

未だ認可されていない。またヨーロッパでも販売されておらず、スイスの研究所 (Dr. Schircks Laboratories) で製造されたものを使用している。薬剤として認められているのはサントリーのビオプテンのみであり世界に先駆けてこれら希少疾患に貢献している。昨年12月にはサントリーの方から厚労省に相談に行ったところ、学会からのアクションが欲しいと言われた。適応拡大の要望書は先天代謝異常学会 (衛藤理事長) の名前で厚労省に提出するよう迅速に対応中である。

(5) ムコ多糖症Ⅰ型治療薬 (α -L-イドゥロニダーゼ (iduronidase)、海外市販名 Aldurazyme) ; 本薬は MPS-Ⅰ型 (ムコ多糖症Ⅰ型) に対する酵素補充療法薬である。欧米で標準的に使用されているが国内未承認であったため治験を平成16年10月頃よりスタート予定。平成16年2月末に対象患者調査を既に担当医師に発送済みであり承認実現に向けて検討中である。

(6) ムコ多糖症Ⅱ型治療薬 (イズロン酸硫酸スルファターゼ、iduronate-2-sulfatase) ; 本薬は MPS-Ⅱ型 (ムコ多糖症Ⅱ型) に対する酵素補充療法薬である。現在、米国で phaseⅡ/Ⅲ試験まで終了しているが今後日本人4名の患者が米国での治験に参加予定 (日本では現在治験予定なし) であり、将来の承認に向けて積極的に取り組んでいる。

(7) 糖原病Ⅱ型治療薬 (アルファグルコシダーゼ、 α -1,4-glucosidase) ; Pompe病 (糖原病Ⅱ型) の酵素補充療法薬である。現在、米国で phaseⅡ/Ⅲ試験まで終了しているが日本での動きはなくムコ多糖症治療薬とともに今後も注目すべき薬剤である。

(8) Fabry病治療薬 (アガルシダーゼ アルファ、海外市販名リプラガル) ; Fabry病に対する酵素補充療法薬である。欧米で標準的に使用されているが国内未承認であったが日本での治験は終了。現在厚生労働省の認可待ちまで進展した。

(9) Fabry病治療薬 (Agalasiidae beta、市販名ファブラザイム、(株) ジェンザイム ジャパン) ; Fabry病治療薬であり、近日発売となる。今回の報告では、発売に至った薬品であり候補薬の意図からずれるがこの3年間の進歩を示す薬であり揚げておく。今後は必要に応じて市販後調査などが考えられる。

D. 考察および E. 結論

先天代謝異常症や遺伝性代謝疾患および関連疾患の治療に必要な医薬品について、今回、最終的な絞込みを行い、チェックリスト (別掲) を作成し、優先順位をつけて9品目に決定した。3年間の間に候補薬に若干の変化はあったが第一候補の Wilson病に対する酢酸亜鉛などは平成15年に入って、新たに製薬会社の協力で今回確実な形で治験申請まで進むことができた。その他の候補薬、特に Fabry病治療薬は市販直前に至り、患者にとっては大きな一歩となった。また以前に比べ小児科、小児医療への関心が高まる中でこれら希少疾患に対する理解と小児薬剤の特殊性 (治験が難しい) を十分加味した薬剤承認への動きが期待される。すべての候補薬は決して研究のためでもなく、承認を得るための場当たりのデータでもなく、十分な臨床的エビデンスに基づくものである。今後も検討を続け、少数でかつ難治性の小児疾患患児の

治療および QOL の向上に貢献していきたい。

文献 (必要最低限とする)

1) Brewer GJ. Treatment of Wilson disease with zinc (16). During the pediatric years. *J Lab Clin Med* 137: 191-198, 2001.

2) Brewer GJ. Treatment of Wilson disease with zinc (15) Long term follow up studies. *J Lab Clin Med* 132: 264-278, 1998.

3) Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis* 26: 171-180, 2003.

4) 松原洋一ほか. テトラヒドロbioプテリン(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委員会の研究報告 2. 特殊ミルク情報 38: 44-59, 2002.

5) 大浦敏博. 全身性カルニチン欠損症とカルニチン療法. *小児科* 40: 1042-1048, 1999.

