

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
住友直方、牛ノ濱大也、大塚正弘、他。 心房頻拍に対する <b>Flecainide</b> の有用性に関する検討。 呼吸と循環 44:977-980,1996	症候性の心房頻拍 6 例（男 2 例、女 4 例）、3 ヶ月～19 歳（平均年齢 13 歳）を対象とし、 <b>flecainide</b> の経口投与を行った。投与前および投与後 2 週間以後に <b>Holter</b> 心電図を用い、有効性を検討した。頻拍の機序は自動能亢進 5 例、心房内回帰頻拍 1 例であった。自動能亢進による心房頻拍 5 例中、頻拍が完全に停止した症例が 2 例、頻拍の頻度および頻拍レートが遅くなった例が 2 例であった（有効率 80%）。これら 4 例の <b>flecainide</b> 投与前後の平均心拍数は毎分 $106 \pm 42$ から毎分 $93 \pm 31$ へと低下し、1 日の最高心拍数も毎分 $205 \pm 47$ から毎分 $145 \pm 44$ へと低下したが、症例数が少なく統計学的には有意差は認められなかった。投与前の頻拍の出現様式、心房頻拍のレート、平均心拍数、心房頻拍の割合には停止症例、非停止症例間で一定の傾向は認められなかった。心房内回帰性頻拍では <b>flecainide</b> は無効であった。投与を中止するような副作用は認められなかった。自動能を機序とする心房頻拍に <b>flecainide</b> は有効と思われた。
住友直方、岩田富士彦、原 光彦、他。 小児特発性心室頻拍に対するフレカイニドの有用性の検討。 日本小児科学会雑誌 99:654-658,1995	小児特発性心室頻拍 12 例に <b>flecainide</b> を投与した。頻拍のレートは投与後 2 週間で毎分 $171 \pm 72$ から毎分 $61 \pm 82$ に有意に低下した（ $P < 0.005$ ）。しかし、時間あたりの頻拍の発生数、心室性期外収縮の数には有意差を認めなかった。心室性期外収縮の数の増減と、心室頻拍のレートの変化、心室頻拍の数の増減とは相関が得られなかった。 <b>Flecainide</b> の血中濃度が $200\text{ng/ml}$ 以上では、全例に頻拍レートの低下が見られ、心室性頻拍に対する有効血中濃度は $200\text{ng/ml}$ 以上と思われた。投与後の心室頻拍のレートの変化を経時的にみると、投与後 1 週間では、コントロール時と有意差は認められなかったが、投与後 2 週間以後では、有意に低下していた。効果判定には、2 週間以上を要すると思われた。投薬を中止するような重篤な副作用は認められなかった。投薬前後の心電図では、 <b>PR, QRS, QT</b> 時間に有意な変化は認められなかった。 <b>Flecainide</b> は特発性心室頻拍のレートコントロールには有用と思われる。

<p>住友直方、牛ノ濱大也、原 光彦、他。 小児不整脈に対する <b>flecainide</b> の至適投与量の検討。 呼吸と循環 41:1079-1082,1993</p>	<p>小児に対する <b>flecainide</b> の安全性、至適投与量は未だ確立されていない。小児不整脈症例に対し、<b>flecainide</b> を投与し、その安全性、<b>flecainide</b> の至適投与量の検討を行った。小児不整脈患者 9 例に <b>flecainide</b> を投与した。有効血中濃度とされる 200ng/ml 以上を得るには 80mg/m<sup>2</sup>/日以上もしくは 3mg/kg/日が必要であった。これらの症例で、体重あたりの投与量を y(mg/kg)、年齢を x(歳)とし、一次回帰で近似すると <math>y=5.2-0.16x, r=0.88</math> と有意な負の相関が得られた。投薬を中止するような重篤な副作用は認められなかった。投薬前後の心電図では、PR, QRS, QT 時間に有意な変化は認められなかった。心室期外収縮 8 例中、消失が 2 例、減少が 3 例、不変が 1 例、増加が 2 例認められた。Holter 心電図で認められた心室頻拍 5 例全てで心拍数が減少するか、頻拍が消失した。しかし、心室頻拍の出現頻度から判定すると有効が 1 例、改善が 2 例、悪化も 2 例認められた。持続性心室頻拍で有効率が高い傾向にあった。</p>
<p>Price JF et al. <b>Flecainide and sotalol: A New Combination Therapy for Refractory Supraventricular Tachycardia in Children &lt;1 year of Age.</b> J. Am. Coll. Cardiol. 39:517-520,2002</p>	<p>年齢 1 歳未満の乳児の難治性上室性頻拍に対する <b>flecainide</b> と <b>sotalol</b> 併用の有用性を検討した。1995 年 6 月～1999 年 8 月、テキサス小児病院にて <b>flecainide</b> と <b>sotalol</b> を投与された小児の診療記録を遡及調査し、診察時月齢が 12 ヶ月未満で、<b>digoxine</b>, <b>propranolol</b>, <b>flecainide</b>, <b>sotalol</b> の内の 2 剤以上に無効で、<b>flecainide</b> と <b>sotalol</b> が投与された上室性頻拍 10 例を解析した。上室性頻拍の内訳は WPW 症候群 4 例、永久型房室接合部回帰性頻拍 (PJRT) 4 例、心房異所性頻拍 2 例であった。診断時日齢は 1～241 日であった。<b>Flecainide</b> の投与量は 70～150mg/m<sup>2</sup>/日分 2 で、血中濃度は 125～775ng/mL であった。<b>Sotalol</b> の投与量は 100～250mg/m<sup>2</sup>/日分 2 であった。<b>Flecainide</b> と <b>sotalol</b> の併用により 9 例の上室性頻拍が洞調律化した。洞調律化しなかった PJRT の 1 例では心室レートが 270/min から 140/min に低下した。<b>Flecainide</b> と <b>sotalol</b> の併用による催不整脈作用は認められなかった。他剤無効の小児難治性上室性不整脈に対する <b>flecainide</b> と <b>sotalol</b> 併用の有用性が示唆された。</p>

<p>O'Sullivan J.J. et al Digoxin or Flecainide for Prophylaxis of Supraventricular Tachycardia in Infants ? J. Am. Coll. Cardiol. 26:991-994,1995</p>	<p>乳児の上室性頻拍に対する flecainide と digoxin の安全性と有効性を比較した。1986 年～1993 年にわたり英国 Freeman 病院で房室回帰性頻拍 (AVRT) と診断された生後 1 日～330 日 (中央値 12 日) の乳児 39 例の診療記録を遡及調査した。AVRT と診断された後に flecainide が静注後、経口投与されたのは 6 例、digoxin が経口投与されたのは 33 例であった。Flecainide 投与 6 例中、AVRT のコントロールが良好であったのは 5 例であった。Digoxin 投与 33 例中、AVRT のコントロールが良好であったのは 14 例 (42%) (95%信頼区間 : 25%-61%) で、コントロールが不良の 19 例 (58%) は digoxin から flecainide への変更により 19 例全例 (100%) の AVRT がコントロールされた。Flecainide 投与 25 例中 24 例 (96%) (95%信頼区間 : 80%-100%) で AVRT のコントロールが良好であった。副作用は認めなかった。Flecainide が digoxin より乳児上室性頻拍の治療に有用であることが示唆された。</p>
<p>Fenrich AL et al. Flecainide and amiodarone: Combined Therapy for Refractory Tachyarrhythmias in Infancy. J. Am. Coll. Cardiol. 25:1195-1198,1995</p>	<p>乳児の頻脈性不整脈に対する flecainide と amiodarone の併用療法についての安全性と有効性の確認を行った。9 例の平均生後 2 ヶ月の乳児に対してトモスベクティブな解析を行った結果、flecainide、amiodarone の単独療法では全例が無効であった。9 例中 7 例が flecainide、amiodarone の併用で奏効した。乳児の難治性不整脈に対する flecainide、amiodarone 併用療法の有効性と安全性が明らかになった。(flecainide:70～110mg/m<sup>2</sup>/日、amiodarone:7.5～13.5mg/kg/日、維持量 5～12mg/kg/日)</p>
<p>Ismail Z et al. Treatment with flecainide for symptomatic and Refractory tachyarrhythmias in Children. Acta Pediatr. Jpn. 36:44-48,1994</p>	<p>小児 9 例 (うち 7 例は上室性頻拍、2 例は心室性頻拍) に flecainide を静注した。不整脈を消失させるのに必要とした投与量は平均 1.55mg/kg であった。また、同じ患児 8 例に維持経口投与を行った。不整脈再発防止に効果的な維持経口投与量は 6.7～9.5mg/kg/日 (平均 7.97mg/kg/日) であった。5～9 ヶ月の追跡中に僅不整脈の兆候はみられなかった。</p>
<p>von Bernuth G et al. Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood. European Heart Journal. 13:1410-5, 1992</p>	<p>心房異所性頻拍 (AAT) の乳児および小児 21 例に対し、1 種類から 8 種類 (中央値 3 種類) の抗不整脈薬を投与した。最も有効な抗不整脈薬は amiodarone で、次いでクラス IC 抗不整脈薬である propafenone および flecainide であった。現時点で全例生存しており、ATT と診断されてからの経過時間は 4 ヶ月から 21 年である (中央値 2.5 年)。12 例は洞調律で、うち 5 例は投薬を受けていない。9 例には ATT が見られるが、1 例を除き反復性または間欠性である。頻発型 AAT は従来抗不整脈薬に抵抗性の重度の症候性不整脈であることが多いが、amiodarone およびクラス IC の抗不整脈薬がしばしば有効である。</p>

