審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］アログリセムカプセル 25mg
［一　般　名］ジアゾキシド
［申　請　者］シェリング・プラウ株式会社
［申請年月日］平成 19 年 3 月 29 日

［審 議 結 果］
平成 20 年 2 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。

なお、製造販売承認申請書の「規格及び試験方法」において、誤記載による訂正のため、申請書の差し替えを行うこととした。ただし、この訂正による審査結果の変更はない。

審査報告書

平成 20 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　アログリセムカプセル 25mg

［一　般　名］　ジアゾキシド

［申　請　者］　シェリング・プラウ株式会社

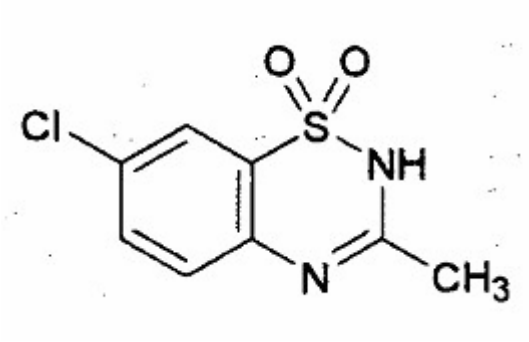
［申請年月日］　平成 19 年 3 月 29 日

［剤型・含量］　1 カプセル中にジアゾキシドを 25 mg 含有するカプセル剤

［申 請 区 分］　医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

［化 学 構 造］

構造式



化学名

（日本名）　7-クロロ-3-メチル-2*H*-1,2,4-ベンゾチアジアジン 1,1-ジオキシド

（$C_8H_7ClN_2O_2S$；分子量：230.67）

（英　名）　7-Chloro-3-methyl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide

［特 記 事 項］　優先審査品目

［審査担当部］　新薬審査第四部

審査結果

平成 20 年 2 月 8 日

［販　売　名］　アログリセムカプセル 25mg
［一　般　名］　ジアゾキシド
［申　請　者］　シェリング・プラウ株式会社
［申請年月日］　平成 19 年 3 月 29 日
［特 記 事 項］　優先審査品目
［審 査 結 果］

提出された資料から、高インスリン血性低血糖症に対する有効性及び安全性は基本的には示されていると判断する。

有効性については、国内第Ⅱ相試験成績等から示されたと判断する。また、安全性については、国内第Ⅱ相試験成績等からは大きな問題は認められていないと判断する。しかしながら、日本人での検討症例は限られており、本剤の有効性及び安全性の評価には限界があるものと考える。本剤は長期に亘って使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象に製造販売後調査を実施し、長期投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集する必要があると考える。また、当該調査の中で用法・用量についてもさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】　高インスリン血性低血糖症

【用法・用量】　1 歳以上の幼小児及び成人：
通常、ジアゾキシドとして 1 日 3～8 mg/kg を 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに経口投与する。ただし、投与開始時は 1 日 3～5 mg/kg を 2、3 回に分割投与する。
1 歳未満の乳児：
通常、ジアゾキシドとして 1 日 8～15 mg/kg を 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに経口投与する。ただし、投与開始時は 1 日 5～10 mg/kg を 2、3 回に分割投与する。

なお、いずれの場合も、血糖値に応じて適宜増減するが、1 日最大投与量は 20mg/kg までとする。

【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。

審査報告 （1）

平成 20 年 1 月 24 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　アログリセムカプセル 25mg

［一　般　名］　ジアゾキシド

［申　請　者］　シェリング・プラウ株式会社

［申請年月日］　平成 19 年 3 月 29 日

［剤型・含量］　1 カプセル中にジアゾキシドを 25 mg 含有するカプセル剤

［申請時効能・効果］　高インスリン血性低血糖症

［申請時用法・用量］　1 歳以上の幼小児及び成人：
通常、ジアゾキシドとして 1 日 3～8 mg/kg を 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに経口投与する。ただし、開始用量は 1 日 3～5 mg/kg を 2、3 回に分割投与する。
1 歳未満の乳児：
通常、ジアゾキシドとして 1 日 8～15 mg/kg を 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに経口投与する。ただし、開始用量は 1 日 5～10 mg/kg を 2、3 回に分割投与する。

なお、血糖値に応じて適宜増減するが、1 日最大投与量は 20mg/kg までとする。

［特記事項］　優先審査品目

Ⅱ．提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）における審査の概略

１．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

高インスリン血性低血糖症（以下、「本疾患」という。）は、主に新生児及び乳幼児に発症し、インスリンが過剰に産生されることで低血糖を引き起こす疾患である。診断から治療開始までの時間が予後を左右するとされており、早期に適切な治療が行われなければ死に至る又は高頻度に永続的な知能障害や運動障害を残す重篤な疾患である。本疾患の病型は、一過性のもの（新生児期に認められる）と持続性のものとに分類されており、後者の病型の一部は単一遺伝子病であることが知られているものの、本疾患の成因は十分に解明されていない。国内における本疾患の発生頻度は低く、患者発生数は 25～30 名/年と推定されている。

本疾患の治療においては、ジアゾキシド（以下、「本薬」という。）が第一選択薬とされている（Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition, 2004、日本小児科学会雑誌.107:29-34,2003）。本薬は、1960 年に米国シェリング社（現米国シェリング・プラウ社）によって合成されたベンゾチアジアジン誘導体であり、膵島細胞の細胞膜 ATP 感受性 K^+チャネルを活性化させることによ

りインスリン分泌抑制作用を示し、血糖値を上昇させる薬剤である。海外では、本薬を有効成分とするカプセル剤（以下、「本剤」という。）が 1972 年にドイツ、フランス及び南アフリカで承認されて以来、2007 年 12 月現在、9 ヵ国（申請者調べ）で本剤が承認されている。グルカゴン及び酢酸オクトレオチド（ソマトスタチン製剤）も本疾患に有効な薬剤と考えられているものの、それらは注射剤であり、また、グルカゴンは緊急治療に用いられる薬剤であるため、経口剤である本剤とは異なり、それらの薬剤は長期使用には適さない。

国内では、本疾患を効能・効果として承認されている薬剤はなく、1968 年に小児科臨床医から米国シェリング社（現シェリング・プラウ社）の関連会社であるエッセクス日本株式会社（現シェリング・プラウ株式会社）に本剤の提供依頼がなされたことを受け、本剤の無償提供が開始された（継続して提供されている患者は現在 200～250 名、新規に提供される患者は 20～35 名/年）。1974 年 12 月には、日本小児科学会、日本小児内分泌学研究会及び日本小児代謝研究会から厚生大臣（当時）あてに「小児内分泌疾患並びに代謝異常症の特殊治療薬に関する要望書」が提出され、その中で取り上げられた治療薬の 1 つに本薬が含まれていた。このような背景から、エッセクス日本株式会社（当時）は、1978 年に本剤の承認申請を行ったものの、非臨床試験の追加データを求められたことを主な理由に、承認申請を取り下げた。その後、1998 年から始まった厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」において、日本小児内分泌学会薬事委員会は本剤を承認すべき最優先の薬剤として位置付けた。また、2005 年 4 月に開催された第 4 回未承認薬使用問題検討会議において、「国際的にもエビデンスが確立されており、国内においても個人輸入による本剤の使用実績が学会によりとりまとめられていること等からみて、本剤をヒトに使用する際の安全性は相当程度確認されているものと考えられる。したがって、新たな臨床的懸念がない限り、非臨床試験を追加すべき状況にはないと判断する。本剤に関する我が国での治験が早期に開始されるよう検討すべきである」と結論づけられた。

以上のような経緯から、申請者は 20[redacted]年[redacted]月に国内臨床試験を開始し、現有の資料をまとめ、2007 年 3 月に製造販売承認申請を行った。なお、本剤は 2007 年 5 月に優先審査の対象とされている。

２．品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（１）原薬

原薬は、Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A.社（イタリア）により MF 登録番号 218MF10985 として登録されている。原薬に関し提出された資料及び審査の概略は別添の通りである。

（２）製剤

製剤は、原薬、[redacted]剤、[redacted]剤からなる混合粉末を硬カプセルに充てんした経口用カプセル剤である。包装は、ポリ塩化ビニルとアルミ箔を用いた PTP とされ、1 カプセル中にジアゾキシドを 25 mg 含有する製剤が申請されている。

製剤の製造工程は、第一工程（[redacted]）、第二工程（最終混合）、第三工程（カプセル充てん）、第四工程（包装（１））及び第五工程（包装（２））からなり、第一工程から第四工程までは、Schering-Plough S.p.A.社（イタリア）において、第五工程はシェリング・プラウ株式会社滋賀工場において実施される。第三工程については[redacted]、また、第四工程については工程試料を[redacted]、[redacted]がそれぞれ工程管理されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観、内容物）、確認試験（TLC、HPLC）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

製剤の安定性試験として、2 ロットの PTP について長期保存試験（25±2℃/60±5%RH、39 ヵ月）及び加速試験（40±2℃/75±5%RH、6 ヵ月）が実施され、試験項目として性状及び含量（HPLC）が設定された。その結果、いずれの試験においても性状及び含量に経時的な変化は認められなかったことから、室温で 39 ヵ月間は安定であることが確認されたと申請者は説明している。なお、当該試験は 2 ロットについて実施されたが、安定性試験ガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）に基づき、新たに実生産スケール 3 ロットについて長期保存試験及び加速試験が実施され、3 ヵ月間保存時のデータはいずれも規格に適合した。長期保存試験は 36 ヵ月まで、加速試験は 6 ヵ月まで継続される予定である。なお、審査の過程で、新たに実施される安定性試験において確認試験（HPLC）、溶出性が試験項目に追加された旨が説明された。

＜審査の概略＞

（１）原薬について

別添の通りである。

（２）製剤の類縁物質について

機構は、製剤の規格において、不純物の検討がなされていないことについて説明を求めた。

申請者は、本剤の不純物量を測定するための試験方法を現在開発中であり、今後製剤の規格及び試験方法に設定する予定である旨を回答した。

機構は、本剤の不純物の規格及び試験法を今後申請者が整備することを確認した上で回答を了承した。

以上、機構は、製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、有効期間について、特段の問題はないと判断した。

