

一般名	商品名	剤型	添付文書の適応疾患（腎関係）	必要な適応症	適応が不十分	小児での安全性が確立していない	小児の用量の記載が不十分	国内にない医薬品	院内合成、試験薬、新規剤形が必要	禁忌
ウロキナーゼ 11 遺尿症	ウロキナーゼ	注	血栓症	慢性腎炎	○	○				
塩酸イミプラミン	トフアニール (10)(25)		遺尿症	遺尿症			4歳以上が望ましい			
	トリプタノール (10)(25)		夜尿症	遺尿症			○			
塩酸クロミプラミン	アナフラニール (10)(20)、注		遺尿症	遺尿症		注の場合	4歳以上が望ましい			
塩酸オキシブチニン	ポラキス (1)(2)(3)		頻尿、尿失禁、神経因性膀胱	遺尿症	○	○	○			
デスマプレシン	デスマプレシン	点鼻	尿崩症	遺尿症	○	低出生体重児、新生児、乳児				
塩酸フラボキサート	ブラダロン	錠、顆粒	頻尿、残尿感、慢性膀胱炎	遺尿症	○	○	○			
塩化ベタネコール	ベサコリン	散	低緊張性膀胱による排尿困難	遺尿症	○	○	○			
塩酸プロピペリン	パップフォー	錠(10)(20)	神経陰性膀胱、不安定膀胱	遺尿症	○	○	○			
12 その他										
プラバスタチンナトリウム	メバロチン	(5)(10)、細粒	高脂血症	ネフロゼ	○	○	○			
ウリナスタチン	ミラクリッド	注	肺炎、急性循環不全	溶血性尿毒症症候群？	○	○				
グルコンサンカルシウム	カルチコール	注、末	低カルシウム血症	低カルシウム、高カリウム			○			
沈降炭酸カルシウム	沈降炭酸カルシウム	散	消化器症状	低カルシウム血症、高リン血症	○		○			
沈降炭酸カルシウム	カルタン	錠、細粒	消化器症状	低カルシウム血症、高リン血症	○		○			
マキサカルシトール	オキサロール	注	慢性腎不全、副甲状腺機能低下症	腎性骨異常症(腎不全)		○	○			
カルシトリオール	ロカルトロール	カプセル、注	慢性腎不全、副甲状腺機能低下症	腎性骨異常症(腎不全)		低出生体重児	○			
アルファカルシドール	アルファロール	カプセル、液、散	慢性腎不全、副甲状腺機能低下症	腎性骨異常症(腎不全)			○			
塩酸セペラマー	レナジェル	錠	高リン血症(透析中)	高リン血症		○	○			
ベンズプロマロン	ユリノーム	錠	痛風、高尿酸血症	痛風、高尿酸血症		○	○			高度の腎機能障害、結石
クエン酸カリウム、クエン酸ウラリットU		錠	痛風あるいは高尿酸血症に伴う酸性尿	酸血症、高尿酸血症	○	○	○			
ポリステレンスルホン酸ナトリウム	ケイキサレート	粉末	高カリウム血症	高カリウム血症			○			
クエン酸ナトリウム	輸血用チトラミン「フソー」	注	血液の凝固防止	酸血症	○		○			
グルコン酸カリウム	グルコン酸K	錠、細粒	低カリウム血症	低カリウム血症		○	○			
塩化カリウム	スローケー	錠	低カリウム血症	低カリウム血症		有用性が確立していない	○			
トラネキサム酸	トランサミン	注、錠、カプセル、細粒	出血傾向	出血性膀胱炎？			○			
カルバゾクロムスルホン酸	アドナ	錠(10)(30)、散、注	出血傾向、腎出血	出血性膀胱炎？			○			
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	(50)(100)(200)	RA、銅・水銀・鉛中毒	システチン尿症？	○	○	○			
チオプロニン	チオラ	(100)	システチン尿症	システチン尿症		○	○			
アロプリノール	アロシトール	(100)	高尿酸血症	高尿酸血症		○	○			
アロプリノール	ザイロリック	(50)(100)	高尿酸血症	高尿酸血症		○	○			
エリスロポエチン	エボジン	注	腎性貧血	腎性貧血		○	○			
エリスロポエチン	エスポー	注	腎性貧血	腎性貧血		○	未熟児貧血に対する用量のみ記載			
腹膜透析液	ダイアニールPD2液 エクストラニール液 ミッドペリック液	液	慢性腎不全	慢性腎不全		○	○			
13 市販されていない薬剤	アミロライド レバミゾール クロラムブシル 中性リン酸塩 ポリチトラ、バイチトラ システアミン			尿管性酸血症？ ネフロゼ ネフロゼ 低リン血症 尿管性酸血症 システチン血症				○ ○ ○		○ ○ ○

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究

分担研究者 日本小児内分泌学会 田中 敏章 国立成育医療センター臨床検査部 部長

研究要旨 高インスリン血性低血糖症にたいする diazoxide は、新設された保険未承認薬使用検討会議に検討を申請する。2型小児糖尿病に対する経口血糖降下薬の適応拡大のために、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において松浦班が作られ、質の高い臨床研究が開始された。

日本小児内分泌学会薬事委員会として、現在検討している薬剤をカテゴリー別に分類し、チェックリストの内容を再検討した。

薬品名	適応疾患	医療上の重要性等	データ収集のしやすさ	安全性	カテゴリー
Diazoxide	高インスリン性低血糖症	◎		○	2) 海外で承認されている臨床 上不可欠な比較的古い医薬品 で、国内に製剤がない
塩酸メトホルミン（グリコラン、メルビン）	2型糖尿病	○	○	○	5) 国内に医薬品はあるが、小児の必要な適応がない (イ) ②小児で適応なく、成人ではある
プラバスタチンナトリウム（メバロチン）	高脂血症、家族性高コレステロール血症	○	○	◎	5) 国内に医薬品はあるが、小児の必要な適応がない (イ) ②小児で適応なく、成人ではある
パミドロン酸二ナトリウム（アレディア注）	骨形成不全症	◎	△	△	5) 国内に医薬品はあるが、小児の必要な適応がない (ア) ①小児でも成人でも悪性腫瘍による高カルシウム血症には使用可能だが、骨形成不全の適応なし
パークロレイト	甲状腺機能の有機化障害の検査薬	◎	○	◎	3) 試薬を転用している医薬品

研究協力者

横谷 進（虎ノ門病院小児科 部長）
 藤枝 憲二（旭川医科大学小児科 教授）
 西 美和（広島赤十字原爆病院小児科 部長）
 立花 克彦（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科 部長）
 長谷川行洋（都立清瀬小児病院内分泌代謝科 医長）
 松浦 信夫（聖徳大学児童学科 教授）
 長谷川奉延（慶応大学小児科 助教授）
 朝山光太郎（産業医科大学小児科 助教授）

A. 研究目的

1. ジアゾキサイド

高インスリン血症による低血糖症に対する治療薬である diazoxide は、我が国においては 20 年前にシェリング・プラウ社が開発を断念した。しかしながら、高インスリン血症による低血糖症に対して他に治療薬がないため、シェリング・プラウ社が手配し田中敏章が一括して個人輸入し、必要な主治医のもとに配布している。

この **diazoxide** を、正式の治療薬として厚生省に承認してもらうことが目的であるが、ジェリング プラウ社は今から前臨床試験をやる意志がないため現在開発の意志がない。

小児のオフラベル問題の解決を図る厚生労働省「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業臨床研究

実施チームの整備」指定施設である慶応大学小児科学教室と、日本小児内分泌学会薬事委員会は共同で、ジアゾキシド問題の解決を目指している。未承認薬剤であるジアゾキシドは、現在までに血中濃度測定が行われたこともなく、投与量と血中濃度の関係、さらに血中濃度と有効性・安全性との関係が明らかとなっていない。そこで、本研究計画では、現在ジアゾキシドを投与されている、あるいはこれから投与を開始する患者を対象として血中濃度測定を行い、薬物動態・血中濃度と有効性・安全性との関係を解析する。

2. メトフォルミン

我が国では、学童の糖尿病検診によって、小児期発症の2型糖尿病が稀ではないことが明らかにされた。従って小児においても経口糖尿病薬による治療が必要で、実際にかかりの施設で種々の経口薬が投与されている。しかしながら、我が国において経口糖尿病薬は、小児においての適応はまだ認められておらず、また小児2型糖尿病の経口糖尿病薬による治療の歴史も浅いため管理方法も確立されていない。

