

表 2 対象児の背景と各薬物動態パラメータの結果

	出生体重		
	1000g 未満	1000 ~ 1500g	全体
症例数	9	11	20
在胎週数 (週)	28.2±2.2	31.0±2.4	29.7±2.8
出生体重 (g)	878.0±118.7	1229.6±140.9	1071±224
性別 (男児/女児)	3/6	5/6	8/12
Vd (L/kg)	0.805±0.233	0.646±0.288	0.717±0.270
ke (/hr)	0.100±0.022	0.096±0.022	0.098±0.022
CL (L/hr · kg)	0.078±0.022	0.062±0.029	0.069±0.027
T½ (hr)	7.336±2.132	7.661±2.005	7.515±2.015

2. 各種抗真菌薬のエビデンス収集

表 3 に極低出生体重児に対する抗真菌薬予防投与の有効性に関する海外エビデンスを示す。各種抗真菌薬の主要 4 カ国での小児に対しての承認状況を表 4 に示す。各抗真菌薬の作用機序と殺菌・静菌作用等の

薬理学的特性を表 5.6 に示す。ガイドライン、Nelson、REDBOOK にはこれら主要な抗真菌薬の投与方法や投与量の記載があり、やはり新生児医療の現場では必要に迫られて、経験的に使用が行われていることが多いようである。

D. 考察および結論

日本未熟児新生児学会では、プライオリティリスト (カフェインサイトレイト、γ-グロブリン、ドキサプラム、ガンシクロビル、ビタミンK) に掲げた医薬品に対するエビデンス研究をすすめてきた。これに続く医薬品として、臨床での使用頻度が高く生命予後に影響する抗真菌薬についての検討を行った。

表 3 海外エビデンス (極低出生体重児に対する抗真菌薬予防投与の有効性)

文献	対象	薬	投与方法	効果	副作用	耐性
Kaufman N Engl J Med 2001 ; 345 : 1660-6	1000g 未満 日令 5 未満	fluconazole	3mg/kg every 3day for 2W every 2days for 2W daily for 2W	colonization 60% vs 22% IFI 20% vs 0% (10 人感染し 4 人死亡)	NO	NO
Bertni J Pediatr 2005 ; 147 : 162-5	1500g 未満 中心静脈ライン	fluconazole	6mg/kg every 3days for 1W daily for 3W	Fungal infection 9/119 vs 0 (うち 3 人死亡) mortalityrate 12.6% vs 8.1%	NO	
Kicklighter Pediatrics 2001 ; 107 : 293-8	1500g 未満 72 時間以内	fluconazole	6mg/kg every 3days for 1W daily for 3W	C. albicans 46% vs 15.1% 死亡率 20% vs 9.6%	ALT 15 vs 18.1IU/L	
Aghai J Perina 2006 ; 26 : 550-5	1000g 未満	fluconazole	3mg/kg every 3day for 2W every 2days for 2W daily for 2W	IFI 9/137 (6.6%) vs 0/140 (0%) 感染者のうち 6 人死亡 mortality 59.4 vs 25.7%	胆汁鬱滞 8.8 vs 42.6% (退院時には差なし)	
Kaufman J Pediatr 2005 ; 147 : 172-9	1000g 未満 気管挿管 or 中心静脈ライン	fluconazole	N Engl J Med の方法 vs twice a week	colonization 12 vs 10% Candida Sepsis 5 vs 3%	NO	NO
Uko Pediatrics 2006 ; 117 : 1243-52	1500g 未満 or 32W 未満 3 日以上抗生剤を使用	fluconazole	3mg/kg	IFI 6 vs 1%	NO Dbil > 5mg/dl 12 vs 4 GOT > 150 11 vs 4	

表 4

一般名 (商品名)	国内承認	海外承認			
		米	英	独	仏
アムホテリシン B AMPH-B (ファンギゾン®)	△ (シロップのみ 静注は×)	○	○		
アムホテリシン B リポソーム製剤 L-AMB (アムビゾーム®)	×	○	○		
ミカファンギン MCFG (ファンガード®)	○ (低出生体重児、新生児安全性確立していない)	×	○	○	○
フルコナゾール FLCZ (ジフルカン®)	×	○	○	○	○
ホスフルコナゾール F-FLCZ (プロジフ®)	×				
ポリコナゾール AMPH-B (フィエント®)	×	×	×	○	○ (2 歳以上)

表 5 薬理学的特性 抗真菌薬の作用機序と殺菌・静菌作用

	アムホテリシン B	ミカファンギン	フルコナゾール	ボリコナゾール
作用機序	細胞膜 直接傷害	細胞壁 合成酵素阻害	細胞膜 合成酵素阻害	細胞膜 合成酵素阻害
アスペルギルス	殺菌	△	×	殺菌
カンジダ	殺菌	殺菌	△	△
クリプトコッカス	殺菌	×	△	△
接合菌	殺菌	×	×	×
トリコスボロン	殺菌	×	△	殺菌
フザリウム	殺菌	×	×	殺菌

(△=静菌、×=効果なし)

長崎大学 河野 茂先生 編『深在性真菌症 Q&A2007 ガイドラインを踏まえて』医薬ジャーナル社  
昭和大学 吉田耕一郎先生、二木芳人先生「Q15 真菌に対する静菌/殺菌の考え方は？」

表 6 抗真菌剤の薬物動態比較データ

	AMPH 注	5-FG	MCZ 注	FLGZ	ITCZ	MCFG
血中濃度 (μg/mL) (Cmax)	0.5 ~ 3.5 (1mg/kg)	10 ~ 35 (100mg/kg)	0.96 ~ 3.5 (200 ~ 800mg)	0.76 ~ 1.88 (25 ~ 100mg)	0.25 ~ 0.55 (100mg)	1.42 ~ 2.39 (25mg/日、7日後)
血中濃度半減期	約 24 時間	3 ~ 6 時間	0.69 時間 (α相) 21.74 時間 (β相)	30 時間	14 ~ 28 時間(β相)	11.6 ~ 15.2 時間
血漿蛋白結合率	90 % ~ 95 %	約 3 % ~ 4 %	95 % ~ 98 %	約 10 %	94.9 % 以上	99.8 %
髄液移行性 (対血中濃度%)	2.5 % ~ 3.3 % (濃度 0.1μg/mL 以下)	80 %	3 % ~ 48 %	52 % ~ 62 % (静注)	ほとんどなし	データなし
臓器移行性 (主な臓器分布)	肝>腎>肺	ほぼ均等	肺>肝>腎	肝>肺>腎	肝>腎≧肺	肺≧腎≧肝
排泄 (%)	尿 (9.1) < 糞便 (29.4) (未変化体 72 時間)	尿 (90 以上)	尿 (15.7) < 糞便 (68)	尿 (71.8) < 糞便 ほとんど代謝されず	尿 (35.2) < 糞便 (54.1)	尿 (14.4) < 糞便 (83.5) (ラット)
代謝の有無	?	代謝されない	主に肝代謝	尿中排泄	主に肝代謝	主に肝代謝

