

日本小児内分泌学会 会員各位

パークロレイト（過塩素酸カリウム）放出試験について

クレチン症（先天性甲状腺機能低下症）マススクリーニングなどで発見されたクレチン症患者については、適切な年齢で「病型診断」することが診療ガイドライン¹⁾で勧告されている。そのためには、放射性ヨード甲状腺摂取率試験の際にパークロレイトまたはロダンカリを用いて有機化障害の有無を同時に診断すること（パークロレイト放出試験）がしばしば必要になる。しかし、これらの薬品は、日本では診断薬としても治療薬としても承認されていない。

日本小児内分泌学会では、こうした状況を種々に検討した結果、パークロレイト放出試験を必要とする場合には以下に述べるような方法で施行することが適切であると、判断した。

1. 検査薬としては、パークロレイト（特級試薬）を選択する。
2. パークロレイト放出試験に際しては、代諾者（と本人）に事前に十分な説明を行い、書面により同意を取得する。また、本試験の実施にあたっては、原則として施設内倫理委員会（IRB）の承認を得ることとする。
3. パークロレイト放出試験の具体的な実施方法は、別紙に示した通りとする。
4. パークロレイト放出試験において有害事象が生じた場合には、学会事務局（マススクリーニング委員長・薬事委員長）あてにその概要を報告する。

なお、当然のことながら、使用したパークロレイトは保険請求することができない。

説明

検査薬としてはロダンカリを用いることもできるが、パークロレイトを選択した理由は、パークロレイトでは、200mg カプセルが Perchloracap の名称で FDA の承認を受けており²⁾、安全性のデータが入手できるためである。この薬剤を主治医が個人輸入する方法もあるが、カプセル剤であるために小児への使用に適さない。また、100 個単位の包装であること、カプセルが吸湿性を有すること、有効期限が製造後 2 年であることなど、主治医が個人輸入して使用するには不都合が多い。したがって、すでに使用経験の蓄積がある特級試薬を用いるのが、実際の解決法と考えられる。しかし、パークロレイトは、いずれの薬品を用いるにしても厚生労働省が承認している医薬品ではないため、事前の IRB による承認および十分な説明と同意が必要と考えられる。

- 1) 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン(1998 年版) . 日児誌 . 102(7): 817-9, 1998
- 2) Perchloracap は、甲状腺機能亢進症の治療薬として FDA により承認されていたが、現在の適応はパーテクノテイト・シンチグラムにおけるブロックに限られている。

日本小児内分泌学会
マススクリーニング委員会
薬事委員会

添付資料

1. パークロレイト放出試験の説明内容確認と同意書（例）
2. パークロレイト放出試験の説明書（例）
3. パークロレイト放出試験の計画書（IRB 提出用）(例)

パークロレイト放出試験（試験的臨床）の計画書

申請者 小児科

1. 目的

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は新生児マススクリーニングにより高率（約4,000出生に1人の割合）に発見され、そのうちの約1/5は甲状腺ホルモン合成障害による。甲状腺ホルモン合成障害のなかには、甲状腺へのヨードの取り込み、サイグロブリン上のチロシン残基へのヨードの結合（有機化）、ヨードチロシンの縮合、ホルモン合成に利用されなかったヨードチロシンの脱ヨード化などの各段階における障害が知られており、それぞれに属する遺伝子異常が報告されている。クレチン症のこれらの原因は、放射性ヨード（ ^{123}I ）を用いた甲状腺シンチグラム・甲状腺ヨード摂取率検査と、今回申請するパークロレイト放出試験の組合せで「病型診断」を行うことにより、絞り込むことができる¹⁾。

クレチン症の「病型診断」は、どのようにして甲状腺機能低下が起こっているかを知ると同時に、その異常の永続性（一生にわたる補充療法の必要性）の有無を明らかにし、遺伝相談のために重要な情報を得るために有用である。このため、クレチン症患者を対象として適切な年齢で「病型診断」することが、クレチン症の診療ガイドラインで勧告されている²⁾。

2. 対象

新生児マススクリーニング等により発見され、先天性甲状腺機能低下症として治療された（されている）小児で、超音波検査等により正所性甲状腺が確認された者。

それ以外には、無治療で経過観察となっていた者などで、主治医がヨード有機化障害を疑い検査を必要と考えた場合。

3. 方法

甲状腺ホルモン剤で治療中の場合は、検査日の5週間前にレボチロキシン（チラーヂンS®）からその1/4量のリオチロニン（チロナミン®）に置き換え、4週間服用後、投薬を1週間中断して検査を行う。このとき同時にヨード制限食も開始する。

