

すると考えられる。

一方、現行の NBS は新生児期に採取した乾燥濾紙血を基本に行われており、この枠を外れたスクリーニングとして実施されている（あるいはされていた）対象疾患は、以下の 3 種である。

- ・ 神経芽細胞腫～尿検体、乳児期の検体採取
- ・ 聴覚スクリーニング～生理学的検査
- ・ 胆道閉鎖症～便色カラーカード

新生児への侵襲度、家族への負担、コストを考慮すると、新生児期に採取した乾燥濾紙血を検体として用いる手法を基本として検討すべきと考えられる。乾燥濾紙血から DNA 抽出をおこなって遺伝子解析を行うことはすでに広く実施されており、このことから数多くの遺伝性疾患が潜在的な検討対象疾患となる。

2) 遺伝子解析を用いた原発性免疫不全症の新生児スクリーニング（米国での事例）

米国ウィスコンシン州では、TREC 測定によって重症複合型免疫不全症を引き起こす T 細胞欠損症のスクリーニングが実施されている。TREC (T-cell receptor excision circle) は、T 細胞受容体再構成の副産物として生じる環状の DNA で、細胞増殖の際に複製されないため胸腺からの成熟 T 細胞産生量を推測するためのマーカーとなっている。これまでに、71,000 人中 5 例の患者が同定されており、造血幹細胞移植、遺伝子治療による治療が可能となった。すでに米国内のその他の州や台湾、英国、スウェーデンでもスクリーニングの試みが開始されている（野々山恵章 「先天性免疫不全と新生児マススクリーニング」 ラジオNIKKEI 小児科診療 Up-to-Date 2014. 2. 19）

同様に、KREC 測定による B 細胞欠損症の NBS も計画されている。KREC (kappa-deleting recombination excision circles) は B 細胞レセプターの κ 鎖から生成される環状 DNA で B 細胞新生能のマーカーである。患者に対して、定期的なガンマグロブリン補充療法による治療が可能である。

3) 次世代遺伝子解析装置による NBS の可能性
近年開発された次世代シーケンサーは遺伝

子塩基配列決定のコストを等比級数的に低下させるとともにヒト遺伝子の網羅的な一斉解析を可能とした。理論的には、ほぼすべての遺伝性疾患を一挙に検出することが可能である。

米国の国立衛生研究所 (NIH) では、2013 年に 25 億円の研究費を次世代シーケンサーを用いた NBS の研究に支出し検討を開始している。また米国 G2P 社では、BabySeq Project としてゲノムシーケンスを基盤とする新生児疾病スクリーニングの研究を発表している。ロシアのセコイア・ジェネティクス社は、腭のう胞性線維症、フェニルケトン尿症、ガラクトース血症に対して、次世代シーケンサーを用いた NBS の臨床試験を開始したと表明している。

3) 倫理的課題

網羅的遺伝子解析は、必然的に治療法が存在しない予後不良な疾患も検出することから、大きな倫理的課題を包含している。このことについては、米国の臨床遺伝専門医学会である American College of Medical Genetics による提言 (ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing, *Genetics in Medicine*, 2013) を踏まえた慎重な検討が必要と考えられる。

D. 考察

遺伝子解析法を用いた NBS 法としては、1st tier としての遺伝子診断と、確定診断のための 2nd tier としての遺伝子診断が考えられる。

1st tier 遺伝子診断は、飛躍的な機器の進歩と大幅なコスト低減が進んでいく現状を鑑みると、将来的には次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析に収束していく可能性も否定できない。その際、対象疾患の選定、手法、精度、費用、検出感度／陽性率、倫理的諸問題、遺伝カウンセリングなどが検討課題となってくるであろう。

2nd tier としての遺伝子診断は、すでに一部でキャピラリーシーケンサーによる遺伝子毎の解析が実施されているが、今後は次世代シーケ

ンサーによる疾患パネルの一斉解析に移行していくと考えられる。こちらでは、手法、精度、費用、検出感度／陽性率について検討することが必要と考えられる。

E. 結論

次世代遺伝子解析が将来的に新生児マススクリーニングに導入され、対象疾患を飛躍的に拡大させていくと予測される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogata T, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Nakashima S, Kato F, Fukami M, Aoki Y, Matsubara Y. TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia. *PLoS One*. 9(3):e91598, 2014.
- 2) Dragneva S, Szyszka-Niagolov M, Ivanova A, Mateva L, Izumi R, Aoki Y, Matsubara Y. Seven Novel Mutations in Bulgarian Patients with Acute Hepatic Porphyrias (AHP). *JIMD Rep*. 16:57-64, 2014.
- 3) Inoue SI, Moriya M, Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Niihori T, Oba D, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y. New BRAF knockin mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Hum Mol Genet*. 23(24):6553-66, 2014.
- 3) Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, Nishiyama S, Endo K, Kato M, Warita H, Konno H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama

K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y, Aoki M. GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: A report of two siblings. *Neuromuscul Disord*. 24(12):1068-72, 2014

4) Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Targeted Next-Generation Sequencing Effectively Analyzed the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]

5) Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines. *Am J Med Genet A*. 2014 Nov 25. doi: 10.1002/ajmg.a.36842. [Epub ahead of print]

6) Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M. Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. *Hum Reprod*. 2015 Jan 20. pii: deu364. [Epub ahead of print]

7) Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kannno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in *PIGL* in a patient with hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Am J Med Genet A* (in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

日本人ゲノム参照パネルを用いた先天代謝異常症の頻度予測

研究要旨

先天代謝異常症のような希少難病の場合、患者数把握が重要な課題の一つとなる。医療機関へのアンケート調査では未受診者が把握できず限界がある。私共は次世代シーケンスの応用として、常染色体劣性先天代謝異常症の保因者頻度の推定を試みている。東北メディカル・メガバンク事業で実施されている住民コフォート 1,070 名分のゲノム参照パネルを用い、変異予測ソフトによる保因者数を算定している。フェニルケトン尿症（PKU）などのスクリーニング対象疾患で推定し、スクリーニング結果と照合する方法で有効性を検証している。この方法は、我が国の遺伝性希少難病の患者数を把握する有効な一手段となる可能性がある。

研究協力者

呉 繁夫（東北大学大学院医学系研究科・教授）

A. 研究目的

先天代謝異常症を含む希少難病の診療体制の整備で、初めに問題となるのが患者数把握である。整備すべき診療リソースは、患者数に依存するからである。これまで、患者数の推定には、病院などの診療機関を対象としたアンケート調査が用いられてきた。しかしながら、この方法はアンケート回収率、未受診者が把握できない、などの限界がある。先天代謝異常症においては新生児スクリーニング（NBS）対象疾患であれば確度の高い患者数を求められるが、非対象疾患では患者数把握は困難である。先天代謝異常症の多くは常染色体劣性遺伝であるため、その保因者頻度が分かると Hardy-Weinberg 法則より罹患者頻度を推定できる。

本研究では、日本人ゲノム参照パネルを利用し、先天代謝異常症の病因となっている遺伝子中に、

病的と考えられる変異の各頻度を *in silico* で求める。ここでは病的変異と遺伝子多型との区別が重要であるが、現在一般に利用されている変異効果予測ソフトの作動条件を検討する。本研究は、この検索結果を新生児スクリーニングの結果と比較することで、保因者頻度推定の至適化を目的とする。

B. 研究方法

1) 日本人のゲノム・シーケンス・データ

東北メディカル・メガバンク機構で決定した日本人ボランティア 1070 人の全ゲノム配列は、ゲノム参照パネルが整備されている。平均深度が x30 を超えているため、ヘテロ接合体保因者の検出に十分な質を有する。

2) 遺伝子変異の効果予測ソフト

PolyPhen2、SIFT、Mutation Taster などに加え、最近発表された、CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) ソフトウェアを用い、種々のパラメーターで予測し、変異リストを出力する。

3) 有用性評価

新生児スクリーニングの対象疾患の保因者頻度の予測を行ない、実際の頻度との比較により評価する。

(倫理面への配慮)

東北大学医学部倫理委員会での審査を経て実施。

C. 研究結果

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH について試行したところ、推定疾患頻度は約 4 万 5 千人に 1 人であった。一方、我が国の NBS におけるフェニルケトン尿症の頻度は 5 万 3 千人に 1 人と報告されている（山口班報告書による）。

D. 考察

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH 遺伝子の変異は殆どが点変異であり、今回の方法で予測しやすい疾患と考えられる。本法の問題点として、変異の効果予測ソフトの解析結果の信頼性、

遺伝子コピー数異常が考慮されていない、稀な疾患の保因者頻度予測では 1000 人程度のデータベースでは不十分、などが挙げられる。

E. 結論

今後の十分な条件検討が必要であるが、ゲノム参照パネルによる疾患頻度予測は有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 分担研究報告

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

分担研究者 大浦敏博（東北大学非常勤講師）

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

研究要旨

先天代謝異常症に対して使用される「特殊ミルク」の問題点を①法規上、②組成上、③改良・新規開発上、④製造・供給上、⑤供給対象年齢の5項目にまとめた。今後も安定的に供給していくためには、様々な点を改良していく必要がある。本研究では、「特殊ミルク」の効率的運用に関して、現状の問題点を整理するとともに、解決策の検討を行なった。

研究協力者

武田安弘（森永乳業 栄養科学研究所・所長）
和泉裕久（森永乳業 栄養科学研究所栄養機能研
究部・副主任研究員）
藤田 孝（雪印メグミルク ミルクサイエンス研
究所・副所長）
伊賀由則（雪印メグミルク ミルクサイエンス研
究所・主幹）
金子哲夫（明治 研究本部食機能科学研究所・参
与）
大島幸裕（明治 研究本部小田原工場・参与）

補助金・厚生労働科学特別研究事業（研究代表者
大浦敏博：参考文献参照）で整理した「特殊ミル
ク供給上の課題」に対する取り組みの進捗状況に
ついて、特殊ミルクの製造・供給を行っている乳
業メーカー3社の担当者へ分担研究者の大浦がメ
ールで質問し、その回答を取りまとめ、解決策の
検討を行なった。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

