

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 4 月 27 日

医薬品名	ジアゾキサイド (欧米での販売名: Proglidem)
概要	低血糖症用剤 (経口剤)
対象疾病	高インスリン血症による低血糖症
外国承認状況	米国 (低血糖症)、ドイツ (低血糖症)、フランス (低血糖症)
<p>[対象疾病について]</p> <p>高インスリン血症性低血糖症は、主に新生児・乳幼児に発症し、インスリンが過剰に産生されてしまうために低血糖をおこす病気である。頻度は低いが、早期に適切な治療が行われないと死亡または高頻度に永続的な知能障害や運動障害を残す重篤な救急疾患である(J Pediatr 1968;72:904-906, Pediatr 2001;107:476-479)。また幼児期以降に発症した場合には、痙攣をおこすためてんかんと間違えられて、適切な治療をうけられず、知能障害をおこした例も多い(日本小児科学会雑誌 107:29-34, 2003)。現在、本邦で個人輸入によるジアゾキサイドの治療をうけている新規患者は、毎年 20~35 名で、継続治療者は約 200~250 名である。その他に、国内で入手が困難なために治療を受けられずに障害を残していく例もあると思われる。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>高インスリン血症性低血糖症の急性期には、血糖値の維持のために通常大量のグルコース投与を必要とし、また投与を中止するとすぐに低血糖が再発する。このような高インスリン血症性低血糖症の持続する低血糖に対してはジアゾキサイドが第一選択薬であり (Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition, 2004)、世界 30 ヶ国以上で承認され、そのうち 20 数カ国では 1970 年代に承認されている。本邦における調査でも、血糖上昇に対して 87%が有効であったと報告されている(日本小児科学会雑誌 107:29-34, 2003)。成人における高インシュリン血症性低血糖症(インシュリンノーマを含む)に対しても同様に有効であると考えられており、小児期から 20 年以上にわたって投与を受けている症例もある。新生児・乳幼児期に治療を開始した症例の約 1/3 は、10 年以内に投与中止可能で、中止後も良好な血糖値を維持するという。</p> <p>その他に有効と考えられる医薬品は、グルカゴン、オクトレオタイド、ステロイドがあるが、グルカゴン、オクトレオタイドは注射製剤であり、またステロイドは副作用が強く、何れも長期的使用は好ましくないことから、経口投与が可能で有効性の高い本剤が第一選択となる。膵臓の垂全摘手術を行うこともあるが、手術症例は思春期に糖尿病を発症する割合が高い。</p> <p>本邦における頻度の高い副作用は、多毛 (含、毛深くなった) (71 例中 28 例, 39%)、むくみ (71 例中 2 例, 2.8%) があり、その他の留意すべき副作用として、高血糖 (71 例中 1 例, 1.4%)、胃腸症状 (嘔吐、下痢) (71 例中 2 例, 2.83%)、肝機能障害 (71 例中 3 例, 4.2%)、血液学的異常 (血小板減少など) (71 例中 1 例, 1.4%)、高尿酸血症 (71 例中 1 例, 1.4%) などがあった(日本小児科学会雑誌 107:29-34, 2003)。しかしこれら副作用による、治療中止症例はなかった。</p>	

〔検討結果〕

国際的にもエビデンスが確立されており、国内においても個人輸入による本剤の使用実績等が学会によりとりまとめられていること等からみて、本剤を人に使用する際の安全性は相当程度確認されているものと考えられる。従って、新たな臨床的懸念がない限り、非臨床試験を追加すべき状況にはないと判断する。本剤に関する我が国での治験が早期に開始されるよう検討すべきである。

高インスリン血症性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性

日本小児内分泌学会薬事委員会, *diazoxide 研究会

田中 敏章 藤枝 憲二 横谷 進 西 美和
立花 克彦 長谷川行洋 一色 玄*

原 著

高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性

日本小児内分泌学会薬事委員会, *diazoxide 研究会

田中 敏章 藤枝 憲二 横谷 進 西 美和
立花 克彦 長谷川行洋 一色 玄*

要 旨

アンケートにより高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性について検討した。58施設71例(男44例,女27例)の主治医の診断の内訳は,高インスリン血性低血糖症46例,ロイシン過敏性低血糖10例,膵島細胞腫(すべて手術例の病理診断)9例,特発性低血糖症4例,その他(新生児低血糖,グルカゴン欠乏症疑い)2例であった。低血糖発症時期は,約3分の1が新生児期に発症しており,1歳未満の発症が86%を占めた。diazoxide 開始時の平均治療量は,6.7±3.2 mg/kg/日であった。血糖上昇に対する主治医の有効性の評価は,87%が有効であった。無効であった例は,膵島細胞腫4例,コンプライアンス不良の高インスリン血性低血糖症1例,および高インスリンが認められなかったグルカゴン欠乏症疑いの1例だけであった。36例に有害事象が認められたが,うち28例が多毛で,治療を中止しなければならないような重篤なものはなかった。合併症・後遺症は,23例(32%)にてんかんが認められ,また早期発症例に,低血糖に関するとと思われる脳室周囲白質軟化症などの頭蓋内器質的障害が高率に認められた。知能予後は約半数に知能障害が認められ,早期発症の重症例,発症から治療開始までに時間がかかった例に重度の知能障害が認められた。

