

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	アメリカ 抗てんかん薬としての承認日：1981年1月29日
	販売名	Tranxene
	関係企業名	アボットラボラトリーズ
	剤型・規格	錠剤：1錠中 3.75mg, 7.5mg, 15mg
	効能・効果	不安 部分発作にたいする補助薬剤として
	用法・用量	通常、成人に1日30mgを2回にわけて投与。15-60mgの範囲とする。 抗てんかん薬としては、12歳以上は1回7.5mgを1日3回、90mg/日を超えないこと。9-12歳の小児には、初期量7.5mg1日2回を超えないこと。最大60mg/日を超えないこと。
	対象年齢	9歳以上の小児および成人
	その他	
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	アメリカで部分てんかんの補助薬剤として承認されている。

<p>別添2 (ア) ②の該当性 について</p>	
<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>8例の成人てんかん患者にフェニトインにフェノバルビタールまたはクロラゼブ酸を追加して効果を比較した二重盲検試験では、クロラゼブ酸はフェノバルビタールと同等の効果があり、安全で付加的な抗てんかん薬として有用との報告がある（参考文献1）。</p> <p>55例の成人てんかん患者にフェニトインにフェノバルビタールまたはクロラゼブ酸を追加して効果を比較した二重盲検試験では、クロラゼブ酸の方がフェノバルビタールよりも有意に発作に対する効果が高く、副作用が少なかった（2）。</p> <p>170例の小児の難治性てんかん患者に、他剤にクロラゼブ酸を追加投与し、短期および長期効果について検討した報告では、短期的には70%で有効であり18%で発作消失した、長期的には80%で有効で26%で発作消失していた。局在関連てんかんで全般てんかんより効果が高かった。副作用は31%に見られた（3）。</p>	
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	

4.(1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	
	別添2 (イ) ②の該当性 について	
	別添2 (イ) ③の該当性 について	難治てんかんは、てんかん発作が頻発し、日常生活にも著しい影響を及ぼす。
	<p>評価理由</p> <p>てんかん発作が頻発することは、日常生活が妨げられ、小児においては学習や運動活動に困難をきたす。</p>	
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	本邦においては、難治の局在関連てんかんに使用されており、用法・用量を適性化することによる臨床現場への影響が大きい。
	<p>評価理由</p> <p>本邦では、他剤に無効の難治性局在関連てんかんに付加薬剤として使用されており、有効性が確認されている(3)。本邦では、カプセル製剤しか市販されていないが、小児に投与するためには、散剤または錠剤が適切であり、適用を部分てんかんに拡大するとともに、散剤や錠剤の開発が必要である。</p>	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		
5. 優先度	有効成分中の 9 位	

<p>6. 参考 情報</p>	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>
<p>7. 連絡 先</p>	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>日本小児神経学会 伊藤正利 滋賀県立小児保健医療センター 〒524-0022 守山市守山5丁目7番30号 TEL: 077-582-6200 FAX: 077-583-6304 E-mail: ito-mccs@mx.biwa.ne.jp</p> <p>担当者： 大澤真木子 所属：東京女子医大小児科 連絡先： 住所：東京都新宿区河田町 8-1 電話番号：03-3353-8112-内 37308 FAX 番号：03-5379-1440 E-mail アドレス：mosawa@ped.twmu.ac.jp</p>