A. 研究目的

現在、先天代謝異常症等の治療に用いられる特
殊ミルクとして医薬品、国庫補助のある登録特殊
ミルクと乳業メーカーの全負担による登録外特
殊ミルクが存在する。このうち、登録特殊ミルク
および登録外特殊ミルクは、特殊ミルク事務局を
通して主治医に供給されている。これら「特殊ミ
ルク」について、運用上の問題点を洗い出し、効
率的かつ安定的に運用するための方法を確立す
る。

B. 研究方法

文献調査及び平成 24 年度厚生労働科学研究費

問題点を集約したところ、①法規上、②組成上、
③改良・新規開発上、④製造・供給上、⑤供給対
象年齢の5項目に課題があると考えられた。

①法規上の課題：「特殊ミルク」が「食品衛生
法」に準じて供給される以上、現行表示にある「○
○病用」や「医師の指示のもとに・・・」などの
表示は問題となる可能性がある。特殊ミルクを包
括的に管理する新たな枠組みが必要であると思
えられるが、現段階では現行のままとしつつ、特
殊ミルク安全開発委員会を中心に見直して行く
ことが望ましい。

②組成上の課題：従来欠乏が懸念されていた
「ビオチン」の使用基準が平成 26 年 6 月改正さ
れ、添加可能となったことから、品目によって順
次添加することとなった。しかし、使用基準改正

は「調製粉乳および母乳代替食品」についてのみであり、低フェニルアラニンペプチド粉末（MP-11）など上記解釈が成り立たない品目には添加できない可能性がある。また、セレンやヨウ素など未解決の微量成分も存在する。

③改良・新規開発上の課題：タンデムマス（TMS）スクリーニングの開始による対象疾患の増加や乳児栄養学の進歩に基づく特殊ミルクの改良・新規開発が望まれている。しかし、研究試作に人的・経済的負担が大きいことに加え、市販品でない為開発費用を製造原価に組み入れることが出来ない現状がある。特に医薬品については「改良」が有効成分の変更にあたる可能性がある。

④製造・供給上の課題：効率的な供給に向け、ミルク品目の統合を検討してきた。その結果、乳糖除去粉乳である「MC-2」を「110」へ、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症患児用の「S-10」を「S-22」へ、低リン粉乳である「720」を「MM-5」へ、それぞれ統合することが出来た。登録特殊ミルクを25品目から22品目へ減少させることができ、一定の成果が見られた。危機管理については、各社ミルクの在庫を2ヶ月以上に積み上げることで、災害や突発的事故への対応を行なうこととし、異物混入などの対応については、特殊ミルク事務局安全開発委員会で対応フロー案が作成された（図1）。

⑤供給対象年齢の課題：国庫補助事業である特殊ミルクの対象年齢は、児童の健全育成を目的とすることから20歳未満に限られている。現行の行政担当部署の枠組みを超えた取り組みが必要であり、今後も引き続き検討が必要である。

D. 考察

「ビオチン」の添加、「登録特殊ミルク品目の整理・統合」、「危機管理対応」など一部で進展が見られたものの、課題の多くは解決していない。本項では特に喫緊の問題である、製造・供給上の課題について考察する。

特殊ミルクは意図的に特定の成分を除去した、

栄養学的には不完全な食品である。それ故、医師・管理栄養士の指示のもとで使用されなくてはならず、市販品として流通させることは避けるべきである。また、対象患者数が極めて少数であり、その製造単価が高額となるため公的補助が不可欠となる。現在は国庫補助と乳業メーカーの援助により無償で供給されているが、新たな仕組みが求められている。

1) 医薬品化

欧米では通常メディカル・フード（病者用食品）として扱われ、入手には医師の処方箋が必要となる。患者の費用負担に関しては、メディカル・フードとして定義された場合、医薬品と同様に保険適応となる。先進国では種々の公的扶助（償還制度、医療保険等）があり、患者家族の負担軽減策がなされている。本邦では2005年の薬事法改正によりGMP（Good Manufacturing Practice）など各種管理規制が強化されたため、特殊ミルクの医薬品化は極めて困難な現状である。

2) 特別用途食品

乳児用調製粉乳は健康増進法において特別用途食品として規定され、市販されているが、先天代謝異常症用特殊ミルクは適応となる対象患者数が少ないためビジネスとして成り立たず、開発は困難であろう。製品化されても350g缶が6,000円～10,000円と高額になることが予想され、公的補助制度がない現状では市販は不可能と言える。また、直接患者が購入することで、間違った使用をされる危険性があり、この点からも不適當である。

3) 登録外特殊ミルク

登録外特殊ミルクは全額乳業メーカーの負担で供給している。現在13品目であるが、中でも小児慢性腎疾患用ミルク（8806、低カリウム・中リンフォーミュラ）と難治性てんかん用ミルク（817-B、ケトンフォーミュラ）は使用量が増加し、併せて約6,300kg出荷されており、これは登録品の約1/3の出荷量にあたる。患者の治療に必要な特殊ミルクが100%企業の負担で供給されていることは極めて異例である。安定供給の点から

