

アガルシダーゼアルファ

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	アガルシダーゼアルファ（リブラガル）
b. 剤型	注射用製剤 1mg/ml
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・
d. 対象年齢	特になし
e. 効能・効果、対象疾患	Fabry 病 成人と同一か否か：はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： ・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	300-500人
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	住友製薬(株)
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認・無 承認年月日 小児での承認・無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 申請中
c. 海外での開発・販売企業	Transkaryotic therapies 社
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 / 承認年月日 2001年8月3日 小児での承認 / 無 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容 未定	
a. 商標名	
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況： 審査中 添付文書の記載内容： 未定 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
EU の状況	承認状況： 2001年8月 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 Fabry 病 用法・用量 0.2mg/kg 静脈内投与 1回/2週間 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 アナフィラキシーを発現する患者（禁忌） 投与時反応（慎重投与）
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価（全文は資料として別添）	
Cochrane Review の採用文献	（別添可）
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	

対象とする年齢の小児の PK データ		
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー	
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー	
Schiffmann R et al: JAMA 285: 2743-2749(2001)	アガルシダーゼアルファとプラセボの二重盲検。CTA の減少、疼痛の改善、 腎病理の改善および腎機能の維持、改善がみられた。	
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー	
衛藤義勝ら 小児科臨床 56: 133-143 (2003)	日本人ファブリー病患者にアガルシダーゼアルファを投与。CTH の減少、 疼痛の改善が認められた。	
Schiffmann R et al :JAMA Proc Natl Acad Sci 97: 365-370(2000)	0.07-0.110mg/kg でアガルシダーゼアルファの薬物動態、薬力学的試験を 実施。血中濃度の直線性と肝臓中の CTH の減少がみられた。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性		
開発が行われなかった理由		
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法		その根拠
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行 状況

酢酸亜鉛

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	酢酸亜鉛（Zinc acetate, Galzin）
b. 剤型	25mg, 50mg カプセル
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい、ただしカプセルを内服できない場合は脱カプセルにて使用
d. 対象年齢	3 歳以上
e. 効能・効果、対象疾患	<p>効能、効果：亜鉛を経口投与することにより、小腸での銅の吸収をブロックする。この銅は食物由来の他に唾液や胃液、胆汁に含まれる銅の再吸収もブロックする。また亜鉛は腸管細胞内のメタロチオネインを誘導、増加させ、銅と結合させて、腸管細胞から流液中すなわち門脈系への流出を防ぐ。そして最終的に腸管細胞のターンオーバーにて粘膜細胞の剥離がおこり、便中に排泄される。</p> <p>従来の銅キレート薬の他に亜鉛製剤を使用すると食事からの銅の摂取を制限でき、患者にとって苦痛である厳しい低銅食療法が緩和でき（中止はでないが）QOL の大幅な改善が期待できる。</p> <p>対象疾患：ウイルソン病（Wilson 病） 成人と同一か否か：はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：いいえ</p>
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	200 例～500 例
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	2003 年にノーベルファーマ社が本邦における酢酸亜鉛導入に参加を表明した。同社は米国 Teva 社（Gate 社より製造された Galzin を販売している）と契約を締結し、Wilson 病の治療薬として国内における開発、販売を決定した。
b. 国内での成人および小児の開発状況	<p>成人での承認 無 小児での承認 無</p> <p>開発状況（製剤追加の場合も含む）上記、ノーベルファーマ社と製剤の導入とオーファン申請および医師主導型の治験について詳細を検討中（東邦大、青木らとミーティングを 2 回/月で開催）。現実的にかつ早急に活動中。</p>
c. 海外での開発・販売企業	Gate Pharmaceuticals Sellersville, PA USA（製造） Teva 社 USA（販売）
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	<p>成人での承認 有／承認年月日 1997 年に米国 FDA 承認 小児での承認 有／</p> <p>米国、欧州にてすでに承認され広く使用されている。小児については、米国では 10 歳以上の患者において少数のトライアルが行われた。 欧州については Orphan Europe S.a.r.l として 2001 年 7 月 31 日に承認された。</p> <p>現在 Galzin の投薬可能な国は上記 2 国の他にカナダ、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、イギリスである。</p> <p>開発中であれば開発国と開発状況を記載</p>
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	なし
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	

4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：FDAに承認済み（1997年） 次ページより記載 添付文書の記載内容：効能、効果： 亜鉛を経口投与することにより、小腸での銅の吸収をブロックする。この銅は食物由来の他に唾液や胃液、胆汁に含まれる銅の再吸収もブロックする。また亜鉛は腸管細胞内のメタロチオネインを誘導、増加させ、銅と結合させて、腸管細胞から流血中すなわち門脈系への流出を防ぐ。そして最終的に腸管細胞のターンオーバーにて粘膜細胞の剥離が起こり、便中に排泄される。 対象疾患：ウイルソン病（Wilson病） 用法・用量 成人：すでに他のキレート薬にて症状が安定している場合に使用することが望ましい。50mgのカプセルを一日3錠を食間空腹時（食前1時間前あるいは食後2～3時間後）に投与する。10歳以上の小児と妊婦には25mgを3回投与する。また状態が改善しない場合は50mgまで増量可能である。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 酢酸亜鉛は症状のある初期のWilson病患者に対する第一選択剤ではない。症状のあるうちは他のキレート薬にて十分治療を行った後の維持療法として用いること。投与患者は十分にモニターされること。すなわち24時間の尿中銅排泄量測定および神経学的検査、肝機能検査、ビリルビン値などを定期的に測定評価する。またまれに亜鉛による胃炎が生じることがあるのでカプセルははずさないで内服する。用法は上記。授乳婦は乳汁中への亜鉛により乳児の銅欠乏を生じるおそれがあるので授乳を控えることが望ましい。10歳以下の小児には投与経験がない。 妊婦に対する催奇形性は現在までは特に認められていない（妊婦に対する投与試験で）。動物実験においてもラット（体表面積比較で2倍量投与）、マウス（同比較にて同量投与）、ウサギ（6倍量）、ハムスター（8倍量）においても特に異常はみとめられなかった。
ヨーロッパの状況	承認状況：英国、ドイツ、フランス、イタリア、スペイン、デンマーク、フィンランド、スウェーデン、ではOrphan drugとしてGalzinを使用可能。カナダでも同様。オランダでは亜鉛（硫酸亜鉛）を承認、使用可能。 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	Cochran Review には記載なし
Cochrane Review の採用文献	（別添可）
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
Nelson Textbook of Pediatrics(17 th ed)Behrman et al, Saunders p1322, 2003	Wilson病の治療薬としてZinc acetateを25-50mgを1日3回投与。補助および中心治療両方に有用と記載。
The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8 th ed), Scriver et,al McGraw-Hill, Volume 2 p3114,2001	Wilson病の治療としてZinc saltsの経口投与が銅の吸収阻害に有効と記載
今日の小児治療指針 13版、医学書院 p165 2003	Wilson病の維持療法として食後の亜鉛剤の併用を記載
Medicine 71: 139-164, 1992	BrewerGJ著：Wilson病の概説の他に治療法として亜鉛療法を紹介。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	