３．非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概略

本申請にあたり申請者が新たに実施した試験はなく、公表論文（1962～2003 年）が参考資料として提出された。

＜提出された資料の概略＞

（1）効力を裏付ける試験

1）血糖上昇作用（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

18 時間絶食させたラット（5 例/群）に本薬 50～400 mg/kg を単回経口投与したところ、投与 5 時間後に用量依存的な血糖値の上昇がみられた。また、本薬 100 mg/kg の単回経口投与（5 例/群）により、投与 5 時間後まで経時的な血糖値の上昇が認められたが、18 時間後には投与前値に戻った。また、一晩絶食させたイヌ（4～8 例/群）に本薬 15、20 mg/kg を単回静脈内投与したところ、血糖値の上昇が認められた。

2）作用機序

① インスリン分泌抑制作用

ⅰ）マウス膵島細胞及びラット摘出膵臓標本における作用（4.2.1.1.3、4.2.1.1.4）

マウス膵島細胞において､40 mM グルコース存在下で本薬 5～100 μM を 60 又は 20 分間灌流したところ、本薬はインスリン分泌を濃度依存的に抑制し、本薬を除去することによりインスリン分泌は徐々に回復した。また、ラット摘出膵臓標本において、8 mM グルコース存在下（精製ウシ血清アルブミン 2 mg/mL 含有）で本薬 100 μg/mL（434 μM）を灌流したところ、インスリン分泌は抑制され、さらに K_{ATP} チャネル阻害薬であるトルブタミドで灌流することにより、インスリン分泌は亢進した。

以上のことから、本薬は膵島 β 細胞に直接作用してインスリン分泌抑制作用を示すものとされた。

ⅱ）インスリン基礎分泌に及ぼす影響（4.2.1.1.5、4.2.1.1.4）

ラット（7～8 例/群）に本薬 10～30 mg/kg を単回静脈内投与したところ、20 分後、対照（生理食塩液）群と比較し血糖値は有意に上昇し､30 mg/kg で血中インスリン値は有意に低下した。また、副腎全摘出イヌ又は無処置イヌ（2 又は 5 例/群）に本薬 20 mg/kg を 20 分間持続静脈内投与したところ、インスリン分泌抑制作用が認められた。この作用は無処置イヌよりも副腎全摘出イヌにおいて弱かった。

ⅲ）グルコース誘導インスリン分泌及び血糖値に及ぼす影響（4.2.1.1.6）

イヌ（2～11 例/群）に 5 %グルコースによるインスリン分泌誘導下で本薬（20 mg/kg）を 1 時間持続静脈内投与したところ、膵十二指腸静脈血中インスリン分泌量は投与開始 15 分後より低下し、60 分後には 10 ± 2 μU/mL となったが、以後は徐々に上昇した。本薬によるインスリン分泌低下作用は、トルブタミド 50 mg/kg の急速静脈内投与により阻害された。一方、アドレナリン投与中にトルブタミド 50 mg/kg を単回静脈内投与しても､血糖値及び血中インスリン値に影響は認められなかった。また、副腎全摘出イヌにおいて、5 %グルコース及びコルチゾールを投与したときのインスリン分泌亢進は､本薬 25 mg/kg の 1 時間持続静脈内投与により抑制された。

以上の結果から、本薬とアドレナリンではインスリン分泌抑制作用の機序が異なることが示唆された。また、副腎からのカテコラミン分泌がみられない場合でも、本薬はインスリン分泌抑制作用を示すことが確認された。

ⅳ）ラット膵島細胞における作用（4.2.1.1.7）

ラット膵島細胞を 10 mM グルコース及び本薬 20 μg/mL（87 μM）を含む緩衝液で灌流したところ、細胞外への K^+流出が上昇し、インスリン分泌低下が認められた。さらに、トルブタミド 20 μg/mL を追加して灌流、又は本薬の灌流を中止することで、細胞外への K^+流出は低下し、インスリン分泌が亢進した。なお、トルブタミドを追加灌流した系において、本薬のみを再灌流したところ、インスリン分泌の抑制及び K^+流出量の増加が認められた。

ⅴ）マウス膵島細胞における膜電位及び細胞内 Ca^{2+}濃度に及ぼす影響（4.2.1.1.8）

マウス膵島を 3 又は 15 mM グルコースを添加した緩衝液で灌流し、β 細胞の膜電位を測定したところ、グルコース濃度を 3 mM から 15 mM に増加させることにより、膜電位が上昇後脱分極し、その後脱分極と再分極を繰り返した。同様に、細胞内 Ca^{2+}濃度も上昇後、上昇と低下を繰り返した。これらの膜電位及び細胞内 Ca^{2+}濃度の変動は、本薬 50 μM により、3 mM グルコース添加時の状態まで抑制された。その後、トルブタミド 25 μM の灌流により本薬による作用は消失したが、本薬の濃度を 250 μM にしたところ、本薬の作用が再現された。

ⅵ）マウス膵島細胞における細胞内 Ca^{2+}濃度及びインスリン分泌に及ぼす影響（4.2.1.1.9）

マウス膵島細胞において、グルコース 15 mM を負荷した条件下で本薬 250 μM（58 μg/mL）を添加することにより、細胞内 Ca^{2+}濃度及びインスリン分泌の抑制が認められた。本薬が、膵島 β 細胞において、K_{ATP} チャネルを開口させることにより膜電位を再分極し、電位依存性 Ca^{2+} チャネルを抑制することにより細胞内 Ca^{2+}濃度の低下を誘導し、インスリン分泌を抑制するものと考える。なお、SUR1 のノックアウトマウスでは、グルコースによるインスリン分泌亢進がみられるのに対し、本薬及びトルブタミドの作用はみられないとの報告（J Biol Chem. 279: 32316-24,2004）があることから、SUR1 が本薬の作用点であると考える。細胞膜 K_{ATP} チャネルは膵島 β 細胞（SUR1/Kir6.2）以外に心筋細胞（SUR2A/Kir6.2）及び平滑筋細胞（SUR2B/Kir6.2）にも存在することが報告されている（Annu Rev Physiol. 60: 667-87,1998）。本薬は β 細胞及び平滑筋細胞の細胞膜 K_{ATP} チャネルをほぼ同濃度で活性化するが心筋細胞の細胞膜 K_{ATP} チャネルには作用せず、選択性があることが示唆されている。また、本薬のラット β 細胞からのインスリン分泌抑制作用の IC_{50} 値及びラット大動脈平滑筋の弛緩作用の EC_{50} 値はほぼ等しく、*in vitro* において両作用に選択性がみられなかったという報告がある（J Med Chem. 49: 4690-7,2006）。

② カテコラミンの関与（4.2.1.1.4）

無処理、膵臓全摘出、副腎全摘出、膵臓及び副腎全摘出し、絶食させたイヌに本薬 20 mg/kg を 20 分間静脈内投与したところ、いずれのイヌにおいても血圧低下が認められた。無処理イヌでは血糖値及び副腎腰静脈中アドレナリン値の上昇が認められた。これらのことから、本薬の投与により血圧低下が起こり、その結果として副腎からのアドレナリン遊離が誘導されると考えられた。また、膵臓全摘出群及び副腎全摘出イヌにおいても血糖値の上昇が認められたものの、膵臓及び副腎全摘出イヌでは認められなかった。これらのことから、本薬を静脈内投与した時の血糖値上昇作用には、膵臓に対する直接作用の他に、血圧低下に対する反応として副腎髄質等から分泌されたカテコラミンによる血糖値上昇作用（肝グリコーゲンの分解、糖新生等）が一部関与していると申請者は説明している。

（２）安全性薬理試験（4.2.1.3.1、4.2.1.3.2 及び 4.2.1.3.3）

ラットに経口投与したところ、本薬 32 mg/kg 以上で縮瞳及び痛覚鈍麻、128 mg/kg 以上で自発運動低下、呼吸抑制及び眼瞼下垂、512 mg/kg で正向反射抑制及び体位異常が認められた。また、ラットに静脈内投与したところ、16 mg/kg 以上で縮瞳、正向反射抑制及び体温低下、64 mg/kg 以上で自発運動低下、呼吸抑制、眼瞼下垂、歩行失調及び体位異常、256 mg/kg で死亡及び痛覚鈍麻が認められた。

心血管系に及ぼす影響について、デオキシコルチコステロン剤を 5 ヵ月間以上皮下に包埋して高血圧状態としたラットに本薬 50 mg/kg を経口投与したところ、血圧は正常レベルにまで低下し、また、腎動脈後枝を結紮して対側の腎臓を摘出した高血圧ラットに本薬 1、5、15 又は 60 mg/kg を静脈内投与したところ、5 及び 15 mg/kg で一過性、60 mg/kg で持続性の血圧低下が認められた。主腎動脈を圧搾し、高血圧状態となったイヌに本薬 5 mg/kg を反復経口投与（1 日 2 回、14 日間）したところ血圧低下が認められ、イヌに本薬 30 mg/kg を反復経口投与（14 週まで連日、その後週 6 回、64 又は 78 週間）したところ、心拍数の増加が認められた。

自律神経系に及ぼす影響について、本薬はウサギ摘出大動脈標本におけるノルアドレナリン（0.01 μg/mL）、アンジオテンシン（0.04 μg/mL）及びセロトニン（0.1 μg/mL）による収縮を抑制し、その IC_{50} 値は 5.6 、28 及び 4.3 μg/mL であった。また、本薬はラット摘出回腸、胃条片及び子宮標本において、アセチルコリン（10^{-5} M）、セロトニン（10^{-6} M）及びバリウム（3×10^{-4} M）による収縮、モルモット摘出気管、盲腸紐及び輸精管標本において、ヒスタミン（10^{-5} M）、ブラジキニン（10^{-6} M)、カルシウム（3×10^{-3} M）及びノルアドレナリン（10^{-3} M）による収縮を 10^{-3}～10^{-4} M で抑制した。

腎・泌尿器系に及ぼす影響について、ラットに本薬 16 mg/kg 以上を静脈内投与したところ、尿量、尿中 Na^+及び Cl^-排泄量の減少、イヌに本薬 10 mg/kg を静脈内投与したところ、尿量、尿中 Na^+、Cl^-及び K^+排泄量の減少及びパラアミノ馬尿酸クリアランスの低下が認められた。