diazoxide は,小児の重篤な疾患である高インスリン血性低血糖症に対して第一選択薬と考えられ,安全性も高いため,わが国における早期の承認が強く望まれる。

キーワード: diazoxide, 高インスリン血性低血糖症, 膵島細胞腫, ロイシン過敏性低血糖症, 痙攣

結 語

diazoxide は,高インスリン血性低血糖症の治療薬として世界36カ国で承認されている。しかしわが国においては約20年前に治験が行われて申請されたが,前臨床試験が不十分だという指摘を受け,申請を取り下げたという経緯があり,いまだに承認されていない。高インスリン血性低血糖症は重篤な疾患であり,diazoxide が教科書的に第一選択薬として認められている¹⁾²⁾, diazoxide は高インスリン血性低血糖症に対して長期的に用いられる唯一の薬であるため,シュering・プラウ社の好意により,わが国においては,代表者(一色 玄,平成13年より田中敏章)が無償で個人輸入し,主治医より申請のあった患者に配布するという形での治療が行われてきている。このような状態

が継続するのは望ましくなく,平成10年より始まった厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究(主任研究者 大西鐘壽)」において,日本小児内分泌学会薬事委員会は diazoxide を,承認すべき最優先の薬としてあげた。今回厚生労働省の正式承認をうけるため,本邦での diazoxide の治療を受けている患者のデータを主治医を通じて収集し,解析した。

対象および方法

1995年9月より2000年7月までに diazoxide の治療経験のある84施設99症例の主治医に対し調査票を送付し,58施設71例(男44例,女27例)の調査票を回収した(73例回収したが,2例は同一症例が2施設より報告されていた)。調査票にて,診断名,diazoxide 投与量,効果,有害事象等を主治医に確認した。

結 果

1. 診断別症例数

(平成14年6月18日受付)(平成14年10月24日受理)

別稿請求先:(〒157-8535)世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター内分泌代謝科

田中 敏章

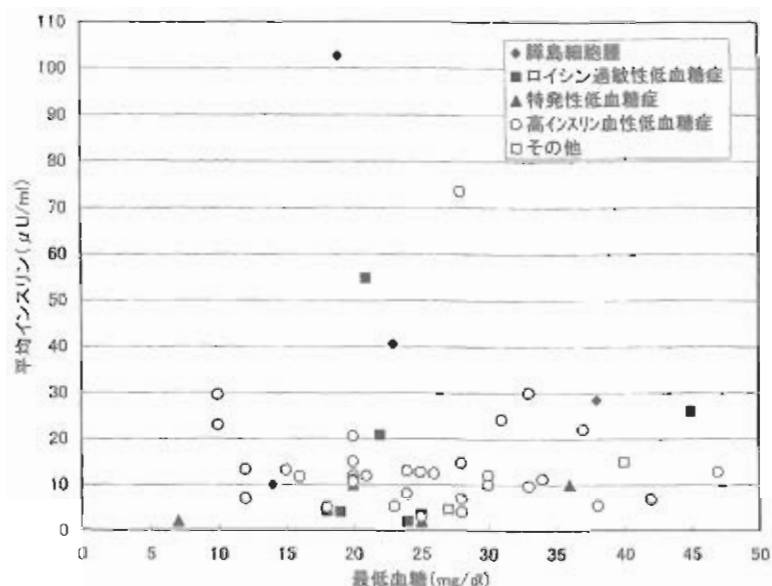


図1 診断別の最低血糖と平均インスリン値

主治医による診断による内訳は、高インスリン血性低血糖症46例、ロイシン過敏性低血糖10例、膵島細胞腫(すべて手術例の病理診断)9例、特発性低血糖症4例、その他(新生児低血糖、グルカゴン欠乏症疑い)2例であった。なお、主治医による診断が膵島細胞腫という場合でも、手術しなければ高インスリン血性低血糖症とした。診断時の最低血糖と平均インスリン値を図1に示した。最低血糖は3例以外は40mg/dl以下であった。必ずしも同一検体による測定でないが、低血糖にも関わらずインスリン値が高値の傾向が認められた。

2. 発症時期別検討

低血糖発症時期別に検討すると(表1)、約3分の1が新生児期に発症しており、1歳未満の発症が86%をしめた。最低血糖値は発症が早いほど低血糖の程度が強かったが、3群間に有意差はなかった(Games-Howell検定)。どの時期の発症でも、痙攣で発症する例が多く、50例(70%)に認められた。生後1週以内の発症は膵島細胞腫の率が高く、2週以降に発症した1例も1カ月以内であった。

3. 治療

diazoxide治療前に治療歴があったものは48例で、ブドウ糖溶液やステロイド剤の投与が多かった。前治療歴がないもの17例、不明6例であった。diazoxide治療に関しての文書同意37例、口頭同意32例、不明2例であった。

