

チオプロニン (DE-007) 錠のシスチン尿症を 対象とした長期投与試験

大阪厚生年金病院泌尿器科 (副院長 : 小出卓生)

小 出 卓 生

住友病院泌尿器科 (主任部長 : 吉岡俊昭)

吉 岡 俊 昭

大阪大学医学研究科器官制御外科学 (主任 : 奥山明彦教授)

三宅 修, 奥山 明彦

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 八竹 直教授)

八 竹 直

LONG-TERM STUDY OF TIOPRONIN IN PATIENTS WITH CYSTINURIA

Takuo KOIDE

From the Department of Urology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital

Toshiaki YOSHIOKA

From the Department of Urology, Sumitomo Hospital

Osamu MIYAKE and Akihiko OKUYAMA

*From the Department of Specific Organ Regulation (Urology),
Osaka University Graduate School of Medicine*

Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical University

Thirty two patients with cystinuria were enrolled in this long-term study and 16 patients were treated with tiopronin for 24 weeks. Tiopronin reduced daily urinary cystine excretion from 901.48 mg (before treatment) to 488.60 mg (on the average of 12th week and 24th week after tiopronin administration) successfully. Tiopronin therapy was tolerated well, but side effects were observed in 13 events in 6 patients. Thus tiopronin was expected to be effective in preventing cystine stone formation and tolerated well.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 115-120, 2003)

Key words : Cystinuria, Tiopronin, Long-term study

緒 言

シスチン尿症は、尿中に多量の難溶性アミノ酸であるシスチンが排泄され、尿路シスチン結石を形成する疾患である。その治療としては、飲水療法、尿アルカリ化療法、チオール化合物投与が行われ、尿中シスチン濃度および排泄量を低下させることにより、結石形成や増大の予防が試みられる¹⁾。チオール化合物による薬物療法では、チオプロニンや D-ペニシラミンなどが使用されてきた。特にチオプロニンは、副作用の発現率や重症度が D-ペニシラミンより低値、軽度²⁾なため最も多く使用されている。

チオプロニンはシスチン尿症治療薬として米国、フ

ランスおよびドイツでは承認されているが、患者数が少ないこともあり、本邦では承認申請のための臨床試験 (治験) は実施されていなかった。しかし、希少疾病用医薬品の指定を受けたことから、当治験グループでは、臨床開発に着手し、チオプロニン錠の24週間長期投与による尿中シスチン排泄量の低下作用および安全性について検討したのでその結果を報告する。

対 象 と 方 法

本治験は全国22施設 (Table 1) で、1998年4月～1999年11月に実施した。本治験は「ヘルシンキ宣言 (1996年改訂)」に基づく倫理的原則および「医薬品の臨床試験実施の基準 (GCP) に関する省令」 (1997年)

Table 1. Institutions cooperating in this trial

実施医療機関	治験責任・分担医師
千葉大学大学院医学研究院遺伝子機能病態学	赤倉功一郎 ¹⁾ , 武井一城 ²⁾ , 戸邊豊総, 植田 健
国保旭中央病院泌尿器科	村上信乃, 田中方士
興生会相模台病院泌尿器科	荒川 孝 ³⁾ , 久保星一
金沢大学大学院医学系研究科がん制御学	並木幹夫, 横山 修 ⁴⁾ , 小松和人
金沢医科大学泌尿器科学	鈴木孝治, 川村研二
名古屋市立大学医学部泌尿器科学	郡健二郎, 河合憲康
三重大学医学部泌尿器科学	川村壽一 ⁵⁾ , 有馬公伸
京都大学大学院医学研究科器官外科学	寺井章人 ⁶⁾ , 賀本敏行
京都府立医科大学泌尿器科学	三木恒治, 河内明宏, 中村雅至 ⁷⁾
大阪厚生年金病院泌尿器科	小出卓生
住友病院泌尿器科	吉岡俊昭, 板谷宏彬
市立池田病院泌尿器科	山口誓司
東大阪市立総合病院泌尿器科	中森 繁, 坂上和弘
八尾徳洲会総合病院泌尿器科	寺川知良 ⁸⁾
大阪医科大学泌尿器科学	勝岡洋治, 柴原伸久
大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器科病態学	山本啓介 ⁹⁾ , 池本慎一
近畿大学医学部附属病院泌尿器科学	栗田 孝, 尼崎直也 ¹⁰⁾
市立貝塚病院泌尿器科	井口正典
奈良県立医科大学泌尿器科学	平尾佳彦
和歌山県立医科大学泌尿器科学	平野敦之, 森本鎮義 ¹¹⁾ , 森田照男 ¹¹⁾
兵庫医科大学泌尿器科学	森 義則, 藪本秀典 ¹²⁾ , 野島道生
愛媛大学医学部附属病院泌尿器科学	西尾俊治, 武田 肇 ¹³⁾

現在所属施設：1) 東京厚生年金病院, 2) 沼津市立病院, 3) 北里大学東病院, 4) 福井県立医科大学, 5) 小山田温泉記念病院, 6) 倉敷中央病院, 7) 堀川病院, 8) 寺川クリニック, 9) 山本クリニック, 10) 近畿大学医学部奈良病院, 11) 岸和田市民病院, 12) 明和病院, 13) 八幡浜市立病院。

を遵守した。32例から治験参加の同意がえられた。「シスチン尿症と診断され、腎膀胱部単純X線撮影（以下、KUBと略す）でシスチン結石が確認されない患者」で、観察期（ウォッシュアウト期）の尿中シスチン排泄量が600 mg/日を超える被験者を対象にチオプロニン（DE-007）錠を投与した。KUBでシスチン結石が確認されない患者を対象とした理由は、チオプロニン投与によるシスチン結石からの溶出は必ずしも大きくないものの、バイアスを少しでも排除するためである。

1) 治験デザインおよびスケジュール

治験デザインは、任意漸増法によるオープン試験とした。用量を漸増する用量設定期に尿中シスチン排泄量が600 mg/日以下となる投与量（長期維持量）を設定し、長期投与期へ移行した。開始時投与量は、1日

400～1,600 mg（分4）であった。なお、尿中シスチン排泄量600 mg/日は、尿中シスチン飽和溶解度が一般に250 mg/lであること¹⁾および飲水療法下での尿量を2.5 l/日と仮定したことから、これらの積より求めた値である。治験スケジュールをTable 2に、有効性および安全性に関する検査・観察スケジュールをTable 3に示した。なお、1日尿中シスチン排泄量・濃度は24時間蓄尿にて集中測定した（㈱ビーエム・エル）、蓄尿容器（2 l）にはあらかじめ1 N-HCl（0.2 l）を添加した。

2) 臨床検査

臨床検査は、観察期、用量設定期、長期2, 4およびそれ以降4週ごとに実施した。

血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画、血液

Table 2. Study schedule of tiopronin treatment

期間	観察期 2週間	用量設定期 1～8週間	長期投与期 24週間
チオプロニン錠投与量	無投与 (観察期直前までチオラ®錠 ¹⁾ を投与している場合) 観察期直前のチオラ®錠 ¹⁾ の投与量を超えない量（1日400, 800, 1,200あるいは1,600 mg）から開始（最大1日2,000 mg） (観察期直前までチオラ®錠 ¹⁾ を投与していない場合) 1日400 mgから開始（最大1日2,000 mg）		長期維持量 ²⁾ （最大1日2,000 mg）

1) 市販のチオプロニン錠, 2) 長期4週の蓄尿における尿中シスチン排泄量が600 mg/日を超える場合は、用量設定期に戻り、長期維持量を再設定する。

Table 3. Study protocol of the examination and observation

項目	観察期	用量設定期	長期投与期							中止時
	- 2 週	1 ~ 8 週	2 週	4 週	8 週	12週	16週	20週	24週	
文書同意取得	○									
被験者背景	○									
結石撮影	○									
被験者登録	○									
24時間蓄尿 ¹⁾	○	○		○		○			○	
臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DE-007 錠処方	○	○	←○→							
服薬状況		○	←○→							○
有害事象	←○→	○	←○→							○

1) 各投与量を3日間以上投与後に蓄尿する。

生化学的検査: AST, ALT, γ -GTP, AL-P, LDH, ChE, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl. 尿検査: pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 尿沈渣

