

## 2. 気管支喘息に対する治療

重症児（者）の気管支喘息に対して使用されている薬剤は、短時間作動型気管支拡張剤が82.4%と最も多く、次いでロイコトリエン受容体拮抗薬が74.8%、tulobuterol 貼付薬を含む長時間作動型気管支拡張薬が56.9%に使用されており、短時間作動型気管支拡張剤の使用割合が高値であることがわかる。吸入ステロイドはpMDIが28.1%、ネブライザーを用いたパルミコート懸濁液の吸入が23.6%であった。一方、神経系の症状を有することが多いと考えられる重症児（者）であるがテオフィリン製剤が約3割の気管支喘息患者に使用されていた。

これらの治療により約8割が良好にコントロールされていると回答であった。

平成23年度は日本小児アレルギー学会から発刊された「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012」に「重症心身障がい児（者）の気管支喘息診療おける注意点」（補遺1）として掲載した。

平成24年12月に「重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン2012」を発刊し、日本小児アレルギー学会誌、日本小児呼吸器疾患学会誌、日本重症心身障害学会誌に委員会報告として掲載した。

## D. 考案

平成22年度

重症児（者）で気管支喘息と診断されている入所者は、5歳未満で28%、5歳以上15歳未満で20%、15歳以上では6%と年齢によりかなり比率が異なっていたが、非重症児（者）を対象とした調査結果と比べると高率であった。気管支喘息の診断は、喘鳴の有無のほか、80%が $\beta$ 2刺激薬の反応性を、次いで60%がアレルギー検査の結果や前医の診断をその根拠としていた。

神経系の症状を有することが多いと考えられる重症児（者）であるがテオフィリン製剤が約3割の気管支喘息患者に使用されていた。テオフ

ィリン製剤は痙攣が副作用として挙げられており、特に、中枢神経疾患をもつ小児には慎重投与が日本小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008では推奨されていることから、啓発が必要と考えられた。

平成23年度

重症児（者）の基礎疾患の多様性や複合する合併症のために喘鳴を呈することが多い。気道の慢性炎症性疾患である喘息は、喘鳴の鑑別疾患の中で重要な疾患の一つであり、重症児（者）においても適切な治療が行われなければ、急性増悪による生命リスクばかりでなく、気道リモデリングによる呼吸機能の低下を招くおそれもある。しかし、重症児（者）では、患者の協力が必要な呼吸機能検査が実施できないことから喘息の診断は困難なことが予想される。

重症児（者）の4割は、長期にわたり施設で療養している。よって、非重症児（者）と比べると、喘息発症に及ぼす環境因子が大きく異なると推測される。以上から、重症児（者）の喘息の診療は、非重症児（者）とは異なる点が多々ある。「重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン2012」が重症児（者）の喘息の適切な診療に役立つことを期待する。

## E. 結論

重症児（者）で気管支喘息の診断が高率になされていた。診断指針の必要性が示唆された。

痙攣など神経疾患をもつ小児が多い重症心身障害児には慎重投与されることを啓発する必要性があると考えられた。

重症児（者）の喘息の適切な診療を推進するため、「重症心身障害児（者）気管支喘息診療の注意点」と「重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン2012」を作成した。

## F. 参考資料

なし

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表；

平成 23 年度

- 1) 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 宇理須厚雄. 重症心身障がい児(者)と気管支喘息. 日本小児アレルギー学会誌 2010; 24: 675-84.
- 2) 細木興亜, 菅秀, 高橋純哉, 他, 重症心身障がい者におけるアレルギー学的評価. アレルギー 2011; 60: 823-33
- 3) 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 重症心身障がい者における喘息の診断. 日本小児呼吸器会誌 2011; 22: 50-4
- 4) 岡田邦之. 重症心身障害児(者)気管支喘息の診断・治療の実態と問題点. -重症心身障害児(者)施設へのアンケート調査より. 日小児呼吸器会誌 2011; 28: 41-5
- 5) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012; 補遺 重症心身障がい児(者)の気管支喘息診療における注意点, 日本小児アレルギー学会

平成 24 年度

- 1) 重症心身障害児(者)気管支喘息診療ガイドライン 2012, (日本小児アレルギー学会, 日本小児呼吸器疾患学会, 日本重症心身障害学会) 日小ア誌 2012; 26: 674-684
- 2) 重症心身障害児(者)気管支喘息診療ガイドライン 2012, (日本小児アレルギー学会, 日本小児呼吸器疾患学会, 日本重症心身障害学会) 日本小児呼吸器疾患学会雑誌, 23 ( 2 ), pp.206—216, 2012
- 3) 重症心身障害児(者)気管支喘息診療ガイドライン 2012, (日本小児アレルギー学会, 日本小児呼吸器疾患学会, 日本重症心身障害学会) 日本重症心身障害学会誌 2012

### 2. 学会発表

平成 22 年度

- 1) 岡田 邦之, 宇理須厚雄; ワークショップ 重症心身障害児(者)の喘息ガイドライン, 重症心身障害児(者)気管支喘息の診断・治療の実態と問題点—重症心身障害児(者)施設へのアンケート調査より—第 43 回日本小児呼吸器疾患学会, 平成 22 年 10 月 22 日, 福岡.
- 2) 宮野前 健, 徳永 修; ワークショップ 重症心身障害児(者)の喘息ガイドライン, 重症心身障がい児(者)の“喘息”の特徴と課題, 第 43 回日本小児呼吸器疾患学会, 平成 22 年 10 月 22 日, 福岡.
- 3) 森川昭廣; ワークショップ 重症心身障害児(者)の喘息ガイドライン, 重症心身障害児(者)のアレルギー学的検査からみた特徴, 第 43 回日本小児呼吸器疾患学会, 平成 22 年 10 月 22 日, 福岡.
- 4) 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫; ワークショップ 重症心身障害児(者)の喘息ガイドライン, 重症心身障がい児(者)における喘息の診断, 第 43 回日本小児呼吸器疾患学会, 平成 22 年 10 月 22 日, 福岡.
- 5) 佐藤一樹, 西牟田敏之; ワークショップ 重症心身障害児(者)の喘息ガイドライン, 重症心身障害児(者)における気管支喘息の治療, 第 43 回日本小児呼吸器疾患学会, 平成 22 年 10 月 22 日, 福岡.

平成 23 年度

岡田 邦之, 森川 昭廣, 長谷川 久弥, 細木 興亜, 佐藤 一樹, 第 37 回日本重症心身障害学会, シンポジウム 重症心身障害児者の喘鳴と気管支喘息, 平成 23 年, 徳島

平成 24 年度

特になし

## I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 「先天代謝異常症関連領域における適応外医薬品および国内未承認医薬品の検討」

研究分担者 日本先天代謝異常学会 大浦 敏博 仙台市立病院 東北大学 小児病態学分野

### 研究要旨

先天代謝異常学会では平成 22 年度～24 年度にかけて未承認薬 7 品目、適応外薬 3 品目の承認を求めて活動を行った。未承認薬では Buphenyl®（フェニル酪酸ナトリウム）、Cystadane®（無水ベタイン）、Cystagon®（システアミン）、Brazaves®（ミグルスタット）の開発企業が決定し、本学会との連携、協力のもと治験が開始された。その結果 Buphenyl®、Brazaves®の承認が得られ、無水ベタイン、システアミンも承認申請準備中である。現在 Orfadin®（ニチシノン）、Carbaglu®（カルグルミック酸）、Ammonul®（安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤）に関して申請に向けて準備が行われている。適応外薬ではエルカルチン®錠（レボカルニチン塩化物）が公知申請に基づく適応拡大が承認された。さらに、レボカルニチン製剤の新しい有効成分・剤形として「エルカルチン®FF 内用液 10%」および「エルカルチン®FF 静注 1000mg」（一般名：レボカルニチン）の製造販売が承認された。

### 共同研究者（五十音順）

井田 博幸	東京慈恵会医科大学	小児科
奥山 虎之	国立成育医療センター	臨床検査部長
古賀 靖敏	久留米大学	小児科
清水 教一	東邦大学医学部	第二小児科
高柳 正樹	千葉県こども病院	医療局長

### A. 研究目的

平成 21 年度に新たに取りまとめた先天代謝異常症領域における「医療上の必要性の高い未承認薬および適応拡大が望まれている医薬品」を対象に適応拡大、国内開発に向けての活動を行った。

### B. 方法

本学会薬事委員を中心にメール、理事会にて意見交換、情報収集を行った。また、企業側の要請に応え、適応拡大、国内開発に向けての助

言を行った。

### C. 結果

平成 22 年度～24 年度に本学会で取り上げた未承認・適応外薬を表にまとめた。以下表の記載順にその要約を記載する。

#### 1. Buphenyl®（Sodium Phenylbutylate）

尿素サイクル異常症患者における血中アンモニア濃度の低下作用を持つ。

本学会では平成 17 年 10 月に本剤の国内使用に関する要望書を厚生労働省に提出、平成 18 年 1 月第 7 回未承認薬問題検討会議で検討された。その後、日本人 6 例を対象とした臨床試験が先天代謝異常学会薬事委員会で組織され、その成果は日本小児科学会誌に発表した（日児誌 116 巻 842-848、2012）。

