

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）	ジアゾキサシド（Diazoxide・Progllicem）	
b. 剤型	カプセル（25mg, 100mg）	
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	小児および成人	
e. 効能・効果、対象疾患	下記疾患に伴う低血糖症 ・ロイシン過敏症、特発性低血糖症、糖尿病、インスリノーマ、膵島過形成、膵臓細胞症 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）但し、剤型の違い（注射剤では、高血圧症）	
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？）	5万例を超えない（過去5年間の実績から年間20～25例の発症）	
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	なし	
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 無 小児での承認 無 開発状況（製造追加の場合も含む）：代表者（平成13年以降、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している。	
c. 海外での開発・販売企業	シェリング・プラウ・コーポレーション	
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	主な外国での発売状況/発売年： ・米国における申請、許可----- 申請1973年1月、許可1976年5月 ・その他の国の市販状況-----東ドイツ（PROGLICEM 100mg） 許可1971年 ソビエト（PROGLICEM 100mg） 許可1971年 西ドイツ（PROGLICEM25mg,100mg） 許可1972年4月 フランス（（PROGLICEM 25mg） 許可1972年11月 フランス（（PROGLICEM 100mg） 許可1976年2月 イタリア（（PROGLICEM 25mg） 許可1974年7月 イタリア（（PROGLICEM 100mg） 許可1974年8月 オランダ（（PROGLICEM 25mg,100mg） 許可1975年9月 オーストリア（（PROGLICEM） 許可1976年8月 イスラエル（（PROGLICEM） 許可1976年12月 製剤は、経口のカプセル剤（25mg,100mg）と注射剤 ・PROGLICEM CAPSULES 25MG ベルギー 許可1974年4月 コロンビア 許可1985年11月 フランス 許可1972年11月 ドイツ 許可1972年4月 イタリア 許可1974年7月 南アフリカ 許可1972年12月 スウェーデン 許可1976年10月 スイス 許可1978年12月 ベネズエラ 許可1985年7月 ・PROGLICEM CAPSULES 100MG アルゼンチン 許可1987年6月 ベルギー 許可1974年4月 コロンビア 許可1985年11月 フランス 許可1976年2月 ドイツ 許可1972年4月 イタリア 許可1974年7月 オランダ 許可1975年9月 スウェーデン 許可1976年10月 スイス 許可1978年12月	

	ベネズエラ 許可 1985 年 7 月 ・その他、HYPERSTAT INJECTABLE SOLUTION は、34 カ国で承認されている。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	なし (国内では未発売)
b. 効能・効果、対象疾患	なし
c. 用法・用量	なし
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	なし
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう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: 1976 年 5 月に承認 添付文書の記載内容: (一般的注意) ● 治療開始したら、患者の状態が安定になるまで、血糖、臨床所見などを注意深く観察する必要がある (通常、数日間で安定になるが、2~3 週間のうちに効果が認められない場合は投与を中止すべきである)。 ● 長期に投与する場合、尿糖、ケトン体を定期的に検査する。 ● 造血系、血清尿酸に対する本剤の作用を銘記しておく (特に高尿酸血症や痛風の既往がある患者で注意)。 ● 腎不全患者では、本剤の血漿半減期が延長するため減量を考慮する必要がある。 ● 腎不全患者では、電解質の検査も必要である。 ● 本剤は降圧剤の作用を増強するため、降圧剤を併用する際には、このことを銘記する。 ● クマリンまたはその誘導体と本剤を同時投与する場合、本剤が蛋白と結合するため、抗凝集剤の用量を減量することを考慮する。しかし、抗凝集作用が増強した報告はない。 ● 本剤はアルブミンからビリルビンに置換される可能性があり、特に新生児において、高ビリルビン血症になることを考慮する。 (患者への情報) 患者は本剤の服用中、定期的な臨床検査によってモニターを行うため、主治医やその関係者に相談し、その指示に従う。 ● 処方通りに定められたスケジュールで服用し、服用しなかったり、用量外の量を服用しない。 ● 主治医の指示なしに他の治療に本剤を用いるべきではない。 ● 本剤を適応症以外に使用してはならない。 ● 食餌療法の指示に従う。 ● 副作用が発現したら迅速に報告する (頻尿、口渇、口酸味など)。 (臨床検査) 次の検査が特に重要である。 血糖、BUN、クレアチニン クリアランス、Ht、血小板、白血球、白血球分画、AST (GOT)、尿酸、尿検査 (糖、ケトン体など) (薬物相互作用) ● 本剤は高い蛋白結合能をもつため、蛋白結合している他の物質と置換する可能性がある (例えば、ビリルビン、クマリンやその誘導体)。 ● 本剤 (経口) とジフェニルヒダントインとの併用では、抗痙攣作用が失われる。 ● チアジドや他の利尿剤との併用では、本剤の血糖、尿酸の上昇作用が増強される。 (臨床検査結果に及ぼす影響) ● 本剤の血糖、尿酸の上昇作用は、糖、尿酸の代謝を阻害する。 ● レニン分泌を上昇させる。 ● IgG 濃度とコルチゾール分泌の低下に注意する。 ● 本剤はグルカゴン反応性インスリン分泌を阻害し、グルカゴンに対して偽陰性反応となる。 <発癌性、変異原性、生殖に及ぼす作用> 本剤の発癌性を評価する長期投与の動物試験は実施されていない。また、変異原性、生殖能に及ぼす作用についての動物試験も行われていない。