6) Koga Y, et al. Effect of L-arginine on the acute phase of strokes in three

patients with MELAS. *Neurology* 58 827-828, 2002.

7) Kakkis ED et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 344: 182-188, 2001.

8) Muenzer J et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II(Hunter syndrome): a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 439: 98-99, 2002.

9) Amalfitano A et.al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet. Med.*, 3: 132-138, 2001.

10) Eng CM et.al: Safety and efficacy of recombinant human alfa-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. *The New England J of Med.* 345: 9-16, 2001.

11) 衛藤義勝ら. 日本人ファブリー病における酵素補充療法: 第II相オープン試験の結果. *小児科診療* 66: 151-160, 2003.

アルギニン製剤

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）	一般名：アルギニン製剤、商標名：アルギU注、およびアルギU顆粒
b. 剤型	注射剤：無色透明の水性注射剤 顆粒剤：無色透明の粉末
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい 基本的には現在のものに対応可能だが、発作予防に有効な内服剤（顆粒）に関しては、苦みが強く味が悪いので、将来は錠剤の開発が望まれる
d. 対象年齢	新生児から学童、成人まで全年齢が対象
e. 効能・効果、対象疾患	ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中を起こすサブタイプである MELAS における脳卒中発作の急性期治療とその予防 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：はい・（はいの場合は以下に記載）遺伝的尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に対する治療薬として、Orphan 薬として承認済み。 下記疾患における血中アンモニア濃度の上昇抑制 先天性尿素サイクル異常症（カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギノコハク酸分解酵素欠損症（アルギノコハク酸尿症）またはリジン尿性蛋白不耐症（ただしアルギニンの吸収阻害が強い患者を除く） 注射剤に関しては、成長ホルモン分泌不全症の診断の為の下垂体機能検査薬として適応がとれている
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	50 例程度 ミトコンドリア脳筋症の全国調査を平成 14 年に行い、全国で 750 名程度の患者数であり MELAS に関しては 240 症例が日本に存在するのみであり、5万例は超えない
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	味の素株式会社 平成 13 年に L-アルギニン注射製剤（10%溶液としての塩酸 L-アルギニン）販売していた森下製薬を、さらに平成 15 年に味の素ファルマ社を吸収合併し、現在は味の素株式会社として一本化している
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・承認年月日 1999 年 9 月 小児での承認 有・ 開発状況（製剤追加の場合も含む） 承認時の条件；高アンモニア血症の治療薬として申請された時は、提出された臨床試験成績は 10 症例以下であり症例数が少なく担当医の主観的評価が中心で曖昧な判定基準が用いられているなど、必ずしも十分とはいえない。今後再審査期間の終了までは、全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の効果、副作用に関するデータの収集を行うこと
c. 海外での開発・販売企業	ミトコンドリア脳筋症特に MELAS の脳卒中症状を対象とした治療法の開発は日本独自のものであり、外国での使用は成されていない。また、味の素ファルマ社からのみ L-アルギニンの単独製剤として製造販売されている
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 無し 開発中であれば開発国と開発状況を記載；外国での開発の予定は無いと考えている。承認の年月日も存在しない
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	アルギU注
b. 効能・効果、対象疾患	下記疾患における血中アンモニア濃度の上昇抑制 先天性尿素サイクル異常症（カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギノコハク酸合成酵素欠損症（シ