平成 23 年 5 月よりシミック社が 5 施設 13 名を対象に国内臨床試験を開始、平成 24 年 9 月 28 日付で製造販売承認を受けた。医師向けの冊

子「フェニル酪酸ナトリウムをお使いいただくにあたって」を作成するにあたり本学会内に委員会を組織し協力した。

## 2. Cystagon® (Cysteamine bitartrate)

効能はシスチン蓄積症患者のライソゾーム内に蓄積したシスチンの排泄作用である。

平成 19 年 3 月本学会より厚生労働省に対して本剤の国内使用に関する要望書を提出、平成 19 年 4 月第 12 回未承認薬使用問題検討委員会で討議された。

マイラン社により 4 施設 6 名を対象に臨床試験が行われており、平成 25 年 5 月頃に承認申請を行う予定である。

## 3. Cystadane® (Betaine anhydrous)

効能はホモシスチン尿症患者に対する血中ホモシステイン低下作用である。

平成 19 年 3 月本学会より厚生労働省に対して本剤の国内使用に関する要望書を提出、第 12 回未承認薬使用問題検討委員会で討議された。

レクメド社により平成 24 年 3 月より 8 名の患者を対象に臨床試験が行われている。平成 25 年度初旬に承認申請する予定である。

## 4. Orfadin® (nitisinon)

効能はチロシン血症 1 型患者で蓄積する毒性の強いフマリルアセト酢酸、サクシニルアセトンの生成抑制作用である。

平成 18 年 1 月本学会より厚生労働省に対して本剤の国内使用に関する要望書を提出、同年 4 月第 8 回未承認薬使用問題検討会議で討議された。

アステラス製薬より開発の意思の申し出があった。承認申請準備中。

## 5. Brazaves® (Miglustat)

効能は、小児例から成人例の Niemann-Pick 病 C 型の進行性神経症状の改善である。

鳥取大学でアクテリオン社による 1 名の臨床試験が実施された。その他国内 2 施設（慈恵会医科大学、熊本大学）で 4 例を対象にコンパシヨネートコースによる投与試験が行われ、平成 24 年 3 月 30 日製造販売承認を受けた。

## 6. Ammonul® (Sodium Benzoate and Sodium Phenylacetate)

効能は尿素サイクル異常症患者の高アンモニア血症急性発作時におけるアンモニア低下作用である。

企業からのインタビューに回答した。国内開発に意思表示の企業あり（未公表）。

## 7. Carbaglu® (Carglumic acid)

効能は N・アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症におけるアンモニア低下作用。平成 23 年に EU においてプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症による高アンモニア血症にも適応が拡大された。

医療上の必要性の高い未承認薬・応外薬検討会議第 2 回募集に学会として要望した。国内開発に意思表示の企業あり（未公表）。

## 8. Flagyl® (Metronidazole)

効能は腸内細菌叢由来のプロピオン酸の産生を抑制することで、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症のコントロールの改善である。

平成 20 年度小児薬物療法根拠収集事業候補薬としてリストアップした。

平成 23 年 9 月、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に、『原則として、「メトロニダゾール【内服薬】」を「プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症」の改善とコントロールに対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める』と掲載された。

## 9. Amiyu Granule® (Essential amino acids)

効能は低蛋白食事療法中の患者への必須アミ

ノ酸補給である。

学会として平成 21 年度適応外薬候補にリストアップした。

#### 10. L-Cartin® tablets (Levocarnitine Chloride)

##### L-Cartin®FF (Levocarnitine)

発売当時本剤の適応はプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症におけるレボカルニチン欠乏の改善のみであり、用量も 30~60mg/kg/日と欧米に比べると低用量であったため、本学会では長年適応拡大、用量変更を要望してきた。

本学会では、平成 11 年 2 月 1 日付の厚生省開発振興課長・審査管理課長通知の適用対象であると考え、平成 18 年 12 月大塚製薬社長に本剤の効能・効果又は用法・用量等の承認事項一部変更承認申請の検討を依頼する要望書を提出。平成 19 年 4 月本学会および日本小児科学会より厚生労働省に適応拡大の要望書提出。平成 20 年 5 月大塚製薬より厚生労働省に対し、エルカルチン錠の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。これを受けて平成 22 年 10 月、公知申請に基づく適応拡大、用量変更が承認された。

さらに平成 24 年 12 月 25 日にレボカルニチン製剤の新しい有効成分・剤形として「エルカルチン FF 内用液 10%」および「エルカルチン FF 静注 1000mg」の製造販売が承認された。急性代謝不全時においても速やかに投与可能であり、その効果が期待される。

#### D. 考案

平成 21 年度までは未承認薬の開発企業が少なく、手詰まり状態であったが、平成 22 年より開発を希望する企業が増加し、新たな局面に入った。先天代謝異常症の分野でも平成 22 年度以降、Brazaves®と Buphenyl®が承認申請されるという成果があり、Cystagon®, Cystadane®の臨床治験も進行し、承認申請準備中である。いずれの薬剤も、治験前段階から開発企業と本

学会が相談を重ね、治験対象者の選択、治験プロトコール作成にも協力してきた。また、Buphenyl®では、治験前よりコンパショネートユースによる試験投与が開始され、その効果と安全性について報告したことが、早期の承認に繋がったと考えられた。

また、適応拡大の取り組みに関しては平成 20 年に Biopten®顆粒が BH4 反応性高フェニルアラニン血症への効能追加が認められ、さらに平成 24 年には L-Cartin®の効能追加、用量変更が公知申請で認められるという重要な成果があった。これも本学会と開発企業が密接に連携し取り組んだ結果である。

いずれの薬剤も欧米では既に長年使用され、効果も確立し、予想される副作用も明らかになっている。国内での患者数は数十人から数百名以下と考えられており、企業の負担も考えると国内での新たな治験は行わず、欧米のデータをもとに承認申請を認め、製造販売後調査などで安全性と効果について国内情報を収集すべきであると考え。また、20 歳以上の患者には小児慢性特定疾患が適応しないこともあり、高額になると予想される医療費の対策も今後検討が必要である。

#### E. 結論

本学会の取り組みの結果、Biopten®顆粒、L-Cartin®の適応拡大、Brazaves®, Buphenyl®の国内承認が達成された。システアミン、ベタインも承認申請準備中であり、平成 25 年度には承認される目途がついた。また、懸案であった L-Cartin®の静注製剤も承認され、急性期の患者の救命に役立つことが期待される。希少薬品を開発するに当たっては、開発会社と関連学会が緊密に連携、協力することが重要である。

#### F. 参考（添付文書）

1. ビオプテン顆粒
2. エルカルチン錠

3. エルカルチン FF 内用液
4. エルカルチン FF 静注
5. ブレーザベス
6. ブフェニール

表：H22年～24年度に先天代謝異常学会で取り上げた、未承認・適応外薬

医薬品名	対象疾病、その他	開発企業	開発状況
①フェニル酪酸 Na	尿素サイクル異常症	オーファンパシフィック	<u>承認済</u>
②システアミン	シスチン蓄積症	マイラン	臨床治験実施、申請準備中
③無水ベタイン	ホモシスチン尿症	レクメド	臨床治験実施、申請準備中
④ニチシノン	高チロシン血症 1 型	アステラス	承認申請準備中
⑤ミグルスタット	ニーマン・ピック C 型	アクテリオン	<u>承認済</u>
⑥安息香酸 Na、フェニル酢酸 Na 配合剤	尿素回路異常症急性発作	あり 企業名未公表	未公表
⑦カルグルミック酸	NAGS 欠損症、イソ吉草酸血症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症に伴う高アンモニア血症	あり 企業名未公表	未公表
⑧メトロニダゾール	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症の改善とコントロールに処方した場合審査上認める（支払基金）	なし	進捗なし
⑨必須アミノ酸製剤	低蛋白食事療法中の患者への必須アミノ酸補給	なし	進捗なし
⑩レボカルニチン塩化物 レボカルニチンフリー体	カルニチン欠乏症への適応拡大および用量変更 新規有効成分による液剤、注射剤への剤形追加	大塚製薬	<u>承認済</u>

天然型テトラヒドロピオプテリン製剤

処方せん医薬品\*

貯法	室温保存 分包開封後は速やかに 使用すること。
使用期限	包装に表示の使用期限 内に使用すること。

# ピオプテン® 顆粒 2.5%

BIOPTEN® GRANULES

サブプロプテリン塩酸塩顆粒

日本標準商品分類番号	873999
承認番号	20400AMZ00758
薬価収載	1992年5月
販売開始	1992年6月
再審査結果	2005年3月
効能追加	2008年7月

