

# アログリセムカプセル 25 mg

## 第2部 CTDの概要

### (5) 臨床に関する概括評価

シェリング・プラウ株式会社

## 目次

略語一覧表 .....	1
2.5.1 製品開発の根拠 .....	2
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 .....	4
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 .....	4
2.5.4 有効性の概括評価 .....	7
2.5.5 安全性の概括評価 .....	10
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 .....	12
2.5.7 参考文献 .....	13

略語一覧表

略号	名称
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration)
t <sub>max</sub>	最高濃度到達時間 (time of maximum concentration)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 高インスリン性低血糖症の特性

高インスリン血性低血糖症は、主に新生児及び乳幼児に発症し、インスリンが過剰に産生されるために低血糖を発症する疾患である。病型としては、持続性と新生児期に認められる一過性に分類される。持続性高インスリン血性低血糖症の一部は単一遺伝子病であることが知られているものの、高インスリン血性低血糖症の成因は充分には解明されていない<sup>1)</sup>。

高インスリン血性低血糖症は、発生頻度は低い（国内の年間発生患者数は約30例）が早期に適切な治療が行われないと死亡又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り<sup>2) 3)</sup>、診断から治療開始までの時間が予後を左右するとされている。また、治療により低血糖症が改善してその後、再燃を認めない場合は、一過性高インスリン血性低血糖症の可能性を念頭に置いて、治療の中止を考慮できるが、それ以外では長期間の治療が必要となる。

高インスリン血性低血糖症に有効と考えられる薬剤として、グルカゴン及びオクトレオチドがあるが、いずれも注射製剤であり、長期的使用が好ましいといえるものでない。

### 2.5.1.2 ジアゾキシドの特徴

ジアゾキシドはラット及びイヌに経口または静脈内投与することにより、血中インスリン値を低下させ、血糖上昇作用を示した。ジアゾキシドの血糖上昇作用の機序としては、主に膵島β細胞からのインスリン分泌抑制作用に基づくと考えられる。ジアゾキシドは細胞膜に存在するATP感受性K<sup>+</sup>チャンネルを活性化し、膵島β細胞に対してはインスリン分泌抑制作用を、血管平滑筋細胞に対しては弛緩作用を示す。後者は血圧低下を誘導することにより交感神経系を活性化させるため、遊離されたカテコラミンによる血糖上昇作用（肝グリコーゲンの分解、糖新生等）も一部ジアゾキシドの血糖上昇作用に寄与しているものと推察される。このように、ジアゾキシドの血糖上昇作用は低血糖症の治療に使用されるオクトレオチド、グルカゴン等とは異なる作用機序に基づき発現することから、他剤が無効の症例に対して有効性が期待される。

本剤は経口剤であり、Nelson Textbook of Pediatrics等の教科書<sup>4) 5) 6)</sup>及び「日本小児内分泌学会薬事委員会 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン」<sup>1)</sup>でも高インスリン血性低血糖症の治療の第一選択薬とされており、高インスリン血性低血糖症のうち長期に使用可能な唯一の薬剤と考えられる。

### 2.5.1.3 開発の経緯

#### 2.5.1.3.1 海外での開発の経緯

ジアゾキシドは1960年米国シェリング社（現米国シェリング・プラウ社）によって合成された。当初経口降圧剤として研究開発を開始したが、ジアゾキシド400 mg/日を経口投与した高血圧患者2名（30才男性、60才男性）において4週目に急性糖尿病がみられたとのDolleryらの報告<sup>7)</sup>（1962年）及びジアゾキシドとチアジアジンとの併用投与（経口）した正常イヌにおいて糖尿病がみられたとのWolffらの報告<sup>8)</sup>（1963年）により、ジアゾキシドの経口投与により、糖代謝阻害が起ることが証明された。1964年Drashら<sup>9)</sup>は、各種治療法（ACTH、副腎皮質ホルモン、テストステロン、ヒト成長ホルモン）によってもほとんど改善を認めない小児ロイシン過敏性低血糖症（4才男児）にジアゾキシドの経口投与（1回4 mg/kg、1日3回）を試みた結果、血糖上