	トルリン血症)、アルギノコハク酸分解酵素欠損症(アルギノコハク酸尿症)またはリジン尿性蛋白不耐症(ただしアルギニンの吸収阻害が強い患者を除く)
c. 用法・用量	本剤は1袋(200ml)中にL-アルギニン 20.0gを含有する。通常1日量として体重1kgあたり2・10mlを1時間以上かけて点滴静注する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	①慎重投与; 1) 高クロル性アシドーシスの患者(本剤に含まれるクロルによりアシドーシスを悪化させる恐れがある)、2) 腎障害のある患者(窒素化合物の負荷により原病の症状を悪化させる恐れがある。3) 気管支喘息の患者(症状を一時的に悪化させる恐れがある) ②副作用; 本剤は一般臨床試験で7例に投与されたが副作用は認められていない。同じ成分濃度の日局「アルギニン注射液(下垂体機能検査用試薬)」では次の副作用が認められている。発疹、蕁麻疹(頻度不明)、一過性の嘔気(頻度不明) この場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ③妊婦・産婦・授乳婦への投与; 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
e. その他の問題点	同上
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	MELASの脳卒中発作において保険適応がないため適応拡大、(適応外使用の承認)として使用したい。
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: なし 添付文書の記載内容: なし 効能・効果、対象疾患なし 用法・用量なし 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容なし
その他の国の状況	承認状況: なし 添付文書の記載内容: なし 効能・効果、対象疾患なし 用法・用量なし 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容なし
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)	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	Cochrane Review には記載なし
Cochrane 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
教科書への記載無し	教科書への記載無し
小児科、「小児期発症ミトコンドリア脳筋症に対する新しい治療法」p1361-1375、第44巻第九号、平成15年8月1日発行	要旨: MELASにおける脳卒中発作の成因は、血管説および細胞機能不全説などいまだ不明な点が多い。我々は、脳卒中発作の成因に血管説が大きく関与しているという仮説のもと、L-アルギニンを投与し、脳卒中に起因する種々の症状が劇的に改善する事を発見報告した。その後の研究で、検索したMELAS患者では、例外なく血管内皮機能が有意に低下しており、本来持っているはずの動脈の拡張機能が傷害されている事が判明した。また、MELAS患者急性発作時には、血漿中のL-アルギニンや生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たすNOの代謝産物(NOx)が有意に低下しており、かつADMA(asymmetrical dimethylarginine)が相対的に増加していることがわかった。L-アルギニン療法は、MELAS患者急性発作時の脳卒中後遺症を軽減できる有効な治療法であり、現在Orphan drugとして申請中である。

日本医事新報、「片頭痛とミトコンドリア病」、p19-25, 第4153号、平成15年11月29日発行	要旨：頭痛（片頭痛）は小児科外来患者の主要な症状の一つである。日常診療で片頭痛を主訴に受診される患者の中に、エネルギー産生系酵素の遺伝的異常を有するミトコンドリア病が存在する。片頭痛を主訴に受診した患者で、ミトコンドリア病を見いだす際のポイントおよびその治療法に関し記載する。
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
Y. Koga et al, Neurology 58 827-828, 2002	MELAS 患者の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニン を静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能。3名（15-18歳の MELAS 患者）に対してインフォームドコンセントを得たのち合計16回の発作に対して二重盲検法を用いて臨床症状、検査値、脳 SPECT などの検討を行い、有意差を得た。（次項に詳述）
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
Y. Koga et al, Neurology 58: 827-828, 2002	MELAS 患者の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニン を静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能。3名（15-18歳の MELAS 患者）に対してインフォームドコンセントを得たのち合計16回の各発作の急性期（発症後1時間以内に L-アルギニンを 0.5g/kg/dose あるいはプラセボとしてデキストロース 0.5g/kg/dose を15分以上かけて静注した。静注の前後で臨床症状（clinical disability スコア 0-3、頭痛、嘔気、嘔吐、teichopsia）、血液中の L-アルギニン、L-シトルリン濃度、ビリルビン酸、乳酸濃度（髄液も一部測定）L/P 比を測定した。それぞれの評価は投与前、投与後15分、30分、24時間後の4回行った。また ECD-SPECT を投与前後に行い、脳血流を評価した。「結果」teichopsia 以外の臨床症状は $p < 0.05$ の有意差をもって改善を示した。また乳酸、ビリルビン酸値は24時間後の値が有意に改善した。SPECT による脳血流評価では改善をみたが反対側の血流増加量の13%の増加であった。これは以前からの古い梗塞巣の影響もあると考えられたが4ヶ月後に行った SPECT では虚血域に十分な血流を認め、予防的な意味で効果が証明された。L-アルギニンの持つ血管拡張作用などにより急性期の MELAS の脳卒中様発作の治療とその後の予防に効果があると考えられる。また L-アルギニン投与中の副作用は認められなかった。
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
同上の論文	文部科学省科学研究費（no.13670853） 厚生労働省科学研究費（H14-小児-006） 上原記念生命科学財団、平成15年研究助成金
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	MELAS の発作を繰り返すことにより運動障害（麻痺）他後遺症が増大するのは必至であったが L-アルギニンの急性期における投与により症状の進行が抑えられ、患者の QOL の多大な向上につながる。
開発が行われなかった理由	患者数が少ない。平成14年度のミトコンドリア病全国調査で741名のミトコンドリア病患者が存在し、その内233名の MELAS 患者が存在した。現在の薬価では、製造コストが薬価より高く、原価割れを起こし、採算ベースにならない。企業のメリットがない。
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
患者に投与する臨床試験（二重盲検法）	上記の論文に準じた方法で（医師主導、製薬会社主導どちらでも可能）急性期発作における有意性を積み重ねる。しかし、患者数が少ないため新G