<p>Musto B et al. Flecainide single oral dose for management of paroxysmal supraventricular tachycardia in children and young adults. American Heart Journal. 124:110-5, 1992</p>	<p>発作性上室頻拍 (PSVT) 停止に対する flecainide 単回経口投与の有効性を、小児および若年成人患者 25 例を対象として評価した。電気生理学的検査および flecainide の静脈内電気薬理学的検査により PSVT の反復発作に関する評価を受けた患者 35 例から被験者を選択した。被験者 25 例すべてにおいて誘発された PSVT が flecainide 静脈内投与により停止し、その後は誘発されなくなるか非持続性となった。緊急静脈内投与検査の 48 時間以上後に 25 例すべてが経食道カテーテルによる電気生理学的検査を受け、すべての例において PSVT が誘発された。誘発された PSVT は、16 例では心房リエントリー性頻拍、9 例では房室結節リエントリー性頻拍であった。頻拍中に flecainide を単回経口投与した (<math>2.9 \pm 0.3 \text{mg/kg}</math>、<math>2.5 \sim 3.3 \text{mg/kg}</math>)。この方法により 22 例で PSVT が停止した。頻拍停止時の flecainide の平均血漿濃度は <math>277 \pm 92 \text{ng/mL}</math> (<math>150 \sim 500 \text{mg/mL}</math>) であった。反応を示した患者 22 例に対し、追跡期間中、PSVT の再発に備えて flecainide の単回経口投与を行った。12<math>\pm</math>7 ヶ月 (2<math>\sim</math>27 ヶ月) の期間に PSVT の自然発生が計 134 回報告され、そのうち 127 回は定期的治療により停止した。経口 flecainide の定期的投与は、一定の患者における PSVT 治療に有効と思われる。</p>
<p>Fish FA et al. Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. The Pediatric Electrophysiology Group J. Am. Coll. Cardiol. 18:356-65, 1991</p>	<p>上室頻拍の治療のために encainide または flecainide の投与を受けたか (encainide 86 例、flecainide 369 例)、心室頻拍の治療のためにこれらの薬剤の投与を受けた (encainide 21 例、flecainide 103 例) 若年患者 579 例に関するデータを 36 施設からレトロスペクティブに収集し、治療中における催不整脈、心停止および死亡 (有害事象) の頻度を評価した。両剤は有効性 (flecainide 71.4%、encainide 59.8%) および催不整脈作用 (flecainide 7.4%、encainide 7.5%) の面で同等であった。ただし、encainide の投与を受けた患者では心停止が生じる頻度が高く (encainide 7.5% に対し flecainide 2.3%、<math>p &lt; 0.05</math>)、また治療中の死亡率が高かった (encainide 7.5% に対し flecainide 2.1%、<math>p &lt; 0.05</math>)。心停止 (12 例) および死亡 (13 例) は主として基礎心疾患がある患者で生じ、特に上室頻拍治療のために flecainide の投与を受けた患者で多く生じた (flecainide 8.3% に対し encainide 0.3%、<math>p &lt; 0.001</math>)。心臓が一見正常で、心室機能が正常であった患者 15 例において上室頻拍治療中に催不整脈作用が生じたが、心停止または死亡に至ったのはそのうち 3 例のみであった。特に基礎心疾患がある患者の場合、encainide または flecainide の投与を考える際には有害事象の発生率が比較的高いという点を考慮に入れる必要がある。</p>

<p>Priestley KA et al. Experience with flecainide for the treatment of cardiac arrhythmias in children. European Heart Journal. 9:1284-90, 1988</p>	<p>生後 3 日から 16 歳 6 ヶ月までの小児 22 例 (年齢中央値 11 歳 1 ヶ月) に対し、flecainide を投与した。16 例では、従来の抗不整脈薬が無効であった。器質的心疾患が 9 例に見られた。不整脈の種類は、発作性リエントリー性心房頻拍 (9 例)、発作性心房頻拍、心房粗動または心房細動 (5 例)、発作性心室頻拍 (5 例) および 2 連発を伴う頻発型心室期外収縮 (3 例) であった。頻拍中に flecainide を投与した 4 例すべてが洞調律に回復した (3 例には flecainide を静脈内投与、1 例には経口投与した)。3~24 ヶ月 (中央値 12 ヶ月) の追跡期間中、13 例 (59%) において不整脈が抑制された。そのうち 7 例には併用療法を使用した (digoxine との併用療法 4 例、<math>\beta</math>遮断薬との併用療法 3 例)。本試験で使用した flecainide 用量は 1 日 1~11mg/kg (中央値は 1 日 4mg/kg)、または 1 日 25~297mg/m<sup>2</sup> (中央値は 1 日 113mg/m<sup>2</sup>) であった。トラフの flecainide 濃度の中央値は治療に反応した患者では 225 <math>\mu</math>g/L、無効例では 417 <math>\mu</math>g/L であった。催不整脈作用は 1 例で認められた。</p>
<p>Zeigler V. et al. Flecainide for supraventricular tachycardia in children. Am. J. Cardiology. 62:41D-43D, 1988</p>	<p>上室頻拍 (SVT) が認められる小児および若年成人 16 例における flecainide の臨床的有効性、副作用および薬物動態を評価した。flecainide を試みる前に、平均 2.8 種類の薬剤を投与した。上室不整脈の機序は房室結節リエントリー (4 例)、副伝導路を通るリエントリー (7 例)、心房の異所性自動能 (2 例)、心房粗動 (3 例)。12 例の心臓は解剖学的に正常であり、4 例に先天性心疾患が見られた。各患者に 2.8mg/kg/日の flecainide を 2 回に分けて 12 時間ごとに投与し、必要な場合には 3 日後に用量を 5.6mg/kg/日に増量した。14 例について投与開始 3~4 日後に血清 flecainide 濃度を測定したところ、0.1~0.8 <math>\mu</math>g/mL (平均 0.40 <math>\mu</math>g/mL) であった。16 例中 8 例において flecainide により SVT が有効に予防された。副伝導路が認められた患者 7 例中 3 例および房室結節リエントリーが認められた患者 4 例中 3 例で、SVT が有効に抑えられた。心房異所性頻拍が認められた患者 2 例中 1 例では、16 ヶ月にわたり SVT が完全に抑えられた。心房粗動のために治療を受けた患者では、3 例中 1 例のみが反応を示した。治療が奏功した患者について、4~16 ヶ月 (中央値 9 ヶ月) の追跡を行った。7 例に対して flecainide の投与を継続した。これらの患者の中には、うっ血性心不全合併例はなかった。安静時体表面心電図では薬物に関連する副作用は認められなかった。本試験の症例では、flecainide による催不整脈作用は稀であった。本試験で認められた 2 件の催不整脈作用は軽度であり、臨床的に問題とはならなかった。非心血管副作用の発生も稀であった。</p>