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	日本小 児神経 学会	メンドン	クロラゼパ酸 ニカリウム	Evaluation of clorazepate (Tranxene) as an anticonvulsant - a pilot study	Troupin AS 他	Neurology 29: 458-466, 1979		8例の成人てんかん患者にフェニト インにフェノバルビタールまたはクロ ラゼパ酸を追加して効果を比較した 二重盲検試験である。クロラゼパ酸 はフェノバルビタールと同等の効果 があり、安全で二次的な抗てんかん 薬である。	クロラゼパ酸が抗てんかん薬としても、 有効で安全な薬であることを示した。
2	日本小 児神経 学会	メンドン	クロラゼパ酸 ニカリウム	Clorazepate and phenobarbital as antiepileptic drugs: A double-blind study	Wilensky AJ 他	Neurology 31: 1271- 1276, 1981		55例の成人てんかん患者にフェニト インにフェノバルビタールまたはクロ ラゼパ酸を追加して効果を比較した 二重盲検試験である。クロラゼパ酸 の方がフェノバルビタールよりも有意 に発作に対する効果が高く、副作用 が少なかった。	クロラゼパ酸がフェノバルビタールより も抗てんかん薬として、有効で安全な 薬であることを示した。
3	日本小 児神経 学会	メンドン	クロラゼパ酸 ニカリウム	Clobazam as a new antiepileptic drug and clorazepate dipotassium as alternative antiepileptic drug in Japan	Sugai K	Epilepsia 45 (Suppl. 8): 20-25, 2004		170例の小児の難治性てんかん患者 に、他剤にクロラゼパ酸を追加投与 し、短期および長期効果について検 討した。短期的には70%で有効で あり、18%で発作消失した。長期的 には、80%で有効で、26%で発作 消失していた。局在関連てんかんで より効果が高かった。副作用は3 1%に見られた。	多数の小児の難治性てんかんでクロラゼ パ酸が短期的にも長期的にも有効で あり、部分てんかんでより効果が高い ことを示した。

小児の脳梗塞（急性期）はけいれん重積、あるいは麻痺などで発症し、残念ながら、しばしば、麻痺などの後遺症を残し、生涯何らかの障害を背負って行く事になる。

脳梗塞については、成人の患者さんは多いが小児では患者数が少ないため、現状では治療薬の小児用量も設定されておらず、安全性情報も十分ではない。このため成人で承認されている治療薬があっても、臨床効果が期待できても、小児は適応外であるために使用を躊躇せざるを得ない場合もあります。世界に先駆け 2001 年に三菱東京製薬（現三菱ウェルファーマ）から発売されたフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボン（商品名ラジカット）もそのような薬剤のひとつである。エダラボンは発売から今年で 4 年を経過した薬剤で、成人の脳梗塞に対して年間約 30~40 万人に処方されている。発売当初から小児の虚血性脳疾患をはじめとした領域での開発要望が高い薬剤である。エダラボンの小児脳梗塞に対する使用経験は現在まで以下の 6 つの報告がある。小児の脳梗塞に対する臨床効果も期待されており、小児に適用するにあたって懸念される副作用の報告は現在のところない。以上より、小児脳梗塞の治療法確立のためにもエダラボンが臨床現場で早く使えるようになることを切望する。また、会社側も小児の脳梗塞を対象とした用量設定試験を市販後臨床試験として実施したいとの計画があるようで、本学会としては、是非とも小児の適応拡大を進めて頂きたい。

文献：

- 1) 余玲理ほか、脳梗塞を発症した新生児に対するエダラボン（ラジカット）の使用経験（国立舞鶴病院 母子医療センター）：第 47 回日本未熟児新生児学会（2002 年 11 月，大阪）
- 2) 西口将之ほか、同名半盲，純粋失読を呈した小児脳梗塞の 1 例：小児科 Vol. 44, No. 12, 2009, 2003
- 3) 福原淳示ほか、サッカーの練習中に発症した小脳梗塞の 12 歳男児例（都立墨東病院小児科）：日大医誌 Vol. 63(6), p282, 2004
- 4) 大杉浩一ほか、インフルエンザ B 型感染経過中に左中大脳動脈梗塞を合併した 6 歳男児例（浜松医科大学医学部小児科ほか）：第 46 回日本小児神経学会総会（2004 年 7 月，東京）
- 5) 長谷川泰浩ほか、水痘罹患 5 ヶ月後に、左半身不全麻痺を来した 9 歳男児の一例（大阪府立急性期・総合医療センター小児科）：第 108 回日本小児科学会（2005 年 4 月，東京）
- 6) 矢野喜昭ほか、小児急性片麻痺の 2 症例（愛媛県立中央病院小児科，愛媛整肢療護園小児科）：第 47 回日本小児神経学会総会（2005 年 5 月，熊本）

要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	ラジカット (エダラボン)
	関係企業	三菱ウェルファーマ株式会社
	剤型・規格	注射剤・1管 (20mL) 中エダラボン 30mg 含有
	効能・効果	脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
	用法・用量	通常、 <u>小児に1回、エダラボンとして0.5mg/kg</u> を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う。発症24時間以内に投与を開始し、投与期間は14日以内とする。
	対象年齢	<u>15歳以下</u>
	その他	
	別添1の類型	2) - (イ) - ②