その一端として、今回われわれはミカファンギンの極低出生体重児における薬物動態の検討を行うとともに、各種抗真菌薬のエビデンス収集を行った。

#### 1. ミカファンギンの極低出生体重児における PK/PD

MCFG は深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属およびアスペルギルス属に対して優れた抗真菌活性を示すキャンディン系の抗真菌剤である。その作用は真菌細胞壁の 1,3-β-D グルカン合成酵素を特異的に非競合阻害する選択性の高い抗真菌剤である。MCFG 初回投与開始後 24 時間の平均血中濃度は 0.19 mg/L (出生体重 1000g 以上での平均は 0.23 mg/L、1000g 未満での平均は 0.14 mg/L) で、Candida parapsilosis を除くカンジダおよびアスペルギルス属に対する MIC (カンジダ属で 0.0156 ~ 0.125 mg/L、アスペルギルス属で 0.0078 ~ 0.0156

mg/L) を十分に超えており、新生児でも 1 mg/kg という MCFG の投与量は適切と思われた。また、MCFG 最終投与開始 24 時間後の血中濃度の平均は 0.27 mg/L (出生体重 1000g 以上での平均は 0.29 mg/L、1000g 未満での平均は 0.25 mg/L) で、初回投与開始 24 時間後の血中濃度よりは有意に上昇していたものの、蓄積性の問題はほとんどないものと思われた。今回の結果を、これまでに報告された MCFG の pharmacokinetics の検討結果と比較してみると (表 7、8)、Heresi らの 1000g 以下の低出生体重児での結果とほぼ同様に、より大きい乳児や小児、成人と比べて Vd、CL は大きく、T1/2 は短くなっていた。Heresi らの低出生体重児での結果と同様に、小児や成人と比べて新生児で Vd が大きいことは、新生児は細胞外水分量が大きいことが影響してい

表 7 新生児、小児、成人におけるミカファンギン PK データ

TABLE 3. Comparison of Micafungin Pharmacokinetic Parameters Between the Present Neonate Cohort and Populations of Children and Adults

Population	t <sub>1/2</sub> (h)	K <sub>e</sub> (1/h)	V <sub>d<sub>ss</sub></sub> (L/kg)	Cl (mL/h/kg)
Neonates < 1500g (n = 21)				
Mean	6.7	0.12	0.76	89
SD	2.2	0.041	0.28	47
95 % CI	2.9-11	0.066-0.24	0.30-1.1	21-19
Neonates < 1000g (n = 15)				
Mean	8.3	0.088	0.435	38.9
SD	1.8	0.02	0.111	12.1
95 % CI	7.4-9.2	0.08-0.1	0.378-0.491	32.8-45.0
Children 2-8 years old (n = 33) <sup>14</sup>				
Mean	11.5	0.064	0.335	22.5
SD	2.9	0.016	0.16	8.6
95 % CI	10.5-12.4	0.059-0.069	0.28-0.39	19.6-25.4
Children 9-17 years old (n = 32) <sup>14</sup>				
Mean	13.4	0.056	0.243	15.1
SD	3.8	0.018	0.074	6.3
95 % CI	12.1-14.7	0.05-0.062	0.216-0.271	12.87-17.24
Adults (n = 48) <sup>6</sup>				
Mean	13.1	0.055	0.256	14.6
SD	3.0	0.01	0.052	3.4
95 % CI	12.2-13.9	0.052-0.058	0.241-0.271	13.6-15.5

t<sub>1/2</sub> indicates half-life ; K<sub>e</sub>, elimination rate constant ; V<sub>d<sub>ss</sub></sub>, steady-state volume of distribution ; Cl, clearance ; SD, standard deviation ; 95 % CI, 95 % confidence interval.

表 8 国内エビデンス (早産児への予防的ミカファンギン投与時の薬物動態)

Patients	Vd (L/kg)	K <sub>e</sub> (1/hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (L/kg/hr)
< 1000g (N = 12)	0.81 ± 0.23 0.42-1.1	0.12 ± 0.048 0.066-0.24	6.3 ± 2.1 2.9-11	0.098 ± 0.040 0.045-0.16
1000-1500g (N = 13)	0.72 ± 0.31 0.30-1.1	0.11 ± 0.033 0.071-0.17	7.1 ± 2.2 4.0-11	0.081 ± 0.053 0.021-0.19
All infants	0.76 ± 0.28 0.30-1.1	0.12 ± 0.041 0.066-0.24	6.7 ± 2.2 2.9-11	0.089 ± 0.047 0.021-0.19

Vd, apparent distribution volume ; k<sub>e</sub>, elimination rate constant ; t<sub>1/2</sub>, elimination half life ; CL, total serum clearance

Kawada M, Itoh S et al, *Pediatr Infect Dis J* (in press)

と思われる。さらに、Heresi らの結果よりも、われわれのほうがより Vd が大きかったことは、Heresi らは深在性真菌の治療としての投与のため生後 3~8 週 (平均 5.9 ± 2.0 週) の児を対象としているのに対し、われわれは予防投与の目的で生後 24 時間以内の児を対象としたため、細胞外水分量の影響がより大きかったものと考えられた。しかし、肝臓チトクローム系酵素による代謝や腎機能が未熟な新生児では、薬物代謝過程において一般的に CL は低く、T<sub>1/2</sub> は延長するということを考えると、MCFG においては新生児のほうが

CL が高く、T<sub>1/2</sub> が短縮したという事実は予想に反した結果である。それは、MCFG の生体での分布過程が大きく関与していると考えられる。しかし、狭義の代謝過程のみを考えると成人において MCFG は通常 CYP1A2、CYP2D6、CYP2C、CYP3A4 といったチトクロームで代謝されることが確認されているが、新生児ではこれらの活性は未熟であり、この結果を説明する仮説として、たとえば CYP3A7 など、胎児期にすでに発現し、血液胎盤関門を通過して胎児に到達した薬物を代謝する役割を担っているチトクローム系の関与や他の代謝経路、

血漿蛋白結合率、薬物輸送体の発達変化など、新生児とくに未熟児特有の代謝過程の存在を含めて、さらなる検討が必要であると思われた。

## 2. 各種抗真菌薬のエビデンス収集

国内の小児への適応がある抗真菌薬は先に述べたように、ミカファンギンとアムフォテリシンシロップのみであるが主要4か国(米、英、独、仏)ではもう少し広い範囲での承認が認められているようである。また国内外の成書やガイドラインにおいても種々の抗真菌薬投与の記載が認められた。現在、新生児集中治療を行う総合周産期母子医療センターの約半数の施設において行われている超低出生体重児の抗真菌薬予防投与は投与薬剤も投与方法もさまざまであり、各施設独自の判断基準や投与方法での経験的予防措置が用いられていることが明らかとなっており、今後、新生児、低出生体重児における安全で、有効な抗真菌薬の適正な投与方法の検討がすすめられることが望まれた。

また、近年アンホテリシン製剤の抗真菌活性を維持したまま、腎障害などの副作用を低減させることを目的としてアンホテリシンB脂質製剤が開発されており、海外では真菌感染症の新生児に対して良好な成績が報告され、国内でも臨床試験中であることより、今後国内でも未熟児新生児に対する薬物動態の検討をおこなっていく必要があると思われた。