対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Brewer GJ: J Lab Clin Med 137:191-198, 2001	Treatment of Wilson disease with zinc(16).Treatment during the pediatric years 小児を対象とした貴重な論文。対象は 34 名。3 歳から 17 歳まで。酢酸亜鉛の投与量は 1 歳から 5 歳までは 25mg を 1 日 2 回、6 歳から 15 歳までは 25mg を 1 日 3 回、16 歳からは 50mg を 1 日 3 回とした。患者は 19 歳の誕生日までフォローされ、その間、尿中および血清中銅・亜鉛濃度、肝機能、言語および神経学的検査を受けた。すべての用量群において銅、亜鉛の良好なコントロールと肝機能・神経学的改善が認められた。4 名が軽微で一過性の胃腸障害を訴えたがすぐ改善した。今回の検討で特に 10 歳以上の小児において副作用を含めた有効性が強く証明できた。(10 歳以下は 5 例と少数だったため)
Brewer GJ: J Lab Clin Med 132:264-278, 1998	Treatment of Wilson disease with zinc(15). 141 名の Wilson 病患者への酢酸亜鉛投与による長期(最長 10 年間)維持療法。(亜鉛投与患者の長期詳細フォローアップデータは本報告のみである。)患者構成は発症前 30 名(5 歳から 44 歳)、神経・精神型 90 名(8 歳から 43 歳、18 歳未満 15 名)、肝型 21 名(7 歳から 47 歳)。平均フォローアップ期間は 6.5 年、18 歳未満は 3.6 年。評価は神経機能、言語機能、銅バランス、尿中および血清中の銅・亜鉛濃度測定、血算、生化学検査を行った。 小児の結果; 15 名。 6 歳以下は 25mg を 2 回、その後は 25mg を 3 回 13 歳以上は 50mg を 3 回処方とした。すべての患者においてよい管理指標を示し、成人群と峻別する要素はなかった。
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	亜鉛製剤(酢酸亜鉛、グルコン酸亜鉛など)は欧米においてすでに承認済みで Wilson 病患者に広く投与されているが本邦では承認薬はなく、また製剤化を申し出る製薬企業もないのが現状である。亜鉛製剤は副作用の報告もなく患者の食事中の銅制限の緩和に大いに役立ち、疾患の進行を防ぎ QOL の向上に不可欠である。欧米と比べてこの食事中の銅制限が本邦では非常にきつく、患者に苦痛を強いている。特に成長期にある小児においては過剰な銅制限が栄養やビタミンの制限につながる危険性も十分ありえる。また欧米では初期治療として投与されている。米国の Brewer らの論文からはむしろ D-ペニシラミンは副作用の面から使用を限るコメントもある。また最近では塩酸トリエンチンの長期服用による鉄芽球性貧血などが問題になってきており、以前のような治療薬があるだけよいという考えでは済まされなくなっている。
開発が行われなかった理由	Wilson 病の患者数が少ない年間 200-(500)例ため、開発に協力してもらえない製薬会社がなかった。現行のペニシラミン(大正)や塩酸トリエンチン(ツムラ)を製造している会社は競合するのでは?と開発に難色を示しているのが現状である。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
1) Orphan 申請と Galzin 使用による試験	下記に示すように 2003 年になってノーベルファーマ社(日本)が亜鉛製剤の導入・認可に協力してもらえるようになり、早急な導入を行うために、

		FDAで承認済みの Galzin を使用し、患者治験を行うことが現実的であり、1日でも早い本邦での亜鉛製剤投与可能につながる。
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進捗状況
青木継稔（東邦大学 長・小児科教授）	株式会社ツムラ	亜鉛製剤の開発あるいは導入をはたらきかけたが拒否された
青木継稔（東邦大学 長・小児科教授）	大塚製薬	亜鉛製剤の開発あるいは導入をはたらきかけたが拒否された
青木継稔（東邦大学 長・小児科教授）	ノーベルファーマ社（代 表取締役社長；塩村 仁）	亜鉛製剤の開発あるいは導入を依頼したところ、積極的に Galzin 導入に参加表明。米国の Teva 社に赴き製剤導入の契約を締結した。同時に厚生労働省の医薬食品局審査管理課の厚生労働技官（林亜紀子技官）に希少疾患医薬品指定の件として申請書を送付した（2003年8月29日付）。現在までに返答はなし。また国内の専門家にも働きかけを開始し治験の準備中。

