

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望まれるところである。

E. 結論

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討品目として日本小児循環器学会から提出した5つの医薬品のうち2品目は医学薬学上の公知として適応拡大され、他の3品目も現在小児への適応拡大に向け作業や検討が進められている。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。小児には適応外ながら日常診療でよく使用される医薬品について、新たな臨床試験を実施することは困難であっても、小児の有効性・安全性、あるいは小児への用法・用量を明確にできるようなエビデンスを作成しておくことの重要性が改めて認識された。

F. 参考論文

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0208-9.html>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0427-12.html>
- 3) 「適応外使用に係る医薬品の取り扱いについて」
(平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号)
- 4) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000inni.html>
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000ti7f.html>

G. 研究発表

なし

「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

小児の脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足に対する A 型ボツリヌス毒素の適応追加が 2009 年に承認され、2010 年 10 月には成人に対して上肢と下肢の痙縮に対する適応追加が認められた。今後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追加・適応拡大を要望していくとともに、ボツリヌス毒素の使用ガイドラインの検証を進める。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、ホスフェニトインの承認も間近である。さらにミダゾラムの治験が開始された。これらの動きをふまえててんかん重積状態（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、2009 年に承認されたアトモキセチン塩酸塩と先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ている。18 歳以降の処方継続を要望してきたが、アトモキセチンについては 2010 年に承認された。AD/HD や広汎性発達障害関連の薬物に関しては、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 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

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が進行している現状をふまえて、特に小児治験の推進に取り組んだ（資料 1, 2, 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 治療薬など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のガイドライン

小児神経学会薬事委員会では根津敦夫委員が中心となって、A 型ボツリヌス毒素（ボトックス注）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、「小児薬物療法検討会議」で承認された。2009 年 2 月に厚生労働省から正式に

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、

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。2010年10月末には成人に対し「上肢痙縮」と「下肢痙縮」の効能・効果の追加が承認された。

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、製薬企業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、臨床治験につき医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談してきた。その詳細はこれまで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）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^{4,5,6)}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、以前からミダゾラムの早期承認について厚生労働省へ要望してきた。また、「医薬品希望書」を提出したところ、2010年からミダゾラムのてんかん重積状態への使用に関しては保険償還が認められた。その後2010年秋からミダゾラムのけいれん重積状態への開発治験が開始されている。また、ガイドライン（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、それに伴いて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。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実施している（資料4）。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い、議論を深めた⁷⁾。

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ホスフェニトインの治験が終了し、現在承認申請中である（資料2）。承認申請に際しPMDAから開発企業を通じて用法・用量の記載について関連学会の意向調査が要請され、日本小児神経学会（薬事委員会）と日本てんかん学会の両学会が、学会評議員を対象に調査を実施した（資料5）。

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ケトン食療法（ケトンフォーミュラ）

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の部分発作に対する適応症を承認申請中（資料3）で、2011年夏には承認の見込み。オクスカルバゼピンの小児治験（二重盲検比較試験）が2009年に開始され進行中。レベチラセタムの小児治験（オープン試験）、トピラマートの小児治験（オープン試験）も2010年に開始された。

さらにレベチラセタムの強直間代発作を対象とする成人治験（国際共同治験）が開始され、同じ発作型を対象とする小児のオープン試験も2010年秋に開始された。

2010年に乳児重症ミオクロニーてんかんを対象とするステイリペントールの治験（オーファン申請中）とLennox-Gastaut症候群に対するルフィナマイドの治験（オーファン申請中）が進行中。

さらに日本小児神経学会、日本てんかん学会から強く開発を要望してきたピガバトリンについては、「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」で審議され、點頭てんかんを対象に治験が開始される予定である^{8,9)}。

てんかんの薬物治療ガイドラインは日本神経学会監修（協力学会：日本てんかん学会、日本神経治療学会、日本小児神経学会）、編集「てんかん治療ガイドライン」作成委員会（委員長 辻貞俊）により、2010年10月1日に発刊された¹⁰⁾。