成人においては、メトフォルミンの効果は確立しており、特に肥満患者に有効とされている。小児においても欧米においては2型糖尿病の第1選択薬として評価されている。

メトフォルミンは、成人では世界96カ国で承認・発売されており、我が国でも1961年に承認されている。小児では米国で2000年12月15日に承認された。現在の問題点として、欧米では500~3000mgの用量であるのに対し、我が国ではメトフォルミンによる乳酸アシドーシスが問題になったときに用量が500~750mgと制限され、今日に至っている。

以上のような背景をふまえ、平成15~17年度の厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野）において、北里大学医学部小児科 松浦信夫教授を主任研究者として研究班「小児2型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究：特にメトフォルミンの至適投与量、有効性と安全性に関する研究」が組織され、小児2型糖尿病患者を対象に、本剤750mgまたは1500mgを6ヶ月間投与し、有効性および安全性を検討することを目的に一般臨床試験が計画した。

B. 研究方法

1. ジアゾキサイド

高インスリン血症性低血糖症と診断された患者で、投与開始年齢が16歳未満の者を対象とする。

試験期間内に原則として3回採血し、以下の検査を行い、身長・体重・血圧を測定する。また、有害事象を調査する。尿検査は必要に応じて行い、尿中ケトン体、蛋白、糖、潜血を測定する。赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビンA1c(HbA1c)（あるいはグリコアルブミン）、GOT(AST)、GTP(ALT)、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、電解質(Na, K, Cl) グルコース、インスリン(IRI)、およびジアゾキシド濃度。

試験期間は、新しく治療を開始する場合は21週、すでに治療開始されている場合は、観察期間開始日より15ヶ月とする。ジアゾキシド濃度の検体は、血清約1mlを連結可能匿名化を行って、症例報告書・試験薬の服用チェックシートとともに慶応大学小児科に移送し、慶応大学で測定する。

試験薬の服用チェックシートにより服用時間から採血時間までの時間をはっきりさせて、母集団薬物動態解析法を用いて、Pharmacokinetics(PK)/ Pharmacodynamics(PD)解析を行う。

2. メトフォルミン

対象

小児 2 型糖尿病で、食事・運動療法で治療目標の効果が得られなかった症例。

1) 新規症例（過去 4 週間に糖尿病薬による治療が行われていない症例）

以下の基準を満たす症例

- ①年齢：10 歳以上～20 歳未満
- ②肥満度：0%以上
- ③HbA1C：6.5%以上
- ④基礎疾患なし（但し、脂肪肝による AST、ALT の異常は登録可能）
- ⑤メトフォルミン単独治療が可能な症例

2) 既治療症例（メトフォルミン単独、または他の糖尿病薬との併用、またはメトフォルミン以外の経口糖尿病薬による治療が行われている症例）

上記を満たし、4 週間のメトフォルミン 750mg の単独前治療が可能な症例（但し、4 週間以上薬物治療が行われていない症例は新規症例として扱う）

試験方法

(1) 試験デザイン

一般臨床試験（オープン試験）

(2) 試験薬の投与量・投与方法

1) 新規症例

1 日 2 回 朝食後 2 錠、夕食後 1 錠の 750mg 投与とする。12 週時点での HbA1c が 7%未満の場合は、その量であと 12 週継続する。

1 2 週時点の HbA1C が 7%以上の場合、1500mg（朝食後 3 錠、夕食後 3 錠）に増量し、あと 1 2 週間投与する。

2) 既治療症例

既治療症例は、登録後よりメトフォルミン単独で 4 週間 750mg（朝食後 2 錠、夕食後 1 錠）で前治療する。

前治療終了時点にて HbA1C が 7%未満の症例は、750mg をさらに 12 週間投与。この 12 週間投与後時点の HbA1C が 7%以上の場合、1500mg（朝食後 3 錠、夕食後 3 錠）

に増量し、さらに 12 週間投与する。7%未満の場合は 750mg を継続する。

前治療後の HbA1C が 7%以上の症例は、1500mg（朝食後 3 錠、夕食後 3 錠）投与から開始し、問題なければ 24 週間継続。

1 ヶ月間の wash out にて HbA1C が 7%以上の症例は、1500mg 投与（朝食後 3 錠、夕食後 3 錠）から開始し 6 ヶ月間継続する。

新規症例も既治療症例も、副作用等の発現により、1500mg での治療継続が困難な場合は 1000mg まで減量してもよい。

C. 研究結果

1. ジアゾキサイド

試験計画を作成して、施設の倫理委員会に提出し、慶応大学、国立成育医療センターでは承認され、検体の収集を始めた。

2. メトフォルミン

試験計画を作成して、8 施設の倫理委員会に提出し承認を受け、目標 50 例のところ、現在までに 12 例の症例がエントリーされている。

D. 考案

1. ジアゾキサイド

ジアゾキサイドに関しては、高インスリン性低血糖症の患者と親の会「稲穂の会」が結成され、活動を始めた。また、保険未承認薬検討会議も設立され、その場での討議を日本小児内分泌学会より要望する予定である。

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名 （一般名・商標名）	ジアゾキサシド（Diazoxide・Proglidem）
b. 剤型	カプセル（25mg, 100mg）
c. 現在市販されている 剤型で対応可能か	はい
d. 対象年齢	小児および成人
e. 効能・効果、対象疾患	下記疾患に伴う低血糖症 ・ロイシン過敏症、特発性低血糖症、糖尿病、インスリノーマ、膵島過形成、 膵臓細胞症 成人と同一か否か：はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： いいえ（はいの場合は以下に記載）但し、剤型の違い（注射剤では、高血圧症）
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？）	5万例を超えない（過去5年間の実績から年間20～25例の発症）
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売 企業	なし
b. 国内での成人および 小児の開発状況	成人での承認 無 小児での承認 無 開発状況（製造追加の場合も含む）：代表者（平成13年以降、田中敏章）が無償 で個人輸入し、主治医より申請のあった患者に配布している。
c. 海外での開発・販売 企業	シェリング・プラウ・コーポレーション
d. 海外での成人および 小児の開発・承認状況	主な外国での発売状況/発売年： ・米国における申請、許可----- 申請 1973年1月、許可 1976年5月 ・その他の国の市販状況-----東ドイツ（PROGLICEM 100mg） 許可 1971 年 ソビエト（PROGLICEM 100mg） 許可 1971 年 西ドイツ（PROGLICEM 25mg, 100mg） 許可 1972 年4月 フランス（PROGLICEM 25mg） 許可 1972年 11月 フランス（PROGLICEM 100mg） 許可 1976年 2月 イタリア（PROGLICEM 25mg） 許可 1974年 7月 イタリア（PROGLICEM 100mg） 許可 1974 年8月 オランダ（PROGLICEM 25mg, 100mg） 許可 1975 年9月 オーストリア（PROGLICEM） 許可 1976年8 月 イスラエル（PROGLICEM） 許可 1976年 12月 製剤は、経口のカプセル剤（25mg, 100mg）と注射剤 ・PROGLICEM CAPSULES 25MG ベルギー 許可 1974年4 月 コロンビア 許可 1985年11月 フランス 許可 1972年11月 ドイツ 許可 1972年4月 イタリア 許可 1974年7月 南アフリカ 許可 1972年12月 スウェーデン 許可 1976年10月 スイス 許可 1978年12月 ベネズエラ 許可 1985年7月 ・PROGLICEM CAPSULES 100MG アルゼンチン 許可 1987 年6月 ベルギー 許可 1974年4月 コロンビア 許可 1985年11月 フランス 許可 1976年2月 ドイツ 許可 1972年4月 イタリア 許可 1974年7月 オランダ 許可 1975年9月 スウェーデン 許可 1976年10月 スイス 許可 1978年12月