<Pregnancy Category C>

ラットにおいて本剤の経口製剤を用いた生殖試験において、胎児吸収の増加、分娩時間の延長、骨格変性がみられた。また、家兎への静注においても、骨格、心に対する催奇性が認められた。

動物実験では、胎盤を通過することが証明されており、胎児の膵臓β細胞破壊の起因となる。妊婦に投与した際の本剤の胎児に対する影響については、十分なデータがないため、妊娠中の安全性は確立されていない。本剤を使用するにあたっては、妊婦への有益性と胎児への危険性を考慮しなければならない。

<非催奇形成作用>

本剤は胎盤を通過するため、臍帯血から検出される。出産前の妊婦に投与した場合、胎児や新生児に対して、高ビリルビン血症、血小板減少、炭水化物代謝異常がみられ、また、成人でみられる他の副作用がみられる可能性がある。

脱毛、多毛性ぜい毛が、妊娠中 19 日から 60 日間経口投与された妊婦の幼児にみられた。

<分娩、出産時>

分娩中の静注は子宮収縮を停止させるが、陣痛促進薬で回復する。本剤を投与する際は注意する。

<授乳中>

本剤の乳汁移行に関する情報はない。他剤の乳汁移行性、授乳中の幼児への有害反応の発現可能性、授乳婦への本剤の有益性を考慮しながら、本剤の投与を中止するか、授乳を中止するか決定する。

<有害反応>

(高頻度で重篤)

- Na と体液貯留が幼児や成人にみられ、心予備能が低下している患者では、うっ血性心不全を引き起こす可能性がある。通常、利尿剤投与により回復する。

(低頻度で重篤)

- 糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧非ケトン性昏睡が、急速に引き起こされる可能性がある。発現した場合、すぐに処置すれば、インスリン治療、体液や電解質バランスを回復させることで通常効果的である。また、本剤の半減期が長いため、長期間の観察が必要である。

(高頻度でみられる他の有害反応)

- うぶ毛増毛が、女性、幼児において主に前頭、背中、四肢部にみられ、本剤の投与中止により回復する。
- 高血糖症や尿糖が発現した場合、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡に陥らないために減量する。
- 胃腸障害とし、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、腸閉塞、下痢、一過性味覚喪失、頻脈、動悸がみられることがある。
- 血清尿酸値上昇がみられることがある。
- 紫斑を伴う/伴わない血小板減少症が発現したら、本剤投与を中止する。
- 白血球減少が一過性でみられることがあるが、感染症の発現頻度が高くなることと関係がなく、本剤の投与中止を考慮する必要はない。
- 皮疹、頭痛、脱力感、倦怠感がみられることがある。

その他の有害反応としては下記の通りである。

(心血管系)

- とくに低血圧が起こる。特にチアジド系利尿剤との併用では増強される。
- とくに一過性の高血圧（原因不明であるが）がみられることがある。
- まれに胸痛がみられることがある。

(血液系)

- 好酸球上昇、Hb、Ht 減少、出血傾向増大、IgG 減少

(肝腎)