		CPをクリアすべきランダム化2重盲検が出来にくい。また、この薬剤の有効性が患者家族の会でも知れ渡り、プラセボ試験が倫理上問題となる。(3月の班会議で倫理上無理でありすでに有効なデータはあるので申請を早急に検討することになった。
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
久留米大学 小児科 古賀精敏	味の素株式会社	上記論文をもとにアルギンを用いた臨床試験(二重盲検法)、多施設間検討(phase II)が準備中。しかし、現在は味の素株式会社内での採算性が問題になり、治験開発としての実現が困難な状況である。今後、味の素株式会社へ各専門学会からの要望書および要請書をお願いし、会社として治験開発を行っていただけるように働きかける。また、会社としての採算ベースで治験開発が困難と判断されるのであれば、医師の自由研究として、単独での治験開発を国に働きかける必要がある。現在は、味の素株式会社内で採算面で治験開発にストップがかかっている状態である

塩酸サプロプロテリン

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：塩酸サプロプロテリン、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 テトラヒドロビオプロテリン反応性高フェニルアラニン血症（BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症、BH ₄ 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：テトラヒドロビオプロテリン（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における設定による。 なお、BH ₄ 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、BH ₄ 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 BH ₄ 負荷試験を実施して確定診断を行い、テトラヒドロビオプロテリン（BH ₄ ）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】 ジヒドロビオプロテリン合成酵素欠損、ジヒドロプロ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】 25 例（ジヒドロビオプロテリン合成酵素欠損 20 例、ジヒドロプロテリジン還元酵素欠損 5 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
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ビオブテン
b. 効能・効果、対象疾患	ジヒドロビオプロテリン合成酵素欠損、ジヒドロプロ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、塩酸サプロプロテリンとして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ロテリン合成酵素欠損症、ジヒドロプロ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。

	<p>②慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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〕 <p>③重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>④相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>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。</p> <p>⑤副作用</p> <p>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）</p> <p>⑥妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <ol style="list-style-type: none"> 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〕 <p>⑦小児等への投与</p> <p>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、血漿中及び脳内総バイ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〕</p>
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	<p>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。</p> <p>用法・用量の記載を追加</p> <p>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。</p>
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	<p>承認状況：未承認</p> <p>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</p>
の状況 該当せず。外国では販売されていない。	承認状況：

	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）	
Cochrane 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。
Cochrane 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	<p>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。</p> <p>暫定診断基準</p> <p>(1) BH₄・1回負荷試験</p> <p>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。</p> <p>〔判定基準〕</p> <p>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。</p> <p>(2) BH₄・4回負荷試験</p> <p>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。</p> <p>〔判定基準〕</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(3) BH₄・1週間投与試験</p> <p>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。</p> <p>〔判定基準〕</p> <p>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。</p> <p>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</p>

	<p>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。</p> <p>暫定治療基準</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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ない場合は、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。</p> <p>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。</p>
<p>Scriver CR et al: Human Mutation 21:333-344,2003</p>	<p>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 Pediatrics 135(3):375-378,1999、Erlandsen H et al: J Inherit Metab Dis. 24(2):213-230, 2001）。</p>
<p>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）</p>	
<p>対象とする年齢の小児のPKデータ</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Shintaku H et al: Pediatr Res 55(3),2003</p>	<p>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BH₄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。</p> <p>普通食下、BH₄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。</p> <p>長期投与試験（3カ月～4年8カ月）は9例に試みられ、てBH₄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BH₄投与を中止し、1例ではBH₄の投与量を減量した。</p> <p>嘔吐がみられBH₄投与量を減量した1例を除き、臨床上特に問題となる副作用等、有害事象は認められなかった。</p>
<p>Muntau AC et al: New Eng J Med 347(26):2122-2132, 2002</p>	<p>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、テトラヒドロピオプテリンにより、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。テトラヒドロピオプテリン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。</p>