申請者は、本薬による血圧低下作用は血管平滑筋の弛緩作用によるものと考察しており、イヌにおける心拍数増加は、血圧低下に対する代償性変化と考察している。また、動物で認められた電解質排泄量の減少については、ヒトでナトリウム貯留、体液貯留及びうっ血性心不全が発現する可能性が考えられるため、添付文書において注意喚起する必要があると説明している。

＜審査の概略＞

機構は、ラット単回静脈内投与試験において、血糖値上昇とインスリン値低下が認められた用量に乖離がみられたことについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。無処置イヌ又は健康成人に本薬を静脈内投与したところ、血圧低下及びカテコラミン分泌が認められたこと、当該試験において低用量から平均動脈血圧の有意な低下が認められたことから、急激な薬物濃度の上昇による血管平滑筋の弛緩に伴う血圧低下が低用量から起こり、カテコラミン分泌の誘導、糖新生、肝グリコーゲンの分解等のカテコラミンを介した作用が発現したため、インスリン値低下が認められた用量と比較して血糖

値上昇がより低用量から認められたものと考える。

機構は、以下のように考える。本薬による血糖値上昇作用のうち、血圧低下に伴うカテコラミンを介した血糖値上昇作用がどの程度寄与しているのか不明ではあるものの、その可能性は否定できないと考え、回答を了承した。なお、本薬投与により血糖値上昇とともに血圧低下が認められる可能性はあるものの、本剤は既に海外において承認されており、国内でも特段の問題もなく継続的に使用されてきたこと等から、臨床上の大きな問題はないものと考えている。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概略

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、新たな試験は実施されておらず、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する公表論文が提出された。なお、薬物動態に関するこれらの情報は全て 19[redacted]年以前に収集されたものである。

（１） 吸収（4.3.2、4.3.4）

雌性サル（3 例）に本薬（^{14}C 標識体）5 mg/kg（アルカリ溶液）を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は 72 時間まで 1 相性に消失し、消失半減期（$t_{1/2}$）は 17～23 時間であった。

雌雄イヌ（3 例/性）に本薬（非標識体）15、30、50、100 及び 200 mg/kg を 1 日 1 回、最初の 1 ヵ月は毎日、以後は日曜を除いて毎日、15 及び 30 mg/kg 群では 365 日まで、50、100 及び 200 mg/kg 群では 374 日まで反復経口投与したとき、血漿中未変化体の全身暴露量はほぼ用量に応じて上昇した。

（２）分布（4.3.2、4.3.5）

ラット及びイヌ（例数、性別不明）から得た血漿に本薬 6～9 μg/mL を添加したとき、*in vitro* における血漿タンパク結合率（平衡透析法）は、それぞれ 75 及び 57 %であった。

雄性ラット（5 例）に本薬（^{3}H 標識体）10 mg/kg を単回静脈内又は腹腔内投与したとき、組織中放射能濃度は腎臓において最も高く、血漿中放射能濃度の 3.60 倍であった。次いで、副腎、肝臓及び膵臓の順に高かった（1.53～1.10 倍）。心臓及び肺における放射能濃度は、血漿中放射能濃度とほぼ同程度であった。

雌性イヌ（2 例）に本薬（^{3}H 標識体）10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は腎臓及び甲状腺において最も高く、血漿中放射能濃度のそれぞれ 4.53 及び 2.28 倍であった。次いで、肝臓、副腎、肺、筋肉、心臓及び脾臓の順に高かった（1.55～1.14 倍）。卵巣における放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ同程度であった。

（３）代謝（4.3.2）

雄性ラット及び雌性モルモット（各 3 例）に本薬（^{14}C 標識体）10 mg/kg を単回腹腔内投与し、投与 48 時間後までの尿中代謝物及び 24 時間後までの糞中代謝物を同定したとき、放射能成分の大部分は未変化体であった。また、ウサギ（1 例）に本薬（^{14}C 標識体）10 mg/kg を単

回静脈内投与し、投与 5 時間後までの血液中及び尿中の代謝物を同定したとき、放射能成分の大部分は未変化体であった。

イヌ（1 例）に本薬（^{14}C 標識体）2.5 g（625 mg を 1 日 2 回、2 日間）を経口投与し、投与 4 日後までの尿中代謝物を同定したとき、累積尿中総放射能濃度に占める未変化体の割合は 70 %であり、その他、代謝物として本薬の 3 位メチル基の水酸化体（M-1）が 30 %の割合で検出された。また、代謝物の同定に使用した酢酸エチル抽出画分（pH 5～7）をさらに酸性化（pH 1～2）し、再度酢酸エチル抽出を行ったとき、本薬の 3 位メチル基のカルボン酸体（M-2）が検出された。

雌性サル（3 例）に本薬（^{14}C 標識体）5 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 72 時間後までの血液中代謝物を同定したとき、微量の M-1 及び M-2 が検出された。また、投与 72～96 時間後までの累積尿中総放射能に占める未変化体、M-1 及び M-2 の割合は、それぞれ 70、13 及び 10 %であった。

（４） 排泄（4.3.2）

雄性ラット（3 例）に本薬（^{14}C 標識体）10 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与 24 及び 48 時間後までの累積尿中総放射能排泄率は、それぞれ投与量の 49.7 及び 50.7 %であった。投与 24 時間後までの累積糞中総放射能排泄率は、投与量の 35.3 %であった。

雌性モルモット（3 例）に本薬（^{14}C 標識体）10 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与 24 及び 48 時間後までの累積尿中総放射能排泄率は、それぞれ投与量の 71.7 及び 73.1 %であった。投与 24 時間後までの累積糞中総放射能排泄率は、投与量の 20.0 %であった。

イヌ（1 例）に本薬（^{14}C 標識体）2.5 g（625 mg を 1 日 2 回、2 日間）を経口投与したとき、投与 4 日間後までの累積尿中総放射能排泄率は、投与量の 13.5 %であった。

雌性サル（3 例）に本薬（^{14}C 標識体）5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 3～4 日後までの累積尿中総放射能排泄率は、個々の動物で 46、63 及び 80 %であった。

＜審査の概略＞

機構は、雌性サルに本薬（^{14}C 標識体）5 mg/kg を単回静脈内投与したときの累積尿中総放射能排泄率について、個々の動物における尿の採取時間帯を提示した上で、個体間差がみられた原因を考察するよう求めた。

申請者は、当該データの出典は公表論文であるため、個々の動物における尿の採取時間を特定することは不可能であるが、累積尿中総放射能排泄率に個体間差がみられた原因は、個々の動物における尿の採取時間が 3～4 日の範囲で異なっていた可能性がある旨回答した。

機構は、回答を了承した。

（iii） 毒性試験成績の概略

＜提出された資料の概略＞

本申請に際して提出された資料は、遺伝毒性試験を除いて、いずれも 19[redacted]年以前に実施さ

れた GLP 非適用試験成績ではあるが、本薬の毒性プロファイルの把握に資すると考えられることから、参考資料としての評価を行った。遺伝毒性試験については、新たに GLP 適用試験が実施され、評価資料として提出された。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1.1、4.2.3.1.2）

概略の致死量は、経口投与においてマウスで 819 mg/kg（雄）及び 942 mg/kg（雌）、ラットで 2286 mg/kg 以下（雄）及び 4270 mg/kg（雌）とされている。他の投与経路については、静脈内投与においてマウスで 180 mg/kg 以下（雄）及び 205 mg/kg（雌）、ラットで 155 mg/kg（雄）及び 243 mg/kg（雌）、イヌで 150～200 mg/kg、また、腹腔内投与においてはマウスで 176 mg/kg（雄）及び 219 mg/kg（雌）、ラットで 275 mg/kg 以下（雄）及び 395 mg/kg 以下（雌）とされている。ほとんどの動物種や投与経路で呼吸促迫、腹臥位、鎮静や間代性痙攣等の症状が観察され、剖検においてはマウスで肝腫大や腎の変色（白色）、ラットで腹水や胸水、イヌでは皮下織、体腔壁、心臓等に出血が認められた。なお、新生児ラット（5 日齢）での経口投与における概略の致死量は 1000～2000 mg/kg とされている。

（2）反復投与毒性試験（4.2.3.2.1、4.2.3.2.2、4.2.3.2.3 及び 4.2.3.2.5）

ラット及びイヌにおける強制経口投与試験が実施されており、主に眼（白内障）、心臓（頻脈や心病変）、肝臓及び腎臓（臨床検査値異常、器官重量増加、病理組織学的変化）に対する影響が認められている。

1）ラットにおける試験（4.2.3.2.1、4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.3）

雄ラットに 3 ヵ月間経口投与（0、50、100、200 mg/kg/日）した試験において、50 mg/kg 以上で肝臓の重量増加、胸腺及び前立腺の重量減少、100 mg/kg 以上で腎臓の重量増加がみられ、病理組織学的に 100 mg/kg 以上で甲状腺濾胞上皮肥大、200 mg/kg で肝細胞萎縮、腎臓の近位尿細管上皮肥大が認められた。なお、50 mg/kg での臓器重量の変動には組織学的な変化を伴っていないことから、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断されている。

雌雄ラットに 12 ヵ月間経口投与（0、50、100、200 mg/kg/日）した試験において、100 mg/kg 以上で粗毛及び体重増加抑制がみられ、38 週時の中間検査では 50mg/kg 以上で心臓、肝臓及び腎臓の重量増加、投与終了後では 100 mg/kg 以上で心臓、肝臓及び副腎の重量増加が認められた。病理組織学的検査は中間検査時のみ実施され、異常は認められなかった。無毒性量は 50 mg/kg/日と判断されている。