- AST、Al-p 上昇、窒素血、クレアチン クリアランス減少、可逆性ネフロ症、尿量減少、血尿、アルブミン血症

(神経系)

- 不安、めまい、不眠、多発性神経症、錯感覚、掻痒、錐体外路兆候

(眼)

- 一過性白内障、結膜下出血、輪状暗点、霧視、複視、流涙症

(骨格・表皮)

- カンジタ性皮膚炎、ヘルペス、骨老化、頭髮脱毛

(全身)

	● 発熱、リンパ節症（その他） ● 痛風、急性脾臓炎、脾臓壊死、塊状乳房 <過量投与> ● 本剤を過剰投与した場合、著明な高血糖症を引き起こす（ケトアシドーシスと関係する）。この場合、速やかにインスリンを投与し、体液再貯留、電解質バランスをはかる。 ● 本剤の半減期が長い（約 30 時間）、過剰投与による血糖値が正常域内で安定化するまで 7 日間以上の観察が必要となる。腹膜透析で 1 例、血液透析で 1 例本剤の血中濃度を下げることに成功したと報告されている。以上
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
	・ USP (The United States Pharmacopeia) 25 548-550 に「Diazoxide」「Diazoxide Capsules」「Diazoxide Injection」「Diazoxide Oral Suspension」掲載されている。 PDR(Physicians Desk Reference)へは、1998 年「Baker Norton Pharmaceuticals, Inc.」の製品として PROGLYCEM(Suspension)が掲載されている（製造はシュERING・プラウと記載）。この年以降の掲載はされていない。
Nelson Textbook of Pediatrics 15th edition, Saunders 1996	「Hypoglycemia」 pp429, pp2065 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第 1 選択薬
Pediatric Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects 2nd edition(Edited by Sizonenko, et al) Williams & Wilkins 1993	「hypoglycemia」 pp585-588 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第 1 選択薬
Current Therapy in Endocrinology & Metabolism 5th edition (Eds. Bardin) Mosby 1994	「Neonatal hypoglycemia」 pp376-380 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第 1 選択薬
今日の小児治療指針 第12版 2000	「低血糖、インスリン過剰症」小國龍也 pp178-179 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第 1 選択薬
専門医による小児内分泌疾患の治療（田苗綾子、他著）診断と治療社1997	「低血糖症」前坂機江 pp175-181 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第 1 選択薬
小児疾患の処方と処置（編集 阿部敏明、他）医歯薬出版1993	「低血糖」遠藤洋臣 pp92-95 高インスリン血性低血糖症は、diazoxide が第 1 選択薬
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
Pruitt AW, Dayton PG, Patterson JH. Clin Pharmacol Therap 1973;14:73-82,	Diazoxide による治療が不可欠であった 4 名の児童での薬物動態試験の結果、血漿中薬物半減期は 9.5～24 時間であった。維持療法中におけるこれらの児童の血漿中 Diazoxide レベルは 15～50mcg/mL であった。これらの児童のうち 1 名で誤って過量投与され 2 日間 100 mcg/mL のレベルが維持されることがあったが、高血糖症とアシドーシスが認められた。二人の児童における未変化体の 24 時間尿中排泄量は投与量のそれぞれ 20、33%であり、維持療法中の他の 1 例では 80%であった。薬物の消退をより正確にとらえるために、³H-Diazoxide (300mg ; 45mCi) を健康成人 (2 名) に経口投与し、薬物動態を検討した結果、血漿中薬物半減期は 24 時間と 36 時間であった。また投与放射活性量の実に 94%が尿中に排泄された。この尿中放射活性の約 50%は未変化体であった。ラットとイヌでの血漿中薬物半減期はヒトに比較して短かった。
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
	疾患の重篤性より、2 重盲検などは行われていない。
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
Grant DB, Dunger DB, Burns EC. Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 1986;279:340-5 Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism.	生後2~8ヶ月の時に発症した高インスリン血症による低血糖にたいしdiazoxide (5~20 mg/kg/day)治療を2~13年続けた。2例は5歳と10歳のときに膵臓の亜全摘が必要であった。2例(3.5歳、9歳)はdiazoxide治療を継続中で、7例は2.5~14歳の間にdiazoxideが中止できた。