Kure S et al: Journal of Pediatrics135(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ピオプテリンを投与すると、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プテリン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のかも必ず記入）	
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）	<p>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。</p> <p>（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）（BH₄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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
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	<p>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きている。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PKU17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）。</p> <p>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</p>

	<p>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)。</p> <p>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、その内容は近く欧文誌に掲載予定である (Pediatr Res, in press)。この様な状況を踏まえて、関係当局の BH₄の適応拡大への迅速な対応が強く望まれる。</p>	
開発が行われなかった理由	<p>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 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)。</p>	
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	日本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)。第一サントリーファーマ株式会社は 2003 年 12 月中に厚生労働省に、その可能性について相談に伺う予定である。

Laronidase

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）	Laronidase, Aldurazyme
b. 剤型	5ml/vial
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	6 歳未満の小児に対する安全性は確立していない
e. 効能・効果、対象疾患	各臓器における GAG 蓄積の除去、ムコ多糖体蓄積症 I 型と確定診断された患者 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）
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	本邦では 50 例程度（5 万例以下）
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	ジェンザイム・ジャパン（株）
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 承認年月日 小児での承認 有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 国内治験準備中
c. 海外での開発・販売企業	Genzyme Corporation USA
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 2003 年 4 月、台湾；2003 年 11 月 小児での承認 有／無 5 歳未満の安全性は確立していない 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
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	
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：2003 年 4 月承認 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 各臓器における GAG 蓄積の除去、ムコ多糖体蓄積症 I 型と確定診断された患者 用法・用量 体重 kg あたり 1ml を 1 週間に 1 回点滴静注 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 （米国添付文書 別添）
の状況	承認状況： 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）	
Cochrane Review の評価（全文は資料として別添）	
Cochrane 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

Molecular Medicine vol 32 臨時増刊号 遺伝病マニュアル上 p102-103 1995年	ムコ多糖の症Ⅰ型の病因、病態生理、症候について記載	
小児内科 vol 35 増刊号 p483-487 2003年	臨床症状、診断治療等について記載	
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	
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	
Emil D. Kakkis et al. The New England J of Med. Vol.334 No.3 p 182-188, 2001	10例を対象に1週間に1回 125,000U/kg の遺伝子組み換え α -L-iduronidase を52週間投与した。肝臓への蓄積物除去および症状の改善がみられた。	
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	ムコ多糖体蓄積症Ⅰ型は進行性の蓄積症であり、骨変形、心肥大などの症状を伴う。重症例では10歳くらいまでに死亡するため早期に治療を開始することが重要である。代替医薬品はない。	
開発が行われなかった理由		
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	
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

Recombinant Human Iduronidase-2-sulphatase

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）	Recombinant Human Iduronidase-2-sulphatase
b. 剤型	
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	
e. 効能・効果、対象疾患	各臓器における GAG 蓄積の除去、ムコ多糖体蓄積症Ⅱ型と確定診断された患者 成人と同一か否か：はい・いいえ 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）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	本邦では50例程度（5万人以下）
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	ジェンザイム・ジャパン(株)
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 承認年月日 小児での承認 有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 国内臨床治験準備中
c. 海外での開発・販売企業	Genzyme Corporation USA
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 米国 phase II/III
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
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	
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： 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： 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）	
Cochrane Review の評価（全文は資料として別添）	
Cochrane 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
Molecular Medicine vol 32	ムコ多糖症Ⅱ型の病因、病態生理、症候等について記載

臨時増刊号 遺伝病マニュアル上 p104-105 1995		
小児内科 vol35 増刊号 p483-487 2003 年	臨床症状、診断治療等について記載	
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	
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	
J Muenzer et al. Acta Paediatr Suppl 439: P98-99, 2002	モデル動物を用いた GAG 蓄積除去について記載。またヒトに対する酵素補充療法 Phase I/II の簡単な説明	
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	ムコ多糖体蓄積症 II 型は進行性の蓄積症であり、早期に治療を開始することが重要である。また代替薬がない	
開発が行われなかった理由		
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	
8. 現在までの動きかけとそれに対する反応		
誰 (どこ) が	誰 (どこ) に	どのような動きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況