點頭てんかんとする乳幼児期の難治てんかんにはケトン食が著効する症例があり、難治てんかんの治療には不可欠である。ケトン食療法はグルコーストランスポーター1欠損症、ミトコンドリア脳筋症などを基礎疾患とする難治てんかんでは代謝異常のためにエネルギー源としてのグルコースの利用が阻害されるために必須であるし、それ以外の原因の難治てんかんにも有効性を発揮する。乳幼児の場合にはケトンフォーミュラを使用することが多い。これは特殊ミルクであるが、特殊ミルクは一定の先天性代謝異常症を対象とする登録内特殊ミルクとそれ以外の登録外特殊ミルクに分類されており、前者のみを対象に、費用の一部として、厚生労働省からの補助金が支給されているという現状がある。この状況では将来的にケトンフォーミュラの安定供給が確保できないため、何らかの対策を講じる必要が出てきた。そこで、厚生労働省に要望書（資料6）を提出し、厚生労働省雇用均等児童家庭局・母子保健課に要望に出向いた。一方、ひるがえって特殊ミルク全体を考えると、登録外の特殊ミルクはケトンフォーミュラ以外に腎疾患の特殊ミルクなど多くの種類が存在する。個別の疾患や個別の特殊ミルクだけに焦点をあてるのではなく、特殊ミルク全体の問題として包括的に取り組むべきであると考えられる。日本小児科学会薬事委員会でも討議され、日本小児科学会全体としても取り組むことになった。

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¹¹⁾。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も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歳以後も継続する必要がある。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。アトモキセチンについては、2010年に添付文書の改訂により18歳以降の継続投与が可能になった。今後コンサータ錠に関しても同様の扱いになるように活動している。

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¹²⁾、さらなる適応拡大と適応追加も進捗したが、未だ小児では「2歳以上の小児脳性麻痺患者の下肢痙縮に伴う尖足」にしか適応症は認められていない。今後小児における適応追加と適応拡大に向けて活動するとともに、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、2010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。2011年にも同様の夜間集会を行う予定である。

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、急性期の治療に類用されている。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¹³⁾。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。

小児のてんかん重積状態（けいれん重積状態）では、発作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かった。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¹⁴⁾、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きた³⁾。そこで、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ここ数年間活動した。この中で静注用のフェノバルビタールが医師主導治験により承認され、さらにホスフェニトインの承認も間近である。前者に関しては我が国でのエビデンスを確立すべく現在共同研究を行っており、今後これら2剤をガイドラインのなかで、どのように位置づけていくのか問題になる。ミダゾラムに関しても2010年秋に治験が開始された。将来的に静注用ロラゼパムの治験も企画されている。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が必要になってくると考えられる。

てんかんの治療に関しては、近年新規抗てんかん薬が次々導入され、「医療上必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」によりドラッグラグ解消の動きが促進されているが、現在のところ欧米で承認されているが我が国では未承認の薬を速やかに導入するというスタンスで進んでいる。これではいつまでも欧米の後を追うことになるため、今後は新薬の開発の早い時期から国際共同治験などに積極的に参加する方向性が必要である。また、新薬だけでなく費用

と有効性のバランスを考慮して、有効性が高く比較的安価な従来の抗てんかん薬を適切に使用していくこと、またケトン食療法や小児への適応症も含めて承認された迷走神経刺激療法などの治療にも薬事委員会として関与する必要がある。

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とアトモキセチン塩酸塩を中心にAD/HDの薬物療法をどのように行うべきか検討してきた。また小児期から治療をはじめ18歳に達した患者の処方継続に関する活動を行った結果、アトモキセチン塩酸塩に関し18歳以上の処方継続が承認された。海外ではこれら2剤以外にAD/HDに対する治療薬が承認されているが、我が国ではそれらの薬をどう考えるかなど、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く必要がある。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、近日中に改訂の予定である。

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 pp.227-259, 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 持続点滴療法の有効性. *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) 大塚頌子, 山内秀雄. イブニングセミナー3 (薬事委員会): 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. *脳と発達* 2011 (印刷中)
- 8) 大塚頌子. 日本における vigabatrin の使用実態調査. *脳と発達* 2011; 43: 61-64.
- 9) 日本てんかん学会薬事委員会報告 (委員長: 大澤真木子). Vigabatrin の使用実態調査. *てんかん研究* 2011; 28: 526-528.
- 10) てんかん治療ガイドライン 2010 監修 日本神経学会 編集 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会 医学書院, 東京, 2010.
- 11) 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.
- 12) 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を試み. *脳と発達* 2008; 40: 15-19.
- 13) 山本 仁, 林雅晴. エダラボ小児使用例に関する全国調査. *脳と発達* 2008; 40: 333-336.
- 14) 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.

G. 研究発表

第 52 回日本小児神経学会総会 イブニングセミナー3 (薬事委員会) 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 (座長: 大塚頌子, 山内秀雄) 2010 年 5 月 21 日

- 1) 宮本雄策, 山本仁. 静注用フェノバルビタール使用例の実態
- 2) 渡邊嘉章, 福島雅子, 大塚頌子. フェノバルビタール静脈注射剤の著効例
- 3) 酒井哲郎, 山内秀雄. 当院におけるフェノバルビタール静注用製剤 (静注用 PB) の使用経験
- 4) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. 小児けいれん重積およびけいれん頻発における静注用フェノバルビタールの有効性と安全性
- 5) 須貝研司. てんかんによる群発型けいれん重積に対するフェノバルビタール静注の投与量の検討
- 6) 今高城治. 当院における静注用フェノバルビタールの使用状況と共同研究実施上の問題点
- 7) 林北見. 小児けいれん重積症治療ガイドラインにおけるフェノバルビタール静注薬の位置づけ

第 52 回日本小児神経学会総会 イブニングセミナー5 (薬事委員会) 脳性麻痺のボツリヌス治療・問題症例の検討: よりよい下肢痙縮治療を目指して (座長: 根津敦夫, 高橋保彦) 2010 年 5 月 21 日

- 1) 吉田菜穂子. 痙直型両麻痺および片麻痺児でのボツリヌス治療の有効性の検討-当センターでの経験から-
- 2) 足立昌夫. 小児脳性麻痺下肢痙縮に対するボツリヌス投与の経験
- 3) 根津敦夫, 青山晴彦, 唐沢久美子ら. 小児脳性麻痺の尖足に対する A 型ボツリヌス毒素治療の長期予後
- 4) 高橋保彦. 脳性マヒ小児の下肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素療法

平成 22 年 3 月 9 日

厚生労働大臣 長 妻 昭 殿

社日本社団法人てんかん学会 理 事 長 兼子 直
社団法人日本小児神経学会 理 事 長 大澤 真木子

静脈注射用ホスフェニトイン製剤の早期承認について

未承認薬使用問題検討会議により、これまでてんかん治療に必要であるが、日本に導入されていない治療薬のいくつかは、開発に着手されたことは、我々てんかん医療に携わるものとして、たいへん心強く思い、またそのご尽力に対して感謝致しております。 その中の一つであるホスフェニトインは、てんかん重積状態の治療のために大変重要な薬剤です。てんかん発作が止まらなくなるてんかん重積状態は、緊急に発作を抑制しなければ、生命の危機に陥る可能性があるだけでなく、脳障害の後遺症が起こる危険性も高まるため、救急の集中治療が必要とされ、出来るだけ速やかに、かつ安全にけいれんを抑制し、その後の再発が起こらないように維持することが重要となります。 これまで緊急時の治療薬の一つとしてフェニトイン注射剤を使用してきましたが、フェニトイン注射剤は、pH12の強アルカリ性のため刺激性が強く、注射部位での疼痛や血管炎、時には重篤な血管壊死を起こすことが知られており、血管確保が難しい小児や老人ではてんかん重積状態が起こりやすいにもかかわらず、使用しにくいといった難点がありました。 ホスフェニトインはフェニトインのプロドラッグで、pHも8~9に調整されたため、刺激性がほとんどなく、フェニトインの欠点を改善した製剤であり、海外ではてんかん重積状態治療の第2選択薬として、既に多くの国で使用されています。日本では、平成18年7月28日開催の第9回未承認薬使用問題検討会議に取り上げられ、平成20年より開発が進められてきましたが、現在、開発もほぼ最終段階にあり、本年夏頃には製造販売承認申請を行うと聞いております。我々としては、できるだけ早く医療現場で使用できることを切望しており、今後承認申請された際には、早期に審査をしていただき、1日も早く承認していただきますよう、ご配慮頂ければ幸甚です。