2）イヌにおける試験（4.2.3.2.5）

雌雄イヌに 9 週間（50 mg/kg/日）、64 週間（15、30 mg/kg/日）及び 78 週間（18 ヵ月間）経口投与（0、50、100、200 mg/kg/日）した試験において、50 mg/kg 以上で死亡又は状態の悪化による安楽死例が発現し、これらの動物では 100 mg/kg 以上で腎臓周囲脂肪萎縮、胃腸管黒色液貯留や腹水、200 mg/kg で心房出血・変色、心膜液貯留、膵島組織空胞化、心房梗塞・出血、肝細胞空胞化が認められた。また、生存例を含めて 15 mg/kg 以上で摂餌量減少、30 mg/kg 以上で嘔吐、便の異常、鼻端の乾燥、50 mg/kg 以上で体重減少、摂水の増加、るい痩、脱水、100

mg/kg 以上で流涎がみられ、30 mg/kg 以上で頻脈、耐糖能低下、50 mg/kg 以上で白内障、血糖増加、尿量増加及び尿糖、100 mg/kg 以上で ALT、BUN 及び ALP の増加も認められた。病理学的検査では 15 mg/kg 以上で副腎重量増加、50 mg/kg 以上で白内障、膵島組織減少・消失、精巣の精子低形成・消失、前立腺の分泌組織未発達が認められた。なお、15 mg/kg で認められた摂餌量減少は体重減少を伴うものでなく、また、副腎の重量増加も軽度で組織学的に変化が認められなかったことから、無毒性量は 15 mg/kg/日と判断されている。

（３）遺伝毒性試験（4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2）

遺伝毒性については、GLP 適用試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても陰性結果が示されたことから、遺伝毒性を示さないと判断されている。なお、*in vivo* での遺伝毒性試験は実施されていない。

（４）がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。なお、ラットにおける 12 ヵ月間経口投与試験（4.2.3.2.3）及びイヌにおける 18 ヵ月間経口投与試験（4.2.3.2.5）では催腫瘍性を示唆する所見は認められていない。

（５）生殖発生毒性試験（4.2.3.5.1.2、4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.2 及び 4.2.3.5.2.3）

ラットにおける一世代試験及びラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施されており、一世代試験では母動物の妊娠や出生児に対する影響がみられ、胚・胎児発生に関する試験においては催奇形性が示唆されている。

１）ラットにおける一世代試験（4.2.3.5.1.2）

雌ラットに交配 2 週間前から離乳まで混餌経口投与（0、30、100 mg/kg/日相当）した試験において、100 mg/kg では母動物の分娩時期の遅延傾向、生後 4 日及び 21 日齢の生存児数の減少、生後 21 日齢の生存児の体重の低値が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 100 mg/kg/日、母動物の生殖能について 30 mg/kg/日、出生児について 30 mg/kg/日と判断されている。

２）ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.2）

雌ラットに妊娠 6～10 日のいずれか 1 日に単回経口投与（0、50、200、300 mg/kg/日）又は妊娠 6～16 日に反復経口投与（0、50、100、200 mg/kg/日）した試験において、母動物に毒性影響はみられなかったが、胎児では 300 mg/kg の妊娠 7 日の単回投与の 1 例で骨格異常（尺骨欠損、指節骨欠損等）が認められた。

この試験成績を確認する目的で、雌ラットに妊娠 6～10 日のいずれか 1 日に単回経口投与（精製水、300 mg/kg）、妊娠 8 日に単回経口投与（200 mg/kg）又は妊娠 6～15 日に反復経口投与（精製水、200 mg/kg/日）した試験において、全ての用量群で一般状態の悪化を伴った母動物の死亡がみられ、胎児では 300 mg/kg の妊娠 8 日の単回投与で吸収胚総数の増加が認められた。な

お、本試験では被験物質の溶解のために投与液に水酸化ナトリウムが添加されており、母動物の状態悪化はこれに起因するものと判断されている。

以上の試験成績から、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験における無毒性量は、母動物の一般毒性について 300 mg/kg/日、母動物の生殖能について 200 mg/kg/日、胎児について 200 mg/kg/日と判断されている。

3）ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.3）

雌ウサギに妊娠 6～18 日に反復静脈内投与（0、7、21 mg/kg/日）した試験において、21 mg/kg で母動物の体温低下がみられ、胎児では体重減少、1 例で複合奇形（骨格及び心臓の奇形等）、3 例で胸骨分節配列異常が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 7 mg/kg/日、母動物の生殖能について 21 mg/kg/日、胎児について 7 mg/kg/日と判断されている。

＜機構における審査の概略＞

機構は、主な毒性影響について発現機序を含めて考察するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

（1）白内障について

イヌにおける反復投与試験で白内障がみられ、この水晶体の変化はアロキサンをイヌに投与して生じた変化と類似することから（Diabetes 24:1041-9, 1975）、血糖上昇作用に起因するものと考えられた。ヒトにおいても高血糖によって白内障が発症することが知られており、添付文書の重要な基本的注意の項に「本剤を長期的に投与する場合は、血糖、尿糖及び尿ケトン値を定期的に検査する」旨を、また副作用の項に「白内障が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行う」旨を記載し、注意喚起を行った。なお、本薬によるイヌの白内障は休薬によって回復することが報告されている（Vet Med Small Anim Clin. 71:190-5, 1976）。

（2）胚・胎児への影響について

胚・胎児発生に関する試験において、ラットでは胎児の骨格奇形、ウサギでは胎児の骨格及び心臓に奇形が認められている。一般に、高血糖のヒトや動物の母体では奇形を生じやすいとされ、糖代謝の異常が胚・胎児の発育に影響を及ぼすことにより奇形が発生すると考えられていることから（周産期医学 26:349-54, 1996）、添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に「動物実験（ラット及びウサギ）で奇形が報告されている」との旨を記載し、注意喚起を行った。また、本薬は動物において胎盤関門を通過し、胎児の膵臓β細胞に変性を惹起することが報告されており（J Clin Pharmacol New Drugs. 11:206-10, 1971）、同項にその旨も記載した。

（3）心臓・循環器系への影響について

イヌにおいて、頻脈といった循環器系への変化がみられた。本薬は血管平滑筋の弛緩作用に基づく血圧低下作用を有することが報告されており(Pharmacol Rev. 55:105-31, 2003)、ラットの

試験でみられた心臓の重量増加についても、これに対する代償性の変化と考えられた。

（4）腎臓への影響について

ラットにおいて、腎重量の増加や近位尿細管上皮肥大がみられた。安全性薬理試験で尿量及び尿中電解質の減少が認められ（4.2.1.3.1）、また本薬の血圧低下作用によって腎動脈圧及び腎血流量が減少することも報告されていることから（J Pharmacol Exp Ther. 207:243-8, 1978）、これらの変化は尿排泄量低下に関連した適応性の変化と考えられた。

（5）肝臓への影響について

ラットにおいて肝重量の増加等がみられたが、本薬の薬理作用による糖代謝の変化（糖新生やグリコーゲンの分解亢進）に伴う影響と考えられた。

機構は、提出された資料は、遺伝毒性試験を除いて、GLP 非適用試験であり、現行の毒性試験法ガイドラインからの逸脱や所見の評価について不適切な箇所が散見され、また幼若動物を用いた試験等も実施されていないことから、本薬の安全性に関しては非臨床毒性試験において十分な評価がなされているとは言い難い。しかし、毒性プロファイルは概ね捉えられていると考えられること、「これまでの海外での使用経験から本剤をヒトに投与する際の安全性はほぼ確認されており、新たな臨床的懸念もないと考えられることから、追加毒性試験の必要性は乏しい」（第 4 回未承認薬使用問題検討会議（2005 年 4 月））との見解が示されていること、本剤は海外において承認されており、学会や教科書においても本疾患の治療薬として評価されていること、国内でも特段の問題もなく継続的に使用されてきたこと、本疾患の病態と治療の現状等を考えると、追加毒性試験をあらためて課すことではなく、製造販売後の全例調査の実施等の製造販売企業の対策、関係学会の協力等によって、患者の安全確保に努めることが妥当と考える。

４．臨床に関する資料

（ｉ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略

＜提出された資料の概略＞

外国人健康成人（4.3.2、4.3.4、4.3.5）又は外国人小児低血糖症患者（4.3.5）における臨床薬物動態に関する論文が提出された。※ なお、日本人患者の薬物動態に関するデータは提示されていない。

臨床薬物動態試験成績

外国人健康成人 10 例から得た血漿に本薬 20～80 μg/mL を添加したとき、*in vitro* における血漿タンパク結合率（平衡透析法）は 90～93 %であり、主な結合タンパクはアルブミンであった

※ 新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：乳児型患者における結果として海外臨床試験 AGLU01602 試験（5.3.5.1.2）及び AGLU01702 試験（5.3.5.2.1）の成績が提出された。その他、海外臨床試験 AGLU02804 試験（5.3.5.2.7）の成績が提出された。）

（4.3.2、4.3.4、4.3.5）。

外国人新生児 9 例の臍帯血から得た血漿に本薬 18～20 μg/mL を添加したとき、*in vitro* における血漿タンパク結合率（平衡透析法）は 85～90 %であり、成人と比較して低値であった（4.3.2、4.3.4）。

外国人健康成人男性 1 例に本薬（^{14}C 標識体）320 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 3～5 時間後に最高値（> 20 μg/mL）を示し、10 日間まで 1 相性に消失した。未変化体の $t_{1/2}$ は 29 時間であった。血漿中放射能成分の大部分は未変化体であったが、投与 3 時間後から代謝物として M-1 及び M-2 が検出された。これらの代謝物は未変化体とほぼ同様に消失した。投与 9 日後までの累積尿中総放射能は投与量の 92 %であり、未変化体、M-1 及び M-2 の割合はそれぞれ 31、21 及び 27 %であった。投与 5 日後までの累積糞中放射能排泄率は 2 %であった（4.3.2）。

外国人健康成人男性 1 例に本薬（^{14}C 標識体）300 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 5 時間後に最高値（18 μg/mL）を示し、$t_{1/2}$ は 23 時間であった。代謝物についても前者とほぼ同様の結果が得られ、M-1 及び M-2 は投与後 4 日間にわたって血漿中に検出された。投与 6 日後までの累積尿中総放射能は投与量の 85 %で，未変化体、M-1 及び M-2 の割合はそれぞれ 31、21 及び 18 %であった。（4.3.2）。

外国人健康成人男性 2 例に本薬（^{3}H 標識体）300 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 3 又は 6 時間後に最高値（約 20μg/mL）を示し、その後、1 μg/mL の濃度に達するまで 1 相性に消失した。未変化体の $t_{1/2}$ は、それぞれの被験者で 24 及び 36 時間であった（4.3.5）。