昇反応がみられ、低血糖による発作は消失したと報告した。

以後、ジアゾキシドはロイシン過敏性低血糖症のみならず各種低血糖症の治療に用いられるようになり、1967年1月ジアゾキシドの有効性と安全性が“Diazoxide and the Treatment of Hypoglycemia”と題するシンポジウム（The New York Academy of Sciences 主催、ニューヨーク市）において検討された。

米国シェリング社は1967年から臨床試験を行い、ジアゾキシドの有効性及び安全性が確認されたことから、その成績をもってカプセル製剤を1973年1月5日、懸濁液剤を1975年9月15日FDAにそれぞれ申請した。その後、両製剤とも1976年5月28日に承認を取得し、プログリセム®カプセル及びプログリセム®懸濁液として販売していた。現在は、IVAX社（現TEVA社）に製造販売の権利を譲渡し、TEVA社がプログリセム®懸濁液のみ販売している。

#### 2.5.1.3.2 国内での開発の経緯

国内においては、1968年に小児科臨床医により米国シェリング社の関連会社であるエッセクス日本株式会社（現シェリング・ブラウ株式会社）に小児低血糖症の治療を目的としたジアゾキシドカプセルの提供の依頼があった。

ジアゾキシドカプセルは日本では未承認の薬剤であったが、当時小児低血糖症の治療に適切な薬剤がないという事を考慮し、特別の監視下で使用するという条件で、ジアゾキシドカプセルを無償で提供する事とした。

1974年12月日本小児科学会（会長:坂上正道）、日本小児内分泌学研究会（会長:諏訪城三）及び日本小児代謝研究会（会長:荒川雅男）により厚生大臣あて「小児内分泌疾患並びに代謝異常症の特殊治療薬に関する要望書」が提出され、それらの治療薬の1つにジアゾキシドカプセルが含まれていた。

その後、1978年に学会からの強い要望を受けジアゾキシドカプセルの承認申請を行ったが、非臨床試験の追加データを求められたことを主な理由に、申請を取り下げた。このため、ジアゾキシドカプセルは引き続き代表者（大阪市立大学名誉教授 小児科 一色 玄、2001年から国立成育医療センター 内分泌代謝科 田中 敏章）に無償で提供され、医師から申請があった患者に配布することで治療が行われてきた。しかし、このような状態が継続するのは望ましくなく、1998年から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 香川医科大学 小児科 大西 鐘壽）」において、日本小児内分泌学会薬事委員会はジアゾキシドを承認すべき最優先の薬剤とした。

また、1995年9月から2000年7月までにジアゾキシドカプセルの治療経験がある施設のうち、58施設71名（男性44名、女性27名）のジアゾキシドカプセルの有効性及び安全性の調査結果が報告され<sup>10)</sup>、ジアゾキシドカプセルを投与した患者の血糖上昇に対する主治医の評価では、87%（62名/71名）が有効と判定された。

さらに、2005年4月に開催された第4回未承認薬使用問題検討会議において検討された結果、「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。」と結論された。



動態試験<sup>12)</sup>の結果、これら小児患者における血漿中ジアゾキシド濃度の消失半減期は 9.5～24 時間であることが確認された。また、ジアゾキシドによる維持療法を受けている小児患者について実施した血漿中薬物濃度モニタリングから、本薬の有効血漿中濃度は 15～50  $\mu\text{g/mL}$  と推定され、このレベルを維持するための 1 日あたり投与量は 5～19  $\text{mg/kg}$  であることが確認された。