3) 有効性の評価項目

(1) 24時間蓄尿による尿中シスチン排泄量

長期間にわたる有効性を評価するという観点から, 12週および24週の2時点におけるデータを, 主要な評価項目と設定した。

(2) 24時間蓄尿による尿中シスチン濃度

(3) 担当医判定

長期12週と24週の尿中シスチン排泄量から, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階で判定した。

4) 安全性の評価項目

有害事象の調査および臨床検査を実施した。有害事象と臨床検査値異常変動から概括安全度を「問題なし」, 「やや問題あり」, 「問題あり」, 「重大な問題あり」の4段階で判定した。

結 果

1. 症例の内訳

同意がえられた32例のうち中止 脱落例は観察期9例, 用量設定期4例, 長期投与期3例で, 長期投与期完了例は16例であった (Fig. 1)。

有効性評価対象は, 長期投与期完了例の16例とした。なお, 長期維持量は1日 400 mg 投与が3例, 800 mg 2例, 1,200 mg 4例, 1,600 mg 4例および2,000 mg 3例で, 平均 $1,250 \pm 563.3$ mg (平均値 $\pm$ 標準偏差) であった。安全性評価対象は, 観察期中の中止 脱落例9例と用量設定期に移行したが規定の観察・検査が実施できなかった1例を除く22例とした。

2. 被験者背景

24週間の長期投与期を完了した有効性評価対象16例の被験者背景を Table 4 に示した。

3. 有効性

有効性評価対象例における, 尿中シスチン排泄量の推移を Fig. 2 に示した。尿中シスチン排泄量は観察期 901.48 ± 162.55 mg/日から長期投与期 488.60 ± 111.48 mg/日 (12週と24週の平均値) へと有意に低下した。経時的にみると長期4週 480.43 ± 131.37

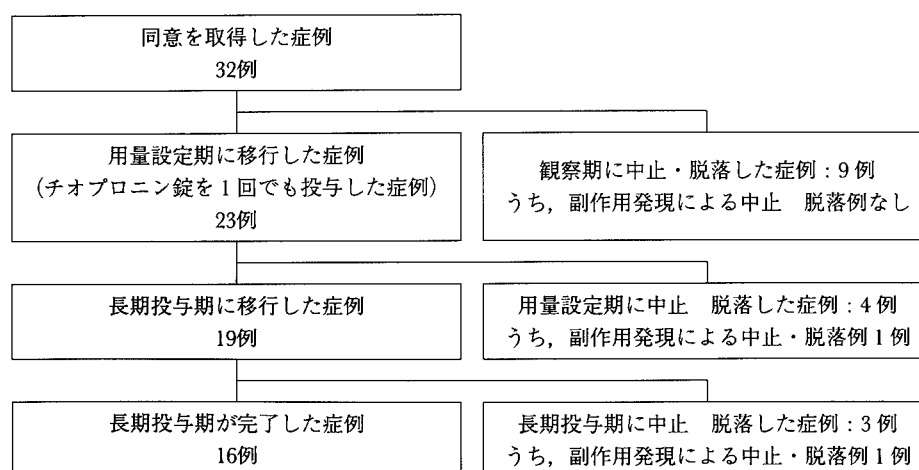


Fig. 1. Details of patients.

Table 4. Patients characteristics

項目	分類	例数
性別	男	13 (81.3)
	女	3 (18.8)
年齢	20～30歳未満	2 (12.5)
	30～40歳未満	3 (18.8)
	40～50歳未満	5 (31.3)
	50～60歳未満	1 (6.3)
	60～70歳未満	5 (31.3)
	平均±標準偏差	46.6±13.5歳
観察期の尿中シスチン排泄量	600超～700 mg/日	1 (6.3)
	700超～800 mg/日	4 (25.0)
	800超～900 mg/日	4 (25.0)
	900超～1,000 mg/日	4 (25.0)
	1,000超～1,100 mg/日	1 (6.3)
	1,100超～1,200 mg/日	1 (6.3)
	1,200超～1,300 mg/日	1 (6.3)
	平均±標準偏差	901.5±162.6 mg/日
	最小～最大	661.2～1,281.5 mg/日

(): %.

mg/日, 12週 472.93±120.36 mg/日 および 24週 504.28±118.02 mg/日とすべての時点において有意に低下した. チオプロニン錠の尿中シスチン排泄量の低下作用は24週間の長期にわたって持続することが確認された.

