

II. 未承認薬使用問題検討会議候補薬のプライオリティリストの作成

1. NTBC (2- (2-nitro-4-trifluoromethyl benzoyl)-1,3-cyclohexanedione)

対象疾患: チロシン血症 I 型

チロシン血症 I 型は、乳児期早期より肝障害を発症し、肝不全、肝癌に進行する予後不良の疾患で、肝移植の対象となる。NTBC は本症に対する唯一の治療薬であり、本剤投与により症状が改善し、肝移植も回避できる可能性がある。欧米では既に承認され、標準的治療法として Nelson の教科書 (17 版) にも掲載されている。わが国での頻度は極めて少なく、開発がなされなかった。平成 18 年 1 月 18 日先天代謝異常学会より厚労省に要望書を提出した。

2. Cysteamine

対象疾患: シスチン蓄積症 (シスチノーシス)

本症は全身の臓器にシスチンが沈着する疾患で、乳児期より発育不良が見られ、腎尿細管性アシドーシス、ファンconi腎症、進行性の腎障害、さらに 10 歳台で腎不全に陥る予後不良の疾患である。システアミンはシスチンをリソソームから排泄させる作用を持つ唯一の治療薬である。欧米では標準的治療薬として承認されており Nelson の教科書 (17 版) にも掲載されている。本邦での頻度はきわめて少なく、開発されないが、一部の患者では実験試薬を転用して使用している。

3. Betain

対象疾患: ホモシスチン尿症

本症はホモシステインの蓄積により知能障害、水晶体脱臼などを来し、脳梗塞などの血管病変も合併する重篤な疾患である。ベタイン投与により体内のホモシステインは再メチル化を受け低下する。欧米ではメチオニン制限食との併用療法が標準的治療法となっており、Nelson の教科書 (17 版) にも掲載されている。メチオニン制限食は年長児では困難であり、ベタインの併用が必須である。本邦での患者数が少ないため開発がされてこなかった。しかし、

新生児スクリーニングの対象疾患であり、早期承認が必要な薬剤である。わが国では実験試薬を転用して使用されている。

4. idursulfase

対象疾患: ムコ多糖症 II 型

本症は乳幼児期より発育遅延、反復する気道感染、関節拘縮、特異な顔貌などを認め、重症型では 10 歳台に肺炎などで死亡することが多い。本剤は II 型ムコ多糖症に対する酵素補充療法製剤であり、現在米国の治験が終了し、肝腫の縮小、尿中ムコ多糖の減少、運動能力の改善など有効性が確かめられた。米国の治験では日本人患者も参加した。現在承認申請中である。米国、EU で承認され次第わが国でも承認申請の要望を提出したい薬剤である。

5. aglucosidase alfa

対象疾患: ボンベ病

乳児型では生後数ヶ月より心拡大、筋緊張低下がみられ、2 歳前に心不全で死亡する。遅発型では骨格筋症状が主で、呼吸不全で 20 歳までに死亡することが多い。本剤はボンベ病に対する酵素補充療法製剤で米国、EU の治験では心、呼吸機能、筋症状の改善など、有効性が確かめられた。現在治験が終了し承認申請中であるが、EMA からは前向き意見が出されている (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/35114605en.pdf>)。米国、EU で承認され次第わが国でも承認申請の要望を提出したい薬剤である。

6. N-carbamoyl-L-glutamic acid

対象疾患: N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)欠損症

本症は新生児期より高アンモニア血症をきたし、適切な管理がなされないと死亡する重篤な疾患である。本剤投与によりカルバミルリン酸合成酵素が活性化し、その結果尿素回路によるアンモニア処理能が改善する。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症に合併する高アンモニア血症にも有効であり、今後

適応拡大が期待されている。NAGS 欠損症は重篤な高アンモニア血症が必発であるが、本剤投与により予後は著しく改善した。EU で既に承認されており Nelson の教科書 (17 版) にも標準的治療法として記載されている。