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	未承認
	販売名	
	関係企業名	
	剤型・規格	
	効能・効果	
	用法・用量	
	対象年齢	
	その他	

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	
	別添2 (ア) ②の該当性について	国内では成人における効能・効果及び用法・用量が承認されている医薬品である。
現時点まで得られているエビデンスについて		
○臨床第Ⅲ相臨床試験の結果		
<p>発症後 72 時間以内の成人の脳梗塞急性期患者を対象に実施した、プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において、エダラボン群は神経症候、日常生活動作障害の改善を示した。最終全般改善度における改善率の差は、32.8% (95%信頼区間：20.3~45.3%) であり、順位和検定でエダラボン群とプラセボ群の間に有意な差が認められた。この内、発症後 24 時間以内に投与を開始した患者においては、最終全般改善度における改善率の差は 48.2% (95%信頼区間：26.6~69.7%) であった。</p> <p>また、全症例における 3 ヶ月以内の退院日 (入院中の場合は 3 ヶ月後) に評価した機能予後 (Modified Rankin Scale) に関し、エダラボン群とプラセボ群の間に順位和検定で有意な差が認められ、「全く症状なし」の率においてエダラボン群がプラセボ群を上回った (エダラボン群：22.3% (27 例/121 例)、プラセボ群：10% (12 例/120 例))。この内、発症後 24 時間以内に投与を開始した患者において、「全く症状なし」の率はエダラボン群：34.1% (14 例/41 例)、プラセボ群：2.9% (1 例/35 例) であった。</p> <p>なお、両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している。 (参考文献 1)</p>		
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	
	別添2 (イ) ②の該当性 について	適応疾病が重篤であり、病気の進行が不可逆及び/又は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
<p>評価理由</p> <p>国内では、香川小児病院から昭和54年4月から昭和59年3月迄の5年間にCT上明らかに脳梗塞と認めた症例が24例あることが報告され、その機能予後が極めて不良であり、また、知能指数が20以下の症例が約4割にも及んだことを報告している。海外では、2000年9月に米国で周産期と小児期の脳卒中についてワークショップがもたれ、Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry(CPISR)のデータ(脳動脈の虚血による脳卒中402人、静脈血栓症160人)によれば、27%が正常、61%が異常であり、21.6%が再発し、12%が死亡していたと報告がある。</p> <p>小児の脳卒中後の予後データは、研究によって結果が異なる場合があるが、小児の脳卒中患者の5~10%は死亡するとされ、たとえ死亡を免れたとしても生涯にわたり大きなハンディキャップをかかえながら生きてゆくことになり、患児のその後の人生に与える影響は大きい。</p> <p>(参考文献2~4)</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	国内では既に成人の用法を基準として小児に使用されているが、小児用の用法・用量を適正化することにより臨床現場への影響が大きい。
<p>評価理由</p> <p>ラジカット注の販売企業である三菱ウェルファーマ㈱の調査によれば、小児の脳梗塞の治療に対して既にラジカット注が小児神経科医、脳神経外科医などの専門医で使用されている。また、参考情報にも示すとおり、学会の報告を中心に小児の脳梗塞に対する使用経験も発表されている。しかし、小児における血中濃度に関するデータなど無いことから、適正な用法・用量で小児に使用されているとは言い難い。小児における用法・用量を適正化することは、患児の予後の改善につながるものであり、臨床現場への影響が大きいと思われる。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		
5. 優先度	有効成分中の	10 位