健康成人 (N=10, 外国人) におけるジアゾキシドの *in vitro* 血漿蛋白結合率 (平衡透析法による) は、添加濃度 20～80  $\mu\text{g/mL}$  において 90%～93% と高値を示し、結合蛋白種はアルブミンであることが確認されている<sup>11)</sup>。一方、新生児 (N=9, 外国人) より採取した臍帯血から調製した血漿を用いて測定したジアゾキシドの *in vitro* 血漿蛋白結合率 (平衡透析法による) は、添加濃度 18～20  $\mu\text{g/mL}$  において 85%～90% であり、成人血漿と比較して若干低値を示した<sup>11)</sup>。

表 2.5- 1 臨床薬物動態試験一覧

試験の種類	被験者 (性, N)	被験物質 (投与剤形)	投与量 (投与方法)	採取試料/採取時間	文献
吸収 代謝 排泄	健康成人 (男, 1)	<sup>14</sup> C-ジアゾキシド (溶液)	320 mg (単回経口)	血液：投与後1, 3, 5, 7, 9, 11, 23 hr 及び2-11日目（時間の詳細不明） 尿：0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10, 10-12 hr, その後は24 hrごとに8日間 糞：0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120 hr	11)
	健康成人 (男, 1)	<sup>14</sup> C-ジアゾキシド (カプセル)	300 mg (単回経口)	血液及び尿：7日間（時間の詳細不明）	
吸収 代謝 排泄	健康成人 (男, 1)	<sup>3</sup> H-ジアゾキシド (溶液)	300 mg (単回経口)	血液：投与後3, 6, 12, 24 hr, その後は1日1回6日間 尿：投与日は各回尿, その後は24 hrごとに6日間	13)
	健康成人 (男, 1)	<sup>3</sup> H-ジアゾキシド (カプセル)		血液：投与後3, 6, 12, 24 hr, その後は1日1回6日間 尿：投与日は各回尿, その後は24 hrごとに5日間	
小児PK	小児 低血糖症患者 (男, 1)	ジアゾキシド (静注：溶液) (経口：懸濁液)	Day 1：60 mgを点滴静注(1hr) . 採血(投与後2, 6, 10, 20 hr)及び採尿(0-4, 4-8, 8-12, 12-16, 16-20, 20-24 hr)を実施。 Day 2-9：10 mg/kg/dayを分3にて経口投与。投与1hr前に採血を実施。 Day 10-退院(日数不明)：6.5 mg/kg/dayを分2にて経口投与。投与1hr前に採血を実施。 4 days：30 mg/kg/day 分2の過量経口投与(患者側のミスによる)。 7 days：休薬 3 months：経口投与を再開(投与量の詳細不明)。最終投与日に採血を実施(時間の詳細不明)。		13)
	小児 低血糖症患者 (男, 1)	ジアゾキシド (懸濁液)	投与量の 詳細不明 (約10箇月間 反復経口)	血液：最終投与後0-13 hr	
	小児 低血糖症患者 (男, 1)	ジアゾキシド (懸濁液)	6 mg/kg/day (反復経口)	血液：初回投与後0-24 hr 尿：初回投与後0-4, 4-8, 8-12, 12-20, 20-24 hr	
	小児 低血糖症患者 (男, 1)	ジアゾキシド (懸濁液)	7 mg/kg/day (反復経口)	血液：長期投与中における40 hr休薬直前の投与後0-40 hr 尿：0-24 hr	
血漿蛋白 結合 (in vitro)	健康成人 (性不明, 10)	ジアゾキシド	25 μg/mL*	血液	11)
	新生児 (性不明, 9)			臍帯血	

PK：薬物動態 (pharmacokinetics)

\*：添加濃度

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 国内第 相臨床試験

小児の高インスリン血性低血糖症の患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の治験実施計画の概略を以下に示した。