	ベネズエラ 許可 1985年7月 ・その他、HYPERSTAT INJECTABLE SOLUTION は、34 カ国で承認されている。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	なし (国内では未発売)
b. 効能・効果、対象疾患	なし
c. 用法・用量	なし
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	なし
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況 (できれば数ヶ国について)	
米国の状況	承認状況：1976年5月に承認 添付文書の記載内容： (一般的注意) ● 治療開始したら、患者の状態が安定になるまで、血糖、臨床所見などを注意深く観察する必要がある (通常、数日間で安定になるが、2~3週間のうちに効果が認められない場合は投与を中止すべきである)。 ● 長期に投与する場合、尿糖、ケトン体を定期的に検査する。 ● 造血系、血清尿酸に対する本剤の作用を銘記しておく (特に高尿酸血症や痛風の既往がある患者で注意)。 ● 腎不全患者では、本剤の血漿半減期が延長するため減量を考慮する必要がある。 ● 腎不全患者では、電解質の検査も必要である。 ● 本剤は降圧剤の作用を増強するため、降圧剤を併用する際には、このことを銘記する。 ● クマリンまたはその誘導体と本剤を同時投与する場合、本剤が蛋白と結合するため、抗凝集剤の用量を減量することを考慮する。しかし、抗凝集作用が増強した報告はない。 ● 本剤はアルブミンからビリルビンに置換される可能性があり、特に新生児において、高ビリルビン血症になることを考慮する。 (患者への情報) 患者は本剤の服用中、定期的な臨床検査によってモニターを行うため、主治医やその関係者に相談し、その指示に従う。 ● 処方通りに定められたスケジュールで服用し、服用しなかったり、用量外の量を服用しない。 ● 主治医の指示なしに他の治療に本剤を用いるべきではない。 ● 本剤を適応症以外に使用してはならない。 ● 食餌療法の指示に従う。 ● 副作用が発現したら迅速に報告する (頻尿、口渇、口酸味など)。 (臨床検査) 次の検査が特に重要である。 血糖、BUN、クレアチニン クリアランス、Ht、血小板、白血球、白血球分画、AST (GOT)、尿酸、尿検査 (糖、ケトン体など) (薬物相互作用) ● 本剤は高い蛋白結合能をもつため、蛋白結合している他の物質と置換する可能性がある (例えば、ビリルビン、クマリンやその誘導体)。 ● 本剤 (経口) とジフェニルヒダントインとの併用では、抗痙攣作用が失われる。 ● チアジドや他の利尿剤との併用では、本剤の血糖、尿酸の上昇作用が増強される。 (臨床検査結果に及ぼす影響) ● 本剤の血糖、尿酸の上昇作用は、糖、尿酸の代謝を阻害する。 ● レニン分泌を上昇させる。 ● IgG 濃度とコルチゾール分泌の低下に注意する。 ● 本剤はグルカゴン反応性インスリン分泌を阻害し、グルカゴンに対して偽陰性反応となる。 <発癌性、変異原性、生殖に及ぼす作用> 本剤の発癌性を評価する長期投与の動物試験は実施されていない。また、変異原性、生殖能に及ぼす作用についての動物試験も行われていない。

<Pregnancy Category C>

ラットにおいて本剤の経口製剤を用いた生殖試験において、胎児吸収の増加、分娩時間の延長、骨格変性がみられた。また、家兎への静注においても、骨格、心に対する催奇性が認められた。

動物実験では、胎盤を通過することが証明されており、胎児の膵臓β細胞破壊の起因となる。妊婦に投与した際の本剤の胎児に対する影響については、十分なデータがないため、妊娠中の安全性は確立されていない。本剤を使用するにあたっては、妊婦への有益性と胎児への危険性を考慮しなければならない。

<非催奇形成作用>

本剤は胎盤を通過するため、臍帯血から検出される。出産前の妊婦に投与した場合、胎児や新生児に対して、高ビリルビン血症、血小板減少、炭水化物代謝異常がみられ、また、成人でみられる他の副作用がみられる可能性がある。

脱毛、多毛性ぜい毛が、妊娠中 19 日から 60 日間経口投与された妊婦の幼児にみられた。

<分娩、出産時>

分娩中の静注は子宮収縮を停止させるが、陣痛促進薬で回復する。本剤を投与する際は注意する。

<授乳中>

本剤の乳汁移行に関する情報はない。他剤の乳汁移行性、授乳中の幼児への有害反応の発現可能性、授乳婦への本剤の有益性を考慮しながら、本剤の投与を中止するか、授乳を中止するか決定する。

<有害反応>

(高頻度で重篤)

- Na と体液貯留が幼児や成人にみられ、心予備能が低下している患者では、うっ血性心不全を引き起こす可能性がある。通常、利尿剤投与により回復する。

(低頻度で重篤)

- 糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧非ケトン性昏睡が、急速に引き起こされる可能性がある。発現した場合、すぐに処置すれば、インスリン治療、体液や電解質バランスを回復させることで通常効果的である。また、本剤の半減期が長いため、長期間の観察が必要である。

(高頻度でみられる他の有害反応)

- うぶ毛増毛が、女性、幼児において主に前頭、背中、四肢部にみられ、本剤の投与中止により回復する。
- 高血糖症や尿糖が発現した場合、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡に陥らないために減量する。
- 胃腸障害とし、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、腸閉塞、下痢、一過性味覚喪失、頻脈、動悸がみられることがある。
- 血清尿酸値上昇がみられることがある。
- 紫斑を伴う/伴わない血小板減少症が発現したら、本剤投与を中止する。
- 白血球減少が一過性でみられることがあるが、感染症の発現頻度が高くなることと関係がなく、本剤の投与中止を考慮する必要はない。
- 皮疹、頭痛、脱力感、倦怠感がみられることがある。

その他の有害反応としては下記の通りである。

(心血管系)

- とくに低血圧が起こる。特にチアジド系利尿剤との併用では増強される。
- とくに一過性の高血圧（原因不明であるが）がみられることがある。
- まれに胸痛がみられることがある。

(血液系)

- 好酸球上昇、Hb、Ht 減少、出血傾向増大、IgG 減少

(肝腎)

- AST、Al-p 上昇、窒素血、クレアチン クリアランス減少、可逆性ネフロ症、尿量減少、血尿、アルブミン血症

(神経系)

- 不安、めまい、不眠、多発性神経症、錯感覚、掻痒、錐体外路兆候

(眼)

- 一過性白内障、結膜下出血、輪状暗点、霧視、複視、流涙症

(骨格・表皮)

- カンジタ性皮膚炎、ヘルペス、骨老化、頭髮脱毛

(全身)

	<ul style="list-style-type: none"> ● 発熱、リンパ節症 (その他) ● 痛風、急性脾臓炎、脾臓壊死、塊状乳房 <p><過量投与></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤を過剰投与した場合、著明な高血糖症を引き起こす(ケトアシドーシスと関係する)。この場合、速やかにインスリンを投与し、体液再貯留、電解質バランスをはかる。 ● 本剤の半減期が長い(約 30 時間)、過剰投与による血糖値が正常域内で安定化するまで7日間以上の観察が必要となる。腹膜透析で1例、血液透析で1例本剤の血中濃度を下げること成功したと報告されている。以上
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
	<ul style="list-style-type: none"> ● USP (The United States Pharmacopeia) 25 548-550 に「Diazoxide」「Diazoxide Capsules」「Diazoxide Injection」「Diazoxide Oral Suspension」掲載されている。 ● PDR(Physicians Desk Reference)へは、1998年「Baker Norton Pharmaceuticals, Inc.」の製品として PROGLYCEM(Suspension)が掲載されている(製造はシュering・プラウと記載)。この年以降の掲載はされていない。
Nelson Textbook of Pediatrics 15th edition, Saunders 1996	「Hypoglycemia」 pp429, pp2065 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第1選択薬
Pediatric Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects 2nd edition(Edited by Sizonenko, et al) Williams & Wilkins 1993	「hypoglycemia」 pp585-588 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第1選択薬
Current Therapy in Endocrinology & Metabolism 5th edition (Eds. Bardin) Mosby 1994	「Neonatal hypoglycemia」 pp376-380 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第1選択薬
今日の小児治療指針 第12版 2000	「低血糖、インスリン過剰症」小國龍也 pp178-179 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第1選択薬
専門医による小児内分泌疾患の治療 (田苗綾子、他著) 診断と治療社1997	「低血糖症」前坂機江 pp175-181 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第1選択薬
小児疾患の処方と処置(編集 阿部敏明、他) 医歯薬出版1993	「低血糖」遠藤洋臣 pp92-95 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第1選択薬
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Pruitt AW, Dayton PG, Patterson JH. Clin Pharmacol Therap 1973;14:73-82,	Diazoxideによる治療が不可欠であった4名の児童での薬物動態試験の結果、血漿中薬物半減期は9.5~24時間であった。維持療法中におけるこれらの児童の血漿中 Diazoxide レベルは15~50mcg/mLであった。これらの児童のうち1名で誤って過量投与され2日間100 mcg/mLのレベルが維持されることがあったが、高血糖症とアシドーシスが認められた。二人の児童における未変化体の24時間尿中排泄量は投与量のそれぞれ20、33%であり、維持療法中の他の1例では80%であった。薬物の消退をより正確にとらえるために、 ³ H-Diazoxide (300mg ; 45mCi)を健康成人(2名)に経口投与し、薬物動態を検討した結果、血漿中薬物半減期は24時間と36時間であった。また投与放射活性量の実に94%が尿中に排泄された。この尿中放射活性の約50%は未変化体であった。ラットとイヌでの血漿中薬物半減期はヒトに比較して短かった。
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
	疾患の重篤性より、2重盲検などは行われていない。
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	

