

要約表

(様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	ビオブテン顆粒 2.5% (塩酸サプロプテリン)
	関係企業	第一サントリーファーマ株式会社
	剤形・規格	顆粒剤・1包 0.4g (塩酸サプロプテリンとして 10mg 含有)
	効能・効果	①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、 ②テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症 (テトラヒドロビオプテリン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 なお、テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 負荷試験による診断については、新生児マススクリーニング等で血中フェニルアラニン (Phe) 値の異常を認めたものに対して、BH₄ 負荷試験 (1 回と 4 回) を実施して確定診断を行い、血中 Phe が低下した症例は、さらに 1 週間 (4 日目と 7 日目に Phe 値測定) の BH₄ 負荷試験を実施して確定診断を行い、BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断する (参照: BH₄ 反応性高 Phe 血症治療基準設定専門委員会の診断基準)。
	用法・用量	① 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。 ② 通常、塩酸サプロプテリンとして 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。
	対象年齢	新生児、乳児、小児等、全ての年齢群
	その他	
	別添 1 の類型	類型 2) - (ア) - ① 国内で承認された医薬品 (オーファンドラッグ) で、異型高フェニルアラニン血症の適応があるが、当該疾患の適応はない。

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	該当しない
	販売名	該当しない
	関係企業名	該当しない
	剤形・規格	該当しない
	効能・効果	該当しない
	用法・用量	該当しない
	対象年齢	該当しない
	その他	該当しない

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当しない (日本国内においてのみ承認されている医薬品であるため、海外における承認はない。)
	別添2 (ア) ②の該当性について	本邦においては、BH ₄ 反応性高Phe血症に関する治療基準設定専門委員会により、診断基準と治療基準が設定されている。 海外においては、BH ₄ 反応性高Phe血症に対するBH ₄ 療法に関して、フェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) 欠損症に関する国際的データベース (Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledge web site) においての多数の論文が根拠情報として引用されている。 教科書としては Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th ed., Saunders, 2004 及び Cecil Textbook of Medicine, 22 nd ed., Saunders, 2004 に当該疾患とBH ₄ 療法に関するエビデンスが示されている。
	現時点まで得られているエビデンスについて BH₄ 反応性高 Phe 血症は、PAH 欠損に基づく高 Phe 血症のなかで特異な遺伝子伝子変異に基づく疾患群として定義できるものである。専門委員会の診断基準により BH₄ 経口負荷試験で血中 Phe 値が一定以上、低下することが証明されたものが対象となる。専門委員会の治療基準により実施された BH₄・長期投与試験は9例に試みられ、BH₄ 製剤投与により5例では食事治療を完全に中止しても血中 Phe 値を治療範囲に維持出来ることが証明されている。また、10mg/kg/日の BH₄ 単独療法で最長4年半以上にわたり精神発達などの遅滞もなく、正常に発育している (参考文献1～4)。 BH₄ 反応性高 Phe 血症に対する BH₄ 製剤投与は、患者の治療に対するコンプライアンスを高め、患者の生活の質 (QOL) を改善する治療法として国内外の報告で有用性が認められている。BH₄ 製剤投与は臨床現場において不可欠なものであり、その根拠情報を別表に記載する通り有用性を示すエビデンスが十分にあると考える (参考文献1～3, 5)。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当しない
	別添2 (イ) ②の該当性 について	② 「適応疾病が重篤であり、病気の進行は不可逆及び日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	評価理由 高フェニルアラニン血症は、生後早期より治療を開始しなければ、精神発達遅延、けいれんなどの症状が発現し、不可逆的な中枢神経障害をきたす先天代謝異常症である。このため新生児マススクリーニングにより早期治療が行われるようになったが、食事治療ではコントロールが不安定な患者も認められる。このような患児では、コントロール良好な患児に比べ精神発達の遅れは明らかであり、病気の進行は不可逆的であり、日常生活に著しい影響をおよぼす場合もある（参考文献6，7）。	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	該当しない
	別添2 (ウ) ②の該当性について	②国内外の臨床試験において有効性、安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当しない
	評価理由 BH₄反応性高 Phe 血症は、ほとんどの患児で BH₄ の内服により食事治療をしなくても血中 Phe 値が正常に保たれることが明らかにされている。この BH₄ は欧米では BH₄ 欠乏症ですでに 20 年以上の投与経験があり副作用については全く報告されていない。投与量についても一部の BH₄ 欠乏症では欧米はもとより本邦でもすでに 1 日量 10mg/kg、最高 20mg/kg の連日投与が行われている例もあるが、重篤な副作用は全く認められていない。BH₄ 欠乏症では BH₄ の内服による効果は普通食でも血中 Phe 値は 2mg/dl 前後で完全にの治療範囲にコントロールされており 20 年間の追跡データでも精神発達は正常である。高フェニルアラニン血症は新生児マススクリーニングにより早期治療が行われるようになったが、食事治療による血中 Phe 値のコントロールは不安定で危険なだけでなく、小児では食事治療そのものがストレスとなり、患児の精神発達に障害を及ぼすことが指摘されているため、これまでの食事療法が全く安全な治療法とはいえなくなっている。このような理由で、食事治療にかわる新しい安全な治療法として BH₄ による治療が望まれている (参考文献 8)。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	5 有効成分中の 2 位	

6. 参考 情報	日本先天代謝異常学会は、本学会で発表され欧文誌に掲載された論文 (Kure et. al.) が発端となり、BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療にBH₄が有効であるとする多数のエビデンスが報告されていることを評価している。BH₄ 反応性高 Phe 血症治療基準設定専門委員会の暫定診断基準と治療基準 (参考文献 2、3) 及び医薬品安全総合研究事業 (H13-医薬-027) 小児医薬品調査研究班の報告 (参考文献 9) を踏まえて、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ている (2003 年 10 月 31 日付け)。 日本小児科学会は、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) の 5 年以上の長期研究成績が欧文誌に掲載され (Shintaku et. al.)、これを支持する多数のエビデンスが論文により明らかにされ、すでに世界的に権威のある小児科の教科書 (Nelson; Text book of Pediatrics, 17th ed.) にも掲載されていることから、公知の事実と考えている。(これ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 BH₄ 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、学会として厚生労働大臣宛に要望書を提出し、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)。
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。
7. 連絡 先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先 (住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス) 等 日本先天代謝異常学会、新宅治夫、大阪市立大学大学院発達小児医学分野、大阪市阿倍野区旭町 1-4-3、電話：06-6645-3816、FAX：06-6636-8737、shintakuh@med.osaka-cu.ac.jp