<p>Musto B. et al. Electrophysiologic effects and clinical efficacy of flecainide in children with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia. Am. J. Cardiol. 62:229-33, 1988</p>	<p>9±4 歳の患者 16 例において静脈内投与した <b>flecainide</b> の電気生理学的作用を評価した。15 例には反復性発作性上室頻拍 (SVT)、1 例には顕性副伝導路と失神の既往が認められた。11 例に副伝導路が認められ (潜在性 2 例、顕性 9 例)、順方向房室リエントリー性頻拍が 10 例で誘発された。副伝導路が認められなかった 5 例には、房室結節リエントリー性頻拍が見られた。<b>flecainide</b> (1.5mg/kg) の静脈内投与後、心房および心室の有効不応期は有意に延長したが、房室結節の順行性および逆行性有効不応期延長は生じなかった。<b>flecainide</b> により 4 例において副伝導路の逆行性伝導が遮断され (有効不応期 245±41ms)、9 例中 8 例の順行性伝導が遮断された (有効不応期 284±57ms)。順方向回帰性頻拍および房室結節リエントリー性頻拍の平均周期長は有意に延長した。<b>flecainide</b> 投与後、順方向回帰性頻拍が見られた 6 例および房室結節リエントリー性頻拍が見られた 1 例で頻拍が誘発されなくなった。順方向回帰性頻拍患者 1 例および房室結節リエントリー性頻拍患者 3 例では頻拍が誘発されたものの非持続性であった (30 秒以下)。15 例が経口 <b>flecainide</b> 治療を 19±11 カ月継続した。</p>
<p>Till JA et al. Treatment of refractory supraventricular arrhythmias with flecainide acetate. Archives of Disease in Childhood. 62(3):247-52, 1987</p>	<p>0.2 歳～15.7 歳 (中央値 7.1 歳) の小児患者 13 例に対し、難治性症候性上室頻拍の治療のために <b>flecainide</b> を投与した。6 例には房室副伝導路が認められ、うち 4 例には 12 誘導心電図で顕性 <b>Wolff-Parkinson-White</b> 症候群が認められたが、他の 2 例の副伝導路は潜在性であった。3 例で房室結節リエントリー性頻拍が認められ、2 例では機序不明のリエントリー性頻拍が見られ、1 例では異所性心房頻拍、他の 1 例では心房中隔欠損による心房粗動が認められた。心房中隔欠損が見られた 1 例を除く 12 例の心臓は構造的に正常であった。頻拍中に <b>flecainide</b> (2mg/kg) を静脈内投与した結果、12 例中 11 例で頻拍が停止した。11 例では経口 <b>flecainide</b> により有効な予防を行えた。2 例において静脈内投与中に副作用が生じたが、経口投与では副作用は認められなかった。この経験から、<b>flecainide</b> は小児では未だ広く使用されていないが、抗不整脈薬として有効かつ安全であり、小児の上室頻拍に対する停止・抑制作用があると言える。さらに、<b>flecainide</b> は従来の抗不整脈薬が無効である症例でも奏功すると思われる。</p>

<p>Wren C. et al. The response of paediatric arrhythmias to intravenous and oral flecainide. British Heart Journal. 57:171-5, 1987</p>	<p>生命にかかわるか従来の薬物療法に抵抗性の不整脈で来院した 1~15 歳の小児患者 12 例に対し、flecainide の静脈内投与および経口投与を行った。3 例には Wolff-Parkinson-White 症候群に関連する不整脈が見られ、4 例には潜在性副伝導路、2 例にはヒス束性頻拍、3 例には心室頻拍が認められた。flecainide を静脈内投与した患者 7 例のうち 4 例が洞調律に戻り、他の 1 例ではヒス束性頻拍が抑えられた。12 例の患者すべてに flecainide を経口投与した。9 例では不整脈の再発が有効に予防され、1 例では十分な心拍数コントロールが得られたが、2 例については頻拍発作の頻度が上昇したため投与を中止した。他の有害事象は生じなかった。本試験において flecainide 治療は有効であり安全性の問題が低いという所見が得られたことから、この薬剤は一定の小児不整脈の治療において重要な役割を果たすと思われる。</p>
<p>Ward DE et al. Use of flecainide acetate for refractory junctional tachycardias in children with the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am. J. Cardiol. 57:787-90, 1986</p>	<p>持続性上室頻拍に対する flecainide 静脈内投与および経口投与の効果をも、5.5 歳~11.5 歳の小児 5 例の Wolff-Parkinson-White 症候群患者において評価した。5 例とも、2 種類以上の従来の抗不整脈薬が無効であった。Flecainide の効果を心臓電気生理検査法により評価した。Flecainide の静脈内投与により、5 例全例において頻拍が停止した。Flecainide の静脈内投与後、1 例において緩徐な持続性頻拍が誘発可能であった。経口投与後の誘発試験では、2 例において緩徐な持続性頻拍、他の 2 例において非持続性の頻拍が誘発された。1 例では頻拍が誘発されなくなった。5 例中 4 例において長期治療により頻拍の発生回数が低下し、flecainide は良好な忍容性を示した。従って、flecainide は従来の療法が無効であった小児における接合部頻拍の停止および抑制に使用できる。</p>
<p>Nakata M et al. Successful Treatment of Supraventricular Tachycardia Exhibiting Hydrops fetalis with Flecainide Acetate. Fetal Diagn. Ther. 18:83-86, 2003</p>	<p>フレカイニドが有効であった胎児上室性頻拍の症例報告。母親は 24 歳の初妊婦で、妊娠 29 週の超音波検査で胎児上室性頻拍と胎児水腫と診断された。胎児心拍数は 250/min で、右室内径短縮率は 20%以下であった。母親へのジゴキシン 0.25mg/day の経口投与を開始したが、投与開始 5 日後まで胎児心拍数に変化がなかった。母親の同意を得た上でフレカイニド 100mg/day の投与を開始し、4 日後に 200mg/day に増量した。フレカイニド投与開始 6 日後、胎児上室性頻拍は洞調律化し、超音波検査で動脈管と下大静脈の血流波形が正常化した。フレカイニド投与開始 17 日後に胎児水腫も消失した。妊娠 37 週、2,577gr の男児が誕生した。母親の血中フレカイニド濃度は 1,358ng/mL、新生児の血中フレカイニドは 951ng/mL であった。新生児に特に問題となる所見はなく、生後心エコー検査所見も正常であった。生後 24 時間後からジゴキシンの投与を開始し、6 ヶ月間継続した。1 歳となった現在、男児に異常を認めない。</p>

<p>杉本昌也、他。 心筋緻密化障害を伴った乳児の PSVT に対する flecainide の使用経験。 日本小児科循環器学会雑誌 19:596-597, 2003</p>	<p>生後 4 ヶ月時、24 時間ホルター心電図で最長 888 連拍、264bpm の PSVT を認めた。心収縮能低下が認められていたため、早急な不整脈療法が必要と判断し、厳密な観察を行いつつ flecainide を 1~3mg/kg/day で使用したところ、心機能低下の増悪なく速やかに PSVT の頻度は減少し内服 10 日後には消失した。</p>
<p>中村好秀 小児によく使う薬、重要な薬 抗不整脈薬 小児科臨床 57:767-775, 2004</p>	<p>酢酸フレカイニド          使用法：米国で小児期使用が承認されている希少な薬剤である。生後 6 ヶ月未満での本剤の初回投与量は約 50mg/m<sup>2</sup> 体表面積/日で、2 ないし 3 回の等間隔で分割投与する。生後 6 ヶ月以上での初回投与量は 100mg/m<sup>2</sup>/日まで増量してもよい。推奨される最大用量は 200mg/m<sup>2</sup>/日である。          適応：基礎心疾患がない房室結節回帰頻拍、房室回帰頻拍および機序不明の上室頻拍を含む症候性の発作性上室頻拍への有効性は高い。自動能亢進の異所性心房頻拍、接合部頻拍にも効果がある。心房粗動に関しては、頻拍停止効果が期待されていたが、フレカイニド静脈投与の有効性は 10~28%と報告されている。Perry らの 704 例の検討では上室性頻拍への有効性は高いが、基礎心疾患のある心房粗動および心室頻拍では死亡例もあり、投与は避ける。心機能低下のない持続型心室頻拍および心室性不整脈は、医師により危険性がないと判断した場合にのみ投与する。</p>
<p>Bronzetti G. et al. Intravenous Flecainide for the Treatment of Junctional Ectopic Tachycardia after Surgery for Congenital Heart Disease. Ann.Thorac.Surg. 76:148~151, 2003</p>	<p>先天性心疾患手術後の房室接合部異所性頻拍(JET、発作性上室性頻拍の一種)に対するフレカイニドの有用性を検討した。心房ペーシング下にある先天性心疾患(大血管転位、心室中隔欠損、大動脈弓離断、心内膜床欠損)手術後の JET 7 例(生後 6~24 日)にフレカイニド 1~2mg/kg を 10 分間で静注した後、0.40mg/kg/hr を持続投与した。JET の評価はペーシングを停止して行った。24 時間以上にわたり洞調律を維持できるまでフレカイニドを継続した。フレカイニドにより全例の JET が洞調律化した。洞調律化に要した時間は 3.6±1.5hr(1~6hr)で、洞調律維持時間は 7.2±9.7hr(1~29hr)であった。フレカイニドにより心拍数は 219±14bpm から投与開始 4 時間後 136±7bpm に有意に減少した。投与開始後 24 時間の血中フレカイニド濃度は 398±142ng/mL であった。フレカイニドにより収縮期圧が有意に上昇し、中心静脈圧が有意に低下した。フレカイニド投与終了後、全例に JET の出現を認めなかった。術後の房室接合部異所性頻拍に対するフレカイニドの有用性が示唆された。</p>

<b>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</b>		
臨床現場の必要性		
開発が行われなかった理由	小児での治験が実施困難であるため。	
<b>7. どのような開発が適切であると考えられるか</b>		
開発へのアプローチ法	その根拠	
<b>8. 現在までの働きかけとそれに対する反応</b>		
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