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【組成・性状】

### 1. 組成

1包(0.4g)中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ピオプテン 顆粒2.5%	サブプロプテリン塩酸塩 10mg	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、アスコルビン酸、L-システイン塩酸塩、黄色5号、香料

### 2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	味	におい	識別コード
ピオプテン 顆粒2.5%	顆粒	淡橙色	酸味	オレンジ様のにおい	SPBP10 (アルミ分包に表示)

## 【効能・効果】

- ジヒドロピオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプロテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症(異型高フェニルアラニン血症)における血清フェニルアラニン値の低下
- テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症(テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症)における血清フェニルアラニン値の低下

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 異型高フェニルアラニン血症  
本剤は、確定診断によりジヒドロピオプテリン合成酵素欠損症、ジヒドロプロテリジン還元酵素欠損症に特定されたものに投与すること。
- テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症  
本剤は、テトラヒドロピオプテリン負荷試験等による鑑別診断にて、テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症と特定されたものに投与すること。

## 【用法・用量】

- 異型高フェニルアラニン血症  
通常、サブプロプテリン塩酸塩として1日2~5mg/kgを1~3回に分経口投与するが、血清フェニルアラニン値が正常域に維持される用量をもって、有効維持量とする。
- テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症  
通常、サブプロプテリン塩酸塩として1日10mg/kg(1~3回に分経口投与)から投与を開始し、臨床症状等の観察を行いながら、年齢に相応した血清フェニルアラニン値の目標値に維持される用量をもって、有効維持量とする。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症
- 原則として1日20mg/kgを超える投与は行わないこと。[1日20mg/kgを超える使用経験は少ない]
  - 公表されている治療指針の年齢に相応した血清フェニルアラニン値の維持範囲を治療の目標値とすること<sup>1)</sup>。

## 【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)

- 重篤な脳器質障害、てんかん、痙攣発作等のある患者[失神発作、痙攣の発現、痙攣発作回数の増加が認められている。]
- 低出生体重児、新生児、乳児(「小児等への投与」の項参照)
- 重篤な肝障害のある患者[AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇が認められている。]
- 薬物アレルギーのある患者
- 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者[使用経験が少ない。]

### 2. 重要な基本的注意

- 本剤は長期にわたり投与される薬剤であるため、血清フェニルアラニン値を定期的に測定し、治療効果を確認するとともに、副作用の観察を行うこと。
- テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症の患者において、本剤投与によっても治療目標とする血清フェニルアラニン値に到達しない場合は、フェニルアラニン制限食による食事療法を併用するか、あるいは食事療法による単独療法に変更すること。食事療法を併用する場合には、フェニルアラニン摂取制限によるフェニルアラニン欠乏症状が発現する可能性が否定できないので、血清フェニルアラニン値が適正に維持されているか注意すること。

### 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
レボドパ	興奮性、易刺激性が生じることがあるので、このような場合には減量するなど慎重に投与すること。	併用することにより相加的にカテコールアミンの産生が増加するためと推測される。

### 4. 副作用

(国内)

〈異型高フェニルアラニン血症〉

承認前の調査16例中報告された副作用は1例(6.3%)1件で痙攣発作回数の増加であった。

承認後に実施した上記16例を含む使用成績調査(10年間)27例中報告された副作用は10例(37.0%)23件で、主な副作用は痙攣3例(11.1%)4件、肝機能異常(2例のγ-GTP増加の検査値異常を含む)3例(11.1%)3件であった。

〈テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉

臨床研究12例中報告された副作用は6例(50.0%)19件で、主な副作用は下痢3例(25.0%)7件、肝機能異常(1例のAST(GOT)増加、ALT(GPT)増加の検査値異常を含む)2例(16.7%)3件であった。

(海外)

〈フェニルケトン尿症〉

海外で実施されたテトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症を含むフェニルケトン尿症を対象とした第Ⅱ相、第Ⅲ相試験において、サブプロプテリン塩酸塩製剤を1日5mg/kg~20mg/kg投与された579例中報告された副作用は191例(33.0%)で、主な副作用は頭痛46例(7.9%)、腹痛21例(3.6%)、下痢20例(3.5%)、悪心16例(2.8%)、疲労15例(2.6%)、嘔吐12例(2.1%)、咽喉頭疼痛12例(2.1%)であった。

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
精神神経系 <sup>注2)</sup>		どもり、 多幸気分、 不機嫌	興奮、 運動過多、 睡眠障害
中枢神経系 <sup>注2)</sup>	痙攣	ジスキネジー、 ミオクローヌス、 意識レベル低下、 筋緊張亢進、 会話障害	頭痛、 反射亢進、 浮動性めまい、 振戦
消化器	下痢	嘔吐、流涎過多	腹痛、悪心、 鼓腸、排便 回数増加
呼吸器			咽喉頭疼痛
血液		白血球数増加、 血小板数増加、 ヘモグロビン減少、 白血球分画の異常 (リンパ球数増加、 好塩基球数増加等)	
眼		斜視、 眼運動障害	
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT) 増加、ALT (GPT)増加、 γ-GTP増加)		
腎臓		尿蛋白陽性	頻尿、多尿、 遺尿
その他			疲労、 食欲減退

注1) 海外臨床試験又は適応外の疾患に対する臨床試験のみで認められた副作用であることから頻度不明。  
注2) このような症状があらわれた場合には、減量、休業等適切な処置を行うこと。

## 5. 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。〕
- 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児へ投与する場合は低用量より開始するなど、慎重に投与すること。〔幼若ラットに本剤を投与した場合、血漿中及び脳内総ピロブテリン濃度が成熟ラットに比し高くなることが報告されている。〕

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>2)</sup>

本剤を健康成人に100mg又は200mgを単回経口投与したとき、血漿中の総ピロブテリン濃度及び還元型ピロブテリン濃度は投与後2~3時間で最高値に達したのち、徐々に減少し、投与後12時間ではほぼ内因性レベルに戻った。総ピロブテリンに対する還元型ピロブテリンの割合は約60~70%の範囲で推移した。

健康成人に単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg		200mg	
	総 ピロブテリン	還元型 ピロブテリン	総 ピロブテリン	還元型 ピロブテリン
T <sub>max</sub> (hr)	3.1±0.2	2.8±0.2	2.6±0.5	2.5±0.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6.8±1.0	4.9±0.7	12.5±3.4	9.2±2.7
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.6±0.4	2.9±0.3	3.5±0.4	3.3±0.4
AUC (ng·hr/mL)	59.8±8.4	38.9±6.5	92.0±19.0	64.5±15.0

平均値±標準誤差、n=6

### 2. 分布<sup>3)</sup>

参考(動物実験)

サブプロブテリン塩酸塩をラットに経口投与したとき、副腎、肝臓、腎臓に主に分布し、幼若動物では成熟動物に比し、血漿中及び脳内の利用率が高いことが認められた。

また、サブプロブテリン塩酸塩をラットに静脈内投与したとき、乳汁への移行が認められたが、経口投与では、胎児、乳汁中にはほとんど分布しなかった。

### 3. 代謝、排泄

健康成人に本剤を100mg又は200mg単回経口投与したとき、いずれの投与量においても24時間以内に総ピロブテリンとして投与量の約1%が尿中に排泄された<sup>2)</sup>。

参考(外国人データ)

ヒトの主代謝産物としてジヒドロピロブテリン、ジヒドロキサントピロブテリンが報告されている<sup>4)</sup>。

## 【臨床成績】

### 1. 臨床効果

異型高フェニルアラニン血症

国内10施設で異型高フェニルアラニン血症と診断された16症例について実施された臨床試験の結果、有用性が認められた<sup>5)</sup>。

疾患名	例数	最終全般改善度		有用度	
		著明改善	中等度改善以上	極めて有用	有用以上
DHBS欠損症	14	13(92.9)	14(100)	13(92.9)	14(100)
DHPR欠損症	2	1(50.0)	2(100)	1(50.0)	2(100)
計	16	14(87.5)	16(100)	14(87.5)	16(100)

DHBS: ジヒドロピロブテリン合成酵素(PTPS: 6-ビルボイルテトラヒドロピロブテリン合成酵素)