尿中シスチン濃度は, 観察期 356.03±160.64 mg/l から, 長期投与期 203.38±85.49 mg/l (12週および24週の平均値) へと有意に低下した (Fig. 3). また, 経時的には長期4週 184.13±74.16 mg/l, 12週 199.42±106.18 mg/l および24週 207.33±79.01 mg/l とすべての時点で有意に低下した.

なお, 尿量は, 観察期, 長期4週, 12週および24週それぞれ 3,000.0±1,412.5 ml/日, 2,966.3±1,411.0 ml/日, 2,883.1±1,329.6 ml/日 および 2,810.6±1,330.2 ml/日と有意な変動はなかった.

さらに, 有効性評価対象16例の担当医判定結果を Table 5 に示した. 16例全例が有効以上であり, 有効率は100%であった.

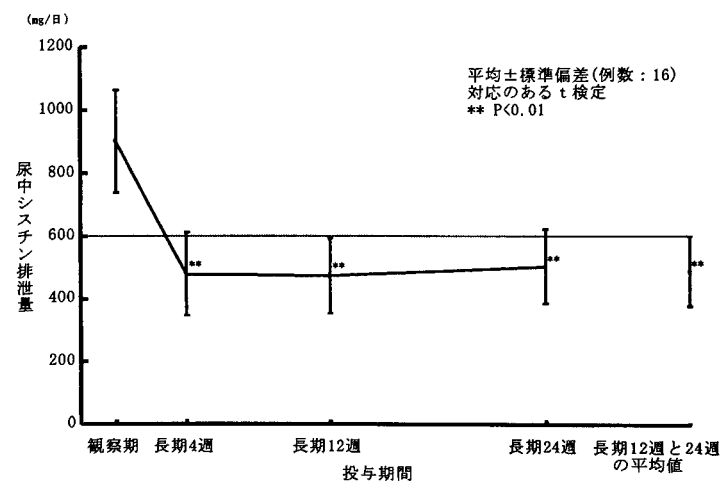


Fig. 2. 24-hours urinary cystine excretion during this study.

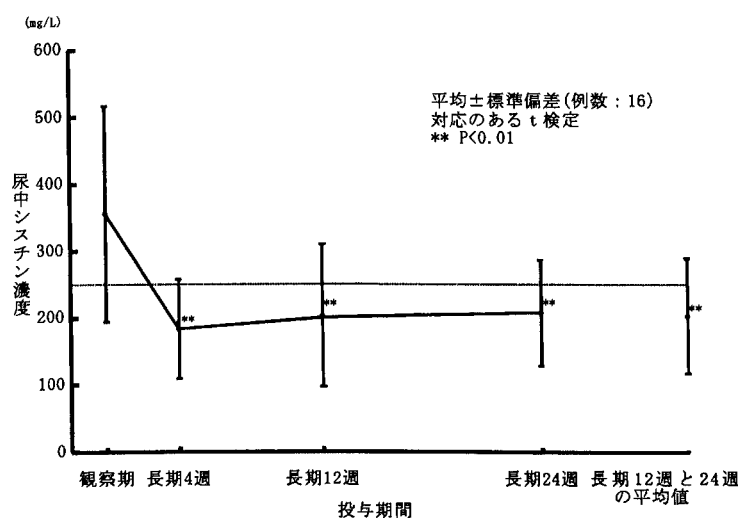


Fig. 3. Urinary cystine concentration during this study.

4. 安全性

(1) 概括安全度

安全性評価対象22例のうち、一部欠測のため臨床検査値変動が評価不能となった2例を除く20例を概括安全度評価対象とした。安全率は70.0% (14/20例) であった (Table 5)。

(2) 有害事象 副作用

安全性評価対象22例のうち、チオプロニン錠投与開始後に発現した有害事象は14例 (63.6%) に延べ38件みられた。そのうち、治験薬との因果関係が完全否定できない (因果関係: 「あり」 および 「疑いあり」) 有害事象 (副作用) は6例 (27.3%) に延べ13件みられた。入院を伴ったため重篤と判断された副作用「抑うつ状態の悪化」が1例 (4.5%) 1件みられた。また、投与中止あるいは減量を要した副作用は3例 (13.6%), 延べ5件であった。

