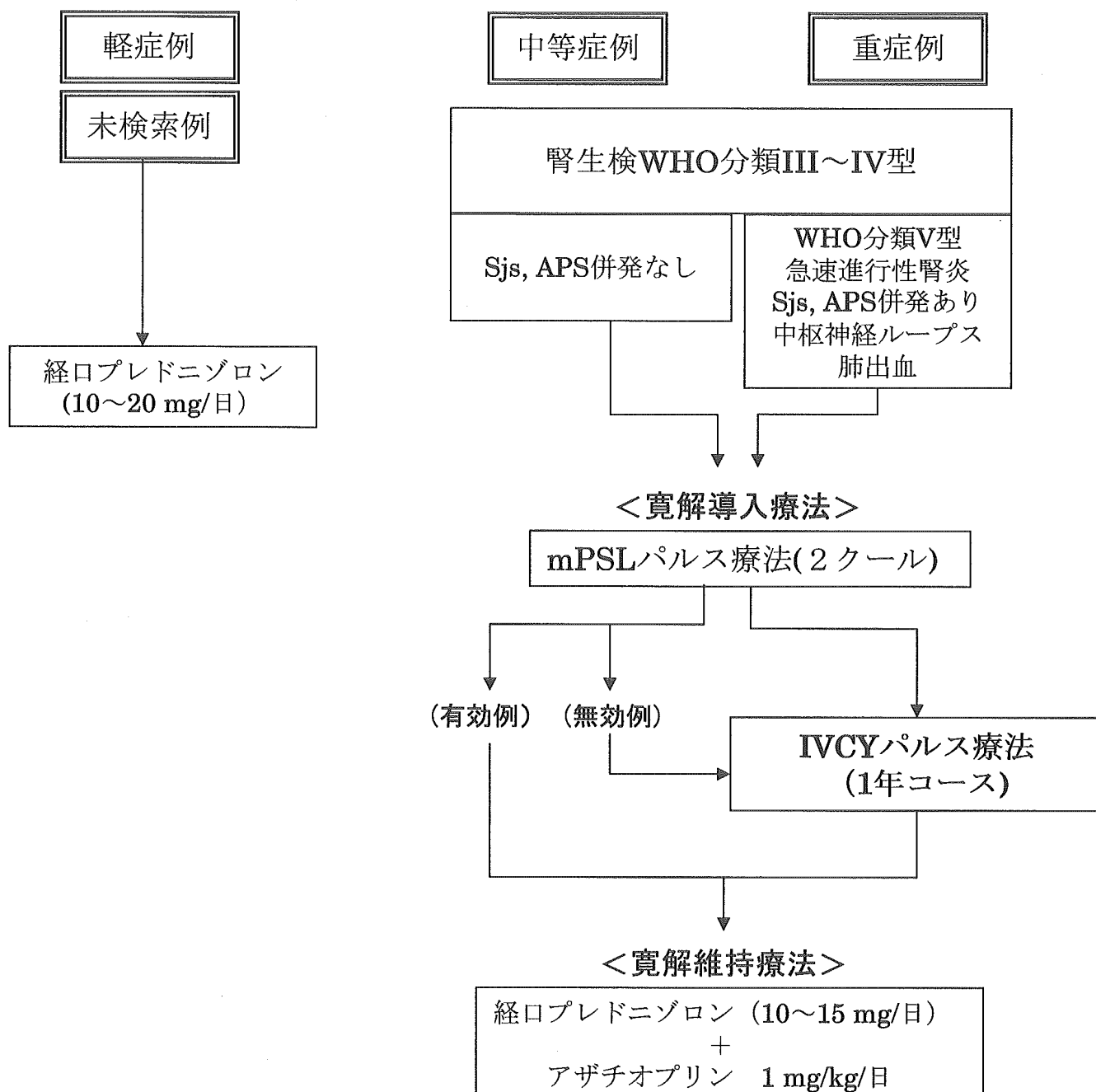


資料4. 小児全身性エリテマトーデスの治療チャート (案)



* Sjs: シェーグレン症候群, APS: 抗リン脂質症候群
 mPSL: メチルプレドニゾロン, IVCY: シクロフォスファミド

資料 5. 若年性皮膚筋炎の治療ガイドライン案

若年性皮膚筋炎の治療は、発病時の筋炎の程度により決定する。ただし血清筋原性酵素の上昇が必ずしも筋炎の程度を的確に示すわけではないため、筋痛・筋把握痛、Gower 徴候の程度などの臨床所見や MRI、筋電図などの検査所見を併用して総合的な判断をすることが重要である。

