

- 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
18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 大久保賢介. ー新生児薬物療法の特殊性ー 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

日本未熟児新生児学会 プライオリティリスト

学会名	要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順位	カテゴリー分類		海外承認 (当該効能) △: 他の年齢で適応あり			
					医薬品の 類型	優先度の 根拠	米	英	独	仏
未熟児新生児学会	クエン酸カフェイン	未熟児無呼吸発作	新生児	1	1)	(ア) -① (イ) -① (ウ) -②	○ (2000)	×	×	×
	ビタミン K2	ビタミン K 欠乏性 出血症の発症抑制	新生児 ・乳児	2	3) - (イ)	(ア) -① (イ) -① (ウ) -③	○	○	○	○
	ガンマグロブリン	血液型不適合 溶血性黄疸	新生児	3	2) - (ア) -①	(ア) -② (イ) -① (ウ) -②	×	×	×	×
	ドキサプラム	未熟児無呼吸発作	新生児	4	4)	(ア) -② (イ) -① (ウ) -③	×	×	×	×
	ガンシクロビル	新生児サイトメガロ ウイルス感染症	新生児	5	2) - (ア) -②	(ア) -② (イ) -② (ウ) -②	△	△	△	△

「小児薬物療法根拠情報収集事業への取組み」

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

小児における医薬品の適応外使用問題の解決に向け、2005 年から小児薬物療法根拠情報収集事業が開始された。日本小児循環器学会では、不整脈に対する酢酸フレカイニドをこの事業での検討医薬品にとりあげ、国内での用法・用量、安全性に関する情報を使用実態調査を実施することで明らかにした。使用実態調査は、2006 年 12 月 1 日から 2008 年 11 月 30 日の間にフレカイニド酢酸塩が投与された 15 歳以下の小児を対象に、用法・用量、有効性、安全性等について前方視的に行なわれた。前方視的研究の対象となった 15 歳以下の小児は 53 例（男 28 例、女 25 例）で、6 か月未満が 24 例（新生児 11 例）、6 か月以上が 29 例であった。疾患名は発作性上室性頻拍が 33 例、心房頻拍 10 例、心房粗動 4 例、心室頻拍 3 例、その他 3 例であった。初期投与量の平均値は体表面積あたり $66.6\text{mg}/\text{m}^2$ で、米国添付文書の推奨最大用量 $200\text{mg}/\text{m}^2$ を超えた症例はなかった。有効性解析対象は 52 例で、40 例が有効とされた。有害事象は 6 例 7 件、副作用は 4 例 4 件に発現し、投与量との関係はなかった。以上の結果をもとに、小児薬物療法検討会議での審議を経て、小児への適応拡大に向けた申請が企業の方から行なわれた。

この小児薬物療法根拠情報収集事業が発展的に解消され、2009 年度から新しく医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議が発足された。これに対する取組みとして、日本小児循環器学会では新たな候補薬に、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、要望書を作成した。

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

研究協力者

住友 直方 日本大学医学部小児科学系
小児科学分野

石川 洋一 国立成育医療センター 薬剤部

また、2009 年 8 月に小児薬物療法根拠情報収集事業が発展的に解消され、未承認薬有識者会議として発足したが、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、適応拡大に向けて取り組むことにした。

B. 研究方法

1) フレカイニド酢酸塩の使用実態調査

日本小児循環器学会は、2006 年 12 月 1 日から 2008 年 11 月 30 日の間に全国の医療機関でフレカイニド酢酸塩が投与された 15 歳以下の小児を対象に、用法・用量、有効性、安全性等について前方視的な調査を実施した。フレカイニド酢酸塩の適応外使用にあたり、厚生労働省審査管理課長より日本小児科学会会長あてに提出された「小児薬物療法検討会議への

A. 研究目的

日本小児循環器学会は小児薬物療法根拠情報収集事業が 2005 年に始まったのを受け、フレカイニド酢酸塩を最初の候補医薬品として取組みを開始した。しかし、国内での用法・用量、安全性に関する情報が少ないため、2006 年からフレカイニド酢酸塩の前方視的使用実態調査を実施することにした。