塩化レボカルニチン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	塩化レボカルニチン、エルカルチン
b. 剤型	100mg,300mg 錠剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・（幼児の場合）粉碎して使用
d. 対象年齢	乳幼児を含めて小児・成人
e. 効能・効果、対象疾患	効能・効果；レボカルニチンの欠乏の改善によるミトコンドリア機能賦活。 その他、二次性カルニチン欠乏症 対象疾患；プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症（保険適用） 成人と同一か否か：はい・ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・（はいの場合は以下に記載） カルニチントランスポーター異常による一次性（全身性）カルニチン欠乏症およびその他の二次性カルニチン欠乏症；グルタール酸尿症、脂肪酸β酸化障害症、尿素サイクル異常症、Reye 症候群、SIDS、バルプロ酸使用症例ミトコンドリア異常症、重症ミオパチー、特発性心筋症、血液透析、腹膜透析、腎不全、肝硬変、肝不全。
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症は 5 0 例程度だがその他の二次性カルニチン欠乏症を含めると 1 万例は超えると考えられる。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	大塚薬品
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・承認年月日 小児での承認 あり 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	Carnitor(levocarnitine) 330mg(錠剤)、1g/10 経口溶液) および注射製剤 1g/5ml vial Sigma-Tau Pharmaceuticals USA また Italy でも製造
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 承認年月日 小児での承認 有 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	レボカルニチン
b. 効能・効果、対象疾患	効能・効果；レボカルニチンの欠乏の改善によるミトコンドリア機能賦活。 対象疾患；プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症（保険適用） 成人と同一か否か：はい・
c. 用法・用量	1 日 30-60mg/kg 3 回に分服
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	①重要な基本的注意：プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症であると診断された患者にだけ投与する。長期投与する場合には観察を十分に行い、適宜臨床検査（血液検査、肝腎機能検査、尿検査）を行うことが望ましい。 ②副作用：調査症例 279 例中 7 例（2.51%）に副作用が認められている。食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感、顔面浮腫、血尿、貧血がそれぞれ 1% 未満 ③妊婦・産婦・授乳婦への投与；妊娠中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないため治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する。授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが投与する場合は授乳を避けさせる（動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている）。 ④小児等への投与；未熟児・新生児、乳児に対する安全性は確立されていない。投与経験が少ない ⑤適用上の注意：錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。室温保存

e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症であると診断された患者にだけ投与するとされており、一次性およびその他の二次性カルニチン欠乏症への適応拡大が強く望まれる。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：承認済み 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 原発性および二次性カルニチン欠乏症に適応。カルニチン添加により代謝異常により蓄積した有機酸を有効に除去する。 用法・用量 乳幼児；50-100mg/kg/日、最高3gまで使用可。開始用量は必ず50mg/kg/日から行うこと。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 使用中は臨床症状観察の他、バイタルサイン、定期的な血液・生化学検査および血清カルニチン濃度の測定を行うこと。禁忌は特になし
イタリアの状況	承認状況：承認 添付文書の記載内容：米国に準ずる 効能・効果、対象疾患 同上 用法・用量 同上 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 同上
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	Cochran Review には記載なし
Cochrane Review の採用文献	（別添可）
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8 th ed), Scriver et,al McGraw-Hill, Volume 2 p2128,5097,2134,2137,3922,2270 他,2001	カルニチン補充療法としてグルタミン酸尿症、中鎖アシル CoA 水酸化酵素欠損症、イソ吉草酸尿症、respiratory chain diasease, propionyl CoA carboxylase deficiency などにも適応を記載
大浦敏博、全身性カルニチン欠損症とカルニチン療法 小児科：1042-1048, 1999	一次性（全身性）カルニチン欠損症の本邦例を紹介し、本症が稀な疾患でないこと、早期に発見し、カルニチン大量療法を行えば救命できることを明らかにした。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Cederbaum SD et al: Carnitine membrane transporter deficiency: a long term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. Mol Genet Metab 77:195-201,2002	文献上初めて記載された一次性（全身性）カルニチン欠損症患者のカルニチントランスポーター（OCTN2）の分子遺伝学的解析と20年にわたる観察の結果よりL-カルニチンの大量投与が著効を示すことを報告している。
Winter SC: Treatment of carnitine deficiency. J. Inherit. Metab. Dis. 26: 171-180, 2003	多くの脂肪酸や有機酸代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠損症に対するL-カルニチン療法の有用性を解説したものである。特にL-カルニチン投与が単に補充するだけでなく、有害なアシル化合物を取り除くのに有効であると結論している。
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー

その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	現在エルカルチンの適応はプロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症の2疾患のみであり、現実にはカルニチントランスポーター異常症による全身性カルニチン欠乏症およびグルタル酸尿症、脂肪酸 β 酸化異常症、尿素サイクル異常症など、二次性カルニチン欠乏症があり、現実に使用され効果をあげているばかりか必要不可欠になっている。	
開発が行われなかった理由	患者数が少ないことと製薬会社などを含めて積極的な取り組みが今までなされなかった（機会がなかった）。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
適応外使用通知に則った申請。 現行で使用している疾患を対象にその有用性を後方視的に検討することで証明して早期に適応拡大を進める。	カルニチンの不足は細胞において長鎖脂肪酸からのエネルギーの獲得ができず多くの臓器障害をきたし、致死的になることもあり二重盲検法は適切ではない。現在までに重大な副作用はなく、安全性も高いため適応拡大の早期実現が望まれる。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
青木継稔（東邦大学学長、小児科教授）	大塚薬品	適応拡大の働きかけ（検討中）

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
平成 15 年度研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)
(主任研究者) 大西鐘壽(高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