以上

平成22年8月18日

厚生労働大臣 長妻 昭 殿
医薬食品局 高井康行 局長 殿
審査管理課 成田昌稔 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 兼子 直

ホスフェニトインの早期承認について

厚生労働省におかれましては、常々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。この度はてんかん重積状態および頻発状態に対するホスフェニトインの早期承認に関しお願い申し上げます。

てんか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発作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。そこで一刻も早く発作を頓挫させ、かつその効果が持続する静注薬が必要です。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、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。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。

てんかん重積状態に保険適応のあるフェニトインは、速効性についてはジアゼパムに劣りますが、ジアゼパムよりはるかに効果の持続が長いことが特徴的で、ジアゼパムと組み合わせて臨床現場でよく用いられてきました。しかし、安全性に関しては、強アルカリ性であるために静脈炎などの副作用をおこすことが、従来大きな問題でありました。今回開発治験が行われたホスフェニトインは体内でフェニトインに変わるため有効性は同じですが、注射時の刺激がなく安全性が高いとされています。このたび日本小児神経学会、日本てんかん学会の会員も多数本剤の開発治験に参加し、この薬が従来のフェニトインに比較し、効果は同等であり、安全性はよりすぐれていることを実感しました。

てんかん重積状態の治療に関与する両学会と致しましては、現在承認申請中の本剤を一日も早く承認いただきますよう、心からお願い申し上げます。

平成 22 年 9 月 28 日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿
医薬食品局 間杉 純局長 殿
審査管理課 成田昌稔課長 殿

日本小児神経学会 理事長 大澤真木子

ガバペンチンの小児適用の早期承認について

厚生労働省におかれましては、平素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。この度は小児てんかん治療薬ガバペンチン（商品名ガバペン）の小児適応の早期承認に関し、以下のようにお願い申し上げます。

最近 10 年間に、わが国でもいくつかの新たな抗てんかん薬が承認を受け、主に成人患者の薬物治療の選択肢が増えてきました。ガバペンチンはこのような抗てんかん薬の一つで、2006 年 7 月に「成人の他の抗てんかん薬で十分な効果が得られていないてんかん部分発作に対する併用療法」を適応症として承認されています。一方小児てんかんに関しては、1999 年に英国で部分発作を有する小児てんかん患者に対し、他の抗てんかん薬との併用療法が承認されて以降、2010 年 5 月現在で、欧米をはじめとした 60 カ国以上で承認されており、その有効性および安全性が示されています。

てんかんは小児期に発症する症例が多く、早期から十分な治療を行うことが患児の健やかな成長・発達を促し、学校および社会生活の改善をもたらすために重要です。また、小児てんかんには様々な難治てんかんが存在しますので、できるだけ多くの治療の選択肢があることが望ましく、また、成長過程で長期間内服することから、副作用に関する配慮はきわめて重要です。ガバペンチンは作用機序が他の抗てんかん薬と異なり、発作に関する有用性のみならず、他剤との相互作用が少なく、重大な副作用のない安全性に優れた薬であります。

私ども日本小児神経学会は日本てんかん学会とともに 2007 年に「小児てんかん治療薬の早期承認の要望書」を提出しております。その後、ファイザー製薬により、国内におけるガバペンチンの小児開発が進められ、このたび 2010 年 9 月に小児患者に対する用法・用量の追加を目的とする製造販売承認事項一部変更申請、ならびにシロップ剤の剤形追加を目的とした製造販売承認申請が行われたと聞いております。