協力依頼について」(薬食審査発第 0714007 号、平成 18 年 7 月 14 日)に基づき、製造販売後調査等に準じた取り扱いとされた。また、個人情報保護のため匿名化による Web 上での登録と管理がなされた。

2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の候補薬選択

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の中から、未承認薬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して選択することにした。

C. 結果

1) フレカイニド酢酸塩の使用実態調査¹⁾

登録された症例数は 19 施設の 66 症例であったが、15 歳以下で前方視的調査の条件を満たした 53 例を解析の対象とした。

53 例の内訳は、男 28 例、女 25 例で、6 か月未満が 24 例(うち新生児が 11 例)、6 か月以上が 29 例であった。疾患名は発作性上室性頻拍が 33 例、心房頻拍 10 例、心房粗動 4 例、心室頻拍 3 例、その他 3 例(接合部異所性頻拍 2 例、多源性心房頻拍 1 例)であった。体表面積あたりの初期投与量の平均値は 66.6mg/m²であった。米国添付文書記載の投与量(50~100mg/m²未満)を投与している症例は 27 例(50.9%)、記載投与量未満の症例は 19 例(35.8%)、記載投与量を超える症例は 7 例(13.2%)あったが、推奨される最大用量 200mg/m²を超えた症例はなかった。年齢 6 か月未満の 24 例の体表面積あたりの初期投与量の平均値は 56.0mg/m²で、米国添付文書記載用量の 50mg/m²以下で投与されたのは 12 例(50.0%)、75mg/m²以下は 17 例(70.8%)であった。6 か月以上の 29 例の体表面積あたりの初期投与量の平均値は 75.5mg/m²で、米国添付文書記載用量の 50~100mg/m²で投与されたのは 17 例(58.6%)、100mg/m²未満で投与されたのは 24 例(82.8%)であった。100mg/m²を超えていたのは年齢 6 か月未満で 24 例中 2 例(8.3%)、年齢 6 か月以上で

29 例中 5 例(17.2%)であった。

53 例のうち、判定不能とされた 3 か月齢の 1 例を除く 52 例を有効性の解析対象とした。有効性「有」/ (有効性「有」+有効性「無」)の式で算出した有効率は 76.9% (40/52 例)であった。

有害事象は 6 例 7 件(表 1 に示す)に、副作用は 4 例 4 件に発現し、副作用発現症例率は 7.5% (4/53 例)であった。投与量が増加しても副作用が増える傾向はなかった。

表 1. 発現した有害事象

事象名	重篤性	程度	転帰	因果関係
QT 延長	非重篤	軽度	不変	多分関連あり
PSVT の安定	非重篤	中等度	回復	関連あるかもしれない
気持ちが悪い	非重篤	軽度	軽快	関連あるかもしれない
肝機能障害	非重篤	軽度	回復	多分関連あり
肝機能障害	非重篤	軽度	軽快	関連なし
横隔膜神経麻痺	重篤	中等度	軽快	関連なし
無機肺	重篤	中等度	軽快	関連なし

横隔膜神経麻痺と無機肺は同一症例で発現したため、1 例 2 件として取り扱った。

2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の候補薬選択

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
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）

2) ベラパミル塩酸塩

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0.1mg/kgを5分以上かけて静脈内投与する。

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3～6mg/kgを3回に分けて経口投与する。

3) エナラプリルマレイン酸塩

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

4) ワルファリンカリウム

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：

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：

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

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回投与する。

片頭痛の予防：12歳未満では、20mgを1日2-3回投与する。

12歳以上では、最初40mgを1日2-3回投与。その後、80-160mg/日投与する。

ファロー四徴症：1mg/kgまでの用量を1日3-4回投与する。

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である。

D. 考案

フレカイニド酢酸塩の前方視的使用実態調査の結果に基づき小児薬物療法検討会議での審議を経て、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することができたと考えている。

しかし、フレカイニド酢酸塩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。そこで、このように新たに臨床試験を実施することなく医薬品の適応拡大に向けた事業である小児薬物療法根拠情報収集事業の活用が望まれたが、この事業は2009年8月をもって発展的に解消され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議として発足した。日本小児循環器学会は、この事業に対し、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剤を候補薬として選択し、適応拡大に向けた取組みを開始した。