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

諸外国における特殊ミルクに関する経済的支援制度の比較研究

研究要旨

本研究は、タンデムマス・スクリーニング（TMSスクリーニング）対象疾患の治療に必要な特殊ミルクの安定的供給について政策的観点から分析し政策提言をすべく、諸外国との制度比較を行った。スクリーニングの対象疾患の治療に必要な食品は、米国や欧州でそれぞれ「稀少疾患用医療食品」の一部であるメディカル・フード（病者用食品）や特定栄養補助食（Foods for Particular Nutritional Use: PARNUT）と呼ばれる栄養補助食品のサブ・カテゴリーに該当する特殊医療用食品（Foods for Special Medical Purpose: FSMP）として食品で扱われている。一方で、日本では従来から指摘されている通り、TMSスクリーニング対象疾患の治療に必要な特殊ミルクは、薬価収載品2品目を除いては、その開発費用が民間企業の負担となっている問題が続いている。

研究協力者

森臨太郎（国立成育医療研究センター政策科学部
部長）

大西香世（同・研究員）

A. 研究目的

タンデムマス・スクリーニング（以下 TMS スクリーニング）対象疾患の治療に必要な特殊ミルクをどのように安定的に供給するのかを諸外国の状況を政策的観点から分析し、政策提言に資する比較研究を行う。

B. 研究方法

諸外国とわが国の特殊ミルク提供の状況について二次資料による文献調査を行った。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

1) 米国における医薬品の認可と経済的支援制度

米国における医薬品の認可と医療費負担の取り組みについて述べる。米国において、メディカル・フード（Medical Food；病者用食品）というカテゴリーがある。メディカル・フードとは「医師の監視下において経腸的に摂取あるいは投与されるように処方され、科学的に明らかにされた原則に基づき、栄養状態の改善の必要性があることが医学的評価により立証された疾患や病状に対して特別な栄養管理を行うための食品」と定義される[1]。

メディカル・フードは米国食品医薬品局（FDA；Food and Drug Administration）による製造販売レビューや承認（pre-market review/approval）を必要としない。メディカル・フードの種類には、(1)経口脱水補充の製品、(2)代謝異常症用の製品、(3)単一栄養素製品、(4)総合栄養製品（汎用タイプ、病態別タイプ）の4種類がある[1]。米国に

におけるメディカル・フードの起源は、1941年にFDAが栄養素の強化食品を区別するために設置した「特別用途食品 Foods for Special Dietary Use (FSDU)」の制度化に遡る。

メディカル・フードは1972年以前には「薬品 (drug)」として位置付けられていたが、その食品開発を促進させるために1972年に一度「特別用途食品」として定義づけられることになった。フェニルケトン尿症の治療のためのLofenalacも同年1972年に、その希少性と有用性からFDAによってメディカル・フードと定義された。1983年には、希少疾病を治療する薬品の開発・商品化を促進させる目的で「希少疾病医薬品法 (Orphan Drug Act)」が制定された。これは、少数の患者しか存在しない希少疾病を治療するため、製薬企業に一定期間の排他的販売権付与と研究開発に対する税制優遇措置を実施し、経済的な誘因を発生させることによって希少医薬品開発を促すものである。

試験研究費は、最大50%の税額控除およびPDUFA (Prescription Drug User Fee Act) の免除もある[3]。1988年に希少医薬品法は改正され、メディカル・フード (病者用食品) は「特別用途食品」ではなく、正式に上記の定義が採用され、「稀少疾患用医療食品」の一部として扱われるようになった。1990年の栄養表示教育法 (Nutrition Labeling and Education Act) においては、メディカル・フードはその表示義務が免除されている。

患者の費用負担に関しては、メディカル・フードに定義された場合、メディカル・フード自体は多くの州において医薬品と同様に保険適応となっている。例えば、PKUに関しては全米の39州において何等かのかたちにおいて保険適用とされている。それ以外では、低所得層向けのメディケイド (Medicaid) あるいは児童医療保険プログラム (Children's Health Insurance Program: CHIP) によってカバーされている[2]。しかしながら、メディケイドは21歳以上の成人患者に対しては保険適応されないなどの問題もあり、現在

アメリカにおいては5,000人の成人患者が推奨される治療を受けていない[2]。

また、保険によってカバーされない治療の自己負担額 (out-of-pocket expense) も存在する[3]。そのため、2011年にはオバマ政権による医療保険制度改革の一環である「患者保護並びに医療費負担適正化法 (the Patient Protection and Affordable Care Act)」のInsurance Exchangesなどを通して連邦政府が児童医療保険プログラム (CHIP)、トライケア (Tricare)、メディケイド (Medicaid)、メディケア (Medicare)、連邦公務員医療給付 (Federal Employee Health Benefit Plans) などによってマス・スクリーニングにより発見された疾患の治療の費用の負担を義務付けるMedical Food Equity Actが制定された。これに対応して、例えばPKU患者団体は、子どもと成人患者両方に対する治療の負担を求めるロビー活動を引き続き継続中である。

