本剤に切り替える場合には、本剤の投与開始時に抗凝固薬として過量にならないよう、一定の投与間隔をあけること(「臨床成績」の項参照)。
3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組合せについて検討されているわけではない。抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン 低分子ヘパリン ワルファリン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。

4. 副作用

急性肺血栓塞栓症患者を対象とした国内臨床試験において、31例中6例(19.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血4例(12.9%)、発疹1例(3.2%)、貧血1例(3.2%)であった(承認時)。

急性深部静脈血栓症患者を対象とした国内臨床試験において、29例中7例(24.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血5例(17.2%)、肝機能障害2例(6.9%)、凝固障害1例(3.4%)、血小板数増加1例(3.4%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

出血：出血(15.0%)を生じることがあり、また、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	4%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液	血小板数増加、貧血、凝固障害	血小板減少症、紫斑、血小板異常
肝臓	肝機能障害	高ビリルビン血症
精神神経系		頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱
循環器		低血圧
消化器		便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎
皮膚	発疹	痒痒
注射部位		局所反応
全身症状		発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神
その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染、アレルギー反応、呼吸困難

注)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。[ヒト胎盤を用いた*in vitro*試験では胎盤通過性はみられていないものの、妊娠ラットの反復静脈内投与試験では、わずかに胎児への移行が確認されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：通常用量以上の投与は、出血の危険性を増大させる。

処置：出血を伴う場合には投与を中止し原因を確認すること。症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等の適切な治療の開始を検討すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

9. 適用上の注意

(1) 投与部位

連日皮下注射する場合には、例えば左右の前側腹部と後側腹部に交互に投与するなど、注射部位を変えて行うこと。

(2) 投与时

- 1) 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。
- 2) 本剤は1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジである。シリンジから気泡を除去する際に薬液を減じるおそれがあるので、気泡を除去しないことが望ましいが、もし除去する場合には、薬液を減じないように注意すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にフォンダパリナクスナトリウム0.75、2.5、8mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血中濃度推移は以下のとおりであった。フォンダパリナクスは皮下投与後速やかに吸収され、投与後約2時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は約14~17時間であった(表-1)。

表-1 単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (mg/L)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)
0.75mg	0.127±0.015	1.8(1.5-2.5)	— ^{注1)}	17.4±4.47
2.5mg	0.335±0.030	2.0(1.5-2.5)	6.62±1.10 ^{注2)}	16.1±2.50
8mg	0.971±0.125	2.0(1.5-2.0)	16.8±1.54	13.8±0.660

Mean±SD, n=6, t_{max}：中央値(範囲), 注1)算出できず、注2)n=5

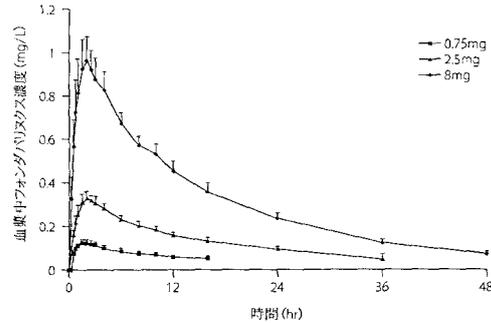


図-1 単回皮下投与した時の血中フォンダパリナクス濃度推移 (Mean±SD, n=6)

フォンダパリナクスナトリウム0.75~8mgの単回皮下投与において、フォンダパリナクスの薬物動態はほぼ線形性を示した。また、高齢者に1日1回反復皮下投与した結果、フォンダパリナクスは投与3日目に定常状態に到達し、反復投与による薬物動態の変化はみられなかった。急性肺血栓塞栓症患者及び急性深部静脈血栓症患者にフォンダパリナクスナトリウム5mg(体重50kg未満)、7.5mg(体重50~100kg)を1日1回反復皮下投与した時の定常状態の血中フォンダパリナクス濃度は、病態及び投与量間による大きな違いはなく、投与前及び投与後±2時間で、それぞれ、0.485±0.164mg/L及び1.183±0.326mg/L(Mean±SD：病態別、投与量別のデータを併合)であった。

なお、急性肺血栓塞栓症患者及び急性深部静脈血栓症患者(体重100kg超)に10mgを1日1回反復皮下投与した時の定常状態の血中フォンダパリナクス濃度は、5mg(体重50kg未満)、7.5mg(体重50~100kg)の成績と大きな違いはなかった(外国人データ)。

2. 代謝・排泄

フォンダパリナクスナトリウムは皮下投与後、投与量の大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人に単回皮下投与した時の投与後120時間までのフォンダパリナクスの尿中排泄率(投与量に対する%)は、約80%であった。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外臨床試験における母集団薬物動態解析の結果、フォンダパリナクスの全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられた。

フォンダパリナクスナトリウムはCYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4活性を阻害しない(*in vitro*)²⁾。