若年性皮膚筋炎にはいくつかの病型が知られており、個々の病型に沿った治療法が選択される。

もっとも一般的な Brunsting 型(約 90%)の治療は、抗炎症薬であるステロイド薬と免疫抑制薬の併用が基本となる。経口プレドニゾロン 10~15 mg/日程度に加えて、アザチオプリン 25~100 mg/日、または MTX 4~8 mg/週を用いる。ステロイド薬が開始されると CK 値やミオグロビンはすみやかに正常化していき、CK 値は活動性標識には使用できなくなる。この時点でアルドラーゼ、赤沈値、FDP-E 値の正常化が目標になる。ただし、皮膚所見の改善は、この治療法では通常は得られない。

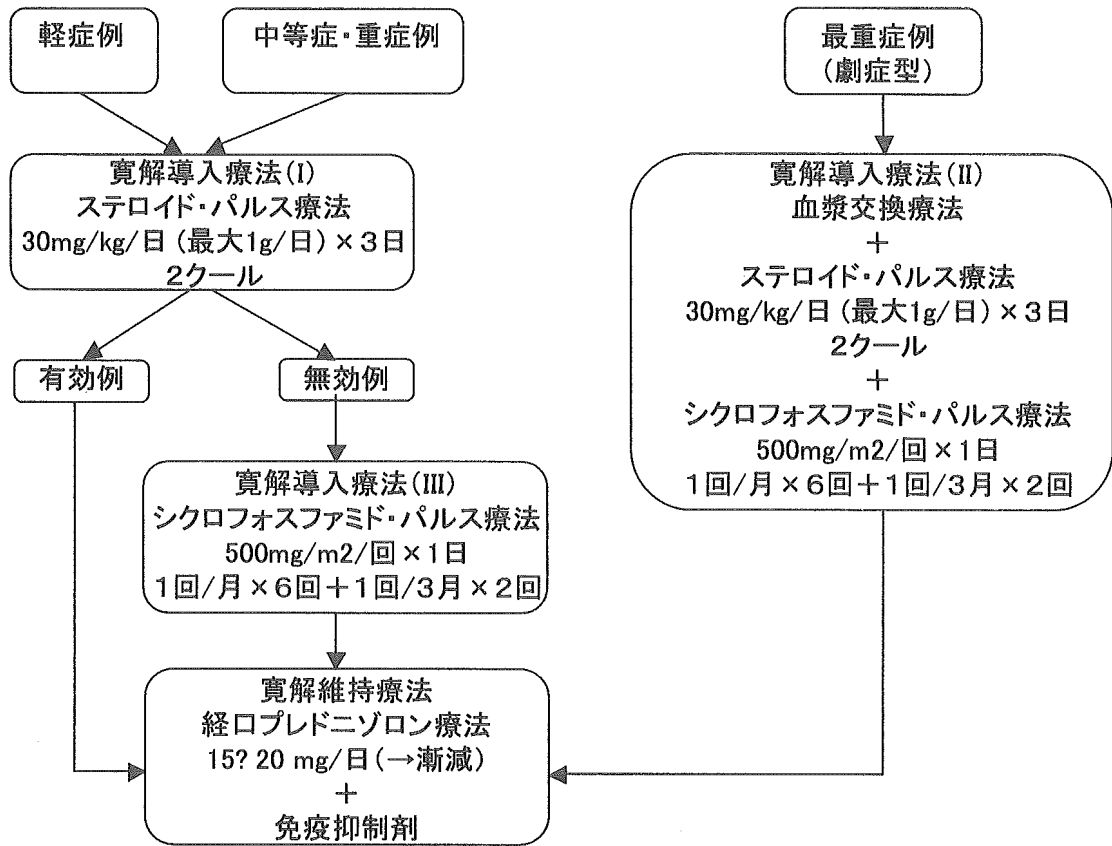
全身に及ぶ血管炎の著しい例、激症型(約 10%)や消化管出血を伴う Banker 型(rare)、ステロイド薬では 1~3 年以内に再燃を繰り返す例などでは、シクロホスファミド・パルス療法の選択が必須である例がある。このような例については、シクロホスファミド・パルス療法についての了解を得るためにも専門医への相談が欠かせない。治療の実際は、速効的効果を得るためにまずメチルプレドニゾロン・パルス療法 2 クールを行ない、その後シクロホスファミド・パルス療法へ移行する。寛解維持には経口プレドニゾロン 10~20 mg/日とアザチオプリン、メトトレキサートなどの併用を行う。