副作用発現時のチオプロニン錠投与量一覧を Table

6 に、副作用発現時期一覧を Table 7 に示した。副作用発現率は1,600, 1,200 mg の順に高かったが、投与量の増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。また、投与時期の長期化に伴い副作用発現率が上昇する傾向はみられなかった。副作用発現例について、治験終了後も同用量または減量した市販のチオプロニン錠が投与可能であった。

(3) 臨床検査

チオプロニン錠との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

考 察

これまで本邦においても、チオプロニン錠がシスチン尿症の結石形成や増大予防、時として結石溶解を目的として臨床使用され有効であったとの報告は多数ある³⁻⁸⁾。しかし、それぞれの報告における症例数も限られており、また評価指標も多岐にわたっている。そ

Table 5. Clinical efficacy and overall safety assessed by physicians

	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率 (%) ¹⁾
担当医判定 (有効性, %)	9例 (56.3)	7 (43.8)	0 (0)	0 (0)	16 (100)	100
	問題なし	やや問題あり	問題あり	重大な問題あり	計	安全率 (%) ²⁾
概括安全度 (%)	14例 (70.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	0 (0)	20 (100)	70.0

1) 「有効」+「著効」の割合、2) 問題なしの割合。

Table 6. Incidence of adverse reactions by daily dose

発現時1日 投与量 (mg)	各投与量の 服薬例数 ¹⁾	副作用			副作用 ²⁾
		発現例数	発現率 (%) (発現 例数/服薬例数)	発現件数	
400	7	0	0	0	—
800	9	0	0	0	—
1,200	13	4	30.8	9	そう痒感 (2), 眼瞼偽下垂, 食欲不振, 便秘, 胃痛, 倦怠感, かぜ症候群 (2)
1,600	10	2	20.0	4	耳鳴, 難聴, 抑うつ状態の悪化, 悪心
2,000	4	0	0	0	—
計				13	

1) 治験期間中に当該用量を投与された例数、2) () 内は件数、() を付記していない副作用は1件。

Table 7. Incidence of adverse reactions by study period

発現時期 (投与開始後)	各発現時期の 累積例数 ¹⁾	副作用			副作用
		発現例数	発現率 (%) (発現 例数/累積例数)	発現件数	
30日未満	22	2	9.1	2	そう痒感, 便秘
30日以上60日未満	22	2	9.1	2	悪心, かぜ症候群
60日以上90日未満	19	3	15.8	7	食欲不振, 倦怠感, 耳鳴, 眼瞼偽下垂, 難 聴, そう痒感, 抑うつ状態の悪化
90日以上120日未満	18	1	5.6	1	かぜ症候群
120日以上150日未満	17	0	0	0	—
150日以上180日未満	17	1	5.9	1	胃痛
180日以上	17	0	0	0	—
計				13	

1) 発現時期区分を超えて投与された症例も含む。

こで、これらの報告を参考に、本治験では、シスチン尿症患者における尿中シスチン排泄量の低下作用を有効性評価指標とした。

その結果、尿中シスチン排泄量は、観察期 901.48 ± 162.55 mg/日から長期投与期 488.60 ± 111.48 mg/日 (12週と24週の平均値) へと有意に低下した。

また尿中シスチン濃度も、観察期 356.03 ± 160.64 mg/l から長期投与期 203.38 ± 85.49 mg/l へと有意に低下した。これらから、チオプロニン錠による尿中シスチン排泄量・濃度の低下作用は、24週間の長期にわたって持続されることが確認された。

一方、米国においてチオプロニン錠は、1988年に「シスチン尿症」の治療薬として承認された。FDAへのNDA申請資料の主論文²⁾「シスチン尿症患者を対象としたチオプロニン錠の長期投与試験」(以下、米国臨床試験と略す)では、チオプロニン錠による尿中シスチン排泄量とシスチン結石形成頻度の低下作用が検証されている。