これら抗真菌薬の予防投与、治療投与における薬剤の選択、投与量、投与間隔、投与日数など現在までのエビデンスをもとに一定のガイドラインを作成していくことも今後考慮していく必要があると思われた。

## E. 参考論文

1. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al: Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New Engl J Med* 2001; 345: 1660-1666
2. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, et al: Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107: 293-298
3. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates : the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-291
4. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants : a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F198-F200
5. McCrossan BA, McHenry E, O' Neill F, Ong G, Sweet DG. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F454-F458
6. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD et al. The Pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin , in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1110-1115
7. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A ,et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin(FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3317-3324
8. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1331-1336
9. Kearns GL, Adbel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology —drug disposition , action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-67
10. 竹村昌彦, 末原則幸, 藤村正哲: 参加要因と新生児感染症. 周産期感染症' 99. 周産期医 1999; 29: 326-331
11. 川上義. 新生児カンジダ症. 小児科 2005; 46: 1539-1545
12. 大城誠. 超低出生体重児に対する抗真菌薬の予防

- 投与. 小児科診療 2007; 70: 645-649
13. 越前宏俊. 小児のくすり: PK/PD の基礎知識. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2006; 19: 157-159
  14. 伊藤進: 新生児の薬物代謝の特徴. 小川雄之亮, 多田裕, 中村肇, 仁志田博司 編. 新生児学; 初版, デイカ出版, 大阪 1995; pp 801-805
2. 伊藤進. TDM と小児薬物動態. 日本 TDM 学会第 31 回セミナー 2010. 1.23. 香川
  3. 伊藤進. 日本における PK/PD と小児群での市販後調査に対する企業の意識. 財団法人日本公定書協会研究成果等普及啓発事業 2010. 1.15. 東京

## F. 研究発表

### <論文>

1. Kawada M, Kondo M, Itoh S, et al. An Evaluation of prophylactic Micafungin in very low birth weight infants by pharmacokinetics. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 840-842.

### <雑誌>

1. 伊藤進, 辻繁子. 小児の薬物療法と薬の飲ませ方. *臨牀と研究* 2009; 86: 410-416
2. 伊藤進, 大久保賢介. 小児オフラベル薬使用の現状と治験. *小児科* 2009; 50:1485-1493
3. 伊藤進. 新生児の未承認・適応外使用医薬品. *周産期医学* 2009; 39: 1627-1637
4. 河田興. フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥製剤「ノーベルパール®」承認に至る治験の概要と添付文書情報. *Neonatal Care* 2009; 22: 657-663
5. 伊藤進. 日本小児科学会薬事委員会による小児医薬品適正使用に向けての取り組みと我が国の動向. *小児科臨床* 2009; 62: 1615-1622
6. 板橋家頭夫, 大浦敏博, 大澤真木子, 佐地勉, 中川雅生, 中村秀文, 牧本敦, 越前宏俊, 森雅亮, 伊藤進, 吉川徳茂, 脇口宏. 「降圧剤使用中の授乳について」の提案. *日本小児科学会雑誌* 2009; 113: 1292
7. 河田興. 新生児領域における医師主導治験に挑む. *周産期医学* 2009; 39: 1639-1645
8. 大久保賢介. ー新生児薬物療法の特異性ー 新生児に使用される医薬品と添加物. *周産期医学* 2009; 39: 1653-1657

### <発表>

1. 伊藤進. 未熟児新生児領域における適応外使用医薬品の解決. 第 269 回 NMCS 例会 2009. 9.18. 大

「新しい小児薬物療法検討事業にむけた取組み」

研究分担者 日本小児循環器学会 中川 雅生 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター

**研究要旨**

2009年8月に小児薬物療法根拠情報収集事業が発展的解消をとげ、新しい検討会として未承認薬有識者会議が発足したが、その検討品目として日本小児循環器学会から新たな候補医薬品を選択した。

選択にあたっては、小児循環器領域で治療薬として頻用されながら国内では小児適応がなく、主として学会が中心となり作成されたガイドラインに記載がある医薬品を抽出し、そのうち未承認薬有識者会議での検討条件である①国内に医薬品が存在する、②わが国と同等の医薬品の承認審査に係る薬事規制を有する欧米4カ国（米、英、独、仏）のいずれかで必要とする小児適応を取得しているものを候補薬とすることにした。

この結果、アムロジピンベシル酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ワルファリンカリウム、プロプラノロール塩酸塩の5剤が該当し、すべて候補薬として要望書を作成した。

これらの医薬品は成人での開発が古いため、小児での適応拡大に向けた新たな臨床試験が実施されることは少なく、既存の研究成果やエビデンスを利用することにおいてのみ小児への承認取得が可能な医薬品と思われる。このような医薬品においては、有効性や安全性に関する海外でのエビデンスがあっても国内での情報が不足することが多いため、必要なエビデンスの収集を目的とした使用実態調査を実施することを考慮していく必要があると考えられた。

また、これらは日常の診療で適応外使用されている医薬品の一部にすぎない。小児用医薬品開発の遅れを是正するには小児を対象とした治験を実施することが最も肝要であり、米国や欧州のようにそのための法制化が望まれる。

**共同研究者**

佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院  
小児科

**A. 研究目的**

昨年度の厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）（研究代表者：伊藤進）の分担研究として、日本小児循環器学会は小児薬物療法根拠情報収集事業の中で2006年から実施したフレカイニド酢酸塩の前方視的使用実態調査の結果をまとめて報告した<sup>1)</sup>。この調査結果に基づき、現在、フレカイニド酢酸塩は小児への適応拡大に向け添付文書の書き換え作業が検討されており、

初期の計画の一部をほぼ達成した。

2009年8月に小児薬物療法根拠情報収集事業が発展的解消をとげ、新しい検討会として未承認薬・適応外薬の有識者会議が発足したが、その検討品目として日本小児循環器学会から新たな候補医薬品を選択することになった。この候補薬の選択にあたり、調査し検討した結果について報告する。

**B. 研究方法**

**対象と方法**

現在、小児循環器領域で治療薬として頻用されながら国内では小児適応がない医薬品を選択し、そのうち新しい有識者会議での検討条件となる、

①国内に医薬品が存在する、②わが国と同等の医薬品の承認審査に係る薬事規制を有する欧米4カ国（米、英、独、仏）のいずれかで必要とする小児適応を取得しているものを候補薬とすることにした。

小児循環器領域で治療薬として頻用されながら国内では小児適応がない医薬品を選択するにあたっては、小児不整脈治療のガイドライン<sup>2)</sup>、小児心不全薬物治療ガイドライン<sup>3)</sup>、急性期川崎病治療ガイドライン<sup>4)</sup>、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン<sup>5)</sup>、小児期急性・劇症心筋炎の診断と治療の指針<sup>6)</sup>、高血圧治療ガイドライン 2009（小児の高血圧）<sup>7)</sup>に記載された医薬品から該当するものを抽出し、海外での添付文書をもとに②の条件を満たすものを候補薬とした。