7. 日本小児腎臓病学会

研究課題:小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討

(小児医薬品調査研究班代表委員)

本田 雅敬(東京都立清瀬小児病院腎内科)

(研究協力者)

服部元史(東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科)

岡田 満(近畿大学医学部小児科)

大友 義之(埼玉県立小児医療センター腎臓科)

土屋 正己(日本医科大学小児科)

研究要旨

小児腎疾患の適応外医薬品の中で使用頻度が高く、コントロールスタディがあるか、既に国際的にも使用頻度が高く保険適用がないと治療に困るものを中心にリストアップし、昨年チェックリストを作成した。1. 微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)治療におけるシクロフォスファミド(CPM)治療, 2. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾン大量療法, 3. 慢性糸球体腎炎の治療におけるジピリダモールの小児への拡大, 4. 頻回再発型ネフローゼ症候群へのミゾリビン(ブレディニン)の適応拡大, 5. アンギオテンシン変換酵素阻害剤及びアンギオテンシン受容体拮抗剤の腎疾患への適応拡大。今年度はこれらについてチェックリストを検討し、各メーカーと接触し、要望書作成について検討した。

A. 研究目的

昨年度かかげた 5 薬品について今後の対応及び各メーカーと接触し、今後の対応を検討した。

2002 年よりプライオリティリストを使用したチェックリストの作成を行い、小児腎臓病学会としての対応の根拠とした。

B. 研究方法

昨年度まで小児腎臓病学会総務委員会委員 5 名が 1 品目ずつ対応し、話し合いを持ち、チェックリストを完成し、そのリストから小児腎臓病学会として今後の対応を検討した。

1)微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)治療におけるシクロフォスファミド(CPM)治療

医薬品名: エンドキサン

症例数: 200-500 例/年

認可年: 1963 年

C. 研究結果

1. チェックリストの作成

国内での承認: 成人他疾患ではあり。小児の安全性は確立されていない。腎疾患での認

可なし

重篤な副作用:骨髄抑制,性腺抑制,発癌など.適正量の使用が重要

海外での状況:米国やドイツなどで小児ネフローゼ症候群にのみ認可

Cochrane Review:小児頻回再発型ネフローゼに有用

Evidence : 有用性に関して Meta-analysis 小児で 2 件, RCT 海外で 2 件, 小児でのみあり

教科書: 海外, 国内で一般的

問題点: 既にエビデンスは十分あり, 副作用の点でも注意が必要だが, 1錠(50mg) 45円であり, 古い薬のため今から日本での治験は無理

2)ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾン大量療法

医薬品名:ソルメドロール

症例数: 50・100例

認可年: 1980年(剤型変更)

国内での状況: 成人, 小児ともショックなど他疾患ではあり

腎疾患での認可なし: 重篤な副作用あり.免疫抑制, 突然死, 不整脈, けいれんなど.適切な使用法の設定が必要

海外での状況:米国やドイツ, フランス, 英国, イタリア, ベルギーなど成人・小児のネフローゼ症候群に認可.米国 1959年

Cochrane Review:記載無し

Evidence: エビデンスレベルの高い報告無し, Historical controlのみ

教科書: 海外, 国内で一般的

問題点: 症例数が少なく, また海外での認可も古く今からエビデンスのある論文が出る事は考えられない.腎以外に様々な疾患で適応外使用がされている.成人でも使用されて

いるが認可されていない.

3)慢性糸球体腎炎の治療におけるジピリダモール

医薬品名:ペルサンチン

症例数: 2・3000例

認可年: 1982年

国内での状況:成人ではネフローゼ症候群であり(剤型により異なる.小児の使用する剤型ではなし)小児についての適応無し, 慢性腎炎での適応無し

重篤な副作用:特になし

海外での状況:成人, 小児とも腎疾患には適応無し

Cochrane Review:記載無し

Evidence: 成人で日本で RCT で有用.海外では多剤で RCT で有用.小児では日本, 海外共に無し

教科書: 海外, 国内で記載あり

問題点: 成人ではネフローゼには適応あり.ネフローゼを伴わない慢性糸球体腎炎には適応無し.小児剤型で適応無し.既に慢性腎炎で幅広く使用され時間が経つ

4)頻回再発型ネフローゼ症候群へのミノリビン

医薬品名:ブレジニン

症例数: 500・1000例

認可年: 1984年

国内での状況:成人ではステロイド抵抗性ネフローゼ症候群であり.頻回再発に対してはなし.小児についての安全性確認されていない?

重篤な副作用:特になし

海外での状況:成人, 小児とも腎疾患には適応無し

Cochrane Review:記載あり.ただし効果無しとして

Evidence: 日本では成人の抵抗性に対する RCT で有用、小児では頻回再発に対する RCT で効果なし。ただし 10 歳以下のサブグループで有用。海外では成人、小児共に無し