著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Grant DB, Dunger DB, Burns EC. Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 1986;279:340-5 Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism.	生後2~8ヶ月の時に発症した高インスリン血症による低血糖にたいしdiazoxide (5~20 mg/kg/day)治療を2~13年続けた。2例は5歳と10歳のときに膵臓の亜全摘が必要であった。2例(3.5歳、9歳)はdiazoxide治療を継続中で、7例は2.5~14歳の間にdiazoxideが中止できた。
Horev Z, Ipp M, Levey P, Daneman DJ. Pediatr 1991;119:717-720. Familial hyperinsulinism: successful conservative management	1家族の13名の子どもの内、4名が高インスリン血症による低血糖症を発症した。1名は、膵臓の亜全摘が必要であったが、3名はdiazoxideの経口投与によって長期に血糖のコントロールが可能であった。
Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H J Clin Endocrinol Metab 1995;80(2):386-392 Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up.	14名の持続性新生児高インスリン血症性低血糖症に対し、8名は早期に膵臓の亜全摘をおこない6名はdiazoxideまたはoctreotideで治療された。膵臓の亜全摘をうけた内の6名は、思春期に糖尿病を発症したが、内科的に治療されたものは糖尿病にならなかった。
Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, James RF, Milla PJ, Aynsley-Green A, Dunne MJ J Clin Invest 1997;100:1888-1893 Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin.	7名のATP感受性Kチャンネルの遺伝子異常による持続性新生児高インスリン血症性低血糖症に対し、diazoxide (β細胞のATP感受性Kチャンネルアゴニスト)とoctreotideの効果を検討した。5名は良好な反応がみられたが2名は抵抗性であった。
Meissner T, Brune W, Mayatepek E. Eur J Pediatr 1997;156:754-7 Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: therapy, clinical outcome and mutational analysis.	14名の持続性新生児高インスリン血症性低血糖症に対し、8名は早期に膵臓の亜全摘をおこない6名はdiazoxideで治療された。治療開始の遅かった6名で精神発達遅滞が認められた。
小池明美、岡村暁子、八十嶋弘一、高橋豊、土田真美子、松浦信夫 日本小児科学会雑誌 1997;101:1057-1062. 乳児特発性低血糖症の2例—ダイアゾキサイド治療前後のインスリン分泌能の検討—	無熱性痙攣で発症した乳児特発性低血糖症2例に、ダイアゾキサイドを使用した。生後5ヶ月より治療を開始した例は、12歳時に治療を中止することができ、精神運動発達は正常であった。治療開始が生後11ヶ月と遅れた例は、重症の精神発達遅滞を残した。
Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11 Suppl 1:131-141 Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term results.	15名の持続性新生児高インスリン血症性低血糖症のうち、9名はdiazoxideで治療され、4名は頻回低蛋白の食事療法だけで治療され、1名は膵臓の亜全摘を受けた。Diazoxideで治療されたもののうち、3名はそれぞれ7.75年間、9.25年間、13年間diazoxide治療を継続している。
Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM. Eur J Pediatr 1998;157:628-633. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria.	77名の持続性新生児・幼児高インスリン血症性低血糖症の治療経過について検討した。31名の新生児発症の症例の内、diazoxideで効果がなかったのは、1例だけであった。幼児期早期に発症した39名のうち12名、幼児期後期に発症した7名全例がdiazoxideに良く反応した。反応した例のdiazoxideの量は10~15 mg/kgであった。
田中敏章、藤枝憲二、横谷進、西美和、立花克彦、一色玄	アンケートにより高インスリン血症性低血糖症に対するdiazoxideの有効性と安全性について検討した。58施設71例(男44例、女

<p>高インスリン血性低血糖症に対する diazoxideの有効性と安全性 日本小児科学会雑誌 107(1):29-34,2003</p>	<p>27例)の主治医の診断の内訳は、高インスリン血性低血糖症 46例、ロイシン過敏性低血糖 10例、膵島細胞腫(すべて手術例の病理診断) 9例、特発性低血糖症 4例、その他(新生児低血糖、グルカゴン欠乏症疑い) 2例であった。低血糖発症時期は、約3分の1が新生児期に発症しており、1歳未満の発症が86%を占めた。平均治療開始、diazoxide開始時の治療量は、6.7 ± 3.2 mg/kg/日であった。血糖上昇に対する主治医の有効性の評価は、87%が有効であった。無効であった例は、膵島細胞腫 4例、コンプライアンス不良の高インスリン血性低血糖症 1例、および高インスリンが認められなかったグルカゴン欠乏症疑いの1例だけであった。36例に有害事象が認められたが、うち28例が多毛で、治療を中止しなければならないような重篤なものはない。合併症・後遺症は、23例(32%)にてんかんが認められ、また早期発症例に、低血糖に関すると思われる脳室周囲白質軟化症などの頭蓋内器質的障害が高率に認められた。知能予後は約半数に知能障害が認められ、早期発症の重症例、発症から治療開始までに時間がかかった例に重度の知能障害が認められた。</p>	
<p>6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか</p>		
<p>臨床現場の必要性</p>	<p>高インスリン血性低血糖症は、新生児・乳児では早期治療をしないとたとえ救命しても重篤な知能障害を残す可能性のある疾患であるが、国の承認をいまだ得ていない薬ということで、施設によっては倫理委員会等の審査のために治療開始までに1ヶ月以上もかかるような状況が出てきている。</p>	
<p>開発が行われなかった理由</p>	<p>25年ぐらい前に申請したが、前臨床試験の追加を指示され、申請を取り下げた経緯がある。平成13年に日本小児内分泌学会よりシェーリングプラウ社に要望書をだし、またシェーリングプラウ社も審査管理課と接触したが、昔の経緯のため話は進んでいない。</p>	
<p>7. どのような開発が適切であると考えられるか</p>		
<p>開発へのアプローチ法</p>	<p>その根拠</p>	
<p>医師主導の治験</p>	<p>古い薬で、製薬会社が開発の予算が組めない。</p>	
<p>8. 現在までの働きかけとそれに対する反応</p>		
<p>誰(どこ)が</p>	<p>誰(どこ)に</p>	<p>どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況</p>
<p>日本小児内分泌学会</p>	<p>研究開発振興課長</p>	<p>平成12年1月、要望書。</p>
<p>日本小児内分泌学会</p>	<p>厚生労働省審査管理課オーファンドラッグ中島専門官</p>	<p>平成13年10月10日状況説明</p>
<p>日本小児内分泌学会</p>	<p>シェーリングプラウ社</p>	<p>平成13年10月31日開発の要望書</p>