CK 値が数万 mg/dl に及ぶ激症型では、ステロイド薬の速効性効果を狙ってメチルプレドニゾロン・パルス療法を 2 クール行い、引き続いてシクロホスファミド・パルス療法に移行する。ミオグロビン値も急速に上昇するが Crash 症候群と同様の急性腎不全の原因となるため、血漿交換療法を考慮する。いずれの場合でも、薬物療法のほか、筋力低下・筋拘縮に対する理学療法を炎症鎮静化の後、速やかに行うことも治療上重要である。

皮下石灰化に対応できる治療法は開発されていない。皮下組織炎や脂肪組織炎にはステロイド薬は無効である。

大量γ-グロブリン療法は長期的予後についての検討は行われていない。シクロスポリンは間質性肺炎に有効とする報告が多いが、筋炎そのものについての長期的効果は明らかではない。

資料6. 若年性皮膚筋炎の治療チャート (案)



※免疫抑制剤:

- 1) メトトレキサート(MTX): 経口0.35-0.65mg/kg/週
- 2) シクロスポリンA: 経口3-5mg/kg/日
- 3) アザチオプリン: 経口1.5-3mg/kg/日
- 4) ミゾリピン: 経口2-3mg/kg/日

先天代謝異常症関連領域における必要不可欠の医薬品の優先順位の策定と チェックリストの作成

分担研究者 日本先天代謝異常学会 大浦 敏博 東北大学大学院小児病態学分野

研究要旨 先天代謝異常症患者（児）の治療に不可欠な薬剤について、プライオリティリスト 12 品目を選定し、優先順位を決定した。順位は 1) 塩化レボカルニチン、2) テトラヒドロビオプテリン、3) Iduronate-2-sulfatase、4) α -L-iduronidase、5) アルギニン製剤、6) ジアゾキサイド、7) フェニル酪酸ナトリウム、8) ベタイン、9) NTBC、10) 安息香酸ナトリウム、11) α -1,4-glucosidase、12) ジクロロ酢酸ナトリウムとした。一部の薬品については個別に製薬メーカーと交渉した。さらに 9 品目についてはチェックリストを作成した。今後継続的に希少疾患の治療薬の認可に向けてエビデンスを蓄積してゆく必要がある。

研究協力者（チェックリスト担当薬剤）

坂本 修（東北大学大学院小児病態学分野）
（エルカルチン、ベタイン）
高柳 正樹（千葉県こども病院）
（フェニル酪酸ナトリウム）
奥山 虎之（国立成育医療センター）
（酵素補充療法製剤）
新宅 治夫（大阪市立大学大学院発達小児医学）
（ビオプテン）
伊藤 道徳（国立療養所香川小児病院）
（NTBC）
古賀 靖敏（久留米大学小児科）（アルギニン）
井田 博幸（東京慈恵会医科大学小児科）
（酵素補充療法）

は希少疾患であり、治療法が開発されても収益性に欠けるため医薬品としての開発が進められないことも多い。医師は保護者の同意、学内倫理委員会の承認を得て、研究費などを捻出して化学試薬を購入し患者に使用しているという現状がある。本研究ではまず薬物治療上必要であるが適応のない薬剤、わが国未承認で市販されていない薬剤、試薬を用いている薬剤などをリストアップし、その現状を明らかにする。さらに適応承認、国内市販に向けてエビデンスを整理し、関係機関へ働きかける基礎資料（チェックリスト）を作成する。

A. 研究目的

先天代謝異常症は数多く存在するが、個々の疾患の頻度は低く対象疾患数は数百人以下であることが多い。従来より一部の疾患については食事療法、薬物療法が有効であったが、大部分の疾患では治療法がなく、対症療法のみであった。近年の薬物療法の進歩により種々の代謝異常症治療薬が開発され、生命予後の改善のみならず、QOL の向上に寄与するようになった。特に酵素補充療法は根本治療を目指す画期的な治療法であることが明らかにされている。しかしながら先天代謝異常症

B. 研究方法

日本先天代謝異常学会の評議員（45 名）を対象に先天代謝異常症の治療に不可欠であるがわが国では適応の無い薬剤や市販されていない薬剤について、どのようなものが必要とされているかアンケート調査を行った。回答数は 19 であり回収率は 42% (19/45) であった。その結果を元に優先順位をつけ、プライオリティリストを作成した。

