

副腎ホルモン産生異常に関する研究1 診断に必要なだが保険収載されていない臨床検査に関する研究

研究分担者 高橋 克敏 公立昭和病院代謝内科担当部長
研究分担者 鹿島田 健一 東京医科歯科大学発生発達病態学講師

研究要旨

副腎ホルモン産生異常症の保険未承認の臨床検査では、21-水酸化酵素欠損症（21-OHD）に対する17 α -ヒドロキシprogesteron（17-OHP）の必要性が最も高い。そこで、新規17-OHP測定キットの体外診断薬承認に向けての臨床研究に協力した。体外診断医薬品として17-OHP新規測定キット（17-OH progesteron ELISA「DP」）をPMDAに申請後、2020年12月、17-OHPが承認・保険適応となった（保険点数213点）。副腎ホルモン産生異常症に関する未承認・適応外・禁忌の医薬品・医療機器の予備調査も実施中である。

A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常を呈する難治性副腎疾患の診療には、臨床検査による正確な診断と病態把握が不可欠だが、本邦では保険未収載の検査が少なくない。我々は本研究班の全国調査から、「本邦では、21-水酸化酵素欠損症（21-OHD）に対する17 α -ヒドロキシprogesteron（17-OHP）の必要性が最も高い」ことを明らかにした。今年度の目標は、17-OHP保険収載のための臨床研究を行うこと、また、副腎ホルモン異常症の診療に必要なだが未承認・適応外・禁忌の医薬品・医療機器の予備調査を行うことである。

B. 研究方法

1. 17-OHP測定キットの臨床研究

体外医薬品の承認を目指した17-OHP測定キット（#KAP1401）の臨床試験（下記注1参照）に参加し、PMDAへの申請に協力した。臨床試験の目的は、「既承認品との関連データ」の作成で、既承認品は「17-OHP D-ELISA”栄研”II」（栄研化学）である。（注1：DENISファーマ社〔旧セティ株式会社〕が、DIAsource社製の17-OHP測定キット〔#KAP1401〕を用いた臨床試験を、東京医科歯科大学小児科、および東京都予防医学協会との共同研究のもとに実施した）

2. 副腎ホルモン異常症に必要な未承認・適応外・禁忌の医薬品の調査（体外診断薬を除く）

予備調査表を作成し（資料12および13）、電子メールによる班員対象アンケート調査を実施した。ガイドライン記載が望まれる項目は関係者に周知した。

（倫理面への配慮）

血清17 α -OHP測定キット（KAP1401）の臨床試験は、東京医科歯科大学倫理委員会で、班員対象アンケート調査は、慶應義塾大学医学部（承認番号20170131）および公立昭和病院の倫理委員会で、各々承認済みである。

C. 研究結果

1. 17-OHP測定キットの保険収載

東京医科歯科大学通院中の21-水酸化酵素欠損症患者（0歳-35歳）から、合計81血液検体（男性47検体、女性34検体）を採取し、既存の濾紙血17-OHPと#KAP1401との整合性を21OHD患者検体で確認した。17-OHP濃度は、比較的低値から著明高値まで幅広い検体であり、既承認品との良好な相関が得られた（ $R=0.971$ ）。

2. 副腎ホルモン異常症に必要な未承認・適応外・禁忌の医薬品の調査（体外診断薬を除く）

結果は現在解析中だが、診療ガイドライン改定作業が

最終段階にある原発性アルドステロン症 (PA) についての指摘 (MR 拮抗薬と K 製剤の併用) については、PA ガイドライン作成委員長に情報共有し、ガイドラインへの記載を検討中である。

D. 考察

今回、鹿島田らが協力した 17-OHP 測定キットの臨床研究結果を用いて DENIS ファーマ株式会社が体外診断薬医薬品として PMDA に申請し、2020 年 12 月 2 日に承認、12 月 31 日に 17-OH プログステロン ELISA「DP」が保険適用となった。我々は本研究班の全国調査から、本邦における副腎ホルモン産生異常症の保険未承認臨床検査では、17-OHP の必要度が最も高いことを明らかにしており、今回の保険承認は、21OHD 患者と内分泌専門医双方にとっての吉報である。

一般に、本邦で臨床的有用性の高い検査が保険未収載の理由として、①疾患の稀少性 (採算や検体不足の問題)、②医師のコンセンサス不足 (ガイドラインへの記載を含む)、③検査会社や検査施設の問題、などが考えられる。今回、17-OHP が保険収載された理由として、①の検体不足は鹿島田らの協力で解消され、②は本研究班と小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会が協力して行った全国調査により解消され、③は DENIS ファーマ株式会社により解消された。既に本研究班でおこなった全国調査により明らかとなった臨床的有用性の高い保険未収載検査である、尿ステロイドプロファイル、唾液コルチゾール、抗副腎皮質抗体についても、保険収載を目指し、このような対応が必要である。

「副腎ホルモン異常症に必要な未承認・適応外・禁忌の医薬品 (体外診断薬を除く)」については予備調査結果の解析中だが、必要に応じて、まず本邦ガイドラインに反映させるなどの作業が必要である。今後は、現状・課題・問題点を抽出・整理し、具体的に、医薬品あるいは検査自体の課題・国内外ガイドラインでの推奨・国内申請動向・測定可能施設・侵襲度・代替検査・海外実施状況・国内関連研究班の動向を調査する。これらを踏まえて、関連学会と連携し全国調査を実施し、優先度の高い順に保険収載を目指す。

E. 結論

新規 17-OHP 測定キットの臨床研究に協力し、体外診断医薬品として PMDA に申請後、2020 年 12 月、17-OHP が承認・保険適応となった。また、副腎ホルモン産生異常症に関する未承認・適応外・禁忌の医薬品・医療機器の予備調査を実施中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし