

2009年3月3日

ト文書の写しを法的保護者に渡す。アセント文書の原本は診療録とともに保管する。

概ね 11 歳以下の患者に対しては、試験に関する説明を口頭でわかりやすく行い、可能な限り口頭で同意を確認する。本人から口頭で了解が取れた場合は、法的保護者が署名した同意書に、本人から了解が取れたことを記載する。

12.3 被験者の個人情報の保護

本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。試験実施にかかわる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。また、病院外に提出する症例調査票の作成、取扱い等においても、被験者を被験者番号により特定し、そのプライバシー保護について配慮する。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しない。試験実施施設責任医師は、本試験およびデータ解析の終了後も原資料を安全に保管する。

12.4 プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

13 費用負担と健康被害への対応

13.1 試験参加者が負担する費用

本試験で行う治療は日常診療の範囲であるため、試験参加中の治療費はすべて患者の保険および自己負担によって支払われる。被検薬のバルサルタンはノバルティスファーマ株式会社より無償で提供されるが、対照薬である球形吸着炭の企業からの無償提供はない。

また、本試験では一部の患者を対象に薬物動態検査が行われるが、その検査費用はノバルティスファーマ株式会社が負担する。

13.2 健康被害への対応

本試験で健康被害が生じた場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に患者の保険および自己負担によって支払われる。担当医師は、試験開始前に医師賠償責任保険に加入する。

14 研究実施計画書の改訂

14.1 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書を改訂する場合は、研究代表者（20.1）がプロトコル委員会（20.2）と協議の上、効果安全性評価委員会（20.3）の承認を得るものとする。改訂部分はすみやかに試験実施施設責任医師に文書で通知する。改訂がなされた場合、改訂された研究実施計画書および説明文書・同意書は各試験実施施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。担当医師は被験者にすみやかに改訂の旨を通知し、被験者に対する適切な治療および事後処理を保証する。

14.2 試験期間の延長

研究代表者（20.1）は、予定した試験期間内に目標症例数が確保できない場合、試験期間を延長して研究を継続することがある。試験実施期間を延長した場合には試験実施施設責任医師と合意し、各試験実施施設での倫理審査委員会の承認を得る。

14.3 試験の中止または中断

試験を早期に中止する場合は、研究代表者（20.1）が研究グループと協議の上、効果安全性評価委員会（20.3）の承認を得るものとする。この場合、研究代表者（20.1）はすみやかに試験実施施設責任医師にその旨を文書で通知する。担当医師は各試験実施施設の倫理審査委員会にその旨を文書で通知するとともに、被験者にすみやかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療および事後処理を保証する。

14.4 新たな情報の報告

本試験に用いるすべての薬剤の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者（20.1）は必要に応じて試験実施施設責任医師に文書にて報告する。また、担当医師は、被験者の法的保護者に速やかにその旨を通知し、被験者への適切な治療および事後処理を行う。

新たな情報により説明文書の改訂の必要がある場合は速やかに改訂し、各試験実施施設の倫理審査委員会の承認を得る。試験実施施設責任医師は、改訂された説明文書を用いて被験者の法的保護者に改めて説明し、試験への参加の継続について自由意思による同意を文書により得る。

15 品質管理および品質保証

研究代表者(20.1)は、試験の実施ならびにデータの作成、記録および報告が研究実施計画書に従って実施されるように品質管理および品質保証を行う。本試験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するため、データの取り扱いの各段階(試験の依頼、モニタリング、症例調査票の内容の確認、データベースの作成と修正の手順、統計解析、およびそれらに伴う記録・報告等)を、研究代表者(20.1)の指名する担当者が実施する。

15.1 モニタリングと監査

試験が研究実施計画書を遵守して実施されているか、データが正確に収集されているかを確認するために、本試験では中央モニタリングを実施する。中央モニタリングは、データセンター(20.4)に収集された症例調査票のデータを対象として行う。データセンター(20.4)が試験実施施設および担当医師に対して実施するモニタリングの内容および手順は、業務手順書に別途定める。なお、施設訪問によるモニタリングは予定していない。

16 記録の保存

本試験に参加する試験実施施設は、研究代表者(20.1)および各試験実施施設の倫理審査委員会が保存すべきと規定した文書を試験終了後5年間保存しなければならない。

17 公表に関する取り決め

本試験の結果を専門の学会、雑誌等外部に発表する場合には、事前に研究代表者(20.1)の承諾を得るものとする。また、公表の際には被験者の個人情報の保護に留意する。

18 臨床試験登録

本試験は、最初の患者登録までに大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)「臨床試験登録システム」に登録し、情報公開する。

