

尿素サイクル異常症用薬

ブフェニール錠 500mg ブフェニール顆粒 94%

処方せん医薬品²⁾

	錠 500mg	顆粒 94%
承認番号	22400AMX01398000	22400AMX01399000
薬価収載	薬価基準収載	
販売開始		
国際誕生	1996年4月	

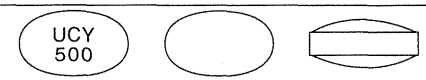
フェニル酪酸ナトリウム製剤
Buphenyl Tablets, Granules

貯法：気密容器、室温保存
開栓後は防湿に留意すること
使用期限：容器、外箱に表示
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ブフェニール錠 500mg
成分・含量	1錠中フェニル酪酸ナトリウム 500mg
添加物	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
剤形	片面に UCY500 の刻印入りの白色～微帯黄白色の楕円形の素錠。
外形	
大きさ	長径 約 16mm
	短径 約 9.5mm
	厚さ 約 6.7mm
	重さ 約 675mg
識別コード	UCY500

販売名	ブフェニール顆粒 94%
成分・含量	1g 中フェニル酪酸ナトリウム 940mg
添加物	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸カルシウム
剤形	白色～微帯黄白色の結晶性の粉末または塊を含む粉末。

【効能・効果】

尿素サイクル異常症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は新生児期に発症する尿素サイクル異常症患者(出生後 28 日以内に発症する完全な尿素サイクル酵素欠損症患者)及び高アンモニア血症の既往を有する遅発型尿素サイクル異常症の患者に適用される。

【用法・用量】

通常、成人及び体重 20kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0g/m² (体表面積) を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。

投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の適用患者には食事制限(食品蛋白の摂取制限)及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるため、食事指導を行うこと。
2. 1 日あたり 20g (40 錠) 以上の投与に関する安全性及び臨床効果は確認されていない。
3. 風邪、過激な運動、食事及び便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量する。また、高アンモニア血症の急性増悪が認められた場合には他の治療法を検討すること。

【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) うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者(〔2. 重要な基本的注意〕の項参照) [本剤はナトリウム含量が高いため、疾患を増悪させるおそれがある。]
- (2) 肝機能障害を有する患者(〔薬物動態〕の項参照)
- (3) 腎機能障害を有する患者(〔2. 重要な基本的注意〕の項参照) [主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンは主に腎臓から排泄されるため、蓄積するおそれがある。]
- (4) 先天性のβ酸化異常を有する患者[代謝遅延により、血漿中のフェニル酪酸濃度が上昇するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はナトリウム含量が高いため、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者に投与する場合は注意すること(疾患を増悪させるおそれがある)。[500mg 錠 1 錠あたり 62mg、顆粒剤 1g あたり 116mg のナトリウムを含有する]
- (2) 主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの腎排泄はカリウムの尿中消失を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血中カリウム濃度をモニタリングすること。
- (3) 血中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度等を測定し、治療効果を確認すること。
- (4) 本剤投与及び栄養管理により血漿中アミノ酸濃度が低下する可能性があるため、アルギニン濃度、分岐鎖アミノ酸濃度及び血漿中蛋白濃度を基準範囲内に維持すること。

3. 副作用

国内第 I/II 相試験における副作用の発現率は 45.5% (5/11 例) であった。発現した副作用は、高アンモニア血症 (4 例 [36.4%])、脱毛症 (3 例 [27.3%])、アミノ酸濃度減少、人格変化、運動失調、頭痛、腹部不快感、悪心、流涎過多、肝機能障害、発疹 (各 1 例 [9.1%]) であった。また、国内臨床研究では、6 例中 4 例に副作用として分岐鎖アミノ酸の低下が認められた。(承認時)

海外第 III 相試験において、総投与症例数 208 例のうち安全性の評価が可能であった 183 例中、副作用は 34 例 (18.6%) に 54 件報告された。全体で 2 例以上の副作用は、月経障害 (10 例 [5.5%])、体臭 (7 例 [3.8%])、無月経 (5 例 [2.7%])、体重増加 (4 例 [2.2%])、嘔吐 (3 例 [1.6%])、味覚倒錯、肺炎 (各 2 例 [1.1%]) であった。

海外において認められた副作用

	1～10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
内分泌系	体重増加	肥満	食欲増進
精神神経系		頭痛	灼熱感、協調運動異常、構語障害、脳症、嗜眠、末梢性ニューロパチー、食欲減退、めまい、悪寒
消化器系	嘔吐	悪心、肺炎、腹痛	下痢、嚥下障害、胃炎、食道痛、口腔内不快感、逆流性食道炎
皮膚		毛髪障害	紅斑、発疹、末梢性浮腫
感覚器	味覚倒錯	脊椎固定、腱障害、背部痛	
血液		斑状出血	汎血球減少症、アシドーシス、低カリウム血症
呼吸器	肺炎	鼻炎	
泌尿・生殖器	月経障害、無月経	失禁	急性腎不全
その他	体臭	感染、薬物相互作用	紅痛症、脱水

注 1) 海外 III 相試験で認められた副作用

注 2) 海外自発報告で認められた副作用

4. 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)授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。【経口投与後の乳汁中への移行については検討されていない。】

5. 過量投与

症例：5ヶ月齢の男児に偶発的に 10g (1370mg/kg) を単回投与。下痢、神経過敏症、代謝性アシドーシスを呈し、対症療法を施した後 48 時間以内に回復した。

処置：薬の投与を中止し、必要に応じて処置を施すこと。症状に応じて、適切な治療の開始を検討すること。血液透析あるいは腹膜透析が有用であると考えられる。

6. 適用上の注意

顆粒剤服用時は、食物(固形、液状どちらでも良い)と混合して投与するのが望ましい。顆粒剤を液体と混合すると、フェニル酪酸ナトリウムのみが溶け(水 10mL に 5g)、添加剤は溶けない。なお、フェニル酪酸ナトリウムの吸収に及ぼす食物の影響は調べられていない。

7. その他の注意

妊娠ラットにフェニル酪酸の活性代謝物であるフェニル酢酸の胎児及び新生児への影響を検討した¹⁾結果、フェニル酢酸非抱合体(フェニル酢酸及びフェニルアセチル CoA)の血漿中濃度が 0.5 μmol/mL を上回った群では、妊娠 9～20 日の 12 日間持続皮下投与したとき、自然流産及び新生児の早期死亡がみられた。血漿中濃度を 0.25～0.45 μmol/mL に維持した群では、ほぼ全ての新生児が生存したが、体重及び大脳半球重量は通常より有意に低く(いずれも p<0.001)、全ての同腹仔に学習障害がみられた。一方、2 日齢のマウスにフェニル酢酸を 20 日間投与した後では、17%の体重減少が認められ、成長の遅延がみられた²⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)尿素サイクル異常症患者(日本人データ)³⁾

尿素サイクル異常症患者 11 例を対象として、フェニル酪酸ナトリウムの顆粒剤又は錠剤を反復経口投与し、治験責任(分担)医師により維持用量が投与されていると判断された 3 例を対象としてフェニル酪酸及びその代謝物(フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン)の血漿中濃度を測定した。

尿素サイクル異常症患者にフェニル酪酸ナトリウムの維持用量を投与したときの血漿中濃度推移

年齢	性別	製剤	体重(kg)	1日投与量	1回投与量	血漿中濃度(μg/mL)	投与前	投与1時間後	投与4時間後
6	女	顆粒剤	15.9	4.5 g (288mg/kg)	1.5 g	フェニル酪酸	-	28.72	93.03
						フェニル酢酸	-	7.09	27.58
						フェニルアセチルグルタミン	21.89	24.28	74.18
12	女	錠剤	35.8	7.5 g (6.3g/m ²)	2.5 g	フェニル酪酸	-	18.93	6.99
						フェニル酢酸	-	6.53	6.12
						フェニルアセチルグルタミン	-	24.87	28.78
16	男	錠剤	52.9	13.5 g (9.3g/m ²)	4.5 g	フェニル酪酸	-	48.30	-
						フェニル酢酸	-	11.58	13.78
						フェニルアセチルグルタミン	6.10	32.50	49.13

-: 定量下限未満

(2)健康成人(外国人データ)⁴⁾

健康成人男性 10 例及び健康成人女性 11 例の合計 21 例を対象として、フェニル酪酸ナトリウムの顆粒剤及び錠剤を空腹時に単回経口投与し、フェニル酪酸及びその代謝物(フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン)の薬物動態をクロスオーバー試験で検討した。海外第 III 相試験における使用製剤を用い、投与量は、錠剤及び顆粒剤ともにフェニル酪酸ナトリウムとして 5g とした。