6. 参考 情報	<p>エダラボンの小児脳梗塞に対するエビデンスはないが、使用経験はこれまでのところ学会の報告を中心に以下の4つの報告（参考文献5～8）がある。</p> <p>○余玲理ほか、脳梗塞を発症した新生児に対するエダラボン（ラジカット）の使用経験（国立舞鶴病院 母子医療センター）：第47回日本未熟児新生児学会 2002年11月 大阪</p> <p>○福原淳示ほか、サッカーの練習中に発症した小脳梗塞の12歳男児例（都立墨東病院小児科）：日大医誌 Vol.63 No.6 p282 (2004)</p> <p>○長谷川泰浩ほか、水痘罹患5ヵ月後に、左半身不全麻痺を来たした9歳男児の一例（大阪府立急性期・総合医療センター小児科）：日本小児科学会 2005年4月 東京</p> <p>○矢野喜昭ほか、小児急性片麻痺の2症例（愛媛県立中央病院小児科、愛媛整肢療護園小児科）：第47回日本小児神経学会 2005年5月 熊本</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>
-------------	--

学会名：日本小児神経学会

医薬品名：ラジカット注

7. 連絡先	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>学会名：日本小児神経学会 担当者： 大澤真木子 所属：東京女子医大小児科 連絡先： 住所：東京都新宿区河田町 8-1 電話番号：03-3353-8112-内 37308 FAX 番号：03-5379-1440 E-mail アドレス：mosawa@ped.twmu.ac.jp</p> <p>担当者： 山本 仁 所属：聖マリアンナ医科大学 小児科</p>
--------	--

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	日本小 児神経 学会	ラジカット	エダラボン	Effect of a Novel Free Radical Scavenger, Eedaravone (MCI- 186), on Acute Brain Infraction	E., Otomo 他	Cerebrovas c Dis 15:2222-229, 2003		発症後72時間以内の成人の脳梗塞 急性期患者を対象に実施した、プラ セボ対照の二重盲検群間比較試験 でエダラボンの有効性を検討したも の(プラセボ群125例、実薬群125 例)。評価項目としては、 modified Rankin Scale を用いて確認 している。その結果、3カ月以内の退 院日(入院中の場合は3カ月後)の機 能予後評価では、実薬群がプラセボ 群に比べて有意に優れていた($p=$ 0.0382)。	成人対象ではあるが、脳梗塞治 療に有効な証拠のあるデータ である。
2	日本小 児神経 学会	ラジカット	エダラボン	小児の脳梗塞とその予後	大井 静雄 他	脳と発達 17:307- 313, 1985		小児の脳血管障害につき小児総合 病院である香川小児病院の昭和54 年4月から昭和59年3月までの5年間 の入院患者総数13,131人を対象に 調査し、120例(0.85%)にその診断 を得た。うち、24例(20%)にCT上明 らかに動脈分布領域の低吸収域を 示す脳梗塞を認めた。小児脳梗塞 の最も際立った特徴としては、その 機能予後が極めて不良であり、知能 指数20以下の症例が9例(42.8%)に も及んだ。小児の脳梗塞はその原因 が明確でない場合も多いが、大多数 は1歳までに発症し、未成熟の脳が 発達してゆく過程に重大なinsultを与 えるものであると推測した。	小児の脳梗塞の予後に関する 重要な文献
3	日本小 児神経 学会	ラジカット	エダラボン	Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke	John Kylan Lynch 他	PEDIA TRIC S 109(1):116- 123, 2002		米国で2000年9月にNINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)主催で周産期と小児期 の脳卒中についてのワークショップ がもたれ、診断、リスクファクター、予後、 将来の研究分野について議論され た。周産期と小児期における脳卒中 は、死亡と病的状態の重要な原因で ある。	小児の脳梗塞の予後に関する 貴重な資料であり、その治療の 重要性を提唱した論文