我が国では小児適応を有する新規抗てんかん薬はラモトリギンのみの現状です。この度申請されたガバペンチンを 1 日でも早く承認いただきますよう、心からお願い申し上げます。

資料 4

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 の臨床上の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。

ホスフェニトンの効能・効果の記載に関する日本小児神経学会の見解

日本小児神経学会では、学会評議員 227 名を対象にホスフェニトインの効能・効果の記載に関する調査を行い、その結果を基に以下のような見解に達しましたので、ご報告いたします。なお、アンケート調査の回収率は 45% でした。

1. 本剤の効能・効果「てんかん重積状態(けいれん重積状態を含む)」について 効能・効果の「てんかん重積状態」に関連して、「てんかん重積状態(けいれん重積状態を含む)」が良いとした回答が 55% (56/102 件)、効能・効果への付記は不要であるが添付文書中に解説は必要とする回答が 37% (38/102 件)、「てんかん重積状態」のみで良いとした回答が 6% (6/102 件)、その他(未回答を含む)が 2% (2/102 件)であり、また、「その他」の 1 件は「けいれん重積状態(てんかん重積状態を含む)」との表記を推奨するものであった。このように「てんかん重積状態」だけでなく、何らかの記載を加えることにより、てんかん発作のみでなく、熱性けいれん、急性症候性発作などのてんかん以外の発作の重積状態を含むことをわかりやすく示すことを求める意見が 95/102 件 (93%) であった。その具体的方法として「てんかん重積状態(けいれん重積状態を含む)」と、「てんかん重積状態」として添付文書に説明を加える、の 2 つに意見が分かれ、前者の方がやや高率であったが、実際にはどちらの記載でも臨床現場ではそれほどの違いは無いと思われる。本学会としてどちらかを推奨するより、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と開発企業の今後の協議にゆだねることにしたい。

2. 本剤の効能・効果「てんかん発作頻発状態」について 「てんかん発作頻発状態」について、効能・効果としての記載が必要とする回答が 51% (52/102 件)、効能・効果としての記載は不要であるが添付文書中に解説は必要とする回答が 31% (32/102 件)、効能・効果又は添付文書中での記載は不要との回答が 17% (17/102 件)、その他が 1% (1/102 件)であった。また、「その他」の 1 件は「けいれん群発状態」との表記を推奨するものであった。このように発作頻発状態についても、頻発状態に関する何らかの記載を求める意見が合計 84/102 件 (82%) であった。その具体的方法として、効能・効果に「てんかん頻発状態」の記載が必要とする意見と、効能・効果には記載せず添付文書に記載するとの 2 つの意見に分かれ、前者がやや多かったが、実際には臨床現場ではそれほどの違いは無いと考えられる。本学会としてどちらかを推奨するより、開発企業と PMDA の協議にゆだねることにしたい。

2010 年 12 月 20 日

一般社団法人日本小児神経学会 理事長 大澤真木子
薬事委員会委員長 大塚 頌子

資料 5-2

日本小児神経学会評議員各位

日本小児神経学会薬事委員会委員長 大塚頌子

ホスフェニトイン効能・効果の記載に関する調査のお願い

このたび以下のような事情で、ホスフェニトイン効能・効果の記載に関する調査を行うことにいたしました。ご多忙中誠に恐縮に存じますが、どうぞご協力いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

(背景)

1) 我が国で使用可能なてんかん重積状態に対する静注薬は限られており、医療現場では新たな静注薬の開発が望まれていました。そのなかで、ノーベルファーマ社は上記ホスフェニトインの開発治験を終了し、2010年6月21日に本剤の承認申請を行いました。効能・効果として「てんかん重積状態（けいれん重積状態を含む）」と「てんかん発作頻発状態」を申請しております。