これらの医薬品は小児循環器学会を中心に組織された委員会によって作成された、小児不整脈治療のガイドライン²⁾、小児心不全薬物治療ガイドライン³⁾、急性期川崎病治療ガイドライン⁴⁾、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⁵⁾、小児期急性・劇症心筋炎の診断と治療の指針⁶⁾、高血圧治療ガイドライン2009(小児の高血圧)⁷⁾のいずれかに記載された医薬品で、かつ日常診療で頻用されているものである。平成19年度の厚生省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)分担研究報告書に記載した⁸⁾ように、小児循環器領域のガイドラインに記載されている医薬品に、適応外のものが極めて多く存在する。その理由は、大規模臨床研究によるエビデンスが少なく、一部の文献情報と小児科医の経験によって記載せざるを得ないためである。したがって、小児の適応はないが臨床的に必要な医薬品が記載されることになり、添付文書の記載と齟齬が生じる結果となっているのである。

本来ガイドラインは診療に携わる医師や患者へ標準的治療指針を提示し、EBMの実践に貢献すべきものであるが、一般に小児の診療ガイドラインの現状は、必要と思われる治療法を参考資料として提示し、そこからエビデンスの収集を図り治療の適正化を目指そうという意図で作成されることが多い。

小児に未承認の医薬品に対しては、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議を利用した医薬品の適応拡大が治療法の選択肢を広げる上で必要であるのは言うまでもない。しかし、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。臨床試験による有効性・安全性の確認や用法・用量の設定こそが適正な小児の薬物療法に不可欠であると思われる。

E. 結論

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国内の小児での使用実態調査を実施することによりフレカイニド酢酸塩の小児適応拡大を達成した。また、適応外使用される頻度の高い医薬品5品目を医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での候補薬として取り組むことにした。しかし、小児用医薬品開発の遅れを是正するには、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、そのために米国や欧州のような法制化が望まれる。

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、
- 8) 中川雅生、ガイドラインに記載された小児適応外使用医薬品—小児循環器疾患に関する治療ガイドラインの検討—、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 19 年度研究報告書、pp219-222, 2008

G. 研究発表

- 1) 中川雅生、他、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
- 2) 中川雅生、小児科疾患のガイドラインに記載された適応外使用医薬品、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業 研究成果等普及啓発事業「小児薬用量をどのように決めるか」2010. 1. 15、東京

「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。小児脳梗塞に関しては、エダラボンの治験の実現に向けて活動した。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、フォス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、アトモキセチン塩酸塩が 2009 年に承認された。今後アトモキ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東京都 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

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。小児脳梗塞に対するエダラボンの治験の実現を目指して活動した。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、個々について厚生労働省には早期承認と小児治験の推進の働きかけを行い（資料 1, 2）、製薬メーカーに対しては小児治験の早期開始を要請した（資料 3）。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。

A. 研究目的

小児神経疾患治療薬の使用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

この 3 年間、日本小児神経学会では薬事委員会が中

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¹⁾、「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2008年に厚生労働省に、開発を製薬企業に対し要望した(資料4, 5)。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²⁾。

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。2007年3月と4月に治験案作成のための専門医検討会議が開催された。2007年夏にはPMDAとの事前相談が行われ、三菱ウエルファーマ(当時)が検討会議の結果をふまえて治験案を提出した。2007年夏と秋に、以前に行った一次調査にエダラボンの使用経験有りと回答した22名を対象に二次調査を行ったところ、15名から回答が得られた。2008年には田辺三菱製薬株式会社は「対象：1〜18歳の発症24時間以内の脳梗塞患者、用量M群(0.6mg/kg/回)とL群(0.2mg/kg/回)1日2回の二重盲検・用量比較試験、グリセオール等の併用、評価スケール：PCPC・POPC、患者数：3年間30例)を骨子とする治験案を作成したが、PMDA側はこの治験デザインを承認しなかったため、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)³⁾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⁴⁻⁶⁾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6)。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7)。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、ミダゾラムに関し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