健康成人にフェニル酪酸ナトリウム(5g)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

(平均値(変動係数%))

測定物質	製剤	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
フェニル酪酸	錠剤	1.35 (49)	218.0 (25)	577.3 (31)	0.77 (35)
	顆粒剤	1.00 (35)	195.2 (25)	493.8 (28)	0.76 (39)
フェニル酢酸	錠剤	3.74 (22)	48.5 (39)	210.6 (47)	1.15 (23)
	顆粒剤	3.55 (18)	45.3 (36)	187.6 (41)	1.29 (29)
フェニルアセチルグルタミン	錠剤	3.43 (14)	68.5 (20)	306.0 (25)	2.41 (32)
	顆粒剤	3.23 (13)	62.8 (17)	267.7 (24)	2.36 (26)

錠剤 (n=21)、顆粒剤 (n=20)

2. 代謝・排泄(外国人データ)

(1)外国人男性 2 例を対象にフェニル酢酸の¹⁴C 標識体(1 mg/kg)を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 98%が尿中に排泄され、組成比はフェニル酢酸のグルタミン抱合体(フェニルアセチルグルタミン) 93%、グリシン抱合体 <0.05%、タウリン抱合体 6%であり、未変化体は検出されなかった⁵⁾。

(2)健康成人男性 2 例又は 1 例に、フェニル酪酸ナトリウム(2.5g 又は 5g)を単回経口投与したとき、速やかに体内に吸収された後、直ちに活性代謝物であるフェニル酢酸に代謝された。フェニル酢酸は、体内のグルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンを形成し、尿中に排泄された。投与 8 時間以内に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの約 71～82%、投与 24 時間以内に約 92%がフェニルアセチルグルタミンとして腎排泄された^{6),7)}。

3. 肝硬変患者(外国人データ)

(1)単回投与⁸⁾

男性肝硬変患者 4 例にフェニル酪酸ナトリウム(2.5g)を、空腹時に単回経口投与した結果、4 例中 3 例で投与 8 時間以内に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの約 33～46%がフェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄され、フェニル酢酸の尿中排泄も認められた。肝硬変患者ではフェニル酪酸からその後尿中に排泄されるフェニルアセチルグルタミンへの変換は比較的緩徐であることが示唆された。

(2)反復投与⁹⁾

門脈圧亢進症を合併する男性肝硬変患者 6 例にフェニル酪酸ナトリウム(20g/日)を 1 日 3 回 3 日間反復経口投与した結果、6 例中 3 例で血漿中フェニル酢酸が投与 1 日目から 3 日目にかけて継続して上昇し、フェニル酢酸の蓄積が示唆された。

(注)本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重 20kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.9～13.0g/m²(体表面積)、体重 20kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450～600mg/

kg を 3～6 回に分割して経口投与することとされている。

【臨床成績】

1. 国内成績 (第 I/II 相試験)³⁾

国内の第 I/II 相試験としてオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 9 例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 1 例、及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症 1 例を対象にフェニル酪酸ナトリウムを 3 ヶ月以上投与した結果、高アンモニア血症は治験開始後に 11 例中 7 例で合計 16 回発現した。このうち、血中アンモニア濃度が 200 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えたのは 6 例で 11 回、300 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えたのは 3 例で 3 回であった。11 例中 4 例では、治験薬投与開始後に高アンモニア血症の発現は認められなかった。これらの高アンモニア血症はいずれも回復した。

2. 国内成績 (臨床研究)¹⁰⁾

国内臨床研究において、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 6 例 (新生児発症型 1 例、遅発型 5 例) にフェニル酪酸ナトリウムを 12 ヶ月投与した結果、服薬コンプライアンスを保つことが困難な 1 例を除き、血中アンモニアのコントロールに有用で、ほとんどの症例で摂取蛋白量の増加が示された。

3. 外国成績 (第 III 相試験)¹¹⁾

有効性の評価対象 183 例 (オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 122 例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 39 例及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症 22 例) 中 139 例が生存し、全体の生存率は約 76% であった。高アンモニア血症は 29% の被験者で発症しなかった。血漿中のアンモニア濃度の測定値のうち 61.2% は検査施設の基準範囲内であった。また、6% は基準範囲値上限の 2 倍以上高かった。

【薬効薬理】

尿素サイクル異常症患者では残余窒素の尿素としての排泄が不十分となることにより高アンモニア血症を呈する。フェニル酪酸ナトリウムは、ヒト生体内で β 酸化により速やかにフェニル酢酸に代謝されてグルタミンと結合し、フェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄される^{5),12)}。 α ケトグルタル酸からグルタミン酸を経てグルタミンが生合成される過程で、アンモニア 2 分子が取り込まれるため、フェニル酪酸ナトリウム 1 分子により残余窒素 2 原子が排泄される。

【有効成分に関する理化学的知見】

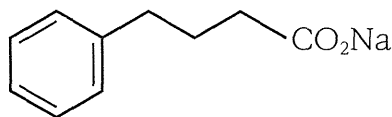
一般名：フェニル酪酸ナトリウム (Sodium Phenylbutyrate) (JAN)

化学名：4-フェニル酪酸ナトリウム (Sodium 4-phenylbutanoate)

分子式： $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Na}$

分子量：186.18

構造式：



性状：白色～黄白色の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、ジクロロメタンにはほとんど溶けない。

【取り扱い上の注意】

1. 錠剤は自動分包機に適さない。(通常の錠剤に比べて柔らかい。)
2. グラシン紙等水分透過性の高い包材に分包して投薬する場合には、気密性の高い容器に入れるなどして湿気を避けて保存すること。(無包装開放状態で吸湿することが認められている。)

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全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】

- ブフェニール錠 500mg :
250 錠 (チャイルドレジスタンスプラスチック容器)
ブフェニール顆粒 94% :
266g (チャイルドレジスタンスプラスチック容器)

【主要文献】

- 1) Loo YH, Rabe A, Potempska A, Wang P, Fersko R, Wisniewski HM. Experimental maternal phenylketonuria: an examination of two animal models. *Dev Neurosci.* 1983-1984;6 (4-5):227-34.
- 2) Fulton TR, Triano T, Rabe A, Loo YH. Phenylacetate and the enduring behavioral deficit in experimental phenylketonuria. *Life Sci.* 1980 Oct;27 (14):1271-81.
- 3) 社内資料：国内第 I/II 相試験 (CM02-001 試験)
- 4) 社内資料：海外健康成人の薬物動態 (StudyIV-6)
- 5) James MO, Smith RL, Williams RT, Reidenberg M. The conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1972 Jul;182 (66):25-35.
- 6) 社内資料：海外健康成人 2 例単回投与時薬物動態 (StudyIV-4)
- 7) 社内資料：海外健康成人 1 例単回投与時薬物動態 (StudyIV-5)
- 8) 社内資料：海外肝硬変患者 4 例単回投与時薬物動態 (StudyIV-15)
- 9) 社内資料：海外肝硬変患者 6 例反復投与時薬物動態 (StudyIV-16)
- 10) 日本小児科学会雑誌 2012; 116 (5):842-8
- 11) 社内資料：海外第 III 相試験 (StudyIV-17)
- 12) Moldave K, Meister A. Synthesis of phenylacetylglutamine by human tissue. *J Biol Chem.* 1957 Nov;229 (1):463-76.

【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。
株式会社オーファンパシフィック DIセンター
〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-10-4
TEL 0120-889-009
受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日・年末年始を除く)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号 (平成 20 年 3 月 19 日付) に基づき、薬価収載後 1 年を経過する月の末日までは、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とされています。

製造販売 株式会社 オープンパシフィック
〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-10-4

「小児腎臓疾患における適応外使用医薬品の実情調査とその解決」

研究分担者 日本小児腎臓病学会 伊藤 秀一 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

研究要旨

- I. 小児腎臓病学会では平成 22～24 年度に以下の調査及び活動を行った
- 1.コンパッショネートユース医薬品についての調査、
 - 2.ガイドラインでの適応外使用の状況調査、
 - 3.小児への適応のない薬剤における適応取得、
 - 4.第 2 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」についての開発希望薬剤の提出、
 - 5.今後承認が見込まれる当学会に関連した薬剤の調査などをおこなった。
- II. 過去 3 年間に 8 剤が小児腎臓病疾患への適応を取得した
- シクロフォスファミド（頻回再発型ネフローゼ症候群）、メチルプレドニン（ネフローゼ症候群）、ミコフェノール酸モフェチル（小児腎移植）、エナラプリル、リシノプリル、バルサルタン、アムロジピン（小児高血圧）、経口リン製剤：リン酸二水素 Na 一水和物及び無水リン酸水素 Na（低リン血症）

