

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）	医薬品名：塩酸サプロブテリン、商品名：ビオブテン
b. 剤型	顆粒剤 2.5%
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・ いいえ
d. 対象年齢	新生児、乳幼児を含めて小児・成人まで
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい・いいえ テトラヒドロビオブテリン反応性高フェニルアラニン血症（BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症、BH₄ 反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症）における血清フェニルアラニン値の低下 備考：テトラヒドロビオブテリン（BH₄）反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会における設定による。 なお、BH₄ 負荷試験による診断は、新生児マス・スクリーニング等で血中フェニルアラニン値の異常を認めたものに対して、BH₄ 負荷試験（1回と4回）を実施し、血中フェニルアラニンが低下した症例は、さらに1週間（4日目と7日目にフェニルアラニン値測定）のBH₄ 負荷試験を実施して確定診断を行い、テトラヒドロビオブテリン（BH₄）反応性高フェニルアラニン血症と診断する。 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・いいえ（はいの場合は以下に記載） 【既に承認が得られている対象、効能・効果】 ジヒドロビオブテリン合成酵素欠損、ジヒドロブテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	【適応となる対象疾患の新規症例数の予測】 年間 10 症例未満 【既承認適応の症例数】 28 例（ジヒドロビオブテリン合成酵素欠損 24 例、ジヒドロブテリジン還元酵素欠損 4 例）
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	開発発売：第一サントリーファーマ株式会社 販売：マルホ株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有／無 1992年3月27日 小児での承認 有／無 1992年3月27日 （再審査期間：2002年3月26日満了）
c. 海外での開発・販売企業	
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有／無 承認年月日 小児での承認 有／無 開発中であれば開発国と開発状況を記載 現在、BioMarin が米国で開発中

3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ビオプテン
b. 効能・効果、対象疾患	ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下
c. 用法・用量	通常、塩酸サプロプテリンとして1日2～5mg/kgを1～3回に分割経口投与するが、血清フェニルアラニン値が正常域に維持される用量をもって、有効維持量とする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	①効能又は効果に関連する使用上の注意 本剤は、確定診断によりジヒドロビオプテリン合成酵素欠損症、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症に特定されたものに投与すること。 ②慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1. 重篤な脳器質障害、てんかん、痙攣発作等のある患者〔失神発作、痙攣の発現、痙攣発作回数の増加が認められている〕 2. 低出生体重児、新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 3. 重篤な肝障害のある患者〔AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇が認められている〕 4. 薬物アレルギーのある患者 5. 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者〔使用経験が少ない〕 ③重要な基本的注意 本剤は長期にわたり投与される薬剤であるため、定期的に治療効果及び副作用の観察を行うこと。 ④相互作用 併用注意（併用に注意すること） レボドパ：興奮性、易刺激性が生じることがあるので、このような場合には減量するなど慎重に投与すること。 併用することにより相加的にカテコールアミンの産生が増加するためと推測される。 ⑤副作用 副作用等発現状況の概要：安全性評価の対象となった318例中68例（21.4%）に副作用が認められ、その主なものは、睡眠障害等の精神神経系症状13.8%(44/318)、頻尿等の泌尿器系症状9.1%(29/318)、軟便等の消化器系症状2.8%(9/318)等であった。なお、異型高フェニルアラニン血症16例中1例に痙攣発作回数が増加したとの報告があった。（承認時） ⑥妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕

	2) 授乳婦 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。 〔動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている〕 ⑦小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児へ投与する場合は低用量より開始するなど、慎重に投与すること。〔幼若ラットに本剤を投与した場合、血漿中及び脳内総ビオプテリン濃度が成熟ラットに比し高くなることが報告されている〕
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	適応が異型高フェニルアラニン血症に限定されており、BH4 反応性高フェニルアラニン血症患者への使用が認められていない。今後の効能追加が強く望まれる。 用法・用量の記載を追加 BH4 反応性高フェニルアラニン血症患者に対しては、塩酸サプロプテリンを原則として1日 10mg/kg (分3) 投与する。血清フェニルアラニン値について、乳幼児では2～4mg/dl を目標に、それ以外では PKU 治療指針改訂委員会 (1995 年) が示した年齢に相応したフェニルアラニン値の目標値に準拠して投与量を適宜増減する。必要に応じて低フェニルアラニン食の併用も考慮する。
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：未承認
	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
の状況	承認状況：
該当せず。外国では販売されていない。	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
5. エビデンスのレベル (別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochran Review の評価 (全文は資料として別添)	現時点では行なわれていない。
Cochran Review の採用文献	(別添可)
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
BH4 反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会 (北川照男委員長)、松原洋一ら：特殊ミルク情報 第 38 号 44-59, 2002 年 11 月	専門委員会において本疾患の診断および治療方法が検討され、下記の基準が設定された。 暫定診断基準 (1)BH4・1回負荷試験 新生児マス・スクリーニングで高フェニルアラニン (Phe) 血症が見出された新生児について、ビオプテリン代謝異常の有無を確かめるために、「テトラヒドロビオプテリン