トラクリア=エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン水和物、アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン）

<b>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</b>	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：ボセンタン水和物、商標名：トラクリア錠
b. 剤型	フィルムコート錠
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい <del>いいえ</del>
d. 対象年齢	新生児から小児
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か <input checked="" type="radio"/> はい <del>いいえ</del> 肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る） 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： <del>はい</del> ・ <input checked="" type="radio"/> 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？）	160例/年（新生児遷延性130例+先天性短絡性心疾患30例、ただし成人含む）
<b>2. 国内外での開発・販売企業と開発状況</b>	
a. 国内での開発・販売企業	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 <input checked="" type="radio"/> 有・ <del>無</del> 承認年月日：2005年4月承認予定 （2005年2月25日 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて承認を了承） 小児での承認 <input checked="" type="radio"/> 有・ <del>無</del> 開発状況（製剤追加の場合も含む） 小児での開発は実施されていない。
c. 海外での開発・販売企業	アクテリオン ファーマシューティカルズ株式会社
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 <input checked="" type="radio"/> 有/ <del>無</del> 承認年月日：2001年11月20日（米国：国際誕生） 小児での承認 <input checked="" type="radio"/> 有/ <del>無</del>
<b>3. 日本の添付文書の記載内容</b>	
a. 商標名	トラクリア錠 62.5mg （アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社）
b. 効能・効果、対象疾患	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る）
c. 用法・用量	通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	別添「添付文書」参照（添付資料1）
e. その他の問題点	小児等への投与 低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	国内では小児への使用経験がなく、用法用量は成人での記載に限られるため、小児での用法用量が設定されていない。
<b>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）</b>	
米国の状況	承認状況： 肺動脈性肺高血圧：2001年11月

	<p>添付文書の記載内容：</p> <p>① 効能・効果、対象疾患 Tracleer は、WHO 機能分類クラス III 又は IV の症状を有する肺動脈性肺高血圧症患者の治療のために、運動機能の改善、臨床症状の悪化率低下を意図して投与される。</p> <p>② 用法・用量 Tracleer の投与は、62.5 mg b.i.d から開始し 4 週間後、維持用量 125 mg b.i.d に増量する。125 mg b.i.d 以上の用量は、肝障害のリスク上昇に十分見合うだけの治療効果があるとは考えられない。錠剤は朝夕に食事と共に或いは単独で投与する。</p> <p>③ 小児の用量調節 小児に対する安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>④ 低体重の患者の用量調節 12 歳以上で体重 40kg 以下の患者では、初回用量、維持用量とも 62.5 mg b.i.d が望ましい。</p> <p>用法・用量の詳細および使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容は、米国添付文書参照（添付資料 2）</p>												
EU 加盟国（25 ヶ国）の状況	<p>承認状況 肺動脈性肺高血圧：2002 年 5 月</p> <p>添付文書の記載内容：</p> <p>① 効能・効果、対象疾患 WHO 機能分類クラス III の症状を有する患者における運動機能及び症状の改善をめざした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療。有効性は以下の疾患で示されている。 ・原発性肺高血圧症 ・重大な間質性肺疾患を有しない強皮症に続発する肺高血圧症</p> <p>② 用法・用量 投与は、肺動脈性肺高血圧症の治療経験のある医師によってのみ、開始されモニターされなければならない。Tracleer 投与は、62.5mg 1 日 2 回、4 週間投与で開始し、その後、125mg 1 日 2 回の維持用量に増量する。朝夕に食事と共にまたは単独で経口投与する。</p> <p>③ 小児 12 歳以下の小児における安全性と有効性は立証されていない。 以下に示す投与方法は、AC-052-356 試験(BREATHE-3)において用いられた。</p> <table border="1" data-bbox="687 1272 1353 1391"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>初期用量(4 週間)</th> <th>維持用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 ≤ ~ ≤ 20</td> <td>31.25mg 1 日 1 回</td> <td>31.25mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>20 &lt; ~ ≤ 40</td> <td>31.25mg 1 日 2 回</td> <td>62.5mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>&gt; 40</td> <td>62.5mg 1 日 2 回</td> <td>125mg 1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>この試験は主に小児におけるボセンタンの薬物動態を評価するために設定された。各用量群における患者数は、12 歳未満の小児における至適投与方法を確立するためには不十分であった。薬物動態の結果、全身曝露量は肺動脈性肺高血圧症の成人患者より低かった。このことは、肺脈管構造への補足的な影響を示唆している。小児における高用量での安全性は確立されていない。 3 歳以下の幼児に対するデータはない。</p> <p>④ 低体重の患者 40kg 以下の体重の患者における使用経験は限られている(上記を参照)。</p> <p>用法・用量の詳細および使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容は、EU 加盟国添付文書参照（添付資料 3）</p>	体重 (kg)	初期用量(4 週間)	維持用量	10 ≤ ~ ≤ 20	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回	20 < ~ ≤ 40	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回	> 40	62.5mg 1 日 2 回	125mg 1 日 2 回
体重 (kg)	初期用量(4 週間)	維持用量											
10 ≤ ~ ≤ 20	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回											
20 < ~ ≤ 40	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回											
> 40	62.5mg 1 日 2 回	125mg 1 日 2 回											

外国での承認状況	<p>Tracleer は 2004 年 10 月現在、EU 加盟国 (25 カ国) 及びその他の地域 10 カ国、計 35 カ国で承認されている。海外での承認状況は以下の通りである。</p> <p style="text-align: center;">表 海外での承認状況一覧</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>国又は地域の名称</th> <th>承認年月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>米国</td><td>2001 年 11 月</td></tr> <tr><td>カナダ</td><td>2001 年 11 月</td></tr> <tr><td>スイス</td><td>2002 年 2 月</td></tr> <tr><td>EU 加盟国 (25 カ国)</td><td>2002 年 5 月</td></tr> <tr><td>ノルウェー</td><td>2002 年 5 月</td></tr> <tr><td>アイスランド</td><td>2002 年 5 月</td></tr> <tr><td>イスラエル</td><td>2002 年 5 月</td></tr> <tr><td>オーストラリア</td><td>2002 年 11 月</td></tr> <tr><td>シンガポール</td><td>2003 年 5 月</td></tr> <tr><td>ブラジル</td><td>2003 年 11 月</td></tr> <tr><td>香港</td><td>2003 年 12 月</td></tr> </tbody> </table>	国又は地域の名称	承認年月	米国	2001 年 11 月	カナダ	2001 年 11 月	スイス	2002 年 2 月	EU 加盟国 (25 カ国)	2002 年 5 月	ノルウェー	2002 年 5 月	アイスランド	2002 年 5 月	イスラエル	2002 年 5 月	オーストラリア	2002 年 11 月	シンガポール	2003 年 5 月	ブラジル	2003 年 11 月	香港	2003 年 12 月
国又は地域の名称	承認年月																								
米国	2001 年 11 月																								
カナダ	2001 年 11 月																								
スイス	2002 年 2 月																								
EU 加盟国 (25 カ国)	2002 年 5 月																								
ノルウェー	2002 年 5 月																								
アイスランド	2002 年 5 月																								
イスラエル	2002 年 5 月																								
オーストラリア	2002 年 11 月																								
シンガポール	2003 年 5 月																								
ブラジル	2003 年 11 月																								
香港	2003 年 12 月																								