既に未承認薬使用問題検討会議で対象となった薬剤と対象疾患は以下のとおりである。

- ① ジアゾキサイド: 高インスリン血症 (H17 年 3 月)
- ② Aldurazyme: ムコ多糖症 I 型 (H17 年 2 月)
- ③ Galsulfase: ムコ多糖症 VI 型 (H17 年 10 月)
- ④ フェニル酪酸ナトリウム: 高アンモニア血症 (平成 18 年 1 月)

III. 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品リスト

わが国で試薬を転用もしくは院内で化学合成して投与している薬剤を表に示す。

薬品名	対象疾患
1. 安息香酸ナトリウム (経口、注)	高アンモニア血症
2. ベタイン	ホモシスチン尿症
3. システアミン	シスチン蓄積症
4. ヒスチジン銅	メンケス病
5. ビオチン原末	ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症 ビオチニダーゼ欠損症
6. ジクロロ酢酸ナトリウム	高乳酸血症
7. 中性リン製剤	低リン血症性くる病
8. 5-ヒドロキシトリプトファン	BH4 欠乏症
9. シトルリン	尿素回路異常症、リジン尿性蛋白不耐症
10. フェニル酢酸ナトリウム (経口、注)	高アンモニア血症
11. コハク酸ナトリウム	高乳酸血症
12. グリシン	イソ吉草酸血症

表: 院内での化学合成薬品、試薬を転用して使用している薬剤

D. 考察および結論

先天代謝異常症はごく一部で食事療法などが有効であるが、大部分の疾患では治療法もなく対症療法が中心であった。しかし、90 年代以降、病態の解明に伴い様々な疾患で薬物療法が開発されてきた。しかし、わが国では患者数が少ないこともあり、欧米で承認された薬剤の治療が困難であるという理由で、その恩恵が十分には受けられない現状である。本調査では薬剤は既に承認されているが適応や剤型が無いもの、海外では市販されているが本邦では未承認である薬剤をそれぞれ整理し、プライオリティリストを作成した。

適応拡大が早急に望まれる薬剤で最優先薬はエルカルチンであり、従来はプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症に伴う二次性カルニチン欠乏症が適応である。しかし、原発性カルニチン欠乏症 (カルニチン転送体の異常) ではカルニチンの大量投与が唯一の確立された治療法であり、また上記 2 疾患以外の有機酸、脂肪酸代謝異常症でも二次性カルニチン欠乏症が生じるため、適応拡大が必須

である。今後タンデムマス質量分析計を用いた新生児マススクリーニングの導入が検討されており、未発症の有機酸、脂肪酸代謝異常症が発見されることが期待されている。二次的カルニチン欠乏の治療のみならず早期発見例の発症予防のためにもカルニチン投与が必要であり、早期の適応拡大が望まれる。

未承認薬問題ではこの1年で大幅な進歩が見られた。代謝異常症関連薬では Diazoxide、Aldurazyme、Galsulfase、Sodium phenylbutylate がそれぞれ未承認薬問題検討会議の対象医薬品として取り上げられた。今後本学会としてはチロシン血症 I 型の治療薬である NTBC、シスチン蓄積症の治療薬であるシステアミン、ホモシスチン尿症の治療薬であるベタインの承認を優先課題として取り組みたい。この3剤はいずれも欧米では承認市販され、標準的治療法として Nelson の教科書(17版)にも記載されている。また、欧米で治験が終了し、現時点で承認申請中ではあるが重要な薬剤である idursulfase (ムコ多糖症 II 型)、aglucosidase alfa (ホンペ病) の2つの酵素補充療法製剤についても、今後本邦での承認に向けて積極的に取り組む必要がある。

試薬を転用して用いている薬剤については、アンケート結果を表に示した。安息香酸ナトリウムはこの中でも特に使用量が多いが、薬剤として認可される展望は無く、安全に使用するための何らかの規約を取り決める必要がある。ベタイン、システアミンは前述の通り本邦では未承認であるため止む無く試薬を転用している。試薬使用に関しては解決への道筋が開けないのが現状であり、課題が山積している。

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 64:710-712,2005
- 6) Lindstedt S et al: Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Lancet. 1992 Oct 3;340 (8823) :813-7.
- 7) Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA.: Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. N Engl J Med. 1993 Apr 22;328 (16) :1157-62.
- 8) Wilcken & Wilcken: The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effect of treatment. J Inher Metab Dis 20 295-300 1997
- 9) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania

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)	エルカルチン(塩化レボカルニチン)
	関係企業	大塚薬品
	剤形・規格	100mg,300mg 錠剤 注射液
	効能・効果	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。 <u>カルニチントランスポーター異常による原発性(一次性)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(有機酸代謝異常症、脂肪酸β酸化障害、尿素サイクル異常症、薬剤による二次性カルニチン欠乏症、ミトコンドリア異常症、透析患者等々)。</u>
	用法・用量	内服: 1日 30-60mg/kg 3回に分服、 <u>150mg/kg</u> まで増量可能。 注射: <u>50mg/kg/回</u> を3-4時間ごと投与。
	対象年齢	乳幼児を含めて小児・成人、全年齢
その他		
別添1の類型	<ul style="list-style-type: none"> わが国では錠剤のみ発売。乳幼児に対しては錠剤を粉碎、水薬として処方している[類型1] 注射薬はわが国では市販されていない。 「新規適応」として原発性および二次性カルニチン欠乏[類型2)(ア)①] 	
2. 欧米での承認状況	承認取得国 及び承認年月日	USA 錠剤 12/27/85、内服液 04/10/86、注射液 12/15/99 Italy

	販売名	Carnitor(levocarnitine)
	関係企業名	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc Generic としても他 5 社より製造・販売されている
	剤形・規格	錠剤 330mg 経口内服液 1g/10ml 注射液 1g/5ml vial
	効能・効果	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。
	用法・用量	内服：乳幼児は 50-100mg/kg/日、最高 3g まで使用可。 50mg/kg/日より開始。成人は 1 回 990mg を 1 日 2 回から 3 回 注射：50mg/kg/回を 3-4 時間ごと投与。
	対象年齢	乳幼児を含めて小児・成人
	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	米国にて認可

て	<p>別添2 (ア) ②の該当性 について</p>	
<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>米国においては1985年には錠剤が、1999年に注射液が、FDAの認可を受けている。適応症に関しても原発性および二次性カルニチン欠乏があがっている。また既に代表的な教科書（Nelson 小児科学 17 版）にも記載されるような標準的な治療薬になっている。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当疾患あり（原発性カルニチン欠乏症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症など）
	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	
<p>評価理由</p> <p>原発性カルニチン欠乏症は重篤な脳症（Reye 様症候群）をきたす。Reye 様症候群は救命が困難で、また救命できたとしても、重篤な神経後遺症を残すことが多い。この疾患においてはカルニチン投与が唯一の治療法であり、早期診断による予防投与も可能である。</p> <p>また二次性カルニチン欠乏をきたす先天代謝異常の多く（プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症など）は急性発作をきたすと救命が困難であり、神経後遺症をきたすことがある。これらはカルニチンのみが治療薬ではないが、急性発作時のカルニチンの静脈投与により毒性代謝産物の尿排出が可能となり、また毒性代謝産物やカルニチン欠乏によって機能が低下していたミトコンドリアの機能を回復できる。慢性期にも同様の作用機序により急性発作の予防や、蓄積した毒性代謝産物の排泄により慢性進行性障害（脳神経障害、腎不全など）の防止につながる。</p>		
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	該当疾患あり (原発性カルニチン欠乏症)
	別添2 (ウ) ②の該当性について	該当疾患あり (プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症など)
	別添2 (ウ) ③の該当性について	
	<p>評価理由</p> <p>原発性カルニチン欠乏症においてはカルニチン投与が唯一の治療法である。</p> <p>また二次性カルニチン欠乏をきたす先天代謝異常の多く (プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症など) はカルニチンのみが治療薬ではないが、欧米の報告においては従来の治療に比して、カルニチンを併用した治療が有用性に優れている。</p>	
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 1 位	

6. 参考 情報	USA では Carnitor としてすでに 85 年に FDA で認可された薬物で安全性は極めて高いと考えられる。Carnitor の添付文章を参考として提出する。
	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、大浦敏博、東北大学小児科、仙台市青葉区星陵町 1-1、 電話：022-717-7287、FAX：022-717-7290、 E-mail: tohura@mail.tains.tohoku.ac.jp