欠乏症暫定勧告治療指針の作成の経緯と治療指針について（BH₄ 欠乏症暫定勧告治療指針検討会）」に準じて BH₄ による 1 回負荷試験を行い、原則として 24 時間までの血中 Phe 値の推移と血中・尿中のプテリジン分析やジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）活性を測定する。

〔判定基準〕

プテリジン分析やDHPR活性に異常がなくBH₄負荷後4～24時間で血中Phe値が負荷前値から20%以上低下した場合、またはBH₄反応性が疑われる場合、次のBH₄反応性の確認試験を行う。確認試験は原則として順次BH₄・4回負荷試験、BH₄・1週間投与試験を行うが、確定診断が可能と判断された時点でその後の試験を省略してもよい。

(2) BH₄・4回負荷試験

上記BH₄・1回負荷試験でBH₄反応性が確認された患者、あるいは疑われた患者を対象にBH₄の反応性の再現性を確認するためBH₄・4回負荷試験を実施する。原則としてPhe制限食を中止し可能な限り普通食下で血中Phe値を6mg/dl以上にして実施する。早朝空腹時にBH₄を10mg/kg、投与開始24時間後に10mg/kg、36時間後に5mg/kg、48時間後に5mg/kg 経口投与し、臨床症状等の観察を行いながら、BH₄投与開始前および投与開始後4, または8, 24, 52時間後の血中Phe値の推移を検討する。また、可能であれば血中、尿中のプテリジン値も併せて検討する。

〔判定基準〕

以下の基準を満たした場合、次の1週間投与試験で確定診断を行う。

- i) 血中Phe値が負荷前値10mg/dl以上の場合、BH₄投与開始52時間後の血中Phe値低下率が原則として20%以上
- ii) 血中Phe値が負荷前値10mg/dl未満の場合、BH₄投与開始52時間後の血中Phe値低下率が原則として30%以上

(3) BH₄・1週間投与試験

BH₄・4回負荷試験等の成績からBH₄・1週間投与試験での確定診断や治療のための予備検討が必要と判断された患者を対象に、BH₄・1週間投与試験を行う。原則としてPhe制限食を中止し可能な限り普通食下で血中Phe値を6mg/dl以上にして実施する。普通食下でBH₄を原則として1日20mg/kgを3回に分け7日間連続投与し、臨床症状等の観察を行いながら、試験開始前、試験開始後4日、7日に血中Phe値の推移を検討する。可能であれば血中・尿中のプテリジン値も併せて検討する。

〔判定基準〕

以下の基準を満たした場合、BH₄反応性高Phe血症と診断する。

- i) 普通食下 20mg/kg/日 1週間投与で血中Phe値がBH₄投与開始前値に比し原則として50%以上低下
- なお、いずれの負荷試験においても普通食下摂取Phe量が少なく新生児マス・スクリーニング時に比し十分な血中Phe値の上昇が見られない場合は、新生児マス・スクリー

	ニング時の血中Phe値等普通食下で評価が可能と判断されるBH₄投与前値を参考値として血中Phe低下率を算出して判定する。 暫定治療基準 普通食下、BH₄を原則として1日10mg/kg（分3）から投与を開始し、臨床症状等の観察を行いながら、血中Phe値に応じて以下の治療基準に従い以降の治療方法を検討する。なお、治療目標とする血中Phe値は原則として乳幼児期の場合 2～4mg/dlを目標に、それ以外ではPKU治療指針改訂委員会（1995年）が示した年齢に相応したPhe値の目標値に準拠して行う。 i）血清Phe値が治療目標とするPhe値に安定して到達する場合： ア．引き続きBH₄投与による薬物療法を行う。また、血中Phe値、Phe耐容能および臨床症状等の推移をみて適宜BH₄の投与量の減量を行い患者の最適用量を検討する。 ii）血清Phe値が治療目標とするPhe値に安定して到達しない場合： ア．血清Phe値、Phe耐容能および臨床症状等の推移をみて適宜BH₄の投与量を増量する。但し、1日投与量として原則として20mg/kg/日を超えないものとし、副作用が見られた場合はBH₄の投与を減量するか、または中止する。 イ．20mg/kg/日のBH₄投与によっても治療目標とする血中Phe値に到達しない場合は、Phe制限食による併用し、BH₄の投与が患者にとって有用と思われる場合は、その投与を中止する。 ウ．副作用等によりBH₄の投与が困難であると予測される場合は、BH₄の減量し、Phe制限食を併用するか、BH₄を中止して低Phe食による食事療法に切り換える。 治療開始以降の臨床的観察を慎重に行い、原則として乳児期は週1回、幼児期以降は月1～2回の頻度で臨床的観察を行う。なお、発達検査、脳波所見および臨床検査については適宜実施することが必要である。
Scriver CR et al: Human Mutation 21:333-344,2003	PAHdb2003（PKUに関する特別記事、フェニルアラニン水酸化酵素変異に関するデータベース）のなかで、BH₄反応性高Phe血症/BH₄反応性PAH欠損症の存在とその変異遺伝子型が紹介されている（主要な引用文献：Kure S et al: Journal of Pediatrics135(3):375-378,1999、Erlandsen H et al: J Inherit Metab Dis.24(2):213-230, 2001）。
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