3. 腎障害患者における薬物動態(外国人データ)

腎障害患者にフォンダパリナクスナトリウム4mgを単回静脈内投与した結果、クレアチンクリアランスの低下に伴いフォンダパリナクスのAUC_{0-∞}が増加し、消失半減期は延長した(表-2)。

表-2 4mg単回静脈内投与時の腎機能別の薬物動態パラメータ

クレアチンクリアランス (mL/min) (検査者数)	>90 (n=5)	61-90 (n=5)	31-60 (n=5)	10-30 (n=5)
C _{max} (mg/L)	0.914±0.207	1.063±0.240	1.052±0.179	1.009±0.175
AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	7.6±1.2	11.5±2.0	18.3±4.7	43.8±8.7
t _{1/2} (hr)	13.1±3.6	17.9±0.94	28.7±7.5	71.5±11.7
CL (mL/min)	7.82±1.21	5.22±1.15	3.35±0.85	1.37±0.29
CL _r (mL/min)	5.51±0.54	3.77±1.24	2.16±0.59	0.54±0.27

Mean±SD

*承認の用法は皮下投与である。

下肢整形外科手術施行患者を、クレアチンクリアランスを指標として3段階(50mL/min未満、50mL/min以上80mL/min以下、80mL/min超)に分けて母集団薬物動態解析した結果、80mL/min超の患者に対する全身クリアランスは、50mL/min以上80mL/min以下の患者で20~28%、50mL/min未満の患者で37~57%低下した。

また、深部静脈血栓症患者の成績でも同様に、クレアチンクリアランス50mL/min以上80mL/min未満の患者及び30mL/min以上50mL/min未満の患者の全身クリアランスは、80mL/min以上の患者に比べ、21%及び35%減少した。なお、30mL/min未満の患者では、80mL/min以上の患者に比べ64%減少し、血中濃度の上昇が示唆された。

4. 肝障害患者における薬物動態(外国人データ)

中等度肝障害患者にフォンダパリナクスナトリウム7.5mgを単回皮下投与した時の薬物動態は、肝機能による影響を受けなかった。

5. 高齢者における薬物動態

高齢者にフォンダパリナクスナトリウム2.5mgを単回皮下投与した時の薬物動態は、健康成人とほぼ類似していた。

6. 相互作用(外国人データ)

ワルファリン、アスピリン、ピロキシカム(NSAID)、又はジゴキシンと併用投与した時、フォンダパリナクスナトリウムはいずれの併用薬物の血液凝固系の薬力学活性パラメータにも影響を及ぼさず、またジゴキシンの薬物動態にも影響を与えなかった。また、フォンダパリナクスの薬物動態は、いずれの併用薬物による影響も受けなかった。

7. その他の薬物速度論的パラメータ

フォンダパリヌクスナトリウム2.5mgを単回皮下投与した時の絶対的生物学利用率は101%であった。

臨床血中濃度(2 μ g/mL以下)での血漿蛋白結合率は97~98.6%であり、フォンダパリヌクスは主に血漿中のアンチトロンピンⅢ(ATⅢ)と結合した³⁾。

【臨床成績】

(1) 急性肺血栓症患者における成績(オープンラベル試験)

血行動態の安定している急性肺血栓症患者41例を対象に、初期治療として、フォンダパリヌクスナトリウム(31例*、用量は体重により規定、50kg未満:5mg、50~100kg:7.5mg、100kg超:10mg)の1日1回皮下投与又は未分画ヘパリン(10例*、APTTがコントロール値の1.5~2.5倍になるよう用量を調節)の持続静脈内投与を原則として5~10日間実施した(初期治療期間)。また、初期治療の開始とともにフルファリンカリウム(PT-INRが1.5~3.0になるよう用量を調節)の併用を開始し、初期治療終了後は90日後まで単独で継続投与した(継続治療期間)。なお、フォンダパリヌクスナトリウム10mgが投与された症例はなかった。初期治療期間及び継続治療期間において、症候性の静脈血栓症の再発が認められた症例は、両群ともなかった。また、初期治療期間中にMajor bleedingが認められた症例は、両群ともなかった。

*抗凝固療法の開始が必要な場合、治療薬投与開始前24時間以内のヘパリンの投与は可とした。

フォンダパリヌクスナトリウム群19例、未分画ヘパリン群5例でヘパリンの前投与があった。

なお、ヘパリンの前投与があった場合、治療薬投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から1時間以後、ヘパリンのボラス静脈内投与終了から2時間以後、ヘパリンの皮下投与から6時間以後との規定を設けた。

(2) 急性深部静脈血栓症患者における成績(オープンラベル試験)