表 2.5- 2 国内第 相臨床試験の治験実施計画の概略

項目	
治験の目的	小児の高インスリン血性低血糖症患者を対象として、ジアゾキシドの安全性を評価することを目的とする。
治験のデザイン	1群から構成される非盲検試験
対象	高インスリン血性低血糖症患者
被験者数	23名
用法・用量	3～15 mg/kg/日を8時間または12時間ごとに2～3回に分割して経口投与した。必要に応じて脱カプセルまたは粉砕も可とした。初めてジアゾキシドを服用する被験者では、3～5 mg/kg/日を8時間または12時間ごとに2～3回分割投与で開始し、空腹時血糖値が45 mg/dLを超えるまで増量することとした。被験者の血糖値に応じて増量または減量できるが、最大投与量は20 mg/kg/日とした。できる限り食後に投与することとした。
スケジュール	治験の観察・検査の期間は、治験薬投与開始前の検査日から治験薬投与開始後12週目までとする。
評価項目	安全性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象及び副作用</li> <li>・ 臨床検査など</li> </ul> 有効性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血糖について、高インスリン血性低血糖症の診断時に対する投与後の値を評価する。</li> <li>・ HbA<sub>1c</sub>及びインスリンについて、高インスリン血性低血糖症の診断時に対する投与後の値を評価する。</li> </ul>
治験実施施設	他 11 施設

高インスリン血性低血糖症診断時に対する血糖の変化量を表 2.5- 3に示した。高インスリン血性低血糖症診断時の血糖の平均値は36.8 mg/dLで、低血糖疑い例診断基準値<sup>1)</sup> (45 mg/dL以下)に合致していたが、治験期間中は全症例が低血糖疑い例診断基準値を上回った。治験期間中の血糖の平均値(88.3～93.6 mg/dL)及び中央値(80～93 mg/dL)は正常値<sup>14)</sup> (70～110 mg/dL)であり、ほぼ一定の値で推移した。高インスリン血性低血糖症診断時に対する治験薬投与開始前から投与開始後12週目までの血糖の変化量は+51.5～+56.8 mg/dLであった。

表 2.5- 3 高インスリン血性低血糖症診断時に対する血糖の変化量

測定時期	血糖 (mg/dL) n=23		変化量 n=23
高インスリン血性 低血糖症診断時	平均値±標準偏差	36.8±15.6	
	中央値	36	
	最小値～最大値	1～67	
治験薬投与開始前	平均値±標準偏差	89.6±20.8	52.8
	中央値	88	
	最小値～最大値	61～159	
投与開始後 4 週目	平均値±標準偏差	88.3±22.3	51.5
	中央値	80	
	最小値～最大値	60～139	
投与開始後 8 週目	平均値±標準偏差	93.6±19.8	56.8
	中央値	93	
	最小値～最大値	70～148	
投与開始後 12 週目	平均値±標準偏差	91.4±17.2	54.6
	中央値	89	
	最小値～最大値	59～138	

高インスリン血性低血糖症診断時に対するインスリン、インスリン／血糖及び HbA<sub>1c</sub> の変化量を表 2.5- 4、表 2.5- 5及び表 2.5- 6に示した。高インスリン血性低血糖症診断時のインスリンの平均値は 33.1 µIU/mL であった。治験期間中のインスリンの平均値は 6.5～11.1 µIU/mL で、正常値<sup>14)</sup> (5～15 µIU/mL) であり、ほぼ一定の値で推移した。高インスリン血性低血糖症診断時に対する治験薬投与開始前から投与開始後 12 週目のインスリンの変化量は-26.7～-22.0 µIU/mL であった。

高インスリン血性低血糖症診断時のインスリン／血糖の平均値は、3.18 であり、治験期間中の平均値は 0.07～0.12 であった。また、高インスリン血性低血糖症診断時の HbA<sub>1c</sub> の平均値は 3.8% であり、治験期間中の平均値は 4.8%～4.9% であった。HbA<sub>1c</sub> 及びインスリン／血糖は、治験期間中一定の値で推移した。