Shintaku H et al: <i>Pediatr Res</i> 55(3),2003	新生児マス・スクリーニングで高フェニルアラニン血症として発見された 12 施設 12 症例を対象に、診断を目的とした BH_4 負荷試験を行い、暫定診断基準(上記、特殊ミルク情報報告)を定めた。 普通食下、BH_4を原則として 1 日 10mg/kg(分3)を投与し、PKU治療指針改訂委員会(1995 年)の年齢に相応したフェニルアラニン値の目標値に準拠して、血中フェニルアラニン値に応じて、暫定治療基準を定めた。 長期投与試験(3カ月～4年8カ月)は9例に試みられ、BH_4単独療法 6 例中 5 例は適正なフェニルアラニン値に維持された。食事療法を併用した 3 例中 1 例では BH_4投与を中止し、1 例では BH_4の投与量を減量した。 嘔吐がみられ BH_4投与量を減量した 1 例を除き、臨床特に関心となる副作用等、有害事象は認められなかった。
Muntau AC et al: <i>New Eng J Med</i> 347(26):2122-2132, 2002	軽度の高フェニルアラニン血症または軽度のフェニルケトン尿症の患者 31 例中 27 例で、テトラヒドロbiopterinにより、血中フェニルアラニン濃度が有意に低下した。古典的フェニルケトン尿症患者 7 例では反応を示さなかった。テトラヒドロbiopterin反応性はフェニルアラニン水酸化酵素の遺伝子変異の型との関連性が示され、それらの患者のQOLの改善につながる事が示唆された。
Kure S et al: <i>Journal of Pediatrics</i> 135(3):375-378,1999	フェニルアラニン水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロbiopterinを投与すると、軽度高値を示す血中フェニルアラニンが徐々にではあるが低下する 4 症例を経験した。尿中のプテリン分析やジヒドロbiopterin還元酵素の活性に異常のある者はなく、4 患児共にフェニルアラニン水酸化酵素遺伝子に変異を持っていた。補酵素の補充により治療可能な高フェニルアラニン血症という新しいサブグループがあることが示唆された。
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
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
その他(現在までの安全性に関するデータ:市販後調査データの要約)	既承認の市販後調査が全例を対象に10年間行われた。延べ30症例の市販後調査結果が収集、まとめられた。 (概略) 調査方法:全例調査 調査期間:10年間 収集症例数:のべ30例(開始時20例)(BH_4反応性高フェニルアラニン血症患者3例を含む) (副作用発現状況) 10年間に収集された副作用発現症例は11例32件であり、