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
4	日本小児神経学会	ラジカット	エダラボン	小児領域の脳卒中	杉森宏、 井橋雪郎	Annual Review 神 経 2003 348-354		小児科領域の脳血管障害についての概説の最近の知見についての概説	小児の脳梗塞の最近の知見についてのまとめ
5	日本未熟児新生児学会	ラジカット	エダラボン	脳梗塞を発症した新生児に對するエダラボン(ラジカット)の使用経験(国立舞鶴病院 母子医療センター): 第47回日本未熟児新生児学会 2002年11月 大阪	余玲理ほか	2002年	○	新生児の中大脳動脈の脳梗塞に對してエダラボン0.5mg/kg/dayを7日間投与した。短期間の経過観察では、明らかな副作用は認めず、神経症候の改善を得た。日齡25日に退院し、3ヵ月現在、経過観察中であるが、明らかな機能障害は見られていない。	新生児投与経験であり、明らかな副作用は認められていない
6	日本小児神経学会	ラジカット	エダラボン	サッカーの練習中に発症した小脳梗塞の12歳男児例(都立墨東病院小児科): 日大医誌 Vol.63 No.6 p 282	福原淳示 ほか	2004年	○	サッカー練習中に頭痛、嘔気、眩暈が出現し、救急外来を受診。発症2時間後はCTでは異常所見を認めなかったが、発症18時間後のMRIで小脳半球前葉、後葉に異常を認めただめに、エダラボン、グリセロールなどを投与。眩暈、嘔気、頭痛、歩行障害は徐々に改善し、入院21日目に神経脱落症状なく退院した。	小脳梗塞の症状消失に貢献したと思われる症例報告
7	日本小児科学会	ラジカット	エダラボン	水痘罹患5ヵ月後に、左半身不全麻痺を来した9歳男児の一例(大阪附立急性期・総合医療センター小児科): 第108回日本小児科学会 2005年4月 東京	長谷川泰 浩ほか	2005年	○	水痘罹患5ヵ月後に、頭痛、嘔気、歩行障害などを認め入院。左側不全麻痺を来した9歳男児にエダラボン1mg/kg/日(分2)14日間投与し、不全麻痺はほぼ消失した。髄液/血中の水痘IgG比が高値で水痘に関連した脳梗塞の可能性が高い症例であった。	脳梗塞の貢献したと思われる症例報告
8	日本小児神経学会	ラジカット	エダラボン	小児急性片麻痺の2症例(愛媛県立中央病院小児科、愛媛整肢療養園小児科): 第47回日本小児神経学会 2005年5月 熊本	矢野喜昭 ほか	2005年	○	急性片麻痺を来した小脳梗塞患児(1歳男児、2歳男児)に、抗凝固療法、脳浮腫治療、脳保護療法(エダラボン)などを併用し、片麻痺の改善を認めた。	脳梗塞の乳幼児例の使用経験

要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	ノイキノン (ユビデカレノン)
	関係企業	エーザイ
	剤型・規格	顆粒 1% 錠：5mg、10mg 糖衣錠：10mg カプセル：5mg
	効能・効果	基礎治療施行中の軽度・中等度のうつ血性心不全症状 <u>①ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害。</u>
	用法・用量	内服：1日 5-100mg. <u>①に対しては1日 30-210mg。</u>
	対象年齢	
	その他	
別添1の類 型	<u>①ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害の適応については2)(ア)①、および3)(ア)。</u>	

学会名： 小児神経学会

医薬品名： ノイキノン

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	イタリア
	販売名	Caomet
	関係企業名	Astra
	剤型・規格	50mg 錠
	効能・効果	Coenzyme Q10 欠乏症、急性・慢性心疾患における心筋代謝異常
	用法・用量	1日1回50mg, 食後経口投与
	対象年齢	
	その他	

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	①ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害を適応とした国はありません。
	別添2 (ア) ②の該当性について	教科書として, Mitochondrial DNA in Human Pathology. (DiMauro S, Wallace DC, eds) Raven Press, New York 1993.
	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は疾患患者の症状が多彩です。病期によって治療効果が異なるなどの理由から現在まで十分なコントロール Study はなされていませんが、Kearns-Sayre 症候群、MELAS など数多くの症例報告がなされており、その結果は、教科書、論文に記載されています。</p> <p>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は重篤で生命予後不良の現在治療法が確立していない疾患である点、ノイキノンの安全性が確立している点を考えた場合、治療薬に加えるべきと考えられます。</p>	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当する
	別添2 (イ) ②の該当性 について	該当する
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	<p>評価理由</p> <p>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は症状が多彩ですが MELAS(mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), Leigh 脳症、KSS (Karns-Sayre syndrome) , MERRF(Myoclonus epilepsy with ragged red fibers)など重篤で生命に重大な影響がある疾患を含む。これにより(イ)の①に該当します。</p> <p>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は症状が多彩ですが、その多くの症状の進行は不可逆でありかつ日常生活に著しい影響を及ぼします。これにより(イ)の②に該当します。</p>	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		