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)	Cochrane Review に採用された小児に関する文献はなし。																																																																				
Cochrane Review の採用文献																																																																					
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																																																																				
Galie N, <i>et al.</i> J Am Coll Cardiol 2004;43(12):81S-88S. (添付資料 4)	<p>Comparative Analysis of Clinical Trials and Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension.</p> <p>無作為割付比較試験—エンドセリン受容体拮抗薬 ボセンタン経口投与による肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を対象とした無作為割付比較試験は 2 試験実施されている。その結果、運動耐容能、PAH の重症度分類、血行動態及び心エコー指標のいずれにおいても改善が認められた。</p> <p>有効性のエビデンスレベル 肺高血圧症の治療に関するエビデンスのグレードは以下の通りである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療法</th> <th>無作為試験</th> <th>グレード</th> <th>承認国</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>経口抗凝固薬</td><td>3*</td><td>C</td><td>—</td></tr> <tr><td>利尿薬</td><td>—</td><td>C</td><td>—</td></tr> <tr><td>ジゴキシシン</td><td>—</td><td>C</td><td>—</td></tr> <tr><td>酸素</td><td>—</td><td>C</td><td>—</td></tr> <tr><td>カルシウム拮抗薬</td><td>5*</td><td>C</td><td>—</td></tr> <tr><td>エポプロステノール</td><td>3</td><td>A</td><td>欧州、米国、カナダ</td></tr> <tr><td>トレプロスチニル</td><td>2</td><td>B</td><td>米国</td></tr> <tr><td>イロprost吸入</td><td>1</td><td>B</td><td>欧州、豪州</td></tr> <tr><td>イロprost静注</td><td>1*</td><td>C</td><td>ニュージーランド</td></tr> <tr><td>ベラprost</td><td>2</td><td>B</td><td>日本</td></tr> <tr><td>ボセンタン</td><td>2</td><td>A</td><td>欧州、米国、カナダ</td></tr> <tr><td>シタクスセタン</td><td>1</td><td>B</td><td>—</td></tr> <tr><td>アンプリセタン</td><td>1*</td><td>C</td><td>—</td></tr> <tr><td>シルデナフィル</td><td>1</td><td>B</td><td>—</td></tr> <tr><td>バルツ心房中隔開口</td><td>複数*</td><td>C</td><td>—</td></tr> <tr><td>肺移植</td><td>複数*</td><td>C</td><td>—</td></tr> </tbody> </table> <p>*非無作為及び/またはレトロスペクティブのデータ。 エビデンスのグレードは次の通りである。 A: 複数の無作為割付比較試験またはメタアナリシスデータ B: 1 つの無作為割付比較試験または結果の異なる複数の無作為割付比較試験データ C: 小規模な非無作為割付比較試験及び/または専門家間でコンセンサスの</p>	治療法	無作為試験	グレード	承認国	経口抗凝固薬	3*	C	—	利尿薬	—	C	—	ジゴキシシン	—	C	—	酸素	—	C	—	カルシウム拮抗薬	5*	C	—	エポプロステノール	3	A	欧州、米国、カナダ	トレプロスチニル	2	B	米国	イロprost吸入	1	B	欧州、豪州	イロprost静注	1*	C	ニュージーランド	ベラprost	2	B	日本	ボセンタン	2	A	欧州、米国、カナダ	シタクスセタン	1	B	—	アンプリセタン	1*	C	—	シルデナフィル	1	B	—	バルツ心房中隔開口	複数*	C	—	肺移植	複数*	C	—
治療法	無作為試験	グレード	承認国																																																																		
経口抗凝固薬	3*	C	—																																																																		
利尿薬	—	C	—																																																																		
ジゴキシシン	—	C	—																																																																		
酸素	—	C	—																																																																		
カルシウム拮抗薬	5*	C	—																																																																		
エポプロステノール	3	A	欧州、米国、カナダ																																																																		
トレプロスチニル	2	B	米国																																																																		
イロprost吸入	1	B	欧州、豪州																																																																		
イロprost静注	1*	C	ニュージーランド																																																																		
ベラprost	2	B	日本																																																																		
ボセンタン	2	A	欧州、米国、カナダ																																																																		
シタクスセタン	1	B	—																																																																		
アンプリセタン	1*	C	—																																																																		
シルデナフィル	1	B	—																																																																		
バルツ心房中隔開口	複数*	C	—																																																																		
肺移植	複数*	C	—																																																																		

得られているデータ																	
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																
Barst RJ, <i>et al.</i> Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-382. (添付資料 5)	<p>Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension.</p> <p>海外において、小児の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者 19 例 (3~15 歳) を対象にボセンタンの薬物動態が検討された。</p> <p>患者の内訳: 原発性肺高血圧症患者 10 例、先天性心疾患に伴う肺高血圧症患者 9 例であった。</p> <p>試験方法: オープンラベルにてボセンタンを 12 週間投与した。ボセンタンの投与量は以下の通りであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>単回投与</th> <th>初期用量 (4 週間)</th> <th>維持用量 (8 週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10~20</td> <td>31.25mg</td> <td>31.25mg 1 日 1 回</td> <td>31.25mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>20~40</td> <td>62.5mg</td> <td>31.25mg 1 日 2 回</td> <td>62.5mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>&gt;40</td> <td>125mg</td> <td>62.5mg 1 日 2 回</td> <td>125 mg 1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>初回投与時に単回投与の薬物動態、第 12 週最終投与時に反復投与の薬物動態が検討された。</p> <p>結果: 小児における薬物動態特性は、既に得られている健康成人における薬物動態特性と差異はなかった。反復投与時の AUC は 3496~6124 ng·h/mL で、健康成人の AUC4586 ng·h/mL と類似した結果であった。消失半減期は、反復投与時 5.3~6.0h で、健康成人との差は認められなかった。また、体重、年齢、エボプロステノールの併用は、ボセンタンの薬物動態に影響を与えなかった。</p>	体重 (kg)	単回投与	初期用量 (4 週間)	維持用量 (8 週間)	10~20	31.25mg	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回	20~40	62.5mg	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回	>40	125mg	62.5mg 1 日 2 回	125 mg 1 日 2 回
体重 (kg)	単回投与	初期用量 (4 週間)	維持用量 (8 週間)														
10~20	31.25mg	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回														
20~40	62.5mg	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回														
>40	125mg	62.5mg 1 日 2 回	125 mg 1 日 2 回														
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																
Rosenzweig EB, <i>et al.</i> American J Respir Critical Care Med 2004; 169: A210. (添付資料 6)	<p>Effects of Long-Term Bosentan in Children with Pulmonary Arterial Hypertension.</p> <p>海外において、小児の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者 86 例 (11±5 歳) を対象として、ボセンタンの長期投与による有効性及び安全性が検討された。</p> <p>患者の内訳: 44 例がボセンタン単独療法、42 例がエボプロステノール/トレプロスチニル併用療法であった。また、37 例が特発性 PAH、47 例が先天性心疾患に伴う PAH、2 例が結合組織疾患に伴う PAH であった。</p> <p>結果: 86 例での投与後 1 年及び 2 年の生存率 (Kaplan-Meier 法) は、それぞれ 97%、87% であった。単独療法群ではそれぞれ 98%、86%、併用療法群では 97%、90% であった。肝酵素値上昇により 3 例が投与を中止した。1 年以上観察できた 70 例のうち、46 例 (66%) は新たな治療法を追加せずにボセンタン投与を継続することができた。</p> <p>結論: ボセンタンは、単独療法及び併用療法いずれにおいても、安全性に問題のないことが示され、小児の PAH 患者において生存率を改善することが示唆された。</p>																
Channick RN, <i>et al.</i> Lancet 2001;358(9288):1119-1123. (添付資料 7)	<p>Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study.</p> <p>海外において、肺高血圧症を対象として、ボセンタンの運動耐容能及び心肺血行動態に対する効果、並びに安全性と忍容性を評価する試験が実施された。</p> <p>試験方法: 無作為化プラセボ対照二重盲検比較法。対象は肺高血圧症患者 (原発性または強皮症合併) 32 例。ボセンタン (62.5mg を 1 日 2 回を 4 週間、その後 125mg を 1 日 2 回に増量) またはプラセボを投与。投与期間は第 1 期 12 週間、第 2 期 16 週間。主要評価項目は運動耐容能 (6 分間歩行距離) の変化。</p> <p>結果: ベースラインから投与第 12 週の 6 分間歩行距離の変化は、ボセンタン群 70m、プラセボ群 -6m で、ボセンタン群はプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した (p=0.021)。この効果は少なくとも 20 週間持続した。投与第 12 週において、心係数はボセンタン群においてプラセボ群よりも統計学的に有意な増加が認められた (差 1.0L/min/m<sup>2</sup>; p&lt;0.0001)。肺血管抵抗は、ボセンタン群においてプラセボ群よりも統計学的に有意な減少が認められた (差 -415dyn·s/cm<sup>2</sup>; p=0.0002)。また、Borg 呼吸困難指数及び WHO 重症度分類は、ボセ</p>																

	<p>ンタン群において改善が認められた。臨床症状の悪化による中止症例はプラセボ群 3 例のみであった (p=0.033)。有害事象に関しては、両群間で差は認められなかった。</p>
<p>Rubin LJ, <i>et al.</i> N Engl J Med 2002;364(12):896-903. (添付資料 8)</p>	<p><b>Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension.</b></p> <p>海外において、肺動脈性肺高血圧症を対象としたボセンタン 2 用量群による運動耐容能に対する効果が検討された。</p> <p>試験方法：無作為化プラセボ対照二重盲検比較法。対象は肺高血圧症患者 (原発性または強皮症合併) 213 例。ボセンタン低用量 (62.5mg を 1 日 2 回、4 週間、その後 125mg を 1 日 2 回に増量)、ボセンタン高用量 (62.5mg を 1 日 2 回、4 週間、その後 250mg を 1 日 2 回に増量)、またはプラセボと投与。投与期間は第 1 期 16 週間、第 2 期 12 週間。主要評価項目は運動耐容能 (6 分間歩行距離) の変化。</p> <p>結果：ベースラインから投与第 16 週の 6 分間歩行距離の変化は、ボセンタン群で統計学的に有意に増加した (プラセボ群との差 44m; p&lt;0.001)。また、呼吸困難指数 (Borg scale) 及び WHO 重症度分類を改善するとともに、投与 28 週間における臨床症状悪化までの時間を延長し、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた (p=0.002)。</p>