共同研究者

藤田 直也 聖隷浜松病院 小児科
濱崎 佑子 東邦大学大森病院 小児腎臓科
佐古まゆみ 国立成育医療研究センター
臨床研究センター

<http://www.jspn.jp/>

1. コンパッショネートユース医薬品の調査

非典型溶血性尿毒症症候群への抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブがコンパッショネートユースで使用。エクリズマブは治験が行われており年内承認を目指している。

2. ガイドラインでの適応外使用状況調査

- 1) 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン（日児誌、2005, 109: 1066-1075）
 - ・ミゾリピン（頻回再発に適応無し、小児に適応無し）
- ★小児特発性ネフローゼガイドラインに名称変更し、改訂版が本年度内に刊行予定
- 2) 小児 IgA 腎症治療ガイドライン：

- ① 小児 IgA 腎症重症例に対する多剤併用療法
 - ・プレドニゾロン＋アザシオプリン or ミゾリピン＋ジピリダモール＋ワルファリンこれらの医薬品は全て海外、国内ともに慢性糸球体腎炎に対する承認はない。
 - ② 小児 IgA 腎症軽症例に対する治療
 - ・リシノプリル（慢性腎炎に適応無し、小児に適応無し：小児高血圧にはあり）
 - ・サイレイトウ（慢性腎炎に適応無し、小児に適応無し）これらの医薬品は全て海外、国内ともに慢性糸球体腎炎に対する承認はない。
- 3) CKD 診療ガイドライン：本年度内改訂発行
 - 4) 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群ガイドライン：本年度内改訂発行
 - 5) 血尿診断ガイドライン：本年度内改訂発行

3. 過去3年間で適応取得となった薬剤

過去3年間で当学会関連で、適応取得しえた薬剤とその経過を示す。

- 1) メチルプレドニゾロン：ネフローゼ症候群
(通常のプレドニゾロン使用で効果がないネフローゼ症候群)

「第1回医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」へ提出し、追加承認を獲得(平成23年5月20日)。

- 2) シクロフォスファミド： 頻回再発型ネフローゼ症候群

第1回「第1回医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」へ提出し、追加承認を獲得(平成23年9月16日)。

- 3) ミコフェノール酸モフェチル：小児腎移植

厚労科研 医療技術実用化総合研究事業「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究(H17-小児-一般-002)」(主任研究者：飯島一誠)により日本人小児腎移植患者における用法・用量を検討し、「第1回医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」へ提出し、追加承認を獲得(平成23年9月16日)。

- 4) エナラプリル、リシノプリル、バルサルタン、アムロジピン：小児高血圧
(小児への適応拡大)

日本小児循環器学会と共同で、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に開発要望をおこない、厚労省からの要望で製薬会社6社と両学会が共同で前向きの使用実態調査を実施(2011年6月終了)し公知申請が認められ(2011年12月)、2013年6~8月に正式承認となった。腎保護作用、腎炎の蛋白尿減少作用での適応外使用が高頻度に行われているが、欧

米でも適応取得されていないため適応要望からは除いた。

- 5) 経口リン製剤(リン酸二水素Na一水和物及び無水リン酸水素Na)：低リン血症(新規薬剤)
小児内分泌学会と連携し、家族性低リン血症性クル病については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で取り上げられ開発企業が決定し、治験とリン製剤の使用状況の実態調査が実施され、2013年12月に正式承認となった(ゼリア新薬工業、ホスリボン®)。しかし、市販後調査があり薬価次第では開発会社が投資分の回収が危ぶまれる。

4. 第二回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」についての要望提出

厚労省の「医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」に於いての要望提出時、評議員全員にアンケート調査した結果から優先順位を決定した。また、ネフローゼ症候群については、患者会からの要望書も提出した。現在、回答待ちの状態である(表1)

5. 今後承認が見込まれる当学会に関連した薬剤の調査

- 1) ダルベポエチン α (ネスプ®)(小児への適応拡大)

企業主導で小児への治験が実施され、小児の血液透析および腹膜透析患者への適応が2013年度内に承認が予想されている。

- 2) リツキシマブ(リゾキサン®)：小児難治性ネフローゼ症候群(新規薬剤)

医師会治験促進センターの研究課題として採択され、(神戸大学小児科 主任研究者 飯島一誠)医師主導治験を2008年より開始し終了している。有効性が明確に示され米国腎臓学会で発表された。2013年2月に適応拡大の申請。

3) エクリズマブ(ソリリス®) (新規薬剤)

非典型溶血性尿毒症症候群への抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブが企業主導の(アレクシオンファーマ)の治験が行われており年内の承認を目指している。

4) システアミン: シスチン蓄積症、シスチン蓄積症 (新規薬剤)

先天代謝異常学会と連携し治験が終了し、年内に承認となる見込み。

5) その他

他学会が未承認薬・適応外薬検討会議に申請し開発の要望があり、成人での承認後小児への適応拡大が期待される薬剤

- ① リツキシマブ: ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制
- ② リツキシマブ: ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎。公知申請になる見込み。

D. 考案 / E. 結論

98年の大西研究班での活動以来、適応外通知の要望書、未承認薬検討会議への要望書、根拠収集事業への候補薬の提出などの作業を行ってきた。当学会の活動により、いくつかの薬剤における小児への適応外使用の解決がなされ始め、過去3年に8薬剤の適応取得を得た。その背景には、厚労省側の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」などの契機も大きかった。今後も薬剤の小児への適応拡大の促進と迅速化が望まれる。

F. 文献

なし

表 1. 第 2 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望の提出項目と現状

(2012. 12 月)

優先 順位	成分名	販売名	関連学会	要望分類 未承認：A 適応外：B	効能・効果	開発要請： Aあり Bなし・未定
1	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプト	東京「腎炎ネフローゼ 児を守る会」	B	小児ネフローゼ症候 群（頻回再発型）	B
2	タクロリムス	プログラフ	東京「腎炎ネフローゼ 児を守る会」	B	小児ステロイド依存 性ネフローゼ症候群	B
3	タクロリムス	プログラフ	東京「腎炎ネフローゼ 児を守る会」	B	小児ステロイド抵抗 性ネフローゼ症候群	B
4	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプト	小児リウマチ学会 日本リウマチ学会	B	小児ループス腎炎	A：ただし 12歳以上
5	タクロリムス	プログラフ	小児リウマチ学会	B	小児ループス腎炎	B
6	バルガンシクロビル 塩酸塩	バリキサ		B	小児固形臓器移植に おける CMV 感染症の 予防	B
7	カンデサルタン シレキセチル	プロプレス	小児循環器学会	B	小児高血圧症	A
8	ソマトロピン	ノルディ トロピン	小児内分泌学会	B	骨端線閉鎖を伴わな い腎移植後の低身長、 骨端線閉鎖を伴わな い慢性腎不全におけ る低身長	B

「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」

研究分担者 日本小児内分泌学会 有阪 治 獨協医科大学医学部 小児科

研究要旨

平成 22～24 年の 3 年間の活動の成果を総括する。

1. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬第一回、第二回検討会議」における成果

1) 酢酸リュープロリン注射増量

リュープロレリン酢酸塩（リュープリン注射用 1.88mg, 3.75mg）の中枢性思春期早発症に対する増量は、平成 22 年 11 月 24 日に公知申請となり、平成 23 年 5 月 20 日に正式に薬事承認を受けた。

2) メチラポン

メチラポン（メトピロンカプセル 250mg）がクッシング症候群の治療薬として公知申請となり、平成 23 年 4 月 23 日に保険適応となった。

3) メトホルミン塩酸塩

塩酸メトホルミン（メトグルコ錠）の治験が開始されることとなり、現在治験の継続中である。

4) エストラナーテープ

小児の卵巣性腺機能低下症に対する、エストラジオール貼付剤の適応拡大が認められ、企業に対して小児用低用量テープ開発の指示が出され（平成 24 年 6 月）、公知申請の妥当性が検討されることとなった。

5) アレディア注（パミドロネート）

骨形成不全症治療のためのパミドロネート製剤として医療上の必要性の基準に該当すると評価された。今後の承認申請を円滑に進めるために、使用実態を把握するための学会調査を実施することとなった。

6) 酢酸オクレオオチド（サンドスタチン）注

審査対象から外れたが、「難治性疾患等克服研究事業（第 5 次）研究開発課題名：先天性高インスリン血症に対するオクレオオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究」へ応募し承認され、今後、先進医療 B として対象疾患患者への調査を行っていく。

2. 薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例

リュープロレリン酢酸塩注射薬キット製剤（1.88mg, 3.75mg）の中枢性思春期早発症への使用に関する、保険診療上の適応外使用が認められた（平成 24 年 9 月 24 日）。