教科書：国内で記載あり

問題点：小児に多い頻回再発に適応がない。用量によって効果が異なる可能性あり、用量設定が必要。

5) アンギオテンシン変換酵素阻害剤及びアンギオテンシン受容体拮抗剤の腎疾患への使用

医薬品名：薬剤は多種類

症例数：2000-3000 例

認可年：ACEI の多くは 85 年以降、ARB は 98 年以降

国内での承認：成人では他疾患であり、腎疾患ではなし。小児についての安全性確認されていない？

重篤な副作用：特になし

海外での状況：成人、小児とも腎疾患には適応無し。成人の糖尿病性腎症は適応あり。小児の高血圧では薬剤により適応あり

Cochrane Review: 腎疾患では記載無し

Evidence: 成人では海外で RCT で蛋白減少効果、腎保護作用あり。小児では腎疾患でなし

教科書：海外、国内で記載あり

問題点：薬剤の種類が多い。小児では高血圧での適応もない。まず、どのメーカーが積極的かの調査をし及び降圧剤での小児への適応が必要。

6) 以上の結果からの検討

シクロフォスファミド：エビデンスあり、コクランレビューでの小児での効果が認められている、副作用あり。多数の報告あり。承認が古い。

単価が安い。小児のみで有効

MPT: エビデンスレベルは低い。国内、海外で多数の報告あり。承認が古い。単価が安い。副作用あり。多数の疾患に対し成人で使用されるも適応外

ジピリダモール：海外で承認無し、成人で認可。エビデンス海外ではない。副作用少ない

ミゾリビン：エビデンス弱い。用量設定が必要。海外の承認無し

ACEI, ARB：高血圧では小児で海外で承認薬あり。日本での承認無し

4. チェックリストの活用結果と問題点

チェックリストの分析結果から 1) エビデンスがある。2) 無くても海外で承認されている古い薬剤である。との観点から 2 剤の要望書提出に決定した。

1) 頻回再発型 NS へのエンドキサン

メーカーに協力依頼も進展せず、単価が安い。メーカーにインセンティブが必要

2) ステロイド抵抗性ネフローゼへの MPT

日本腎臓学会へ協力要請。現在日腎も作業中で同時に要望書提出を確認。メーカーへ協力依頼も進展せず。メーカーが吸収合併。協力的ではない。

3) その他の薬剤

ミゾリビン：薬用量変更の治験が必要な事をメーカーに話す。

ACEI, ARB：まず小児高血圧への承認の協力。どの薬剤にするかが問題。

ジピリダモール：今は学会としては行動しない事をメーカーに話す。

5. 今後の問題

現時点で 2 薬剤についても要望書提出をする事を決めたが、いずれもメーカーが協力的ではなく、「学会からの要望書は出すなら勝

手にどうぞ」と言う態度である。要望書提出のための準備も全く協力的ではないため、今後の進展は学会にのみかかっている。メーカー

に対する協力義務のような何らかの規制が必要である。

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
平成15年度研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)
(主任研究者) 大西鐘壽 (香川医科大学小児科名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

8. 日本小児内分泌学会

研究課題 「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」

(小児医薬品調査研究班代表委員)

田中敏章 (国立成育医療センター内分泌代謝科 医長)

(研究協力者)

横谷 進 (虎ノ門病院小児科 部長)

藤枝憲二 (旭川医科大学小児科 教授)

西 美和 (広島赤十字原爆病院小児科 部長)

立花克彦 (神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科 部長)

長谷川行洋 (都立清瀬小児病院内分泌代謝科 医長)

松浦 信夫 (北里大学小児科 教授)

研究要旨：高インスリン血性低血糖症にたいする diazoxide は、医師主導の治験を行う以外に承認への方法はなさそうである。2型小児糖尿病に対する経口血糖降下薬の適応拡大のために、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において松浦班が組織され、質の高い臨床研究を行うことになった。

骨形成不全症に対するビスフォスフォネート製剤による治療および小児の高コレステロール血症に対する治療に関してワーキンググループが組織され、我が国での治療の現状をアンケート調査した。検査試薬に関して、学会としての検査を行う際の説明文を作成した。

高インスリン血症による低血糖症に対する治療薬である diazoxide は、我が国においては20年前にシェリング・プラウ社が開発を断念した。しかしながら、高インスリン血症による低血糖症に対して他に治療薬がないため、シェリング・プラウ社が手配し田中敏章代表専門委員が一括して個人輸入し、必要な主治医のもとに配布している。この diazoxide を、正式の治療薬として厚生労働省に承認してもらうことが目的であるが、シェリング プラウ社には現在開発の意志がない。この事態を打開するには、医師主導の治験を行う以外に道はないと思われる。医師主導の治験を行う際は、シェリング プラウ社も協力する用意がある。しかし、20年以上も前に申請を取り下げた理由は、前臨床試験に対する指摘であったため、その点がクリア出来るかどうかの問題が残る。

我が国では、学童の糖尿病検診によって、小児期発症の2型糖尿病が稀ではないことが明らかにされた。従って小児においても経口糖尿病薬による治療が必要で、実際にかんりの施設で種々の経口薬が投与されている。しかしながら、我が国において経口糖尿病薬は、小児においての適応はまだ認められておらず、また小児2型糖尿病の経口糖尿病薬による治療の歴史も浅いため管理方法も確立されていない。

平成15～17年度の厚生労働科学研究 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野) において、北里大学医学部小児科 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薬のエビデンスの確立の研究：特にメトフォ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、小児2型糖尿病患者を対象に、本剤750mgまたは1500mgを6ヶ月間投与し、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が計画された。

今年度は、新しく組織された骨形成不全症の治療と高コレステロール血症のワーキンググループの活動を主に報告する。

A. 研究目的

1) 骨形成不全症：1998年にGlorieuxらによって重症骨形成不全症に対するパミドロネートの周期的点滴静注療法が報告されて以来、本治療法の有効性については国内外において数多く報告されている。しかしながら、本治療法は現在骨形成不全症の治療として保険適応とはなっておらず、早急な対応が望まれる。本研究の目的は、骨形成不全症のビスフォスフォネート治療の本邦における実態を把握することにある。

2) 高コレステロール血症：米国FDAでは8歳以降の小児高脂血症の治療薬としてプラバスタチンの使用と、10歳以降の家族性高コレステロール血症(FH)に限ってはさらに強力なリピトールの使用を認めているが、日本ではスタチンの小児における適応は認められていない。このような状況を打開するための基礎資料とすべく、専門性の高い小児科医に調査を行った。