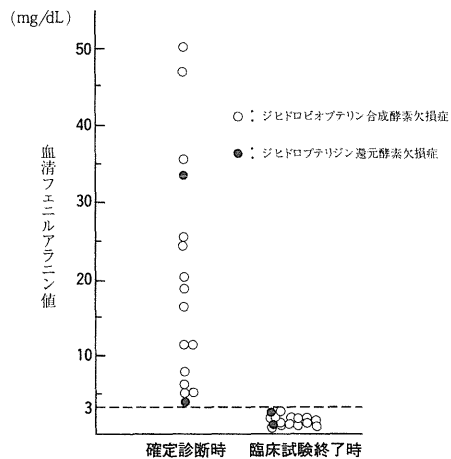
DHPR: ジヒドロピロブテリン還元酵素  
( ): 累積%

### 2. 血清フェニルアラニン値への影響

#### (1) 異型高フェニルアラニン血症

異型高フェニルアラニン血症の確定診断時に、16例全例において高値を示していた血清フェニルアラニン値は、本剤の投与開始後、3 mg/dL以下に維持された<sup>5)</sup>。

血清フェニルアラニン値の変化



#### (2) テトラヒドロピロブテリン反応性高フェニルアラニン血症(国内)<sup>6)</sup>

国内で実施されたテトラヒドロピロブテリン反応性高フェニルアラニン血症患者に対して長期投与された9例のうち、本剤の単独療法が行われたのは6例であった。そのうち、5例は本剤1日7.9~17.0mg/kgの投与で血清フェニルアラニン値は適正に維持されていた。



(3) テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症(海外)<sup>7)</sup>  
 海外で実施されたテトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ群(47例)の血中フェニルアラニン値の投与前値(平均値±標準偏差)は $888.3 \pm 323.1 \mu\text{mol/L}$ ( $14.7 \pm 5.3\text{mg/dL}$ )で、6週目の変化量は $2.9 \pm 239.5 \mu\text{mol/L}$ ( $0.05 \pm 4.0\text{mg/dL}$ )とほとんど変動しなかった。一方、サプロプテリン塩酸塩製剤(BH<sub>4</sub>製剤)群(41例)の血中フェニルアラニン値は投与前値の $842.7 \pm 299.6 \mu\text{mol/L}$ ( $13.9 \pm 4.9\text{mg/dL}$ )から1週後には $619.9 \pm 354.7 \mu\text{mol/L}$ ( $10.2 \pm 5.9\text{mg/dL}$ )に有意に低下した。治療中、血中フェニルアラニン値はこの値より低値で推移し、6週目の変化量は $-235.9 \pm 257.0 \mu\text{mol/L}$ ( $-3.9 \pm 4.2\text{mg/dL}$ )とプラセボ群に比較して有意に低下した。

#### 【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。

第一三共株式会社 製品情報部

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

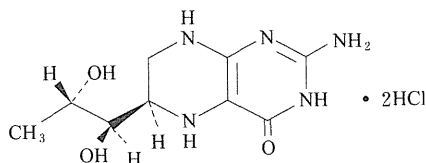
TEL: 0120-189-132

#### 【薬効薬理】

1. 異型高フェニルアラニン血症モデルに対する作用
  - (1) ラットの異型高フェニルアラニン血症モデルにサプロプテリン塩酸塩を経口投与したとき、上昇していた血中フェニルアラニン値が正常化した<sup>8)</sup>。
  - (2) 妊娠後期のモルモットの異型高フェニルアラニン血症モデルにサプロプテリン塩酸塩を経口投与したとき、母獣及び胎児の上昇していた血中フェニルアラニン値が低下した<sup>9)</sup>。
2. 脳内ドーパミン、セロトニン生成に及ぼす影響  
 ラットの脳室内に投与したとき、脳内ドーパミン、セロトニンの含量が用量に比例して増加することが報告されている<sup>10)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

\* 一般名：サプロプテリン塩酸塩 (Sapropterin Hydrochloride)  
 化学名：(R)-2-amino-6-[(1R, 2S)-1, 2-dihydroxypropyl]-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4(3H)-pteridinone dihydrochloride  
 分子式：C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 2HCl  
 分子量：314.17  
 構造式：



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、メタノール及びエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。  
 融点：235~244℃(分解)

#### 【承認条件】

テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症  
 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### 【包装】

ピオプテン顆粒2.5%(0.4g分包品) 100包(アルミ分包)

#### 【主要文献】

- 1) 北川照男ほか：特殊ミルク情報 1995;30:43-49
- 2) 社内資料：健康人における塩酸サプロプテリンの体内動態
- 3) 林 敏郎ほか：基礎と臨床 1992;26(8):3471-3495
- 4) Curtius, H.-ch. et al. : Clinica Chimica Acta 1979;93:251-262
- 5) 北川照男ほか：小児内科 1990;22(11):1737-1750
- 6) 松原洋一ほか：特殊ミルク情報 2002;38:44-59
- 7) Levy, H. L. et al. : Lancet 2007;370:504-510
- 8) 弘津一郎ほか：応用薬理 1992;43(6):549-553
- 9) 藤岡雅司：大阪市医学会雑誌 1992;41(2):553-568
- 10) Miwa, S. et al. : Arch. Biochem. Biophys. 1985;239(1):234-241

\* 製造販売元



第一三共株式会社  
 東京都中央区日本橋本町3-5-1

506221-05

※2011年3月改訂（—部分、第8版）

※2009年6月改訂（……部分、第7版：「指定医薬品」規制区分廃止等に伴う改訂）

日本標準商品分類番号  
87 3999

## レボカルニチン製剤

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

エルカルチン錠100mg  
エルカルチン錠300mgレボカルニチン塩化物錠  
L-Cartin® tablets 100mg・300mg

	エルカルチン錠100mg	エルカルチン錠300mg
承認番号	21900AMX00030	21900AMX00031
薬価収載	2007年6月	2007年6月
販売開始	1990年6月	1990年6月
再審査結果	2002年3月	2002年3月

※貯 法：室温保存（吸湿性が強いので、SP包装開封後は速やかに使用すること。）  
使用期限：製造後5年（外箱に表示）

XD31X2B04

※**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

## 1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチン錠100mg	1錠中レボカルニチン塩化物100mg	ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン
エルカルチン錠300mg	1錠中レボカルニチン塩化物300mg	

## 2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別コード
エルカルチン錠100mg	白色のフィルムコーティング錠		7.2	3.2	約130	OG53
エルカルチン錠300mg	白色のフィルムコーティング錠		10.3	4.9	約390	OG52

※**【効能・効果】**

カルニチン欠乏症

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合にのみ投与すること。
- 本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

※**【用法・用量】**

通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日1.8～3.6gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重1kgあたり30～120mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤の投与に際しては、低用量から投与を開始し、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- 血液透析患者への本剤の投与に際しては、高用量を長期間投与することは避け、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。（「1.慎重投与」の項参照）
- 小児への投与に際しては、原則として、成人用量を超えないことが望ましい。

※**【使用上の注意】**

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患

患者〔本剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。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し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。〕

## 2. 重要な基本的注意

本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査）、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

## 3. 副作用

調査症例293例中9例（3.07%）に副作用が認められている。（承認時及び再審査終了時）

種類/頻度	1%未満
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感
その他	顔面浮腫、血尿、貧血

## 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

## 5. 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には治療上の有益性が危険性を上回るか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。〕
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

## 6. 小児等への投与

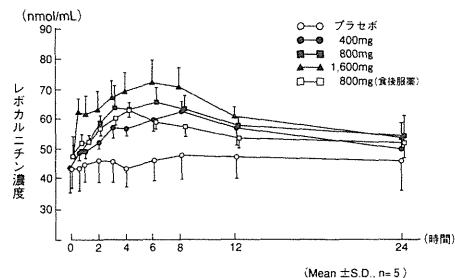
低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## 7. 適用上の注意

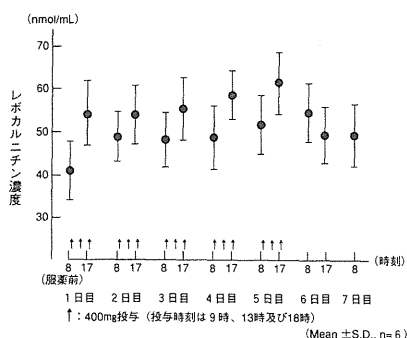
錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。

## 【薬物動態】

単回投与：健康成人男子各5例にそれぞれ400mg、800mg、1,600mgを空腹時に、また、800mgを食後に単回経口投与した。血漿中レボカルニチン濃度は図に示すように服薬量と用量依存的な関係がみられた。また、食事の影響は認められなかった。



連続投与：健康成人男子6例に1回400mg、1日3回合計1,200mgを5日間連続経口投与した。血漿中レボカルニチン濃度は図に示すように推移した。



※※【臨床成績】

臨床効果<sup>1,2)</sup>

プロピオン酸血症患児8例、メチルマロン酸血症患児13例を対象に、30mg/kg/日を4週間経口投与した。そして、効果が発現し副作用が認められなければ更に4週間投与を継続し、また、効果が認められなければ60mg/kg/日に増量し、更に4週間投与した。服薬しなかったプロピオン酸血症患児1例を除外し、20例について評価を行った結果、全般改善度は中等度改善以上が85.0% (17/20例)、有用度は有用以上が85.0% (17/20例)であった。