3. 適応外薬の治験

経口リン製剤「ホスリボン配合顆粒」の製造販売が承認された。

「くる病・骨軟化症を伴う低リン血症」を適応症とする「Z-521（予定製品名：ホスリボン配合顆粒、ゼリア新薬）の第Ⅲ相臨床試験が終了し製造販売承認を得た（平成 24 年 12 月 25 日）。3 月 4 日発売。

メトホルミン塩酸塩（メトグルコ錠、大日本住友製薬）、ミグリトール（セイブル錠、三和科学研究所）の臨床治験は継続中である。

共同研究者

田中 敏章	たなか成長クリニック
雨宮 伸	埼玉医科大学 小児科教授
大園 恵一	大阪大学医学部 小児科教授
菊池 透	新潟大学医学部 小児科准教授
田中 弘之	岡山済生会病院 小児科部長
原田 正平	国立成育医療研究センター 医療政策科学研究室長
長谷川奉延	慶應義塾大学医学部 小児科教授
松浦 信夫	聖徳大学児童学科教授
宮田 市郎	東京慈恵会医科大学 小児科 准教授
横谷 進	国立成育医療研究センター 生体防御系内科部部長

A. 研究目的

平成 22～24 年、日本小児内分泌学会薬事委員会は、未承認・適応外医薬品に対する対策を検討し対応した。以下、3 年間の活動の成果を述べる。

1. 酢酸リュープロレリン増量

思春期早発症の治療薬である LHRH アナログである酢酸リュープロレリンの投与量は、わが国では 30～90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と定められているが、対象年齢が高くなると最大量 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でもゴナドトロピンの抑制が達成できず骨成熟が進行する例が少なくない。そこで増量が必要と考えられた。

2. メチラポン (メトピロン)

クッシング症候群におけるグルココルチコイド過剰に対する内科的治療薬である。現在、下垂体 ACTH 分泌機能検査用試薬としてのみ承認されている。

3. メトホルミン塩酸塩

わが国では肥満小児の増加に伴って小児期発症の 2 型糖尿病が増加している。小児・思春期 2 型糖尿病地の 80% は肥満を有しており体重増加は避けなければならない。メトホルミンはインスリン感受性を促進し、またインスリン分泌

を刺激しないために食欲増加や体重増加がみられない特色がある。又、低血糖が無く軽い消化器症状以外重篤な副作用はなく安全な医薬品である。よって小児の 2 型糖尿病の治療に有用な薬剤である。

4. エストラナーテープ

女性の原発性性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全において、二次性徴を正常女児と同様に緩やかに成熟させるためには、低用量のエストロゲン製剤が必要である。低用量貼付剤として 0.09 mg/1 枚、0.18mg/1 枚、0.36 mg/1 枚の 3 種類がある。小児では低用量 0.09 mg から開始し、0.18 mg、0.36mg、成人量 (0.72mg) へと段階的に増量するのが理想的である。

5. パミドロネート

骨形成不全症の治療薬として保険適用のないアレディア注が査定されるとの相談が日本小児科学会の薬事委員会 HP へ寄せられていることもあり、その問題の打開策を検討してきた。本剤は骨形成不全症の唯一の有効な治療薬であり、その有効性は証明されており、本邦で承認が強く望まれる。

6. 酢酸オクトレオチド

サンドスタチン注射液はジアゾキサイド無効の高インスリン血症の治療薬として必要である。現在、消化管ホルモン産生腫瘍、先端肥大症、下垂体性巨人症のみに適応がある。

7. リュープロレリン酢酸塩注射薬キット製剤 1.88、3.75

リュープリン注射用 1.88mg(懸濁液付)、3.75mg(懸濁液付)には、中枢性思春期早発症の適応がある。一方、リュープリン注射用キット 1.88、3.77 は、全く同じ薬剤であるが、その適応がない。この疾患の治療においては、適切な用量に大きな幅があり非常に細かい調節を必要としない。治療の簡便性、医療安全を推進する立場からも、キット製剤の使用には妥当性があると考えられる。

8. 中性リン酸塩

低リン血症性くる病の治療は活性型ビタミン D とリン酸塩製剤の経口投与が現時点で標準治療とされている。しかし、経口リン酸塩製剤は米国では市販されているが我が国では承認されていない。

腸内視鏡検査の前処置（腸内容物の排除）用として中性リン酸塩（ビジクリア錠、ゼリア新薬工業、2007 年発売）を、低リン血症性くる病の治療薬として承認してもらうための活動を行った。

B. 方法

1. 酢酸リユープロレリン増量

180 μ g/kg までの増量が可能になるように、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第 1 回募集に申請した（平成 21 年 8 月）。

2. メチラポン（メトピロン）

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第 1 回募集にと申請した（平成 21 年 8 月）。

3. メトホルミン塩酸塩

平成 15～17 年度の厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）において、北里大学医学部小児科（現聖徳大学）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剤薬のエビデンスの確立に関する研究：特にメトホ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、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を行い結果が集計された。

その結果を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬として申請した。

4. エストラナーテープ

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第 2 回募集に応募した（平成 23 年 9 月）。

5. パミドロネート

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討

会議候補薬第 2 回募集に応募した。

6. 酢酸オクトレオチド

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第 2 回募集へ応募した（2011 年 9 月）。

7. リユープロレリン酢酸塩注射薬キット製剤 1.88、3.75

薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」の募集（2011 年日本医師会疑義解釈委員会）に、中枢性思春期早発症へキット製剤の適応外使用が認められよう申請した。

8. 中性リン酸塩

平成 22 年 11 月から患者組み入れを開始した。

C. 結果

1. 酢酸リユープロレリン増量

思春期早発症の治療薬としてのリユープリン注射の最大 180 μ g/kg までの増量が認められ、薬事承認（平成 23 年 5 月）された。

2. メチラポン（メトピロン）

クッシング症候群の治療薬として公知申され、平成 23 年 4 月 23 日に保険適応となった。

3. メトホルミン塩酸塩

医療上の必要性があるということで企業（大日本住友製薬）への開発要請が行われることとなった（平成 22 年 10 月）。

2 型糖尿病 40 名を目標に治験が開始されたが、平成 23 年 12 月末で患者登録を終了した。

4. エストラナーテープ

原発性卵巣性機能低下症（ターナー症候群を含む）に対するエストラジオール製剤）は、医療上の必要性が高いとして適応拡大が認められ、企業に対して小児用の低用量（0.09 mg/1 枚、0.18mg/1 枚、0.36 mg/1 枚、成人量 0.72mg/1 枚）のテープ開発の指示が出され（2012 年 6 月）、公知申請の妥当性が検討される見込みとなった。

5. パミドロネート

骨形成不全症に対するパミドロネート製剤）に対する医療上の必要性の基準に該当すると評

価された。今後の承認申請を円滑に進めるために、使用実態を把握するための学会調査を実施することとなった。

6. 酢酸オクトレオチド

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第2回募集に応募した結果、審査対象から外れた。それを受け、医師主導治験の方向で「難治性疾患等克服研究事業（第5次）研究開発課題名：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究」へ応募した。その結果、承認された（2012年9月24日）。

7. リュープロレリン酢酸塩注射薬キット製剤 1.88、3.75mg

リュープロレリン酢酸塩注射薬キット製剤（1.88mg、3.75mg）、武田薬品「中枢性思春期早発症への使用に関する保険診療上の取り扱いについて、適応外使用が認められた（2012年9月24日）。

8. 中性リン酸塩

1 6例の原発性低リン血症に対して投与が行われ、有害現象も認められずⅢ相臨床試験を終了し、平成24年3月29日に厚労省へ製造販売申請を行い、同年12月25日に、経口リン製剤「ホスリボン配合顆粒」の製造販売承認を得た。3月4日発売予定。

D. 考案

1) 酢酸オクトレオチド

「難治性疾患等克服研究事業（第5次）研究開発課題名：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究」へ応募し、承認されたことから、今後、レジストリ観察研究と5例程度の前向き臨床試験（先進医療B）として行う。