この3年間で小児に適応症のある新規抗てんかん薬としては、ラモトリギンが2008年10月に承認された。ガバペンチンの小児治験がほぼ終了し、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年早々開始されて、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の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8-11）。

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、日本小児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⁷⁾。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（資料12）、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13）。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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。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^{4, 5, 6)}、リドカイン¹¹⁾、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³⁾。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は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¹²⁾。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

ここ3年間で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た。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縮に対する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. 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50回日本小児神経学会総会 夜間集會2 (薬事委員会, コンサータ錠適正流通管理委員会) 2008年5月30日

- 1) 宮島祐. 小児科医のためのAD/HD診断治療ガイドラインとコンサータの流通システム概説
 - 2) 小枝達也. 幼児発達障害児に対する治療的介入における問題点と提言
 - 3) 齊藤万比古. Concerta時代のわが国のAD/HD治療のあり方
 - 4) 曾良一郎. 薬物依存とメチルフェニデート
- 第50回日本小児神経学会総会 夜間集會5 (薬事委員会・GSK社) 2008年5月30日
- 1) 高橋保彦. 痙攣性麻痺小児に対するボツリヌス治療の有用性

- 2) 足立昌夫. 重度肢体不自由児（者）60 例の痙性斜頸および全身性過緊張に対する A 型ボツリヌス毒素療法を試み
- 3) 根津敦夫. 最近の文献レビューと治療ガイドライン

第 51 回日本小児神経学会総会 夜間集会 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-

平成20年7月2日

厚生労働大臣	榊添 要一 殿
厚生労働省医薬食品局	高橋 直人 局長 殿
厚生労働省医薬食品局審査管理課	中垣 俊郎 課長 殿

日本小児神経学会 理事長 大澤 真木子
日本てんかん学会 理事長 田中 達也

小児てんかん治療薬（トピラマート）の国内開発推進に関する要望書

平素は薬事行政に関し、一方ならぬご尽力を賜り、心より感謝申し上げます。
このたびは小児てんかん治療薬トピラマートの小児への適応拡大の治験推進について、以下のように要望申し上げます。

てんかんはほとんどが小児期に発症する疾患であり、小児期からの早期治療が難治てんかんへの進展を防止することにつながります。小児期のてんかん治療に新しい抗てんかん薬が導入されることにより、早期治療の選択肢が増えることは我が国のてんかん治療を格段に進歩させると考えられます。

日本におけるてんかん治療の発展のため、てんかんの診療と研究に関係する日本小児神経学会および日本てんかん学会はこれまでも積極的に新しい抗てんかん薬の治験に取り組んで参りました。2007年6月28日には二つの学会の連名で、小児てんかん治療薬の早期承認の要望書を提出いたしました。同書でも小児期に使用可能な新規抗てんかん薬の日本への導入の必要性を述べさせていただいたところです。

そのような中で、成人のてんかんに関しては、一昨年はガバペン（gabapentin、ガバペンチン）、昨年はトピナ（topiramate、トピラマート）を承認していただきました。欧米諸国で既に使用可能な新しい抗てんかん薬を早期にわが国の医療現場でも使用できるよう、厚生労働省がご配慮くださったことにつき、大変感謝いたしております。

しかしながら、小児てんかんに使用可能な新規抗てんかん薬は我が国では依然限定されております。多彩なてんかん症候群の発症する小児期には、様々な特徴をもった抗てんかん薬による多数の選択肢があることが切望されております。新規抗てんかん薬のなかでトピラマートは海外では、英国、米国およびドイツなど68カ国において、小児に対する適応が承認されており（2006年7月時点）、小児の難治てんかんへの効果が特に期待される薬であります。また我が国では小児てんかんに対する治験は開始されておられません。

厚生労働省におかれましては、この事情をご賢察の上、トピラマートの小児てんかんに対する国内臨床試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、よろしくお願い申し上げます。