### C. 結果

上記のガイドラインに記載され、日常診療で治療薬として使用されながら国内では小児適応がない医薬品のうち、海外で必要な小児適応を有するものは、アムロジピンベシル酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ワルファリンカリウム、プロプラノロール塩酸塩の5剤であった。

これら5剤の医薬品の概要を以下に示す。

#### 1) アムロジピンベシル酸塩

掲載ガイドライン：高血圧治療ガイドライン 2009（小児の高血圧）<sup>7)</sup>

承認又は公的医療保険適用国：米国

効能・効果：高血圧症、慢性安定狭心症・冠攣縮性狭心症（異型狭心症）

用法・用量：6-17歳の小児に対し、1日1回2.5~5mg（6歳未満の小児に対する有効性は確認されていない）

特記事項：「降圧薬の小児における臨床評価ガイドライン」<sup>8)</sup>に対象薬として取り上げられている

#### 2) ベラパミル塩酸塩

掲載ガイドライン：小児不整脈治療ガイドライン<sup>2)</sup>

承認又は公的医療保険適用国：

注射剤：米国、英国

経口剤：英国、独国、仏国

効能・効果：

注射剤：頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）

経口剤：狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、心房細動、心房粗動）

用法・用量：

注射剤：

小児には本剤をそのまま、又は生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、ベラパミル塩酸塩として0.1 mg/kgを5分以上かけて静脈内投与する。

【米国添付文書】

0~1歳の場合（初回投与）：心電図の連続監視下、0.1~0.2 mg/kg（通常1回投与量の範囲：0.75~2 mg）を少なくとも2分間以上かけて静脈内に投与する。

0~1歳の場合（再投与）：初回投与で効果不十分な場合には、心電図の連続監視下、0.1~0.2 mg/kg（通常1回投与量の範囲：0.75~2 mg）を初回投与から30分後に静脈内に投与する。投与間隔は、個々の患者に応じて決定すること。

1~15歳の場合（初回投与）：0.1~0.3 mg/kg（通常1回投与量の範囲：2~5 mg）を少なくとも2分間以上かけて静脈内に投与する。ただし、5 mgを超えないこと。

1~15歳の場合（再投与）：初回投与で効果不十分な場合には、0.1~0.3 mg/kg（通常1回投与量の範囲：2~5 mg）初回投与から30分後に静脈内に投与する。ただし、1回量として10 mgを超えないこと。投与間隔は、個々の患者に応じて決定すること。

【英国添付文書】

小児に投与する場合は、心電図監視下で投与する

こと。

0～1歳：0.1～0.2 mg/kg（通常1回投与量の範囲：0.75～2 mg）

1～15歳：0.1～0.3 mg/kg（通常1回投与量の範囲：2～5 mg）

追加投与が必要な場合には、初回投与30後の行うこと。ほとんどの場合、1回投与量の最低用量でコントロールされる。効果が得られた場合には、途中で投与を中止すること。

錠剤：

不整脈に対して小児には、ベラパミル塩酸塩として1日3～6 mg/kgを3回に分けて経口投与する。

【英国添付文書】

0～2歳：20 mgを1日2～3回投与する。

2歳以上：年齢及び効果に従い40～120 mgを1日2～3回投与する。

【独国添付文書】

年齢6歳以下の学齢前の年長児：ベラパミル塩酸塩の1日推奨量80 mg～120 mgを1日2～3回分割投与する。

年齢6～14歳の就学児：ベラパミル塩酸塩の1日推奨量80 mg～360 mgを1日2～4回分割投与する。

【仏国添付文書】

小児の場合：平均して体重1 kg当たり5 mgを投与する。増量の必要があっても、1 kg当たり10 mgを超えないこと。

特記事項：なし

### 3) エナラプリルマレイン酸塩

掲載ガイドライン：小児心不全薬物治療ガイドライン<sup>3)</sup>、高血圧治療ガイドライン 2009（小児の高血圧）<sup>7)</sup>

承認又は公的医療保険適用国：（小児高血圧に対し）米国、欧州

効能・効果：1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧、  
2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められ

ない場合

慢性心不全（軽症～中等症）

用法・用量：小児高血圧には0.08mg/kg(5mgを上限)から開始し、その後適宜増減

特記事項：小児用に適した剤形（細粒）が存在する。

### 4) ワルファリンカリウム

掲載ガイドライン：川崎病急性期治療のガイドライン<sup>4)</sup>、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン<sup>5)</sup>

承認又は公的医療保険適用国：仏国（年齢制限なし）、独国（15歳以上）

効能・効果：

【仏国の製品名：Coumadineの添付文書】

血栓塞栓症（塞栓性心筋症、心筋梗塞、静脈血栓症及び肺血栓症）の治療と予防、カテーテルによる血栓症予防

用法・用量：

【仏国の製品名：Coumadineの添付文書】

INR（International Normalized Ratio）を2-3に維持するようにワルファリンの投与が行われる。ベースライン INR が正常なら、

生後12ヵ月未満：0.32mg/kg/日

1-10歳：0.10-0.20mg/kg/日

11-18歳：0.09mg/kg/日

特記事項：遮光保存が必要なので、粉碎処方時に注意を要する。

### 5) プロプラノロール塩酸塩

掲載ガイドライン：小児不整脈治療ガイドライン<sup>2)</sup>、小児心不全薬物治療ガイドライン<sup>3)</sup>

承認又は公的医療保険適用国：英国

効能・効果：

【英国の製品名：Syprolの添付文書】

不整脈、褐色細胞腫、片頭痛の予防、ファロー四徴症

（英国の小児の効能・効果には、高血圧が記載されていない）



用法・用量：

【英国の製品名：Syprol の添付文書】

不整脈、褐色細胞腫：0.25-0.5mg/kg を 1 日 3-4 回投与。

片頭痛の予防：12 歳未満では、20mg を 1 日 2-3 回投与、12 歳以上では、最初 40mg を 1 日 2-3 回投与。その後、80-160mg/日投与。

ファロー四徴症：1mg/kg までの用量を 1 日 3-4 回投与。

特記事項：ファロー四徴の低酸素発作の予防は乳児が対象となるので、乳児に適した剤形が必要。

#### D. 考察

未承認薬有識者会議における日本小児循環器学会の検討候補薬として、アムロジピンベシル酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ワルファリンカリウム、プロプラノロール塩酸塩の 5 剤を選択した。いずれも診療ガイドラインに記載され、日常の診療で使用される機会の多い薬品である。成人での開発が古く、小児での有効性や安全性を確認するための新たな臨床試験を実施されることは少なく、既存の研究成果やエビデンスを利用して適応拡大を可能にする小児薬物療法根拠情報収集事業や未承認薬有識者会議のような取り組みにおいてのみ小児への承認取得が可能な医薬品と思われる。このような医薬品においては有効性や安全性に関する海外でのエビデンスがあっても、国内での情報が不足することが多いため、必要なエビデンスの収集を目的とした使用実態調査を実施することを考慮していく必要がある。