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
b. 医薬品名 （一般名・商標名）	塩酸メトホルミン
b. 剤型	素錠：1錠中 250mg 含有
c. 現在市販されている 剤型で対応可能か	はい <u>いいえ</u>
d. 対象年齢	10歳以上の症例
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か： <u>はい</u> 、いいえ ただし、成人の用法用量に関しても、見直し検討が必要と考えられる。 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： はい、 <u>いいえ</u> （はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？）	
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	住友製薬株式会社、日本新薬
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 承認年月日：1961年12月1日 小児での承認 無 開発状況（製造追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	MERCK SANTE s.a.s. Bristol-Myers Squibb Company (米国)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 承認年月日：(米国)1994年12月29日 主な外国での発売状況/発売年： フランス-1959年、イギリス-1960年、イタリア-1960年、ドイツ-1973年他、96カ国で 発売[1999年12月調査] 小児での承認 有 米国 承認年月日：2000年12月15日
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	メルビン錠
b. 効能・効果、対象疾患	インスリン非依存型糖尿病（ただし、SU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る。）
c. 用法・用量	本剤はSU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合のみ使用すること。 通常、塩酸メトホルミンとして1日量500mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	（一部抜粋） ■警告 重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。 ■禁忌（次の患者には投与しないこと） （1）次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 腎機能障害（軽度障害も含む）〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕 3) 肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕 4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕 5) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕 6) 脱水症 7) 下痢、嘔吐等の胃腸障害 8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 （2）重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病の患者〔経口糖尿病薬では効果が期待できない。〕 （3）重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔経口糖尿病薬での血糖値のコントロールが困難である。〕 （4）栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 （5）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 （6）本剤の成分又はピグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 次に掲げる状態の患者〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕 （1）不規則な食事摂取、食事摂取量の不足

- (2)激しい筋肉運動
- (3)感染症
- (4)「相互作用」(1)、(2)に示す薬剤との併用

2.重要な基本的注意

- (1)まれに重篤な乳酸アシドーシス、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、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- (2)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (3)適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4)本剤はSU剤(スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤)が効果不十分な場合、あるいは副作用等により使用不適当な場合にのみ適用を考慮すること。
- (5)投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- (6)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。

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
(1) ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行う。	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行う。	
(2) インスリン製剤 経口血糖降下剤 たん白同化ステロイド グアナチジン	併用により低血糖症状が起こるおそれがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。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)との併用の場合にはブドウ糖を投与する。	併用による血糖降下作用の増強 機序不明。
サリチル酸剤 アスピリン 等		グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
β -遮断剤 プロプラノロール 等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害剤		β 遮断作用によりエピネフリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
(3) エピネフリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。	モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。
副腎皮質ホルモン		エピネフリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
甲状腺ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
卵胞ホルモン		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。
利尿剤		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
ピラジナミド		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
		機序不明。

	イソニアジド ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤	イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。 ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。 フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのエピネフリン遊離が考えられている。
e. その他の問題点	4.副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)重大な副作用 1)乳酸アシドーシス (頻度不明) 乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す)は予後不良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。 2) 低血糖 (頻度不明) ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)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)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。	
f. 現在の記載でどうい う現実的な問題がある のか	1977年 、ビグアナイド系薬剤のうちフェニルミンによる乳酸アシドーシス発現の危険性が問題となり、ビグアナイド系薬剤の使用制限が実施され、本剤についても用法・用量等に制限が行われることとなった。その結果、現在欧米各国の通常用量が 1日 500mg～3000mg であるのに対し、国内の 1日用量は 500mg～750mg と差がある。 現在の記載は「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。」としており、米国においては小児 2 型糖尿病における薬物治療の第一選択薬とされている薬剤であるが、国内では小児への適応が認められていない。	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況 (できれば数ヶ国について)	承認状況： Glucophage (500mg錠,850mg錠,1500mg錠) 10歳以上の症例への使用が認められている。	
米国の状況	添付文書の記載内容： ○効能・効果、対象疾患 2型糖尿病 患者の血糖コントロール改善のため食事療法と運動療法とともに単剤で処方する。成人の血糖コントロール改善のために スルホニルウレア 剤や インスリン と併用してもよい。 ○用法・用量 ・成人 一般に 1日 1500mg 未満の用量では有意な臨床効果は認められないが、消化器系症状を軽減するためには低用量から開始して徐々に増量することを推奨する。通常の投与開始用量は、食事とともに、500mg、1日 2回あるいは 850mg、1日 1回である。増量は週 500mg ずつ、あるいは 2週ごとに 850mg ずつ増量し、1日 2000mg までの分割投与とする。また、500mg、1日 2回から 850mg、1日 2回まで 2週間かけて増量することもできる。さらに血糖のコントロールが必要な患者には、最大 1日用量 2550mg まで増量してもよい。2000mg 以上の投与量の場合は、食事とともに 1日 3回投与した方が忍容性が高い ・小児 10歳以上の患者への使用が承認されている。 500mg、1日 2回食事とともに投与から開始して、週 500mg ずつ増量し、最大 1日 2000mg までの分割投与とする。 ○使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 (一部抜粋) 【警告】 乳酸アシドーシス： 乳酸アシドーシスは稀ではあるが重篤な代謝性合併症であり、グルコファージ投与中におけるメトホルミン蓄積によって来しうる；乳酸アシドーシスをいったん発症すると、症例のほぼ 50% は致死性である。乳酸アシドーシスは、真性糖尿病を含む多数の病態生理学的状況下、および組織灌流の有意な低下ならびに低酸素血症を認める場合にはいつでも来しうる。乳酸アシドーシスは、血液中乳酸濃度の上昇 ($>5\text{mmol/l}$)、血液 pH の低下、アニオンギャップ (酸-塩基平衡	

の化学的な乱れ)の増大を伴う電解質平衡の乱れ、および乳酸/ピルビン酸比率の増大によって特徴づけられる。乳酸アシドーシスの原因としてメトホルミンが考えられる場合には通常、メトホルミンの血漿中濃度は $>5\mu\text{g/ml}$ である。

塩酸メトホルミン投与症例において報告されている乳酸アシドーシス発生率はきわめて低い(1000例年あたり約0.03例、致死例は1000症例年あたり約0.015例)。報告されている例は主に、内因性腎疾患および腎灌流低下を含む有意な腎不全を伴う糖尿病症例に、複数の内科的/外科的問題を合併し、複数の医薬品を併用する状況下で生じている場合が多い。乳酸アシドーシスを来す危険性は、腎機能障害の程度と症例の年齢とによって増大する。したがって、乳酸アシドーシスを来す危険性は、グルコファージ投与症例の腎機能の規則的な監視と、グルコファージの最小有効量の投与とによって有意に減じることができる。このほか、低酸素血症または脱水症に関連する症状を少しでも認めれば、グルコファージ投与をすみやかに中止する必要がある。肝機能に障害があれば乳酸クリアランス能を有意に制約しうるので、臨床上または実験室検査によって肝疾患を認める症例には通常、グルコファージ投与は避けるべきである。また症例には、グルコファージ服用中には急性であれ慢性であれアルコールが塩酸メトホルミンの乳酸代謝作用を増強することから、過剰なアルコール取り込みが生じることについて注意を促すこと。このほか、なんらかの外科処置のために放射線による血管造影試験を行う際には、前もってグルコファージの投与を一時的に中止する必要がある(使用上の注意の項も参照のこと)。

乳酸アシドーシスの発症はとらえがたい場合が多く、倦怠感、筋肉痛、呼吸窮迫、傾眠および非特異的腹部違和感のような非特異的症狀を認めるにしかすぎない。アシドーシスがより顕著である場合には、低体温、低血圧、治療抵抗性の徐脈不整脈を認めることもある。症例および主治医はそのような症狀を来す可能性について知識をもち、症例にはそのような症狀が現れた場合にはすみやかに主治医に知らせるよう指導する必要がある(使用上の注意の項も参照のこと)。グルコファージの投与は、上記の症狀が消失するまで中止すること。血清中の電解質、ケトン、血糖、および適用できれば血液pH、乳酸濃度、また血液中のメトホルミン濃度も、上記の症狀の監視に有効であると思われる。症例の症狀がグルコファージのある用量レベルでいったん安定すれば、胃腸症狀は治療開始期には一般的であるが、もはやこの時期には薬剤関連性とは認められない場合が多い。したがって胃腸症狀が後に認められる場合、乳酸アシドーシスまたは重篤な疾患によるものと考えてよいと思われる。

グルコファージ投与症例において、空腹時における静脈血漿中乳酸濃度が正常範囲の上限値以上であるが 5mmol/l 未満である場合、かならずしも切迫した乳酸アシドーシスを示すとはかぎらず、糖尿病または肥満コントロールの不備、活発な身体活動または試料処理における技術的問題のような機序によって説明されることがある(使用上の注意の項も参照のこと)。