レボカルニチン塩化物は、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症患児に対して、投与量30～60mg/kg/日の範囲で尿中へのプロピオニルカルニチンの排泄促進及び臨床症状の改善に効果がみられた。

※※【薬効薬理】

1. 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
2. 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外（尿中）へ排泄する。
3. 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する<sup>3)</sup>。

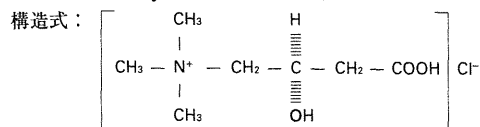
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物 (*l*-体) を光学異性体である *d*-カルニチン塩化物及び *dl*-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、*l*-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した<sup>3)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボカルニチン塩化物 (Levocarnitine Chloride (JAN))

化学名：(-)-(R)-(3-carboxy-2-hydroxypropyl)

trimethylammonium chloride



分子式：C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>

分子量：197.66

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。水に極めて溶けやすく、メタノール、酢酸(100)又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。水溶液(1→20)のpHは2.0～2.5である。

融点：137～141℃

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-22.7～-24.0°

(乾燥後、1g、水、50mL、100mm)

※※【取扱い上の注意】

本剤の主成分は潮解性を有するので、服用直前にSP包装（アルミシート）から錠剤を取り出すこと。

【包装】

エルカルチン錠100mg：100錠・500錠（SP）

エルカルチン錠300mg：100錠・500錠（SP）

※【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌，93，1808-1817，1989
- 2) 杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌，93，1818-1827，1989
- 3) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌，93，305-313，1989

文献請求先

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

製造販売元  
大塚製薬株式会社  
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

XD31X2B04

## レボカルニチン製剤

## 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

## エルカルチン® FF内用液 10%

レボカルニチン内用液

## L-Cartin® FF oral solution 10%

貯 法：室温保存

使用期限：製造後5年(外箱等に表示)

TD109X2B01

日本標準商品分類番号

87 3999

承認番号 22400AMX01483

薬価収載 薬価基準未収載

販売開始

国際誕生 1969年9月

## 〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 〔組成・性状〕

## 1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチンFF内用液10%	1 mL中レボカルニチン100mg	DL-リンゴ酸(pH調整剤)、希塩酸(pH調整剤)、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、精製水

## 2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の液である。pHは4.3～4.7である。

## 〔効能・効果〕

カルニチン欠乏症

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合のみ投与すること。
- 本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

## 〔用法・用量〕

通常、成人には、レボカルニチンとして、1日1.5～3g(15～30mL)を3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチンとして、1日体重1kgあたり25～100mg(0.25～1mL)を3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 本剤の投与に際しては、低用量から投与を開始し、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- 血液透析患者への本剤の投与に際しては、高用量を長期間投与することは避け、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。〔1. 慎重投与〕の項参照
- 小児への投与に際しては、原則として、成人用量を超えないことが望ましい。

## 〔使用上の注意〕

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患患者〔本剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。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し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。〕

## 2. 重要な基本的注意

本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、尿検査)、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

## 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤等	低血糖症状があらわれるおそれがある。	機序は不明である。

## 4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)において、調査症例293例中9例(3.07%)に副作用が認められている。(エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時)

種類/頻度	1%未満	頻度不明*
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感	悪心・嘔吐、腹痛
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

\*: レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

## 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。〕
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔レボカルニチン塩化物を投与した動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている<sup>1)</sup>。〕

## 〔薬物動態〕

## 1. 血漿中濃度

(1) 単回投与試験<sup>2)</sup>

健康成人に、本剤30～90mg/kgを空腹時単回経口投与した時の血漿中遊離カルニチン濃度の推移を図1に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表1に示す。

遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>)は用量依存的に増加したが、用量比例的な増加ではなかった。

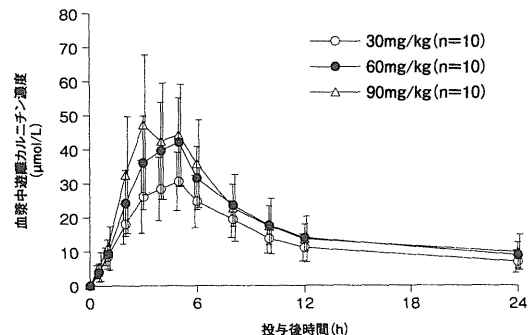


図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 レボカルニチン単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C <sub>max</sub> (μmol/L)	AUC <sub>24h</sub> (μmol·h/L)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
遊離カルニチン	30mg/kg	31.59 (8.87)	334.91 (98.74)	5.000 (4.00-6.00)	41.57 (47.38)
	60mg/kg	43.89 (14.47)	432.32 (130.56)	5.000 (3.00-5.00)	34.45 (21.26)
	90mg/kg	51.06 (19.80)	466.09 (188.10)	3.500 (2.00-5.00)	24.71 (13.33)
総カルニチン	30mg/kg	37.89 (12.56)	391.18 (120.71)	5.000 (3.00-5.00)	45.73 (76.93)
	60mg/kg	53.71 (18.34)	501.14 (160.86)	5.000 (4.00-5.00)	22.94 (14.03)
	90mg/kg	67.43 (26.12)	565.24 (227.38)	5.000 (2.00-5.00)	24.83 (25.13)
アシルカルニチン	30mg/kg	7.54 (3.92)	56.84 (28.80)	5.000 (2.00-24.00)	40.61 (46.51) <sup>a</sup>
	60mg/kg	11.84 (4.69)	70.81 (34.77)	4.500 (2.00-8.00)	8.73 (7.48) <sup>b</sup>
	90mg/kg	18.36 (7.98)	102.23 (81.23)	4.500 (2.00-8.00)	112.14 (290.52) <sup>c</sup>

平均値、( )内は標準偏差、ただしt<sub>max</sub>のみ中央値(最小値-最大値)10例(a:7例、b:9例、c:8例)  
投与後の血漿中濃度は、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度(「投与後の測定値」-「ベースラインでの測定値」)として示した。

(2) エルカルチン錠との薬物動態比較試験<sup>3)</sup>

健康成人に、本剤(レボカルニチン内用液)1000mg及びエルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)1200mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中遊離カルニチンの濃度推移を図2に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表2に示す。  
本剤及びエルカルチン錠のいずれにおいても、投与後5時間にピークに達し、以降緩徐に減少した。遊離カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>、t<sub>max</sub>)は、両製剤でほぼ類似していた。

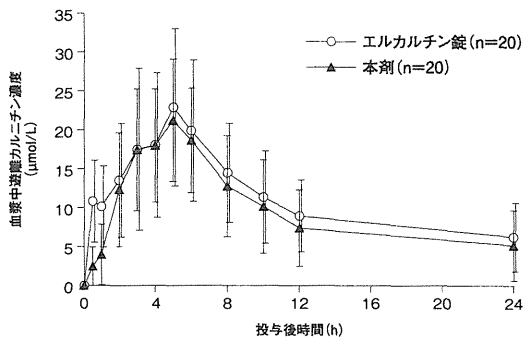


図2 健康成人における単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表2 単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C <sub>max</sub> (μmol/L)	AUC <sub>24h</sub> (μmol·h/L)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
遊離カルニチン	本剤 (1000mg)	23.06 (8.02)	228.34 (107.30)	5.000 (2.00-6.00)	46.08 (77.86)
	エルカルチン錠 (1200mg)	24.74 (9.98)	265.49 (123.68)	5.000 (0.50-8.00)	64.93 (119.83)
総カルニチン	本剤 (1000mg)	27.06 (9.94)	176.91 (78.62)	5.000 (2.00-6.00)	48.72 (146.13)
	エルカルチン錠 (1200mg)	29.82 (12.63)	201.30 (90.51)	5.000 (0.50-5.00)	22.74 (25.01) <sup>a</sup>
アシルカルニチン	本剤 (1000mg)	5.61 (3.67)	41.43 (40.49)	5.000 (1.00-12.00)	39.09 (43.58) <sup>b</sup>
	エルカルチン錠 (1200mg)	6.69 (3.50)	38.62 (30.46)	5.000 (4.00-24.00)	15.93 (28.92) <sup>c</sup>

平均値、( )内は標準偏差、ただしt<sub>max</sub>のみ中央値(最小値-最大値)20例(a:19例、b:10例、c:13例)  
投与後の血漿中濃度は、薬剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度(「投与後の測定値」-「ベースラインでの測定値」)として示した。  
エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物)1200mgは、分子量よりレボカルニチンとして978.7mgに換算され、本剤1000mgにほぼ相当する。