2) 欧州における医薬食品の審査制度と経済的支援制度

欧州において、特殊医療用食品 (Foods for Special Medical Purpose: FSMP) は特定栄養補助食 (Foods for Particular Nutritional Use: PARNUT) と呼ばれる栄養補助食品のサブ・カテゴリーに該当する。PARNUTSのサブ・カテゴリーの特殊医療用食品は委員会の1999年の指令 (Commission Directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes) を遵守することになっている。

また、医薬品の監視および評価は欧州医薬品庁 (European Medicines Agency) の欧州医薬品評価委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use) が規制を行っており、欧州の市場における医薬品の「中央承認審査方式 (centralized procedure)」 (欧州加盟国全てに同時に承認を与えること) による許可申請に対する科学的評価に関して責務がある。

中央承認審査方式では、企業はある国における医薬品の単一の許可をEMAに対し提出し、欧州委

員会で許可を得ると、全てのEU・欧州自由貿易連合(EFTA)において同時に許可されるようなメカニズムになっている。一方、欧州における希少疾病医薬品は、2000年に採択された欧州希少医薬品規制(Orphan Medicinal Product Regulation)によって規制されて以来、希少医薬品の承認が進んでいる。欧州医薬品庁の希少疾病医薬品委員(Committee for Orphan Medicinal Products: COMP)が審査を行い、承認勧告(positive opinion)を与える責務があり、欧州希少医薬品規制が採択されて以来、欧州では850以上がCOMPの承認勧告が与えられ、60以上が欧州における販売承認(marketing authorization)を受けている[4]。

希少医薬品の研究開発は、欧州においては欧州連合および加盟国レベルでの研究助成が行われ、プロトコル作成支援料や認可前審査の全額免除、販売承認審査手数料の50%の免除などの優遇措置が行われている[5]。欧州医薬品庁で申請審査を経た後は、各国のプロセスを経る。

次に、イギリスを例に挙げて欧州の加盟国レベルの医薬食品の規制について述べる。イギリスにおいては、保健省のもとにある医薬品・医療製品規制庁(Medicines and Healthcare Regulatory Agency: MHRA)の下部組織である諮問委員会(Advisory Committee on Borderline Substances)が、欧州の医薬品に関する指令(Directive 2001/83/EC)とイギリス国内法によって、医薬品(medicinal products)の承認審査の責務を負う規制機関と定められている。MHRAが製品を医薬品と承認した場合、イギリス国内の医薬品規制(Human Medicines Regulations 2012 [SI 2012/1916])に従わなければならない。イギリス国内の市場で販売される場合は、医薬品は必ずHuman Medicine Regulationsの市販承認あるいは登録を得なければならない。

MHRAは医薬品か食品かを判別する責務も負っており、食品とされた場合は、イギリス国内法の食品安全法(Food Safety Act of 1999)に従うことになる[6]。特殊医療用食品(Foods for

Special Medical Purpose)はイギリス国内法ではメディカル・フードとしてThe Medical Food (England) Regulations 2000 (SI 2000 No. 845) (as amended), Foods for Special Medical Purposes (Scotland) Regulations (SI 2000 No. 130) (as amended), the Medical Food (Wales) Regulations 2000 (SI 2000 No. 1866 (W125) (as amended)) and the Medical Food Regulations (Northern Ireland) 2000 (SI 2000 No. 187) (as amended)によって規制されている。イギリスではメディカル・フードとして承認された場合は、公費負担となる。

3) 日本におけるタンデムマス対象疾患の医療費

日本におけるタンデムマス対象疾患は、従来の①アミノ酸代謝異常症に加え、②尿素回路異常症、③有機酸代謝異常症、④脂肪酸代謝異常症が新たな対象疾患として加わった。これらの疾患の治療に用いられる特殊ミルクの入手方法・費用負担はその分類によって異なることが従来から指摘されている。

【薬価収載品2品】アミノ酸代謝異常症の疾患であるフェニルケトン尿症(PKU)・メープルシロップ尿症(MSUD)の特殊ミルクは、2つの薬価収載品(それぞれフェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」、ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」)がある。これらは、保険適応となり医師の処方箋をもとに入手することができる。義務教育就学前の乳幼児に対しては、乳幼児医療費助成制度(通称・マル乳医療証、義務教育就学前の児童が医療機関等で受診する際の医療費の自己負担の一部あるいは全部を市区町村が助成する制度)によって市区町村が公費負担する。この制度に関しては所得制限や入院および通院医療費に対する年齢制限も存在するなど、助成額や助成の方法は自治体によって多様である。義務教育就学後の小児に対しては、「小児慢性特定疾患の医療費助成」(18歳未満、場合により20歳未満)による公費負担となり、患者の自己負担は2割となるが、やはり所得に応じた上限額

がある。なお、乳幼児医療費助成と小児慢性特定疾患の医療費助成双方から助成可能な患者の場合は、小児慢性特定疾患の助成が優先して負担することが多い。成人以後も続けて治療を行う場合、薬価収載品として保険適用ではあるが、成人であるために3割自己負担となる。