2) エストラナーテープ

開発指示を受け久光製薬は、論文「田中敏章ら：ターナー症候群におけるエストラジオール貼付剤によるエストロゲン少量療法から開始し

た二次性徴の成熟と成人身長への影響.日本成長学会雑誌(1)、などを根拠として、公知申請の準備中である。

3) 臨床治験途中経過

αグルコシダーゼ阻害剤（ミグリトール（セイブル錠）、三和科学研究所）は、1型糖尿病20名と2型糖尿病60名を目標に治験（2013年10月が登録期限）継続中。

4) 抗高脂血症薬

小児の家族性高コレステロール血症（FH）のヘテロ型および多因子性高コレステロール血症に対する薬物治療が求められてきている。米国小児科学会の脂質異常症のガイドライン 2008（前回1998年）は食事療法で効果がない場合のスタチン薬の投与開始年齢を、10歳から8歳へ引き下げた。小児のFHに対するスタチン系薬はわが国では適応外であるので、承認に向けて、日本小児脂質研究会や日本動脈硬化学会と連携してFHの治療に関するエビデンスを収集する必要がある。その一貫として、学童1812名の空腹時血清脂質調査を行った(2)。その結果、(1)TC、LDL-C、HDL-Cのカットオフ・パーセンタイル値に関しては、従来の報告とほぼ一致したが、TG（中性脂肪）に関しては従来の報告が、97th値が175～187 mg/dlであるのに対して、本調査では97th値が120～140 mg/dlと低かった(2)。性差が認められ、男子では、小4から中1にかけて、LDL-CとHDL-Cが低下し、その結果TCが低下した。TGは、男女とも、小学4年生から中学1年生にかけて増加した(3)。年齢とともに、肥満度・BMIと動脈硬化危険因子との相関は強くなる傾向にあるが、肥満度・BMIと最も相関の高い指標は、動脈硬化指数AIであった。AIは、最近注目されている“Non-HDL C”、“TG/HDL C”よりも、代謝異常指標とされるLDL粒子径と良好に相関した。

5) 「ビタミンD欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断マニュアル」の作成

最近、ビタミンD欠乏症が増加していること、

D 欠乏症の生化学的指標である 25 水酸化ビタミン D 測定検査の保険適応が未だ認められない状況、および本邦では欧米に存在する生のビタミン D (native vitamin D)製剤が存在せず、医療機関で使用される活性型ビタミン D 剤は過剰症をおこしかねない製剤であることなどの現状を鑑み、日本小児内分泌学会として「ビタミン D 欠乏性くる病の診療/診断ガイドライン」を作成し、これらのビタミン D にかかる問題の早期改善、解決を図ることになった(2011 年 10 月)し、「ビタミン D 欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断マニュアル」の草案が完成した(2012 年 12 月)。

6) 今後の検討薬剤

- ・ 酢酸メテノロン(プリモボラン錠 5mg)
- ・ 塩酸 L アルギニン(アルギ U 注 10% 200mL・アルギ U 点滴静注 20 g)
- ・ ヒドロクロロチアジド(ダイクロトライド錠 25mg・他後発品)
- ・ 成長ホルモン分泌不全診断薬として未承認の「インスリン」、「L-Dopa」、「クロニジン」
- ・ 中枢性思春期早発症の治療薬としてのリュープリン SR 注射用キット 11.25(12 週に 1 回注射)

F. 報告・関連論文

- 1) 田中敏章、他.ターナー症候群におけるエストラジオール貼付剤によるエストロゲン少量療法から開始した二次性徴の成熟と成人身長への影響、日本成長学会雑誌 18:21-28,2012
- 2) 有阪治、他.空腹時採血による小児の脂質値と肥満度・BMI との相関に関する出生コホートにおける検討.第 46 回日本小児内分泌学会,大阪市、9 月 29 日、2012



貯法：

防湿、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

下垂体ACTH分泌機能検査用薬

**副腎皮質ホルモン合成阻害剤

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）

メトピロン[®]カプセル 250mg
Metopiron[®] Capsules 250mg

メチラポンカプセル

* 承認番号	21900AMX00702000
* 薬価収載	2007年6月
販売開始	1965年9月
再評価結果	1983年4月
** 効能追加	2011年11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. 副腎皮質機能不全の患者〔急性副腎不全をきたすことがある。〕

【組成・性状】

品名	メトピロンカプセル250mg	
成分・含量	1カプセル中メチラポン（日局）250mg	
添加物	グリセリン、マクロゴール カプセル本体にゼラチン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、グリセリン、酸化チタン、香料、エチルパラニリン含有	
性状	微帯黄白色～淡黄色の軟カプセル剤	
外形		
識別コード	CG 501	
大きさ（約）	長径：18.3mm 短径：7.6mm 質量：0.77g	

****【効能又は効果】**

1. 下垂体ACTH分泌予備能の測定
2. クッシング症候群

****【用法及び用量】**

1. 下垂体ACTH分泌予備能の測定

通常、成人には、メチラポンとして1回500～750mgを1日6回4時間毎に経口投与する。

小児には、1回15mg/kgに相当する量を1日6回4時間毎に経口投与するが、1回の最小量は、メチラポンとして250mgが望ましい。

2. クッシング症候群

通常、成人及び小児には、メチラポンとして1回250mg～1gを1日1～4回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

**** 1. 「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合**

(1) メトピロン・テストを行う前に全ての副腎皮質ステロイド療法を中止すること。

** (2) 尿中ステロイドの測定に影響を与える薬剤があるので、メトピロン・テスト実施期間中は、他の薬剤は投与しないことが望ましい。特に、本テストに影響の可能性がある薬剤として次のものが報告されている。

フェニトイン、蛋白同化ステロイド、エストロゲン、クロルプロマジン、バルビツール酸誘導体、アミトリプチリン、抗甲状腺ホルモン剤、アルブラグラム、シプロヘプタジン

【試験法】

第1日目：対照期-24時間尿を集め、17-ヒドロキシコルチコステロイド（17-OHCS）あるいは、17-ケートジェニックスステロイド（17-KGS）を測定する。

第2日目：ACTH負荷試験（副腎皮質機能検査）を実施する。

第3日目及び第4日目：休業する。

第5日目：本剤を投与する。

第6日目：本剤投与後の期間-24時間尿のステロイドを測定する。本剤投与に対する最大の反応は、この日にみられる。

（反応の判定）

ACTH及び本剤投与に対する反応の判定は、対照期にみられるステロイド分泌と比較して、これらの薬剤に反応して生じる尿中の17-OHCSあるいは、17-KGSの増加に基づいて行われる。

本剤の反応は、内分泌性ACTHに対する副腎の反応性に基づいているので、メトピロン・テストを行う前に投与したACTHに対して副腎の反応が弱ければ、下垂体の予備能を検査するメトピロン・テストを行っても無意味である。

本剤に対する反応は徐々に起こるので、尿中に排泄されるステロイドが最高値に達するのは、通常本剤の投与が終了した後になる。即ち、24時間にわたって、経口的に本剤を投与すると、ステロイド排泄が頂点に達するのは、本剤投与終了に引続く24時間の採尿期間中である。

- (1) 正常反応：下垂体機能が正常な場合には、本剤投与によって、17-OHCS排泄が2～4倍に、又は17-KGS排泄が2倍に増加する。
- (2) 正常以下の反応：ACTHに正常に反応する患者で、本剤に対する反応が正常以下の場合には、下垂体機能の低下を意味する。
- (3) 過剰反応：本剤投与後の17-OHCS又は17-KGSの正常範囲以上の過剰排泄は、副腎過形成を伴うクッシング症候群を考えさせる。この場合には、安静時にも尿中のステロイドの排泄が増加しており、ほとんど常に、ACTHや本剤に対して過剰の反応を示す。

**** 2. 「クッシング症候群」に本剤を使用する場合**

血中・尿中コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて用量調節を行うこと。

【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）

リウマチ性疾患のある患者〔症状の急性化をきたすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

** (1) 本剤の投与により急性副腎不全が起こるおそれがある。このような場合には、副腎皮質ステロイド補充を行うこと。

(2) めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

** (3) 「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合
副腎皮質機能が著しく低下している場合には、急性副腎不全を起こすおそれがあり、また、メトピロン・テストを行っても意味がない。

**** (4) 「クッシング症候群」に本剤を投与する場合**

1) 原疾患に対する治療として手術等の根治療法を第一に考慮すること。

2) 異所性クッシング症候群の患者では、ニューモシスティス肺炎等の日和見感染が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3) 血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。

**** 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
アセトアミノフェン	アセトアミノフェンの酸化代謝物（N-アセチルパラベンゾキノニン）による肝毒性が増強するおそれがある。	本剤がアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を阻害するとの報告がある。

** 4. 副作用

下垂体ACTH分泌予備能の測定

本剤を下垂体ACTH分泌予備能の測定に使用した臨床試験の国内論文より副作用の調査を行ったところ、主な副作用は腹部不快感5.0% (19/379)、めまい4.5% (17/379)、悪心4.4% (12/271)、嘔吐1.3% (5/379)、頭痛1.3% (5/379)であった。

(下垂体ACTH分泌予備能の測定に関する再評価時のデータより) クッシング症候群

クッシング症候群への投与に関しては、副作用の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) ショック (0.1%～5%未満)：**血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショック**があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