C. 研究結果

アンケートでは 32 品目の薬剤が挙げられた。

その中で4名以上から要望のあった12品目をプライオリティリストに選定し、優先順位を決定した。さらに特に重要と思われる9品目についてチェックリストを作成した。薬品ごとに併記した番号はカテゴリー分類番号である。

以下順位ごとに示す。

(1) 塩化レボカルニチン（市販名エルカルチン） 5) (ア) ①

ー全身性カルニチン欠損症、有機酸、脂肪酸代謝異常症、薬剤、透析などに伴う二次性カルニチン欠損症への適応拡大ー

わが国ではプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症に伴うカルニチン欠乏にのみ適応となっている。しかし、カルニチントランスポーター異常による全身性カルニチン欠損症では絶対適応であり、その他の有機酸、脂肪酸代謝異常症、薬剤、透析等に伴う二次性カルニチン欠乏症にも本薬剤は有効と考えられている。今後、タンデムマス質量分析計を用いた新生児スクリーニングが普及すると現在より多くの有機酸、脂肪酸代謝異常症が発見されると予想され、本剤の必要性は高まるであろう。本剤の適応外使用にあたってのエビデンスは十分であり早期の実現が望まれる。現在製造元の大塚製薬と適応症拡大について検討中である。

付) 静注用カルニチン 3) or 2)

有機酸・脂肪酸代謝異常症の急性期には経口摂取が不可能でかつ大量投与が必要であるため静注用の製剤が必要となる。わが国では製剤が市販されていないため試薬を用いて各施設で静注薬を製造使用している。欧米では既に静注薬も市販されており経口薬のみならず静注薬の承認が待たれている。

(2) テトラヒドロピオプテリン（市販名ピオプテン） 5) (ア) ①

ーBH4 反応性フェニルアラニン水酸化酵素異常症、BH4 負荷試験に対する適応拡大ー

わが国ではテトラヒドロピオプテリン（BH4）欠乏による高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）にのみ適応

である。しかし、わが国でBH4投与により血中フェニルアラニンが低下するBH4反応性高フェニルアラニン血症が報告され、フェニルアラニン水酸化酵素の異常による高フェニルアラニン血症にも有効であることが明らかとなった。BH4が薬剤として市販されているのは第一サントリーファーマ社のピオプテンのみであり、世界に先駆けてこれらの希少疾患に貢献している。また、BH4欠乏症とフェニルアラニン水酸化酵素異常症を鑑別するためのBH4負荷試験に対しても適応拡大が望まれる。適応拡大の要望書は小児科学会会長名で昨年7月に厚生労働省医政局研究開発振興課、医薬食品局審査管理課に提出した。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の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）。

(3) ムコ多糖症Ⅱ型治療薬

(Iduronidase-2-sulphatase) 1)

ムコ多糖症Ⅱ型（ハンター病）に対する酵素補充療法薬である。米国で日本人患者4名を含む臨床試験が行われ、今年FDAへの申請予定である。わが国のムコ多糖症の中では最も患者数が多く、米国で承認された後、速やかにわが国でも承認されることが望まれる。早期の申請、承認に向けて家族会が厚生労働省へ要望書を出している。

(4) ムコ多糖症Ⅰ型治療薬（ α -L-iduronidase、海外市販名 Adurazyme） 1)

ムコ多糖症Ⅰ型（ハーラー病）に対する酵素補充療法薬である。欧米ではすでに市販され標準的に使用されているが国内では未承認である。患者数は極めて稀であり試験実施も困難な状況であるが、治療効果は明らかでありわが国でも早期の承認が必要とされる薬剤である。平成17年2月22日に行われた第2回「未承認薬使用問題検討会議」において、国内試験前の未承認薬として上げられた3品目

のうちの1品目としてあげられた。

(5) アルギニン製剤(市販名アルギU顆粒、注)

5) ア) ①

—MELASの脳卒中様発作治療とその予防薬としての適応拡大—

本剤は尿素サイクル異常症などによるアンモニア濃度の上昇抑制に適応が限られている。最近ミトコンドリア脳筋症特に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事により、症状の軽減と次の発作の予防が可能であることがわが国の研究で明らかとなった。また、L-アルギニンの内服により発作の重症度および頻度を有意に低下させることが示された。本剤のMELASに対する治療効果についてのエビデンスは蓄積され、早期の適応拡大が待たれるが、薬価が安く採算性が問題となり治験開発としては困難な状況にある。今後、アルギUの販売元である味の素株式会社へ各専門学会より働きかけを行う必要がある。また、医師主導型治験の可否についても検討を行う。