【登録品22品目】登録品22品目は、開発経費は国が50%、乳業会社が50%を負担しており、20歳未満は無料となる。20歳以上の患者に提供されたミルク経費は全額乳業会社負担になる。登録品22品目に該当するものは、糖質代謝異常のガラクトース血症・原発性乳糖不耐症には明治ガラクトース除去フォーミュラ（可溶性多糖類・ブドウ糖含有）および森永無乳糖乳（可溶性多糖類・グルコース含有）、肝型糖原病には明治糖原病用フォーミュラ（乳たんぱく質・昼間用/夜間用）、明治糖原病用フォーミュラ（大豆たんぱく質・昼間用/夜間用）、蛋白質・アミノ酸代謝異常のフェニルケトン尿症には雪印フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末（A-1）・森永低フェニルアラニンペプチド（MP-11）、ホモシスチン尿症・高メチオニン血症には雪印メチオニン除去粉乳（S-26）、チロジン血症には雪印フェニルアラニン・チロシン除去粉乳（S-1）、高アンモニア血症・シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、高オルニチン血症には、雪印蛋白除去粉乳（S-23）、明治高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラがある。

【登録外13品目】登録特殊ミルクから外れた品目である登録外品目13品目は、乳業会社の全面的な負担によって、患者の自己負担費用は無料となる。該当するものとしてアルギニン血症用フォーミュラなどがあるが、乳業メーカーによる全額負担によって供給されているため、乳業会社の負担は増大しつつある。

【市販品】

乳業会社によって市販されるものであり、有料であるため患者の自己負担となる[7][8]。

D. 考察

スクリーニングの対象疾患の治療に必要な食品は、米国や欧州でそれぞれ「稀少疾患用医療食品」の一部であるメディカル・フード（病者用食品）や特定栄養補助食（Foods for Particular Nutritional Use: PARNUT）と呼ばれる栄養補助食品のサブ・カテゴリーに該当する特殊医療用食品（Foods for Special Medical Purpose: FSMP）として医療用食品として扱われている。一方で、日本では従来から指摘されている通り、タンデムマス対象疾患の治療に必要な特殊ミルクは薬価収載品2品目を除いては、その開発費用が民間企業の負担となっている問題が続いている。

【参考・引用文献】

- [1] 中材丁次・森脇久隆、「メディカル・フードの考え方」『臨床栄養』105(1)：56-57, 2004.
- [2] National PKU Alliance
<http://npkua.org/resources/insurancecoverage.aspx>
- [3] Berry S. A. et al, Insurance coverage of medical foods for treatment of inherited metabolic disorders. *Genet Med.* 2013 Dec;15(12):978-82.
- [4] The Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 341-349 (May 2011).
- [5] 児玉知子・富田奈穂子、難病・希少疾患対策の国際的な動向『保健医療科学』2011年、Vol. 60 No. 2 p. 105-111
- [6] MHRA, A Guide to What is a Medicinal Product. MHRA Guidance Note. No. 8.
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-lic/documents/publication/con007544.pdf>
- [7] 恩賜財団母子愛育会、先天性代謝異常症治療用ミルク関係事業、
http://www.boshiaikukai.jp/milk02_01.html
- [8] 山口清次編『タンデムマス・スクリーニング

ガイドブック』診療と治療社、2013年。

[9]森臨太郎「諸外国の特殊ミルク体制」特殊ミルク安定供給のためのワーク・ショップ、平成24年11月11日、東京

E. 結論

現在日本ではフェニルケトン尿症（PKU）とメープルシロップ尿症（MSUD）治療を目的とした薬価収載品2品目が、義務教育就学後の小児に対しては小児慢性特定疾患治療研究事業（18歳未満、場合により20歳未満）による公費負担となっており、患者の自己負担は2割となる。成人以後も続けて治療を行う場合薬価収載品として保険適用ではあるが、成人であるために3割自己負担となる。一方で、薬価収載品2品目以外では開発費用

が民間企業の負担となっており将来の安定的供給の問題が続いている。日本においても医薬品としてではなく医療用の食品（例えば、低フェニルアラニンのハンバーガーなど商品化も可能）として扱うことのメリットも今後考察されるべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
重松陽介	脂肪酸代謝異常症	井田博幸	小児の治療指針	診断と治療社	東京	2014	524-525
大浦敏博	特殊ミルク	位田忍, 他	先天代謝異常症 栄養食事指導 ケースブック	診断と治療社	東京	2014	128-132
大浦敏博	先天代謝異常症の食事療法に併用される経口製剤	位田忍, 他	先天代謝異常症 栄養食事指導 ケースブック	診断と治療社	東京	2014	133-134