表 2.5- 4 高インスリン血性低血糖症診断時に対するインスリンの変化量

測定時期	インスリン (µIU/mL) n=23		変化量 n=23
高インスリン血性 低血糖症診断時	平均値±標準偏差	33.1±40.7	
	中央値	18.4	
	最小値～最大値	0.9～143.3	
治験薬投与開始前	平均値±標準偏差	7.7±8.2	-25.5
	中央値	4	
	最小値～最大値	0.9～36.2	
投与開始後 4 週目	平均値±標準偏差	6.5±4.6	-26.7
	中央値	5.5	
	最小値～最大値	0.9～16.7	
投与開始後 8 週目	平均値±標準偏差	9.3±8.3	-23.8
	中央値	9.09	
	最小値～最大値	0.9～35.5	
投与開始後 12 週目	平均値±標準偏差	11.1±11.8	-22.0
	中央値	7	
	最小値～最大値	1.2～41.8	

表 2.5- 5 高インスリン血性低血糖症診断時に対するインスリン / 血糖の変化量

測定時期	インスリン / 血糖 n=23		変化量 n=23
高インスリン血性 低血糖症診断時	平均値±標準偏差	3.18±11.14	
	中央値	0.61	
	最小値～最大値	0.02～54.10	
治験薬投与開始前	平均値±標準偏差	0.09±0.08	-3.1
	中央値	0.05	
	最小値～最大値	0.01～0.34	
投与開始後 4 週目	平均値±標準偏差	0.07±0.05	-3.1
	中央値	0.06	
	最小値～最大値	0.01～0.15	
投与開始後 8 週目	平均値±標準偏差	0.10±0.11	-3.1
	中央値	0.09	
	最小値～最大値	0.01～0.50	
投与開始後 12 週目	平均値±標準偏差	0.12±0.13	-3.1
	中央値	0.08	
	最小値～最大値	0.02～0.49	

表 2.5- 6 高インスリン血性低血糖症診断時に対する HbA<sub>1c</sub> の変化量

測定時期	HbA <sub>1c</sub> (%)		変化量 n=5
高インスリン血性 低血糖症診断時 n=5	平均値±標準偏差	3.8±0.6	
	中央値	3.7	
	最小値～最大値	3.1～4.7	
治験薬投与開始前 n=22	平均値±標準偏差	4.8±0.4	0.9
	中央値	4.7	
	最小値～最大値	4.1～5.9	
投与開始後 4 週目 n=22	平均値±標準偏差	4.8±0.4	1.0
	中央値	4.8	
	最小値～最大値	4.2～5.7	
投与開始後 8 週目 n=23	平均値±標準偏差	4.9±0.4	0.9
	中央値	4.8	
	最小値～最大値	4.2～5.8	
投与開始後 12 週目 n=22	平均値±標準偏差	4.9±0.4	0.9
	中央値	4.9	
	最小値～最大値	4.1～5.8	

原疾患治療目的でジアゾキシド以外の併用薬または併用療法を実施した被験者は 6 名で、他の 17 名はジアゾキシド単独による治療を受けていた。

本治験で投与された 23 名全員が個人輸入のジアゾキシドの服用を継続中の患者であったため、全症例で有効であったと考えられるが、23 名中 17 名において、ジアゾキシド単独療法で血糖値がコントロール可能であった。

#### 2.5.4.2 国内アンケート調査結果

国内では、1968年から代表者（一色 玄，2001年から田中 敏章）が無償で個人輸入し、医師から申請があった患者に配布することで治療が行われてきた。1995年9月から2000年7月までにジアゾキシドの治療経験がある施設のうち、58施設71名（男性44名，女性27名）のジアゾキシドの有効性及び安全性の調査結果が報告された<sup>10)</sup>。血糖上昇に対する主治医の評価は、87%が有効であった。無効と評価された患者は6名であった。

### 2.5.5 安全性の概括評価

#### 2.5.5.1 国内第 Ⅱ 相臨床試験

小児の高インスリン血性低血糖症の患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の治験実施計画について2.5.4.1に示した。

