

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)	フラジール内服錠 (メトロニダゾール、Metronidazole)
	関係企業	塩野義
	剤形・規格	錠剤・250mg に加えて諸外国で販売されている以下の剤形を希望 <u>水薬 (けん濁液)・200mg/5ml</u> (散薬が可能ならばそれも可)
	効能・効果	現在国内で許可されているのはトリコモナス症のみ これに加えて <u>メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症</u> (<u>腸内嫌気性菌感染症</u>)
	用法・用量	<u>経口・10～20mg/kg/日・分2または分3</u> <u>長期投与の場合は1週間投与し以後の5週間を休薬するサイクルを繰り返すなどの工夫が望ましい。使用中は血中メチルマロン酸・プロピオン酸濃度をモニターする事が望ましい</u> (<u>現在小児の適応はなし、水薬も散薬もない</u>)
	対象年齢	<u>新生児以降全ての年齢</u>
	その他	
	別添1の類型	剤形がないとの意味では1) 適応がないとの意味では2) イ) ①

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	欧米諸外国のほとんどでは水薬（けん濁液）を販売中。古くから使われており承認年月日は不明。
	販売名	けん濁液としては、ALDEZOLE、ANTAMEBIN、ARISTOXYL、FLAGYL、METROXYL、METRON、UNIMEZOL など
	関係企業名	上記販売名の順に、Albert David、Raptakos、Aristo、Rhone-Poulenc、Unique、Alkem、Unichem
	剤形・規格	けん濁液・200mg/5ml
	効能・効果	<u>メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症としての承認はないが、国内では適応のない、嫌気性菌感染症、赤痢アメーバ、ジアルジア症、クローン病などの適応はある。</u>
	用法・用量	<u>経口・新生児 7.5～15mg/kg/day</u> <u>小児 20～40mg/kg/day・分3</u>
	対象年齢	<u>新生児期以降全年齢</u>
	その他	

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	諸外国でもメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症としての適応はないが、嫌気性菌感染症として小児への適応はあるので、(ア) ①に該当すると考える。
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて プロピオン酸とメチルマロン酸は、体内では4種のアミノ酸（イソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン）と奇数鎖脂肪酸の分解により産生される割合が 3/4 で、残り 1/4 は嫌気性菌を中心とする腸内細菌から産生される 1),2),3)。メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症においては、これらの有機酸の体内蓄積量を少しでも減らすことが治療上非常に重要であり、その意味で腸内細菌対策も食事療法（4種のアミノ酸と脂肪の制限）と共に大切となる。 実際メトロニダゾールを使用することにより、血中・尿中のプロピオン酸・メチルマロン酸排泄量は減少し、臨床症状も改善したとの報告は多数の文献 2),3),4),5),6)を始め、この分野で最も信頼されている教科書 1)にも記載されている。	
	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	プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症は、ケトーシス・アシドーシス発作を繰り返し、放置すれば嘔吐・脱水・意識障害により死に至り、明らかに (イ) ①に該当すると考える。
	別添2 (イ) ②の該当性 について	
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	評価理由 プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症は、代謝酵素が生まれつき欠損することにより体内にプロピオン酸とメチルマロン酸を中心とする有機酸が蓄積し、ケトーシス・アシドーシスを生ずることが病気の本態である。その結果、嗜眠、体重増加不良、頻回嘔吐、脱水、呼吸窮迫、筋緊張低下、発達遅滞、肝腫大、昏睡などで発症する。症状が非特異的で発症も急激なことが多く、診断されずに亡くなってしまう事も多い。さらに診断後も食事療法を中心とした内科的療法では限界があり、肝・腎移植を必要とする事も多い。 本症の長期的予後向上のため、また移植への繋ぎの治療としてもメトロニダゾールによる腸内細菌対策は非常に重要である。	
	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	食事療法を中心とする既存の治療法のみでは効果不十分と考えられる。また腸内細菌対策としての治療法は他に代わる物がないので、(ウ) ①に該当すると考える。
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	
	評価理由 プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症は、主に新生児～乳児期に上述したごとの重篤な症状で発症し、診断後の治療も困難を極める。小児科領域における難病の一つと言える。 本症の長期的予後向上のため、また移植への繋ぎの治療としてもメトロニダゾールによる腸内細菌対策は非常に重要で、この療法が許可された場合の医療上の有用性は非常に大きいと考える。	
	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 4 位	

6. 参考 情報	長期投与の場合の副作用の発現を抑える工夫として、1週間投与し以後の5週間を休薬するサイクルを繰り返す方法が公表され、連日投与と同等の効果があるとされる⁶⁾。
	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 大竹 明 埼玉医科大学小児科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 TEL/FAX: 049-276-1601, E-mail: ohtakea@saitama-med.ac.jp)