2008年12月15日

厚生労働大臣 舩添 要一 殿
厚生労働省 医薬食品局長 高井 康行 殿
厚生労働省 医薬食品局 審査管理課長 中垣 俊郎 殿

日本小児神経学会
理事長 大澤 真木子

抗てんかん薬（レベチラセタム）の早期承認と小児てんかんに対する治験の推進
に関する要望書

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大変感謝いたします。遅れておりました難治てんかんに対する新規抗てんかん薬の導入に関しても、2006年にガバペンチン、2007年はトピラマート、本年はラモトリギンを承認いただき、ここ数年間かなりの進展がございました。これにより我が国でも欧米に近いてんかん治療が可能になりつつあります。しかしながら欧米諸国で既に承認されている新規抗てんかん薬のなかには、我が国で未承認の薬が未だにいくつもございます。日本小児神経学会と致しましては、今後もさらに新規抗てんかん薬の導入に向けて厚生労働省のご配慮をお願い申し上げます。

さて、新規抗てんかん薬の一つであるレベチラセタムの成人部分発作の併用療法の治験が終了し、承認申請されました。本剤は他の新規薬剤ならびに従来の抗てんかん薬とは異なった作用機序により臨床効果を示すとされ、2000年の米国で発売以降、今では欧米において部分発作の併用療法薬として最も高く評価されております。日本小児神経学会は基本的には小児の神経疾患を対象としておりますが、てんかん特に難治てんかんは長期間の治療を必要としますので、私たち小児神経科医は小児期に発症して成人に達した難治てんかん患者を多数診療しております。また、難治てんかんは多くの場合小児期に発症いたしますので、小児期から適切な治療を開始することにより、成人の難治てんかんが減少することが考えられますが、レベチラセタムは海外においては小児適応も既に承認され、副作用は少なく有効性が明らかになっている抗てんかん薬であります。

以上の状況を鑑み、日本小児神経学会といたしましては成人に対するレベチラセタムの早期承認をお願いいたしますとともに、本薬の小児てんかんへの臨床試験を速やかに進め、成人のみならず小児も含めたより多くの難治てんかん患者に本薬が使用可能になりますように、小児を対象とした国内臨床試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、よろしくお願い申し上げます。

2008年12月15日

ユーシービージャパン株式会社
代表取締役社長 エマニュエル・ケイマックス 殿

日本小児神経学会
理事長 大澤 真木子

抗てんかん薬（レベチラセタム）の小児てんかんに対する治験の推進
に関する要望書

寒冷の候、貴社におかれましては、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、貴社の新規抗てんかん薬レベチラセタムの成人部分発作に対する併用療法の治験結果がまとまり、先日承認申請が行われた旨伺いました。我が国では2006年以降毎年1品目ずつ新規抗てんかん薬が承認され、成人てんかんの薬物治療の選択肢は広がってきております。そしてレベチラセタムが加わることにより、成人のてんかんの治療は欧米の水準にさらに近づくこととなります。

しかしながら、ご承知の通りてんかんの多くは小児期に発症します。従って、小児期から適切な治療を実施することは、その後の難治化を防ぐ意味で非常に重要であることは議論の余地がありません。貴社の新規抗てんかん薬レベチラセタムは諸外国においては既に小児てんかんに対する適応を取得され、てんかんをもつ多くの子供たちがその恩恵をうけていると聞きます。そこで、てんかんをもつ小児の診療に従事する私たち小児神経科医はレベチラセタムが小児てんかんの治療薬として、一日も早く我が国で使用可能になることを心から念願しております。

さて、厚生労働省の「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスとそのQ&A」によりますと、「当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである。開発の時期は遅くとも成人での第II相試験終了時の治験相談が適切であると考えられる」とされています。これに従いますと、成人の申請後に小児を対象とした臨床試験を行うというのは、誠に遅きに失するといわざるを得ません。日本小児神経学会は貴社に対し、速やかにレベチラセタムの小児を対象とした臨床開発試験を始めさせていただきますように、お願いする次第であります。

なお、日本小児神経学会は本要望書と同時に、厚生労働省に対して1)成人に対するレベチラセタムの申請後の早期承認、2)本薬の開発メーカーに対して小児てんかんへの臨床試験の早期推進の働きかけの2点を求める要望書を提出いたしましたことを併せてお伝えいたします。