米国臨床試験では、尿中シスチン排泄量はチオプロニン錠投与前の 778 ± 290 mg/日から、投与開始後4, 8, 12および36カ月でそれぞれ 553 ± 288 mg/日、 533 ± 307 mg/日、 529 ± 233 mg/日および 429 ± 340 mg/日と有意に低下した。

米国臨床試験と本治験では、投与期間および尿中シスチン排泄量の測定時点は異なるが、いずれも長期にわたる低下作用がみられ、類似した成績がえられている。

さらに米国臨床試験では、D-ペニシラミンの服薬経験の有無で群分けし、チオプロニン錠の結石形成頻度の低下作用についても検討している。グループ1 (D-ペニシラミンの服薬経験のある患者群: 49例) では、チオプロニン錠投与開始前2年間の結石形成頻度が、 8.5 ± 22.3 個/年/人であったが、チオプロニン錠投与開始後には 3.7 ± 13.2 個/年/人と有意に低下した。グループ2 (D-ペニシラミンの服薬経験のない患者群: 17例) では、チオプロニン錠投与前は 5.3 ± 13.0 個/年/人であったが、投与後は 1.83 ± 1.29 個/年/人とグループ1と同様に有意に低下した。結石形成頻度が低下した理由は、尿中シスチン排泄量の低下に伴い尿中シスチン濃度も低下し、尿中シスチンの過飽和状態が改善されたことによると考えられる。本治験で、尿中シスチン濃度は長期投与期24週 (約6カ月) にわたって有意に低下した。本治験においては、結石形成頻度を評価項目としなかったが、米国臨床試験と同様に尿中シスチン排泄量・濃度がともに低下していることから、日本人においても結石形成頻度の低下が期待される。

安全性については、副作用として消化管障害やそう痒感などが22例中6例に延べ13件みられ、そのほとん

どは投与開始後90日未満の早期にみられた。入院を伴ったため重篤と判断された副作用として、「抑うつ状態の悪化」が1例にみられたが、治験薬との因果関係はきわめて低いと考えられた。投与中止あるいは減量を要した副作用は3例であったが、いずれの症状も投与中止後あるいは減量後に消失し、軽快し、再投与あるいは継続投与可能であったことから、特に安全性に問題はないと考えられた。また、臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動はみられなかった。

結 語

本治験成績より、チオプロニン錠は「シスチン尿症」の治療薬として有用な薬剤であり、長期維持量は患者ごとに1日400~2,000 mgの範囲で設定する必要があると考えられた。なお、チオプロニンのシスチン尿症に対する重篤な副作用としてネフローゼ症候群や顆粒球減少が報告されていることから、定期的に尿蛋白検査および血液検査を行うなど十分な観察を行う必要がある。また、本効能については2002年7月に承認を取得した。

文 献

- 1) Sakhaee K: Cystinuria: pathogenesis and treatment. *Miner Electrolyte Metab* **20**: 414-423, 1994
- 2) Pak CYC, Fuller C, Saghaee K, et al.: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* **136**: 1003-1008, 1986
- 3) 木下勝博, 八竹 直, 園田孝夫, ほか: α -mercaptopropionylglycine (MPG) によるシスチン尿症の治療. *日臨* **30**: 2324-2328, 1972
- 4) 荒木 徹, 棚橋豊子, 石戸則孝, ほか: シスチン結石の tiopronin 療法. *日泌尿会誌* **72**: 221-236, 1981
- 5) Koide T, Kinoshita K, Takemoto M, et al.: Conservative treatment of cystine calculi: effect of oral alpha-mercaptopropionylglycine on cystine stone dissolution and on prevention of stone recurrence. *J Urol* **128**: 513-516, 1982
- 6) 森偉久夫, 宮内大成, 伊藤晴夫, ほか: シスチン尿症の臨床的検討. *日泌尿会誌* **77**: 1559-1565, 1986
- 7) Koide T, Yoshioka T, Yamaguchi S, et al.: A strategy of cystine stone management. *J Urol* **147**: 112-114, 1992
- 8) 浅沼 宏, 中井秀郎, 竹田 雅, ほか: 小児シスチン尿症の臨床的検討—結石治療とその長期再発予防の問題点—. *日泌尿会誌* **89**: 758-765, 1998

(Received on September 3, 2002)

(Accepted on December 5, 2002)

(迅速掲載)