2. 尿中排泄

健康成人に、本剤30、60及び90mg/kg空腹時単回経口投与した時の24時間までのベースラインで補正した遊離カルニチンの平均累積尿中排泄率(fe,24h)は、それぞれ6.92±3.02%、5.92±1.88%及び5.59±1.85%と用量の増加に伴い低下した<sup>2)</sup>。

3. その他

レボカルニチンは、有機カチオン/カルニチントランスポーター(OCTN2)の基質である<sup>4)</sup>。

〔臨床成績〕

本剤での臨床試験は実施していないので、公表論文の成績を以下に示す(外国人による成績)。

一次性カルニチン欠乏症

一次性(全身性)カルニチン欠乏症患者に、レボカルニチン1回1g1日3回経口投与したところ、筋萎縮の減少、筋力の改善が認められた<sup>5)</sup>。

先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症患児にレボカルニチン200mgを1日2回(30mg/kg/日)経口投与したところ、低血糖症や重度のアノミア血症等の症状は発現せず、正常な発育がみられた<sup>6)</sup>。

プロピオン酸血症患児にレボカルニチン25mg/kg/日、メチルマロン酸血症患児にレボカルニチン100mg/kg/日を単回経口投与したところ、血漿中遊離カルニチン、短鎖・長鎖アシルカルニチン濃度が上昇した。また尿中遊離カルニチン及びアシルカルニチン濃度が上昇した<sup>7)</sup>。

イソ吉草酸血症患児にレボカルニチン60~100mg/kg/日を投与したところ、血漿中総カルニチン、遊離カルニチンはほぼ基準値まで上昇し、治療期間中持続した。投与開始後30ヵ月時には運動発達もほぼ正常となり、成長及び発達は正常な状態に回復した<sup>8)</sup>。

透析患者での二次性カルニチン欠乏症

透析患者での二次性カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン2g/日 経口投与により、筋力の回復、筋痛、筋痙攣等の臨床症状の改善が認められた<sup>9)</sup>。

薬剤性の二次性カルニチン欠乏症

バルプロ酸投与による二次性カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン50mg/kg/日 経口投与により、高蛋白摂取時の血漿中アノミア濃度の上昇抑制が認められた<sup>10)</sup>。

〔薬効薬理〕

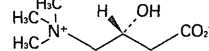
- 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
- 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外(尿中)へ排泄する。
- 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する<sup>10)</sup>。  
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物(L-体)を光学異性体であるD-カルニチン塩化物及びDL-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、L-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した<sup>11)</sup>。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: レボカルニチン[Levocarnitine(JAN)]

化学名: (R)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniobutanoate

構造式:



分子式: C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

分子量: 161.20

性状: 白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。吸湿性である。

水溶液(1→20)のpHは6.5~8.5である。

融点: 約200°C(分解)

〔取扱い上の注意〕

小児の手の届かない所に保管すること。

〔包装〕

エルカルチンFF内用液10%: 10mL×10瓶

[主要文献及び文献請求先]

主要文献

- 1) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, 19(2), 324-340, 1988
- 2) 桐生千花：社内資料(単回経口投与試験), 2011
- 3) 桐生千花：社内資料(レボカルニチン塩化物錠との薬物動態比較試験), 2012
- 4) 崔吉道：ビタミン, 84(12), 604-609, 2010
- 5) Levitan, M. D. et al. : Can. J. Neurol. Sci., 14(1), 50-54, 1987
- 6) Pierre, G. et al. : J. Inherit. Metab. Dis., 30(5), 815, 2007
- 7) Chalmers, R. A. et al. : Pediatr. Res., 18(12), 1325-1328, 1984
- 8) Mayatepek, E. et al. : Pediatr. Neurol., 7(1), 137-140, 1991
- 9) Giovenali, P. et al. : Kidney Int., 46(6), 1616-1619, 1994
- 10) Gidal, B. E. et al. : Pediatr. Neurol., 16(4), 301-305, 1997
- 11) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌, 93(5), 305-313, 1989

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー  
電話 0120-189-840  
FAX 03-6717-1414

本剤は新医薬品であるため、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。



製造販売元  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

製造  
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., イタリア

## レボカルニチン製剤

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

## エルカルチン® FF 静注 1000mg

レボカルニチン注射液

## L-Cartin® FF injection 1000mg

日本標準商品分類番号

87 3999

承認番号 22400AMX01482

薬価収載 薬価基準未収載

販売開始

国際誕生 1969年9月

貯法：室温保存

使用期限：製造後4年(外箱等に表示)

TD108X2B01

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

## 1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチンFF 静注1000mg	1管(5mL)中レボカルニチン1000mg	希塩酸(pH調整剤)

## 2. 製剤の性状

本剤は無色〜微黄色澄明の注射液である。

pH：6.0~6.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約7

## 【効能・効果】

カルニチン欠乏症

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

- (1)本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合にのみ投与すること。
- (2)本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

## 【用法・用量】

通常、レボカルニチンとして1回体重1kgあたり50mgを3~6時間ごとに、緩徐に静注(2~3分)又は点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日の最大投与量は体重1kgあたり300mgとする。

血液透析に伴うカルニチン欠乏症に対しては、通常、レボカルニチンとして体重1kgあたり10~20mgを透析終了時に、透析回路静脈側に注入(静注)する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1)本剤の投与に際しては、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- (2)血液透析患者への本剤の投与に際しては、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。〔「1.慎重投与」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)

重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患患者〔レボカルニチン経口剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。〕

## 2. 重要な基本的注意

本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、尿検査)、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

## 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤等	低血糖症状があらわれるおそれがある。	機序は不明である。

## 4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)において、調査症例293例中9例(3.07%)に副作用が認められている。(エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時)

種類/頻度	1%未満	頻度不明*
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感	悪心・嘔吐、腹痛
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

\*：レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

## 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔レボカルニチン塩化物を投与した動物実験(ラット：経口)で乳汁中へ移行することが報告されている〕。

## 7. 適用上の注意

アンプルカット時：本品はイージーカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で拭拭してからカットすることが望ましい。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

## 【薬物動態】

1. 血漿中濃度<sup>2)</sup>

健康成人に、本剤30及び60mg/kgを5分間かけて、空腹時単回静脈内投与した時の血漿中遊離カルニチン濃度の推移を図1に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表1に示す。遊離カルニチン及び総カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>)は用量増加に伴い上昇した。

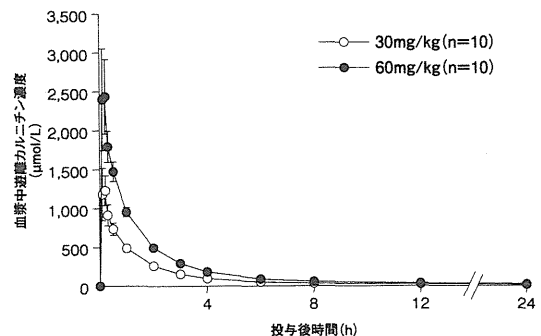


図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 レボカルニチン単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C <sub>max</sub> (μmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> (μmol·h/L)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
遊離カルニチン	30mg/kg	1326.19 (266.07)	2059.39 (216.80)	0.170 (0.08-0.17)	25.73 (11.41)
	60mg/kg	2606.30 (552.44)	3856.16 (294.28) <sup>a</sup>	0.125 (0.08-0.17)	23.73 (5.78)
総カルニチン	30mg/kg	1347.52 (271.69)	2190.86 (243.38)	0.170 (0.08-0.17)	20.82 (8.69)
	60mg/kg	2582.45 (549.67)	4066.51 (319.84) <sup>a</sup>	0.125 (0.08-0.17)	21.72 (4.52)
アシルカルニチン	30mg/kg	32.81 (10.04)	131.47 (32.04)	0.170 (0.08-2.00)	18.46 (17.80) <sup>a</sup>
	60mg/kg	24.06 (10.58) <sup>a</sup>	213.91 (70.69) <sup>a</sup>	1.000 (0.08-6.00) <sup>a</sup>	18.19 (13.31)

平均値、( )は標準偏差、ただし、t<sub>max</sub>のみ中央値(最小値-最大値)、10例(a: 9例)

投与後の血漿中濃度は、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度〔投与後の測定値〕-〔ベースラインでの測定値〕として示した。

## 2. 尿中排泄

健康成人に、本剤30及び60mg/kgを空腹時単回静脈内投与した時の24時間までのベースラインで補正した遊離カルニチンの平均累積尿中排泄率(fe, 24h)は、それぞれ75.80±5.42%、75.20±3.82%であった<sup>2)</sup>。