乳酸アシドーシスは、ケトアシドーシスの証拠(ケトン尿およびケトン血)に欠ける代謝性アシドーシスを認める糖尿病症例においては常に疑う必要がある。

乳酸アシドーシスは入院加療を必要とする医療上の緊急疾患である。グルコファージ服用中の乳酸アシドーシス症例には、医薬品の投与をすみやかに中止し、総合的な支持療法を迅速に構築すること。塩酸メトホルミンは透析されうる(血流が良好であれば 170ml/分 までのクリアランスが得られる)ので、アシドーシスを改善して蓄積したメトホルミンを除去するためにすみやかに透析を行うことが推奨される。このような管理によって症狀が迅速に寛解し、回復に至る場合が多い(禁忌および使用上の注意の項も参照のこと)。

【禁忌】

- 1.腎疾患または腎機能障害(血清クレアチニン濃度 $\geq 1.5\text{mg/dL}$ [男]、 $\geq 1.4\text{mg/dL}$ [女]、またはクレアチニンクリアランスの異常等)の症例。心血管虚脱(ショック)、急性心筋梗塞、敗血症の結果としても生じうる(警告および使用上の注意の項を参照のこと)
- 2.治療の必要なく血性心不全
- 3.ヨード造影剤の投与を伴うX線検査を行う場合は、上記薬剤によって腎機能が急性悪化することがあるので、グルコファージの投与を一時的に中止すること(使用上の注意の項も参照のこと)。
- 4.塩酸メトホルミンに対する過敏症の既往を認める症例。
- 5.昏睡の有無にかかわらず糖尿病性ケトアシドーシスを含む急性または慢性代謝性アシドーシスを認める症例。糖尿病性ケトアシドーシスにはインスリンを投与すること。

【一般的注意】

<腎機能の監視>グルコファージは相当量が腎性に排泄されることが知られており、腎機能障害の程度によってはメトホルミン蓄積および乳酸アシドーシスの危険性が増大する。したがって、血清クレアチニン濃度が症例の年齢の正常範囲上限を超えている場合にはグルコファージを投与しないこと。加齢によって腎機能低下を来すことから、年齢の進行した症例にはグルコファージ投与は少量ずつ慎

重に増量して十分な血糖管理を得られる最小用量を決定すること。高齢症例には腎機能を定期的に監視する必要がある、一般的にグルコファージを最大用量まで増量してはならない（用法・用量の項を参照のこと）。

グルコファージ投与開始前および少なくともその後は毎年、腎機能の評価を行い正常であることを確認すること。腎機能障害の発生が予想される症例には、腎機能評価を頻繁に行い、腎機能障害の証拠を認める場合にはグルコファージ投与を中止すること。

<腎機能またはメトホルミンの分布に影響しうる併用投薬>腎尿細管分泌によって排泄される陽イオン剤のように、腎機能に影響を及ぼすか、または血流を有意に変更またはグルコファージの分布を妨害しうる医薬品の併用は慎重に行うこと。

<ヨード造影剤を使用する放射線学的試験（たとえば、静脈性尿路造影、静脈性胆管造影、血管造影、造影剤を使用するスキャン）>ヨード剤を用いる非経口的造影試験は急性腎不全を誘発することがあり、グルコファージ服用中の症例においては乳酸アシドーシスとの関連が知られている（禁忌の項を参照のこと）。したがって、上記試験のいずれかを予定している症例には、試験前後にそれぞれ少なくとも48時間以上はグルコファージの投与を中止し、その後腎機能の再検査を行い、正常であることを確認した後に再開すること。

<低酸素状態>理由にかかわらず心血管系虚脱（ショック）、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、その他低酸素血症を特徴とする状態は乳酸アシドーシスと関連することが知られており、腎前性窒素過剰血症を誘発することがある。グルコファージ投与中にこのような状態を来した場合、本剤の投与をすみやかに中止すること。

<外科処置>いずれの外科処置の場合においてもグルコファージ投与は差し控え（食品および水分の摂取に制約がない軽微な処置を除く）、症例が経口摂取を再開し、腎機能が正常であることを確認するまでは投与を再開しないこと。

<アルコールの摂取>アルコールは、乳酸代謝に及ぼすメトホルミンの作用を増大することが知られている。したがって、グルコファージ服用中の症例には、急性的にであれ慢性的にであれ、過度にアルコールを摂取することの危険性について注意を促すこと。

<肝機能障害>肝機能障害がある場合には乳酸アシドーシスを来す可能性があることが知られているので、臨床上または実験室検査によって肝疾患の証拠を認める場合には通常グルコファージを投与しないこと。

<ビタミンB12濃度>グルコファージ投与症例においては、症例の約7%に、臨床上の症状は伴わないがビタミンB12濃度が投与以前の正常値以下の濃度に低下することが29週間の比較臨床試験において観察されている。このような低下は、B12内因子複合によってB12の吸収が阻害されることによると推測されるが、貧血を来すことはきわめて稀であり、グルコファージ投与を中止またはビタミンB12を補充することで急速に回復すると思われる。グルコファージ投与症例においては年間の基底値に基づく血液学的指標を測定することが推奨され、明らかな異常については適切な検査を実施し、管理する必要がある。ある種の症例（ビタミンB12不足またはカルシウム摂取または吸収不足症例）ではビタミンB12濃度低下を来しやすいように思われる。このような症例の場合、2~3年の間隔でルーチン的に血清中ビタミンB12濃度を測定することが有効であろう。

<コントロールされていた糖尿病臨床状態の変化>グルコファージ投与によって充分コントロールされていた投与症例が検査値異常または臨床上的疾患（特に症状があいまいで確認しがたい疾患）を来した場合、ケトアシドーシスまたは乳酸アシドーシスの証拠についてすみやかに検証すること。検査項目には血清中電解質およびケトン、血糖および必要であれば血液pH、乳酸、ビルビン酸、メトホルミン濃度を含めること。いずれかの型のアシドーシスを認める場合、グルコファージ投与はすみやかに中止し、適切な治療を開始すること（警告の項も参照のこと）。

<低血糖症>通常の条件によるグルコファージ単独投与下においては低血糖は生じないが、カロリー摂取が不足する場合、激しい運動のためにカロリー補充によっても代償されない場合、または他の血糖降下薬（スルホニル尿素系薬等）またはエタノールを併用している場合には低血糖を来しうる。

高齢で、衰弱した症例または低栄養の症例、およびアドレナリン不足または下垂体機能不全またはアルコール中毒を伴う症例は、低血糖作用に特に感受性である。低血糖症は、高齢症例およびβアドレナリン遮断薬服用中の症例においては認識が難しいことがある。

<血糖コントロール消失>糖尿病治療によって安定している症例が、発熱、外傷、感染、または手術等のストレスに曝露した場合、血糖コントロールが一時的に消失することがある。このような場合、グルコファージ投与を中止し、一時的にインスリンを投与する必要があると思われる。グルコファージ投与は、急性症状が回復した後に再開してよい。

血糖を目標値まで降下する際の経口血糖降下薬の有効性は、一定期間後には低下する症例が多い。この状況は、基礎疾患の進行または薬剤に対する応答低下に

よるものと推測されるが、治療初期から薬剤が無効である一次無効と区別して、二次無効として知られている。グルコファージまたはスルホニル尿素系薬単独投与によって二次無効を来した場合、グルコファージとスルホニル尿素系薬との併用によって応答を得ることがある。グルコファージ/スルホニル尿素系薬併用投与によって二次無効を来した場合、インスリン投与を開始する必要があると思われる。

イギリスの状況

承認状況：Glucophage (500mg錠,850mg錠)

添付文書の記載内容：

○効能・効果、対象疾患

成人の2型糖尿病患者、特に肥満患者において、食事療法と運動療法により適切な血糖コントロールが得られない場合の治療。

グルコファージは単剤、他の経口糖尿病薬との併用、インスリンとの併用で投与することができる。

食事療法でコントロールできない場合の第一選択薬としてメトホルミンを投与した肥満を伴う2型糖尿病患者において、糖尿病性合併症リスクの軽減が認められている。

○用法・用量

・単剤投与及び他の経口糖尿病薬との併用投与

通常の投与開始用量は、1日2または3回、各1錠を食事中または食後投与である。

10-15日後に血糖測定結果に基づいて投与量を調整する。投与量を徐々に増量することで消化器系症状での忍容性を改善することができる。メトホルミンの推奨最大用量は1日3gである。