19 利益相反と研究資金源

本試験では、被検薬のバルサルタンはノバルティスファーマ株式会社から無償提供され、一部の患者を対象に行われるバルサルタンの薬物動態検査の費用も同社が負担する。本試験は公的な資金を用いて行う予定であり、同社は本試験に関する意思決定には一切関与しない。

20 試験実施体制

本試験は、日本小児腎臓病学会 小児 CKD 対策小委員会が実施する。

20.1 研究代表者

上村 治
あいち小児保健医療総合センター 腎臓科
〒474-8710 愛知県大府市森岡町尾坂田 1-2
TEL : 0562-43-0500 FAX : 0562-43-0513
E-mail : osamu_uemura@mx.achmc.pref.aichi.jp

20.2 プロトコル委員会

上村 治 あいち小児保健医療総合センター腎臓科
伊藤秀一 国立成育医療センター腎臓科
里村憲一 大阪府立母子保健総合医療センター
中村秀史 国立成育医療センター治験管理室
服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科
和田尚弘 静岡県立こども病院腎臓内科

20.3 効果安全性評価委員会

本田雅敬 東京都立清瀬小児病院
松山 健 公立福生病院 日本腎臓学会 CKD 対策小委員会委員
大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学

20.4 データセンター

データマネジメント
NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)
代表 (データセンター長) : 大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 3F
TEL : 03-5297-6258 FAX : 03-5297-6259 E-mail : datacenter@crsu.org

20.5 研究事務局

あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

2009年3月3日

事務局責任者：永井琢人

〒474-8710 愛知県大府市森岡町尾坂田 1-2

TEL: 0562-43-0500 FAX: 0562-43-0500

E-mail: takuhito_nagai@mx.achmc.pref.aichi.jp

20.6 薬物動態検査および被検薬の提供

ノバルティスファーマ株式会社

〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

TEL : 03-3797-8000 FAX : 03-3486-6567

21 参考文献

1. CKD 診療ガイド. 日腎会誌. 2007;49:755-870
2. 服部元史, 川口洋, 伊藤克己, 門倉芳枝. 保存期小児慢性腎不全患者に対する低タンパク(低リン)食療法の試み. 日児誌. 1992;96:1046-1057.
3. Jureidini KF, Hogg RJ, van Renen MJ, Southwood TR, Henning PH, Cobiac L, et al. Evaluation of long-term aggressive dietary management of chronic renal failure in children. *Pediatr Nephrol*, 1990;4:1-10.
4. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007;Issue 4
5. 酒井科, 伊藤拓, 伊藤克己. 小児慢性腎不全に対するクレメジンの調査結果. 腎と透析. 1998;45:115-133
6. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney diseases. *Cochrane database of Systematic Reviews*, 2006;Issue 4
7. Remuzzi A, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1991;39:1267-1273
8. Ruggenti P, et al: REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;365:939-946
9. Jafar TH, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*, 2001;135:73-87
10. Nakao N, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATIVE): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;361:117-124
11. Fine RN, Whyte DA, Boydston II: Conservative Management of Chronic Renal Insufficiency. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) : *Pediatric Nephrology*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004;pp 1291-1311
12. Vogt BA, Avner ED: Renal Failure. In Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds) : *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed, Saunders, Philadelphia, 2007;pp 2206-2214
13. Litwin M, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz J. Add-on therapy with angiotensin II receptor I blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol*, 2006;21:1716-1722
14. Flynn JT, et al: Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr*, 2006;149:746-54
15. 早川英樹, 桑原正喜, 上村治他. 小児の正常血清クレアチニン値(酵素法)の検討—身長との関係—. *医学検査*. 53 : 1285-1289, 2004.
16. John M. Castelleo JM. Sample Size Computations and Power Analysis with the SAS® System. Proceedings of the Twenty-Fifth Annual SAS Users Group International Conference, Paper 265-25. Cary, North Carolina: SAS Institute Inc.; 2000.
17. Lachin JM. Introduction to Sample Size Determination and Power Analysis for Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1981;2:93-113.
18. Pasternack BS, Gilbert HS. Planning the duration of long-term survival time studies designed for accrual by cohorts. *J Chronic Dis* 1971;24:681-700.
19. George SL, Desu MM. Planning the size and duration of a clinical trial studying the time to some critical event. *J Chronic Dis* 1974;27:15-24.