## 3. その他

レボカルニチンは、有機カチオン/カルニチントランスポーター(OCTN2)の基質である<sup>3)</sup>。

## 【臨床成績】

本剤での臨床試験は実施していないので、公表論文の成績を以下に示す(外国人による成績)。

### 先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症患児にレボカルニチン200mg/kg/日を静脈内投与したところ、血漿中遊離カルニチン濃度の上昇及び長鎖アシルカルニチン濃度の低下が認められ、心機能が正常化し、不整脈が消失した<sup>4)</sup>。

### 透析患者での二次性カルニチン欠乏症

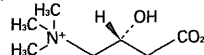
- 非糖尿病性の安定期維持透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血清中尿素窒素(SUN)、クレアチニン及び無機リン値の減少、透析中の筋肉痙攣及び低血圧の発現率の減少、身体持久力などの臨床症状の改善が認められた<sup>5)</sup>。
- 末期腎不全の血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血漿中カルニチン濃度が上昇し、倦怠感の改善が認められた<sup>6)</sup>。
- 慢性腎不全の安定した血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の上昇が認められた<sup>7)</sup>。
- 血液透析患者にレボカルニチン15mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘマトクリット値は上昇し、ヒトエリスロポエチン投与量は減少した<sup>8)</sup>。

## 【薬効薬理】

- 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
- 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外(尿中)へ排泄する。
- 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する<sup>9)</sup>。  
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物(*l*-体)を光学異性体である*d*-カルニチン塩化物及び*d*-*l*-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、*l*-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した<sup>9)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボカルニチン[Levocarnitine (JAN)]  
化学名：(R)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniobutanoate  
構造式：



分子式：C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：161.20

性状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。吸湿性である。水溶液(1→20)のpHは6.5~8.5である。

融点：約200°C(分解)

## 【包装】

エルカルチンFF静注1000mg：5 mL×5管(ガラスアンプル入り)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 主要文献

- 1) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, 19(2), 324-340, 1988
- 2) 桐生千花：社内資料(単回静脈内投与試験), 2011
- 3) 崔吉道：ビタミン, 84(12), 604-609, 2010
- 4) Jacobazzi, V. et al. : Am. J. Med. Genet. A., 126A(2), 150-155, 2004
- 5) Ahmad, S. et al. : Kidney Int., 38(5), 912-918, 1990
- 6) Brass, E. P. et al. : Am. J. Kidney Dis., 37(5), 1018-1028, 2001
- 7) Arduini, A. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 21(9), 2671-2672, 2006
- 8) Veselá, E. et al. : Nephron, 88(3), 218-223, 2001
- 9) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌, 93(5), 305-313, 1989

### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840  
FAX 03-6717-1414

本剤は新医薬品であるため、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。



製造販売元  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

製造  
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., イタリア

TD108X2B01



日本標準商品分類番号
873999

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

ブレイザベス®カプセル 100 mg

BRAZAVES® 100 mg

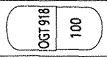
ミグルスタットカプセル

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）  
 貯法：室温保存  
 使用期限：包装に表示

承認番号	22400AMX00659000
薬価収載	2012年5月
販売開始	2012年5月
国際誕生	2002年11月

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）  
 (1)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〕  
 (2)本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	ブレイザベスカプセル100mg
成分・含量	1カプセルはミグルスタット100mgを含有
添加物	デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色の硬カプセル剤
外形	 4号
識別コード	OGT 918 100
大きさ（約）	長径：14mm 短径：6.5mm 重さ：149mg

**【効能・効果】**

ニーマン・ピック病C型

**【用法・用量】**

通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。  
 小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。  
 なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

体表面積 (m <sup>2</sup> )	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

腎機能障害のある患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度に応じて、開始用量を下表の通りとし、その後は患者の状態に応じて用量を調整すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	推奨開始用量
50以上70以下	1回200mg, 1日2回*
30以上50未満	1回100mg, 1日2回*

\*小児の患者では、（体表面積/1.8）×推奨開始用量に基づく換算を参考に用量を調整すること。

重度腎機能障害患者（クレアチンクリアランス30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）に対する本剤の使用経験はない。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**  
 (1)腎機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。〕「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〕

(2)肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。〕  
 (3)胃腸障害のある患者〔下痢、鼓腸、腹痛等の消化器症状を増強するおそれがある。〕

**2. 重要な基本的注意**

- 本剤の有用性を6ヵ月ごとに評価し、投与継続の可否を慎重に検討すること。少なくとも本剤投与開始1年後には、投与の継続について再評価すること。有用性が認められない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。
- 腎機能障害のある患者においては、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量することから、腎機能を定期的に検査すること。
- 浮動性めまいが報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 本剤の投与により消化器系症状（主として下痢）が発現することがある。下痢が認められた場合には、食事内容の変更（炭水化物を多く含む食事を避ける等）、本剤の投与時期を食事時間から離す、止瀉薬を投与する、本剤を一時的に減量する等の適切な処置を行うこと。（本剤投与により、消化管での二糖類分解酵素が阻害され、食物の吸収低下が起これると考えられている。）
- 末梢性ニューロパチーが報告されているので、本剤の投与開始前に神経学的検査を行い、投与中は6ヵ月ごとに実施すること。患者の状態を十分観察し、しびれ感やピリピリ感などの症状が現れた場合は、投与継続の可否を慎重に検討すること。
- 振戦が高頻度に報告されている。患者の状態を十分観察し、振戦が認められた場合は本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 血小板数減少が報告されているので、本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 動物試験で、白血球数及び赤血球数の変動並びに肝酵素の上昇がみられているので、これらの臨床検査値の変動に注意すること。
- 動物試験で、ミグルスタット投与により雄性生殖器重量及び精子形成の低下、並びに受胎率の低下が報告されているので、男性患者で受胎を希望する場合には、事前に本剤の投与を中止し、3ヵ月間は避妊するよう適切に指導すること。
- 小児において、本剤投与の初期段階で成長遅延が報告されている。成長期の患者では、投与中は定期的に身長及び体重をモニタリングし、投与継続の可否を慎重に検討すること。

**3. 副作用**

国内臨床試験で、小児患者1例を含むニーマン・ピック病C型患者4例において、12ヵ月（1例）又は6ヵ月（3例）までに発現した副作用は、下痢4例（100%）5件、体重減少2例（50%）2件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例（25%）1件、鼓腸1例（25%）1件、傾眠1例（25%）1件、痙攣性麻痺1例（25%）1件、振戦1例（25%）1件、発疹1例（25%）1件、睡眠障害1例（25%）1件、甲状腺機能低下症1例（25%）1件、二次性高血圧1例（25%）1件であった（承認時）。  
 外国におけるニーマン・ピック病C型の成人/青年期及び小児患者を対象とした臨床試験32例において、12ヵ月までに発現した主な副作用は、下痢25例（78%）、鼓腸17例（53%）、腹痛11例（34%）、体重減少11例（34%）、振戦6例（19%）、腹部膨満4例（13%）、食欲減退4例（13%）、嘔吐3例（9%）、腹部不快感3例（9%）、振戦増悪2例（6%）、錯覚2例（6%）、嗜眠2例（6%）等であった。

**(1) 重大な副作用**

重度の下痢：下痢が高頻度に報告されており、重度の下痢も報告されているので、下痢が認められた場合には、食事内容の変更や

本剤の減量等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

#### (2) その他の副作用 (海外データ)

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行的、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	1%以上10%未満
代謝及び栄養障害	体重減少、食欲減退	
精神障害		うつ病、不眠症、リビドー減退
神経系障害	振戦	末梢性ニューロパチー、運動失調、健忘、錯感覚、感覚鈍麻、頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	下痢、鼓腸、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満/不快感、便秘、消化不良
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙攣、筋力低下
全身障害		疲労、無力症、悪寒、倦怠感
臨床検査		血小板数減少、神経伝導検査異常

頻度は海外臨床試験成績より算出した。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。高齢者に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない(使用経験がない)。また、動物実験で次世代児において胚の発生や、胎児及び新生児の発育を抑制する作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない(使用経験がない)。]

#### 6. 小児等への投与

4歳未満のニーマン・ピック病C型患者に対する本剤の使用経験はない。[「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照]

#### 7. 過量投与

過量投与時の急性症状は確認されていない。HIV陽性患者に対して本剤を最高3000mg/日、6ヵ月間経口投与した試験において、有害事象として顆粒球減少症、浮動性めまい及び錯感覚等が認められた。また、800mg/日以上の用量を投与されたHIV陽性患者では、白血球減少症及び好中球減少症も認められた。<sup>1)</sup>

#### 8. 適用上の注意

以下の点について指導すること。

- (1) 本剤はPTPシートから取り出して服用すること。[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。]
- (2) PTPシートから取り出す際には、指の腹で押し出さず、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。