(6) ジアゾキサイド(海外市販名 Proglidem)

2)

本剤は高インスリン血症による低血糖症の治療薬である。欧米では市販され標準的に使用されているが、わが国では未承認である。その為主治医が個人輸入の形で取り寄せ、使用しているのが現状である。日本小児内分泌学会を中心にわが国での承認に向けて活動中である。患者の数も多く、治療に必須の薬剤であるため早期の承認が求められている。

(7) フェニル酪酸ナトリウム(海外市販名 Buphenyl) 2)

尿素回路異常症による高アンモニア血症治療薬である。欧米では既に市販され尿素回路異常症の標準的治療薬となっている。フェニル酪酸ナトリウムは体内ではフェニルアセチル CoA に変化しグルタミンと抱合しフェニルアセチルグルタミンとして排泄される。グルタミンには2個のアミノ基が結合しているの

で、安息香酸ナトリウムより効率よくアンモニア処理が行なわれる。尿素回路異常症には6種類の疾患が知られており、頻度も数万に一人と多く、早期の承認が待たれる薬剤である。

(8) ベタイン(海外市販名 Cystadane) 2) or 3)

ホモシスチン尿症において有害な血中ホモシステインを低下させる薬剤である。本症患者では血中ホモシステインの上昇が血栓形成に直接関わるとされ、脳梗塞や肺塞栓などの生命予後を規定する合併症を生じる。その為、本症とりわけビタミンB6不応性ホモシスチン尿症では不可欠な薬剤である。欧米では既に承認されているがわが国では未承認であるため、保護者の同意の上、化学試薬を各施設で投与しているのが現状である。患者頻度は少ない(1/100万人)が必須の薬剤であり、早期の承認が待たれる。

(9) NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione(海外市販名 Orfadin) 2)

チロシン血症1型の治療薬である。本症は重篤な肝障害、腎尿細管障害を早期に発症し、肝不全、肝腫瘍により死亡する予後不良な疾患である。NTBC投与により有害なサクシニルアセトンなどの生成が抑制され、臨床症状は劇的に改善される。欧米では市販され標準的治療となっているがわが国では未承認であり、必要時には医師が個人輸入を行なわざるを得ない。早期の承認が待たれる。

(10) 安息香酸ナトリウム 2) or 3)

先天性尿素回路異常症による高アンモニア血症の治療薬である。安息香酸ナトリウムは体内ではグリシン抱合を受け馬尿酸となり尿中へ排泄される。その結果余剰の窒素が排泄され、アンモニアのコントロールに寄与する。わが国では保存・防腐・殺菌の目的で調剤に使用することが認められている(丸石製薬)。現在各施設で保護者からの同意を取得した後、

試薬を経口薬あるいは静注薬として患者に投与している。わが国では他に代替薬が存在しない為多くの施設で使用されている。欧米ではさらに力価の強いフェニル酢酸ナトリウムとの合剤が市販され標準的に使用されている。わが国でも早期承認が待たれる薬剤である。

(11) 糖原病 II 型治療薬 (α -1,4-glucosidase) 1)

ポンペ病(糖原病 II 型)の酵素補充療法薬である。現在、欧州で臨床治験が終了し承認に向け申請が行なわれた。米国でも今年中に治験が終了し、申請が予定されている。患者団体から厚生労働省へ早期承認に向けての要望書が出されている。

(12) ジクロロ酢酸ナトリウム 3)

ピルビン酸脱水素酵素 (PDH) 欠損症やミトコンドリア病に伴う先天性高乳酸血症患者の乳酸値を低下させる薬剤である。ジクロロ酢酸ナトリウムは PDH を活性化することにより血中のみならず、髄液中の乳酸、ピルビン酸も低下させる。市販薬は無く、化学試薬を保護者の同意の下使用している。

D. 考察および結論

今回の調査で先天代謝異常症の治療薬の中で適応拡大、早期承認の必要な薬剤が数多く存在することが明らかとなった。特に海外では標準的治療として認められている薬剤が国内での治験が実施されないため承認されず、わが国の患儿に不利益をもたらしている現状は早急に解決されなければならない。海外で承認されている薬剤は今後企業に国内での治験の働きかけを行なってゆく必要がある。同時に希少疾患に対しては、治験に必要な患者数をそろえるのも困難であり、企業にとっては収益面でも不利な状況が予想されるため、海外での承認状況、使用実績、科学論文での評価なども積極的に承認審査の資料として取り入れることが可能となるよう働きかけをすることも重要である。