付録1 高血圧診断基準

年齢、体格別の血圧上限値（90パーセンタイル）（下記文献より引用，改変）

年齢	身長(cm)		収縮期血圧(mmHg)	拡張期血圧(mmHg)
	男	女		
1-3 歳	95以下		105	60
4-6 歳	120以下		110	70
7-9 歳	135以下		115	75
10-12 歳	155以下		120	75
13-14 歳	165以下	160以下	125	78
15-16 歳	175以下	160以上	130	80
17歳以上	175以上		135	85

- 1、 安静時血圧で上記の基準値を超える場合、高血圧と判定する。
- 2、 血圧はマンシェットの幅が細すぎると高めに、太すぎると低めになるため、適切なサイズを選択する。

Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents.
Pediatrics. 98:649- 658, 1996

付録2 ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択

1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正

1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正

1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正

1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正

2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

2002年10月、米国、WMAワシントン総会で第29項目明確化のための注釈が追加

2004年10月、WMA東京総会で第30項目明確化のための注釈が追加

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料および個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は患者の身体的および精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるをえない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的および社会的利益よりも優先されなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断および治療方法の改善ならびに疾病原因および病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断および治療方法であっても、その有効性、効果、利用しやすさおよび質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。

7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断および治療方法に危険と負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康と権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的および医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないかまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々およびその研究が自分の治療と結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法および規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法および規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシーおよび尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源および十分な実験ならびに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてのヒトを対象とする実験手続の計画と作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言、および適切な場合には、承認を得るために特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサーおよびそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律および規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニタリングする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニタリングによる情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こりうる利害の衝突および被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療

担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。

16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想しうる危険および負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けたうえでその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意および被験者の身体的、精神的完全無欠性およびその人格に関する研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こりうる利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益および起こりうる危険ならびに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認したうえで、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。

24. 法的無能力者、身体的もしくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限り、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的に無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほか、さらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限り行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。
27. 著者および発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わりおよび可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公開のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究を治療と結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値がありうるとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究が治療と結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険、負担および有効性は、現在最善とされている予防、診断および治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断および治療方法が存在しない場合の研究において、プラセボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断および治療方法を利用できることが保障されなければならない。
31. 医師は治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。

32. 患者治療の際に、証明された予防、診断および治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないかまたは新しい予防、診断および治療方法が、生命を救う、健康を回復する、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

***脚注：**

WMA ヘルシンキ宣言第 29 項目明確化のための注釈

WMA はここに、プラセボ対照試験を行う際には最大限の注意が必要であり、また一般にこの方法は既存の証明された治療法がないときに限って利用するべきであるという立場を改めて表明する。しかしながら、プラセボ対照試験は、たとえ証明された治療法が存在するときであっても、以下の条件のもとでは倫理的に行ってよいとされる。・やむを得ず、また科学的に正しいという方法論的理由により、それを行うことが予防、診断または治療方法の効率性もしくは安全性を決定するために必要である場合。・予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラセボを受ける患者に深刻または非可逆的な損害という追加的リスクが決して生じないであろうと考えられる場合。

ヘルシンキ宣言の他のすべての項目、特に適切な倫理、科学審査の必要性は順守されなければならない。

WMA ヘルシンキ宣言第 30 項目明確化のための注釈

WMA はここに次の見解を再確認する。すなわち、研究参加者が研究によって有益と確認された予防、診断および治療方法、または他の適切な治療を試験終了後に利用できることは、研究の計画過程において明確にされていることが必要である。試験後の利用に関する取決めまたはその他の治療については、倫理審査委員会が審査過程でその取決めを検討できるよう、実験計画書に記載されなければならない。

(日本医師会訳)

貯法:

室温保存

使用期限:

包装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

選択的AT₁受容体ブロッカー

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)

ディオバン錠20mg
ディオバン錠40mg
ディオバン錠80mg
ディオバン錠160mg
DIOVAN® Tablets
バルサルタン錠

承認番号	20mg: 21200AMZ00562000	40mg: 21200AMZ00563000	80mg: 21200AMZ00564000	160mg: 21600AMZ00519000
	20mg・40mg・80mg		160mg	
薬価収載	2000年11月		2004年12月	
販売開始	2000年11月		2004年12月	
国際誕生	1996年5月			