投与開始日齢と投与量(mg/kg)を図2に示した。投与開始は、1カ月未満16例、1カ月以上～6カ月未満9例、6カ月以上～1歳未満20例、1歳以上～3歳未満

13例、3歳以上～6歳未満6例、6歳以上6例、不明1例であった。投与期間は1カ月未満7例、1カ月以上～6カ月未満11例、6カ月以上～1年未満10例、1年以上～5年未満22例、5年以上21例で、最高24年であった。アンケート回収時点で投与中51例、終了11例、中止(手術などにより)8例、転院して不明1例であった。開始時治療量は、表1に示すごとく1歳以降の例では比較的少量であった。1週以内発症例では年齢的には比較的少量だが、短期間のうちに最大 14.1 ± 4.2 mg/kg (9.8～21 mg/kg) (9例)に増量されており、うち5例が膵島細胞腫であった。

血糖値のデータが得られた症例における平均血糖の変化を図3に示したが、1カ月以降有意な血糖上昇が認められている。血糖上昇に対する主治医の有効性の評価は表1に示すごとく、87%が有効であった。無効とされた例は、1週以内発症例では4例全例膵島細胞腫(治療量11.4～21 mg/kg)、2週以降～1歳未満発症の1例は6カ月児で、味が悪いので服薬できなかった高インスリン血性低血糖症(治療量16.7 mg/kg)であった。また1歳以降発症の1例はグルカゴン欠乏症疑い例(治療量10 mg/kg)で、高インスリン血症が認められなかった。

膵島細胞腫で、転院のため経過が不明な1例を除いた8例のうちで、無効と判定された4例は、膵亜全摘手術の前にdiazoxide (11.4～21 mg/kg)に加えてステロイド剤、ソマトスタチン・アナログ、グルカゴンの併用治療も受けていた。また血糖上昇に有効と判定された4例では、それぞれdiazoxide (15 mg/kg)単独、diazoxide (12 mg/kg)とソマトスタチン・アナログ、

表1 低血糖発症時期別検討

	1週以内	2週～1歳未満	1歳以降	計
症例数	24	37	10	71
最低血糖値 (mg/dl)	20.4 ± 10.7 (4～45)	25.3 ± 7.0 (7～45)	30.4 ± 11.9 (19～47)	23.9 ± 9.3 (4～47)
痙攣				
有り	17	27	6	50 (70%)
無し	2	5	0	7 (10%)
不明	5	5	4	14 (20%)
診断				
高インスリン血性低血糖	14	26	6	46 (65%)
ロイシン過敏性低血糖	0	7	3	10 (14%)
膵島細胞腫	8	1	0	9 (12%)
特発性低血糖	1	3	0	4 (6%)
その他	1	0	1	2 (3%)
併用療法				
有り	20	16	6	
無し	4	20	4	
不明	0	1	0	
開始時治療量 (mg/kg)	7.8 ± 4.1 (1.4～16.7)	6.7 ± 2.6 (2.4～12.0)	4.7 ± 2.2 (2.0～7.5)	6.7 ± 3.2 (1.4～16.7)
有効性				
有効	20	34	8	62 (87%)
無効	4*	1**	1***	6 (8%)
不明	0	2	1	3 (4%)
合併症・後遺症				
てんかん	8	13	2	23 (32%)
頭蓋内器質的障害	8*	1**	0	9 (12%)
その他	1****	2*****	1*****	4 (6%)
知能予後				
正常	9 (38%)	20 (54%)	7 (70%)	36 (51%)
軽度低下	5 (21%)	2 (5%)	1 (10%)	8 (11%)
中程度低下	6 (25%)	8 (22%)	2 (20%)	16 (23%)
重度低下	3 (12%)	5 (14%)	0 (0%)	8 (11%)
不明	1 (4%)	2 (5%)	0 (0%)	3 (4%)

*膵島細胞腫 **高インスリン血性低血糖 ***グルカゴン欠乏症疑い

*脳梗塞・脳室周囲白質軟化症・硬膜下血腫・頭蓋内出血

**脳萎縮

***甲状腺機能低下症

****胃破裂

*****鉄欠乏性貧血

diazoxide(11.9 mg/kg)とステロイド剤とグルカゴン、diazoxide (10.1 mg/kg) とソマトスタチン・アナログとロイシン除去ミルクの治療が併用されていたので、これらの全体の治療効果としての有効という評価である。

4. 有害事象, 合併症

有害事象は36例に認められ、その内訳は多毛(含、毛深くなった)28例、肝障害3例、嘔気2例、乳房腫大2例、眼瞼浮腫・体液貯留2例で、その他全身倦怠感、ふらつき、発疹、貧血、高血糖、哺乳力低下、低

ナトリウム血症、血小板減少、高尿酸血症、尿検査異常が各1例に認められた。有害事象のために、治療を中断した例はなかった。

合併症・後遺症は、表1に示すごとく23例(32%)にてんかんが認められ、また早期発症例に、低血糖に関連した脳室周囲白質軟化症などの頭蓋内器質的障害が高率に認められた。

5. 予後

知能予後は(表1)、36例(51%)は正常であったが、発症の早いほど正常の割合が少なかった、全体として