参考までに今回リストに取り上げた薬剤以

外に要望のあった薬剤は以下のとおりである。
() 内に適応疾患を示す。

- シトルリン (尿素回路異常症) 3)
- 経口リン製剤 (低リン血症) 3)
- ヒスチジン銅 (メンケス病) 3)
- 5-ハイドロキシトリプトファン (ビオプテリン欠乏症) 3)
- ビオチン原末 (ビオチン反応性マルチプルカルボキシラーゼ欠損症) 3)
- コハク酸ナトリウム (ミトコンドリア病) 3)
- システアミン (シスチノーシス) 2) or 3)

今後これらの薬剤についてもチェックリストを作成しエビデンスの整理を行なう予定である。

文献

- 1) 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：1042-1048, 1999
- 2) Winter SC: Treatment of carnitine deficiency. J. Inherit. Metab. Dis. 26: 171-180, 2003
- 3) Muntau AC et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. New Eng J Med 347(26):2122-2132, 2002
- 4) Shintaku H et al: Diagnosis and long-term treatment of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. Pediatr Res 55(3),2003
- 5) Koga Y et al.: L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. Neurology 64 : 710-714, 2005
- 6) Wilcken & Wilcken: The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effect of treatment. J Inher Metab Dis 20 295-300 1997
- 7) Kakkis ED et al.: Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. New Eng J Med. Vol.334 No.3 p182-188,

2001

(別添)

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）	塩化レボカルニチン、エルカルチン
b. 剤型	100mg,300mg 錠剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・(幼児の場合)粉砕して使用
d. 対象年齢	乳幼児を含めて小児・成人
e. 効能・効果、対象疾患	効能・効果；レボカルニチンの欠乏の改善によるミトコンドリア機能賦活。その他、二次性カルニチン欠乏症 対象疾患；プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症（保険適用） 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） カルニチントランスポーター異常による一次性（全身性）カルニチン欠乏症およびその他の二次性カルニチン欠乏症；グルタル酸尿症、脂肪酸β酸化障害症、尿素サイクル異常症、 Reye 症候群、 SIDS 、バルプロ酸使用症例ミトコンドリア異常症、重症ミオパチー、特発性心筋症、血液透析、腹膜透析、腎不全、肝硬変、肝不全。
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症は50例程度だがその他の二次性カルニチン欠乏症を含めると1万例は超えると考えられる。
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	大塚薬品
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 小児での承認 あり 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	Carnitor(levocarnitine) 330mg(錠剤)、1g/10 経口溶液） および注射製剤 1g/5ml vial Sigma-Tau Pharmaceuticals USA また Italy でも製造
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 承認年月日 小児での承認 有 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	レボカルニチン
b. 効能・効果、対象疾患	効能・効果；レボカルニチンの欠乏の改善によるミトコンドリア機能賦活。 対象疾患；プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症（保

	<p>険適用) 成人と同一か否か：はい・</p>
c. 用法・用量	1日 30-60mg/kg 3回に分服
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	<p>①重要な基本的注意：プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症であると診断された患者にだけ投与する。長期投与する場合には観察を十分に行い、適宜臨床検査（血液検査、肝腎機能検査、尿検査）を行うことが望ましい。</p> <p>②副作用：調査症例 279 例中 7 例 (2.51%) に副作用が認められている。食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感、顔面浮腫、血尿、貧血がそれぞれ 1 %未満</p> <p>③妊婦・産婦・授乳婦への投与：妊娠中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないため治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する。授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが投与する場合は授乳を避けさせる（動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている）。</p> <p>④小児等への投与：未熟児・新生児、乳児に対する安全性は確立されていない。投与経験が少ない</p> <p>⑤適用上の注意：錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。室温保存</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	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症であると診断された患者にだけ投与するとされており、一次性およびその他の二次性カルニチン欠乏症への適応拡大が強く望まれる。
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：承認済み
	<p>添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 原発性および二次性カルニチン欠乏症に適応。カルニチン添加により代謝異常により蓄積した有機酸を有効に除去する。</p> <p>用法・用量 乳幼児；50-100mg/kg/日、最高 3g まで使用可。開始用量は必ず 50mg/kg/日から行うこと。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 使用中は臨床症状観察の他、バイタルサイン、定期的な血液・生化学検査および血清カルニチン濃度の測定を行うこと。禁忌は特になし</p>
イタリアの状況	承認状況：承認