Horev Z, Ipp M, Levey P, Daneman DJ. Pediatr 1991;119:717-720. Familial hyperinsulinism: successful conservative management	1家族の13名の子どもの中、4名が高インスリン血症による低血糖症を発症した。1名は、膵臓の亜全摘が必要であったが、3名はdiazoxideの経口投与によって長期に血糖のコントロールが可能であった。
Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H J Clin Endocrinol Metab 1995;80(2):386-392 Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up.	14名の持続性新生児高インスリン血性低血糖症に対し、8名は早期に膵臓の亜全摘をおこない6名はdiazoxide または octreotide で治療された。膵臓の亜全摘をうけた内の6名は、思春期に糖尿病を発症したが、内科的に治療されたものは糖尿病にならなかった。
Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, James RF, Milla PJ, Aynsley-Green A, Dunne MJ J Clin Invest 1997;100:1888-1893 Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin.	7名のATP感受性Kチャンネルの遺伝子異常による持続性新生児高インスリン血性低血糖症に対し、diazoxide (β細胞のATP感受性Kチャンネルアゴニスト)とoctreotideの効果を検討した。5名は良好な反応がみられたが2名は抵抗性であった。
Meissner T, Brune W, Mayatepek E. Eur J Pediatr 1997;156:754-7 Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: therapy, clinical outcome and mutational analysis.	14名の持続性新生児高インスリン血性低血糖症に対し、8名は早期に膵臓の亜全摘をおこない6名はdiazoxideで治療された。治療開始の遅かった6名で精神発達遅滞が認められた。
小池明美、岡村暁子、八十嶋弘一、高橋 豊、土田真美子、松浦信夫 日本小児科学会雑誌 1997;101:1057-1062. 乳児特発性低血糖症の2例—ダイアゾキサイド治療前後のインスリン分泌能の検討—	無熱性痙攣で発症した乳児特発性低血糖症2例に、ダイアゾキサイドを使用した。生後5ヶ月より治療を開始した例は、12歳時に治療を中止することができ、精神運動発達は正常であった。治療開始が生後11ヶ月と遅れた例は、重症の精神発達遅滞を残した。
Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11 Suppl 1:131-141 Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term results.	15名の持続性新生児高インスリン血性低血糖症のうち、9名はdiazoxideで治療され、4名は頻回低蛋白の食事療法だけで治療され、1名は膵臓の亜全摘を受けた。Diazoxideで治療されたもののうち、3名はそれぞれ7.75年間、9.25年間、13年間diazoxide治療を継続している。
Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM. Eur J Pediatr 1998;157:628-633. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria.	77名の持続性新生児・幼児高インスリン血性低血糖症の治療経過について検討した。31名の新生児発症の症例の内、diazoxideで効果がなかったのは、1例だけであった。幼児期早期に発症した39名のうち12名、幼児期後期に発症した7名全例がdiazoxideに良く反応した。反応した例のdiazoxideの量は10~15 mg/kgであった。
田中敏章、藤枝憲二、横谷 進、西 美和、立花克彦、一色 玄	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

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 107(1):29-34,2003		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。平均治療開始、diazoxide 開始時の治療量は、 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。
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	高インスリン血性低血糖症は、新生児・乳児では早期治療をしないとたとえ救命しても重篤な知能障害を残す可能性のある疾患であるが、国の承認をいまだ得ていない薬ということで、施設によっては倫理委員会等の審査のために治療開始までに 1 ヶ月以上もかかるような状況が出てきている。	
開発が行われなかった理由	25 年ぐらい前に申請したが、前臨床試験の追加を指示され、申請を取り下げた経緯がある。平成 13 年に日本小児内分泌学会よりシェーリングプラウ社に要望書をだし、またシェーリングプラウ社も審査管理課と接触したが、昔の経緯のため話は進んでいない。	
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	
医師主導の治験	古い薬で、製薬会社が開発の予算が組めない。	
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
日本小児内分泌学会	研究開発振興課長	平成 12 年 1 月、要望書。
日本小児内分泌学会	厚生労働省審査管理課オーファンドラッグ中島専門官	平成 13 年 10 月 10 日状況説明
日本小児内分泌学会	シェーリングプラウ社	平成 13 年 10 月 31 日開発の要望書