B. 研究方法

1) 骨形成不全症：小児内分泌学会の評議員および2000年に行われた厚生科学研究「小児運動系疾患児の介護等に関する研究」骨形成不全症の全国アンケート調査のアンケート送付先を対象に、アンケート調査を行った。総回答数は91通であり、本治療が施行された総患者数は99名であった。

2) 高コレステロール血症：小児内分泌学会評議員を中心とする87名に記名記入法でアンケート調査を行った。

C. 研究結果

1) 骨形成不全症：治療経験を持つ施設数は24施設で、その大半が1施設あたり1-4名であったが、10名以上の治療経験を持つ施設も5施設あった。一方、治療経験の無い施設においては、43施設は本治療の知識は有しているが症例が無かったために行っていないとの回答であったが、本法に関する知識が無いと回答した施設も12あった。治療の適用基準については1-2ヶ月に一度の頻回骨折歴のあるものに限るべきであるとするもの、年1回程度の中等症に限るとするもの、骨形成不全症全例とするものが、ほぼ同数であった。薬剤の投与については、Glorieuxらの報告に準じて3ヶ月ごとに3日間点滴静注を行っている施設が13施設、1ヶ月に一度点滴静注を行っている施設が6施設、その他が5施設

であった。内服薬による治療については服薬の困難さからその有用性を疑問視する回答が多い一方、年長児での効果を期待する回答も見受けられた。

2) 高コレステロール血症：47名(解答率54%)から解答を得た。解答者の半数以上が小児高コレステロール血症の判定基準を総コレステロール値(TC)220mg/dl以上としており、疾患に関する知識がアップデートされていた。一方、最近直接法も可能となったLDLコレステロールは判定基準としては普及していなかった。肥満児を中心とした二次性高コレステロール血症では薬物療法は10%以下の頻度(69例/786例)で行われ、選択薬剤は大半(50/69)がスタチンであった。FH患者では4分の1以上(50/191)で薬物療法が行われ、スタチン(27例)と胆汁酸排泄促進剤(25例)の使用頻度がほぼ同じであった。他の原発性高脂血症は85例であった。小児高コレステロール血症は約40%(21/47)の解答者が治療すべきと考え、FHに限ると60%以上(30/47)が治療を要するとしている。

D. 考察

1) 骨形成不全症：本治療の保険適応を期待する回答は多いが、会社としては現在開発の意志はない。今後適応をとるとなると医師主導型治験を行う以外に方法はなさそうであるが、今調査をさらに深め保険適応のための基礎資料としたい。

2) 高コレステロール血症：FHが他の原発性高脂血症の倍以上の例数が登録されており、遺伝性や診断が明確であり、両親や医師に対するインパクトが強いことを示している。高TC血症の中でもFHは治療すべきと考える小児科医が多く、本症において米国に準じて、薬物療法の適応を小児期から決めておくことには意義が大きいと判断される。

E. 試薬の取り扱い

甲状腺有機化障害の試薬としてパークロレイトがあるが、検査薬として認められているわけではない。日本甲状腺学会では、米国で発売されているパークロレイトの個人輸入がホームページにおいて推奨されている。日本小児内分泌学会としては、試薬としての安全性を調査し、パークロレイトによる統一検査法および検査時における説明・同意のフォーマットを作成することとした。

日本小児内分泌学会会員各位

パークロレイト（過塩素酸カリウム）放出試験について（案）

クレチン症（先天性甲状腺機能低下症）マススクリーニングなどで発見されたクレチン症患者については、適切な年齢で「病型診断」することが診療ガイドライン¹⁾で勧告されている。そのためには、放射性ヨード甲状腺摂取率試験の際にパークロレイトまたはロダンカリを用いて有機化障害の有無を同時に診断すること（パークロレイト放出試験）がしばしば必要になる。しかし、これらの薬品は、日本では診断薬としても治療薬としても承認されていない。

日本小児内分泌学会では、こうした状況を種々に検討した結果、パークロレイト放出試験を必要とする場合には以下に述べるような方法で施行することが適切であると、判断した。

1. 検査薬としては、パークロレイト（特級試薬）を選択する。
2. パークロレイト放出試験に際しては、代諾者（と本人）に事前に十分な説明を行い、書面により同意を取得する。また、本試験の実施にあたっては、原則として施設内倫理委員会（IRB）の承認を得ることとする。
3. パークロレイト放出試験の具体的な実施方法は、別紙に示した通りとする。
4. パークロレイト放出試験において有害事象が生じた場合には、学会事務局（マススクリーニング委員長・薬事委員長）あてにその概要を報告する。

なお、当然のことながら、使用したパークロレイトは保険請求することができない。

説明

検査薬としてはロダンカリを用いることもできるが、パークロレイトを選択した理由は、パークロレイトでは、200mg カプセルが Perchloracap の名称で FDA の承認を受けており²⁾、安全性のデータが入手できるためである。この薬剤を主治医が個人輸入する方法もあるが、カプセル剤であるために小児への使用に適さない。また、100 個単位の包装であること、カプセルが吸湿性を有すること、有効期限が製造後 2 年であることなど、主治医が個人輸入して使用するには不都合が多い。したがって、すでに使用経験の蓄積がある特級試薬を用いるのが、実際的な解決法と考えられる。しかし、パークロレイトは、いずれの薬品を用いるにしても厚生労働省が承認している医薬品ではないため、事前の IRB による承認および十分な説明と同意が必要と考えられる。

1) 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン(1998年版). 日児誌. 102(7): 817-9, 1998

2) Perchloracap は、甲状腺機能亢進症の治療薬として FDA により承認されていたが、現在の適応はパーテクノテイト・シンチグラムにおけるブロックに限られている。