有害事象が発現した被験者数を程度別にまとめ、表2.5-7に示した。有害事象が発現した被験者の割合は78%（18/23）であった。すべての有害事象は軽度または中等度であり、重度、生命を脅かすまたは活動不能に至る有害事象は認められなかった。2名以上の被験者で認められた有害事象は、呼吸器、胸郭及び縦隔障害では上気道の炎症（9名，39%）、感染症及び寄生虫症では胃腸炎（6名，26%）、鼻咽頭炎（4名17%）、臨床検査では、白血球数増加（5名，22%）、血小板数増加（3名，13%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（2名，9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2名，9%）、胃腸障害では嘔吐（3名，13%）、下痢（2名，9%）、全身障害及び投与局所様態では発熱（2名，9%）、代謝及び栄養障害では低血糖症（2名，9%）であった。

小児の高インスリン性血性低血糖症患者にジアゾキシドを投与した時の全般的な忍容性は良好であった。

表 2.5-7 有害事象の発現頻度

有害事象	軽度	中等度	合計 n=23
<b>有害事象発現例</b>	<b>2(9%)</b>	<b>16(70%)</b>	<b>18(78%)</b>
<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>2(9%)</b>	<b>8(35%)</b>	<b>10(43%)</b>
胃腸炎	1(4%)	5(22%)	6(26%)
鼻咽頭炎		4(17%)	4(17%)
気管支炎		1(4%)	1(4%)
ロタウイルス胃腸炎		1(4%)	1(4%)
急性中耳炎		1(4%)	1(4%)
耳下腺炎		1(4%)	1(4%)
水痘		1(4%)	1(4%)
カリシウイルス性胃腸炎	1(4%)		1(4%)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>		<b>1(4%)</b>	<b>1(4%)</b>
耳部損傷		1(4%)	1(4%)
<b>臨床検査</b>	<b>8(35%)</b>	<b>1(4%)</b>	<b>9(39%)</b>
白血球数増加	4(17%)	1(4%)	5(22%)
血小板数増加	3(13%)		3(13%)
ALT 増加	2(9%)		2(9%)
AST 増加	2(9%)		2(9%)
血中 LDH 増加	1(4%)		1(4%)
C-反応性蛋白増加		1(4%)	1(4%)
尿中血陽性	1(4%)		1(4%)
心拍数増加	1(4%)		1(4%)
白血球数減少	1(4%)		1(4%)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>		<b>9(39%)</b>	<b>9(39%)</b>
上気道の炎症		9(39%)	9(39%)
アレルギー性鼻炎		1(4%)	1(4%)
<b>胃腸障害</b>	<b>3(13%)</b>	<b>2(9%)</b>	<b>5(22%)</b>
嘔吐	3(13%)		3(13%)
下痢	1(4%)	1(4%)	2(9%)
歯肉腫脹		1(4%)	1(4%)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>	<b>2(9%)</b>	<b>1(4%)</b>	<b>3(13%)</b>
発熱	1(4%)	1(4%)	2(9%)
不快感	1(4%)		1(4%)
<b>代謝及び栄養障害</b>	<b>1(4%)</b>	<b>2(9%)</b>	<b>3(13%)</b>
低血糖症	1(4%)	1(4%)	2(9%)
食欲減退		1(4%)	1(4%)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		<b>1(4%)</b>	<b>1(4%)</b>
瘻孔		1(4%)	1(4%)
<b>神経系障害</b>		<b>1(4%)</b>	<b>1(4%)</b>
てんかん		1(4%)	1(4%)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，LDH：乳酸脱水素酵素

有害事象発現例欄，各器官別大分類欄の被験者数及び発現頻度は，発現したすべての有害事象に基づき示しているため，表中に示された有害事象の合計とは一致しない。

### 2.5.5.2 国内アンケート調査

ジアゾキシドの安全性の調査の結果<sup>10)</sup>，有害事象は 36 名に認められ，その内訳は多毛（「毛深くなった」を含む）が 28 名，肝障害が 3 名，嘔気が 2 名，乳房腫大が 2 名，眼瞼浮腫・体液貯留が 2 名，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，高尿酸血症及び尿検査異常が各 1 名に認められた。有害事象のために治療を中断した患者はいなかった。