Recombinant human acid α -glucosidase, Myozyme

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）	Recombinant human acid α -glucosidase, Myozyme
b. 剤型	
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	
e. 効能・効果、対象疾患	筋、肝臓、心筋における糖原の除去、糖原病Ⅱ型と確定診断された患者成人と同一か否か：はい・いいえ 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）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	本邦では 30 例程度（5万例以下）
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	ジェンザイム・ジャパン（株）
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 承認年月日 小児での承認 有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 国内臨床試験準備中
c. 海外での開発・販売企業	Genzyme Corporation USA
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 米国、ヨーロッパ Phase II/III
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
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	
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： 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： 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）	
Cochrane Review の評価（全文は資料として別添）	
Cochrane 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
Molecular Medicine vol 32	糖原病Ⅱ型の病因、病態生理、症候等について記載

臨時増刊号遺伝病マニュアル 上 p28-29 1995年		
小児内科 vol.35 増刊号 p398-400, 2003年		糖原病Ⅱ型の基本病因、発症機序および基本病態、臨床症候について説明
5-2. エビダ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
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
Andrea Amalfitano et.al Genetic in Medicine Vol,3 No 2 p132-138, 2001		Phase I/II 遺伝子組み換えひと酸性 α -glucosidase 酵素を糖原病Ⅱ型の乳幼児3例に対して2週間に1回、14・17ヶ月投与し、安全性と有効性を評価した
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		糖原病Ⅱ型は進行性の疾患で、発症時期が早いほど症状が重い。海外において治療薬が開発され治験が行われている。代替薬がないため本邦においても早期開発を望む
開発が行われなかった理由		
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
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
患者団体	厚生労働省	日本における早期承認および早期保険収載を要望

Agalsidase beta

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）	Agalsidase beta, Fabrazyme
b. 剤型	35mg/vial, 5mg/vial
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	6 歳未満の小児に対する安全性は確立していない
e. 効能・効果、対象疾患	腎臓等の各臓器における GL-3 蓄積の除去、ファブリー病と確定診断された患者 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）
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	本邦では 200 例程度（5 万例以下）
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	ジェンザイム・ジャパン（株）
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 承認年月日 小児での承認 有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 治験終了、申請中
c. 海外での開発・販売企業	Genzyme Corporation U.S.A
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 EU:2001 年 8 月 US: 2003 年 4 月 小児での承認 有／6 歳未満の安全性は確立していない 開発中であれば開発国と開発状況を記載 欧米約 30 カ国で承認
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
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	
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：2003 年 4 月承認 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 腎臓等の各臓器における GL-3 蓄積の除去、ファブリー病と確定診断された患者 用法・用量 体重 1 kg あたり 1mg を 2 週間に 1 回点滴静注 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 （米国添付文書 別添）
欧州の状況	承認状況：2001 年 8 月承認 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 腎臓等の各臓器における GL-3 蓄積の除去、ファブリー病と確定診断された患者 用法・用量 体重 1 kg あたり 1mg を 2 週間に 1 回点滴静注 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 （欧州添付文書 別添）
5. エビダンスのレベル（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）	
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	

Cochrane 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	
Ann.Intern.Med.2003;138 p338-346	ファブリー病治療における推奨ガイドライン	
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	
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	
Christine M, Eng et.al. The New England J of Med, 345(1); p9-16, 2001	プラセブ群と実薬群 (Fabrazyme) で 58 例を対照に 11 回 (20 週) 投与を行い、ファブリー病に対する有効性と安全性を確認した。	
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のかも必ず記入)		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
衛藤義勝ら 小児科診療 66(8) p151-160 2003 年	日本人ファブリー病男性 13 例を対象に多施設オープン試験にて Fabrazyme11 回 (20 週) 投与を行い、有効性と安全性を確認した。	
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	ファブリー病は X 染色体劣性遺伝の進行性蓄積症であり、早期に治療を開始することが重要である。症状が進行すると腎・心の障害が現れ、疾患で命に係わる問題となり、現在代替医薬品がない	
開発が行われなかった理由	国内試験は終了しており申請中である	
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	
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
ファブリー病患者会	厚生労働省	早期承認および早期保険適応