	いずれも中等度もしくは軽微な症例であり、重篤な副作用はなく、副作用により本剤の投与を中止した症例はなかった。 発現した副作用の内訳：中枢・末梢神経系障害5例 16件、自律神経系障害1例 1件、視覚障害2例 6件、精神障害2例 3件、消化器障害1例 1件、肝臓・胆管系障害4例 5件。 重点調査事項：神経症状である「痙攣悪化1例2件」、「痙攣(2例2件)」、「筋緊張亢進(1例2件)」、「どもり(1例2件)」、「口唇不随意運動(1例5件)」は、痙攣の1例を除き、いずれも本剤投与前より神経症状が出現していたものであり、異型高フェニルアラニン血症には「難治性痙攣」、「四肢筋緊張亢進」等の神経症状があるため、病態との判別が困難な症例であった。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	高 Phe 血症の患児の治療として従来より Phe 除去ミルクと低蛋白食による食事療法が行われているが、現在では血中 Phe 値をより厳しくコントロールすることが求められるようになっている。長期治療中の PKU 児で血中 Phe 値と IQ/DQ の経年変化をみた場合、IQ/DQ が正常に保たれている症例と次第に低下した症例を比較したところ、IQ/DQ が低下した症例では幼児期の血中 Phe 値がしばしば 10mg/dl を超えていたのに対し、IQ/DQ が正常範囲に保たれていた症例の血中 Phe 値は、乳児期から幼児期前半において 5mg/dl 以下、幼児期後半から学童期前半において 8mg/dl 以下であり、このように治療された3歳以上の PKU 17例の IQ/DQ は全例が 90以上を示していたことが報告されている(特殊ミルク情報、第30巻：43～49, 1995)。ヨーロッパでも少なくとも10歳までは血中 Phe 値を 3～8mg/dl (できれば 2～5mg/dl) に保つことが望ましいと報告している (Arch Dis Childh 68:426-427,1993; 65:472-478,1990; 66:311-316,1991)。 このような EBM から血中 Phe 値をより厳しくコントロールすることが求められているが、実際食事療法だけでこの目標を達成できていない患児が多いのが現状である。従来の食事治療を厳しく指導することだけではかえって制限食に対するコンプライアンスを低下させ、ひいてはコントロールをさらに悪化させることも懸念される。このような背景のもとで、患児の治療に対するコンプライアンスを高め、患児を含む患者家族全体の QOL を改善する現実的な治療法として BH₄による薬物療法が世界的に注目されるようになってきた (New Engl J Med 2002)。BH₄療法は、これまでの研究から少なくとも高 Phe 血症の半数以上において食事療法を緩和もしくは中止して普通食でも血中 Phe 値をコントロールできることが明らかにされている (IXth International Congress of Inborn Errors of Metabolism Brisbane 2-6 Sep 2003)。 本邦では世界に先駆けて高 Phe 血症に対する BH₄療法の臨床研究を行い、5年以上の長期治療成績でも有効性を

	認め、その結果は国際学会で報告し注目を集め、その内容はすでに欧文誌に掲載されている (Shintaku et al 2003)。この様な状況を踏まえて、関係当局の BH ₄ の適応拡大への迅速な対応が強く望まれる。	
開発が行われなかった理由	当該疾患の症例数は極めて少ないこと、フェニルアラニン制限食による治療法も存在することから、効能追加のための治験は難しいと判断していた。 一方、医師主導の既報告 (Kure et al 1999) と 2000 年 1 月に発足した、公的な研究事業の委託研究等に位置づけられる BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会 (北川照男委員長) の研究成績をもとに、これらのエビデンスに基づいて適応外使用通知に則った申請は可能であるとの見解があった (2000 年 5 月の厚生省医薬安全局審査管理課)。	
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	
適応外使用通知に則った申請	2000 年 5 月の厚生省医薬安全局審査管理課の見解。	
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
日本先天代謝異常学会	第一サントリーファーマ株式会社	先天代謝異常学会は、本剤は BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に不可欠な医薬品であり、早期に保険適用の認可が期待されるとして、適応外使用通知に則った申請を検討するよう第一サントリーファーマ株式会社に要望した (2003 年 10 月 31 日付け)。サントリーファーマ株式会社は承認申請に向けて具体的な検討をすることを約束した。
日本小児科学会	厚生労働省	日本小児科学会は、BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会 (北川照男委員長) の研究成績をもとに、これらのエビデンスに基づいて適応外使用通知に則った申請は可能であるとの薬事委員会の見解を理事会で承認し、本剤は BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に不可欠な医薬品であり、患者家族からの要望も含めて早期に保険適用の認可が望まれるとして、厚生労働省の医政局研究開発振興課、医薬食品局審査管理課に説明した (2004 年 7 月 1 日付け)。医政局長は前向きに検討することを約束し、面談終了 1 時間後に研究開発振興課から「いま、小児科学会から要望書を受け取り、しっかりした説明をききましたので、明日来てください」という趣旨の連絡が第一サントリーファーマ株式会社にあった。

第一サントリー ファーマ株式会 社	厚生労働省	第一サントリーファーマ株式会社は厚生労働省の医政局研究開発振興課、医薬食品局審査管理課の担当者と独立行政法人医薬品医療機器総合機構の新薬審査担当者と二課長通知に基づく適応拡大の申請とその可能性について相談した（2004 年 10 月 13 日）。二課長通知の公知の事実とは海外で広く承認されていることであり、本剤のように日本で初めて開発され臨床応用されている薬剤での承認申請は難しいが、患者家族からの要望も含めて早期に保険適用の認可が望まれる状況は理解できるとして、BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症の診断の根拠を明らかにし、その範囲を限定するよう指導を受けた。次回 2005 年 3 月に再度伺う予定である。
-------------------------	-------	--