NOVARTIS

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

成分・含量	1錠中バルサルタン 20mg		
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、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、酸化チタン、三酸化鉄		
性状	淡黄色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	NV 132		
大きさ(約)	直径: 7.1mm 厚さ: 2.6mm 質量: 0.10g		
成分・含量	1錠中バルサルタン 40mg		
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、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、酸化チタン		
性状	白色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	NV 133		
大きさ(約)	直径: 7.1mm 厚さ: 2.8mm 質量: 0.10g		
成分・含量	1錠中バルサルタン 80mg		
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、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、酸化チタン		
性状	白色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	NV 134		
大きさ(約)	直径: 8.6mm 厚さ: 3.7mm 質量: 0.21g		

ディオバン錠 160mg	成分・含量	1錠中バルサルタン 160mg		
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、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、酸化チタン		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
識別コード	NV 135			
大きさ(約)	長径: 14.6mm 短径: 5.8mm 厚さ: 5.7mm 質量: 0.41g			

【効能又は効果】

高血圧症

【用法及び用量】

通常、成人にはバルサルタンとして40~80mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。

【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)
 - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 (「2. 重要な基本的注意」(1)の項参照)
 - (2) 高カリウム血症の患者 (「2. 重要な基本的注意」(2)の項参照)
 - (3) 重篤な腎機能障害のある患者 [腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の場合には、投与量を減らすなど慎重に投与すること。]
 - (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者 [本剤は主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので用量を減らすなど慎重に投与すること。外国において、軽度~中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。]
 - (5) 脳血管障害のある患者 [過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。]
 - (6) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。



(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

(3) 本剤の投与によって、初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

- 1) 血液透析中の患者
- 2) 利尿降圧剤投与中の患者（特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症状性の低血圧が生じることがある））

3) 厳重な減塩療法中の患者

(4) 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
(6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので血清カリウム濃度に注意する。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。危険因子：腎機能障害

4. 副作用

承認時までの調査556例中、自覚症状が68例（12.2%）、臨床検査値異常が58例（10.4%）、計120例（21.6%）に副作用が認められた。主な自覚症状は、めまい14件（2.5%）、腹痛9件（1.6%）、咳嗽7件（1.3%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇18件（3.2%）、CK（CPK）上昇17件（3.1%）、AST（GOT）上昇14件（2.5%）等であった。

市販後の使用成績調査6,478例中、自覚症状が324例（5.0%）、臨床検査値異常が214例（3.3%）、計502例（7.7%）に副作用が認められた。主な自覚症状は、めまい57件（0.9%）、頭痛24件（0.4%）、動悸10件（0.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、血中尿酸値上昇33件（0.5%）、BUN上昇30件（0.5%）、血清クレアチニン上昇27件（0.4%）等であった。

（承認時まで及び市販後2003年5月までの集計）

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 2) 肝炎（頻度不明）
- 3) 腎不全（頻度不明）
- 4) 高カリウム血症（0.1%未満）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

5) ショック、失神、意識消失（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

6) 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

7) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、虚汗、意識障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	光線過敏症	発疹、そう痒	蕁麻疹
精神神経系	—	めまい ^{注2)} 、頭痛	眠気、不眠
血液	—	白血球減少、好酸球増多、貧血	—
循環器	—	低血圧 ^{注2)} 、動悸	頻脈、心房細動
消化器	—	嘔気、腹痛	嘔吐、下痢、便秘、口渇、食欲不振
肝臓	—	AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、ビリルビン値の上昇	—
呼吸器	—	咳嗽	咽頭炎
腎臓	—	血中尿酸値上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇	—
電解質	—	血清カリウム値上昇	—
その他	—	筋肉痛、関節痛	胸痛、疲労感、しびれ、味覚異常、ほてり、血糖値上昇、血清コレステロール上昇、血清総蛋白減少、腰背部痛、脱力感

注1) このような場合には投与を中止すること。
注2) このような場合には減量、休養するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 高齢者の薬物動態試験で、本剤の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている（【薬物動態】の項参照）。
- (3) 臨床試験では65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者において本剤の効果、安全性に差は認められていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

* (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬並びにアンジオテンシン変換酵素阻害薬で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。〕^{1,2)} また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵

素阻害薬におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。¹⁾

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。(動物実験(ラットの授乳期経口投与)の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。

また、動物実験(ラットの産前及び授乳期経口投与)の600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。]

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. 過量投与

徴候・症状: 本剤の過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。

処置: 通常、次のような処置を行う。

1) 催吐及び活性炭投与

2) 著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。

注意: バルサルタンの血漿タンパクとの結合率は93%以上であり、血液透析によって除去できない。

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)