外国人小児低血糖症患者 4 例（生後 4 ヵ月～6 歳）に本薬を経口投与したとき、血漿中未変化体の $t_{1/2}$ は 9.5～24 時間であった。また、維持療法中の小児患者における投与量と有効血漿中濃度を検討したとき、血漿中薬物濃度モニタリングに基づく本薬の有効血漿中濃度は 15～50 μg/mL と推定され、これを維持するための用量は 5～19 mg/kg/日であることが確認された（4.3.5）。

＜審査の概略＞

試験製剤の相違が薬物動態に及ぼす影響について

機構は、19[redacted]～19[redacted]年に実施され、試験製剤としてカプセル剤が使用された臨床試験について、市販予定製剤が使用されなかった試験の場合には、用いられた製剤の溶出性、バイオアベイラビリティ等の生物薬剤学的特徴を説明した上で、市販予定製剤の薬物動態の評価に影響しないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販予定製剤は 20[redacted]年以降に製造されたものであるため、19[redacted]～19[redacted]年に実施された臨床試験において使用された製剤はいずれも市販予定製剤とは異なる。しかしながら、カプセル基材はいずれの試験においてもゼラチンであったと推定されること、市販予定製剤の溶出は速やかで、溶出試験では pH 6.8 で 15 分以内に約[redacted]%溶出すること、健康成人男性に本薬（^{14}C 標識体又は ^{3}H 標識体）300～320 mg を溶液で投与した場合と

カプセルで投与した場合とを比較したところ、血漿中未変化体の薬物動態パラメータはほぼ同様であったこと等から、試験製剤の相違によりバイオアベイラビリティにおいて臨床的に意味のある差が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は推論に基づくものであり、試験製剤の相違が薬物動態に及ぼす影響は不明であると考える。しかしながら、本剤は既に海外で臨床使用されており、国内においてもある程度の臨床使用経験があり、これまで国内外で安全上の大きな問題は報告されていないことから、回答を了承した。

（ⅱ）有効性及び安全性試験成績の概略

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、評価資料として国内第Ⅱ相試験成績（投与開始後 12 週目までの成績）、参考資料として国内の本疾患に係るガイドライン、海外の教科書及び公表論文が提出された。

（1）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：試験番号 JPC-[redacted]-339-21（I-P04930）＜20[redacted]年[redacted]月～（[redacted]）＞）

15 歳以下の本疾患患者（目標症例数 20 例）を対象に、本剤投与時の安全性評価を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

本剤の開始用量（ジアゾキシドとして、以下同じ）は、新規患者（初めて本剤を服用する患者）の場合は 3～5 mg/kg/日、試験参加前から本剤を服用している患者の場合は 3～15 mg/kg/日とされ、空腹時血糖値が 45 mg/dL を超えるまで増量することとされた。また、血糖値に応じて増量又は減量が可能とされたが、最大投与量は 20 mg/kg/日とされた。用法は、8 又は 12 時間ごと（可能な限り食後）に分割投与するとされた。観察・検査期間は、治験薬投与開始前の検査日から投与開始後 12 週目までとされた。

総投与症例数 23 例（男性 13 例、女性 10 例、1 歳未満 1 例、1 歳以上 6 歳未満 9 例、6 歳以上 13 例）全例が安全性解析対象及び有効性の FAS（Full Analysis Set）解析対象であった。全例において試験参加前から本剤が使用されており、新規患者は組み入れられなかった。年齢及び診断名別の維持用量は下表の通りであった。

表　年齢及び診断名別の本剤の維持用量

項　目		例数	維持用量（mg/kg/日）		
			平均値±標準偏差	最小値	最大値
年　齢	1 歳未満	1	1.6	1.6	1.6
	1 歳以上 6 歳未満	9	7.8±3.5	2.9	11.7
	6 歳以上 15 歳未満	12	4.1±1.5	1.9	6.8
	15 歳以上	1	2.1	2.1	2.1
診断名	ロイシン過敏性低血糖症	3	3.9±2.5	2.1	6.8
	特発性低血糖症	6	5.5±3.9	1.9	10.7
	膵島細胞腫	1	4.8	4.8	4.8
	その他*	4	6.0±3.1	2.9	9.4

	不明	9	5.6±3.4	1.6	11.7

*:GLUD1 異常症 2 例、Beckwith-Wiedemann 症候群 1 例、SUR1 遺伝子変異 1 例

有効性の評価項目である FAS における空腹時血糖値、インスリン値及び HbA_1c 値は下表の通りであった。試験期間中の空腹時血糖の平均値は 88.3～93.6 mg/dL であり、正常範囲内（70～110 mg/dL）であった。診断時に対する各評価時期の空腹時血糖値変化量は、+51.5～+56.8 mg/dL であった。試験期間中のインスリンの平均値は 6.5～11.1 μIU/mL であり、正常範囲内（5～15 μIU/mL）であった。診断時に対する各評価時期のインスリン値変化量は、-26.7～-22.0 μIU/mL であった。試験期間中の HbA_1c の平均値は、4.8～4.9 %であった。23 例中の 17 例において本剤が単独投与され、6 例において食事療法、維持輸液、経腸栄養剤等と本剤が併用された。

表　空腹時血糖値、インスリン値及び HbA_1c 値

項　目	診断時	投与開始前	開始後 4 週目	開始後 8 週目	開始後 12 週目
空腹時血糖値（mg/dL）	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23
平均値±標準偏差	36.8±15.6	89.6±20.8	88.3±22.3	93.6±19.8	91.4±17.2
中央値	36	88	80	93	89
最小値～最大値	1～67	61～159	60～139	70～148	59～138
インスリン値（μIU/mL）	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23
平均値±標準偏差	33.1±40.7	7.7±8.2	6.5±4.6	9.3±8.3	11.1±11.8
中央値	18.4	4.0	5.5	9.1	7
最小値～最大値	0.9～143.3	0.9～36.2	0.9～16.7	0.9～35.5	1.2～41.8
HbA_1c 値（%）	n=5	n=22	n=22	n=23	n=22
平均値±標準偏差	3.8±0.6	4.8±0.4	4.8±0.4	4.9±0.4	4.9±0.4
中央値	3.7	4.7	4.8	4.8	4.9
最小値～最大値	3.1～4.7	4.1～5.9	4.2～5.7	4.2～5.8	4.1～5.8

有害事象は 18/23 例（78 %）58 件に認められたが、死亡例、有害事象による投与中止、減量又は休薬が必要な症例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例 8 件（胃腸炎 2 件、気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、鼻咽頭炎、急性中耳炎、瘻孔及びてんかん各 1 件）に認められた。2 例以上で認められた有害事象は、上気道炎（9 例）、胃腸炎（6 例）、鼻咽頭炎（4 例）、白血球数増加、嘔吐及び血小板数増加（各 3 例）、下痢、低血糖症、発熱、ALT 増加及び AST 増加（各 2 例）で、全て軽度又は中等度であった。

因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」という。）は、2 例 3 件（嘔吐、不快感及び血小板数増加）で、いずれも軽度であった。

（2）ガイドライン及び教科書

1）ガイドライン

「高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン」（日本小児科学会誌.110:1472-4, 2006）

日本小児内分泌学会薬事委員会が作成したガイドライン（以下、「国内ガイドライン」という。）においては、本疾患の治療は低血糖症に対する緊急治療及びインスリン過剰分泌に対する治療から成り立つとされている。低血糖症に対する緊急治療の原則は、グルコース投与（0.2 g/kg bolus 後、6～8 mg/kg/min で持続静注を開始し、血糖値を確認しながら投与量を調節）である。高インスリン血性低血糖の診断が確定しているときには、グルカゴンによる治療も適応となる。インスリン過剰分泌に対する治療の第一選択薬は本薬である。本薬の開始用量は、1 歳未満 5～10 mg/kg/日、1 歳以上 3～5 mg/kg/日とし、血糖値正常化を指標として投与量を調節する。最大投与量は、1 歳未満では 20 mg/kg/日である。本薬を使用しても血糖コントロールが不良な場合又は副作用により本薬が使用できない場合は、第二選択薬として酢酸オクトレオチドが使用され、内科的治療に抵抗する場合は外科的治療が適応となる。

２）教科書

① Nelson textbook of Pediatrics 18thed.（2007）

治療薬には本剤とソマトスタチン製剤があり、効果がない場合の選択肢として膵臓の部分切除がある。本剤の用法・用量は、10～25 mg/kg/日を 6 時間毎に投与するとされている。本剤の副作用は浮腫、嘔気、電解質異常、多毛、IgG の減少、動悸、高尿酸血症、遷延性低血圧等である。5 万人に 1 人の頻度で発現するとされている常染色体劣性遺伝の SUR1 受容体異常が成因の場合は本剤の効果は期待できないが、受容体に異常がなくインスリン分泌調節に異常がある場合は本剤の効果は期待できる。治療法や投与量は、低血糖による中枢神経障害の危険性と投与される薬剤の安全性等とのバランスから決めるべきである。

② Rudolph’s Pediatrics 21sted.（2003）

染色体異常細胞が腺腫内に留まっている限局性の病態（30～50 %）では、手術が第一選択である。それ以外では本剤が第一選択薬であり、本剤の効果が認められない場合にソマトスタチン製剤又はカルシウム拮抗剤を選択する。本剤の用量は5～20 mg/kg/日であり、副作用は多毛、骨年齢の促進、高尿酸血症、IgGの減少、好中球の減少、水分やナトリウム貯留による心不全等である。

③ Goodman&Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics 11thed.（2006）

本剤は多彩な低血糖の治療に用いられており、通常、成人には 3～8 mg/kg/日、小児には 8～15 mg/kg/日が食事とともに分割投与される。本剤のほとんどは血漿タンパクに結合し、$t_{1/2}$ は約 48 時間であるため、数日間投与を継続した後に治療効果を評価する必要がある。本剤の投与によって、悪心・嘔吐に加えてナトリウム貯留や水分貯留、高尿酸血症、多毛、血小板数減少、白血球数減少等の副作用がみられるものの、手術不能のインスリノーマ患者や膵島細胞症による高インスリン血症患児においては非常に有効な薬剤である。

