

| | |
|--|---|
| 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) | リスベリドンの小児使用について Cochrane Review として評価されているものはない。 現在、小児精神病治療としては、小児期発症統合失調症 (添付(1)) の試験が進行中であり、プロトコールが提示されている。 |
| Cochrane Review の採用文献 | Cochran Library に添付(2),(3)の文献が紹介されている。 添付(2) : Toren P, et al, J Clin Psychiatry, 59(12):644-656, 1998 添付(3) : Bryden KE, et al, J Child Adolescent Psychopharmacol., 11(2):113-130, 2001 |
| 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: 添付(4) Martindale 33thEd, p704-705 | Tourette's 使用例の記載あり。小児へ 4mg/日の過量投与で EPS 発現の記載あり。 |
| 教科書: 添付(5) The American psychiatric psychiatric publishing textbook of clinical psychiatry 4thEd, p1420-1421 | リスベリドンは小児の統合失調症、広汎性発達障害、Tourette's 障害に対し、既存薬剤に比べ効果が高いかもしれない。Tourette's はリスベリドンが第一選択薬 |
| 教科書: 添付(6) Maudsley prescribing guidelines 7thEd, 2003 p169, p174 | 精神病の第一選択薬は非定型抗精神病薬、Tourette's、Tic はリスベリドンである (p169)。小児への投与量は統合失調症で 2~4mg/日、攻撃性 (興奮時) で 0.25~2mg/日 (p174)。 |
| ガイドライン: 添付(7) The Expert Consensus Guideline Series, Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders, J Clin Psychiatry, 64(Suppl. 12), 2003 P28 | リスベリドン投与量: 小児期 1~2mg/日、青年 (13-18 歳) 期 2.5~4mg/日 |
| ガイドライン: 添付(8) 注意欠陥/多動性障害 - AD/HD - の診 断・治療ガイドライン、AD/HD の診 断・治療研究会編集、じほう、p182 | チック障害には、リスベリドン 0.5~4mg |
| ガイドライン: 添付(9) 向精神薬治療ガイドライン 第4版日 本語版、原著オーストラリア治療ガイ ドライン委員会、医薬ビジランスセン ター、 p221、p225 | 広汎性発達障害は非定型抗精神病薬を投与 (p221)、リスベリドンでは 1~2mg/日。小児思春期におけるリスベリドンの用量は 0.02~0.08mg/kg を 2分割し、最大 4mg/日とする (p225)。 |
| 一流雑誌の総説: 添付(2) Cochran Library 掲載 Toren,P. et al., J.Clin.Psychiatry, 59,644-656,1998 | 統合失調症でのリスベリドン投与量は 4~10mg/日 (0.05~0.17mg/kg/日)、広汎性発達障害では 0.75~2.7mg/日 (0.03~0.06mg/kg/日)、その他精神疾患では 0.5~10mg/日 (p650)。 |
| 一流雑誌の総説: 添付(3) Cochran Library 掲載 Bryden KE, et al, J Child Adolescent Psychopharmacol., 11(2):113-130, 2001 | P115-117 の Table1 に臨床報告レポートに掲載されたリスベリドンの投与量が記載されている。 |
| 一流雑誌の総説: 添付(10) Schwartz,T.L, et al., Psychosomatics, 43(3),171-174,2002 | 自閉症でのリスベリドン投与量は、0.5~1mg/日で開始し、必要時 4mg まで増量。 |
| 一流雑誌の総説: 添付(11) Jankovic,J. N.Eng.J.Med. 345(16),1184-1192,2001 | Tourette 症候群のリスベリドン初期投与量は 0.5mg/日 |
| 一流雑誌の総説: 添付(12) Kutcher,S, et al, | 50kg 前後でリスベリドンの投与量が異なる (p23) |

| Eur.Neuropsychopharmacol. 14,11-18,2004 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----------|-------------|----------|----------|------------------|----------|---|-----|----------|---------|-----|-------|------------------|----------|---|-----|----------|----------|-----|-------|
| 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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5-2-1. 対象とする年齢の小児の PK データ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PK データ：添付(13) Casaer,P, et al, Pediat. Neurol. 11(2),89,1994 | 6 例の自閉症小児患者 (平均 4.7 才、3-7 才) にリスベリドン 0.015mg/kg(3 症例)、0.030mg/kg(3 症例)を投与し、血中リスベリドン(RIS)、活性代謝産物 9-OH リスベリドン(9-OH-RIS)濃度を RIA にて測定した。PHARMACOKINETICS は以下の通りである。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cmax(ng/ml)</th> <th>Tmax(hr)</th> <th>T1/2(hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.015mg/kg 群 RIS</td> <td>10.2±2.2</td> <td>1</td> <td>約 2</td> </tr> <tr> <td>9-OH-RIS</td> <td>8.2±2.3</td> <td>1-4</td> <td>11-16</td> </tr> <tr> <td>0.030mg/kg 群 RIS</td> <td>15.1±3.9</td> <td>1</td> <td>約 2</td> </tr> <tr> <td>9-OH-RIS</td> <td>11.7±3.5</td> <td>1-4</td> <td>11-16</td> </tr> </tbody> </table> 成人に比べ、小児では活性代謝物 9-OH リスベリドンの半減期が 30-35%短かった。 | | Cmax(ng/ml) | Tmax(hr) | T1/2(hr) | 0.015mg/kg 群 RIS | 10.2±2.2 | 1 | 約 2 | 9-OH-RIS | 8.2±2.3 | 1-4 | 11-16 | 0.030mg/kg 群 RIS | 15.1±3.9 | 1 | 約 2 | 9-OH-RIS | 11.7±3.5 | 1-4 | 11-16 |
| | Cmax(ng/ml) | Tmax(hr) | T1/2(hr) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.015mg/kg 群 RIS | 10.2±2.2 | 1 | 約 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9-OH-RIS | 8.2±2.3 | 1-4 | 11-16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.030mg/kg 群 RIS | 15.1±3.9 | 1 | 約 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9-OH-RIS | 11.7±3.5 | 1-4 | 11-16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5-2-2. 2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 広汎性発達障害：添付(14) Arnold,L.E. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 42(12),1443-1450,2003 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=94 例 (自閉症) / 平均年齢=8.8 歳 (5~17 歳) リスベリドン投与量：記載なし 8 週での効果を 9 ポイントスケールにて比較検討 (1=ノーマライズ、5=不変、9=ひどい)。エンドポイント時の評価はリスベリドン：2.8±1.2、プラセボ：4.5±1.3 (p<.001)。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 広汎性発達障害：添付(15), (16) Research units. et al, N.Eng.J.Med. 347,314-321,2002 山崎晃資：臨床精神薬理,6(7),965-974,2003 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=101 例 (自閉症) / 平均年齢=8.8±2.7 歳 (5~17 歳) リスベリドン投与量=平均 1.8±0.7mg/日 (0.5~3.5mg) 8 週後に irritability スコアが 25%減少した、もしくは CGI-I スケールが著明に改善したと評価された患者は、リスベリドン群が有意に多かった。錐体外路症状はみられなかったが、リスベリドン群に食欲、疲労、眠気、めまい、流涎がより頻度高く認められた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 広汎性発達障害：添付(17) Hekings,J.A. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 11(3),229-238,2001 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=19 例 / 年齢=6~65 歳 リスベリドン維持用量=1.8mg/日 (1~3mg) 体重の増加作用をプラセボと比較。1 年経過後の体重は 8-12 才：平均 8.4kg、13-16 才：平均 8.4kg、平均 21-51 才：5.4kg の増加だった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 行為障害：添付(18) Snyder,R. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 41(9),1026-1036,2002 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=110 例 / 年齢=5~12 歳 リスベリドン投与量=0.98mg/日 (0.4~3.8mg/日) 6 週の効果を比較した結果、リスベリドン群プラセボ群に比し、N-CBRF の問題行動スコアは 1 週後より有意に減少した。主な副作用は傾眠、食欲増加、頭痛、消化器症状、体重増加がみられた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 行為障害：添付(19) Turgay,A. et al, Pediatrics, 110(3),1-12,2002 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=77 例 / 年齢=8.7 歳 (6~14) リスベリドン投与量=1.38mg/日 (0.02~0.06mg/kg/日) N-GBRF の問題行動スコアは RIS 群で(33.3→26.1)、プラセボ群では(33.5→26.1)と変化した。副作用として眠気、頭痛、体重増加、錐体外路症状、プロラクチン上昇がみられた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 行為障害：添付(20) Aman,M.G. et al, Am.J.Psychiatry, 159,1337-1346,2002 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=118 例 / 年齢=8.7 歳 (5~12 歳) リスベリドン投与量=1.16mg/日 (0.006~0.092mg/kg/日) リスベリドン群はプラセボ群に比し、N-GBRF の問題行動スコアは 1 週後より有意に減少した。主な副作用は傾眠、頭痛、嘔気、消化器症状、体重増加。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 行為障害：添付(21) Findling,R.L. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 39(4),509-516,2000 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=20 例 / 年齢=9.2 歳 (6~14 歳) リスベリドン投与量=0.028mg/kg/日 (0.75~2.0mg/日) 攻撃性の評価基準となる PAAPP スコアはプラセボ群に比し、リスベリドン群で減 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|---|
| | 少傾向が強くみられた。副作用は体重増加と食欲増加がみられた。 |
| トウレット障害：添付(22) Scahill,L. et al, Neurology, 60,1130-1135,2003 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=34 例 / 年齢=19.7±17.0 歳 (6~62 歳) リスベリドン投与量=平均 2.5mg/日 YGTSS 総チェックスコアはリスベリドン投与群がプラセボ投与群に比し、有意に減少した。また TSSS 概括重症度評価もリスベリドン群が有意に減少した。リスベリドン投与群で平均 2.8kg の体重増加がみられた。 |
| トウレット障害：添付(23) Bruggeman,R. et al, J.Clin.Psychiatry, 62(1),50-56,2001 | 二重盲検試験 (対照薬：ピモジド) n=50 例 / 年齢：リスベリドン群=平均 20 歳 (11~50 歳) ピモジド群=平均 23.5 歳 (11~45 歳) 投与量：リスベリドン=平均 3.8mg/日 (0.5~6mg) ピモジド=平均 2.9mg/日 (1~6mg) 両群ともに TSSS においてチック症状の著明な改善が認められた。エンドポイントにおいて TSSS 概括重症度評価が非常に軽度か、もしくは全く症状がなくなるまでになった割合はリスベリドン群で 54%、ピモジド群で 38%だった。錐体外路症状はリスベリドン群の方が少なかった。 |
| トウレット障害：添付(24) Gaffney,G.R. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 41(3),330-336,2002 | 単盲検試験 (対照薬：クロニジン) 年齢=7~17 歳 投与量：リスベリドン=平均 1.5±0.9mg/日 クロニジン=平均 0.175±0.075mg/日 (ともに試験終了時) YGTSS による評価においてリスベリドンの効果はクロニジンと同等であった。 |
| 異常行動 (Aberrant Behavior)：添付 (25) Zarcone,J.R. et al, Am.J.Mental Retardation, 106(6), 525-538,2001 | 二重盲検試験 (対照薬：プラセボ) n=20 例 / 年齢=6~65 歳 リスベリドン投与量：小児/青年期=平均 1.8mg/日 (1.0~2.6mg) 成人：平均 3.5mg/日 (2.5~4.52mg) Aberrant Behavior Checklist-Community の平均総スコアの 50%低下により、参加患者の 50%が奏効者と確認された。副作用には体重増加 (84%の患者) および鎮静 (40%の患者) が含まれた。 |
| 5-2-3. 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) | |
| 広汎性発達障害：添付(26) Malone,R.P. et al., J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 41(2),140-147,2002 | オープン試験 n=22 例 (自閉症) / 平均年齢=7.1±3.3 歳 (2.9-16.3 歳) リスベリドン投与量=平均 1.2mg/日 6 ヶ月の長期の効果を検討。CGI 及び CPRS にて有意な改善が認められた。ジスキネジアは認められなかった。 |
| 広汎性発達障害：添付(27) Mashi,G. et al., J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 40(10),1206-1214,2001 | オープン試験 n=24 例 / 平均年齢=4.6 歳 (3.6-6.6 歳) リスベリドン投与量=平均 0.5mg/日 16 週での効果を検討。CPRS は 25%以上、CARS 総スコアは 14%の改善が認められた。10%に体重増加がみられた。 |
| 広汎性発達障害：添付(28) Zuddas,A. et al, J.Child Adoles.Psychopharmacol. 10(2),79-90,2000 | オープン試験 n=13 例 (自閉症 11 例、PDDNOS2 例) 平均年齢=12.3±3.8 歳 (7-17 歳) リスベリドン投与量：6 ヶ月後平均=2.7±2mg/日 ：1 年後の平均=2.7±0.5mg/日 長期での効果を検討。10/11 例の PDD による行動障害を著名に改善。12 ヶ月後まで投与を継続した例では効果は安定していたが、6 ヶ月で中止した例では症状の再発が見られた。試験期間中最も頻度の高い副作用は体重増加だった。 |
| 広汎性発達障害：添付(29) Mcdougle,C.J. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 36(5),685-693,1997 | オープン試験 n=18 例(自閉：11 例、アスペルガー障害：3 例、小児期崩壊性障害：1 例、PDDNOS：3 例) 平均年齢=10.2±3.7 歳 リスベリドン投与量=平均 1.8±1.0mg/日 |

| | |
|---|---|
| | CGI**において12/18例に効果がみられた。症状では常動行為、攻撃性、衝動性、また社会的関係性の障害に関わるいくつかの要素において顕著な改善が認められた。最も頻度が高い副作用は体重増加だった。 |
| 広汎性発達障害：添付(30) Findling,R.L. et al, Psychopharmacol.Bulletin, 33(1),155-159,1997 | オープン試験 n=6例(自閉症) 平均年齢=5-9歳 リスベリドン投与量=平均1.1mg/日 8週での効果を検討。Children's Psychiatric Rating Scale (p<.005)、CGI (p<.001)と有意な改善が認められた。 副作用は体重増加と鎮静。 |
| 広汎性発達障害：添付(31) Masi,G. et al, J.Clin.Psychiatry, 64,1039-1047,2003 | レトロスペクティブ試験 n=53例 平均年齢=4.6±0.7才 リスベリドン投与量=0.55±0.2mg/日 3年間調査。25例(47.2%)が試験期間を継続。 |
| 広汎性発達障害：添付(32) 西村美緒,他, 脳と発達, 35,473-477,2003 | 症例報告(国内) n=9例 平均年齢=5-10歳 リスベリドン投与量=0.02-0.05mg/kg/日 8/9例改善 |
| 行為障害：添付(33) Ercan,E.S. et al, Cur.Therapeutic Res. 64(1),55-64,2003 | オープン試験 n=21例 平均年齢=10.8歳(6-16歳) リスベリドン投与量=平均1.27mg/日(0.75-2.0mg/日) 16名(80%)でCGIスコアの改善が認められた。体重増加、過鎮静などの副作用がみられたが、重篤な例はなかった。 |
| トゥレット障害：添付(34) Bruun,R.D. et al, J.Clin.Psychiatry, 57,29-31,1996 | オープン試験 n=38例 平均年齢=平均24.7歳(8-53歳) リスベリドン投与量=平均2.7mg/日(0.5-9mg) YGTSSによる評価で22/38例(58%)において改善が認められ、かつ前治療薬よりもリスベリドンを好んだ。 |
| トゥレット障害：添付(35) Lombroso,P.J. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 34(9),1147-1152,1995 | オープン試験 n=7例 平均年齢=平均12.9歳(11-16歳) リスベリドン投与量=1-2.5mg/日 YGTSS,CY-BOCSにて評価した結果、チェックスコアは18%から66%の間で有意に減少した。最も頻度の高い副作用は体重増加(8-14ポンド)。 |
| 攻撃的行動(Aggressive Behavior)： 添付(36) Buitelaar,J.K., J.Child Adoles.Psychopharmacol, 10(1),19-26,2000 | オープン試験 n=26例 平均年齢=10-18歳 リスベリドン投与量=0.5-4mg/日 14/26例(54%)に興奮の著明な改善が認められた。副作用は2例に体重増加が認められた。 |
| 攻撃的行動(Aggressive Behavior)： 添付(37) Schreier,H.A., J.Child Adoles.Psychopharmacol, 49-59,1998 | オープン試験 n=11例 平均年齢=平均9.8歳(5.5-16歳) リスベリドン投与量=0.75-2.5mg/日 8/11例(73%)がリスベリドンの治療に反応した。臨床的に中等度から著明改善と判定されたのは7例/8例だった。副作用は軽度の鎮静と体重増加だった。 |
| 双極性障害：添付(38) Frazier,J.A. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 38(8),960-965,1999 | レトロスペクティブ試験 n=28例 平均年齢=10.4±3.8歳 リスベリドン投与量=平均1.7±1.3mg/日 |

| | |
|--|--|
| | 82%に躁状態と興奮の改善が認められ、62%には精神症状の改善が認められた。8%だけが ADHD の症状を呈していた。 |
| 統合失調症：添付(39) 上田均, 新規抗精神病薬のすべて 先端医学社, 120-123,2003 | 症例報告(国内) n=2 例 年齢=13 歳,14 歳 リスベリドン投与量=1-2mg/日 リスベリドンは 0.5-1mg/日の低用量から投与開始すること |
| 5-2-4. 総説文献 (5-1 で紹介した文献を除く) | |
| 学習障害：添付(40) 宮尾益知, 小児科, 44(4),531-532,2003 | トゥレットにはリスベリドン(p532) |
| Lesch-nyhan 症候群：添付(41) 花岡繁, 小児内科, 35(S),508-509,2003 | 自傷行為にはリスベリドン(p509) |
| 自閉：添付(42) Posey,D.J. et al, Current Opinion in Investigational Drugs, 3(8),1212-1216,2002 | リスベリドン自閉の総説：リスベリドンの自閉への使用は良い |
| 自閉：添付(43) Hollander,E. et al, LANCET, 362,732-733,2003 | リスベリドンのような非定型抗精神病薬は定型にくらべて副作用が少ない |
| チック障害/トゥレット障害：添付(44) 金生由紀子, 臨床精神薬理, 3(11),1135-1144,2000 | リスベリドンはアメリカでの使用頻度が増加 |
| ADHD：添付(45) 佐久間文子,他, 分子精神医学, 2(4),323-329,2002 | リスベリドン用量は 0.5-6mg/日 |
| 統合失調症：添付(46) Findling,R.L. et al, Exp.Opin.Pharmacother. 1(5),935-945,2000 | 開始用量は 1-2mg/日、 その他の精神疾患は 0.25mg/日 |
| 行為障害/精神遅滞：添付(47) Bassarath,L., Can.J.Psychiatry, 48(6),367-373,2003 | リスベリドンはこれら 2 疾患の EBM の高い文献を有する(p370) |
| 5-2-5. その他参考資料 | |
| 抗精神病薬用量と人種：添付(48) 精神科薬物療法研究会編：精神分裂病 と気分障害の治療手順 星和書店, 156-162,1998 | 西洋人種と東洋人種の比較、西洋人種と日本人との比較 |
| リスベリドンの安全性(PMS データ)： 添付(49) Mackay,F.J. et al, Human Psychopharmacol.Clin.Exp. 13,413-418,1998 | 7684 例の PMS データのうち 15 歳未満の小児患者は 98 例であった。そのうち 49 例は ADHD 患者であり、有効性評価 47 例の ADHD 患者における有効例は 39 例 (83%) であった。 肝機能検査値異常によるリスベリドン投与中止例が 7 歳の小児に認められたが (1/98 例) それ以外に重篤な症例はなかった。 |
| 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 | 海外では、破壊的行動障害のみならず自閉症などでも有効性が報告されている。また統合失調症に使用されている定型抗精神病薬に比べて、副作用が少なく安全な薬剤である。種々の疾患で有効の可能性指摘され、また従来の薬剤に比べて副作用も少なく、小児にとっては非常に有用な薬剤と考えられる。 破壊的行動障害は、有病率も高く、行動修正療法などの治療も奏功しにくいいため、薬物治療は有力な治療法である。また広汎性発達障害の行動異常にも有力であると考えられ、早期の適応申請が望まれる。 |
| 開発が行われなかった理由 | 海外でのリスベリドンの小児領域の適応拡大は DBD (Disruptive Behavior Disorders) という分類で対応しているが、DBD は一般的に受け入れられている診 |

| | | |
|---|----------------|---|
| <p>断名ではない。日本では正式な診断名がないものを適応症として承認を得ることは困難である。小児の精神疾患の適応を日本で取得するには、まず小児での薬物動態を評価し、次に各診断名毎に PhaseII と PhaseIII を実施することが原則とされている。このようなステップを行為障害、反抗挑戦性障害、特定不能の破壊的行動障害、さらには広汎性発達障害やチック障害についてそれぞれ個別に実施することは現実的に不可能である。</p> <p>リスベリドンが成人での統合失調症の適応を日本で取得した当初、小児への適応拡大については「抗精神病薬なので成人で十分使用経験を積んで安全性を確認した上で検討すべきである」としていたが、上述のように各診断名毎での数多くの臨床試験を実施することが現実的に困難であることから日本での開発はおこなわないのが現状である。</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 |
| 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 |
| 古荘純一 | 製薬会社（ヤンセンファーマ） | 小児の保険適応の申請の意向があるかどうかを確認したが、現実的に困難であり、医師主導であればそれを支援する考えはあるとの返事を得た。 |

塩酸メチルフェニデート

| | |
|---|---|
| 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） | 塩酸メチルフェニデート・リタリン |
| b. 剤型 | 錠剤(10mg)ならびに1%散剤 |
| c. 現在市販されている剤型で対応可能か | 5mg 錠があればよりのぞましい |
| d. 対象年齢 | 6 歳以上 |
| e. 効能・効果、対象疾患 | 注意欠陥/多動性障害 成人と同一か否か：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・（はいの場合は以下に記載） ナルコレプシー（効能承認済み） |
| f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？） | 北米での調査では学齢児の 3-7%の出現率が推定されている。日本での AD/HD の疫学調査結果は未だ不完全で、正確な有病率は不明であるが、2002 年 2 月、厚生労働省は、小学生の AD/HD が 1000 人当たり 3.5 人という高率になっているという調査結果を発表している。現在の日本の 5-14 歳齢の人口（約 1,787 万人）に鑑みると出現数は約 90 万人であり、年間症例数も相当数が予測される。 |
| 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 | 製造：日本チバガイギー（株） 販売：ノバルティスファーマ（株） ナルコレプシーならびに重症鬱病の治療薬として認可済み |
| 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 薬価基準収載年月 1961 年 11 月 小児での承認 <u>有</u> 無 ただし 6 歳以上 開発状況（製剤追加の場合も含む） 再評価結果 1998 年 3 月 |
| c. 海外での開発・販売企業 | Novartis(Ritalin), Alza, Celltech |
| d. 海外での成人および小児の開発・承認状況（米国） | 成人での承認 有 承認年月日 小児での承認 <u>有</u> 無 開発中であれば開発国と開発状況を記載 塩酸メチルフェニデートについては、Concerta [Alza]が 2000 年 8 月、Metadate CD[Celltech]が 2001 年 4 月に FDA 承認を受け販売している。 いずれも 1 日 1 回投与の持続性製剤。 |
| 3. 日本の添付文書の記載内容 | |
| a. 商標名 | リタリン [®] 錠「チバ」、1%リタリン [®] 散「チバ」 |
| b. 効能・効果、対象疾患 | ナルコレプシー 抗うつ薬で効果の不十分な下記疾患に対する抗うつ薬との併用 難治性うつ病、遷延性うつ病 |
| c. 用法・用量 | ナルコレプシーには、塩酸メチルフェニデートとして、成人 1 日 20～60mg を 1～2 回に分割経口投与。年齢、症状により適宜増減する。 難治性うつ病、遷延性うつ病には、塩酸メチルフェニデートとして、通常成人 1 日 20～30mg を 2～3 回に分割経口投与。年齢、症状により適宜増減する。 |
| d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 | 慎重投与 1. **てんかん又はその既往歴のある患者 2. 高血圧の患者 重要な基本的注意 1. 覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服薬は原則として避けさせること。 2. 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、特に薬物依存、アルコール中毒等の既往歴のある患者には慎重に投与すること。 3. 本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。 相互作用 併用注意 1. 昇圧剤 |

| | |
|--|---|
| | <p>臨床症状・措置方法 昇圧作用を増強させることがある。</p> <p>機序・危険因子 交感神経刺激作用を有するため。</p> <p>2. MAO 阻害剤 臨床症状・措置方法 MAO 阻害剤の作用を増強させることがある。</p> <p>機序・危険因子 交感神経刺激作用を有するため。</p> <p>3. クマリン系抗凝血剤 臨床症状・措置方法 作用が増強されることがある。</p> <p>機序・危険因子 半減期を延長させる。</p> <p>4. 抗痙攣剤（フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン） 臨床症状・措置方法 作用が増強されることがある。</p> <p>機序・危険因子 これらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。</p> <p>5. 三環系抗うつ剤（イミプラミン等） 臨床症状・措置方法 作用が増強されることがある。</p> <p>機序・危険因子 代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる。</p> <p>6. グアネチジン 臨床症状・措置方法 降圧作用を減弱させる。</p> <p>機序・危険因子 交感神経刺激作用を有するため、グアネチジンの交感神経遮断作用に拮抗する。</p> <p>7. アルコール 臨床症状・措置方法 精神神経系の副作用が増強されることがある。</p> <p>機序・危険因子 本剤の精神神経系の作用を増強させる。</p> <p>副作用</p> <p>副作用等発現状況の概要</p> <p>承認時まで及び承認後の副作用調査例数の累計 325 例中 201 例（61.9%）に副作用が認められ、主な症状としては口渇（32.9%）、頭痛（14.8%）、発汗（24.3%）、食欲減退（16.9%）等がみられている。（本剤はうつ病については副作用頻度が明確となる調査を実施していないため、ナルコレプシーについて行われた調査を集計した。）</p> <p>重大な副作用</p> <p>1. 剥脱性皮膚炎（頻度不明） 症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2. 脳動脈炎及び梗塞、狭心症（頻度不明） 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3. 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明） 発熱、高度の筋硬直、CK（CPK）上昇等があらわれることがあるので、このような場合には体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。</p> <p>その他の副作用</p> <p>1. 過敏症^{注1)}（頻度不明） 紅斑等</p> <p>2. 過敏症^{注1)}（5%未満）</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>発疹、関節痛</p> <p>3. 眼（頻度不明） 視調節障害、霧視</p> <p>4. **精神神経系（頻度不明） 興奮、チック、舞踏病様症状、Tourette 症候群、ジスキネジア等 痙攣、常同運動、運動亢進、中毒性精神障害^{注2)} 作用消失後の眠気、抑制、不機嫌・不快感、けん怠感、易疲労感</p> <p>5. 精神神経系（5%以上） 頭痛・頭重、注意集中困難、神経過敏、不眠、眠気</p> <p>6. 精神神経系（5%未満） 不安、焦燥、易怒・攻撃的、行為心迫、うつ状態、幻覚、妄想、眩暈、振戦</p> <p>7. 消化器（5%以上） 口渇、食欲不振、胃部不快感、便秘</p> <p>8. 消化器（5%未満） 悪心・嘔吐、下痢、口内炎等</p> <p>9. 循環器（5%以上） 心悸亢進、不整脈</p> <p>10. 循環器（5%未満） 頻脈、血圧上昇、血圧下降等、胸部圧迫感</p> <p>11. 血液（頻度不明） 血小板減少性紫斑、白血球減少、血小板減少、貧血</p> <p>12. 肝臓（頻度不明） 黄疸、肝機能検査値の異常（AST・ALT・Al-P 上昇等）</p> <p>13. その他（頻度不明） 発熱、体重減少、頻尿、脱毛等</p> <p>14. その他（5%以上） 排尿障害、性欲減退、発汗、筋緊張</p> <p>その他の副作用の注意</p> <p>注1)このような場合には投与を中止すること。</p> <p>注2)観察を十分に行い、このような場合には中枢抑制剤（睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬）の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（ウサギ）において大量投与（200mg/kg/日）により催奇形性（二分脊椎）が報告されている。〕</p> <p>小児等への投与 1. 6歳未満の幼児には投与しないこと。〔安全性が確立していない。〕 2. 小児に長期投与した場合、体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。</p> <p>過量投与 徴候、症状¹⁾ 主に中枢神経系の過剰刺激及び過度の交感神経興奮に起因する次の諸症状 嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣（昏睡を続発することがある）、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥</p> <p>処置¹⁾ 症状に応じた支持療法を行う。自己損傷の防止、過剰刺激症状をさらに悪化させる外部刺激の排除に留意。 徴候、症状がそれほど重篤でなく、患者に意識がある場合には催吐あるいは胃洗浄によって胃内容物を除去する。重篤な場合は胃洗浄の前に短時間作用型バルビツール酸系薬剤を用量に注意し投与する。血液循環と呼吸の維持に集中治療を行う。高熱に対しては物理的な解熱処置をとる。リタリン過量服用に対する腹膜透析、血液透析の有効性は確立していない。</p> |
|--|---|

| | |
|------------------------------------|---|
| | <p>その他の注意</p> <p>1. ** 適応外疾患 [注意欠陥多動性障害 (ADHD)] に対する投与で、全身痙攣が報告されている。</p> <p>2. メチルフェニデートの長期発癌性試験の結果、F344/N ラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F1 マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、60mg/kg/day 投与群の雄で肝芽細胞腫の発現がみられている。</p> <p>3. メチルフェニデートは <i>Salmonella typhimurium</i> を用いた Ames 試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている。</p> |
| e. その他の問題点 | 不適切な使用例 (診療所に掛け持ちして大量に服用) |
| f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか | 不適切な使用 薬病に使用される場合 (依存の可能性) |
| 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 (別添1参照) | 承認状況: Concerta [Alza]が2000年8月, Metadate CD[Celltech]が2001年4月にFDA承認を受け販売している。小児多動症候群に承認 |
| | <p>添付文書の記載内容:</p> <p>効能・効果、対象疾患 注意欠陥障害、ナルコレプシー (小児多動症候群、微細脳機能障害等とも称される) 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p> <p>強い不安、緊張、興奮ある場合は禁忌。リタリン過敏症、緑内障、運動チックまたは「家族歴のトレッテ症候群も禁忌。MAO阻害剤を使用した際は使用中止後14日間をあけること。6歳以下には使用不可。長期使用で成長障害の疑いもたれており経過観察を十分行う必要あり。重度の鬱状態に使用しないこと。小児の精神病患者では症状を悪化する可能性あり。</p> <p>過去に痙攣のある患者では痙攣の閾値を下げる可能性あり。血圧に注意。視覚障害がまれに報告されている。</p> <p>併用で guanethidine の効果を下げる可能性。 依存</p> <p>情緒不安定な患者、薬物依存あるいはアルコール中毒の既往ある場合は禁忌。MAO服用中あるいは中止後14日以内は禁忌。</p> <p>6歳以下の安全性は確認されていないため使用しないこと。成長抑制との関連は証明されていないが、小児が長期服用した場合の安全性は確認されていないため、長期使用が必要な患者では十分経過観察すること。</p> <p>通常疲労に使用しないこと。</p> <p>痙攣の既往、痙攣が亡くとも脳波異常の既往ある場合は痙攣閾値を下げる可能性があり。まれに痙攣や脳波異常が亡くても痙攣が起きる場合がある。抗けいれん剤の同時併用の安全性は確立していない。痙攣がある場合は薬剤を中止する。</p> <p>薬物の相互作用</p> <p>Guanethidine の降圧作用を低下する可能性あり。降圧剤の併用には気をつけること。</p> <p>抗凝固剤 (クマリン)、抗けいれん剤 (フェノバルビタール、ヒダントイン、プリミドン) の代謝を阻害する可能性あり。用量低下などにより調整すること。</p> <p>クロニジンとの併用で重篤な副作用の報告あり。中枢性に作用するアルファ2拮抗薬との併用についての安全性は確立していない。</p> <p>妊娠中の動物への大量投与ではウサギ(ヒトに換算して167から78倍の量)、ラット(62.5~13.5倍)で催奇形性が認められた。従って妊娠可能性のある女性に投与する場合使用による有用性が危険性を上回ると判断したときのみ使用すること。</p> <p>慢性中毒では耐性ができ、行動異常を伴う精神的依存を生じうる。特に両親が中毒の場合精神病的症状が起こりうる。薬剤を中止するとき、重度鬱状態や慢性的多動が隠れてしまうことがあるので密接に観察指導する必要がある。本来の人格障害の可能性があるので長期の経過観察が必要である。長期使用中は時々決算や血小板検査をすること。</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>発がん作用 ヒト換算では体重あたり 30 倍以上の生涯投与で B6C3F1 マウスの肝細胞線維腫、雄の肝細胞腫の増加が示されたがF344 ラットでは発癌生増加の証拠はない。Ritalin は変異を増加させる証拠はない。</p> <p>副作用 神経質と不眠が最も多い。量を減らすか午後裁夕方方の服用を中止すると大部分でコントロール可能。</p> <p>過敏症（発疹、じんましん、発熱、関節痛、剥離性皮膚炎、病理組織学的に壊死性血管炎を伴う多型性紅斑、血小板減少性紫斑病）、食思不振、悪心、めまい感、動悸、頭痛、ジスキネジア、眠気、血圧変化、脈拍数変化、頻拍、狭心症、不整脈、腹痛、長期投与時の体重減少。まれに Tourette 症候群の報告あり。中毒性精神病の報告あり。以下は明確な関係は不明であるがRitalin 服用中の患者に報告がある。すなわち肝機能障害（トランスアミナーゼ上昇から肝性昏睡まで）、単発性大脳血管炎または閉塞、白血球減少、貧血、一過性鬱状態、頭髮脱毛。極めてまれに悪性症候群（多くは悪性症候群をきたしうる他の薬剤を同時に服用している）。1年半 Ritalin を服用していた 10 歳男児が venlafaxine を初めて服用して 45 分以内に悪性症候群様の症状を起こしたことが 1 例で報告されている。この例では薬剤間相互作用、単一薬剤、あるいは双方が関係しているかについては不明である。</p> <p>小児では食思不振、腹痛、長期投与での体重減少、不眠、頻拍が起こりやすいが上記の副作用はどれでもおこりうる。</p> <p>用量 用量は個々の患者の必要性と薬剤反応性によって個別に考えるべきである。</p> <p>成人 錠剤 一日 2 から 3 回に分服。食事の 30 から 45 分前が望ましい。一日 40 から 60 mg 必要な患者もいるが 10 から 15mg が適当な者もある。遅く飲むと眠れなくなる場合は夜 6 時以前に服用するようにする。</p> <p>徐放錠の有効時間は 8 時間である。徐放錠は砕いたりかんだりせずそのままのみこまなければならない。</p> <p>小児（6 歳以上） 少量から開始して 1 週間ごとにゆっくり増量すべきである。1 日量 60mg 以上は勧められない。</p> <p>適当な用量を 1 か月以上服用しても改善が見られない場合は中止すべきである。</p> <p>錠剤 5mg を 2 回（朝食前と昼食前）で開始し 1 週間に 5 から 10mg ずつゆっくり増量する。</p> <p>除法錠の作用時間はおよそ 8 時間であり、かまわずに飲み込まなければならない。逆説的に症状が悪化したり、他の副作用が生じた場合は減量するかまたは必要な場合は中止する。</p> <p>治療は際限なく行うべきではなく、通常思春期をすぎたら中止すべきである。</p> <p>過量 急性の過量の症状の症状と症候は中枢神経系の過剰な刺激であり、過剰な交感神経刺激症状となる野で以下のような症状が生じうる。（嘔吐、興奮、振戦、反射昂進、筋肉痙攣、痙攣（昏睡に至ることもある）、好機嫌、混迷、幻覚、譫妄、発汗、紅潮、散瞳、頭痛、頻拍、動悸、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜などである。</p> <p>最新の治療については中央中毒センターに問い合わせること。</p> <p>治療は適切な指示的療法である。自傷や外部刺激によるさらなる興奮をさける。胃内容を除去する。重度の中毒の場合は、胃洗浄の前に短時間作用性のバルビタールを十分量を吟味して使用する。他の方法としては活性炭や下剤による解毒も使用する。</p> <p>腹膜透析や体外血液透析の効果は証明されていない。</p> <p>剤型 錠剤 5mg, 10mg, 20mg 徐放錠 20mg</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） | |
| Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添） | 添付資料 1、2 参照 |
| Cochrane Review の採用文献 | 上述 |
| 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 |

| | | |
|---|---|---------------------------------|
| Goldman LS, et al. JAMA. 1998;279:1100-1107 | 注意欠陥/多動性障害に対する Ritalin の過剰投与に対する懸念につき、診断、治療、診療の実際、投薬のご用について発表された文献のレビューを記載。英語で記載された小学生から高校生を対象とした論文を選んだ。Ritalin は注意欠陥/多動性障害に対し一般に短期間に著しい症状の軽減と学業の向上をもたらす。中枢神経刺激剤の乱用や流用は患者のあいだではほとんどなし。しかし製造と消費が大幅に増加する中でそのような音大が増える可能性はある。不十分な評価で AD/HD と診断されたり他の治療法があるのに t 有数神経刺激剤が照応される症例があるのはたしかであるが、過剰診断、誤診あるいは医師による過剰投与が広く行き渡っている証拠はない。 | |
| 診療と新薬. 1978;15:2413-2359 | 微細脳損傷、多動児に対する Ritalin の治療効果についての多施設共同研究。問題行動を有する小児 159 例を対象にした。微細脳損傷では 47.4% が著明改善から中等度改善を示した。 | |
| 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 | |
| Keating GM, et al. CNS Drugs. 2001;15:495-500 | AD/HD 症候群の 6-12 歳の小児において 18-54mg の徐放性製剤 OROS メチルフェニデートは約 7-8 時間後に最高血漿濃度に達した。成人では、OROS メチルフェニデートの血漿濃度と時間のプロファイルは時間をかけて消化吸収されるメチルフェニデート層(SR)と素早く消化吸収されるメチルフェニデート層(IR)で顕著に異なった。AD/HD の 282 人の小児からなる臨床試験では、18-54mg の OROS メチルフェニデート 1 日 1 回投与群は AAD/HD の症状を緩和させる点で偽薬より有意に効果的であり、IR メチルフェニデート 5-15mg を 1 日 3 回投与群と同等であった。OROS メチルフェニデートは AD/HD の小児からなる 1 年間の非比較研究において有効性が確認されたことを示した。臨床試験において、OROS メチルフェニデートは IR メチルフェニデートと同様の忍容性プロファイルを示した。 | |
| 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 | |
| Gadow KD, et al. J Dev Behav Pediatr. 1995;16:167-76 | AD/HD とチックを有する 34 名の小児に対し学校における行動について教室、ランチルーム、遊び場において Ritalin の 3 種類の用量とプラセボとの 2 週間単位の二重盲検を行った。少量でも学校における行動の改善、破壊的、攻撃的行動の減少は明らかであり、効果のない者はいなかった。運動性チックは教室で、音声チックはランチルームで統計学的に有意にわずかな悪化を示した。しかし最小有効用量では大部分の小児においてチックの臨床的悪化は見られなかった。 | |
| Spencer T et al. Arch Gen Psychiatry 1995;52:434-443. | 23 名の成人 AD/HD 患者に対し 7 週間のプラセボコントロールスタディを行った。リタリンの用量は 1.0mg/kg/day であり、AD/HD に対して明らかな効果を認めた。 | |
| 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 | |
| 厚生労働科学研究費補助金 厚生省医薬安全総合研究事業 小児医薬品調査研究班 平成 11 年度研究報告書 2000:192-197 | 日本小児心身医学会ならびに日本小児精神神経学会の合同研究として適応拡大あるいは早期認可が望まれる薬剤を調査し、注意欠陥/多動性障害に対するリタリンの適応症拡大をと ourette 症候群ならびに自閉症へのハロペリドールの適応症拡大を最優先として、根拠となる文献の呈示を行いながら記載している。 | |
| 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 | 相当数の注意欠陥/多動性障害児に有効で副作用がきわめて少ないため | |
| 開発が行われなかった理由 | 山崎晃資 精神科治療学 17:179-188, 2002. | |
| 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 |
| 大西班 | | |

A 型ボツリヌス毒素

| | |
|--|---|
| 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） | A 型ボツリヌス毒素（ボトックス） |
| b. 剤型 | 注射剤 |
| c. 現在市販されている剤型で対応可能か | 可能 |
| d. 対象年齢 | 幼児、小児 |
| e. 効能・効果、対象疾患 | 脳性麻痺における痙性の改善、運動機能の改善 |
| f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？） | 不明 おそらくは 5 万例は超えないであろう |
| 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 | アラガン |
| b. 国内での成人および小児の開発状況 | 成人に対して適応疾患が限定されて市販されている 小児に対する適応はなく、開発も進んでいない |
| c. 海外での開発・販売企業 | Allergan |
| d. 海外での成人および小児の開発・承認状況 | 米国では 12 歳以上（一部 16 歳以上）の小児と成人の頸部ジストニア、眼瞼けいれん、斜視に対して FDA の承認を受けている。欧州諸国など 49 カ国で成人と小児の脳性麻痺に対する承認を受けている。 |
| 3. 日本の添付文書の記載内容 | |
| a. 商標名 | ボトックス |
| b. 効能・効果、対象疾患 | 眼瞼けいれん、片側顔面けいれん、痙性斜頸 |
| c. 用法・用量 | 局所筋肉内注射 眼瞼けいれんで初回 1.25-2.5 単位/部位を 1 眼あたり 6 部位に筋肉内注射 2 カ月以内の再投与は避ける 2 倍まで増量可 1 ヶ月間に累積で 45 単位を超えない 片側顔面けいれんで筋肉内に合計で 10 単位を投与 初回投与後 4 週間で評価し、効果不十分の場合に追加で合計 20 単位を上限として投与 症状再発の際には合計 30 単位を上限として再投与 痙性斜頸で初回投与は合計で 30-60 単位を投与。4 週間観察し、効果不十分の場合はさらに追加で合計 180 単位を上限として投与 症状再発の際には合計で 240 単位を上限として再投与 |
| d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 | 警告 a 有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼けいれん及び片側顔面けいれん及び痙性斜頸以外には安全性が確立していないので絶対使用しない [痙性斜頸患者、ミオクロウス性ジストニー、脳性麻痺及び内転型のれん縮性発声障害の患者（外国）で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある] b 眼瞼けいれん及び片側顔面けいれんに対する投与は、講習を受けた医師で、安全性及び有効性を十分理解し、施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行う c 痙性斜頸に対する投与は、講習を受けた医師で、安全性及び有効性を十分に理解し、高度な頸部筋の解剖学的知識、筋電図測定技術及び施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行う [本剤による治療中に因果関係を完全に否定しきれない死亡例の報告がある。また嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用が現れるおそれがある] d 痙性斜頸患者への投与により、呼吸困難に至ったとする報告がある [嚥下障害から誤飲性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下が現れる事がある] e 眼瞼けいれん患者（外国）に、1 回投与量として 100 単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある [過量投与の項参照] 禁忌 a 全身性の神経筋接合部の障害を持つ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等） [筋弛緩作用を持つため、病態を悪化させる可能性がある] b 痙性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者 [投与により、病態を悪化させる恐れがある] c 妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [妊婦、授乳婦に対する安全性は確 |

| | |
|--|--|
| | <p>立していない] [妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]</p> <p>d 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>慎重投与</p> <p>a 筋弛緩剤を投与中の患者</p> <p>b 省略 (併用薬)</p> <p>c 慢性の呼吸障害のある患者</p> <p>d 高齢者</p> <p>小児への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない [本剤の適応では使用経験が無い]</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 | 適応症自体が制限されており、かつ、他の疾患、症候に対しては禁忌となっている。小児の適応がない。(使用経験がない) |
| 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 | <p>承認状況: 成人では3疾患に対する適応であり、脳性麻痺に対する適応はとれていないが、現実に広く使用され、保険からの還付が行われている。小児についても同様</p> <p>添付文書の記載内容:</p> <p>効能・効果、対象疾患: 頸部ジストニア、眼瞼けいれん、斜視</p> <p>用法・用量: 治療対象部位によって用量が異なる。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p> <p>禁忌: 注射部位に感染を起こしている場合</p> <p>成分に対する過敏症の既往のある場合</p> <p>警告: 推奨される用量、回数を超えないこと。</p> <p>末梢性運動神経疾患、神経筋接合部疾患では十分な注意のもとに使用されるべきである。</p> <p>注意: アナフィラキシーに対応できる準備を行う</p> |
| 欧州の状況 | <p>承認状況 49カ国で脳性麻痺に対する適応が承認されている。</p> <p>添付文書の記載内容:</p> <p>効能・効果、対象疾患</p> <p>用法・用量</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</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) | |
| Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添) | <p>Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy.</p> <p>Ade-Hall RA, Moor AP</p> <p>Date of Most Recent Update 27-February-2002</p> <p>入手できるデータをレビューし、現時点では確実な結論は得られなかった。ボツリヌス毒素の機能改善に対する有用性を支持あるいは否定するいずれの根拠も見いだせなかった。脳性麻痺における下肢の痙性に対する治療として、ボツリヌス毒素の使用は臨床的トライアルの一部として recommend される。</p> |
| Cochrane Review の採用文献 | (別添可) |
| Corry IS et al J Pediatr Orthop 1998;18:304-311 | Botulinum toxin type A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus. A randomised prospective trial. |
| Flett PJ et al J Pediatr Child Health 1999;35:71-77 | Botulinum toxin type A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. |
| Koman LA et al J Pediatr Orthop 1994;14:299-303 | Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum -A toxin : report of preliminary, randomised double-blind trial. |
| 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 |
| Pediatric Neurology P319-320 3rd ed 1999 | 文献を引用し、その有用性を述べている |
| Textbook of Child Neurology P360 5th ed 1995 | 文献を引用し、その有用性を述べている |
| 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、 | 記載内容のサマリー |

| | | |
|--|--|---------------------------------|
| 発行年など | ボツリヌス毒素の筋注後には血中では検出できないと考えられている | |
| 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 | |
| Baker R et al. Dev Med Child Neurol 2002;44:666-675 | ボツリヌス毒素(Dysport)を10, 20, 30 U/kg とプラセボによるランダム化二重盲検プラセボ対照用量設定試験を痙性両麻痺の125例に行い、治療群において4週後に対照群と比較して有意に下肢の運動機能改善を認めた。安全性に問題を認めなかった。 | |
| Koman LA et al. J Pediatr orthop 2000;20:108-115 | 114例の痙性麻痺による尖足変形に対してボツリヌス毒素の効果をランダム化二重盲検プラセボ対照試験として行った。約70%の症例で有効性を認めた。 | |
| 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 | |
| Koman LA et al. Pediatrics 2001;108:1062-1071 | 脳性麻痺による尖足変形に対するボツリヌス毒素の反復注射の長期効果と安全性を、前方視的多施設共同オープン試験で検討した。155例の小児で1年間の試験が終了し、46%で機能改善を認めた。1-11%で下肢の知覚異常、攣縮、筋力低下、筋萎縮などの副作用を認めたが、重度の副作用は認めなかった。 | |
| Reddihourh DS et al. Dev Med Child Neurol 2002;44: 820-827 | 痙性麻痺による下肢機能障害を対象に理学療法にボツリヌス毒素を加えた治療の有効性を理学療法を対象とした、クロスオーバー方式のランダム化比較試験によって検討した。3から6ヶ月後に客観的な運動機能評価と家族の満足度において有意に改善を認めた。 | |
| 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 | 脳性麻痺に適応のある筋弛緩薬(「小児等に対する安全性は確立していない」とされる薬剤のみだが)によって対処の困難な痙性に対して、補装具や整形外科、神経外科治療も試みられている。より負担の少ない、幅広い重症度の症候に対して使用できる薬剤が求められている。 | |
| 開発が行われなかった理由 | 適応症の厳格な制限 | |
| 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 | 既に諸外国で承認を得ているので、ブリッジングを前提にした治験が期待できる。 | |
| 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 |
| アラガン社 | 東京女子医大小児科大澤教授 | 脳性麻痺に対する臨床研究の可能性を打診 |

ビガバトリン

| | |
|---|--|
| 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） | 一般名：(和)ビガバトリン、(洋)Vigabatrin、商品名：Sabril* |
| b. 剤型 | 錠剤、細粒剤 |
| 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 | 3 ヶ月～5 歳 |
| e. 効能・効果、対象疾患 | 点頭てんかん (Infantile spasms) 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?) | 出生 10,000 人に対し 3.1 人。 (平成 14 年度出生数：115 万人 → 356 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 | アベンティス ファーマ株式会社 |
| 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 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) 開発中断。 |
| c. 海外での開発・販売企業 | Aventis Pharmaceuticals Inc. |
| 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 承認年月日イギリス (1989) など 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： 該当せず | |
| 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： 該当せず | 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 |
| 海外の状況 | 承認状況： イギリス (1989)、フランス (1991)、ドイツ (1992)、イタリア (1992) 等 60 カ国以上 添付文書の記載内容： 【効能・効果、対象疾患】 ・二次性全般化の有無にかかわらず、他の抗てんかん薬治療において発作のコントロールが十分でない治療抵抗性の部分てんかん患者に対する他の抗てんかん薬との併用療法 ・点頭てんかん (West 症候群) 治療における単剤療法 【用法・用量】 ・成人：最大効果は 2～3g/日の範囲で認められる。開始用量は 1 日 1g、症状等に応じて週 1 回の間隔で 0.5g ずつ増量。最高推奨用量は 3g/日。 ・小児：推奨開始用量は 40mg/kg/日。各体重における推奨維持用量は以下のとおりである。 10～15kg 0.5～1.0g/日 |

| | |
|--|---|
| | <p>15～30kg 1.0～1.5g/日 30～50kg 1.5～3.0g/日 50kg< 2.0～3.0g/日</p> <p>點頭てんかん (West 症候群) に対する単剤療法における推奨開始用量は 50mg/kg/日。必要に応じて 1 週間かけて増量しても良い。150mg/kg/日までの忍容性は良好。</p> <p>【使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与患者の約 1/3 に視野狭窄が報告されている。そのためリスク/ベネフィットを考慮し慎重に使用を決定する。また、投与においては、定期的な視野検査を実施すること。 ・他の副作用としては、眠気、めまい、易刺激性、倦怠感、頭痛、ふらつき、吐気、便秘、幻覚・妄想、興奮、不眠、GOT・GPT の低下等が報告されている。 ・一般的注意注意：①眠気等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車運転等危険な機械の操作には従事させないように注意する。②精神病や進行性の神経疾患を合併している患者、てんかん重積状態または薬物過敏症の患者、妊婦・授乳婦には投与しない。③投与を終了・中止する時は原則として徐々に減量する。 |
| <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)</p> | |
| <p>Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)</p> | <p>【ABSTRACT – (December 14, 1998)】 Treatment of infantile spasms (Cochrane Review), Hancock E, Osborne JP, Milner P : Infantile spasms に関する Cochrane Review の評価の概略は以下のとおりであった。</p> <p>【主要結果】 本疾患については、10 の無作為化比較試験 (8 製剤、被験者数 335 例) に基づき分析を行った。いずれの試験も方法論的な品質としては乏しく、長期の精神運動発達あるいは他の発作型への進展について検討されていないものであった。これらの報告における薬剤の有効性に関しては、ピガバトリンが結節性硬化症における infantile spasms の抑制に対してヒドロコルチゾンより有効であること、また ACTH が低用量のプレドニゾンよりも有効であることが示されていた。</p> <p>【結 論】 分析、検討した範囲内の結果からは、いずれの治療法が他のものに比して有効であるという結論を得るには至らなかった。精神運動発達、長期的な追跡調査等に関する更なる検討が必要と考える。</p> |
| <p>Cochrane Review の採用文献</p> | <p>(別添可)</p> |
| <p>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</p> | |
| <p>教科書 (雑誌) 名、ページ、版、発行年など</p> | <p>記載内容のサマリー</p> |
| <p>Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology (Date of update: December 12, 1998) http://www.epilepsy.org/ctf/syn_frame.html</p> | <p>【国際学会における総説】 West syndrome by Oliver Dulac Date of submission: Nov. 19, 1993, Date of update: Dec. 12, 1998</p> <p>国際抗てんかん連盟 (ILAE) のホームページにおいて、てんかんの様々な病態並びに治療について解説されている。その中で、ピガバトリンの効果は West 症候群治療における新たなステップであったとしている。治療に関する項目の記載の概略は以下のとおりであった。</p> <p>【管 理】 Infantile spasms に対する ACTH 及びプレドニゾンの有効性が報告されている。ピガバトリンについては、プラセボとの二重盲検においても効果が確認されており、世界各国で infantile spasms の治療に使用され良好な結果が得られている。また、結節性硬化症に対する検討では、ステロイドよりも優れた効果が得られたと報告されている。</p> |
| <p>Infantile spasms(West Syndrome)information sheet compiled by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).</p> | <p>【NINDS Infantile Spasms Information Page Synonym(s): West Syndrome , Reviewed 07-01-2001.】 米国の NIH 傘下の NINDS のホームページにおける infantile spasms について</p> |

| | |
|---|---|
| <p>http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/infantilespasms.htm</p> | <p>の解説のうち、治療に関する記載は以下のとおりであった。 [治療方法] ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)あるいはプレドニゾンが有効と考える。また、ピガバトリンのような新たな薬剤、他に外科的手術も有用性があると考える。</p> |
| <p>Dulac O, Tuxhorn I. Chapter 4 Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 3rd ed. London: John Libbey & Co Ltd, 2002. p.47-63.</p> | <p>本書の薬物治療の項目における概略を以下に示した。 [薬物治療] Infantile spasms に有効性が認められた主要な薬剤はステロイドとピガバトリンである。 Vigabatrin: この薬剤は、二重盲検試験において病因を問わず全ての infantile spasms に有効であることが示されている。新規罹患例におけるピガバトリン単剤投与による早期治療の有用性並びにピガバトリン単剤で効果の認められない症例に対してはステロイドとの併用により高い有効性が得られることが報告されている。ピガバトリンによる副作用は、ステロイドと比較し軽度である。視野狭窄の問題が現在注目されているが、現在までに infantile spasms の治療を受けた小児において、症候性の視野狭窄は認められていない。</p> |
| <p>Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: Literature review. J Child Neurol 1999;14:71-4.</p> | <p>結節性硬化症による infantile spasms 治療に対するピガバトリンの有効性について、研究報告 10 報 (症例数 313 例) に基づき検討した。その結果、ピガバトリンは結節性硬化症による infantile spasms の第一選択薬として考慮すべきであるとしている。</p> |
| <p>Dulac O, Plouin P, Schlumberger E. Chapter 37 Infantile Spasms. In: Wyllie E, editor. The treatment of epilepsy: Principles and practice. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1997 : p.540-572.</p> <p>Ben-Menachen E. Chapter 69 Vigabatrin. In: Wyllie E, editor. The treatment of epilepsy: Principles and practice. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1997 : 906-12.</p> | <p>本書における infantile spasms 治療の概略及びピガバトリンに関する記載は以下のとおりであった。 [37 章 Infantile Spasms] 治療法の概略において、病因別に有効な薬剤が示されている。その中で、複数の報告により有効と位置付けられている薬剤として、ステロイドに次いでピガバトリンが取り上げられている。2 剤の比較に関しては、ステロイドは症候性よりも原因不明の West 症候群に有効であるのに対して、ピガバトリンはその逆であることが文献に基づき示されている。 [69 章 Vigabatrin] ピガバトリンの特徴、作用機序、有効性等について記載されている。</p> |
| <p>Aicardi J. Epilepsy in Children. 2nd ed. New York: Raven Press;1994.</p> | <p>本書における infantile spasms の治療に関連したピガバトリンの記載は以下のとおりであった。 [3. Infantile spasms 及び関連症候群] 治療及び経過 Infantile spasms は難治で、既存の多くの抗てんかん薬による治療に抵抗性を示す。ベンゾジアゼピン、バルプロ酸、ピガバトリン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)及びコルチコイドに有効性が報告されている。これら薬剤の有効性は、主に発作及び脳波異常に対する短期効果により評価された。長期的な効果、特に知的経過に関してはレトロスペクティブに検討されていた。知的発達に関して、ベンゾジアゼピンあるいはバルプロ酸治療における検討は報告されていない。 ピガバトリンは特に症候性けいれんの治療で期待される。結節性硬化症に対して、特に有効であることが報告されている。忍容性においても問題はなく、エビデンスとしては不十分ではあるが試みる価値がある。 [24. 薬物療法] 「小児てんかんの薬物療法に関する一般的なガイドライン」における記載は以下のとおりであった。 多くの新薬が開発されている。ピガバトリンは GABA 分解酵素阻害作用により脳及び髄液中の GABA レベルを増加させる。本剤は、成人及び小児の部分てんかんの治療において非常に有効であることが報告されているが、infantile spasms を含む他のタイプの治療にも有効であると考えられる。特に結節性硬化症に代表される症候性発作に有効であると考えられる。ラモトリギンは、興奮性グルタミン酸レセプターの抑制により、部分発作、欠伸発作及びレノックス・ガストー症候群を含む多くのタイプのてんかんに有効と考えられる。バルプロ酸は、ラモトリギンとの相互作用があるので注意を要する。フェルバメートは、特に二次性全般</p> |

| | |
|---|---|
| | てんかんに有効であると考えられる。オキシカルバゼピンは、カルバマゼピンと同程度の効果を有するが、副作用（発疹）を軽減することができる薬剤である。 |
| <p>Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. BMJ 2000;320:1404-5.</p> <p>Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Members of the group are: Richard Appleton, consultant paediatric neurologist, Liverpool (to whom correspondence should be addressed at the Roald Dahl EEG Unit, Alder Hey Children's Hospital, Liverpool L12 2AP); Peter Baxter, consultant paediatric neurologist, Sheffield; David Calver, consultant ophthalmologist, London; Celia Cramp, consultant paediatrician, Shrewsbury; John Gibbs, consultant paediatrician, Chester; Graham Harding, consultant clinical neurophysiologist, Birmingham; John Livingston, consultant paediatric neurologist, Leeds; Richard Robinson, consultant paediatric neurologist, London; Isabelle Russell-Eggitt, consultant paediatric ophthalmologist, London; Sheila Wallace, consultant paediatric neurologist, Cardiff and John Wild, senior lecturer in vision sciences, Birmingham.</p> | <p>【ガイドライン】 1998年に英国の小児科アドバイザリーグループにより小児におけるビガバトリン使用のガイドラインが作成されたが、その後ビガバトリン投与患者における視野欠損の報告を受け、最新の見解を以って同グループにより以下の如く改訂された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ビガバトリンによる視野欠損の特徴的なパターンは、両側における求心性の鼻側欠損（中心30°）である。その病因としては、網膜の錐体及びアマクリン細胞の機能障害を含むと考えられる。頻度としては、成人で30%、小児においては不明である。また、ビガバトリンの服薬期間等と転帰についての関係も不明である。 ・9歳以上の小児においては、Goldmannあるいはハンフリー視野計を用い、ビガバトリン投与前及び投与後6ヵ月毎に視野検査を実施するべきである。 ・9歳未満の小児においては、視野特異的な視覚誘発電位により周辺視野の評価が可能であるが、まだこの方法は確立したものではない。 ・網膜電図は、成人及び小児において有用と考えられる。 <p>ビガバトリンの投与継続においては、視野欠損に関するリスクと発作コントロールのベネフィットがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他の原因(手術等)による視野欠損の進展の危険性のある小児には、ビガバトリンを慎重に使用する。しかし、既に盲目である小児には、非常に有用である。視野欠損が認められた場合のビガバトリンの継続は、全般的な臨床状況を考慮して判断する。 ・ビガバトリン投与により発作のコントロールが良好な小児での服薬中止は、慎重に行うべきである。現在のところ、3年間以上正常な状態であれば、中止しても問題ないと考えられている。 ・ビガバトリンは、依然として <i>infantile spasms</i> に対する選択薬の位置付けにある。限られたデータではあるが、6ヵ月間発作が消失した小児において、再発することなく服薬中止できたことが報告されている。 ・他の適応症としては、二次性全般化の有無に係わらず、他の併用薬剤の効果が不十分であった部分でんかんがある。ビガバトリンは、特に小児の結節性硬化症による発作に対して有効と考えられる。 ・ビガバトリンは、定型欠伸及びミオクロニー発作を悪化させる。従って、特発性全般てんかんにおいては処方されるべきではない。 |
| <p>Revised guideline for prescribing vigabatrin in children. BMJ 2001;322:236-7.</p> <p>Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Members of the group are: Richard Appleton, consultant paediatric neurologist, Liverpool (to whom correspondence should be addressed at the Roald Dahl EEG Unit, Alder Hey Children's Hospital, Liverpool L12 2AP); Peter Baxter, consultant paediatric neurologist, Sheffield; David Calver, consultant ophthalmologist, London; Celia Cramp, consultant paediatrician, Shrewsbury; John Gibbs, consultant paediatrician, Chester; Graham Harding, consultant clinical neurophysiologist, Birmingham; John Livingston, consultant paediatric neurologist, Leeds; Richard Robinson,</p> | <p>【ガイドライン-改訂】 英国の小児科アドバイザリーグループによる小児へのビガバトリン使用に関する見解（改訂）。</p> <p>ビガバトリン投与に関しては、様々な意見はあるが、過去のガイドライン作成時にビガバトリンは <i>infantile spasms</i> 治療における第一選択薬であった。そして、今も選択薬の位置付けに変わりはない。</p> <p>ビガバトリンは、他の研究者から指摘されているように副腎皮質刺激ホルモンまたはプレドニゾロンよりも発作のコントロールあるいは長期的な精神運動発達に優れた効果を示したという確たるエビデンスはない。しかし、臨床の場において <i>infantile spasms</i> の少なくとも半数の患者においてビガバトリン投与が有効であるというベネフィットを無視することはできない。その効果発現は早く、反応のみられる患者においては通常7日未満である。また、副腎皮質刺激ホルモン及びプレドニゾロンと異なり、高度の副作用は発現しない。視野欠損が報告された現在であっても、この見解に変わりはない。</p> <p>他の研究者より大規模な比較検討試験の実施が指摘されているが、実際の臨床現場の状況（患児、保護者の状況、試験に要する期間等）を考えると、この疾患に関しては倫理的観点等より不可能といわざるを得ない。</p> <p>このガイドラインは、臨床医に <i>infantile spasms</i> を含む小児科領域のてんかんに対してビガバトリンを使用する方法及び時期についての実用的なアドバイスを提供するものである。</p> |

| | |
|---|---|
| <p>consultant paediatric neurologist, London; Isabelle Russell-Eggitt, consultant paediatric ophthalmologist, London; Sheila Wallace, consultant paediatric neurologist, Cardiff and John Wild, senior lecturer in vision sciences, Birmingham.</p> | |
| <p>Aicardi J, Sabril IS Investigator and Peer Review Groups, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: A European retrospective survey. <i>Epilepsia</i> 1996;37(7):638-42.</p> | <p>【欧州におけるレトロスペクティブスタディ】 Infantile spasms 治療における第一選択薬としてのピガバトリンの有効性と忍容性の検討した報告である。 方法:250例の小児を対象としたレトロスペクティブな検討である。このうち192例が典型的な infantile spasms で、最初の治療としてピガバトリンを使用していた。症例構成としては、男児がやや多く(57%)、発症は 5.8 ヶ月(中間値)、60%に典型的な hypsarrhythmia が認められた。 結果:治療初期(中央値 4 日)における発作抑制は、ピガバトリンの平均服薬量 99mg/kg/日で、68%の症例に得られた。効果においては、結節性硬化症(27/28例:96%)及び発作の発症が 3 ヶ月よりも若い症例(18/20例:90%)において最も高い反応が認められた。また、192例のうち 43例(22%)は他のタイプの発作を有していた。また、再発が131例のレスポナーのうち 28例(21%)に認められた。この試験の最終時点で、評価可能であった 192例のうちの 96例はピガバトリン単剤治療で発作が消失していた。33例(13%)の症例に有害事象が認められた。最も一般的であったのは眠気(15例)及び多動(8例)であった。2例が有害事象により服薬中止となった。 結論:ピガバトリンは、原因に係わらず infantile spasms の初期治療として考慮し得るものと考えられる。</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>Rey E, Pons G, Richard MO, Vauzelle F, D'Athis P, Chiron C, et al. Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in epileptic children. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 1990;30:253-7.</p> | <p>本書における小児に関する薬物動態の記載の概要は以下のとおりであった。 1.ピガバトリンの R(-)/S(+)エナンチオマーの薬物動態について、6例2群の小児てんかん患者(I:5 ヶ月~2 歳、II:4~14 歳)への、各ラセミ体の用量 50mg/kg、単回経口投与により検討した。 2.血漿中最高濃度 Cmax (平均±S.D.) 及び AUC は、いずれの群においても R 体が S 体に比し有意に高かった。 Cmax(mg/L) R(-): 21.0±6.6(I), 41.3±13.9(II) S(+): 13.9±4.5(I), 23.8±12.2(II) AUC(mg/L·h) R(-): 106±28.5(I), 147±34.0(II) S(+): 90.9±27.9(I), 117±26.0(II) I 群では、R 体の半減期が、S 体に比し有意に短かった。II 群においては、半減期はほぼ同程度であった。 3.R 体については、AUC 及び排泄半減期が、年齢につれて直線的に増加した。 4.連続投与(ピガバトリンのラセミ体 50mg/kg、1 日 2 回 4 日間投与)中に、朝の血漿中薬物濃度(トラフ値)は上昇しなかった。</p> |
| <p>Grant SM, Heel RC. Vigabatrin A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Epilepsy and Disorders of Motor Control. <i>Drug</i> 1991;41(6):889-926.</p> | <p>本書における小児に関する薬物動態の記載の概要は以下のとおりであった。 [2. 薬物動態試験] 2.4 年齢の影響 2.4.1 小児 コントロール不十分なてんかんを有する幼児 6 例(平均年齢 12.1 ヶ月)及び小児 6 例(平均年齢 8.7 歳)にピガバトリン 50mg/kg 単回投与を行った(Rey ら、1990)。年齢による有意な影響は、薬理学的に不活性な R 体のみ認められ、AUC 及び t_{1/2β} が年齢に従って直線的に増加した。成人と同様に、S 体の Cmax は R 体より低かった(ほぼ 1/2)。しかし、S 体の Cmax 及び t_{1/2β} も 2 群で年齢による違いは認められなかった。両エナンチオマーの腎クリアランスは成人で報告されたものと類似していた(5 例での集計)。しかし、AUC は低く、小児においてバイオアベイラビリティが低い可能性が示唆された。従って、年齢 1 ヶ月以上の小児において投与量を減らす必要はないと考えられ、必要とされるピガバ</p> |