【薬物動態】

1. 血中濃度^{a)}

健康成人男子にバルサルタン20、40、80及び160mg (80mg×2)を単回経口投与した場合、速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後2～3時間で最高濃度に到達した。また、Cmax及びAUCは160mg投与まで投与量の増加に比例して増大し、消失半減期は4～6時間であった。

投与量	Tmax (h) ^{b)}	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	T1/2 (h)
20mg	2	0.86±0.53	5.2±3.1	3.7±0.8
40mg	3	1.37±0.53	8.9±4.0	4.0±1.3
80mg	3	2.83±0.92	18.0±5.8	3.9±0.6
160mg	3	5.26±2.30	33.9±18.9	5.7±1.8

n=6、平均±標準偏差 ※: 中央値

2. 代謝

健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与8時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、その他に代謝物として4-ヒドロキシ体が認められ¹⁾、主としてCYP2C9が関与していると考えられる。¹⁾ (外国人のデータ)

3. 排泄

(1) 健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与した後の排泄率は以下のとおりであった。¹⁾ (外国人のデータ)

	糞中	尿中
総排泄率	86% (168時間値)	13% (168時間値)
未変化体	71% (12～72時間値)	10% (48時間値)
4-ヒドロキシ体	8% (12～72時間値)	1% (48時間値)

(2) 健康成人男子にバルサルタン20、40、80及び160mg (80mg×2)を空腹時単回経口投与した際、投与後48時間までに投与量の9～14%が未変化体として尿中に排泄された。¹⁾

4. 連続投与時の蓄積性¹⁾

健康成人男子にバルサルタン160mg (80mg×2)を1日1回7日間連続経口投与したとき、血漿中の未変化体濃度の投与回数に伴う上昇は認められなかった。また、初回及び投与7日目の薬物動態パラメータはほぼ同等であり、蓄積性は認められなかった。

5. 高齢者での試験¹⁾

65歳以上の健康成人男子にバルサルタン80mgを単回経口投与したときの血漿中の未変化体濃度推移は、65歳未満の健康成人男子に投与した場合に比べてCmaxが1.2倍、AUCが1.7倍高く、AUC及び消失半減期において有意な差 (P<0.05) が認められた。(外国人のデータ)

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含め、国内で実施した臨床試験成績の概要は次のとおりである。

臨床試験成績

(1) 国内で実施された臨床試験における臨床効果の概要は次のとおりである。

疾患名	下降 (降圧率)	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症	74.1% (366/494)	79.7% (366/459)
腎障害を伴う高血圧症 ¹⁾	82.8% (24/29)	82.8% (24/29)
重症高血圧症 ¹⁾	77.4% (24/31)	85.7% (24/28)
合計	74.7% (414/554)	80.2% (414/516)

なお、本態性高血圧症(軽症～中等症)患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤の有用性が認められている。

(2) 長期投与試験¹⁾

本態性高血圧症(軽症～中等症)患者に、1日1回20～160mgを52週間経口投与した際、本剤単独療法、利尿剤併用療法及びCa拮抗薬併用療法のいずれにおいても耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された。

	下降 (降圧率)	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
単独療法	64.3% (45/70)	78.9% (45/57)
利尿剤併用療法	77.3% (17/22)	77.3% (17/22)
Ca拮抗薬併用療法	66.7% (8/12)	66.7% (8/12)
合計	67.3% (70/104)	76.9% (70/91)

(3) 循環動態に及ぼす影響¹⁾

本態性高血圧症(軽症～中等症)患者に、1日1回40～160mgを12～36週間経口投与した際、心ポンプ機能に有意な変動を認めず、末梢血管抵抗を減少させ安定した降圧作用を示した。

(4) 血清脂質・糖代謝に及ぼす影響¹⁾

本態性高血圧症(軽症～中等症)患者に、1日1回40～160mgを12週間経口投与した際、血清脂質・糖代謝に有意な変動を認めず、良好な降圧効果を示した。

【薬効薬理】

バルサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体サブタイプAT₂受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して拮抗することによって降圧作用をあらわす。