治療中止後や無治療経過観察の場合は、1週間のヨード制限食のみの前処置を行う。

検査当日には通常の方法により ^{123}I 摂取率検査を開始し、3時間後に摂取率測定とシンチグラムを行う。図1に示したフローチャートに従い（標準は3、24時間値で行う）摂取率が設定値を超えた時点で、パークロレイト（成人1g、20mg/kgを目安に6歳前後で0.5g）を内服させ、その1時間、2時間後に摂取率を測定する。

パークロレイト服用後の摂取率の低下が10%以下は正常、10~20%は判定保留（軽度放出有り）、20%以上の場合に放出試験陽性と判定する。

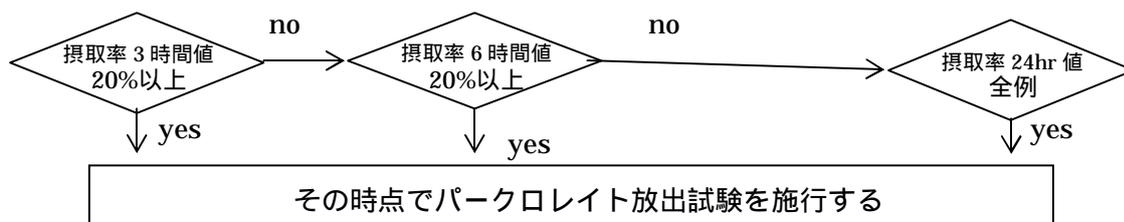


図1 . パークロレイト放出試験施行のフローチャート

4. パークロレイトに関する情報

ここで言うパークロレイトは、過塩素酸カリウム (KC O₄) のことで、クレチン症の病型診断を目的とする放射性ヨード放出試験に古くから用いられてきた。しかし、パークロレイトは厚生労働省の承認する薬剤ではないため、その使用は慎重にすべきであり、十分な説明と同意が必須である。

(1) 今回使用する予定のパークロレイト

「特級試薬」を用いる。「特級試薬」は、小児科領域では古くからパークロレイト放出試験に用いられてきており、現在も小児を対象として本試験を施行しているほぼ全施設において、使用されている。和光純薬と純正化学の過塩素酸カリウム「特級試薬」の純度と規格は下表の通りである。

表1 . 過塩素酸カリウム「特級試薬」の純度と規格

純度	規格 (% 以下で表示)						
	C	SO ₄	N	Pb	Ca	Fe	Na
99.5% 以上	1 × 10 ⁻²	1 × 10 ⁻³	2 × 10 ⁻³	5ppm	5 × 10 ⁻³	5ppm	5 × 10 ⁻³

(2) 国外におけるパークロレイトの承認状況

米国においては、パークロレイトの 200mg 含有カプセル (Perchloracap®、Tyco Healthcare) が販売され、パーテクネタイト・シンチグラムにおけるプロックに対して FDA の承認が与えられている。

Perchloracap®を個人輸入して放出試験に使用方法も考えられるが、カプセル製剤であるので、小児への使用に適さない。また、100 個単位の包装であること、カプセルが吸湿性を有すること、有効期限が製造後 2 年であることなど、これを主治医が個人輸入して使用するには不都合が多い。

(3) パークロレイト内服に関わる有害事象

バセドウ病に対する治療のためにパークロレイトが使用された経験 (内服による慢性投与) では、発熱、発疹、リンパ節腫脹、腎障害、無顆粒球症、再生不良性貧血が、報告されている。しかし、これらの有害事象は用量依存的であり、今回計画しているような単回投与では有害事象の報告はない。

(4) パークロレイト放出試験に関する学会の立場

日本甲状腺学会理事会では、パークロレイト放出試験の必要性を認め、主治医による米国からの Perchloracap の個人輸入により対応するよう勧告している。

日本小児内分泌学会では、上述のように Perchloracap が小児に使用しにくく、従来から特級試薬での経験も蓄積されていることから、IRB による承認とインフォームド・コンセントの取得を前提として、今後も特級試薬を用いることを学会員に推奨し、また、パークロレイト放出試験における有害事象を学会に報告するよう求めている（この件に関する小児内分泌学会の立場を別紙に示す）。

このような状況のため、小児を対象とするパークロレイト放出試験は、本計画書に書かれたと同様のプロトコールにより、国内の多くの施設で施行されるものと考えられる。

5. 参考文献

1. 原田正平：先天性甲状腺機能低下症．小児内科．34(増刊): 626-34, 2002.
2. 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン（1998 年版）．日児誌．102(7): 817-9, 1998.