	添付文書の記載内容：米国に準ずる 効能・効果、対象疾患 同上 用法・用量 同上 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 同上
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)	Cochran Review には記載なし
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
The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8 th ed), Scriver et,al McGraw-Hill, Volume 2 p2128,5097,2134,2137,3922, 2270 他,2001	カルニチン補充療法としてグルタミン酸尿症、中鎖アシ ル CoA 水酸化酵素欠損症、イソ吉草酸尿症、respiratory chain diasease, propionyl CoA carboxylase deficiency などにも適応を記載
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：1042-1048, 1999	一次性(全身性)カルニチン欠損症の本邦例を紹介し、 本症が稀な疾患でないこと、早期に発見し、カルニチン 大量療法を行えば救命できることを明らかにした。
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
Cederbaum SD et al: Carnitine membrane transporter deficiency: a long term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. Mol Genet Metab 77:195-201,2002	文献上初めて記載された一次性(全身性)カルニチン欠 損症患者のカルニチントランスポーター(OCTN2)の分 子遺伝学的解析と20年にわたる観察の結果よりL-カルニ チンの大量投与が著効を示すことを報告している。
Winter SC; Treatment of carnitine deficiency. J. Inherit. Metab. Dis. 26: 171-180, 2003	多くの脂肪酸や有機酸代謝異常症に伴う二次性カルニチ ン欠損症に対するL-カルニチン療法の有用性を解説した ものである。特にL-カルニチン投与が単に補充するだけで なく、有害なアシル化合物を取り除くのに有効であると 結論している。

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	
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	現在エルカルチンの適応はプロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症の2疾患のみであり、現実にはカルニチントランスポーター異常症による全身性カルニチン欠乏症およびグルタル酸尿症、脂肪酸β酸化異常症、尿素サイクル異常症など、二次性カルニチン欠乏症があり、現実使用され効果をあげているばかりか必要不可欠になっている。	
開発が行われなかった理由	患者数が少ないことと製薬会社などを含めて積極的な取り組みが今までなされなかった（機会がなかった）。	
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。 現行で使用している疾患を対象にその有用性を後方視的に検討することで証明して早期に適応拡大を進める。	カルニチンの不足は細胞において長鎖脂肪酸からのエネルギーの獲得ができず多くの臓器障害をきたし、致死的になることもあり二重盲検法は適切ではない。現在までに重大な副作用はなく、安全性も高いため適応拡大の早期実現が望まれる。	
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
大浦敏博（東北大学小児病態学）	大塚薬品	適応拡大の働きかけ（平成17年1月5日）

(別添)

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）	ベタイン(塩酸ベタイン)
b. 剤型	散剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ 現在日本では化学試薬を使用
d. 対象年齢	乳幼児を含めて小児・成人
e. 効能・効果、対象疾患	効能・効果；ホモシスチン尿症における血中ホモシステインの低下 対象疾患；ホモシスチン尿症(シスタチオニンβ合成酵素欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症、コバラミン代謝異常症) 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：(可能性として) いいえ
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか?）	20-30人
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	なし
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）
c. 海外での開発・販売企業	Cystadane ^R (betaine anhydrous) Orphan Medical Inc (USA) 同社が Canada でも承認・販売 Cystadane ^R (betaine anhydrous) Orphan Australia (Australia)
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 承認年月日 不明 小児での承認 有 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：承認
	<p>添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患： 以下のホモシスチン尿症における血中ホモシステインの低下 シスタチオニンβ合成酵素欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症、コバラミン代謝異常症</p> <p>用法・用量 成人・小児とも1日6g分2。20gまでの投与例あり。3歳以下の小児では100 mg/kg/日より開始し、1週ごと100 mg/kg 増量。血中ホモシステインが検出できないか、充分低値になるまで漸増可。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌、慎重投与は知られていない。副作用は下痢、嘔吐、腹部不快感など。</p>
Australia の状況	承認状況：承認
	<p>添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患： 以下のホモシスチン尿症における血中ホモシステインの低下 シスタチオニンβ合成酵素欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症、コバラミン代謝異常症</p> <p>用法・用量 成人・小児とも1日6g分2。20gまでの投与例あり。3歳以下の小児では100 mg/kg/日より開始し、1週ごと100 mg/kg 増量。血中ホモシステインが検出できないか、充分低値になるまで漸増可。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌、慎重投与は知られていない。副作用は下痢、嘔吐、腹部不快感など。</p>
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）	記載なし

