

(新聞発表用)

1	販売名	アログリセムカプセル 25mg
2	一般名	ジアゾキシド
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社
4	成分・分量	1カプセル中にジアゾキシドを25mg含有
5	用法・用量	<p>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3～8mg/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3～5mg/kgを2、3回に分割投与する。</p> <p>1歳未満の乳児： 通常、ジアゾキシドとして1日8～15mg/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5～10mg/kgを2、3回に分割投与する。</p> <p>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。</p>
6	効能・効果	高インスリン血性低血糖症
7	備考	<p>本剤は、膵島β細胞の細胞膜K_{ATP}チャネルの活性化作用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高インスリン血性低血糖症治療薬である。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付。</p>

添付文書（案）

2008年2月作成

日本標準商品分類番号

＜規制区分処方せん医薬品^{注1)}＞
高インスリン血性低血糖症治療剤

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

アログリセム[®]カプセル 25mg

Aroglycem[®]Capsules 25mg

ジアゾキシドカプセル

シエリング・プラウ

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	年 月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はチアジド系利尿剤に対して過敏症の既往のある患者

(6) 本剤による治療により低血糖症が改善し、その後再燃を認めない場合は、一過性高インスリン血性低血糖症の可能性があるので、本剤による治療の中止を考慮すること。

【組成・性状】

1. 組成

成分名		1カプセル中の含有量
有効成分	ジアゾキシド	25mg
添加物	乳糖水和物, ステアリン酸マグネシウム	

2. 性状

剤形		硬カプセル剤
色	キャップ・ボディ	無色透明
	内容物	白色の粉末
外形・大きさ		 号数:3号
識別コード		 951 (PTP シート)

【効能・効果】

高インスリン血性低血糖症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤の適用にあたっては、日本小児内分泌学会の診断と治療ガイドライン等を参考に、高インスリン血性低血糖症との診断が確定している患者を対象とすること。
- 重症低血糖によって引き起こされる中枢神経症状に対する有効性は認められていない。

【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20 mg/kgまでとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤による治療の開始にあたっては患者を臨床的に注意深く観察し、投与開始後は患者の状態が十分に安定するまで、臨床症状及び血糖値を慎重にモニタリングすること。通常は投与開始後数日で安定する。
- 本剤の用量は、患者の低血糖状態の重症度、血糖値及び臨床症状に基づき、最も少ない用量で効果が認められるよう、個別に調整すること。
- 乳幼児においては、正確な用量を投与するよう特に注意すること。
- 腎障害患者では、本剤の血漿中半減期が延長する可能性があるため、投与量の減量を考慮すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照）
- 2~3週間治療を続けても効果が認められない場合には、投与を中止すること。

【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)

- 心予備能が低下している患者[うつ血性心不全があらわれることがある]。
注1)注意：医師等の処方せんにより使用すること
- 高尿酸血症・痛風又はその既往歴のある患者[血中尿酸値の上昇により症状が悪化するおそれがある]
- 腎障害のある患者[副作用が強くなるおそれがある]【用法・用量に関連する使用上の注意】、「重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 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こと。
- 本剤は利尿作用があるので、腎障害患者では、血清電解質をモニタリングすること【用法・用量に関連する使用上の注意】、「慎重投与」、【薬物動態】の項参照]。
- 血小板減少等の報告があるので、本剤を投与する場合は、造血系に及ぼす影響に留意すること。

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
フェニトイン	フェニトインの痙攣抑制効果を減弱させるとの報告があるので、併用する場合はフェニトインの血中濃度を測定し、適宜増減すること。	機序不明。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド等	本剤の血糖上昇作用及び血中尿酸上昇作用が増強するおそれがある。	機序は明確ではないが、チアジド系利尿剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。また、これらの薬剤は尿酸排泄抑制作用を有する。
インスリン トルブタミド	本剤の血糖上昇作用が減弱することがある。	これらの薬剤は血糖降下作用を有する。
α遮断薬 ノルアドレナリン	本剤の血糖上昇作用が減弱することがある。	機序不明。
血圧降下剤	降圧剤の降圧作用が増強することがある。	本剤は血圧降下作用を有する。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

なお、15歳以下の高インスリン血性低血糖症患者を対象とした国内臨床試験において、23例中2例に副作用^(注2)が認められた。副作用の内

訳は、嘔吐、不快感、血小板増多各1件であった(承認時)。

注 2) 本臨床試験の全例が臨床試験開始前から本剤の治療を受けていた患者であるが、臨床試験開始後に発現した副作用のみを集計している。

(1) 重大な副作用

1) 重篤な体液貯留、うっ血性心不全(頻度不明)^{注3)}：重篤なナトリウム貯留、体液貯留及びうっ血性心不全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し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

2) ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡(頻度不明)^{注3)}：ケトアシドーシス及び高浸透圧性昏睡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。また、高血糖、尿糖等の異常が認められた場合は減量すること。

3) 急性膵炎、膵壊死(頻度不明)^{注3)}：急性膵炎、膵壊死があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。

注 3) 外国での市販後等の報告であり頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用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こと。

	頻度不明
全身症状	発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛、不安、めまい、不眠
血液	血小板減少、好中球減少、好酸球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、出血傾向、リンパ節症
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALP 上昇
腎臓	BUN 上昇、クレアチニンクリアランス低下、ネフローゼ症候群、尿量減少、血尿、アルブミン尿
循環器	頻脈、動悸、低血圧、高血圧、胸痛
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、イレウス、下痢、味覚消失
皮膚	男性型多毛症、発疹、そう痒、皮膚カンジタ症、脱毛
神経・筋	脱力、多発性神経炎、錯感覚、錐体外路症状
眼	白内障、結膜下出血、視覚異常、霧視、複視、流涙
その他	尿酸増加、IgG 減少、単純疱疹、骨年齢促進、痛風、乳汁漏出、乳房腫瘍増大