日本小児内分泌学会
マススクリーニング委員会
薬事委員会

パークロレイト放出試験の説明書

1. お子様の病名
クレチン症（先天性甲状腺機能低下症）
2. 予定されている診療行為
パークロレイト放出試験
3. この診療行為が必要な理由
先天性甲状腺機能低下症の原因はさまざまですが、お子様の場合には、甲状腺は正常の位置にありながら、甲状腺ホルモンを作る能力が生まれつき弱い可能性（先天性甲状腺ホルモン合成障害と呼ばれます）がもっとも考えられます。甲状腺ホルモンが作られるにはさまざまな段階が必要です。まず、血液中のヨードが甲状腺に取り込まれ、続いて、ヨードがサイログロブリンというたんぱく質に結合します（これをヨードの有機化といいます）。この有機化の過程に障害があるかどうかは、はじめに服用して甲状腺の中に取り込まれた放射性ヨードが、パークロレイト（過塩素酸カリウム）という粉末を内服した後に甲状腺外に放出されるかどうか（パークロレイト放出試験）によって判断できます。パークロレイト放出試験は、先天性甲状腺機能低下症の病型を知るためには、必要です。
パークロレイト放出試験は、どのようにして甲状腺機能低下が起こっているかを知ると同時に、その異常の永続性（一生にわたる補充療法の必要性）の有無を明らかにし、遺伝相談のために重要な情報を得るために有用です。このため、先天性甲状腺機能低下症の患児には適切な年齢で「病型診断」することが、日本小児内分泌学会・日本マスキリーニング学会の「先天性甲状腺機能低下症の診療ガイドライン」でも勧められています。
4. 他の診療行為との比較
パークロレイト放出試験を行わない場合には、病型について十分な情報が得られないことが多くなります。ただし、すぐに病型が分からなくても、従来どおりの甲状腺ホルモンの補充療法を継続していれば、ご本人にとって当座の不利益は少ないとも考えられます。
5. この診療行為の概略
検査の約1か月前から甲状腺ホルモンをチラーヂン S からチロナミンという薬（このほうが血液からの消失が早い）に変更して服用します。検査の1週間前からは、この薬も中止し、また、昆布などのヨードを多く含む食品を避けます。検査当日の午前中に、放射性ヨード（ヨード123と呼ばれます）のカプセルを内服します。その3（4、5）、24時間後に、服用した放射性ヨードの何%が甲状腺に取り込まれたかを、体外から測定します。その割合がおよそ30%を超えたときに、パークロレイト（過塩素酸カリウム）という粉末を500-1000mg内服し、その後、同じように放射性ヨードの測定を体外から30分、1、2時間後に行い、検査を終わります。
パークロレイトは、米国ではパークロラカップ（タイコ・ヘルスケア社）という商品名で、最近まで甲状腺機能亢進症の治療薬として承認されていました。現在も別の放射性物質（パーテクノテイト）を使った検査に併せて使用することが承認されていますが、日本では、厚生労働省が承認している医薬品ではありません。しかし、実際には、特級試薬と言われる純度の高い試薬が、小児を対象とするパークロレイト放出試験には古くから使われてきました。今回も、使用を予定しているのは、この特級試薬です。
6. この診療行為の危険性
パークロレイトを長期に服用した場合（慢性投与）では、発熱、発疹、リンパ節腫脹、腎障害、無顆粒球症、再生不良性貧血が、使用量が多くなるにつれて多く、報告されています。しかし、今回計画しているような1回だけの内服では、有害事象は報告されていません。
7. 診療行為の予定日
年 月 日、または、その翌日にパークロレイトを服用することを予定しています。

パークロレイトの使用に関する同意書

私は、_____（お子様のお名前）が検査のためにパークロレイトを服用することについて主治医から十分に説明を受け、また、説明文を読んで以下の点について理解いたしました。そのうえでパークロレイトの使用について同意いたします。

- パークロレイトが厚生労働省の承認している薬剤でないこと
- パークロレイトを服用することの必要性
- パークロレイトを服用することにより予想される不利益
- 同意しない場合にも診療上の不利益を受けないこと

年 月 日

説明した主治医（署名） _____

年 月 日

本人（署名） _____

（年齢等を考慮して理解できる場合）

年 月 日

代諾者（署名） _____

この同意書は 2 部作成し 1 部は診療録に保存し、1 部はお渡しいたしますのでお受け取り下さい。

パークロレイト放出試験の概要

申請者 _____ 科 _____

1. 目的

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は新生児マススクリーニングにより高率（約 4,000 出生に 1 人の割合）に発見され、そのうちの約 1/5 は甲状腺ホルモン合成障害による。甲状腺ホルモン合成障害のなかには、甲状腺へのヨードの取り込み、サイグロブリン上のチロシン残基へのヨードの結合（有機化）、ヨードチロシンの縮合、ホルモン合成に利用されなかったヨードチロシンの脱ヨード化などの各段階における障害が知られており、それぞれに属する遺伝子異常が報告されている。クレチン症のこれらの原因は、放射性ヨード（ ^{123}I ）を用いた甲状腺シンチグラム・甲状腺ヨード摂取率検査と、今回申請するパークロレイト放出試験の組合せで「病型診断」を行うことにより、絞り込むことができる¹²⁾。

クレチン症の「病型診断」は、どのようにして甲状腺機能低下が起こっているかを知ると同時に、その異常の永続性（一生にわたる補充療法の必要性）の有無を明らかにし、遺伝相談のために重要な情報を得るために有用である。このため、クレチン症患者を対象として適切な年齢で「病型診断」することが、クレチン症の診療ガイドラインで勧告されている³⁾。

2. 対象

新生児マススクリーニング等により発見され、先天性甲状腺機能低下症として治療された（されている）小児で、超音波検査等により正所性甲状腺が確認された者。

3. 方法

検査日の 5 週間前にレボチロキシン（チラーゲン S®）からその 1/4 量のリオチロニン（チロナミン®）に置き換え、4 週間服用後、投薬を 1 週間中断して検査を行う。