このような医薬品の適応拡大を行なうことは小児の治療法の選択肢を広げる上で必要であるとは言うまでもないが、適応拡大の手立てを考える前に、最も重要なことは成人での開発を行なうのと同時に小児での開発を促すことである。これが促進されない限り、小児に未承認の薬が増えていくという悪循環が断ち切れないのは明らかである。また、小児において適応外使用されていても、開発が新しく、小児で臨床試験が実施される可能性のある医薬品や製造販売後調査で使用頻度が高い

ものは、小児を対象とした製造販売後臨床試験の実施を法制化する等の方策が必要と思われ、行政を中心とした対応が喫緊の課題であろう。

#### E. 結論

日本小児循環器学会は適応外使用される頻度の高い医薬品 5 品目を未承認薬有識者会議での候補薬として取り組むことにした。しかし、これらは日常の診療で適応外ながら使用されている医薬品のほんの一部でしかない。小児用医薬品開発の遅れを是正するには、米国や欧州のように新薬開発時に小児を対象とした治験を実施することが最も肝要であり、そのための法制化が望まれる。

#### F. 参考論文

- 1) 中川雅生、小児における酢酸フレカイニドの使用実態調査、厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の製造改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」（研究代表者：伊藤進）平成 20 年度研究報告書、pp223-227, 2009
- 2) 長嶋正實、相羽純、牛ノ濱大也、柴田利満、住友直方、中村好秀、小児不整脈治療のガイドライン、日小循誌、16:967-972, 2000
- 3) 石川司朗、青墳裕之、越後茂之、佐地勉、中澤誠、村上智明、小児心不全薬物治療ガイドライン、小児科臨床、55:1090-1100, 2002
- 4) 佐地勉、菌部友良、上村茂、赤木禎治、鮎澤衛、加藤裕久、原田研介、長嶋正実、浅井利夫、川崎病急性期治療のガイドライン、日小循誌、20:54-62, 2004
- 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2001-2002 年度合同研究班）、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン、Circ J 67 Suppl IV:1111-1152, 2003
- 6) 佐地勉、小川潔、中川雅生、渡部誠一、西川俊郎、松裏裕行、安河内聰、馬場清、康井制洋、岩佐充二、唐澤賢祐、長井典子、瀧間浄宏、杉山央、小林富男、大木寛生、小澤安

- 文、長谷川慶、小児期急性・劇症心筋炎の診断と治療の指針、日小循誌、22:514-523, 2006
- 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会（委員長：萩原俊男）、高血圧治療ガイドライン 2009、pp83-86, 2009
  - 8) 佐地勉、内山聖、中澤誠、中川雅生、松裏裕行、鈴木えり子、厚生労働省委託研究事業「小児疾患に関する新薬臨床評価ガイドラインの検討」（主任研究者：大西鐘壽）、分担研究報告「降圧薬の小児における臨床評価ガイドライン」、2004

#### G. 研究発表

- 1) 中川雅生、佐地勉、住友直方、小川俊一、中澤誠、小児における酢酸フレカイニドの使用実態調査、第45回日本小児循環器学会総会・学術集会、2009.7.15-17、(神戸)

## 「小児神経疾患治療薬の使用ガイドライン作成に関する検討」

研究分担者 日本小児神経学会 大塚 頌子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学

### 研究要旨

日本小児神経学会は小児の脳性麻痺の下肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素の適応追加が 2009 年に承認されたのを受けて、ボツリヌス毒素の使用ガイドラインの検証を進めている。さらに疾患の如何を問わずすべての痙縮に対し上肢・下肢ともに小児への適応の追加と拡大に向けて活動している。てんかん重積状態（けいれん重積状態）の治療に静注用のフェノバルビタールが承認され、フェニトインの治験も終了間近で、2010 年の申請を目指している。さらにミダゾラムの治験開始の動きもある。これらの保険適応を有する薬ならびに現在適応症の認められていないミダゾラムなどを含めて重積状態のガイドラインのさらなる整備を進める予定である。AD/HD に対する治療薬については、アトモセチン塩酸塩が 2009 年に承認された。今後アトモセチン塩酸塩と先に 2007 年に承認されたメチルフェニデート製剤を中心とした AD/HD 薬物治療のガイドラインの整備を進め、さらに小児期から診療されてきた患者の成人以降の処方継続などの問題につき、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して活動する。

### 共同研究者

大澤真木子	東京女子医科大学	小児科
根津 敦夫	横浜療育医療センター	小児神経内科
林 北見	東京女子医科大学八千代医療センター	小児総合医療センター
林 雅晴	財団法人東京都医学研究機構	京都神経科学研究所臨床神経病理研究部門
山本 仁	聖マリアンナ医科大学	小児科
宮島 祐	東京医科大学	小児科
石崎 優子	関西医科大学	小児科

### A. 研究目的

小児神経疾患治療薬の使用方法に関するガイドライン作成の優先順位を検討した上で、優先順位の高い薬からエビデンスに基づいた使用法のガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

日本小児神経学会では薬事委員会が中心になり、痙性麻痺（痙縮）に対する A 型ボツリヌス毒素の適応拡大と適応追加に取り組んだ。てんかん重積状態（けいれん重積状態）に対する治療薬、てんかんに対する抗てんかん薬についても新薬の承認や治験の予定があるため、小児治験の推進に取り組んだ。さらに、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して、AD/HD 治療薬について取り組んだ。

### C. 結果

1) 脳性麻痺の下肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素療法ガイドライン

小児神経学会薬事委員会では根津委員が中心となって、A 型ボツリヌス毒素（ボトックス注 100）の脳性麻痺患者の下肢痙縮（2 歳以上）に対する適応追加のために、欧米 4 カ国（英国、ドイツ、フランス、米国）での承認状況、有効性、安

全性に対するエビデンス、用法・用量、国内での使用状況をまとめて報告書を作成し<sup>1)</sup>、「小児薬物療法検討会議」で承認された。2009年春に厚生労働省から正式に承認された。その後、上肢・下肢ともに、疾患の如何を問わず、小児の痙縮に対するボツリヌス療法が可能になるように、適応拡大と適応追加を厚生労働省に、開発を製薬企業に対し要望してきた。その後、製薬企業から申請され、現在順調に審議が進められている。

最新のガイドラインは日本脳性麻痺ボツリヌス療法研究会から「脳性麻痺に合併する痙性斜頸（頸部ジストニア）のボツリヌス毒素療法ガイドライン」として発表されている<sup>2)</sup>。

## 2) 小児脳梗塞の薬物治療

脳保護剤であるエダラボンの小児脳梗塞への適応拡大に向けて、製薬メーカーと薬事委員会ワーキンググループの林雅晴委員、山本仁委員が中心になり、臨床治験につきPMDAと相談してきた。その詳細は一昨年と今年の報告書に記載したが、現在その後の進め方について模索中である。