### 【薬物動態】

#### 1. 血漿中濃度

##### (1) 健康成人

##### 1) 単回投与 (外国人データ)<sup>2)</sup>

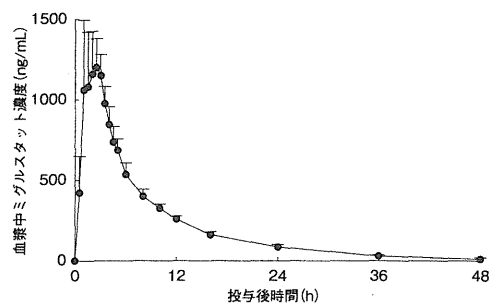
外国人健康成人24例にミグルスタット100mgを食後及び絶食下で単回経口投与し、投与後36時間まで経時的に血漿中濃度を測定したときの薬物動態パラメータは下表の通りであった。食後投与では、絶食下投与と比較してC<sub>max</sub>は36%低下し、AUC<sub>0-∞</sub>は14%低下した。

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
食後	843 (36.5%)	9320 (20.3%)	4.50 (1.50-8.00)	8.00 (19.3%)
絶食下	1328 (24.6%)	10868 (20.0%)	2.5 (1.00-4.00)	7.78 (24.7%)

n=24、数値は幾何平均値(変動係数)、ただし、t<sub>max</sub>は中央値(範囲)

##### 2) 単回投与 (日本人データ)<sup>3)</sup>

日本人健康成人8例にミグルスタット100mgを絶食下で単回経口投与し、投与後48時間まで経時的に血漿中濃度を測定したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表の通りであった。



	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min)
100mg	1380 (19.9%)	10310 (6.6%)	2.25 (1-3)	8.52 (11.1%)	161.6 (6.6%)

n=8、数値は幾何平均値(変動係数)、ただし、t<sub>max</sub>は中央値(範囲)

##### (2) ニーマン・ピック病C型患者 (外国人データ)<sup>4)</sup>

ニーマン・ピック病C型患者に対し、ミグルスタット1回200mg 1日3回を1ヵ月間反復経口投与した12歳以上の6例及びミグルスタットを体表面積で用量調整して1ヵ月間投与した12歳未満の4例の薬物動態パラメータは下表の通りであった。

用法・用量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-8h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)
12歳以上				
1回200mg 1日3回	6	2698 (22.9%)	16412 (19.5%)	3.00 (0.75-4.00)
12歳未満(用法・用量は体表面積で補正)				
1回200mg 1日3回	1	2075	11975	4.00
1回200mg 1日2回	2	3505 3086	20725 17040	4.00 3.08
1回200mg 1日1回(午前) 1回100mg 1日1回(午後)	1	2223	15866	4.00

12歳以上: 幾何平均値(変動係数)、ただし、t<sub>max</sub>は中央値(範囲)

12歳未満: 個々の患者の数値

#### 2. 代謝・排泄 (外国人データ)

[<sup>14</sup>C]-ミグルスタット100mgを健康成人6例に単回投与したとき、放射能の83%が尿中、12%が便中から回収された。尿中及び便中から数種類の代謝物が同定された。尿中に多量に存在した代謝物はミグルスタットグルクロニドで、投与量の5%に相当する。<sup>5)</sup>

なお、ゴーシェ病III型患者にミグルスタットを1ヵ月間反復経口投与した後の脳脊髄液中濃度は、12歳以上の患者で血漿中濃度の37~42%、12歳未満の患者で血漿中濃度の31~67%であった。<sup>6)</sup>

*In vitro*試験において、各CYP分子種(CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4及び4A11)に対する阻害作用を検討した結果、CYP1A2及び2E1ではわずかな阻害作用が認められたが、他のCYP分子種では阻害は認められなかった。<sup>7)</sup>

#### 3. 蛋白結合率<sup>8)</sup>

*In vitro*試験においてタンパク結合率を検討した結果、血漿蛋白との結合は認められず、赤血球に対する結合率(平均値)は38.8%であった。

#### 4. 高齢者での体内動態

65歳を超える高齢患者での検討は行っていない。

#### 5. 肝機能障害患者における体内動態

肝機能障害患者での検討は行っていない。

#### 6. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>9)</sup>

ファブリー病患者16例にミグルスタットを1回100mg 1日1回あるいは2回投与した時の補正クレアチニンクリアランスに対するミグルス

タット経口投与の見かけのクリアランス (CL/F) は下表の通りであった。腎機能障害患者においてミグルスタットに対する全身曝露量が増加する。

重度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) に対する本剤の使用経験はない。[「慎重投与」の項参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	CL/F (mL/min)		
	n	平均	標準偏差
80以上	8	182.56	40.18
50以上80未満	3	106.70	19.65
30以上50未満	3	88.70	11.23
30未満	2	60.74	4.99

### 【臨床成績】

#### 1. 国内における臨床成績<sup>10)</sup>

ニーマン・ピック病C型成人患者 (1例) に、ミグルスタット1回100mg 1日3回 (開始用量) を14日間投与後、1回200mg 1日3回 (維持用量) に増量し、計6ヵ月間投与したところ、因果関係が認められた有害事象は軽度の下痢1件のみであった。下痢は投与開始2日目より発現し、ミグルスタットの継続投与中に軽快したが、回復することなく持続している。

#### 2. 外国における臨床成績<sup>11)</sup>

英国と米国で12歳以上のニーマン・ピック病C型患者29例を対象とした無作為化並行群間オープンラベル比較対照試験でミグルスタット (本剤) 投与群 (20例) は1回200mg 1日3回、12ヵ月間経口投与し、対照群 (9例) は非投与 (標準的な治療) とした。別途、小児サブスタディとして、12歳未満の小児患者 (12例) に本剤を体表面積に応じて12ヵ月投与した。その後延長試験として12ヵ月間本剤を投与し、さらに延長継続期間 (試験終了まで) も設定し継続した (12歳以上の患者では最長68ヵ月、小児患者では最長52ヵ月投与)。12ヵ月時点の有効性の主要評価項目である水平方向の衝動性眼球運動速度の変化量±標準偏差は-0.431±0.938ms/deg、非投与群で0.074±0.823ms/degであった。小児患者では12ヵ月時点の水平方向の衝動性眼球運動速度の変化量±標準偏差は-0.465±0.401ms/degであった。本剤投与の19例及び小児サブスタディ10例 (4歳以上12歳未満対象) について、嚥下機能、歩行指数及び認知機能検査の全てが悪化しなかった患者又は水平方向の衝動性眼球運動のみが悪化した患者を安定とみなしたところ、12歳以上では68% (13/19例) が安定化し、12歳未満では80% (8/10例) が安定化した。

### 【薬効薬理】

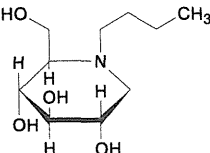
ミグルスタットは、ニーマン・ピック病C型において蓄積するスフィンゴ糖脂質の生合成経路において、グルコシルセラミド合成酵素を阻害してグルコシルセラミドの生成を抑制する。<sup>12)</sup> ニーマン・ピック病C型モデルマウスにミグルスタット (1200mg/kg/日) を反復経口投与したところ、神経症状 (企図振戦及び運動失調) 発現の遅延、生存期間の延長、小脳の細胞構造の維持及び脳におけるガングリオシド蓄積の抑制が認められた。<sup>13)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名：ミグルスタット Miglustat (JAN)

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

構造式：



分子式：C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

分子量：219.28

融点：約130℃

性状：ミグルスタットは白色の結晶性粉末である。水に溶けやすい。

### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 【包装】

ブレーザベス カプセル100mg：84カプセル (21カプセル×4) PTP

### 【主要文献】

- 社内資料：HIV患者における有効性と安全性
- van Giersbergen PL, et al. J Clin Pharmacol 2007; 47: 1277-82.
- 社内資料：日本人健康成人における薬物動態
- 社内資料：ニーマン・ピック病C型患者における薬物動態
- 社内資料：健康成人における[<sup>14</sup>C]-ミグルスタット経口投与後の吸収および排泄
- 社内資料：ゴーシェ病III型患者における脳脊髄液中濃度
- 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験
- 社内資料：血漿蛋白および赤血球とのin vitro結合試験
- 社内資料：ファブリー病患者における薬物動態
- 社内資料：日本人ニーマン・ピック病C型患者における臨床試験
- Patterson MC, et al. Lancet Neurol 2007; 6: 765-772.
- Platt FM, et al. J Biol Chem 1994; 269: 8362-5.
- Zervas M, et al. Curr Biol 2001; 11: 1283-7.

### 【文献資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして、下記にご請求ください。  
アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社  
医薬・学術情報部  
〒150-0012

東京都渋谷区広尾1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

### 【製品情報お問い合わせ先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社  
DIセンター

TEL：(03)5774-4716

受付時間：9:00～12:00 13:00～17:30

(土・日・祝日を除く)

製造販売元  
アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社  
東京都渋谷区広尾1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー



500DK12E0101