検査当日には通常の方法により ^{123}I 摂取率検査を開始し、3 時間後に摂取率測定とシンチグラムを行う。図 1. に示したフローチャートに従い、摂取率が設定値を超えた時点で、パークロレイト $1\text{g}/\text{m}^2$ （最大 1g ）を内服させ、その後 30 分、1 時間、2 時間の各時点において摂取率を測定する。

パークロレイト服用後に摂取率が 15-20%以上の減少を示した場合に放出試験陽性と判定する。

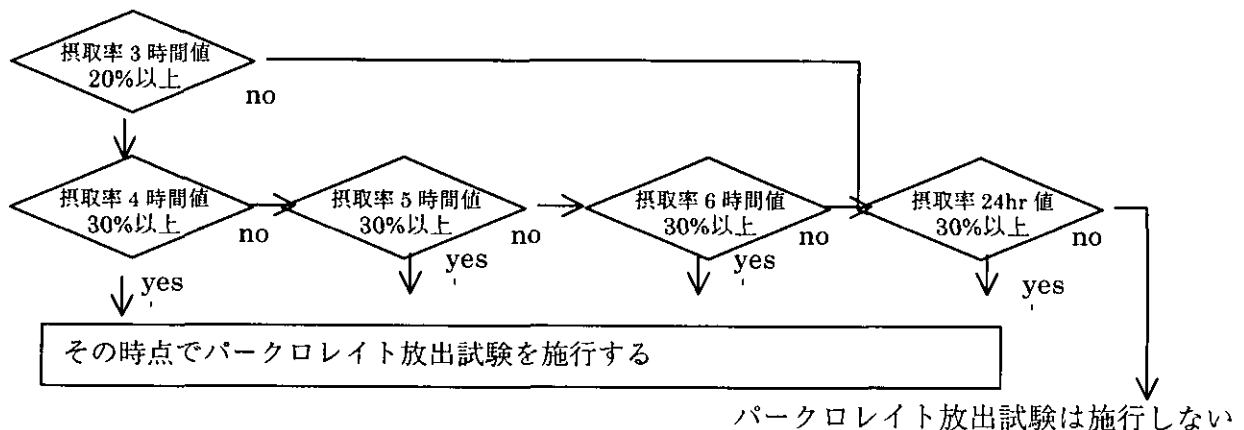


図 1. パークロレイト放出試験施行のフローチャート

4. パークロレイトに関する情報

ここで言うパークロレイトは、過塩素酸カリウム (KClO_4) のことで、クレチン症の病型診断を目的とする放射性ヨード放出試験に古くから用いられてきた。しかし、パークロレイトは厚生労働省の承認する薬剤ではないため、その使用は慎重にすべきであり、十分な説明と同意が必須である。

(1) 今回使用する予定のパークロレイト

「特級試薬」を用いる。「特級試薬」は、小児科領域では古くからパークロレイト放出試験に用いられてきており、現在も小児を対象として本試験を施行しているほぼ全施設において、使用されている。和光純薬と純正化学の過塩素酸カリウム「特級試薬」の純度と規格は下表の通りである。

表 1. 過塩素酸カリウム「特級試薬」の純度と規格

純度	規格 (%以下で表示)						
	Cl	SO ₄	N	Pb	Ca	Fe	Na
99.5%以上	1×10^{-2}	1×10^{-3}	2×10^{-3}	5ppm	5×10^{-3}	5ppm	5×10^{-3}

(2) 国外におけるパークロレイトの承認状況

米国においては、FDA がパークロレイトの 200mg 含有カプセル (Perchloracap®, Tyco Healthcare) をバセドウ病 (Graves 病) の治療薬として承認していた。ただし、2001 年の添付文書では、FDA の承認がパーテクノテイト・シンチグラムにおけるブロックに限られたようである。(この点については、最新の情報を調査中である。)

Perchloracap® を個人輸入して放出試験に使用方法も考えられるが、カプセル製剤であるので、小児への使用に適さない。また、100 個単位の包装であること、カプセルが吸湿性を有すること、有効期限が製造後 2 年であることなど、これを主治医が個人輸入して使用するには不都合が多い。

(3) パークロレイト内服に関わる有害事象

バセドウ病に対するパークロレイトの内服 (慢性投与) では、発熱、発疹、リンパ節腫脹、腎障害、無顆粒球症、再生不良性貧血が、報告されている。しかし、これらの有害事象は用量依存的であり、今回計画しているような単回投与では有害事象の報告はない。

(4) パークロレイト放出試験に関する学会の立場

日本甲状腺学会理事会では、パークロレイト放出試験の必要性を認め、主治医による米国からの Perchloracap の個人輸入により対応するよう勧告している。

日本小児内分泌学会では、上述のように Perchloracap が小児に使用しにくく、従来から特級試薬での経験も蓄積されていることから、IRB による承認とインフォームド・コンセントの取得を前提として、今後も特級試薬を用いることを学会員に推奨し、また、パークロレイト放出試験における有害事象を学会に報告するよう求めている。(小児内分泌学会からの勧告を別紙に示す。)

このような状況のため、小児を対象とするパークロレイト放出試験は、本概要書に書かれたと同様のプロトコールにより、国内の多くの施設で施行されるものと考えられる。

5. 参考文献

- 1) 原田正平: 先天性甲状腺機能低下症. 小児内科. 34(増刊): 626-34, 2002.
- 2) 横谷 進: 先天性甲状腺ホルモン合成障害. 小児内科. 23(3): 357-62, 1991.
- 3) 先天性甲状腺機能低下症マスキングのガイドライン (1998 年版). 日児誌. 102(7): 817-9, 1998.

年 月 日