添付資料

4. パークロレイト放出試験の説明書（例）
5. パークロレイト放出試験の説明内容確認と同意書（例）

資料

試験的臨床としての院内審査を円滑にするために

1. 研究の目的

研究申請書の「1.目的」に記載した。

2. 当院単独の研究か、多施設研究か

当研究自体は、臨床診断を主な目的としているので、個々の患者で完結しており、したがって、当院単独で行われる。しかし、他の施設においても同様のプロトコールで「試験的臨床」が行われる（次項参照）。

3. 多施設研究の場合の研究組織について

本研究は多施設研究ではないが、小児内分泌学会（担当：マススクリーニング委員会および薬事委員会）は本研究の実施要綱を定めて会員に通知するとともに、会員の施設において本研究に際して起こった有害事象を学会に報告するよう、求めている。

4. 製薬企業等による本研究に対する補助の有無

なし。

5. 将来、本研究の成果を企業へ譲渡する可能性を想定しているか

想定していない。

6. 研究自体の被験者数と当院予定試験者数

当院における被験者数は年間 ~ 名と推定される。本研究が承認されれば期間を定めずに継続するが、本研究申請書に記載された状況に変化が生じた場合には再検討する。

7. 各群症例数等の算定根拠

本研究は臨床診断を主な目的とするので、該当する患者に対しては全例がその対象となる。

8. 当院研究責任医師・研究分担医師・研究協力者

研究責任医師：小児科部長

研究分担医師：小児科医員

9. 対象疾患の標準療法について

本研究は診断にかかわるものなので、この申請書では治療法について言及しない。

10. 研究対象となる治療法、診断法に関する資料（代表的な文献等の添付）

クレチン症の診療ガイドライン²⁾

11. 本研究が臨床の進歩に及ぼす効果について

本研究が臨床診断として個々の患者に有用な情報をもたらすことは1項(目的)に述べた。本研究は、日本および世界においてクレチン症の病型分類(さらには病因分類)に基づいたデータを蓄積しようとする動きに軌を一にしている。それにより、病型(病因)ごとの臨床像を明らかにしてそれぞれへのより適切な対処法を確立し、また、甲状腺の生理学および病態生理学に新たな情報を与えることが期待される。

12. 研究対象者の年齢(成人のみで行うことは不可能なのか)

クレチン症の大部分は新生児マススクリーニングによって発見される。それらの患者については実施が可能な年齢(通常3-5歳)に達したときに病型診断を行うことが、ガイドラインによって奨励されている²⁾。理論的には成人において病型診断を行うことも可能であるが、この時期においてのみ、(1)病型を知ることにより小児期の治療のコンプライアンスを高め、(2)次子への遺伝相談に役立て、(3)新生児マススクリーニング以降の臨床データとドッキングした情報を保持することができる。

13. 割付の有無と割付の方法

割付は行わず、施行例には共通の方法が選択される。

14. 統計解析の方法

本研究の主な目的は臨床診断であるので本研究自体には統計解析は含まれない。

15. 新たな検体採取の有無

放射性ヨード摂取率検査にパークロレイト放出試験を追加することにより新たな検体採取は生じない。しかし、ヨード摂取率の測定が2-3回、通常より多く行われる(プロトコール参照)。

16. 検体の院外持ち出しの有無

なし。

17. 検査実施主体の場所、検査担当者

該当しない。

18. 検査を外部検査会社に委託する場合、被験者のプライバシー保護に関する契約内容

該当しない。

19. 得られた研究結果が、被験者の治療に還元されるか

本研究は臨床診断を主な目的としているので、結果は患者(代諾者)に報告され、治療および遺伝相談に役立てられる。

20. 被験者費用負担の範囲と金額

被験者の費用負担は生じない。

21 . プライバシー保護に関する規定

院内の生体検査の一環として行われるので、プライバシー保護は通常の診療の範囲で保証される。

22 . 健康被害補償に関する体制等

治験と異なり、企業と無関係に行われる研究のため、健康被害への補償は準備していない。実際の報告に照らしても、その単回投与による健康被害は想定していない。

パークロレイト放出試験の説明書

1. お子様の病名
クレチン症（先天性甲状腺機能低下症）

2. 予定されている診療行為
パークロレイト放出試験

3. この診療行為が必要な理由

先天性甲状腺機能低下症の原因はさまざまですが、お子様の場合には、甲状腺は正常の位置にありながら、甲状腺ホルモンを作る能力が生まれつき弱いおそれがある（先天性甲状腺ホルモン合成障害と呼ばれます）ことが最も考えられます。甲状腺ホルモンが作られるにはさまざまな段階が必要です。まず、血液中のヨードが甲状腺に取り込まれ、続いて、ヨードがサイログロブリンというたんぱく質に結合します（これをヨードの有機化といいます）。この有機化の過程に問題があるかどうかは、放射性ヨード（ごく弱い放射線を出すヨード試薬）を初めに服用して、それが甲状腺の中に取り込まれた後、パークロレイト（過塩素酸カリウム）という粉末を内服した後に、放射性ヨードが甲状腺外に放出されるかどうか（パークロレイト放出試験）によって判断できます。パークロレイト放出試験は、先天性甲状腺機能低下症の病型を知るために必要な検査とされています。