雑誌

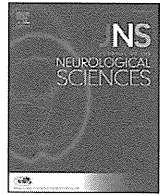
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	* 本誌掲載頁
Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N	Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy	American Journal of Medical Genetics A	164(5)	1180-1187	2014	
Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H	Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency	Biochemical and Biophysical Research Communications	448(2)	175-181	2014	
Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, Montano AM, Kelly J, LaMarr WA, Kubaski F, Giugliani R, Guha A, Yasuda E, Mackenzie W, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T	Establishment of Glycosaminoglycan Assays for Mucopolysaccharidoses	Metabolites	4(3)	655-679	2014	
Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A	Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene	Journal of The Neurological Sciences	346 (1-2)	350-352	2014	* p113

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	* 本誌掲載頁
Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyoe P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P	Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response	Brain and Development			in press	* p116
Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto YI	ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome	Human Mutation			in press	
Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K	Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency	J Obstet Gynaecol Res			in press	
坊岡美奈, 比嘉明日美, 津野嘉伸, 熊谷健, 奥谷貴弘, 吉川徳茂, 城道久, 太田菜美, 八木重孝, 南佐和子, 井篁一彦, 山田健治, 山口清次	胎児心不全で発症したミトコンドリア三頭酵素欠損症の1例	日本周産期・新生児医学学会雑誌	50(3)	1015-1021	2014	
重松陽介	血清および尿のアシルカルニチン分析	小児内科	46(4)	506-509	2014	* p122
Hayashi H, Tokuriki S, Okuno T, Shigematsu Y, Yasushi A, Matsuyama G, Sawada K, Ohshima Y	Biotin and carnitine deficiency due to hypoallergenic formula nutrition in infants with milk allergy.	Pediatr Int.	56(2)	286-288	2014	* p126
原圭一, 但馬剛, 小野浩明, 津村弥来, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介	CPT II 欠損症の新生児スクリーニング. 見逃し例経験後の指標変更の影響	日本マス・スクリーニング学会雑誌	24(3)	261-266	2014	* p129
林泰平, 岩井和之, 津田英夫, 重松陽介	母親の慢性萎縮性胃炎が原因となったビタミンB12欠乏症の乳児例	日本小児科学会雑誌			(印刷中)	
重松陽介, 畑郁江, 林泰平, 小野浩明, 但馬剛	二次検査法と組み合わせて実施するメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症のタンデムマス・スクリーニング指標の検討	日本マス・スクリーニング学会雑誌	24(1)	49-56	2014	* p135
畑郁江, 重松陽介	新生児期に特徴的なけいれん性疾患. 先天代謝異常症	小児科	55(8)	1175-1182	2014	* p143

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	* 本誌掲載頁
重松陽介, 畑郁江	ピンポイント小児医療 タンデムマス・スクリーニングの二次検査 血清および尿のアシルカルニチン分析	小児内科	46(4)	506-509	2014	
小野浩明, 但馬剛, 重松陽介, 畑郁江, 原圭一, 佐倉伸夫, 吉井千代子, 森岡千代美, 阪本直美	新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性とならず, 1歳時ノロウイルス感染を契機に発症したビタミンB12反応性メチルマロン酸血症の1例	日本マス・スクリーニング学会誌	24(1)	43-47	2014	
西山将広, 田中司, 藤田杏子, 丸山あずさ, 永瀬裕朗, 竹田洋樹, 上谷良行, 重松陽介	ピボキシル基含有抗菌薬3日間投与によるカルニチン欠乏が関与した急性脳症の1例	日本小児科学会雑誌	118(5)	812-818	2014	
Ogata T, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Nakashima S, Kato F, Fukami M, Aoki Y, Matsubara Y	TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia	PLoS One.	9(3)	e91598	2014	
Dragneva S, Szyszka-Niagolov M, Ivanova A, Mateva L, Izumi R, Aoki Y, Matsubara Y	Seven Novel Mutations in Bulgarian Patients with Acute Hepatic Porphyrias (AHP)	JIMD Rep.	16	57-64	2014	
Inoue SI, Moriya M, Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Niihori T, Oba D, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y	New BRAF knockin mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome	Hum Mol Genet.	23(24)	6553-6566	2014	
Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, Nishiyama S, Endo K, Kato M, Warita H, Konno H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y, Aoki M	GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: A report of two siblings	Neuromuscul Disord.	24(12)	1068-1072	2014	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	* 本誌掲載頁
Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T	Targeted Next-Generation Sequencing Effectively Analyzed the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in Pancreatitis	Dig Dis Sci.	[Epub ahead of print]		2014	
Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T	A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines	Am J Med Genet A.	[Epub ahead of print]		2014	
Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M	Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients	Hum Reprod.	[Epub ahead of print]		2015	
Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kannno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y	Mutations in <i>PIGL</i> in a patient with hyperphosphatasia mental retardation syndrome	Am J Med Genet A	印刷中		2015	
Shintaku H, Ohura T	Sapropterin is safe and effective in patients less than 4-years-old with BH4-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan	J Pediatr	165	1241-1244	2014	* p151
大浦敏博, 坂本修	シトリン欠損症 (NICCD, CTLN2)	小児科診療	77 (増刊号)	519-521	2014	* p155
山口清次	タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの社会的意義と課題	公衆衛生情報	44(3)	5-8	2014	* p161

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Letter to the editor

Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (*ETFDH*) gene



Keywords:

Glutaric acidemia type 2
Acylcarnitine profile
Adult onset
Bezafibrate

1. Introduction

Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (MADD), also known as glutaric acidemia type 2 (GA2), was first described in 1976 [1]. GA2 is a rare autosomal recessive disorder whose biochemical abnormalities result from a deficiency of one of the two electron transfer flavoproteins (ETF and *ETFDH*) that transfer electrons from acyl-CoA dehydrogenases to the respiratory chain [2]. The disorder affects multiple metabolic pathways involving branched amino acids, fatty acids, and tryptophan, and results in a variety of distinctive organic acids being discharged. The heterogeneous clinical features of patients with GA2 fall into three subclasses: two neonatal-onset forms (types I/II) and a late-onset form (type III) [3]. The late-onset form is typically characterized by intermittent vomiting, hypoglycemia, hepatomegaly, metabolic acidosis, and/or hyperammonemia, symptoms that are often triggered by general infections or catabolic conditions [4].

Here, we describe the case of a man with lipid-storage myopathy, low muscle carnitine, and an adult-onset form of GA2 with two novel mutations in the *ETFDH* gene. In this case, a combination of a hypolipidemic drug (bezafibrate), riboflavin, and L-carnitine was effective in treating the disease.

2. Case report

A 31-year-old man was referred to our hospital because of muscle weakness and limb fatigability. Nine months earlier, he had gradually developed proximal muscle weakness and fatigability. He exhibited normal psychomotor development. His relatives had no history of neuromuscular disease. Physical examination on admission showed a normally developed, well-nourished man (185 cm, 73 kg) without hepatosplenomegaly. Neurological examination revealed mild muscle weakness in his left iliopsoas muscle (grade 5–). Muscle amyotrophy and myalgia were not noted. The following serum biochemistry markers were elevated: creatine kinase (CK), 689 U/L (normal <230); creatine kinase-MB, 50 U/L (<10); aldolase, 8.9 IU/L (<5.9); myoglobin, 107 ng/mL (<72.0); and triglycerides, 315 mg/dL (<149). The full blood

count, blood glucose, renal and thyroid function, immunoglobulins, inflammatory markers, and antinuclear antibodies were normal. Echocardiography, pulmonary function tests, and a brain MRI were normal. Abdominal echography revealed only the fatty liver. A muscle MRI showed a high-density area in the bilateral lower limb muscles in short-T1 inversion recovery (STIR) (Fig. 1A). Atrophy of the biceps was suspected based on a muscle CT scan. Electromyography of the left vastus lateralis muscle and the tibialis anterior muscle displayed myopathic patterns. In the muscle biopsy specimen from the biceps brachii, neither lymphocytic infiltration nor endomysial fibrosis was observed (Fig. 1B), although some fibers contained many vacuoles. These were positively stained with Oil Red O, suggesting a lipid storage myopathy (Fig. 1C).

Total and free carnitine concentrations in muscle specimens were severely decreased at 3.5 (control 15.7 ± 2.8) and 1.7 (12.9 ± 3.7) nmol/mg non-collagen protein (NCP), respectively. Activity of acyl-CoA dehydrogenases was normal. Analysis of urinary organic acids showed increased 2-OH-glutarate, ethylmalonate, and 3-OH-propionate. The acylcarnitine profile of the patient's serum showed a broad-range elevation of acylcarnitines, but no abnormalities were observed in the amino acid profile. This indicated a multiple-dehydrogenation abnormality, which is consistent with GA2. After receiving informed consent, the patient's skin fibroblasts were isolated and cultured, as described previously [5]. Genetic analysis identified novel, compound heterozygous missense mutations in the *ETFDH* gene (890G > T/W297L and 950C > G/P317R). Western blot analysis showed decreased production of *ETFDH* in the patient's fibroblasts (Fig. 1D). This indicated that the mutations would be pathogenic.

Following treatment with L-carnitine alone, the patient's serum CK reached nearly normal levels. However, his serum acylcarnitine profile remained abnormal (Fig. 1E, left panel). The L-carnitine treatment was then supplemented with riboflavin at 105 mg/day or with bezafibrate (BEZ; 600 mg/day) because the patient showed mild hyperlipidemia, and because this hypolipidemic drug was effective for adolescent GA2 patients [5]. However, the combined treatment of L-carnitine and riboflavin, or L-carnitine and BEZ, failed to improve the acylcarnitine profile (Fig. 1E, left panel) and the patient's symptoms remained stable. For the next 7 months, the patient was treated with L-carnitine alone. During this period, he felt fatigability and his serum CK increased mildly. BEZ was again added to his treatment regimen. His serum acylcarnitine profile improved, but his serum CK remained high and he occasionally complained of fatigue (Fig. 1E, right panel). After 15 months, riboflavin was added to the L-carnitine and BEZ. His serum CK and acylcarnitine profile returned to normal within one month, and his symptoms completely disappeared. This amelioration has continued beyond 6 months.

3. Discussion

We diagnosed a patient with GA2 based on observations of the muscle pathology, acylcarnitine analysis, and *ETFDH* gene mutations. In the