## 3) 小児のけいれん重積状態の治療ガイドライン

小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究班（大澤班）<sup>3)</sup>により、小児のけいれん重積状態の治療ガイドラインが提案されている。これはジアゼパムを第一選択薬とし、その後ミダゾラムの静注ないし点滴静注を行うことを骨子とした案であるが、この案に含まれるミダゾラム<sup>4, 5, 6)</sup>をはじめとする薬にはけいれん重積状態に対する適応がない。そこで、ミダゾラムの早期承認についても厚生労働省へ要望した（資料1）。一方、この案には静注用のフェノバルビタールは入っていなかったが、新生児けいれんを対象とした医師主導治験により2008年12月に承認され、それに伴ってんかん重積状態については、いわゆる「公知申請」を行い、治験を経ずに承認を得た。このようにてんかん重積状態に対する国内での治験を行っていないため、用法・用量は諸外国のデータを参考に決定された。今後我が国でのエビデンスを集積し、より適切な使用方法を確立する必要がある。そこで、日本小児神経

学会の薬事委員会が中心になり静注用フェノバルビタールによるてんかん重積状態の治療法の確立に向けて共同研究を企画している（資料2）。また、2010年の第52回日本小児神経学会総会時に「静注用フェノバルビタールによるてんかん重積状態の治療法の確立に向けて」と題するイブニングセミナーを行う予定である。

また、フェニトインのプロドラッグであり、副作用のより少ない静注薬であるフォスフェニトインの治験が2009年春に開始され、2010年春の申請を目指している。また、ミダゾラムについても治験開始の動きがある。

今後これらの薬を含めた小児のてんかん重積状態の治療ガイドラインの見直しを薬事委員会のワーキンググループを中心に検討中である。

## 4) 新規抗てんかん薬と従来から用いられている抗てんかん薬

抗てんかん薬の小児治験に関しては、ガバペンチンの小児治験が2009年にはほぼ終了し、オクスカルバゼピンの小児治験が2009年に開始された。レベチラセタムの小児治験も2010年早々開始され、トピラマートの小児治験も薬物動態試験を終了して、2010年に開始予定である。

一方、従来から広く使用されている抗てんかん薬のいくつかのものは製造原価に対し薬価が低く抑えられているため不採算となっていることが問題である。医療経済の観点からも有効性が高く広く用いられている従来薬の安定供給を図ることも重要であり、フェニトイン、臭化カリウム、臭化ナトリウム、ジアゼパム（商品名セルシンシロップ）について薬価引き上げの要望を厚生労働省に提出した（資料3-5）。

てんかんの薬物治療ガイドラインは日本神経学会、日本てんかん学会が中心になって協議しており、日本小児神経学会からも委員として参加している。

## 5) 小児科におけるAD/HD診断治療ガイドライン

日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本心身医学会の合同による厚生労働省班会議（宮島班）によるガイドラインが出されている<sup>7)</sup>。第一選択薬としてメチルフェニデートがあげられ

ているが、我が国で初めて2007年12月に速効性と徐放性を併せ持ったメチルフェニデートであるコンサータ錠が承認され、保険適応のもとに使用可能になった。その過程でコンサータ錠適正流通管理委員会が設立されたが、その管理の下に、発売後大きな問題はなく流通しているようである。また、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチン塩酸塩の早期承認につき厚生労働省に働きかけ、2009年春に承認された。今後これら2つの薬をどのように選択していくのかなどAD/HDの薬物治療ガイドラインの整備が必要である。また、AD/HD患者が年長になるにしたがい、患者によってはこれらの治療薬を18歳以後も投与する必要がある。そこで、小児期からAD/HD患者を診療している立場から、厚生労働省に対し、小児期から治療している患者について、成人以降の処方継続に関する要望書を日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会の3学会共同で提出した(資料6)。この件に関しては、厚生労働省から前向きな対応を得ることが出来そうでない状況である。

#### D. 考察

本班会議の目的は小児神経疾患治療薬の使用方法に関するガイドライン作成の優先順位を検討した上で、優先順位の高い薬からエビデンスに基づいた使用法のガイドラインを作成することである。この中で長年取り組んできたA型ボツリヌス毒素療法が承認された<sup>8)</sup>。今後はさらなる適応拡大と適応追加に努力しつつ、A型ボツリヌス毒素療法のガイドラインの妥当性をさらに検証、発展させる必要がある。

日本小児神経学会薬事委員会では2008年、2009年にA型ボツリヌス毒素療法に関する夜間集会を行い、学会員の間でガイドラインや治療法の実践について議論を深めてきた<sup>9)</sup>。2010年にも同様のイブニングセミナーを行う予定である。

小児脳梗塞はけいれん重積状態や麻痺症状、意識障害などで発症し、しばしば麻痺や高次脳機能障害などの後遺症を残す重篤な疾患であるが、有

効な治療法が乏しかった。成人ではフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの有効性が明らかにされ、急性期の治療に頻用されている。小児の脳梗塞も成人の脳梗塞と病態生理は共通する部分が多く、エダラボンの有効性が期待される<sup>10)</sup>。前述のように、現在治験開始の目処は立っていない状況であるが、臨床研究などの方法を模索して、実施可能な治験計画の策定に向けて努力していきたい。

小児のけいれん重積状態(てんかん重積状態)では、けいれんを一刻も早く頓挫させることが生命予後や後遺症の発生に決定的な要因となりうる。このように治療の迅速性が求められるが、我が国では静注用の薬のなかで保健適応があり入手可能な薬はジアゼパム、フェニトインのみで、最終的にはバルビツール剤による全身麻酔を行うしかない。一方、保険適応外使用として、ミダゾラム<sup>4, 5, 6)</sup>、リドカイン<sup>11)</sup>、さらに静注用のバルビツール剤の使用が行われてきた。この現状に基づきミダゾラムを中心としたガイドライン(案)が作成され、臨床現場では使用されている<sup>3)</sup>。今後これらの保険適応のない薬の使用に関し、どうすべきかを課題として活動した。この中で静注用のフェノバルビタールの医師主導治験が行われ、さらにフォスフェニトインの治験が行われた。ミダゾラムに関しても治験開始の動きがある。これらの変化の中で、小児のてんかん重積状態、けいれん重積状態の治療ガイドラインの整備も必要になってくると考えられる。

AD/HDの治療薬に関しては、速効性を兼ね備えたメチルフェニデートの徐放剤であるコンサータ錠が承認、発売され、速効性のメチルフェニデートの散剤であるリタリンの使用が出来なくなった。当初臨床現場ではかなりの混乱があったが、その後治療現場の状況はどうなっているのか、また、アトモキセチン塩酸塩の承認後、これら2つの薬を中心にAD/HDの薬物療法をどのように行うべきか、また小児期から治療をはじめ18歳に達した患者の処方をどうすべきかなどの問題について、日本小児神経学会薬事委員会では2009年5

月の学会総会時に薬事委員会主催の夜間集會を開催し、議論を深めた<sup>12)</sup>。AD/HD 治療については、従来から共同して推進してきた日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会との連携を密に活動している。本報告書のそれぞれの学会からの報告も参照されたい。AD/HD 薬物治療ガイドラインに関しては、今後の状況の変化に対応して、整備が必要になってくると思われる。

## E. 結論

最近小児神経疾患に対するいくつかの新たな薬の承認がえられ、現在申請中、申請予定、治験開始予定の薬もある。今後これらの薬の使用ガイドライン、さらにこれらの薬を含めた対象疾患の治療ガイドラインの作成に向けて努力する必要がある。

## F. 参考論文

- 1) 大塚頌子. 小児神経疾患治療薬使用ガイドライン作成に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 小児等の特殊疾患患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究 (H19 医薬一般-008) 平成 19 年度研究報告書 p227-259, 2009 年 3 月
- 2) 目崎高広, 根津敦夫, 志村司, 落合達宏. 脳性麻痺に合併する痙攣性斜頸(頸部ジストニア)のボツリヌス毒素療法ガイドライン. *Progress in Medicine* 2009; 29: 1361-1372.
- 3) 大澤真木子. 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究 (H14-小児-004) 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005 年 3 月
- 4) Hayashi K, Osawa M, Aihara M et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-372.
- 5) 皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態

に対する midazolam 持続点滴療法の有用性. *脳と発達* 1998; 30: 290-294.