パークロレイト放出試験は、どのようにして甲状腺機能低下が起こっているかを知ると同時に、その異常の永続性（一生にわたる甲状腺ホルモン補充療法の必要性）の有無を明らかにし（「病型診断」と言います）、遺伝相談などのための重要な情報を得るためにも有用です。このため、先天性甲状腺機能低下症として治療中のお子様には、適切な年齢で「病型診断」することが、日本小児内分泌学会と日本マス・スクリーニング学会合同で作成した「先天性甲状腺機能低下症の診療ガイドライン」でも勧められています。

4. 他の診療行為との比較

パークロレイト放出試験を行わない場合には、病型について十分な情報が得られないことが多くなります。ただし、すぐに病型が分からなくても、従来どおりの甲状腺ホルモンの補充療法を継続していれば、ご本人にとって当座の不利益は少ないとも考えられます。

5. この診療行為の概略

検査の約1か月前から甲状腺ホルモン薬をレボチロキシンナトリウム（商品名：チラーヂン S など）からリオチロニンナトリウム（商品名：チロナミンなど）という薬（このほうが血液からの消失が早い）に変更して服用します。検査の1週間前

からは、リオチロニンナトリウムも中止し、また、昆布などのヨードを多く含む食品を避けます。検査当日の午前中に、放射性ヨード（ヨード 123 と呼ばれます）のカプセルを内服します。その3、および24時間後に、服用した放射性ヨードの何%が甲状腺に取り込まれたかを、体外から測定します。その割合がおよそ30%を超えたときに、パークロレイト（過塩素酸カリウム）という粉末を0.5~1.0g（体重、年齢で異なる）内服し、その後、同じように放射性ヨードの測定を体外から1、2時間後に行い、検査を終わります。

パークロレイトは、米国ではパークロラカップ（タイコ・ヘルスケア社）という商品名で、最近まで甲状腺機能亢進症の治療薬として承認されていました。現在も別の放射性物質（パーテクノテイト）を使った検査に併せて使用することが承認されていますが、日本では、厚生労働省が承認している医薬品ではありません。しかし、実際には、特級試薬と言われる純度の高い試薬が、小児を対象とするパークロレイト放出試験には古くから使われてきました。今回も、使用を予定しているのは、この特級試薬です。

6. この診療行為の危険性

パークロレイトを長期に服用した場合（慢性投与）では、発熱、発疹、リンパ節腫脹、腎障害、無顆粒球症、再生不良性貧血が、使用量が多くなるにつれて多く、報告されています。しかし、今回計画しているような1回だけの内服では、有害事象（副作用）は報告されていません。

7. 診療行為の予定日

年 月 日、または、その翌日にパークロレイトを服用することを予定しています。

パークロレイト放出試験の説明内容確認と同意書

(患者さん用・診療録用)

患者 _____ 様

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日 _____ 時に以下の通り説明いたしました。

病院 _____ 科 医師 (署名) _____

病名: クレチン症 (先天性甲状腺機能低下症)

診療行為の名称: パークロレイト放出試験

この診療行為の必要な理由

他の診療方法との比較

この診療行為の概略: この診療行為には、厚生労働省の承認していない薬品 (特級試薬) であるパークロレイトの内服を含みます。

この診療行為の危険性

その他 (_____)

この診療行為の予定日 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日またはその翌日

説明の診療録記載

交付した説明書類: パークロレイト放出試験の説明書

以上のとおりですが、わからない点がありましたら質問して下さい。納得できない場合は、他の医師の意見 (セカンドオピニオン) を聞くことをお薦め致します。そして理解でき、診療行為を受けることに同意していただければ、以下の文章の _____ に _____ を付け、以下の同意書に署名して下さい。

上記診療行為を選択されない場合にも、不利益な扱いをうけることはありません。

上記診療行為について十分な説明を受け理解しました。その上で診療行為を受けることに同意します。

_____ 年 _____ 月 _____ 日 _____ 時

住 所 _____

電話番号 _____ (_____) _____

患者氏名 (可能なら署名) _____

代諾者 (署名) _____ (続柄: _____)

同席者 (署名) _____

説明書類を受領しました。 受領者 (署名) _____