平成20年10月22日

小児痙縮患者に対するボトックスに関する要望書

厚生労働大臣	舩添 要一	殿
厚生労働省医薬食品局	高井 康行	局長 殿
厚生労働省医薬食品局審査管理課	中垣 俊郎	課長 殿

日本小児神経学会 理事長 大澤 真木子

要望事項

1. ボトックスの「小児上肢痙縮（2歳以上）」に対する適応の追加
2. ボトックスの「小児下肢痙縮（2歳以上）」に対する適応の拡大

平素は薬事行政に関し一方ならぬご尽力を賜り、心から感謝申し上げます。先般はボトックスの「小児脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に伴う尖足」の適応追加をご了承いただきありがとうございます。これにより我が国におけるボツリヌス療法が格段に進むことが期待されます。しかし、小児の脳障害による痙縮を示す患者の中には、今回お認めいただいた適応に当てはまらない患者が多数存在します。痙縮治療は、その原因疾患にかかわらず、患児の状態に応じた治療目的・目標を設定することが重要です。そこで、今後原因疾患を問わず、また痙縮の部位を問わず、小児に対し広くボツリヌス療法を行えることを念願し、上記2点を要望申し上げます。

<痙縮の病態について>

痙縮とは上位運動ニューロンの障害により筋緊張亢進を呈し、深部反射亢進を伴う運動障害であり、上肢では屈筋群、下肢では抗重力筋の緊張が高くなり、様々な臨床症状を呈します¹⁾。原因疾患には、脳性麻痺をはじめ遺伝性脳変性疾患、脳炎・髄膜炎、頭部外傷、脊髄損傷、無酸素脳症、脳血管障害、多発性硬化症などがあります。原因疾患にかかわらず、上位運動ニューロンの障害という共通性が重要であり、また個々の患者の症状には、それぞれの脳障害の罹病範囲が重要です。上肢痙縮・下肢痙縮ともに随意運動を妨げるため、日常生活動作(ADL)の著しい機能障害をきたし、罹病期間が長期化するに従い、四肢の正常な発育を阻害し、二次的障害を生じ、ADL障害や介護者への負担がさらに助長されます。したがって、それぞれの痙縮部位に応じた治療を早期に開始することが重要です。

<本邦および海外における痙縮治療の現状>

本邦では経口筋弛緩薬、整形外科的手術、神経ブロック療法、バクロフェン髄腔内投与などが行われていますが、これらの治療法は全身的な副作用や、侵襲性、高度な管理体制の必要性などが問題になります。一方、海外では日常の障害となっているさまざまな部位の痙縮に対してボツリヌス療法が行われています²⁾。

<ボトックス治療の有益性>

ボトックスは、局所投与製剤であり、緊張亢進を来している筋に直接投与するため、全身性の副作用が少なく、比較的 low年齢の患児にも応用することができ、四肢の成長、運動発達の促進、ADL向上、肢位や機能障害の改善、

歩行機能の改善、疼痛の軽減への効果が認められています。また、通常1回の投与で3~4ヵ月薬効が持続するため、患児および保護者への治療負担が軽減されます。さらに、特に重症度の高い患者では、四肢の痙縮が緩和されることにより介護者の負担軽減も期待できます。また、痙縮の治療により内服薬使用量の減少、整形外科的手術の延期、介護の費用削減が想定されます。

<本邦のボトックスによる痙縮治療の状況>

小児下肢痙縮患者については、ボトックスにおける「小児脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に伴う尖足」の適応追加について本年5月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で事前評価にて了承され、製造販売会社(グラクソ・スミスクライン株式会社)より承認事項一部変更承認申請が行われました。しかしながら、今回の適応は「小児脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に伴う尖足」に限定されており、尖足以外の下肢痙縮ならびに小児脳性麻痺患者以外の下肢痙縮にはボトックスを治療に用いることは出来ません。また、本邦ではボトックスによる小児上肢痙縮患者への治療ははまだ認可されておられません。

以上の状況をご賢察の上、ボトックスを疾患の種類にかかわらず、小児のすべての上肢・下肢の痙縮の治療に適応拡大いただきますよう、お願い申し上げます。

引用文献

- 1) 目崎 高広ら. 痙縮. 神経治療. 1997; 14 (1):35-38.
- 2) 根津 敦夫. ジストニアの ABC とボツリヌス治療の展開 4. 脳性麻痺に対するボツリヌス療法の役割. PROGRESS IN MEDICINE. 2008, 28(5):1139-1143