<p>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)</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>Sasayama S, <i>et al.</i> Circulation Journal 2005;69 (2): 131-137. (添付資料 9)</p>	<p><b>Effects of the Endothelin Receptor Antagonist Bosentan on Hemodynamics, Symptoms and Functional Capacity in Japanese Patients With Severe Pulmonary Hypertension</b></p> <p>日本人の肺動脈性肺高血圧症患者を対象としてボセンタンの肺血行動態及び運動耐容能並びに安全性を評価する非盲検一般臨床試験が実施された。</p> <p>方法：ボセンタンとその代謝物の薬物動態は日本人と欧米人で類似しているため、ボセンタンは海外と同じ用法用量、すなわち 125 mg 1 日 2 回で 12 週間投与された。</p> <p>結果：18 例において平均肺動脈圧は 52.4±13.8 から 46.8±13.8 mmHg に減少し (p= 0.003)、心係数は 2.20±0.74 から 2.61±0.72 L・min<sup>-1</sup>・m<sup>2</sup> に増加した (p=0.002)。6 分間歩行距離は 410±89.5 から 494±86.0 m に増加した (p&lt; 0.0001)。呼吸困難指数 (Borg scale) は 3.2±2.4 から 2.2±1.7 に減少した (p= 0.02)。身体活動能力指数 (SAS) は 2.9±0.8 から 4.6±1.9Mets に試験期間中徐々に増加した (p=0.0005)。WHO 機能分類クラスは 10 例で改善した。</p> <p>結論：ボセンタンは日本人 PAH 患者において良好な忍容性、血行動態、症状、運動耐容能及び QOL の改善を示した。したがって、ボセンタンは日本人患者における有用な治療選択肢となりうる。</p>
<p>McLaughlin VV, <i>et al.</i> Eur Respir J 2005;25: 1-6. (添付資料 10)</p>	<p><b>Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension</b></p> <p>2 本のプラセボ対照比較試験 2 試験 (添付資料 7、8) 及びそれぞれの延長試験でボセンタンを投与した原発性肺高血圧症 (PPH) 患者 169 例をもとに長期予後を検討した。</p> <p>方法：生存率及び代替療法のデータは 1999 年 9 月 (プラセボ対照比較試験開始時) から 2002 年 12 月 31 日まで収集されたデータに基づき集計された。観察された 36 ヶ月までの生存率は Kaplan-Meier 法により求められ、ヒストリカルコントロールとして、1991 年に報告された米国 NIH による疫学データを使用した。</p> <p>結果：Kaplan-Meier 生存率は 12 ヶ月時で 96%、24 ヶ月時で 89%であったのに対し、NIH の疫学データでの生存率はそれぞれ 69%及び 57%であった。また、12 ヶ月後及び 24 ヶ月後時にボセンタン単独療法で生存していた患者の割合はそれぞれ 85%及び 70%であった。予後を悪化させる因子としては、投与前の WHO 機能分類がクラス IV 及び 6 分間歩行距離が中央値 (358m) 以下であることが推測された。</p> <p>結論：ボセンタンによる治療は進行した PPH 患者において生存率を改善することが認められた。</p>
<p><b>6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか</b></p>	
<p>臨床現場の必要性</p>	<p>肺動脈性肺高血圧症は極めて予後の悪い疾患であるが、日本国内では、小</p>

	児において有効性及び安全性が確立した治療薬は存在しない。小児肺動脈性肺高血圧症を対象としたボセンタンの海外臨床試験においては、体重に応じて用法・用量を設定し、成人と同様の薬物動態特性が得られ、また投与後 2 年の生存率の改善が報告されている。したがって、ボセンタンは小児の肺動脈性肺高血圧症に対しても高い有用性が期待できる。
開発が行われなかった理由	小児の肺高血圧症においては、しばしば短絡性心疾患を合併するため、肺高血圧症の主要評価項目として用いられる運動耐容能（6 分間歩行距離）での薬効評価は適当ではない。また、日本国内の臨床試験により小児の用法・用量を確立し、有効性及び安全性を検証するだけの患者を確保することは極めて困難であると考えられる。

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	
適応外使用通知に則った申請	小児における成績としては、海外の臨床試験 2 報の報告がある。1 報は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の小児患者における薬物動態成績 (19 例) であり、体重に応じて用量を調節し、健康成人と差異のない薬物動態特性が確認された。もう 1 報では、小児の PAH 患者を対象とした長期投与成績 (86 例) が報告され、2 年間のボセンタン投与により生存率の改善が認められ、安全性の問題は示されなかった。これらの試験結果より、ボセンタンの用量を調節しての使用により、小児の PAH 患者に対する有効性及び安全性が確認された。また、健康成人ではあるが、日本人と欧米人の薬物動態の類似性が示され、肺血行動態を含む有効性及び安全性に差異は認められていない。したがって、日本国内においてもボセンタンは成人の PAH 患者のみならず、用法・用量を調節することにより小児患者にも同様の有効性と安全性が期待できると考える。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰 (どこ) が		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、進捗状況

添付資料

- 1) トラクリア錠添付文書 (案)
- 2) 米国添付文書
- 3) EU 加盟国添付文書
- 4) Galie N, *et al.*, J Am Coll Cardiol 2004;43(12):81S-88S.
- 5) Barst RJ, *et al.*, Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-382.
- 6) Rosenzweig EB, *et al.*, American J Respir Critical Care Med 2004; 169: A210.
- 7) Channick RN, *et al.*, Lancet 2001;358(9288):1119-1123.
- 8) RubinLJ, *et al.*, N Engl J Med 2002;364(12):896-903.
- 9) Sasayama S, *et al.*, Circulation Journal 2005;69 (2): 131-137.
- 10) McLaughlin VV, *et al.*, Eur Respir J 2005;25: 1-6.

## 1. プライオリティーリスト改訂 2. 日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会、日本小児神経学会合同研究

分担研究者 日本小児神経学会 大澤 真木子 東京女子医科大学小児科 教授

### 研究要旨

- 課題1 平成10年から12年にかけて日本小児神経学会評議員を対象とし、小児神経学領域における適応外使用医薬品に関するアンケートを施行し、その結果を基にこの領域における新規適応症申請候補医薬品のプライオリティーリストを作成した。この時点では、新規適応症申請の枠組み自体の理解不足もあり、どのような条件を満たす医薬品が申請の候補となりうるかが不明のまま、臨床現場で頻度高く使用され、必要度の高い医薬品を選択し、リストを作成した。その後、リストに掲げた医薬品からけいれん重積症治療薬としてミダゾラム、塩酸リドカインについての研究を行ったが、それ以外の医薬品については十分な検討を行わないままになっていた。この間、ミダゾラム等の新規適応症申請の可能性を検討する中で、必要な条件に関する認識が深まり、プライオリティーリスト自体の再検討が必要であることが明らかになった。本年度は、1) 治験終了等の理由から、リストに掲載する必要性がなくなった医薬品の削除、2) 新たな候補医薬品の選定、3) リストに掲載すべき諸条件の検討によって、既掲載医薬品の再検討を行った。この結果によってリストの改訂を行い、平成17年度日本小児神経学会薬事委員会において検討を行う予定である。
- 課題2 平成15年度に引き続いて、3医学会合同アンケート調査を行った。その詳細については、小児心身医学会より報告されるが、小児神経学会評議員宛アンケートの結果について簡単に要約した。

### 研究協力者

林 北見(東京女子医科大学小児科 講師)  
井上 有史(国立静岡てんかん・神経医療センター)

### 課題1 プライオリティーリスト改訂

平成13年度に日本小児神経学会評議員を対象として、小児神経学領域における適応外使用医薬品に関するアンケートを施行し、この領域における新規適応症申請候補医薬品のプライオリティーリストを作成した。この時点では、新規適応症申請の枠組み自体の理解不足もあり、どのような条件を満たす医薬品が申請の候補となりうるかが不明のまま、臨床現場で頻度高く使用され、必要度の高い医薬品を選択し、リストを作成した。その後、リストに掲げた医薬品からけいれん重積症治療薬としてミダゾラム、塩酸リドカインについての研究を行ったが、それ以外の医薬品については十分な検討を行わな

いままになっていた。この間、ミダゾラム等の新規適応症申請の可能性を検討する中で、必要な条件に関する認識が深まり、プライオリティーリスト自体の再検討が必要であることが明らかになった。

本年度は、1) 治験終了等のために、リストに掲載する必要性がなくなった医薬品の削除、2) 新たな候補医薬品の選定、3) リストに掲載すべき諸条件の検討によって、既掲載医薬品の再検討を行った。