** 2) **副腎皮質機能不全** (頻度不明)：**副腎皮質機能不全があらわれることがあるので、検査を行う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し、適切な処置を行うこと。**

** 3) **骨髄抑制** (頻度不明) (注1)：**汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制**があらわれることがあるので、**血液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。**

** (2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1}	5%以上	0.1%～5%未満
過敏症 ^{注2}	発疹	-	-
循環器	高血圧	-	低血圧
精神神経系	鎮静	-	めまい、頭痛、眠気
消化器	腹痛	腹部不快感	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢
内分泌	男性型多毛症	-	-
その他	脱毛症	-	-

注1) クッシング症候群の効能・効果追加承認時までに外国で認められた副作用。

注2) このような場合には投与を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤による検査又は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤は胎児胎盤系におけるステロイドの生合成を阻害する可能性がある。)

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

** 6. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候、症状：主な臨床像は消化器系症状と急性副腎不全の徴候である。

臨床検査所見：低ナトリウム血症、低クロール血症、高カリウム血症

インスリン又は経口糖尿病用剤で治療中の患者は、本剤による急性中毒の徴候と症状が増悪又は変容することがある。

処置：特異的な解毒剤はない。薬剤の排泄と吸収阻害のための一般的な方法に加えて、大量のヒドロコルチゾンを生食塩液及びブドウ糖注射液とともに直ちに投与する。血圧、体液及び電解質バランスを数日間モニターする。

8. その他の注意

(1) 肝硬変の患者では本剤に対する反応が遅延することがある。
(2) 甲状腺機能低下症の患者では尿中ステロイド値の上昇がみられないことがある。

** (3) 「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合妊婦では正常以下の反応を呈することがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

ヒトに750mgをミルクとともに経口投与した時の血中濃度は1時間後に平均3.7μg/mLとピークに達し、4時間後には平均0.5μg/mLに低下する。また、ヒトに600mgを徐々に静注投与した時の血中半減期は20～26分であり、血中からの消失速度は非常に速い。(外国人のデータ)

2. 代謝²⁾

尿中に検出される代謝物は、主として遊離型メチラポンと還元型メチラポンのグロクロン酸抱合体である。(外国人のデータ)

3. 排泄²⁾

主として尿中に排泄され、ヒトに750mgを4時間ごと計4.5gを経口投与した時の投与後3日間までの尿中回収量は平均1.97±0.13gである。(外国人のデータ)

** 【薬効薬理】³⁾⁻⁵⁾

メチラポンは、副腎皮質ステロイドの中の主要な三つ、即ちコルチゾール(ヒドロコルチゾン)、コルチコステロン及びアルドステロンの生合成の過程において、11β-水酸化酵素を特異的かつ可逆的に阻害する。

下垂体ACTH分泌予備能の測定

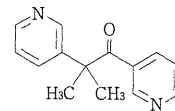
下垂体前葉からのACTH分泌は、血中のコルチゾールの濃度に影響されるので、メチラポン投与によって、副腎皮質からのコルチゾール分泌が減少すると、下垂体前葉機能が正常であれば、ACTH分泌の増加が起こってくる。ACTH分泌の増加によって、副腎皮質機能が刺激されるが、メチラポンの阻害作用のために副腎皮質におけるステロイド生合成は、11-デスオキシコルチゾール及び11-デスオキシコルチコステロンの段階で止まる。この両者の生合成は増量し、これらの物質又はその代謝産物は、血中及び尿中に出現し、代謝産物は、17-OHCS又は17-KGSとして定量的に測定される。副腎皮質機能が正常で、しかも上記の11-デスオキシコルチゾール、11-デスオキシコルチコステロン又はその代謝産物の尿中排泄が、メチラポン投与に反応して増加しなかった場合には、下垂体前葉のACTH分泌機能不全を意味する。

クッシング症候群

クッシング症候群患者において、メチラポンはコルチゾール産生を抑制し高コルチゾール血症を改善する。この薬効は投与2時間後より認められた。なお、クッシング病患者において、本剤の効果は長期投与でも維持された。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：メチラポン (Metyrapone)

化学名：2-Methyl-1,2-di(pyridin-3-yl)propan-1-one

分子式：C₁₄H₁₁N₂O

分子量：226.27

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味は苦い。メタノール、エタノール (95)、無水酢酸、クロロホルム、ジエチルエーテル又はニトロベンゼンに極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。0.5mol/L硫酸試液に溶ける。

* 【包装】

メトピロンカプセル250mg 18カプセル (バラ)

【主要文献】

- 1) Sprunt, J. G. et al. : Cambridge Univ. Press. 17, 193, 1968 (MTP101140)
- 2) Hannah, D. M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 21(12)877, 1969 (MTPM01092)
- 3) Liddle, G. W. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 18(8), 906, 1958 (MTP100053)
- 4) Schteingart, D. E. : Expert Opin. Emerg. Drugs 14(4), 661, 2009 (MTPS00172)
- 5) Verhelst, J. A. et al. : Clin. Endocrinol. 35(2), 169, 1991 (MTPM02085)

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

www.novartis.co.jp

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

(05)

7415057-D00000

添付文書見本

**2011年5月改訂(第18版)
*2011年3月改訂

LH-RH^(注1) 誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤

日本標準商品分類番号 872499

劇薬 処方せん医薬品^(注2)

貯法：室温保存
使用期限：外箱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。)

リュープリン注射用 1.88
リュープリン注射用 3.75
リュープリン注射用キット 1.88
リュープリン注射用キット 3.75
「タケダ」

LEUPLIN[®] FOR INJECTION 1.88, 3.75, KIT 1.88 & KIT 3.75

注射用リュープロレリン酢酸塩

	承認番号	薬価収載	販売開始
1.88	(6 AM)1134	1994年8月	1994年9月
3.75	(4 AM)896	1992年8月	1992年9月
キット 1.88	(11 AM)176	1999年5月	1999年5月
キット 3.75	(8 AM)10156	1999年5月	1999年5月

効能追加	1999年3月
再審査結果	2008年2月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

子宮内腺症 子宮筋腫 中枢性思春期 早発症 の場合	(1)本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、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患者、授乳中の患者〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照) (3)診断のつかない異常性器出血の患者〔悪性疾患の可能性がある。〕
閉経前乳癌 の場合	(1)本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、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患者、授乳中の患者〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)
前立腺癌 の場合	本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は白色の粉末の凍結乾燥製剤であり、下記のバイアル品とキット品がある。

	リュープリン注射用 1.88 (バイアル品及びキット品)	リュープリン注射用 3.75 (バイアル品及びキット品)
有効成分	リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	リュープロレリン酢酸塩 3.75mg
添加物	乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1) 16.88mg D-マンニトール 3.3 mg	乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1) 33.75mg D-マンニトール 6.6 mg

なお、バイアル品には懸濁用液 1mLが添付されており、キット品は粉末部本体と液体部(懸濁用液 1mL)が一体となっている。懸濁用液 1mLには、注射用水及び添加物としてD-マンニトール50mg、カルメロースナトリウム5mg、ポリソルベート80 1mgを含有する。

本剤が添付の懸濁用液 1mLで懸濁された場合、pHは6.0~7.5、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は約1である。

【効能・効果】

リュープリン注射用 1.88	リュープリン注射用 3.75	リュープリン注射用キット 1.88	リュープリン注射用キット 3.75
子宮内腺症	子宮内腺症	子宮内腺症	子宮内腺症
過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
	閉経前乳癌		閉経前乳癌
	前立腺癌		前立腺癌
中枢性思春期早発症	中枢性思春期早発症		

（効能・効果に関連する使用上の注意）

子宮筋腫 の場合	本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。
閉経前乳癌 の場合	本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

【用法・用量】

- 子宮内腺症の場合
通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。ただし、体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1~5日目に行う。
- 子宮筋腫の場合
通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与する。なお、初回投与は月経周期1~5日目に行う。
- 前立腺癌、閉経前乳癌の場合
通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。
- **○中枢性思春期早発症の場合
通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。

バイアル品の投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液 1mLで泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。
キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。
キット品は投与量の調節が不可能なため、1回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

全効能疾患共通 本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。	
子宮内腺症 子宮筋腫 の場合	(1)一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。〔【臨床成績】の項参照〕 (2)治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1~5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (3)エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと(6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない)。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

注1) LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン

注2) 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

閉経前乳癌の場合	(1)治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2)エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。
----------	--

【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)

子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合	粘膜下筋腫のある患者〔出血症状が増悪することがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)
前立腺癌 の場合	脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者〔初回投与と初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