小児痙縮患者に対するボトックスに関する要望書

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 マーク・デュノワイエ 殿

日本小児神経
理事長 大澤 真木子

要望事項

3. ボトックスの「小児上肢痙縮（2歳以上）」に対する適応の追加
4. ボトックスの「小児下肢痙縮（2歳以上）」に対する適応の拡大

小児の脳障害における痙縮治療は、その原因疾患にかかわらず、患児の状態に応じた治療目的・目標を設定することが重要です。しかし現在、本邦で行える治療ではその対象年齢や治療目的・目標は限られております。疾患の特性および治療の現状から、原因疾患を問わず痙縮に苦しむ多くの患児の早急な救済のために、貴社におかれましても、上記の2点にご尽力いただきますようお願い申し上げます。

<痙縮の病態について>

痙縮とは上位運動ニューロンの障害により筋緊張亢進を呈し、深部反射亢進を伴う運動障害であり、上肢では屈筋群、下肢では抗重力筋の緊張が高くなり、様々な臨床症状を呈します¹⁾。原因疾患には、脳性麻痺をはじめ遺伝性脳変性疾患、脳炎・髄膜炎、頭部外傷、脊髄損傷、無酸素脳症、脳血管障害、多発性硬化症などがあります。原因疾患にかかわらず、上位運動ニューロンの障害という共通性が重要であり、また個々の患者の症状には、それぞれの脳障害の罹病範囲が重要です。上肢痙縮・下肢痙縮ともに随意運動を妨げるため、日常生活動作（ADL）の著しい機能障害をきたし、罹病期間が長期化するに従い、四肢の正常な発育を阻害し、二次的障害を生じ、ADL障害や介護者への負担がさらに助長されます。したがって、それぞれの痙縮部位に応じた治療を早期に開始することが重要です。

<本邦および海外における痙縮治療の現状>

本邦では経口筋弛緩薬、整形外科的手術、神経ブロック療法、バクロフェン髄腔内投与などが行われていますが、これらの治療法は全身的な副作用や、侵襲性、高度な管理体制の必要性などが問題になります。一方、海外では日常の障害となっているさまざまな部位の痙縮に対してボツリヌス療法が行われています²⁾。

<ボトックス治療の有益性>

ボトックスは、局所投与製剤であり、緊張亢進を来している筋に直接投与するため、全身性の副作用が少なく、比較的低年齢の患児にも応用することができ、四肢の成長、運動発達の促進、ADL向上、肢位や機能障害の改善、歩行機能の改善、疼痛の軽減への効果が認められています。また、通常1回の投与で3~4ヵ月薬効が持続するため、患児および保護者への治療負担が軽減されます。さらに、特に重症度の高い患者では、四肢の痙縮が緩和さ

れることにより介護者の負担軽減も期待できます。また、痙縮の治療により内服薬使用量の減少、整形外科的手術の延期、介護の費用削減が想定されます。

<本邦のボトックスによる痙縮治療の状況>

小児下肢痙縮患者については、ボトックスにおける「小児脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に伴う尖足」の適応追加について本年5月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で事前評価にて了承され、貴社より承認事項一部変更承認申請が行われました。しかしながら、今回の適応は「小児脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に伴う尖足」に限定されており、尖足以外の下肢痙縮ならびに小児脳性麻痺患者以外の下肢痙縮にはボトックスを治療に用いることは出来ません。また、本邦ではボトックスによる小児上肢痙縮患者への治療ははまだ認可されておられません。

引用文献

- 3) 目崎 高広ら. 痙縮. 神経治療. 1997; 14 (1):35-38.
- 4) 根津 敦夫. ジストニアの ABC とボツリヌス治療の展開 4. 脳性麻痺に対するボツリヌス療法の役割. PROGRESS IN MEDICINE. 2008, 28(5):1139-1143

2009年6月4日

厚生労働大臣

舩添 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。