（３）公表論文

１）日本小児科学会雑誌.107:29-34,2003＜5.3.5.2.2＞

本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、本剤による治療経験を有する施設を対象にアンケート調査（以下、「国内アンケート」という。）が行われた。1995 年 9 月から 2000 年 7 月までの間に本剤による治療経験を有する 84 施設に調査票が送付され、58 施設（症例数 71）から回答が得られた。71 例（男性 44 例、女性 27 例）における患者背景、有効性、開始用量等について、低血糖症の発症時期別に下表に示す。1 歳までに発症した症例が約 86 %を占めていた。

表　低血糖症の発症時期別の患者背景、有効性、開始用量等

	低血糖症の発症時期			
	1 週間以内（n=24）	2 週～1 歳未満（n=37）	1 歳以降（n=10）	計（n=71）
最低血糖値（mg/dL）				
平均値±標準偏差	20.4±10.7	25.3±7.0	30.4±11.9	23.9±9.3
最小値～最大値	4～45	7～45	19～47	4～47
診断（症例数）				
本疾患*	14	26	6	46
ロイシン過敏性低血糖	0	7	3	10
膵島細胞腫	8	1	0	9
特発性低血糖	1	3	0	4
その他	1（新生児低血糖）	0	1（グルカゴン欠乏症疑い）	2
開始用量（mg/kg/日）				
平均値±標準偏差	7.8±4.1	6.7±2.6	4.7±2.2	6.7±3.2
最小値～最大値	1.4～16.7	2.4～12.0	2.0～7.5	1.4～16.7
有効性（症例数）				
有効	20	34	8	62
無効	4（膵島細胞腫）	1（本疾患）	1（グルカゴン欠乏症疑い）	6
不明	0	2	1	3
知能予後**（症例数）				
正常	9	20	7	36
軽度低下	5	2	1	8
中程度低下	6	8	2	16
重度低下	3	5	0	8
不明	1	2	0	3

*主治医の診断が膵島細胞腫でも、手術をしていない場合は本疾患として分類

**知能指数及び発達指数（50 以上 70 未満を軽度低下、35 以上 50 未満を中等度低下、35 未満を重度低下）を目安に主治医が判定

有効性は、血糖上昇をもとに主治医が判断することとされ、87 %（62/71 例）が有効と判断された。血糖値の経時推移を下図に示す。無効と判断された 6 例の内訳は、生後 1 週以内発症の 4 例（全例膵島細胞腫）、生後 2 週～1 歳未満発症の 1 例（本疾患）、1 歳以降発症の 1 例（グルカゴン欠乏症疑い例で、高インスリン血症は認められず）であった。膵島細胞腫 8 例（9 例のうち転院のため経過不明の 1 例を除く）について、無効と判断された 4 例（膵島細胞腫）で

は、膵亜全摘手術の前に本剤（11.4～21 mg/kg/日）に加えてステロイド剤、ソマトスタチン製剤、グルカゴンが併用されていた。また、有効と判断された 4 例（膵島細胞腫）においては、本剤が単独で投与されたのは 1 例（15 mg/kg/日）のみで、他の 3 例においてはソマトスタチン製剤、ステロイド剤及びグルカゴン、ソマトスタチン製剤及びロイシン除去ミルクが本剤とそれぞれ併用されていた。

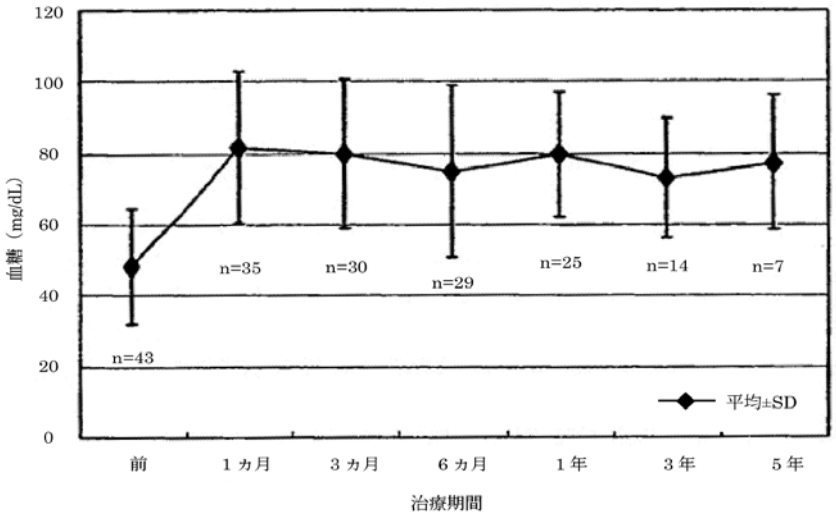


図　血糖値の経時推移

安全性について、有害事象が 36 例（多毛 28 例、肝障害 3 例、嘔気、乳房腫大及び眼瞼浮腫・体液貯留各 2 例、全身倦怠感、ふらつき、発疹、貧血、高血糖、哺乳力低下、低ナトリウム血症、血小板数減少、高尿酸血症及び尿検査異常（詳細不明）各 1 例）みられた。なお、有害事象のために治療が中断された例はなかった。知能予後については、発症時期が早いほど正常例の割合は低かった。

２）Pediatrics. 107(3):476-9,2001

本疾患（持続性）患者 90 例（乳児 36 例、新生児 54 例）の中枢神経障害についてレビューが行われた。血糖がコントロールされるまで中心静脈カテーテルからグルコースとグルカゴンが投与され、血糖コントロールが安定した後、病巣が限局していた患者又は本剤に治療抵抗性を示した患者は手術対象とされた。それらの患者以外には本剤 15 mg/kg/日（分 3）が投与された。その結果、63 例に膵切除術、27 例に内科的治療が行われた。90 例中の 7 例（6 例は数時間内、1 例は 5 ヵ月目）に重度の精神発達遅滞、12 例（7 例は 2 日以内、5 例は 9 ヵ月以内）に中等度の身体障害が認められた。また、16 例にてんかんが認められた。

３）Eur J Pediatr. 161(1):37-48, 2002

本疾患患者 175 例の臨床症状、遺伝子変異、治療法についてレビューが行われた。発症時期の内訳は、新生児期 98 例、乳児期 68 例、幼児期 9 例であった。新生児期発症例は重症の傾向にあり、乳児期発症例は症状が軽いことが多いものの診断が遅れる傾向にあった。本剤の治療に対して新生児期発症例の 16 ％の症例が反応したのに対し、乳児期発症例では 67.6 ％の症例

が反応した。新生児期発症の多くの症例で手術が行われたのに対し、乳児期発症の 65 %で薬物療法により治療が行われた。手術が行われ組織が確認できた 94 例のうち、病理学的な限局性腺腫が 44 例、びまん性腺腫が 50 例に認められた。本剤への反応性には病型による違いはなかった。新生児では 73 例中の 41 例、乳児では 38 例中の 13 例に遺伝子変異（SUR1 又は KIR6.2 の変異）が認められた。

＜審査の概略＞

（1）本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。小児における持続性の低血糖は不可逆的な中枢神経障害を引き起こすため、低血糖が認められた場合はグルコースやグルカゴンによる緊急処置を開始する必要がある。国内の本疾患に対する治療（緊急処置を除く）については、国内ガイドラインにおいて本剤が第一選択薬として位置付けられていることから、第一選択薬として本剤の使用を可能にすべきと考える。本剤の投与によっても血糖コントロールが不良の場合又は副作用により本剤が投与できない場合は、第二選択薬として酢酸オクトレオチドが投与される。これらの内科的治療に抵抗する患者は外科的治療の対象となる。なお、手術によっても低血糖が改善しない場合は、再び本剤や酢酸オクトレオチドによる治療が行われ、それでも血糖コントロールが不良の場合には再手術となる。米国やイタリアでは、他の治療又は外科的治療が有効でなかった場合又は実施不可能であった場合、本剤による治療が考慮される。

機構は、以下のように考える。国内ガイドラインでは、本疾患の治療において、本剤を「インスリン過剰分泌」に対する第一選択薬と位置付けている。一方、本剤の投与によって速やかに低血糖症が改善し、その後全く再燃を認めない際には、本疾患の病型が一過性である可能性を念頭に置き、本剤による治療の中止も考慮するとも述べている。また、海外の教科書（Nelson textbook of Pediatrics 18thed、Rudolph's Pediatrics 21sted）には、本剤による効果が期待できない SUR1 受容体異常についての記載があり、国内アンケートにおいても、膵島細胞腫に対する本剤の効果が十分ではないことが推測されると記載されている。

以上のように、本剤は本疾患をきたす全ての疾患に有効とは限らず、本剤の効果が期待できない患者が存在するため、本剤の効果が期待できる患者を適切に診断した上で本剤による治療を開始し、本剤の投与によっても効果が得られない場合は、手術を含めた他の治療法を考慮することが必要と考える。しかしながら、本疾患は早期に治療を開始することが予後を左右する重篤な疾患であることから、本疾患と診断されれば、その段階で本疾患の原疾患を診断できていなくても速やかに本剤の投与を開始し、並行して原疾患の診断を行うことはやむを得ないと考える。

（2）投与対象について

機構は、本申請における本剤の投与対象患者が海外と異なる理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国では本疾患の原疾患が診断された患者が本剤の投与対象であり、この点が相違点である。ドイツでは「高インスリン値を伴う原因不明の低血糖症」、

イタリアでは「原因不明の低血糖」に含まれており、本疾患のみの診断であっても本剤の投与は可能とされていることから、本申請効能・効果との相違はないものと考える。使用実態が調査された国内アンケートにおける 71 例中 46 例では原疾患が診断されておらず、本疾患のみの診断に基づき本剤の投与が開始され、42 例で有効と判断されている。