### 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

高インスリン血性低血糖症は、主に新生児及び乳幼児に発症し、インスリンが過剰に産生されるために低血糖を発症する疾患である。高インスリン血性低血糖症の国内の年間発生患者数は約30例と推定され、その発生頻度は低いが、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り<sup>2)・3)</sup>、診断から治療開始までの時間が予後を左右するとされている。新生児期及び乳児期の低血糖は、哺乳力低下、痙攣などの非特異的な症状を呈し、その原因は、インスリンの過剰症、インスリン拮抗ホルモンの欠損症、糖新生の障害または糖原分解の障害等多岐にわたる<sup>4)</sup>。

高インスリン血性低血糖症の急性期には、血糖値の維持のために大量のグルコース投与が必要であるが、投与中止により低血糖が再発する。ジアゾキシド以外に高インスリン血性低血糖症に有効と考えられる薬剤は、グルカゴン、オクトレオタイド及びステロイドがあるが、グルカゴン及びオクトレオタイドは注射製剤であり、ステロイドは副作用が強く、いずれも長期的使用が好ましくないことから、経口投与で有効性が高いジアゾキシドが第一選択となっている。ジアゾキシドは教科書でも高インスリン血性低血糖症の治療の第一選択薬とされており<sup>4)・5)・6)</sup>、高インスリン血性低血糖症の治療薬のうち長期に使用可能な唯一の薬剤である。

以上のことから、高インスリン血性低血糖症患者の治療におけるジアゾキシドの投与は、安全性も良好であり、リスクよりもベネフィットが上回ると思われる。

### 2.5.7 参考文献

- 1) 長谷川奉延, 田中敏章, 神崎晋, 杉原茂孝, 横谷進, 田中弘之, 他. 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2006;110:1472-4.
- 2) Blattner RJ. Central nervous system damage and hypoglycemia. *J Pediatr* 1968 Jun;72:904-6.
- 3) Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001 Mar;107:476-9.
- 4) Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia:Saunders;2004.
- 5) Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York:McGraw-Hill;2006.
- 6) Colin D. Rudolph, Abraham M. Rudolph, Margaret K. Hostetter, George Lister, Norman J. Siegel. *Rudolph's pediatrics*. 21st ed. New York:McGraw-Hill;2003.
- 7) Dollery CT, Pentecost BL, Samaan NA. Drug-induced diabetes. *Lancet* 1962 Oct 13; 2:735-7.
- 8) Wolff FW, Langdon RG, Ruebner BH, Hollander C, Skoglund RD. A NEW FORM OF EXPERIMENTAL DIABETES. *Diabetes* 1963 Jul-Aug;12:335-8.
- 9) Drash A, Wolff F. Drug therapy in leucine-sensitive hypoglycemia. *Metabolism* 1964;13:487-92.
- 10) 田中 敏章, 藤枝 憲二, 横谷 進, 西 美和, 立花 克彦, 長谷川 行洋, 他. 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. 日本小児科学会雑誌 2003;107:29-34.
- 11) Pruitt AW, Faraj BA, Dayton PG. Metabolism of diazoxide in man and experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974; 188: 248-56.
- 12) Pruitt AW, Dayton PG, Patterson JH. Disposition of diazoxide in children. *Clin Pharmacol Ther*. 1973; 14: 73-82.
- 13) Pruitt AW, Dayton PG. A comparison of the binding of drugs to adult and cord plasma. *Europ J Clin Pharmacol*. 1971; 4: 59-62.
- 14) 高久 史麿, 監修, 黒川 清, 春日 雅人, 北村 聖, 編集. 臨床検査データブック. 医学書院. 2007-2008.