1. 降圧作用

- バルサルタンは経口投与により、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット (SHR)、ナトリウム枯渴マーマーモセットの血圧を用量依存的に下降させるが、DOCA/salt型高血圧ラットの血圧には影響を及ぼさない。
- バルサルタンは連続(4週)経口投与後に休薬しても、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット (SHR) において、リバウンド現象を示さない。
- バルサルタンは長期連続(44週)経口投与により、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHR-SP) の血圧を持続的に下降させるが、心拍数の著変を示さない。また、長期連続(48週)経口投与により、大動脈血管の肥厚を抑制する。



2. 血行動態並びに心臓に及ぼす作用

- (1) バルサルタンは経口投与により、自然発症高血圧ラット (SHR) の臓器血流量を減少させることなく、腎血流量を有意に増加する。
- (2) バルサルタンは連続 (4週) 経口投与により虚血性心不全モデルラットの心肥大を、長期連続 (48週) 経口投与により脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHR-SP) の心肥大を抑制する。

3. 腎機能に及ぼす作用

バルサルタンは連続経口投与により、腎部分除去ラット (6週) 及び脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHR-SP) (32週、40週、44週) の腎障害の悪化を抑制する。

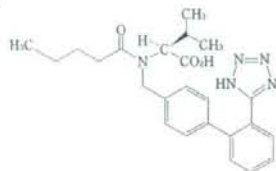
4. 作用機序

バルサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体サブタイプAT₁受容体に選択的に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルでは競合的に拮抗することが明らかにされている。

- (1) バルサルタンはラット大動脈平滑筋において、AT₁受容体に対するアンジオテンシンⅡの結合を競合的に阻害する。¹⁶ また、AT₁受容体以外の受容体に対してほとんど親和性を示さない。
- (2) バルサルタンはウサギ摘出大動脈リング標本において、ノルアドレナリン、セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対しては抑制作用を示さず、アンジオテンシンⅡによる収縮を特異的に抑制する。¹⁷
- (3) バルサルタンは経口投与により、脊椎破壊ラットにおける交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応の抑制作用を示さず、アンジオテンシンⅡによる昇圧反応を特異的に抑制する。¹⁸
- (4) バルサルタンはウシ副腎球状層細胞におけるアンジオテンシンⅡによるアルドステロンの産生を有意に抑制する。¹⁹
- (5) バルサルタンはヒト気管支上皮細胞のACE活性とブラジキニン分解に影響を及ぼさない。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: バルサルタン (Valsartan)

化学名: (-)-N-[4-[2-(1H-Tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-L-valine

分子式: C₂₈H₃₅N₅O₃

分子量: 435.52

性状: 白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(95)に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約103℃

分配係数: 3.62 (1-オクタノール/水)、0.46 (1-オクタノール/pH7.0緩衝液) [pH7.0緩衝液の組成 (mol/L): リン酸水素二ナトリウム十二水和物 (0.164)、クエン酸一水和物 (0.018)、塩化カリウム (0.573)]

**【包装】

ディオバン錠20mg	140錠 (PTP)
ディオバン錠40mg	140錠 (PTP)
	700錠 (PTP)
	500錠 (バラ)



ディオバン錠80mg	140錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
	700錠 (PTP)
	500錠 (バラ)
ディオバン錠160mg	100錠 (PTP)
	140錠 (PTP)
	300錠 (PTP)
	700錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; Arch. Intern. Med. 157(24), 2413, 1997 (DIOS00476)
- 2) Briggs, G. G. et al.; Ann. Pharmacother. 35(7), 859, 2001 (DIOS01486)
- 3) Cooper, W. O. et al.; N. Engl. J. Med. 354(23), 2443, 2006 (CIBS00362)
- 4) 丁 宗鉄ほか; 臨床医薬 14(10), 1703, 1998 (DIOJ00002)
- 5) Waldmeier, F. et al.; Xenobiotica 27(1), 59, 1997 (DIOM00094)
- 6) Taavitsainen, P. et al.; Eur. J. Clin. Pharmacol. 56, 135, 2000 (DIOM00456)
- 7) 丁 宗鉄ほか; 臨床医薬 14(10), 1727, 1998 (DIOJ00003)
- 8) Siouf, A. et al.; Biopharm. Drug Dispos. 19(4), 237, 1998 (DIOM00214)
- 9) 吉永 馨ほか; 臨床医薬 14(10), 1923, 1998 (DIOJ00012)
- 10) 吉永 馨ほか; 臨床医薬 14(10), 1901, 1998 (DIOJ00013)
- 11) 吉永 馨ほか; 臨床医薬 16(2), 207, 2000 (DIOJ00018)
- 12) 市川秀一ほか; 臨床医薬 14(10), 1859, 1998 (DIOJ00011)
- 13) 梶山悟朗ほか; 臨床医薬 14(10), 1879, 1998 (DIOJ00010)
- 14) De, Gasparo, M. et al.; Regulatory Peptides 59(3), 303, 1995 (DIOM00044)
- 15) Criscione, L. et al.; Br. J. Pharmacol. 110(2), 761, 1993 (DIOM00020)