機構は、以下のように考える。本疾患をきたす疾患（ロイシン過敏症、膵島細胞症、膵島細胞腺腫〈又は機能性ランゲルハンス島腫瘍〉、膵外性腫瘍等）は多数存在することから、治療方法を考える上で原疾患の診断を行うことは重要と考える。しかしながら、原疾患の病理学的診断を行うためには外科的処置が必要となること、遺伝子診断には時間を要すること等、全ての症例に対して原疾患の診断を迅速に行うことは現実には困難である。一方、低血糖症の治療は速やかに開始するべきであり、本剤の効果が期待できる患者に対して本疾患のみの診断に基づき本剤の投与を開始することはやむを得ないと考えることから、投与対象を高インスリン血性低血糖症患者とすることに問題はないと考える。

（3）有効性について

機構は、以下のように考える。本申請において提出された評価資料は、非盲検非対照により実施された小規模（23 例）の国内第Ⅱ相試験の成績のみであり、また、当該試験に新規患者（初めて本剤が投与される患者）が含まれていなかったことから、当該試験成績のみから有効性を評価するには限界があると考える。しかしながら、本疾患患者の国内での発生数は 30 例/年程度であり、新規患者を対象に新たに臨床試験を実施することは極めて困難と考えられること、本剤は海外では既に承認されており、国内においては無償提供により本剤が長年にわたり投与されている実態があること、長期使用に適した治療薬は海外においても本剤以外に存在しないこと等を考慮すると、国内第Ⅱ相試験の成績に加えて海外の教科書や国内外の公表論文等を参考にして本剤の有効性を評価することは妥当であると判断した。海外の代表的な教科書や国内ガイドラインにおいて、本疾患に対する治療薬として本剤が第一選択薬である旨が記載されており、本剤の有効性に関するエビデンスは国際的にも確立していると考える。一方、日本人患者に対する本剤の有効性については、国内第Ⅱ相試験において、試験参加前から本剤による治療がなされていた患者（23 例全例）の試験期間中の空腹時血糖値は、試験開始前と同程度にコントロールされたことから、本剤の有効性は示されたと考える。また、国内アンケートによって、本剤の無償提供により長期間治療されている患者（71 症例）における有効性が高いことが報告されていること等からも、本剤の有効性は期待できると考える。ただし、低血糖症による更なる中枢神経障害を最小限にとどめることが本剤の投与目的であって、重症低血糖によって引き起こされる知能を含む中枢神経障害に対する有効性については臨床試験で評価されておらず、本剤の使用にあたっては、本剤の中枢神経障害に対する有効性については示されていないことを添付文書等で情報提供する必要があると考える。

（4）安全性について

国内第Ⅱ相試験では、治験薬の投与中止、減量又は休薬が必要な有害事象は認められず、副

作用は嘔吐、不快感及び血小板数増加が各 1 例のみで、臨床的に問題となるような事象は認められなかった。しかし、国内第Ⅱ相試験には新規患者は含まれておらず、症例数が 23 例の小規模な試験であったこと等から、当該試験成績のみから安全性を評価するには限界があると考える。機構は、Periodic Safety Update Report（以下、「PSUR」という。）のデータをもとに、本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国シェリング・プラウ社の安全性情報データベース（1980 年～2007 年 8 月 28 日）に集積された本剤の副作用報告は、非重篤な副作用も含め 128 例 258 件と少ないことから、詳細な検討は困難である。副作用の発現状況を年齢別にみると、小児（特に 1 歳未満）と高齢者（65 歳以上）の報告件数が多く、本剤の適応となる患者の年齢構成が反映されている。副作用の発現時期は、発現時期が不明な患者を除くと、ほとんどが投与開始 1 ヵ月以内（投与開始 1 ヵ月以内に発現した有害事象は 115/258 件、発現時期不明が 107/258 件）であり、長期使用による安全性への影響は不明である。

機構は、以下のように考える。PSUR を精査したところ、器官分類別で 10 件以上報告がなされた副作用は、全身障害 36 件（浮腫 15 件、発熱 5 件、全身性浮腫 3 件等）、皮膚及び皮下組織障害 36 件（多毛症 14 件、男性型多毛症 3 件、そう痒症、紅斑性皮疹、脱毛症及び発疹各 2 件）、血液及びリンパ系障害 28 件（血小板減少症 8 件、好中球減少症 5 件、リンパ節症及び白血球数減少症各 3 件、好酸球数増加 2 件等）、代謝及び栄養障害 27 件（高血糖 7 件、高ナトリウム血症 3 件、ナトリウム貯留、食欲不振、体液貯留及び低血糖症各 2 件等）、臨床検査値異常 20 件（血中グルコース増加 2 件、血中尿素窒素増加 2 件、体重増加 2 件等）、心臓障害 19 件（心不全 5 件、頻脈 4 件、心障害 2 件）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 17 件（呼吸不全及び肺出血各 3 件、呼吸困難、肺高血圧症及び肺水腫各 2 件等）、胃腸障害 16 件（嘔吐 3 件、悪心、腹痛及び便秘各 2 件）であった。また、国内アンケートにおける有害事象は 36 例に認められたが、重篤な有害事象や有害事象のための治療中断例は報告されていない。さらに、海外の教科書（Nelson textbook of Pediatrics、Rudolph’s Pediatrics、Goodman&Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics）には、多毛、浮腫、ナトリウムや水分の貯留、嘔気、高尿酸血症、電解質異常、血小板数減少、白血球数減少、骨年齢の促進、IgG 低下、血圧低下等の記載があり、ときに使用を制限する必要があるとも記載されている。

以上のことから、安全性について臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、本剤がもつ水分貯留作用が関連している可能性がある致死的な呼吸不全や心不全等の重篤な有害事象に関する報告（Paediatr Anaesth. 14(7): 607-9,2004）があることから、これらの重篤な有害事象について添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

（５）用法・用量について

１）開始用量及び維持用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の用量は国内ガイドラインを参考に設定した。成人と小児とでは $t_{1/2}$ は小児の方が短く、有効血中濃度を維持するためには、小児の方が成人より体重 1 kg あたりの投与量は高くなる。また、生まれてから 1 歳頃までは体重が 3 倍にもな

る急激な体重増加の時期であることや、これまでの国内における本剤の臨床使用経験も考慮して、国内ガイドラインでは 1 歳未満と 1 歳以上とに分けて用量が設定されたと考えられる。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験における患者について、試験参加前の本剤の開始用量とそのときの年齢をみると、1 歳未満の段階で投与が開始された患者は 12 例、開始用量が 5～10 mg/kg/日であったのは 9 例、その開始用量で血糖値が 45 mg/dL（小児の「低血糖疑い例診断規準血糖値」の基準値）を超えたのは 6 例（5 mg/kg/日未満 1 例、10 mg/kg/日超 5 例）であった。一方、1 歳以上の段階で投与が開始された患者は 11 例、開始用量が 3～5 mg/kg/日であったのは 4 例、その開始用量で血糖値が 45 mg/dL を超えたのは 3 例（3 mg/kg/日未満 2 例、5 mg/kg/日超 6 例）であった。国内アンケートにおける本剤の開始用量は、1 歳未満では 1.4～16.7 mg/kg/日、1 歳以上では 2.0～7.5 mg/kg/日であった。1 歳未満の方が 1 歳以上より体重 1 kg あたりの用量が高い傾向があるものの、個々の患者により開始用量には相違がみられた。一方、維持用量については、国内第Ⅱ相試験の 1 歳未満（1 例）では 1.6 mg/kg/日、1 歳以上（22 例）では 1.9～11.7 mg/kg/日であり、半数以上の患者において維持用量が申請時の維持用量の範囲から外れていた（上限を超えた症例 11 例、下限を下回った症例 3 例）。海外の添付文書と代表的な教科書をみると、米国とイタリアの添付文書のようにそれぞれの開始用量と維持用量がほぼ同様であることを除いて相違がみられ、申請用量との比較においては、米国とイタリアの添付文書における維持用量が本申請における維持用量とほぼ同様であるのみである。

本来、用量は適切な臨床試験成績に基づいて決定されるものであるが、国内第Ⅱ相試験における個々の患者の用量には相違がみられたこと、当該試験には新規患者が組み入れられず、また、症例数が 23 例と少数であったこと、国内アンケートにおいても同様に相違がみられたこと等から、これらの結果から本剤の用量が明確にされたとは言い難い。一方、本疾患の病態を踏まえると、投与開始後は血糖値、臨床症状、安全性等を勘案して個々の患者に最適と考えられる維持用量となるよう、用量が適宜調節されるものと考えられることから、現時点では国内の臨床使用経験を考慮して設定されたと考えられる国内ガイドラインの開始用量及び維持用量と同様の開始用量及び維持用量を設定し、製造販売後にそれらに係る情報を収集して、必要に応じて検討していくことが適切と考える。用法・用量の設定については、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

なお、本申請、国内ガイドライン、国内第Ⅱ相試験、国内アンケート、海外の教科書及び添付文書における本剤の用量を下表に示した。

表　国内ガイドライン、国内第Ⅱ相試験、海外の教科書等における本剤の用量

			開始用量（mg/kg/日）		維持用量（mg/kg/日）	
			1 歳未満	1 歳以上	1 歳未満	1 歳以上
国内	国内ガイドライン		5～10	3～5	8～15 （最大 20）	3～8
	国内第Ⅱ相試験	プロトコルの規定	3～5[b]		3～15（最大 20）	
		組入れ前の前治療時	2.6～12.0[d] n=12	1.4～9.8 n=11	1.6 n=1	1.9～11.7 n=22
	国内アンケート[c]		1.4～16.7 n=45	2.0～7.5 n=25	最大 21 （但し、無効例）	
	本申請		5～10	3～5	8～15 （最大 20）	3～8 （最大 20）
海外	教科書	Nelson	10～25			
		Rudolph’s	5～20			
		Goodman&Gilman’s	小児：8～15　　成人：3～8			
	添付文書	米国	乳幼児・新生児：10 成人・小児：3		乳幼児・新生児：8～15 成人・小児：3～8	
		ドイツ	5		ロイシン過敏性低血糖症では、場合によって 15～20	
		イタリア	新生児[a]：8 成人・青年：3		新生児[a]：8～15 成人・青年：3～8	

a) ロイシン過敏性低血糖症の新生児の場合、b) 新規患者の場合、c) 1 例は用量が不明、d) 開始用量が不明の 1 例を除く

2）用量調節及び投与中止について

申請者は、以下のように説明している。血糖値が 45 mg/dL（小児の「低血糖疑い例診断基準血糖値」の基準値）を下回らないよう、副作用に十分注意しながら用量調節を行うことが適切と考える。本剤の治療を 2～3 週間継続しても血糖値が 45 mg/dL に達しない場合には、他の治療法を検討すべきである。一方、本剤の治療により低血糖症が改善し、その後再発を認めない場合は、本疾患の病型が一過性である可能性を考慮し、本剤の減量又は投与中止を検討することも必要である。