子宮内膜症 の場合	(1)投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2)初回投与と初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (3)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
子宮筋腫 の場合	(1)投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2)粘膜下筋腫の患者に投与する場合は、出血症状が増悪す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適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。 (3)初回投与と初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (4)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
閉経前乳癌 の場合	(1)本剤は内分泌療法剤であり、閉経前乳癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 (2)初回投与と初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。 (3)本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。 (4)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
前立腺癌 の場合	(1)本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 (2)初回投与と初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
中枢性思春期 早発症 の場合	(1)初回投与と初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (2)治療中は定期的にLH-RHテストを行い、血中LH及びFSHの反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。

3. 相互作用

子宮内膜症・子宮筋腫の場合

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
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、 エストリオール誘導体、 結合型エストロゲン製剤、 卵胞ホルモンと黄体ホル モンの合剤、 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。

4. 副作用

各効能疾患別及び調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は次表のとおりである。

効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査
子宮内膜症	86.3% (472/547)	31.1% (803/2,586) (再審査終了時点)
子宮筋腫	83.5% (344/412)	19.4% (485/2,498) (再審査終了時点)
閉経前乳癌	64.0% (64/100)	11.6% (34/292) (再審査終了時点)
前立腺癌	47.5% (75/158)	10.3% (127/1,232) (再審査終了時点)
中枢性思春期 早発症	20.8% (22/106)	3.5% (3/85) (再審査終了時点)

[]内:副作用発現症例数/安全性評価対象症例数

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

(1)重大な副作用

全効能疾患共通

- 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- アナフィラキシー様症状(0.1%未満)があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 糖尿病の発症又は増悪(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 下垂体卒中(頻度不明)が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。
- 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合	エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態(0.1~5%未満)があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。
前立腺癌 の場合	1)うつ状態(0.1%未満)があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。 2)下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫(5%以上)がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。 3)心不全(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

*** 子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合**

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
1)低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定	
2)女性生殖器		不正出血、陰乾燥、性交痛、陰炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮	

3) 筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症	
4) 皮膚		痒症、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常	
5) 精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常	
6) 過敏症		発疹、痒痒	
7) 肝臓 ¹⁾³⁾		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	黄疸
8) 消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇	
9) 循環器		心悸亢進、血圧上昇	
10) 血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長	
11) 泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇	
12) 投与部位 ¹⁾⁴⁾		疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応	膿瘍
13) その他		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常

注3) 観察を十分に行うこと。

***注4) 中枢性思春期早発症患者において90 μ g/kgを超えて投与した場合、74例中8例(10.8%)で注射部位反応がみられたとの報告がある。¹⁾

* 前立腺癌の場合

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
1) 肝臓 ¹⁾³⁾	LDH上昇	黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇	
2) 内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感	
3) 筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下
4) 皮膚		皮膚炎、頭部発毛	
5) 泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇	
6) 循環器		心電図異常、心拍比増大	
7) 血液		貧血、血小板減少	
8) 消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢
9) 過敏症		発疹、痒痒	
10) 投与部位		疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応	膿瘍
11) その他		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	

注3) 観察を十分に行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

子宮内膜癌	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。[LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値(ラット、ウサギ) ²⁾ 並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ) ²⁾ がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]
子宮筋腫	
閉経前乳癌	
中枢性思春期早発症の場合	

6. 小児等への投与

中枢性思春期早発症の場合

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。

7. 適用上の注意

全効能疾患共通

(1) 投与経路：皮下注射のみに使用すること。
[静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。]

(2) 投与方法

- 1) 注射針は25ゲージ又はそれよりも太いものを用いること(キット品には25ゲージの注射針が装着されている)。
- 2) 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。
 - ① 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。
 - ② 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - ③ 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
 - ④ 注射部位をもまないように患者に指示すること。

(3) 調製法：

- 1) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。
- 2) バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

8. その他の注意

全効能疾患共通

ラットにリュープロレリン酢酸塩として本剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。³⁾

【薬物動態】

子宮内膜癌の場合

1. 血中濃度^{4~6)}

子宮内膜癌患者にリュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した場合の血中濃度は図1のとおりである。
なお、子宮内膜癌患者(77例)にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した時の未変化体と代謝物M-1²⁾とを合わせた血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

※M-1：Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH₂CH₃

2. 尿中排泄⁶⁾

子宮内膜癌患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した場合、初回投与後24時間及び6回目投与後24時間の未変化体及び代謝物M-1の尿中排泄率は表のとおりである。

初回投与後24時間		6回目投与後24時間	
未変化体	M-1	未変化体	M-1
1.1 (8)	1.1 (8)	1.3 (7)	1.3 (7)

数字は尿中排泄率(%), ()内は例数

子宮筋腫の場合

子宮筋腫患者における薬物動態は子宮内膜癌と同様のエストロゲン依存性疾患であり患者の年齢層も比較的類似する子宮内膜癌における薬物動態と同様と考えられる。

閉経前乳癌の場合⁷⁾

閉経前乳癌患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した場合の未変化体の血中濃度は図2のとおりである。また、2回目及び3回目投与の4週後の血中濃度は初回投与4週後の血中濃度よりも高値を示さず蓄積性はないと考えられる。

前立腺癌の場合

1. 血中濃度⁸⁾

前立腺癌患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを単回皮下投与した場合の血中濃度は図3のとおりである。
なお、前立腺癌患者(17例)にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した時の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

2. 尿中排泄

前立腺癌患者(2例)にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを単回皮下投与した場合、投与後28日までの未変化体及び代謝物M-1の尿中排泄率はそれぞれ2.9%及び1.5%である。

中枢性思春期早発症の場合

1. 血中濃度

中枢性思春期早発症患者にリュープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを4週ごとに12回皮下投与した場合の初回投与後の未変化体の血中濃度は図4のとおりである。
また、以降の未変化体の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

2. 尿中排泄

中枢性思春期早発症患者(1例)にリュープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを単回皮下投与した場合、投与後28日までの未変化体及び代謝物M-1の尿中排泄率はそれぞれ1.8%及び7.1%である。

【臨床成績】

子宮内膜癌の場合^{4~6,9~11)}

子宮内膜癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に6回投与した臨床試験における24週時点での全観改善率は次表のとおりであり、3.75mgを投与した場合の改善率(著明改善+改善)は79.9%である。

体重	1.88mg		3.75mg	
	著明改善+改善(改善率)	著明改善+改善(改善率)	著明改善+改善(改善率)	著明改善+改善(改善率)
50kg未満	20/28(71.4)		107/136(78.7)	
50kg以上	31/49(63.3)		159/197(80.7)	

数字は例数、()内はパーセント

1.88mgの臨床効果は3.75mgと比べるとやや低かったものの、体重別に検討したところ体重50kg未満では概ね同等の改善率が得られることが示唆された。体重50kg未満の子宮内腺症の患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に6回投与した臨床試験を更に行ったところ、82.0% (41例/50例)の改善率(「改善」以上)が得られている。

なお、子宮内腺症患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

子宮筋腫の場合¹⁵⁻¹⁸⁾

子宮筋腫患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に4回又は6回投与した臨床試験において、判定不能例を除く最終投与後4週時点での全般的改善率(著明改善+改善)は83.5%(259例/310例)、著明改善率は39.7%(123例/310例)である。

なお、投与量、体重及び投与前の子宮の大きさ(内診による)で層別した改善以上の改善率は次表のとおりとなり、比較的体重の重い患者(55kg以上)及び子宮腫大が高度の患者(子宮の大きさが手拳大以上)では1.88mg群に比べ3.75mg群で高い改善率が得られている。

		著明改善+改善(改善率)		検定結果 (χ ² 検定)
		1.88mg	3.75mg	
体重	55kg未満	49/58(84.5)	110/127(86.6)	N.S.
	55kg以上	20/32(62.5)	80/92(87.0)	P<0.01
子宮の大きさ (内診)	手拳大未満	12/14(85.7)	53/66(80.3)	N.S.
	手拳大以上	23/32(71.9)	100/113(88.5)	P<0.01

数字は例数、()内はパーセント

なお、子宮筋腫患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、1回0.94mg、1.88mg、3.75mg又は5.63mgを4回投与した用量設定試験における集計では、それぞれ48例中35例(72.9%)、45例中36例(80.0%)、43例中39例(90.7%)及び49例中43例(87.8%)に、臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

閉経前乳癌の場合^{7,19)}

閉経前乳癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した臨床試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率(CR+PR)はそれぞれ30.4%(14例/46例)、28.6%(14例/49例)である。また、12週以降も引き続き本剤が単独投与され、長期投与時の評価が行われた症例及び投与開始12週時点で評価が終了した症例を合わせた完全例及び適格例全例の奏効率*(CR+PR)はそれぞれ37.0%(17例/46例)、34.7%(17例/49例)である(※全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価)。「[進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準]による評価。(CR:Complete Response(著効)、PR:Partial Response(有効))」

また、外国(欧州)においてリンパ節転移陽性の閉経前及び閉経周産期乳癌術後患者を対象に3ヵ月に1回リュープロレリン酢酸塩1.25mgの皮下投与又はCMF療法を行った無作為割付群間比較試験における無再発生存率は下表のとおりである。

投与薬剤	用法・用量	投与開始2年後の 無再発生存率 (主要評価項目)	投与開始5年後の 無再発生存率 (副次評価項目)
リュープロレリン 酢酸塩11.25mg	3ヵ月に1回皮下投与・24ヵ月間投与	83.0% (224例/270例)	60.5% (153例/253例)
CMF療法 シクロホスファミド500mg/m ² メトトレキサート40mg/m ² フルオロウラシル600mg/m ²	各薬剤を1ヵ月毎に2回(1日目及び8日目)静脈内投与することを1サイクルとし、6サイクル(6ヵ月間)投与	80.9% (207例/256例)	60.6% (146例/241例)

前立腺癌の場合^{8,20,21)}

前立腺癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した臨床試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率(CR+PR)はそれぞれ53.9%(55例/102例)、48.2%(55例/114例)である。また、本剤による単独治療が継続された患者を対象に、4週に1回あて5~46回皮下に投与された長期投与試験において、評価可能例の完全例に対する奏効率*(CR+PR)は51.7%(15例/29例)である(※全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価)。「[前立腺癌の薬物療法における治療効果判定基準]による評価。(CR:Complete Response(著効)、PR:Partial Response(有効))」

なお、前立腺癌患者を対象とした比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

中枢性思春期早発症の場合^{22,23)}

中枢性思春期早発症患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kg~90μg/kgを皮下に投与した臨床試験において、24週、48週、96週及び144週時点での有効率は次表のとおりである。

評価時期	例数	著効(有効率)	著効+有効(有効率)
24週	102	37(36.3)	92(90.2)
48週	100	33(33.0)	90(90.0)
96週	92	30(32.6)	84(91.3)
144週	23	9(39.1)	22(95.7)

数字は例数、()内はパーセント

【薬効薬理】

1.作用機序

高用量のLH-RH又は高活性LH-RH誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体-性腺系刺激作用(急性作用)

がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、卵巣及び精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、エストロゲン及びテストステロン産生能が低下する(慢性作用)。リュープロレリン酢酸塩のLH放出活性はLH-RHの約100倍であり、その下垂体-性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。リュープロレリン酢酸塩が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体-性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩がLH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に卵巣及び精巣の反応性低下をもたらす。下垂体-性腺機能抑制作用を示す。²⁴⁻²⁷⁾

2.性腺ホルモン濃度抑制作用

(1)子宮内腺症患者、子宮筋腫患者及び閉経前乳癌患者において、4週に1回の皮下投与により血清エストロゲン濃度は概ね閉経期レベル近くまで低下し、卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する。^{4,7,9,18,19)}

(2)前立腺癌患者において4週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。^{8,20,21)}

(3)中枢性思春期早発症の女兒及び男児において、4週に1回の皮下投与により性腺ホルモン濃度は、前思春期レベルにまで低下し、二次性徴の進行抑制作用が認められる。^{22,23)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造(アミノ酸配列): 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₂-COOH

一般名: リュープロレリン酢酸塩(Leuprorelin Acetate) [JAN]

化学名: 5-Oxo-prolyl-histidyl-tryptophyl-seryl-tyrosyl-D-leucyl-leucyl-arginyl-N-ethyl-prolineamide monoacetate

分子式: C₅₈H₈₄N₁₆O₁₂・C₂H₃O₂

分子量: 1269.45

性状: リュープロレリン酢酸塩は白色~帯黄白色の粉末である。水又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。吸湿性である。

【包装】

1.88mg: 1バイアル(懸濁用液1mL添付)
3.75mg: 1バイアル(懸濁用液1mL添付)
キット1.88: 1キット
キット3.75: 1キット

【主要文献】

- ** 1) 田中敬章他: 日本成長学会雑誌, 16(2): 85, 2010.
- 2) 大島洋次郎他: 薬理と治療, 18(Suppl.3): 589, 609, 625, 633, 1990.
- 3) 茶谷文雄他: ibid., 18(Suppl.3): 575, 1990.
- 4) 水野正彦他: 産婦人科の世界, 44: 751, 1992.
- 5) 星合 昊他: ibid., 45: 61, 1993.
- 6) 中村元一他: 薬理と治療, 20: 3329, 1992.
- 7) 田口 鐵 男他: 痛と化学療法, 22: 477, 1995.
- 8) 新島端夫他: 泌尿器科紀要, 36: 1343, 1990.
- 9) 水野正彦他: 産婦人科の世界, 44: 923, 1992.
- 10) 熊坂高弘他: ibid., 44: 851, 1992.
- 11) 武谷雄二他: 薬理と治療, 20: 3343, 1992.
- 12) 松尾明美他: 臨床婦人科産科, 46: 1140, 1992.
- 13) 水口弘司他: 日本不妊学会雑誌, 37: 580, 1992.
- 14) 武谷雄二他: 産婦人科の世界, 49: 315, 1997.
- 15) 寺川直樹他: 産科と婦人科, 62: 569, 1995.
- 16) 中村元一他: 産婦人科の世界, 47: 323, 1995.
- 17) 谷口晴記他: ibid., 47: 423, 1995.
- 18) 武谷雄二他: 産科と婦人科, 62: 741, 1995.
- 19) 田口 鐵 男他: 痛と化学療法, 22: 495, 1995.
- 20) 阿曾佳郎他: 泌尿器科紀要, 37: 305, 1991.
- 21) 赤座英之他: 泌尿器外科, 4: 527, 1991.
- 22) 田中敬章他: Endocrinologia Japonica, 38: 369, 1991.
- 23) 田中敬章他: ホルモンと臨床, 40: 835, 1992.
- 24) 須藤勝一他: 薬理と治療, 18(Suppl.3): 515, 1990.
- 25) 前多敬一郎他: ibid., 18: 2615, 1990.
- 26) 山崎 巖他: 武田研究所報, 36: 64, 1977.
- 27) 須藤勝一他: 薬理と治療, 18(Suppl.3): 521, 1990.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」

研究分担者 日本小児感染症学会 佐藤 吉壮 富士重工業健康保険組合太田記念病院 小児科

研究要旨

以前よりプライオリティリストに挙げた薬剤の適応拡大および適応承認に向けての進行状況を確認してきた。2010 年度は、抗インフルエンザ薬は 2010 年 10 月にラニナミビルの成人・小児における承認が得られ、続いてペラミビルの小児への用法・用量追加が承認された。2011 年度は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第 2 回募集」の医薬品とエビデンス評価として、①ガンシクロビル、②レボフロキサシン、③人免疫グロブリン G、④サリドマイド、⑤バルガンシクロビル、⑥ミカファンギンを選択し要望書を作製し提出した。

2012 年度は提出した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第 2 回募集」の医薬品である①ガンシクロビル、②レボフロキサシン、③人免疫グロブリン G、④サリドマイド、⑤バルガンシクロビル、⑥ミカファンギンについてその後の動向を調査した。バルガンシクロビルについては、2012 年 12 月 26 日の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防への適応について適応外薬で医療上の必要性が高いと判断された。ミカファンギンについては、厚生労働省医薬食品局審査管理課より未承認薬等検討会議にて取り扱うよりも、添付文書中の「使用上の注意の改訂」で、新生児にも使用可能となるような対応ができないか検討するよう提案があり、現在再審査中である。

共同研究者

青木 知信 福岡市立こども病院
感染症センター 感染症科
庵原 俊昭 国立病院機構三重病院 小児科
尾崎 隆男 江南厚生病院
こども医療センター 小児科
大日 方薫 順天堂大学医学部附属浦安病院
小児科
加藤 伴親 豊川市民病院 小児科
菊田 英明 医療法人社団常松会東栄病院
小児科
新庄 正宜 慶應義塾大学医学部 小児科
三田村敬子 ライフ・エクステンション研究所
附属永寿総合病院 小児科

森 雅亮 横浜市立大学附属市民総合
医療センター 小児科
(日本小児感染症学会薬事委員会)

A. 研究目的

日本小児感染症学会として、以前よりプライオリティリストに挙げた薬剤の適応拡大および適応承認に向けての進行状況を確認してきた。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第 2 回募集」に提出した医薬品についてその後の動向を調査し、今後の検討課題を整理する。また、要望書を提出した医薬品についての動向を調査する。