【文献請求先】

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



(14)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7413543-D42038

貯法
室温保存 湿気を避けて保存すること。

慢性腎不全用剤

指定医薬品

	カプセル	細粒
承認番号	(3AM) 728	21200AMZ00069
薬価収載	1991年11月	2000年7月
販売開始	1991年12月	2000年7月
再審査結果	1998年3月	-

使用期限
包装に表示の使用期限内に 使用すること。

クレメジン®カプセル200

クレメジン®細粒

KREMEZIN®

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

消化管に通過障害を有する患者[排泄に支障をきたすおそれがある。]

【組成・性状】


1. 組成

1カプセル又は細粒1包中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分		添加物
クレメジン カプセル200	クレメジン原体 (石油系炭化水素由来の球形微粒)	200mg	ラウリル硫酸 ナトリウム
クレメジン 細粒	多孔質炭素を高温にて酸化及び 還元処理して得た球形吸着炭	2g	-

2. 製剤の性状

クレメジンカプセル200:

販売名	色・剤型	識別コード	外形・大きさ
クレメジン カプセル200	キャップ及び ボディ:白色 硬カプセル	KRH102	 重さ(mg)・号数 長さ(mm)・幅径(mm) 277 1 19.2 6.9

クレメジン細粒: 黒色球形の粒子で、おはいはない。

【効能又は効果】

下記の疾患における尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延
慢性腎不全(進行性)

【用法及び用量】

通常、成人に1日6gを3回に分割し、経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 消化管潰瘍、食道静脈瘤を有する患者[固体のまま消化管を通過するので、患部を刺激するおそれがある。]
- 便秘を起こしやすい患者[便秘を増悪するおそれがあり、また基礎疾患に肝障害を有する患者では血中アンモニア値の上昇があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- 進行性の慢性腎不全と診断された保存療法期の患者を対象とすること。
本剤適用の前には血清クレアチニンの上昇により進行性の慢性腎不全であることを確認した上で、適用を考慮すること。
- 透析導入の遅延に関しては、本剤適用前の血清クレアチニン(S-Cr)の上昇の割合が中等度以上(1ヵ月当りの1/S-Crの変化が0.01dl/mg以上)であることを確認した上で、本剤の適用を考慮すること。これに相当する血清クレアチニン値の変化の目安は次表のとおりである。

1ヵ月前の血清クレアチニン値	→	現在の血清クレアチニン値
2.9mg/dL	→	3.0mg/dL
4.8mg/dL	→	5.0mg/dL
6.5mg/dL	→	7.0mg/dL

- 本剤服用中においては、血清クレアチニン及び尿毒症症状の変化等の経過を適宜観察し、投与開始6ヵ月を目標に投与継続の適否を検討する。改善が見られない場合には、中止又は他の療法を考慮する等の適切な処置を行うこと。
- 本剤服用中において改善が望めない状態に至った時は、透析療法導入等の適切な処置を行うこと。
- 他剤を併用する場合、本剤は吸着剤であることを考慮し、本剤との同時服用は避けること。
- ビタミンやホルモン等の生体内における恒常性については、これまでに特記すべき異常は認められていないが、本剤は吸着剤であることを考慮して、特に長期投与の際には、全身状態等に注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

「重要な基本的注意」の(5)項を参照

4. 副作用

総症例2,617例中、副作用が報告されたのは139例(5.31%)で、その主なものは便秘、食欲不振、悪心・嘔吐、腹部膨満感等の消化器症状(4.51%)であった。[再審査終了時¹⁾]

	副作用の頻度	
	1~2%未満	1%未満
皮膚 ^{注1)}		痒疹感 皮疹
消化器 ^{注1)}	便秘 ^{注2)} 食欲不振 悪心・嘔吐	腹部膨満感 胃重感 腹痛 下痢

注1) 症状があらわれた場合には減量又は休薬する等の適切な処置を行うこと。

注2) 症状が重い場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

注意すること[一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用があらわれやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、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】

(参考：動物)