機構は、用量調節に関する申請者の説明は妥当と考えるが、前述したように、本疾患の原疾患の中には本剤の効果が期待できない疾患があることから、そのような場合には原疾患の診断を行う等、投与中止を考慮しながら慎重に対応する必要があるため、漫然と本剤の投与を継続しないよう添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

3）服用時期について

機構は、本剤の服用時期と食事（乳児の場合は授乳）との関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の服用時期と食事との関係については、食事の影響を検討した試験データがないため不明である。国内の臨床現場では、授乳時や就寝前に投与する等、食事のタイミングに係わりなく拘ることなく個々の患者の事情に合わせて服用されており、これまでに臨床的な問題は認められていない。したがって、食前又は食後のように、食事のタイミングに合わせて服用しなくても、個々の患者の事情に合わせて服用することに問題は

ないと考える。

機構は、本剤の服用時期と食事との関係は検討されておらず、申請者の説明は推測に基づくものであるが、これまでの国内外の臨床使用経験において特段の問題は生じていないことから、用法・用量に食事との関係を規定する必要はないと考えるが、製造販売後調査において本剤の服用時期の相違が有効性及び安全性に及ぼす影響の有無について可能な限り検討することが必要と考える。

（5）製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査の計画を提出するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内における本疾患の発生患者数は 25～30 例/年と極めて少ないことから、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集するために、一定数のデータが集積されるまで専門の医療機関に依頼し、本剤の投与期間を 1 年以上とした長期使用に係る特定使用成績調査（全例対象）を実施する。

機構は、国内での本剤の投与経験は極めて限られていることから、全例を対象とした長期使用に係る特定使用成績調査を実施するとした申請者の説明は概ね妥当であると考えるが、調査期間、調査項目等の詳細について更なる検討を求めているところである。

Ⅲ．機構による承認審査資料適合性調査結果

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、本剤の高インスリン血性低血糖症に対する有効性及び安全性は基本的には示されていると判断する。しかしながら、日本人での検討症例は限られており、本剤の有効性及び安全性の評価には限界があること、本剤は長期に亘って使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象に製造販売後調査を実施し、長期投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集する必要があると考える。また、当該調査の中で用法・用量についてもさらに検討する必要があると考える。

以上を踏まえ、専門協議での検討において特に問題ないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 （2）

平成 20 年 2 月 8 日作成

１．申請品目

［販　売　名］　アログリセムカプセル 25mg
［一　般　名］　ジアゾキシド
［申　請　者］　シェリング・プラウ株式会社
［申請年月日］　平成 19 年 3 月 29 日

２．審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び 2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）血圧低下作用について

機構は、本剤投与時に血圧低下が起こる可能性はないか説明を求めた。また、本剤と同様に K_{ATP} チャネル開口作用を有するとされているニコランジルと本剤を併用した際、血圧低下作用が増強される可能性はないか、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1）本剤投与時に血圧低下が起こる可能性について

本薬の膵島 β 細胞及び平滑筋の細胞膜 K_{ATP} チャネル活性化作用には選択性がなく、ほぼ同濃度でラット β 細胞においてインスリン分泌抑制作用を、ラット動脈血管平滑筋において弛緩作用を示した。また、本薬の静脈内投与では、正常血圧ラット、イヌ及び健常成人において、血糖値上昇作用とともに血圧低下作用が認められている。一方、経口投与では正常血圧ラット及び健常成人において血糖値上昇作用が認められたが、明らかな血圧低下作用は認められていない。健常成人に静脈内投与及び経口投与することにより、血中カテコラミン値の上昇が認められたことから、経口投与でも血管拡張作用が引き起こされると推察しているが、経口投与では本薬の血中濃度上昇は緩徐であることから、本剤の血管拡張作用は弱く、カテコラミンを介した代償反応により血圧は一定に維持されるものと考える。なお、高血圧ラットでは、正常血圧の範囲内の血圧低下作用が認められた。また、CCDS（Company Core Data Sheet）において、本剤を投与した患者で頻度不明の低血圧、頻脈が発現したとの記載があることから、添付文書の副作用の項において、このような副作用が認められた場合には、必要に応じて、減量、投与中止等の適切な処置を行うことを注意喚起する。

2）ニコランジルとの相互作用について

ニコランジル注（シグマート®注 2mg 他）の添付文書によれば、ニコランジルの静脈内投与

により、冠動脈疾患・狭心症患者では、冠血管拡張作用が認められた他、収縮期大動脈血圧の軽度の低下傾向が認められ、不安定狭心症及び急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）患者では血圧低下が認められており、これらの作用機序の一つは血管平滑筋の K_{ATP} チャネルを開口することとされている。1）で示したように、本剤の経口投与時の血管拡張作用は静脈内投与時と比較して弱いと考えられ、冠血管拡張作用も同様に弱いものと推察される。したがって、本剤とニコランジルを併用しても、ニコランジルの冠血管拡張作用及び血圧低下作用を本剤が増強する可能性は低いと考える。なお、本剤とニコランジルの投与対象患者（年齢層）は異なり、両薬剤が併用される可能性は低いと考える。

機構は、本剤投与により低血圧や頻脈が認められる可能性について、添付文書において注意喚起するとした申請者の回答を了承した。さらに機構は、以下のように考える。本薬の静脈内投与によって血圧低下作用がみられるのに対し、本剤は経口製剤であり静脈内投与と比較して血圧低下作用は弱いと考えられる。また、本剤とニコランジルの投与対象患者（年齢層）が異なることから、両薬剤が併用される可能性は低いとの申請者の説明をある程度は理解する。しかしながら、両薬剤が併用される可能性を完全には否定できないため、製造販売後調査において、本剤投与時の血圧低下について併用薬剤等の情報も含めて検討するとともに、症例が集積された場合には適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。さらに、両薬剤の併用時に血圧低下が起こる可能性について、医療機関向け資材等を用いて臨床現場に情報提供することが安全性の観点から適当と考え、申請者にその旨指導した。

（2）本剤の用法・用量について

機構は、本剤の用量について、国内第Ⅱ相試験は症例数が 23 例の小規模な試験であること、初めて本剤を使用する新規症例が当該試験に組み入れられなかったこと、本剤が血糖値、臨床症状、安全性等を勘案して個々の患者に最適と考えられる維持用量に調節される薬剤であること等を考慮すると、現時点では国内の臨床使用経験を考慮して設定されたと考えられる国内ガイドラインと同様の用量（開始用量及び維持用量）を設定することが妥当であると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。一方、1 日最大投与量について、国内ガイドラインでは 1 歳未満の患者について 20mg/kg までとされているのに対し、1 歳以上の患者については規定されていない。このことについて、専門委員に意見を求めたところ、安全性の観点から 1 歳未満の患者と同様、1 歳以上の患者についても 1 日最大投与量を 20mg/kg と規定することが妥当であり、そのことが臨床現場の用量調節に影響するとは考え難いと述べられた。

機構は、本剤の投与対象は主に低年齢の患者であり、1 歳以上の患者には比較的低用量が投与されると推測するが、安全性の観点から 1 日最大投与量を 20mg/kg と規定することが妥当との専門委員の意見は重要であると受け止め、何れの患者に対しても 1 日最大投与量を 20mg/kg と規定するとした申請時用法・用量は妥当であると判断した。

（3）製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査について、申請者から提示された内容は概ね妥当であると考えてい

るが、調査項目に不足はないか専門協議で意見を求めた。専門委員からは、調査項目に特に不足はないが、本剤が投与された患者の情報を漏れなく収集できるよう、関連学会の協力を求める等の工夫を講じることが重要であるとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査実施計画書を提示するとともに、製造販売後調査の体制整備に努めるよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査基本計画書及び実施計画書を提示した上で、本剤投与時の安全性及び有効性について、関連学会の協力を仰ぎ、適切な情報収集に努めると回答した。

機構は、本剤が投与された全例が可能な限り把握できるような適切な調査が実施されることを前提に回答を了承した。

（4）審査報告（1）の訂正

申請者は、審査報告（1）確定後、自主的に実施した調査の結果に基づき、以下のように記載内容の訂正を申し出た。提出した資料において、製剤製造工程（第四工程（包装工程（1））の工程管理 2 について、「工程試料を[redacted]、[redacted]するとき、[redacted]を認めない」と記載していたが、製造方法に係る手順書を精査したところ、実際の手順とは異なっており、「工程試料を[redacted]、[redacted]するとき、[redacted]を認めない」と訂正する（下線部変更）。

機構は、本記載内容の変更は特に本剤の品質に影響しないと判断し、以上の訂正を了承するとともに、審査報告（1）を以下のとおり訂正する。なお、今後、製造販売承認申請書、添付資料及び追加資料等については、記載内容を予め十分精査した上で提出するよう申請者を指導した。

6 頁 5 行目　工程試料を[redacted]、[redacted]がそれぞれ工程管理されている。　→　工程試料を[redacted]、[redacted]がそれぞれ工程管理されている。

３．総合評価

以上のとおり、提出された資料に基づき審査を行った結果、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】　高インスリン血性低血糖症

【用法・用量】　1 歳以上の幼小児及び成人：
通常、ジアゾキシドとして 1 日 3～8 mg/kg を 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに経口投与する。ただし、投与開始時は 1 日 3～5 mg/kg を 2、3 回に分割投与する。

1 歳未満の乳児：
通常、ジアゾキシドとして 1 日 8～15 mg/kg を 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに経口投与する。ただし、投与開始時は 1 日 5～10 mg/kg を 2、3 回に分割投与する。

なお、いずれの場合も、血糖値に応じて適宜増減するが、1 日最大投与量は 20mg/kg までとする。

【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。