

## 原発性低リン血症性クル病に対する経口リン酸塩製剤に関する要望書

平成 19 年 5 月 24 日

厚生労働省医薬食品局

局長 高橋直人様

審査管理課

課長 中垣俊郎様

日本小児腎臓病学会

原発性低リン血症性クル病は、多くは伴性優性遺伝形式ですが、常染色体優性型および散发型も報告されています。発症機序には、腎近位尿細管でのリン再吸収障害と 25(OH)D から 1,25(OH)<sub>2</sub>D への変換の欠陥が関係しています。腎近位尿細管のナトリウム依存性リン輸送体の活性が低下し、尿中に大量のリン酸塩が排泄されて、低リン酸血症をきたします。また 25(OH)D から 1,25(OH)<sub>2</sub>D に変換されないため、低リン酸血症にかかわらず血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D は低めの正常値をとります。低リン血症性クル病の常染色体優性型では、繊維芽細胞成長因子、腎近位尿細管のナトリウム依存性リン輸送体の活性を調節している液性因子 (FGF23) の突然変異が認められています。小児の臨床症状は、下肢の内反、X 脚や Y 脚などの骨格異常、動揺性歩行、歯の異常、低身長、クル病、骨軟化症で、成人では下肢の変形で生じる関節症、骨軟化症による腰痛や骨折が問題となります。

治療法は経口リン酸塩製剤とビタミン D 投与の併用で、血清リンを 2.5 mg/dl 以上に維持することで、現時点で根治療法はありません。患者のリン酸塩は尿中に恒常的に排泄されるため、すぐに低リン血症をきたすため、1 日の内服回数が多く必要になります。早期診断し、適切に治療を行うことで、内反変形を最小限にとどめ、低身長を予防できることが報告されています。経口リン酸療法は主要な薬物有害反応は下痢ですが、自然に軽快することが多く、有効性と安全性は多数の症例の蓄積から明らかになっています。

経口リン酸塩製剤は、米国ではカプセル剤 (例: K-phos neutral<sup>®</sup> 1 カプセル 250 mg) が市販され、小児常用投与量が年齢別に設定されています (4 歳未満 1 回 1 カプセル 1 日 4 回投与、4 歳以上 1 回 1~2 カプセル 一日 4 回投与)。また Joulie 溶液 (溶液の pH 7.4、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> と NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> のモル比が 4:1 に調合したもの) も使用されています。わが国では、リン酸塩製剤は、輸液の補正用製剤として注射製剤の補正用リン酸二カリウムが承認されていますが、経口投与できる製剤は承認されておらず、化学薬品である中性リン酸ナトリウムを調合して、保護者の承諾の下で使用されている状況です。

以上より、本学会では、経口リン酸塩投与を本症の有効で安全な治療法と考え、1 日でも早く経口リン酸塩製剤を使用したいと考えています。米国での経口リン酸塩製剤を医薬品として承認していただきますよう、ご配慮頂けましたら幸甚に存じます。

日本小児腎臓病学会

理事長 市川家国

薬事委員長 本田雅敬

#### 参考文献

1. Lentz, RD, Brown, DM, Kjellstrand, CM. Treatment of Severe Hypophosphatemia. Ann Intern Med 1978; 89:941
2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17<sup>th</sup> edition.
3. Makitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3591-7.
4. Linda SN, Prashant M, Aparna J, Deepak K. Rickets: Not a Disease of the Past. Am Fam Physician 2006;74:619-26.