#### 1) 医薬品の削除検討品目

- ・ラモトリギン(グラクソ・スミスクライン)
- ・トピラメート(協和発酵)
- ・ガバペンティン(ファイザー製薬)

調査研究期間中に治験終了し、厚生労働省担当部局に新規認可申請を行った医薬品。いずれも、現時点では審査中である。リスト掲載の必然性が消失したため、削除。

- ・ビガバトリン(アヴェンティスファーマ)

学会評議員宛アンケート実施、学会発表、製薬企業への要望書提出、患者団体(日本

てんかん協会)との検討を行ったが、この期間に全く進展無く、日本での治験は実質終了となり、再開の見通しが無い。一方で海外では一定の有用性が認められ、処方が続けられている。再度関係者の意見聴取の上、今後の方針を決定する必要がある。

## 2) 新たな候補医薬品の選定

本年1月に、日本小児神経学会評議員宛に再度アンケートを実施した。従来のリストを添付し、それに含まれていない医薬品、適応症であって、今後新規適応症申請を必要とするものについて回答を依頼した。結果として、以下の薬剤が候補として挙げられた。

- ・ステイリペントール (乳児重症ミオクロニーてんかん)

フランスで開発され、EUで発売されている抗てんかん薬である。既存薬との併用による効果が期待されるが、単独での抗てんかん作用を示唆する報告もあり、作用機序についてはまだ十分な結論がでていない。しかし、きわめて難治な小児期発症てんかんである乳児重症ミオクロニーてんかんの発作に対して、一定の効果が認められており、新たな治療選択肢としての意義は高いと考えられる。現在医師主導治験を視野に入れた検討が行われている。

- ・塩酸フルナリジン (小児交互性片麻痺)

他に有効性の高い治療薬が存在しない小児交互性片麻痺に対して、臨床的には発作頻度の減少が期待される薬剤である。日本では協和発酵より「脳梗塞後遺症や脳出血後遺症に伴う慢性脳循環障害による諸症状の改善」を適応症として発売されていたが、薬効見直しの際に企業が適応症を取り下げ、1999年に承認取り消し、発売中止となっている。(平成11年度報告書参照)その後、患者会との間で議論を重ね、他に適切な治療薬が存在しない状況下では、再度販売再開を求めることが必要との結論に達した。患者数がきわめて少なく、薬効に関する臨床論文も少なく、十分なエビデンスが存在しないこと、既に発売中止されていること、などの点から困難が予想される。

- ・ビオチン (ビオチン欠乏症など)
- ・リスペリドン (強迫性障害、自傷行為、自閉症)

- ・レボドパ (自閉症)

上記2薬剤は課題2の3学会合同研究のリストに含まれている。

- ・不随意運動治療薬

アンケート結果には候補として挙げられていないが、各種の不随意運動に対する治療薬としての適応症が認められている医薬品は、パーキンソン病、パーキンソン症候群に対するレボドパ、塩酸トリヘキシフェニジル以外存在しない。この2薬剤についても小児を対象として想定されていない。また、リストに掲載した医薬品についても、小児における用量の定まったものはない。今後系統的に検討を行う必要がある。

## 3) 外で市販されているが、日本に導入する見通しが無い薬剤

抗てんかん薬として欧米で市販されているにも拘わらず、日本への導入の動きが医薬品について、今後学会主導で導入の意義を検討すべき医薬品として、リストに再度掲載した。ステイリペントールはこのカテゴリーに入るが、現在国内への導入に向けた検討が開始されている。

別表には昨年度提出のプライオリティリストについて、上記の変更を加え、かつ、今後の新規適応症申請の実現可能性を勘案してランク付けを行った。また、前回リストアップしていなかった不随意運動に対する薬剤を追加した。個々の医薬品についてのエビデンス収集は未だ不十分であり、次年度以降、再度臨床上の必要性、新規適応申請の条件について、詳細に検討を行う予定である。

以下の情報は「新抗てんかん薬ステイリペントールの乳児重症ミオクロニーてんかんに対する希少疾病用医薬品としての申請のための治験研究：国立病院機構静岡てんかん神経医療センター 井上有史」より引用した。

## 2. 希少疾病「乳児重症ミオクロニーてんかん」について

### 1) 病態

乳児重症ミオクロニーてんかん (Severe myoclonic epilepsy in infancy: SMEI, Dravet 症候群) は1978年にフランスの Dr. Charlotte Dravet によって記載され (Dravet, 1978)、国際分類にも取り入れられている年齢依存性発症の原因不明のてんかん症候群である (Commission, 1989)。正確な発症率は不明であるが2-4万人に一人と想定され (Hurst, 1990; Yakoub et al, 1992)、岡ら(2003)の13歳未満の疫学調査によれば1000人に0.028であった。本邦では3000-5000人の患者が予想される。女児より男児にやや多い。小児てんかんのなかでも

極めて難治の一群で、特徴的な臨床症状および経過を示す。発症は1歳未満で、発熱に伴う一側性あるいは両側性のけいれん発作が現れ、しばしば重積あるいは遷延する。次第に頻度は頻回となり、有熱時のみならず無熱時にも生じ、さらにミオクロニー発作や欠伸発作、部分発作もみられる。1歳をすぎると、それまで正常であった発達が次第に遅れ、知的障害が顕著となり、さらに失調(60%)や錘体外路症状(20%)も現れてくる。死亡率は高く(16-18%)、重積、突然死、溺死、感染症などによる。重積では常に厳密な医療監視を必要とする。38度以上の発熱ならびに入浴ではほとんど必ず発作が誘発され、容易に重積状態となるため、高度の治療をとまなう頻回入院が余儀なくされる。社会的自立は困難であり、家族もしくは福祉施設への依存が不可避である。このように経過は不遇であり、特に頻回で持続の長いけいれん発作が予後に大きく影響すると考えられている(Dravet C et al, 2002)。

近年、ナトリウムチャンネルの異常が発見され(Claes et al, 2001)、80%以上の症例で、1サブユニットの変異がみられる。また GABA(A)-レセプター、2の変異でも同様の病態が希に報告されている(Harkin et al, 2002)。経過を通じてミオクロニーを欠く場合があり、小児難治大発作てんかん (Intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures: ICEGTC) と呼ばれるが、同様に SCN1A の変異を示し、SMEI スペクトラムに含まれる(Fujiwara et al, 2003)。

治療は極めて難渋し、有効な抗てんかん薬はない。バルプロ酸のほか、クロナゼパムやクロバザムなどのベンゾジアゼピン系薬物、日本ではゾニサミドなども使用されるが(井上ら, 2004)、けいれん発作が止まることはない。治療にもかかわらず、半数以上の患者は週単位以上のけいれん発作を反復している。

## 2) 治験を必要とする理由

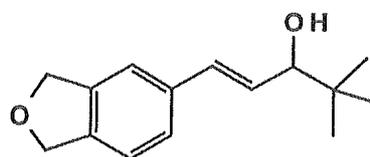
悲惨なこの病態を構成する最大の要因は反復するけいれん発作である。週単位あるいは月単位、患者によっては日単位という頻回のけいれん発作が、ときには生命の危機を呈する重積状態となって反復し、しかも体温の上昇という生物的に不可避の状態を誘発される。この発作が抑制できないために発達遅延など種々の症状が合併し、高い死亡率をくぐりぬけても、十分な教育生活・自立した社会生活は望めず、家族の負担は多大なものがある。既存の抗てんかん薬で発作抑制に至らないのは周知の事実であり、

このため海外では新薬の適応が次々と試されている。Topiramate などの新薬が有効であるという報告もあるが、もっとも推奨されているのは Stiripentol である。このような有効薬の存在がありながら、その導入を放置するのは倫理的に許されない。また長期的な医療福祉財政からも、可能なかぎり早期の発作抑制が適切であることはいうまでもない。

## 4. 新抗てんかん薬スティリペントールについて

### 1) スティリペントールの薬理特性

スティリペントール Stiripentol は、4,4-dimethyl-1-[(3,4 methylenedioxy) phenyl]-1-penten-3-ol (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; 234.29)の構造式を持ち、フランスの Biocodex Laboratories で1978年に抗てんかん作用が発見された薬である。



MES, PTZ, Bicuculine で誘発された発作や、Wistar ラットの遺伝性小発作てんかんモデルの棘徐波複合放電、アルミナゲルによる部分発作の rhesus monkey モデルの棘波放電などに対して広スペクトルムの効果を示す(Perucca et al, 2002)。

作用機序はよくわかっていないが、グリシンと GABA の synaptosomal の取り込みの抑制、 $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase 活性の増強、GABA-transaminase の抑制などが推測されている(Loiseau et al, 1995)。

経口摂取後の血中濃度は2時間以内にピークに達する。99%は血漿蛋白に結合し、Michelis-Menten タイプの動態にしたがって排泄される。代謝経路は、グルクロン酸抱合、Methylenedioxy 環の開放、catechol metabolite の O-methylation (3,4 位) が同定されている。

スティリペントールは P450 チトクロームを阻害することが知られている (CYP2C19 および CYP3A4)。酵素誘導する抗てんかん薬はスティリペントールの代謝を促進する。スティリペントールは酸化的薬物代謝の抑制を行い、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、クロバザム、ノルクロバザム、バルプロ酸の血漿濃度を上昇させる。これらの相互作用は臨床にも影響し、これらの薬物の減量を必要とすることがある。

もっとも多く報告されている副作用は、消化

器症状（嘔気、嘔吐、胃部／腹部不快感、食欲不振）、体重減少、神経行動障害、不眠、そして眠気である。血球減少症の報告もある。多くの中枢神経系の副作用は、併用薬剤の用量を減らすことで改善する。

発売会社

Laboratoires Biocodex SA

Tel: +33-1-46566789

Fax: +33-1-40921761

Address: 19, rue Barbes 92126 Montrouge Cdx, France

HP: <http://www.biocodex.fr/en/index.php>

Email: [webar@biocodex.fr](mailto:webar@biocodex.fr)

オーファン薬としてのEUでの承認

EU orphan designation number:EU/3/01/071/

Active ingredient:Stiripentol

Indication:Treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy

Sponsor:Laboratoires BIOCOCODEX

EMA (2001)4026 of 5/12/2001

ATC N3A

CAS 49763-96-4

PAT EP 501889

商品（添付文書情報）

DIACOMIT 500 mg, カプセル

DIACOMIT 250 mg, カプセル

DIACOMIT 500 mg, 細粒 granules. pour suspension buvable en sachet-dose.

DIACOMIT 250 mg, 細粒 granules. pour suspension buvable en sachet-dose.

バルプロ酸とクロバザムの併用における付加薬。50mg/kg/day で開始。75ないし100mg/kg/day まで増量、最大4g/day。併用薬は減量する。

禁忌：アレルギー、精神病の既往、重篤な肝障害、および cisapride, pimozine, ergotamine, dihydroergotamine, halofantrine, quinidine, bepridil, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et statines ( simvastine et atorvastatine)による治療。

## 2) 第1相試験

・6人の健常者が14日間 Stiripentol の投与を受け、種々の神経心理テストをおこなった (Vincent, 1986; Loiseau et al, 1995)。軽度の言語学習の低下（7%）以外には障害はみられなかった。複雑な注意機能の成績は有意に上昇した。もっとも多い副作用は用量依存性の軽度の不眠であった。心血管系への異常はなかった。また血液・生化学検査でも異常を認めなかった。血中濃度—時間曲線は多相性排泄を示し、8時間後の排出がより遅い。平均経口クリアランス

は1.3-1.8 lit/hr/kg、平均レジデンスタイムは4時間。

## 3) てんかん発作に対する効果

以下の研究が行われている。

- ・長期オープンスタディ (Martinez-Lage et al, 1987 from Loiseau et al, 1995)  
難治部分てんかんに対する add-on 投与 (1800-3000mg/day)。30例のうち26例が8週間観察され、3例で発作消失、7例で50%以上の発作減少、13例で軽度改善、6例で発作増加。16例は長期投与に移行し、46週間で耐性が生じた症例はない。
- ・ランダム化二重盲検試験 (Loiseau et al, 1990)  
CBZ 難治性部分てんかんに対する add-on 治療。CBZ 量を2/3に減量し、stiripentol 2000mg/day (S群) か CBZ 減量量 (C群) が追加投与された。121例のうち、S群では43%、C群では25%で50%以上の発作減少。
- ・オープンスタディ (Chiron et al, 1993, from Loiseau et al, 1995)  
9月から17歳までの小児例に50-100mg/kg/day の Stiripentol の付加。27例のうち37%で50%以上の発作減少、4例で発作消失。4例で悪化。全般てんかんより部分てんかんで効果がよく、3歳以下7例のうち6例が responder であった。食欲不振、嘔吐、眠気の副作用が15例でみられた。
- ・オープンスタディ (Farwell et al, 1993)  
小児10例 (6-18歳) の非定型欠神発作に対する Stiripentol (1000-3000mg/day) の add-on 効果を調べ、すべての患者で発作の減少、平均して70%の減少を確認した。副作用は用量依存性で、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠がみられた。副作用のため投与中止に至ったのは1例のみであった。
- ・オープンスタディ (Perez et al, 1999)  
212例 (0-20歳) の難治てんかんで、単盲検プラセボ対照試験で Stiripentol (50-100mg/kg/day) が add-on され、49%で発作が50%以上減少し、10%では発作が消失した。特に部分発作で成績がよかった。その後のオープンスタディでも68%で発作が減少し、この結果が追証された。部分てんかんではCBZ が併用されていた患者で成績がよく、SMEI でも CLB との併用で50%の患者で50%以上の発作減少をみた。30月経過後にも74%の患者で効果は持続していた。副作用は48%で報告され、食欲不振と体重減少が主な

ものであった。

・二重盲検プラセボ対照試験(Chiron et al, 2000)

3歳以上、SMEIの定義を満たす症例(1歳以前に間代あるいは強直間代発作で発症、発症前の発達や脳波は正常、1歳以降でミオクローニーが出現、非定型欠伸、全般性棘徐波、発達遅延)、少なくとも月4回の間代(強直間代)発作、そしてバルプロ酸とクロバザムで治療中の症例を対象。1月のbaseline後に無作為に盲検で割り当て。カプセル50mg/kg/dayで開始。併用薬の用量はVPA 30mg/kg/day, CLB 0.5mg/kg/dayに限定。食欲不振、眠気、興奮 hyperexcitability などの場合はVPA 10mg/kg/day, CLB 25%は減量を許可。2月経過を観察し、その後最低1月間はopen treatmentとした(この間100mg/kg/dayに増量可)。発作表、薬物服用のチェック(カプセルの回収)、2回の血液検査を施行。発作が50%以上増加、重積、上述以外の重篤な副作用、上述の副作用が併用薬の減量にもかかわらず2週間以上つづく場合、服薬不履行の場合には研究からはずれた。

41人が参加。stiripentol (S) 群 21人、プラセボ群 (P) 20人。このうちS群で1人が脱落、P群で4人が脱落、最終的にS群 20人、P群 16人となった。両群の臨床特性に有意な差はない。平均9歳、月平均18-19回の発作であった。

比較対照期の2月目にbaselineと比べて間代(強直間代)発作が50%以上減少した症例をresponderとした。

結果は、responderがS群で71%、P群で5%であった。S群の9例では発作が消失し、平均発作回数は5回に減った(P群では14回)。S群で69%発作が減少したのに対し、P群では7%の増加であった。

副作用はS群の100%、P群の25%でみられ、S群では眠気、食欲低下が多く、体重減少につながった。5例では重篤と判断された。17例で併用薬が減量され、副作用は消失した。VPAの用量は変わらなかったが、CLBは有意に減量された。S群のCLBおよびnorclobazamの血中濃度は有意に上昇し、hydroxy-norclobazamの濃度は有意に減っていた。

二重盲検試験後のオープン投与で37例を平均25月追跡し、21例がresponderで、このうち8例で発作が消失した。最終的な効果は50%の症例で保たれ、耐容性は75%の症例でみられた。

7. 参考文献

Arends RH, Zhang K, Levy RH, Baillie TA, Shen DD. Stereoselective pharmacokinetics of stiripentol: an explanation for the development of tolerance to anticonvulsant effect. *Epilepsy Res.* 1994 Jun;18(2):91-6.

Bebin M, Bleck TP. New anticonvulsant drugs. Focus on flunarizine, fosphenytoin, midazolam and stiripentol. *Drugs.* 1994 Aug;48(2):153-71.

Cazali N, Tran A, Treluyer JM, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Pons G. Inhibitory effect of stiripentol on carbamazepine and saquinavir metabolism in human. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Nov;56(5):526-36.

Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet.* 2000 Nov 11;356(9242):1638-42.

Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-32.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.

Dravet C. Les épilepsie grave de l'enfant. *Vie Me'd* 1978; 8: 543-8.

Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (3rd Edition), edited by Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. John Libbey, London, 2002: 75-88.

Farwell JR, Anderson GD, Kerr B et al. Stiripentol in atypical absence seizures in children: an open trial. *Epilepsia* 1993;34:305-311.

Finnell RH, Bennett GD, Mather GG, Wlodarczyk B, Bajpai M, Levy RH. Effect of stiripentol dose on phenytoin-induced teratogenesis in a mouse model. *Reprod Toxicol.* 1999 Mar-Apr;13(2):85-91.

Finnell RH, van Waes M, Musselman A, Kerr BM, Levy RH. Differences in the patterns of