

<情報>

BH₄反応性高フェニルアラニン血症の治療に対する提言

BH₄反応性高フェニルアラニン血症に対する治療基準設定委員会報告

治療基準設定専門委員

呉 繁夫 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野准教授)
大浦敏博 (仙台市立病院小児科医長・東北大学医学部臨床教授)
新宅治夫 (大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学准教授)
高柳正樹 (千葉県こども病院医療局局長)

特殊ミルク共同安全開発委員会委員

○北川照男 ((財)東京都予防医学協会理事長)
松田一郎 (北海道医療大学学長)
大和田操 (女子栄養大学大学院教授)
青木菊麿 (母子愛育会総合母子保健センター研究開発部長)
(○:委員長)

はじめに

新生児マス・スクリーニングで発見される高フェニルアラニン血症の一部の症例に対して、最近、大量のテトラヒドロピオプテリン (BH₄) 投与に反応して血中フェニルアラニン値が低下する症例が報告されるようになり、BH₄反応性高フェニルアラニン血症として新しい疾患単位の位置づけがなされている。

これまで新生児マス・スクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症に対して、1992年からは、BH₄欠損症との鑑別診断として新生児期にBH₄の負荷試験 (10mg/kg) を実施してきた^{1,2,13)}。BH₄欠損症の場合は、一定量のBH₄投与に反応してフェニルアラニン水酸化酵素の活性が快復し、血中フェニルアラニン値が速やかに低下することで鑑別診断を行っており、本症と診断された場合は、直ちにBH₄投与を開始することになっている。一方で上述のように、BH₄欠損症ではないが大量のBH₄投与に反応して血中フェニルアラニン値が緩やかに低下する症例の存在が1996年ころから知られるようになり^{4,5)}、1999年にKureらによりBH₄反応性高フェニルアラニン血症としてJ.Pediat.に報告されて以来、西欧諸国でも注目されるようになってきた⁷⁾。

このような症例に対して、わが国では「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 (委員長北川照男)」が2000年1月に発足し、BH₄反応性と診断された9症例 (治療開始年齢は2ヶ月から5歳3ヶ月) についてはBH₄投与による治療研究が開始されているが、1例は両親の希

望でBH₄投与は中止されている^{3,6)}。

治療については、BH₄単独による治療と食事療法併用による治療について検討されてきた。治療研究の対象となった症例のうち5例についての長期治療経過がまとめられており、これまでの高フェニルアラニン血症やPKUの治療の選択肢として、従来のフェニルアラニン制限食療法に加えてBH₄投与による薬剤療法の可能性も示唆されている¹⁴⁻¹⁷⁾。

BH₄反応性高フェニルアラニン血症の診断としては、BH₄欠損症ではないことを確認してから、BH₄経口負荷試験で血中フェニルアラニン値が一定以下に低下することを証明する必要がある^{8,9,16)}。そのためのBH₄負荷試験 (1回負荷試験、4回負荷試験、1週間投与負荷試験) が検討されるとともに、遺伝子変異の検索なども行われている。

米国でもBioMarin社のBH₄製剤であるKuvanを使用して2005年から治療研究が開始されており、本剤は2007年12月にFDA (米国食品医薬品局) によりBH₄反応性高フェニルアラニン血症の治療薬として認可されている^{10-12,18-23)}。

このような経緯の中でBH₄は新たな治療薬として認可されたが、今後、BH₄投与による治療に様々な問題点があることが懸念されている。「BH₄反応性高フェニルアラニン血症に対する治療基準設定委員会」は、これまで本症の治療ガイドラインを作製してきたが、今後の問題としてBH₄使用について議論を重ね、それに基づいて新たな提言を行うこととした。

1. BH₄の医薬品としての認可に関する経緯

BH₄は1980年に厚生省新薬開発研究の研究課題の中で、BH₄欠乏による異型高フェニルアラニン血症の治療研究が取り上げられ、サントリー株式会社医薬事業部（現、アスピオファーマ株式会社）がこの合成研究を担当し、その製剤化を確立している。その後臨床治療研究により、異型高フェニルアラニン血症に対する有用性が認められ、1992年に医薬品（塩酸サプロプロテリン、ピオプテン）としての承認が得られている。

上述のように、わが国では2000年に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により、BH₄反応性高フェニルアラニン血症に対するBH₄負荷試験による鑑別診断、治療基準などが検討され、高フェニルアラニン血症に対して治療効果があるということで、2008年7月にBH₄反応性高フェニルアラニン血症の治療に対する医薬品としての効能追加承認がなされている。

一方、米国では最近BioMarin社で大規模なBH₄反応性高フェニルアラニン血症の治験が実施されており、BH₄による治療の有効性が確認されたとして、2007年12月にFDA（米国食品医薬品局）によりBH₄反応性高フェニルアラニン血症の治療薬として、KuvanTM（塩酸サプロプロテリン）が承認されている。

米国での治験成績はFDAのホームページや米国PKUニュース（Volume 20, Number 1, Spring/Summer 2008、本誌1頁）にも報告されているが、それによると治験対象は4歳から49歳までであり、4歳以下の治験成績は含まれていない。また妊娠中の服用は慎重にすべきであり、また授乳婦は授乳を中止するか、あるいはBH₄服用を中止すべきであることが記載されている。臨床試験では二重盲検法を採用しており、579例のPKUに対してそのうち133例がプラセボ群である。前述のPKUニュースにはFDAによるKuvanの承認に反対する見解が述べられており、注目に値する。

2. 副作用

BH₄に対する副作用として、米国BioMarin社の報告では、胃炎、腹痛、脊髄損傷、連鎖球菌性感染、精巣癌、尿路感染症が報告されているが、治療薬との因果関係は明らかにされていない。また、臨床検査所見としてKuvan投与中に579例中24例（4%）

に中等度の好中球減少症が認められた、と報告している。一般的な臨床症状では、頭痛、下痢、腹痛、上気道感染、咽頭痛、悪心嘔吐などの記載がある。

わが国のBH₄（ピオプテン）副作用に関する記載では、2008年7月に作製された製造販売元および販売元による新医薬品「使用上の注意」の解説によると、12症例の調査で発現件数6例（50%）、胃腸障害として下痢3例（25%）、嘔吐1例（8.3%）、臨床検査では1例（8.3%）に血球数増加（白血球、リンパ球、好塩基球、血小板）、ヘモグロビン減少、GOT・GPT増加、尿中たんぱく陽性、肝機能異常が認められたと記載されているが、あまりにも症例数が僅少であることが気かりである。

「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」によると、1例に嘔吐が見られたためBH₄を減量してフェニルアラニン制限食にて対応した、と報告されている。

わが国でのピオプテンによる副作用調査はあまりにも症例数が少ない。FDAによる臨床治療研究の調査結果を参考にすべきであり、特に好中球減少には注目する必要がある。

3. 投与量

投与量については、FDAの臨床試験では5～20mg/kg/dayであるが、わが国での治験でも6mg/kg/dayが1例、10mg/kg/dayが1例、10～15mg/kg/dayが1例、15～20mg/kg/dayが2例となっており、いずれも20mg/kg/dayを超える投与は控えることになっている。これまでBH₄欠損症に対して平成4年以降使用されてきたBH₄の投与量は5mg/kg/day以下が60%であり、5mg/kg/day以上は40%、最大は13mg/kg/dayが1例となっている。従ってBH₄反応性高フェニルアラニン血症に対してはBH₄欠損症の数倍の投与量であることを認識すべきである。また、BH₄の投与期間は長期であり、今後は生涯に及ぶことも考えられるが、これまで長期投与の経験はない。

4. 投与方法と問題点

ピオプテンの製造販売元の添付文書²⁴⁾での使用上の注意（重要な基本的注意）として「本剤投与によっても治療目標とする血清フェニルアラニン

値に到達しない場合は、フェニルアラニン制限食による食事療法を併用するか、あるいは食事療法による単独療法に変更すること」と記載されているが、治療目標に到達出来なくて乳児期を過ぎてしまった場合などは食事療法の導入が困難になる危険性が高い。食事療法は乳児期早期から厳密に実施しなければならないことが基本であることを忘れてはならない。BH₄で治療を開始しても十分にコントロールできない場合が多いことが予想される。BH₄のみで十分に血中フェニルアラニン値が低下しないことが明らかになってから食事療法を新たに導入しようとしても、困難である可能性が高いので、その点に注意しなければならない。

BH₄投与による血中フェニルアラニン値の低下が過剰に評価されて、BH₄投与によりすべてのPKUが治療出来るというような誤解を生じ、そのためBH₄投与が安易に実施されることにより、様々な問題が発生することが危惧される。特にBH₄負荷試験が新生児期から乳児期に実施されてBH₄反応性と診断され、生後早い時期からBH₄投与が開始されることに対して様々な問題発生の可能性が考えられる。

ラットの実験ではあるが、幼弱ラットでは投与されたBH₄の脳内への移行は成熟ラットに比し高くなることが報告されており、幼弱であるほど移行が多いという結果は注意しなければならない。

一方でPKUに対するフェニルアラニン摂取制限による食事療法はこれまでに数十年の経験があり、PKUに対する唯一の治療法として確立されたものである。PKUに対して確実な治療効果が得られている治療法が存在することを認識すべきである。

BH₄の服用は長期間であり、場合によっては生涯に及ぶ可能性がある。そのような薬剤の臨床治療研究を短期間の投与試験で評価することは適切ではない。評価項目は血中フェニルアラニン値だけでなく、知能指数や認知機能の改善という最も重要な項目を設定する必要がある。そのためにも長期投与による慎重な評価が望まれる。比較的短期間の治療で治療効果が明らかになるような他の薬剤の臨床治療研究とは異なることを考慮すべきである。PKUはBH₄のみで治療できるという誤解を与えないように注意する必要がある。

以上のことから、BH₄治療基準設定委員会として以下のような提言を行う。

(1) 新生児マス・スクリーニングで高フェニルアラニン血症が発見されたら、BH₄10mg/kg負荷試験を行い、BH₄欠乏に基づく異型高フェニルアラニン血症を鑑別診断する。

(2) BH₄欠乏性異型高フェニルアラニン血症が除外されたら、直ちに低フェニルアラニン食による治療を開始する。

(3) 4歳以下の症例に対しては、欧米を含めてBH₄使用例が極めて少なく、安全性が確立されていないので、投与しないことを原則とし、諸外国を含めた今後の研究経過をみて投与年令の引き下げを検討する。なお、医師（研究者）独自の判断で4歳以下の小児に投与することについては、その医師（研究者）の責任の下に投与することを患者家族に伝え、インフォームド・コンセントを得て行うことを強く勧告する。

(4) 4歳の時点で保護者の希望がある場合に、改めてBH₄負荷試験を実施してBH₄反応性高フェニルアラニン血症の鑑別診断を行うこととするが、その際、明らかに古典型と診断されている症例は原則として負荷試験の対象から除外する。

(5) 4歳でBH₄反応性高フェニルアラニン血症と診断された場合は、それまで継続してきた食事療法を併用しながら、BH₄を投与して血中フェニルアラニン値をコントロールする。

(6) BH₄反応性をどのように診断するか、4歳の時点での正しいBH₄負荷試験による診断法の再確認が必要である。

(7) BH₄反応性として生涯治療を継続するとすれば、長期的な投与の安全性を検討する必要がある。現在では長期使用例の経験は少なく、従って慎重に投与する必要がある。

(8) BH₄反応性高フェニルアラニン血症の多くは血中フェニルアラニン値15mg/dl以下の軽症例が多いので、15歳以上ではBH₄投与を中止することを検討する必要がある。

(9) BH₄反応性高フェニルアラニン血症の場合でも、食事療法のみで治療が可能であること、また、現時点ではBH₄が極めて高価であり、生涯投与を継続しなければならないことなどを保護者に説明し、いずれの治療法を選ぶか、その選択を保護者に任せる。

(10) BH₄は極めて高価な薬剤（ビオプテン1包

10mg=3812円)であるため、20歳を過ぎた症例には支持体制を検討する必要がある。そのためには健康保険制度が今後も正しく継続される必要があるが、更に20歳以後でも公費負担による助成が得られるように厚生労働省に要望する必要がある。

(11) 4歳以後のBH₄治療は、「成長ホルモン治療が必要な症例を成長科学協会に登録し、常置している判定委員会が適応の判断を行っている」ことを参考にしながら、「BH₄治療認定委員会(仮称)」を設置して治療の可否を判定し、小児慢性特定疾患の申請を行うことが望ましい。

参考文献

1. 北川照男:天然型テトラヒドロビオプテリン製剤についてのお知らせとお願い. 特殊ミルク情報24号、48頁、1992
2. 異型高フェニルアラニン血症審査委員会:天然型テトラヒドロビオプテリン製剤(塩酸サプロプテリン)に関する解説. 特殊ミルク情報24号、49-54頁、1992
3. 北川照男ほか:テトラヒドロビオプテリン(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専門委員会の研究報告1. 特殊ミルク情報37号、71-73頁、2001年11月
4. 鈴木周平、東川幸、島川修一、芦田明、玉井浩、美濃真:ビオプテリン負荷に反応した新生児高フェニルアラニン血症の一例. 日本小児科学会誌 100:464、1996
5. 大浦敏博、高柳勝、田中総一郎ほか:ビオプテリン負荷試験に反応した高フェニルアラニン血症の一例. 日本マス・スクリーニング学会誌7:(1) 45-48、1997
6. 松原洋一、呉繁夫、大浦敏博、ほか:テトラヒドロビオプテリン(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専門委員会の研究報告2. 特殊ミルク情報38:44-59、2002
7. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, et al.: Tetrahydrobiopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 135:375-378, 1999
8. 新宅治夫:テトラヒドロビオプテリン負荷試験. 小児内科38:1326-1332, 2006
9. 新宅治夫: BH₄反応性軽症PKUの診断と治療. 特殊ミルク情報43号11-16頁、2007
10. 米国PKUニュース Volume20, Number1, 2008
11. FDA News Home Page, <http://www.fda.gov>
12. Introducing KUVAN, <http://www.kuvan.com/>
13. 異型高フェニルアラニン血症審査委員会:天然型テトラヒドロビオプテリン製剤(塩酸サプロプテリン)に関する解説. 特殊ミルク情報24号49-54頁、1992年5月
14. 呉 繁夫: BH₄反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症-疾患概念の確立から治療まで-. 特殊ミルク情報43号、8-10頁、2007年11月
15. 岡野善行、大浦敏博、杉山成司ほか:ビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症5症例の長期治療経過と成績のまとめ. 特殊ミルク情報43号17-21頁、2007年11月
16. 新宅治夫: BH₄反応性軽症PKUの診断と治療. 特殊ミルク情報43号11-16頁、2007年11月
17. 大和田操ほか:テトラヒドロビオプテリン(BH₄)反応性高フェニルアラニン血症に対する治療法の選択-薬物療法、食事療法の併用を要した一例- 特殊ミルク情報43号22-25頁、2007年11月
18. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.: Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007 Aug 11; 370 (9586) : 504-10
19. Shintaku H, Kure S, Ohura T et al.: Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. *Pediatr Res* 55: 425-430, 2004
20. Koch R, Moseley K, Guttler F: Tetrahydrobiopterin and maternal PKU. *Mol Genet Metab.* 86 Suppl 1: S139-41, 2005
21. Steinfeld R, Kohlschutter A, Ullrich K, Lukacs Z: Efficiency of long-term tetrahydrobiopterin monotherapy in phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 24 (4) : 449-53, 2004
22. Hennermann JB, Buhner C, Blau N, et al.: Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 86 Suppl 1: S86-90, 2005
23. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al.: The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin) : a phase III, multicenter, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis.* 30 (5) : 700-7, 2007
24. アスピオファーマ株式会社、第一三共株式会社: 新医薬品の「使用上の注意」の解説、2008年7月作製