要約表 (様式)

<p>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</p> <p>※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。</p>	販売名 (一般名)	ビオプテン顆粒 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	<p>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、</p> <p>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</p> <p>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、<u>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)。</u></p>
	用法・用量	<p>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。</p> <p>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。<u>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。</u></p>
	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	<p>類型 2) - (ア) - ①</p> <p>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。</p>	

学会名： 日本先天代謝異常学会

医薬品名：塩酸サプロテリン

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		
<p>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)。</p> <p>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)。</p>		
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	
	<p>評価理由</p> <p>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）。</p>	
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		

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
<p>評価理由</p> <p>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きた。このような理由で、食事療法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）。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		
5. 優先度	5 有効成分中の 2 位	

6. 参考 情報	<p>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)。</p> <p>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)。</p>
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>
7. 連絡 先	<p>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</p> <p>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</p>

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)	ビオチン (ビオチン、ビタミンH) 散剤0.2% ドライシロップ0.1% 注射液 1mg/2ml
	関係企業	東洋製化—メルクホエイ 扶桑薬品 <u>ロッシユ</u>
	剤形・規格	散剤0.2% ドライシロップ0.1% 注射液 1mg/2ml <u>原末 (大量投与の際に必要と思われる)</u>
	効能・効果	急・慢性湿疹、小児湿疹、接触皮膚炎、脂漏性湿疹、尋常性ざそう <u>ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症</u> <u>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害。</u>
	用法・用量	内服：0.5-2mg/day 注射：0.5-2mg/day <u>5-50mg/day (ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症、ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害に対して)</u>
	対象年齢	全年齢
	その他	適応拡大と用量の検討が必要
別添1の類型	1)、2)の(ア)の① および3) (ア)	

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	現在調査中
	販売名	
	関係企業名	
	剤形・規格	
	効能・効果	
	用法・用量	
	対象年齢	
	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	外国での効能・効果、用法・用量については調査中 ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害を適応とした国はない。
	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 ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症に対して本薬剤が著明な効果をもたらすことについてはすでに多くの論文おあり、また国内においても多くの治療例の実績がある。代表的教科書である Nelson 小児科学にも記載されている。 ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は疾患患者の症状が多彩である。病期によって治療効果が異なるなどの理由から現在まで十分なコントロール Study はなされていないが、数多くの症例報告がなされており、その結果は、教科書、論文に記載されている。 ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は重篤で生命予後不良の現在治療法が確立していない疾患である点、ビオチンの安全性が確立している点を考えた場合、治療薬に加えるべきと考えられる。 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	該当する。 ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症に対して本薬剤が投与されない場合は生命の危機となる。
	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する。

	<p>別添2 (イ) ③の該当性 について</p>	
	<p>評価理由</p> <p>ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症に対して本薬剤が著明な効果をもたらすことについてはすでに多くの論文おあり、また国内においても多くの治療例の実績がある。</p> <p>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は症状が多彩であるが MELAS(mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), Leigh 脳症、KSS (Karns-Sayre syndrome) , MERRF(Myoclonus epilepsy with ragged red fibers)など重篤で生命に重大な影響がある疾患を含む。これにより(イ)の①に該当します。</p> <p>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は症状が多彩ですが、その多くの症状の進行は不可逆でありかつ日常生活に著しい影響を及ぼします。これにより(イ)の②に該当します。</p>	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>
<p>4. (2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p>別添2 (ウ) ①の該当性 について</p>	<p>該当する。 ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症に対しては本薬剤以外に有効な治療法はない。</p>

	<p>別添2 (ウ) ②の該当性 について</p>	
	<p>別添2 (ウ) ③の該当性 について</p>	
	<p>評価理由</p> <p>ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症に対して本薬剤が著明な効果をもたらすことについてはすでに多くの論文おあり、また国内においても多くの治療例の実績がある。</p> <p>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は、現在治療法・予防法は確立していない。従って、(ウ)の①に該当します。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
<p>5. 優先 度</p>	<p>5有効成分中の3位</p>	