他の経口糖尿病薬から投薬変更する場合、他剤を中止し上記用量でメトホルミン投与を開始する。

・インスリンとの併用

メトホルミンとインスリンはより良い血糖コントロールのために併用投与することもできる。メトホルミンは通常の開始用量である1日2,3回1錠投与され、インスリンは血糖測定結果により調整する。

○使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容（一部抜粋）

【禁忌】

・塩酸メトホルミン及び他の賦形剤に対して過敏症の患者

・糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病前昏睡

・腎不全あるいは腎機能障害（血清クレアチニン>135μmol/L 男性、>110μmol/L 女性等）

・腎機能を変化させる可能性のある急性の状態—脱水状態、重篤な感染症、ショック、ヨード造影剤静脈内投与

・組織を低酸素状態にする急性および慢性の疾患—心不全または呼吸不全、最近の心筋梗塞、ショック

・肝不全、急性アルコール中毒、アルコール依存症

・授乳

【警告と使用上の注意】

・乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシスは稀ではあるが重篤な（迅速な処置を行わない場合に死亡率が高い）代謝性合併症であり、メトホルミン蓄積により発現することがある。メトホルミン服用中患者における乳酸アシドーシス発現報告例は、多くが腎不全合併糖尿病患者で発現したものである。コントロール不良の糖尿病、ケトアシドーシス、長期間の絶食状態、過度のアルコール摂取、肝不全および他の低酸素状態に関連する病態のような他の危険因子に関しても評価することによって、乳酸アシドーシスの発現を減少させることが可能であり、またそうすべきである。

診断：乳酸アシドーシスはアシドーシス性呼吸困難、腹痛及び低体温とその後の昏睡が特徴である。臨床検査結果では、血液pHの低下、血症乳酸値>5mmol/L、アニオンギャップの増大及び乳酸/クレアチニン酸比の増加により診断する。代謝性アシドーシスが疑われる場合には、メトホルミン投与を中止し、直ちに患者を入院させるべきである。

・腎不全

メトホルミンは腎臓で排泄されるので、治療開始前に血清クレアチニン濃度を検査し、その後通常以下の検査を行うべきである。

正常な腎機能の患者では少なくとも年1回

血清クレアチニン濃度が正常範囲上限の患者と高齢患者では少なくとも年2~4回
高齢患者での腎機能低下はよくあり無症候性である。腎機能が障害をうける状況下では特別な注意が必要である。例えば、降圧薬や利尿薬治療を開始する時、NSAID治療を開始する時。

5. エビデンスのレベル (別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochran Review の評価 (全文は資料として別添)	【乳酸アシドーシスの危険性について】 Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus 前向き比較試験や観察的コホートスタディにおいて、禁忌症例を考慮した所定の試験条件下で、他の経口糖尿病薬と比較し、メトホルミンに関連した乳酸アシドーシスの危険性の増加や乳酸値の上昇を示すエビデンスはない。
Cochran Review の採用文献	本文中に記載
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
American Diabetes Association: Diabetes Care 23: 381-389, 2000	《小児》 Type 2 diabetes in children and adolescents - Consensus Statement - 薬物療法(一部抜粋) 食事・運動療法で治療目標の効果が得られなかった場合、薬物療法を開始する。第一選択薬はメトホルミン。 メトホルミン単剤治療を適切な期間(例 3-6 ヶ月)継続しても十分な効果が得られなかった場合、他剤追加等考慮する。
Kaufman F.R. J. Pediatric Endocrinology & Metabolism, 15: 737-744, 2002	《小児》 Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth: A New Epidemic 治療(一部抜粋) 現時点で症状、糖毒性がない場合、生活スタイルの改善を始める。2-3 ヶ月後血糖目標に達しない場合単剤療法を考えるべきである。現在、小児科患者での第一選択薬はメトホルミン(1日 500mg から開始し、増量は1日 2000-2500mg まで)である。現時点で症状があり、血糖レベルが 250mg/dL を超え、ケトシスがない場合は、インスリンあるいはメトホルミンの単剤治療を考慮すべきである。現時点でケトシスや糖尿病性ケトアシドーシスの徴候がある場合、インスリン投与を開始して糖毒性を治療しなければならない。インスリン投与を開始した患者ではメトホルミンを投与し血糖コントロールが得られたらインスリンを離脱することができる。血糖コントロールが得られない場合、併用療法を考えるべきである。 現時点で1型か2型かが明らかでない場合、自己抗体とCペプチド値の検査結果が得る間、インスリンによる治療を開始すべきである。高血圧症や高脂血症などの合併症も治療が必要である。
厚生労働省: 糖尿病 45(S1):25-30, 2002.	《成人》 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン -経口薬療法- ビッグアナイド薬(一部抜粋) 肝臓からのグルコース放出を抑制する作用が強く、筋肉を中心とした末梢組織でのインスリンの感受性を高める作用も有している。肥満のある場合に特に第一選択となりうる。体重増加があまりおこらず、中性脂肪やLDLコレステロールを下げる働きがある。副作用として胃腸障害がしばしばみられる。また、稀に重篤な乳酸アシドーシスが起る危険があるため、肝・腎機能の低下している症例やミトコンドリア異常症の患者には用いるべきではない。 スルホニル尿素薬とメトホルミンについては、血糖コントロールの改善効果だけでなく、細小血管障害の発症が抑制できることも示されている。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	公表文献なし
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Jones K.L. et al.: Diabetes Care 25: 89-94, 2002	《小児》 【対象】10~16歳、2型糖尿病、82例。アメリカ合衆国、ロシアなどにおける44施設 【デザイン】メトホルミン投与群(1000mg/日から開始して最大2000mg/日)とプラセボ群の二重盲検比較試験 観察期間16週 【結果】試験終了時の空腹時血糖はメトホルミン投与群で開始時より有意に低下したが、プラセボ群では増加(-42.9mg/dL vs +21.4mg/dL; P<0.001)。 メトホルミン投与により体重の増加、脂質代謝の増悪はなかった。また報告された有害事象は成人と同様のものであり、低血糖、乳酸アシドーシスの発現はなかった。