急性深部静脈血栓症患者39例を対象に、初期治療として、フォンダパリヌクスナトリウム(29例*、用量は体重により規定、50kg未満:5mg、50~100kg:7.5mg、100kg超:10mg)の1日1回皮下投与又は未分画ヘパリン(10例*、APTTがコントロール値の1.5~2.5倍になるよう用量を調節)の持続静脈内投与を原則として5~10日間実施した(初期治療期間)。また、初期治療の開始とともにフルファリンカリウム(PT-INRが1.5~3.0になるよう用量を調節)の併用を開始し、初期治療終了後は90日後まで単独で継続投与した(継続治療期間)。なお、フォンダパリヌクスナトリウム10mgが投与された症例はなかった。初期治療期間及び継続治療期間において、症候性の静脈血栓症の再発が認められた症例は、両群ともなかった。また、初期治療期間中に、2単位以上の輸血を必要としたMajor bleedingが本剤投与群の1例に認められた。

*抗凝固療法の開始が必要な場合、治療薬投与開始前24時間以内のヘパリンの投与は可とした。

フォンダパリヌクスナトリウム群15例、未分画ヘパリン群4例でヘパリンの前投与があった。

なお、ヘパリンの前投与があった場合、治療薬投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から1時間以後、ヘパリンのボラス静脈内投与終了から2時間以後、ヘパリンの皮下投与から6時間以後との規定を設けた。

【薬効薬理】

1. 静脈血栓症モデルに対する効果

ラットのトロンボプラスチン誘発静脈血栓症モデルにおいて、フォンダパリヌクスナトリウムは皮下投与により大静脈内の血栓形成を抑制し、そのED₅₀は0.20mg/kgであった。ラットの大静脈狭窄血栓症モデル及び大静脈非狭窄血栓症モデルにおいて、静脈内投与により血栓形成を抑制し、それらのED₅₀は0.028mg/kg及び0.074mg/kgであった。ウサギのWesslerうっ血性血栓症モデルにおいて、0.17mg/kg以上の皮下投与により、頸静脈内の血栓形成を抑制した。

2. 作用機序

フォンダパリヌクスはATⅢに高親和性に結合し、ATⅢの抗第Ⅹa因子活性を顕著に増強させることにより、トロンビン産生を阻害する。フォンダパリヌクスの作用は第Ⅹa因子に対して選択的であり、ヘパリンとは異なり、ATⅢの抗トロンビン活性をほとんど増強しない⁴⁾。

3. 止血に及ぼす影響

ラットの皮下出血モデルにおいて、フォンダパリヌクスナトリウムはヘパリンより軽度の、用量依存性のない出血率の増加を示したが、ラットにおける治療係数(皮下出血率を3倍に増加させる用量/血栓形成を50%抑制する用量)はヘパリンや低分子ヘパリンより高値を示した。フォンダパリヌクスナトリウムはマウス及びラットの尾先端切断による出血を増大させたが、その作用はプロタミン硫酸塩の投与により、血栓形成抑制作用に影響することなく抑制された。

4. HIT抗体との交差反応性

フォンダパリヌクスは血小板第4因子に対してほとんど結合せず、ヘパリン起因性血小板減少症患者血清と交差反応性を示さなかった。

5. ヒト血液凝固時間に及ぼす影響

フォンダパリヌクスナトリウム2.5mg投与により、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、活性化凝固時間(ACT)、プロトロンビン(PT-INR)、出血時間、線溶活性といった通常の凝固能検査に臨床上有意味な影響はみられなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

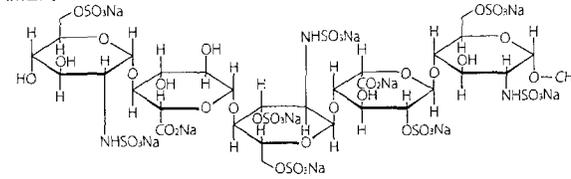
一般名: フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)

化学名: Decasodium methyl O-(2-deoxy-6-O-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-glucopyranosyluronic acid)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-deoxy-3,6-di-O-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronic acid)-(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-6-O-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranoside

分子式: C₃₁H₄₃N₃Na₁₀O₄₉S₈

分子量: 1728.08

構造式:



性状: 白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

内容液に着色や浮遊物等の異常が認められないことを確認すること。

【包装】

アリクストラ皮下注 5mg (0.4mL): 10シリンジ

アリクストラ皮下注 7.5mg (0.6mL): 10シリンジ

【主要文献】

- 1) Lagrange, F., et al.: *Thromb Haemost*, 87, 831-835 (2002)
- 2) Lieu, C., et al.: *Clin Pharmacokinet*, 41, 19-26 (2002)
- 3) Paolucci, F., et al.: *Clin Pharmacokinet*, 41, 11-18 (2002)
- 4) Olson, S.T., et al.: *J Biol Chem*, 267, 12528-12538 (1992)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

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

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)