- 6) 皆川公夫. 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の有用性. *てんかん研究* 2005; 23: 2-13.
- 7) 宮島祐, 田中英高, 林北見 編著. 小児科医のための注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断治療ガイドライン. 中央法規, 2007.
- 8) 根津敦夫, 市川和志, 武下草生子. 脳性麻痺児の下肢痙攣に対する A 型ボツリヌス毒素療法の試み. *脳と発達* 2008; 40:15-19.
- 9) 根津敦夫, 大塚頌子. 夜間集會 V: 薬事委員会シンポジウム: 小児脳性麻痺へのボツリヌス毒素療法. *脳と発達* 2009; 2: 129-131.
- 10) 山本 仁, 林雅晴. Edaravone 小児使用例に関する全国調査. *脳と発達* 2008; 40: 333-334.
- 11) Hattori H, Yamano T, Hayashi K et al. Effectiveness of lidocaine infusion for status epilepticus in childhood: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Brain Dev* 2008; 30: 504-512.
- 12) 田中肇, 宮島祐. 夜間集會 I: 薬事委員会シンポジウム: AD/HD 治療薬の実践と問題点. *脳と発達* 2010 (印刷中)

## G. 研究発表

第 51 回日本小児神経学会総会 夜間集會 1 (薬事委員会) AD/HD 治療薬の実践と問題点 2009 年 5 月 29 日

- 1) 林北見. コンサータ承認後一年を経過して、臨床の現場はどうなっているのか
- 2) 荒木晃子. 今年承認される予定のアトモキセチンの作用機序と特徴について
- 3) 市川宏伸. コンサータはアメリカ、カナダ、ブラジルで成人への適応が承認されたが、果たして日本ではいかなる戦略が必要か: 児童精神科の立場から
- 4) 洲鎌倫子. コンサータはアメリカ、カナダ、ブラジルで成人への適応が承認されたが、果たして日本ではいかなる戦略が必要か: 小児

神経科の立場から

第 51 回日本小児神経学会総会 夜間集会 6 (薬事委員会) 脳性麻痺のボツリヌス治療：問題症例の検討 2009 年 5 月 29 日

- 1) 根津敦夫. 歩行機能改善のための治療筋の選択について
- 2) 曾根翠, 荒木克仁. A 型ボツリヌス毒素治療後に吸気性喘鳴と嚥下障害を来した脳性麻痺の成人例
- 3) 下野九里子. 痙性斜頸に対するボツリヌス治療による呼吸への効果
- 4) 井合瑞江. 重症心身障害児に対するボツリヌス毒素療法－有効性の変動について－

2009年6月4日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

厚生労働省 医薬食品局長

高井 康行 殿

日本小児神経学会

理事長 大澤 真木子

### ミダゾラムのけいれん重積状態への適応の早期承認に関する要望

厚生労働省におかれましては、常々薬事行政に多大なご尽力をいただき、心から御礼申し上げます。近年は特に新規抗てんかん薬の導入、さらに小児への適応についても前向きに対応いただき、大変ありがとうございます。しかしながら、小児神経疾患の治療に邁進する臨床現場では、いまだに適切な治療薬が保険適応の下に使用できない事例が多々ございます。なかでも、今回はミダゾラムのけいれん重積状態への適応の早期承認について要望させていただきたく存じます。

さて、けいれん重積状態とは脳炎、頭部外傷、熱性けいれんなどの急性疾患またはてんかんなどの慢性疾患が原因となり、けいれんが長時間続く状態です。重積状態は脳機能のみならず、呼吸・循環動態に悪影響を及ぼし、生命の危険をもたらします。また、発作が抑制されても後遺症が遺る可能性があります。そこで一刻も早く頓挫させることが最も重要ですが、そのためには速効性でかつ安全な静注薬が必要です。ところが我が国で重積状態に保険適応のある静注薬はきわめて限られており、保険適応の下に治療を進めますと、第1選択薬としてジアゼパム、第2選択薬としてフェニトン、それで頓挫できなければバルビツール麻酔と進むこととなります。しかし、全身麻酔薬で重積状態に適応のある唯一のバルビツール薬であるペントバルビタールは製造中止で入手できなくなりました。その他の上記2剤は速効性と安全性にそれぞれ問題があります。最近フェノバルビタールの静注薬が開発され、てんかん重積状態（けいれん重積状態を含む）への適応を承認いただき、選択肢は一つ増えましたが、まだまだ不十分であります。

一方ミダゾラムは速効性と安全性という観点から保険適応のある他の薬より優れているため、我が国では小児を中心に長年に亘り重積状態に対し保険適応外使用されております。また、厚生労働省科学研究費「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究（H14-小児-004）」の結果として提案された「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン」の中では、ジアゼパムの次に使用すべき薬として位置づけられました。国内外で有効性の報告が相次いでいるだけでなく、Nelsonの小児科学の教科書(17版)にも難治な重積状態に有効であると記載されております。このような私達の長年の要望にもかかわらず、開発企業がみつからず保険適応に向けた臨床治験は行われない状況が続いております。

以上の状況を鑑み、日本小児神経学会といたしましてはミダゾラムのけいれん重積状態への適応の早期承認を切に望むものであります。重積状態により、生命の危険にさらされる小児の適切な治療が保険適応内で行われるために、ミダゾラムの臨床治験の推進に向けた働きかけなどのご高配を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



## 資料 2

共同研究09-03

### 課題名

小児期に発症するてんかん重積状態に対する静注用フェノバルビタールのエビデンスに関する臨床的研究

### 目的

てんかん重積状態 (SE) は、迅速な初期対応を要する緊急の病態である。

本研究の目的は、日本人における小児期に発症するSE に対する静注用PB 製剤の臨床的効果と有害事象を明らかにし、そのエビデンスを国内における前方視的研究によって確立することにある。

多施設での共同研究を通じて、静注用PB の使用経験を短期間に十分な症例数について調査し、我が国の小児SE の治療に関わる多くの医療従事者が安全で的確に小児SE を管理し治療できるような小児期のてんかん重積状態の新たなガイドライン作成のための有意義なエビデンスを提示できるような結果を導きたい。