吸収、排泄¹⁾

¹⁴C-標識クレメジン Mausに経口投与したとき、24時間後にほぼ全量が糞中に排泄され、生体内への吸収、蓄積性は認められなかった。

【臨床成績】

1. 一般臨床試験¹⁾

本剤の一般臨床試験は、保存療法期の慢性腎不全患者566例を対象として、本剤の投与を1日3～6g(分3)より開始し、主治医の判断により増減して実施された。その結果、透析導入時期は本剤投与で非投与群に比し延長されることが認められた。投与量6g/日における腎不全進行速度・自覚症状などに対する主治医判定は、有効以上55%(50/91)、やや有効以上85%(77/91)であった。

2. 二重盲検比較試験¹⁾

本剤の二重盲検比較試験は、プラセボを対照薬として、進行性の慢性腎不全患者244例(本剤群124例、プラセボ群120例)を対象とし、1日6g(分3)、24週間の投与で実施された。その結果、本剤群では血清クレアチニンの逆数-時間プロットの傾斜(S-Cr逆数傾斜)が試験後に有意に緩やかになり、また尿毒症症状は投与2週後より本剤群がプラセボ群に比し優れた改善を示した。本剤群の全般改善度は改善以上45%(55/122)、やや改善以上71%(87/122)であり、プラセボ群の22%(26/119)、33%(39/119)に比べ有意に優れていた。

S-Cr逆数傾斜の試験開始前後の比較

傾斜(10⁻³dL/mg・週)(Mean±SD)

	症例数	前	後	W検定
A群	119	-329±245	-222±378	***
P群	118	-293±184	-274±279	N.S.

***:p<0.001

W検定:Wilcoxon matched pairs signed-ranks test

3. 使用成績等の調査

(1) 使用成績調査¹⁾

保存療法期の慢性腎不全患者1,848例を対象として有効性の評価が行われた。その結果、判定不能例を除く全般改善度は改善以上で52.3%(917/1,753)、やや改善以上で68.1%(1,193/1,753)であった。

このうち65歳以上の高齢者は664例で、判定不能例を除く高齢者の全般改善度は改善以上で56.9%(353/620)、やや改善以上で72.1%(447/620)であった。

(2) 長期使用成績調査¹⁾

保存療法期の慢性腎不全患者361例を対象として48週間の長期使用に関する有効性及び安全性の評価が行われた。その結果、判定不能例を除く全般改善度は改善以上で57.5%(206/358)、やや改善以上で74.6%(267/358)であった。

【薬効薬理】

1. 慢性腎不全に対する作用

- (1) 腎不全モデルラットに投与したとき、腎不全病態悪化抑制(摂餌量・体重の維持、血清クレアチニン・尿素窒素の上昇抑制、糸球体濾過機能の低下抑制、腎組織病変の悪化抑制)が得られ、生存日数が延長する³⁻⁷⁾。
- (2) 保存期慢性腎不全患者に投与したとき、血清クレアチニンの上昇が抑制され、尿毒症症状が改善され、透析導入までの期間が延長される^{3,4)}。

2. 作用機序⁸⁾

本剤は、内服により慢性腎不全における尿毒症毒物を消化管内で吸着し、便とともに排泄されることにより、尿毒症症状の改善や透析導入を遅らせる効果をもたらす。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学名：炭 素

性状：黒色球形の粒子で、においはない。水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包 装】

クレメジンカプセル 200 1,000カプセル(PTP)
クレメジン細粒 2g×84包

【主要文献】

- 1) 秋澤忠男ほか：腎と透析 1998;45(3):373-388
- 2) 菅野三喜男ほか：基礎と臨床 1987;21(5):2411-2417
- 3) 越川昭三ほか：腎と透析 1987;23(2):373-381
- 4) 小出桂三ほか：臨床評価 1987;15(3):527-564
- 5) 越川昭三ほか：腎と透析 1986;21(1):199-206
- 6) F Kanai, et al.: Japanese Journal of Nephrology 1986; 28(9):1249-1259
- 7) 酒井 糾ほか：日本腎臓学会誌 1989;31(4):359-365
- 8) 小出桂三ほか：日本臨牀 1985;43(特別号):422-440

【文献請求先】

株式会社クレハ 医薬品二部
〒103-8552 東京都中央区日本橋浜町 3-3-2
電 話 03(3249)4741

製造販売元

株式会社クレハ

東京都中央区日本橋浜町 3-3-2

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



Daiichi Sankyo



プロモーション提携

株式会社 三和化学研究所

〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地