<p>Multicenter Metformin Study Group: NEJM 333: 541-549, 1995.</p>	<p>《成人》 【対象】プロトコル1 (289例) : 8週間の食事療法で良好な血糖値コントロールができなかった中等度の肥満を伴う2型糖尿病患者。 プロトコル2 (632例) : 4週間以上の食事療法と glyburide (20mg/日) で良好な血糖値コントロールができなかった中等度の肥満を伴う2型糖尿病患者。 【デザイン】無作為, 対照, パラレル, 二重盲検, ITT解析 【方法】プロトコル1: 食事療法8週間後, メトホルミン群 (143例) とプラセボ群 (146例) に割付け。メトホルミンは 850mg/日から始め目標 FPG 値 (140mg/dL) に達するまで副作用が出ない限り2週間ごとに 850mg/日ずつ増量 (最大 2550mg)。5週以降はそれまでの最大量を維持。 プロトコル2: 5週間の食事療法と glyburide 10mg 投与後, glyburide 群 (209例), メトホルミン群 (210例), 2剤併用群 (213例) の3群に割付け。メトホルミンは 500mg/日から始め目標 FPG 値に達するまで1週間ごとに 500mg/日ずつ増量 (最大 2500mg)。glyburide は 20mg/日を維持。 いずれも 29週まで治療を継続, 定期的に血糖値などを測定。 【結果】プロトコル1: メトホルミン群はプラセボ群よりも, FPG 値 (189±5 vs. 244±6mg/dL, p<0.001) とグリコヘモグロビン値 (7.1±0.1 vs. 8.6±0.2%, p<0.001) が低かった。 プロトコル2: 併用群は glyburide 群よりも, FPG 値 (187±4 vs. 261±4mg/dL, p<0.001) とグリコヘモグロビン値 (7.1±0.1 vs. 8.7±0.1%, p<0.001) が低かった。 プロトコル1のメトホルミン群とプロトコル2のメトホルミン群, 2剤併用群では総コレステロール, LDL-C, トリグリセリドが有意に低下した。プロトコル間での値の差はなかった。空腹時血漿乳酸値は変化しなかった。 【結論】食事療法やSU薬のみで良好なコントロールができなかった2型糖尿病患者では, メトホルミン単独療法およびSUとの併用は忍容性がよく, 血糖および脂肪値を改善する。</p>
<p>UK Prospective Diabetes Study Group: Lancet 352: 854-865, 1998.</p>	<p>《成人》 【対象】1704例: 新たに2型糖尿病と診断された肥満 (>理想体重の120%) 患者。25~65歳 (平均年齢53歳) 【デザイン】無作為, 多施設, ITT解析 【方法】食事療法主体の従来療法群 (411例) と, 空腹時血糖 6.0mmol/L 未満を目標とする厳格な血糖コントロール群 [メトホルミン (342例) 群, スルホニル尿素 (SU) (542例) あるいはインスリン (409例) による他剤群] とに無作為に割付けた。従来療法群では基本的に食事療法のみとし, 空腹時血糖が 15mmol/L を超えてしまう場合と高血糖症状がみられる場合には, 症状を回避し空腹時血糖 15mmol/L 未満を維持するために, 上記の4剤を使い非強化薬物療法とした。 【結果】10年の追跡調査期間中, HbA1c の中央値はメトホルミン群で 7.4%, 従来療法群で 8.0% であった。他剤による厳格な血糖コントロール群の HbA1c はメトホルミン群と同様であった。 従来療法群と比較しメトホルミン群では, 糖尿病に関連したエンドポイントが 32% (p<0.0023), 糖尿病関連死が 42% (p<0.017), 全死亡が 36% (p<0.011) 低下した。また, 他剤による厳格な血糖コントロール群との比較では, メトホルミン群では糖尿病に関連したエンドポイント (p<0.0034), 全死亡 (p<0.021), 脳血管障害 (p<0.032) においてより大きい効果を示した。 【結論】肥満のある2型糖尿病患者において, メトホルミンを使って厳格な血糖コントロールをめざした場合, SU薬など他剤による厳格な血糖コントロールに比して, より合併症のリスクが減少した。</p>
<p>その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は, どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)</p>	
<p>著者, 雑誌名, ページ, 発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Diabetes Prevention Program Research Group: NEJM 346: 393-403, 2002.</p>	<p>《成人》 【対象】3234例: 2型糖尿病発症高リスクで糖尿病未発症の症例。平均 51歳, 平均 BMI 34.0kg/m², 女性 68%, 少数民族 45%。 登録基準: ≥25歳, BMI ≥24kg/m² (アジア人では ≥22kg/m²), 空腹時血漿ブドウ糖 (FPG) 値 95~125mg/dL (アメリカンインディアンでは ≤125mg/dL), なお 1997年6月以前は FPG 値 100~139mg/dL (アメリカンインディアンでは ≤139mg/dL)。75g OGTT 2時間値 140~199mg/dL。 【デザイン】無作為, プラセボ対照, 二重盲検, 多施設, ITT解析 【方法】患者をライフスタイル介入群 (1079例), メトホルミン (850mg×2回/日) 群 (1073例), プラセボ群 (1082例) に割付け。 ・ライフスタイル群では, ライフスタイル改善の強化プログラム (治療目標: 低カロリー, 低脂肪の食事療法による7%以上の体重減少とその維持, 150分以上/週の中等度の運動) を実施。 ・メトホルミン群では, 850mg×1回/日とプラセボ 1回/日から投与を開始し, 1ヵ月後に消化器症状を認めなければ 850mg×2回/日に増量。 ・メトホルミン群とプラセボ群では, 標準的なライフスタイル教育 (食品指導ピラミッドおよび米国コレステロール教育プログラム [NCEP] Step1 を推奨) を実施。</p>

	<p>OGTT を毎年、FPG 測定を半年ごとおよび糖尿病様症状発現時に実施し、糖尿病の発症を評価。</p> <p>【結果】100 人・年あたりの糖尿病の発症は、プラセボ群 11.0 例、メホルミン群 7.8 例、ライフスタイル群 4.8 例であった。プラセボ群と比較すると、発症率はライフスタイル群で 58% (95%CI [以下同] 48-66%)、metformin 群で 31% (17-43%) 低下し、両群とプラセボ群で有意差が認められた。ライフスタイル群ではメホルミン群に比して発症率が 39% (24-51%) 低下し、両群間に有意差が認められた。</p> <p>【結論】ライフスタイル介入プログラムとメホルミン投与はいずれも、高リスク例における 2 型糖尿病発症を有意に抑制した。ライフスタイル介入プログラムはメホルミン投与に比べ有効性が高かった。</p>	
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	国内では、経口糖尿病薬で小児 2 型糖尿病に適用可能な薬剤がない。小児 2 型糖尿病の病態は、肥満、高インスリン血症が主な特徴であり、近年患者数も増加してきており、社会的にも問題になっている。食事・運動療法で効果が得られない症例に対して、米国で第一選択薬とされているメホルミンによる薬物療法が、体重を増やすことなく血糖をコントロールする治療方法として临床上必要である。	
開発が行われなかった理由	国内におけるメホルミンの用法用量は海外と大きく異なる。また、1961 年の承認当時の非臨床・臨床情報は、近年開発されている薬物に関する情報と比べて少ないことから、現在の基準で開発を行うための準備が必要であった。国内の成人における検討が現在始められたところであり、メホルミンの有効性・安全性情報が集積されているところである。今後の検討課題として、成人に対する用法用量の見直しが考えられる。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
医師主導の治験	古い薬で、製薬会社が開発の予算が組めない。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
日本小児内分泌学会 2 型糖尿病委員会	住友製薬	会社主導で治験を行う予算が組めない。

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果 (対象疾患)、対象患者数	
c. 医薬品名 (一般名・商標名)	プラバスタチンナトリウム・メバロチン
b. 剤型	5m g錠、10m g錠、細粒0.5%、細粒1%
c. 現在市販されている 剤型で対応可能か	○はい・いいえ
d. 対象年齢	8歳～18歳
e. 効能・効果、対象疾患	高脂血症、家族性高コレステロール血症 成人と同一か否か：○はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： はい・○いいえ (はいの場合は以下に記載)
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?)	26,400人
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売 企業	三共株式会社
b. 国内での成人および 小児の開発状況	成人での承認 ○有・無 (1989年3月31日) 小児での承認 有・○無 開発状況 (製造追加の場合も含む) 無し
c. 海外での開発・販売 企業	三共株式会社、ブリストルマイヤーズスクイブ他
d. 海外での成人および 小児の開発・承認状況	主な外国での発売状況/発売年： 成人承認あり (米・英ほか世界99カ国)、小児承認あり (USA)
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	メバロチン
b. 効能・効果、対象疾患	高脂血症、家族性高コレステロール血症
c. 用法・用量	通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。
d. 使用上の注意、慎重 投与、禁忌等の記載内容	重篤な肝・腎障害患者、フィブラート系薬剤・免疫抑制剤・ニコチン酸投与中の患者
e. その他の問題点	無し
f. 現在の記載でどうい う現実的な問題がある のか	無し
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況 (できれば数ヶ国について)	
米国の状況	承認状況： 添付文書の記載内容： 効能・効果： ・心血管イベントの一次予防 臨床的に冠動脈疾患の既在の無い高脂血症の患者で 1. 筋梗塞のリスク減少 2. 行再建術施行リスクの減少 3. 心血管系以外による脂肪の増加なしに心血管系死亡率のリスクを減少 ・心血管イベントの二次予防 臨床的に冠動脈疾患の既往のある患者で 1. 心血管死の減少による総死亡率の減少 2. 心筋梗塞のリスク減少 3. 血行再建術施行リスクの減少 4. 脳卒中と一過性脳虚血発作 (TIA) のリスク減少 5. 冠動脈硬化の進展抑制 ・高脂血症 1. 原発性高コレステロール血症及び複合型高脂血症 (IIa、IIb) 2. 原発性高トリグリセライド血症 (IV) 3. 原発性βリポ蛋白代謝異常症 (III) 用法・用量：通常1日1回就寝時に10～80mg経口投与。用量は4週間の間