5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

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。動物実験(ラット及びウサギ)で、分娩遅延、吸収胎数の増加及び奇形が報告されている。また、動物実験において本剤が胎盤を通過し、胎児の膵臓β細胞で変性を認めたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔乳汁中への移行については不明である。〕

7. 過量投与

徴候、症状：

過量投与により、ケトアシドーシスを伴う顕著な高血糖があらわれることがある。

処置：

速やかにインスリン製剤を投与するとともに、体液電解質バランスの回復を図ること。本剤の半減期が長いので、過量投与時の症状は、血糖値が正常範囲内で安定するまで観察が必要である。腹膜透析や血液透析により、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

健康成人男性(4例)に単回経口投与したときの t_{max} は3~6時間、消失半減期は23~36時間であり、小児低血糖症患者(4例、4箇月齢~6歳)に長期経口投与したときの消失半減期は9.5~24時間であった^{1,2)}。

本薬及び代謝物のヒトにおける主排泄経路は尿中排泄である¹⁾。

腎障害患者では、半減期が延長する可能性がある。

血漿蛋白結合率：90%~93%(成人)、85%~90%(新生児臍帯血)^{1,2,3)}。

【臨床成績】

1. 臨床試験⁴⁾

15歳以下の小児の高インスリン血症低血糖症23例を対象とした国内臨床試験において、診断時の血糖値の平均値は36.8 mg/dLであったが、ジアゾキシドカプセル投与により、試験期間中の平均値は88.3~93.6 mg/dL(血糖値の正常値：70~110 mg/dL)の範囲に上昇し、ほぼ一定の値で推移した。

2. その他(アンケートによる調査結果：参考)⁵⁾

国内58施設71例(男性44例、女性27例)の本剤の有効性及び安全性の調査結果が報告された。

(1) 有効性

血糖値(平均)は治療開始1ヵ月後に正常値である約80 mg/dLに上昇し、その後5年間同程度の値で推移した。血糖上昇に対する主治医の評価は、87%(62例/71例)が有効であった。

(2) 安全性

有害事象は36例に認められ、その内訳は多毛が28例、肝機能障害が3例、悪心が2例、乳房腫大が2例、眼瞼浮腫・体液貯留が2例、倦怠感、めまい、発疹、貧血、高血糖、哺乳障害、低ナトリウム血症、血小板減少、高尿酸血症及び尿検査異常が各1例認められた。有害事象のために治療を中断した患者はいなかった。

【薬効薬理】

1. 血糖上昇作用^{6,7)}

ジアゾキシドはラット又はイヌにおいて経口又は静脈内投与により血糖上昇作用を示した(*in vivo*)。

2. 作用機序^{8~14)}

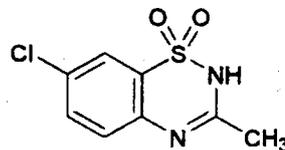
ジアゾキシドはマウス膵島細胞及びラット摘出膵臓標本からのグルコース誘導インスリン分泌を抑制した(*in vitro*)。また、ラット及びイヌにおいて静脈内投与により血中インスリン値を低下させた(*in vivo*)。ジアゾキシドは膵島細胞の細胞膜ATP感受性K⁺チャネルを活性化させることによりインスリン分泌を抑制すると考えられた。ジアゾキシドはラット又はイヌにおいて静脈内投与により血管平滑筋の弛緩作用に基づくと考えられる血圧低下作用を示し、副腎からのカテコラミンの遊離を誘導した(*in vivo*)。これらの結果から、ジアゾキシドの血糖上昇作用は主に膵島β細胞からのインスリン分泌抑制作用に基づくと考えられ、カテコラミンによる血糖上昇作用(肝グリコーゲン分解、糖新生等)も一部寄与するものと推察された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジアゾキシド(Diazoxide)(JAN)

化学名：7-Chloro-3-methyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide

化学構造式：



分子式：C₈H₇ClN₂O₂S

分子量：230.67

性状：白色の結晶性の粉末である。

アルカリ溶液に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【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、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ずること。

【包装】

アログリセム*カプセル 25mg:100 カプセル(PTP20 カプセル×5)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Pruitt AW., et al.:J Pharmacol Exp Ther., 188, 248 (1974)
- 2) Pruitt AW., et al.:Clin Pharmacol Ther, 14, 73 (1973)
- 3) Pruitt AW., et al.:Europ J Clin Pharmacol, 4, 59 (1971)
- 4) 社内資料(第II相臨床試験)
- 5) 田中 敏章 ほか :日本小児科学会雑誌, 107, 29 (2003)
- 6) Kvam DC., et al.:Diabetes, 13, 639 (1964)
- 7) Sanbar SS:Metabolism, 16, 259 (1967)
- 8) Panten U., et al.:Biochem Pharmacol, 38, 1217 (1989)
- 9) Loubatières A., et al.:Ann N Y Acad Sci, 150, 226 (1968)
- 10) Jansson L., et al.:Diabetes, 52, 2043 (2003)
- 11) Seltzer HS., et al.:Ann N Y Acad Sci, 150, 309 (1968).
- 12) Henquin JC., et al.:Biochem Pharmacol, 31, 1407 (1982)
- 13) Gilon P., et al.:J Biol Chem, 267, 20713 (1992)
- 14) Mariot P., et al.:Diabetes, 47, 365 (1998)

<文献請求先>

シュering・プラウ株式会社 医薬情報室
〒163-1033東京都新宿区西新宿3-7-1
電話:03-6901-1284
Fax:03-6901-1288

®:登録商標

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)に基づき平成●年●月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

製造販売元

シュering・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町2-3-7