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
The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8 th ed), Scriver et,al McGraw-Hill, Volume 2 p2036-2037	シスタチオニンβ合成酵素欠損症(B6 不応型)の標準的な治療としてベタイン療法を記載
大浦敏博 ほか、ホモシスチン尿症の治療 小児科：1087-1082, 2001	シスタチオニンβ合成酵素欠損症(B6 不応型)のコントロール不良な症例に対して追加できる治療としてベタイン療法を記載
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
Wilcken & Wilcken. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effect of treatment. J Inher Metab Dis 20 295-300 1997	40人の症例の長期予後の検討。シスタチオニンβ合成酵素欠損症(B6 不応型)には全例にベタイン療法を追加。ベタイン使用が一般化される前に報告された結果に比して、血管病変の頻度および死亡率が低下していることを報告。
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、	記載内容のサマリー

発行年など		
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	ホモシスチン尿症において食事療法より治療は開始されるが、症例によりコンプライアンスが悪く、コントロールに難渋する例も多い。高ホモシステイン血症は血栓形成に直接関わるとされ、脳梗塞や肺塞栓などの生命予後を規定する合併症に至る。そのためベタイン療法が不可欠といえる。	
開発が行われなかった理由	患者数が少ないことと製薬会社などを含めて積極的な取り組みが今までなされなかった（機会がなかった）。	
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	
海外承認薬の国内承認	ホモシスチン尿症においての高ホモシステイン血症は前述のように脳梗塞や肺塞栓の合併症の誘因となるため、二重盲検法は適切ではない。海外の知見でも現在までに重大な副作用はなく、安全性も高いため適応拡大の早期実現が望まれる。	
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

(別添)

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）	BUPHENYL(SODIUM PHENYLBUTYRATE)
b. 剤型	Tablet 500mg/tab Powder
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	いいえ さらに静注薬が必要だが、米国では本製剤と安息香酸ナトリウムの合剤が販売されている。
d. 対象年齢	新生児—成人
e. 効能・効果、対象疾患	高アンモニア血症の治療薬 血中アンモニアを低下させる。 カルバミルリン酸合成酵素 I 欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ酵素欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 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？）	毎年20—30症例の新規発症例
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	無し
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認無 承認年月日 小児での承認無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 無し
c. 海外での開発・販売企業	米国では Ucyclid Pharma より発売されている。
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況 米国および欧州にて承認されている。	成人での承認 有承認年月日不明です。 小児での承認 有
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	無し
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： 承認されている。
	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 高アンモニア血症の治療薬 カルバミルリン酸合成酵素 I 欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ酵素欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 新生児発症例、遅発発症例いずれにも適応。 用法・用量 20kg 以下 450-600mg/kg/day 20kg 以上 9.9g-13.0g/m ² /day 3-6 divided/day 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 本薬剤に hypersensitivity のある症例は禁忌。 ラットにおいて本薬剤の代謝産物の phenylacetate が中枢神経毒性を持つ事が知られている。 胎児にたいしての影響、妊容力への影響は検討していない。 妊婦は本当に必要なときだけ慎重投与。 母乳には分泌するので母乳投与時は説明が必要。
欧州の状況	承認状況： 承認されている
	添付文書の記載内容： 文書入手できず不明。 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）	
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

The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7 th eds. P1211-1218, 1995	高アンモニア血症の治療のレジメに本薬剤を使用するプロトコールが記載されている。
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
Berry G,Steiner R.: J of Pediatr. 2001;1:S56-61	Long management of patients with urea cycle disorders.
Steiner R.,Cederbaum,S.: J of Pediatr. 2001;1:S21-29	Laboratory evaluation of urea cycle disorders.
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
みあたらず	
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

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	現在日本で尿素サイクル異常症には安息香酸ナトリウムが広く使用されている。この薬剤は高アンモニア血症の治療薬としての承認はなく、現在試薬として購入して患者さんへのインフォームドコンセントを得た上で使用している。安息香酸ナトリウムよりアンモニアを低下させる力が強く、欧米では phenylbutyrate が主に使用されている。安息香酸ナトリウム、カフェインの合剤があんなかとして薬剤になっているがこれを誤用するとカフェイン中毒になり患者が死亡することもある。	
開発が行われなかった理由	使用する患者数がきわめて少ない事による。	
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
米国 Ucyclid Pharma 社が	日本の医療産業株式会社に依頼して	日本の厚生省に働きかけて日本の医薬品としての承認をとれるか否かを検討している。 米国、欧州での承認実績によりオーハンドラッグとしての認可が得られるか否か働きかけようとしている。