依頼内容 本研究はSE における静注用PB の臨床的有用性を問うものである。多施設で

の共同研究であり、共通のプロトコールに従い有益性と不利益性を客観的に評価できるような内容とする。

### 研究対象

疾患名等 てんかん重積状態 (SE)。本研究では、SE を発作が5分間以上遷延する状態が継続して認められる、または5分以内の発作を反復し、その間の意識に回復がなく、第1選択薬：MDL の鼻腔内・頬粘膜投与ないしDZP またはMDL の急速静注で臨床的に停止し得なかった症例と定義する。SE はてんかんによる発作の重積状態に加えて脳炎・脳症、熱性けいれんなどのけいれん発作重積状態を含む。

年齢、性別 性別・年齢は問わない

### 必要情報・試料

### 採取、送付方法

(治療プロトコールを参照) てんかん重積状態で、第1選択薬：MDL の鼻腔内・頬粘膜投与ないしDZP またはMDL の急速静注で臨床的に停止し得なかった症例に、①静注用PB 製剤：15～20mg/kg を10分以上の時間をかけて静注を行い、効果を判定する。②発作の停止は臨床効果とともに可能であれば脳波所見による改善も確認する。③不整脈、呼吸抑制、血圧低下、他の有害事象を確認する。④12 時間後の意識レベルの評価を行う。PB 静注から意識回復までの時間を確認する。⑤本剤の薬物血中濃度を2 時間後、また、24、48、72 時間以降まで追跡する。⑥一般的な検査項目である血算、血液ガス、生化学、尿 (+可能なら髄液)、心電図、レントゲン、脳放射線検査などを確認する。⑦臨床効果と有害事象について30 日間追跡する。

### 目標数 50 例

### 匿名化の方法・注意点 連結可能匿名化

### 発表時の協力者の扱いについて

集積された症例数から適応症例数の多い順から10 名前後を共同研究者とし論文投稿を行う。症例数の満たない協力者は、すべて謝辞欄に名前を記載する

### その他

### 参考文献

Imataka G et al. Usefulness of intravenous injection of Phenobarbital for convulsions with gastroenteritis (CwG): A first case report.

新薬と臨床2009; 58(6): 984-988.

Imataka G et al. Treatment for status epilepticus using intravenous Phenobarbital. 新薬と臨床 2009; 58(7):1126-1130.

連絡先①

氏名：今高 城治

所属機関：獨協医科大学医学部小児科

連絡方法：geo@dokkyomed.ac.jp

電話番号：0282-86-1111 FAX 0282-86-2947

連絡先②

氏名：山内 秀雄

所属機関：埼玉医科大学小児科

連絡方法：yhideo@saitama-med.ac.jp

電話番号：049-276-1218 FAX 049-276-1218

他の共同研究者

(所属機関)

大塚 頌子(岡山大学小児神経科)

須貝 研司(国立精神神経センター病院小児神経科)

高橋 幸利(国立静岡てんかん・神経医療センター小児科)

服部 英司(大阪市立大学小児科)

林 北見(東京女子医科大学八千代医療センター発達小児科)

山本 仁(聖マリアンナ医科大学小児科)

広く共同研究者を募りたいと思います。

資料3

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

平成21年9月18日

日本小児神経学会理事長 大澤真木子

「フェニトイン薬価引き上げの要望」

謹啓

時下ますますご清栄のことと存じます。

平素はてんかん診療に格別のご配慮をいただきありがとうございます。てんかん治療の主流をなすのは抗てんかん薬による薬物療法であります。近年新規抗てんかん薬として、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギンを承認していただきましたことにより、てんかん診療に新たな選択肢が広がりつつあることは、我が国のてんかん診療の向上のために喜ばしいことと大変感謝申し上げます。

一方、従来の抗てんかん薬にもそれぞれ特徴があり、長所も短所も熟知した使い慣れた薬として捨てがたいものがあります。さらに古い薬であるため薬価が低く抑えられており、医療費の削減にもつながる利点にもなっております。しかし、従来の抗てんかん薬は薬価があまりにも低いために、製薬企業においてはほとんど採算ベースにのらないという事態に陥り、市場から撤退する動きも予想されます。その代表的な例がフェニトインであります。フェニトインは1940年に我が国で承認されて以来、長年使い続けられてきた代表的な抗てんかん薬であります。主に部分発作に有効な抗てんかん薬とされていますが、様々な難治な発作に有効性を発揮し、この薬なしには発作のコントロールが不可能な患者や、てんかん重積状態の反復を抑制するためにフェニトインが不可欠な患者もおります。このように臨床現場ではかけがえのない抗てんかん薬としていまだに使用し続けられている薬です。この抗てんかん薬が採算の問題のために、販売中止に追い込まれることになれば、我が国のてんかん診療にとり大きな痛手と考えられます。また、従来の抗てんかん薬と新たに承認された新規抗てんかん薬を必要に応じて使い分けながら、バランスのよい適切な抗てんかん薬療法を行っていくことは、てんかん診療のあるべき姿であり、全体として医療費の削減にもつながると存じます。

以上の理由から、フェニトインに対し適切な薬価引き上げをお認めいただきますように心からお願い申し上げます。

謹白

2009年8月12日

厚生労働大臣 舩添 要一殿  
厚生労働省 医政局長 阿曾沼 慎司殿

日本小児神経学会  
理事長 大澤真木子

### 要 望 書

(日本薬局方) 臭化カリウム・臭化ナトリウムについて

臭化カリウム・臭化ナトリウムは、1857年に開発された歴史のある抗てんかん薬ですが、他の抗てんかん薬の出現により、しだいに使用頻度が減少しておりました。ところが、近年になり有効な抗てんかん薬のほとんどない“乳児重症ミオクロニーてんかん”において有効性が高いことが明らかにされ、再び注目されるに至りました。乳児重症ミオクロニーてんかんは代表的な難治てんかんであり、乳幼児期に発熱に伴って全身けいれんが頻発し、しばしばてんかん重積状態に陥ることが大きな問題です。てんかん重積状態を来すと生命に危険を伴うこともあります。本剤は乳児重症ミオクロニーてんかんにおいて、全身けいれんを減少させ、てんかん重積状態を予防する効果が顕著です。また、本剤は乳児重症ミオクロニーてんかん以外に、乳児期発症の難治な全般てんかん症候群、さらに部分発作を主要な発作型とする局在関連性てんかんにも有効性が報告されています。これらの小児期の難治てんかんの診療は小児神経専門医を中心とする日本小児神経学会会員が担当することが多いのですが、私達に取りましては、本剤は代替品のない重要な抗てんかん薬と認識されております。

しかしながら、特定の難治てんかんに用いること、さらに小児例が多いことにより、使用量が少ないために、現在製造している製薬会社は1社のみとなっており、しかも薬価基準の価格と原価とが逆転している状況は異常であり、医療経営上看過できない状態であります。

また、万が一、供給継続が中断された場合には、難治てんかんの患者に対して重大な被害をもたらすこととなります。

以上の理由から、臭化カリウム・臭化ナトリウムの安定供給のための適切な薬価引き上げをお認めいただきますように、心からお願い申し上げます。