審査過程で医薬品医療機器総合機構(PMDA)より、効能・効果について、これらは用語の解釈や定義の問題であり、本剤だけの問題ではないため、関係学会等の意見を聞いてほしい。意見が明らかになってから、再度検討したいという意向が示されました。

2) この問題の背景として、用語としての「てんかん重積状態」に関する理解・解釈の混乱があります。「てんかん重積状態」は「status epilepticus」の翻訳であり、てんかん患者にみられるてんかん発作だけでなく、熱性けいれん、その他の急性症候性発作（脳炎・脳症、頭部外傷などに起因する急性発作）をすべて対象として含みます。また発作の様相により「けいれん性てんかん重積状態」と「非けいれん性てんかん重積状態」に分類されます。さらに、発作が持続する場合と短い発作であっても繰り返し起こり、発作と発作の間に意識が回復しない場合に分類されます。

一方臨床現場では、「てんかん重積状態」ということばの印象から、てんかん患者にみられるてんかん発作の重積状態だけを意味する用語と誤解される可能性や、実際に混乱している医師が存在すると考えられます。

3) 用語は世界中で同じですから、日本独自の解釈はあり得ません。薬の効能・効果として「てんかん重積状態」で学問的には対象は広くカバーされますので十分とも言えますが、なるべく臨床現場が混乱しないようにという配慮も必要です。

(小児神経学会薬事委員会の取り組み)

小児神経学会では大澤理事長を中心に長年てんかん重積状態の治療ガイドラインの策定を進めてきました。さらにホスフェニトインの治験にも積極的に参加しました。本剤が上市されるにあたり、PMDAの要望にも応えつつ、臨床現場が使用しやすい添付文書を作成したいとのノーベルファーマ社の意向は学会としても重要な問題と考えられます。そこで、同社からの要請に応じて、本剤の効能・効果の記載に関する調査を行うことに致しました。

アンケートの説明文は長いですが、お答えいただく項目は2項目だけです。どうぞよろしくお願い申し上げます。

資料 5-3

ホスフェニトイン効能・効果の記載に関する調査表

1. 本剤の効能・効果「てんかん重積状態(けいれん重積状態を含む)」について

[PMDA の見解]

「けいれん重積状態を含む」の記載については、「てんかん重積状態」とした場合であっても、「けいれん重積状態」は含まれると考えられること、類薬の効能・効果と比較した場合、「てんかん重積状態(けいれん重積状態を含む)」と記載することで、類薬の効能・効果では、てんかん重積状態にけいれん重積状態は含まれないと誤解される可能性があることから、「てんかん重積状態」と設定すべきと考える。

[申請企業の見解]

てんかん専門医でない医師の中には、「てんかん重積状態」は、てんかんが原因で引き起こされる発作の重積状態であり、てんかん以外の原因で引き起こされる発作の重積状態は「けいれん重積状態」等と認識している医師がいる。本剤が臨床現場で誤解のないように使用されるためには、効能・効果に敢えて「けいれん重積状態を含む」を付した方が良いと考える。

小児神経学会評議員への質問

本剤の効能・効果は下記のどちらが現場でわかりやすいでしょうか。なお、「てんかん重積状態」とした場合には、混乱を避けるために、添付文書の効能・効果の直ぐ下に「てんかん重積状態とは・・・の対象を含みます」との解説を追記することが検討されています。

- 回答
- 1) 「てんかん重積状態」のみが良い
 - 2) 「てんかん重積状態」が良いが、添付文書中に解説は必要
 - 3) 「てんかん重積状態(けいれん重積状態を含む)」が良い
 - 4) その他(自由に記載下さい)

2. 本剤の効能・効果「てんかん発作頻発状態」について

[PMDA の見解]

「てんかん重積状態」と「てんかん発作頻発状態」が意識の回復の有無により異なるとの説明は理解しますが、「てんかん発作頻発状態」については、現時点では学会を中心とした研究班における研究では一定の見解が示されているものの、国内外で明確に定義されていないこと、類薬の効能・効果と比較して、「てんかん発作頻発状態」と記載することにより、類薬と異なる効能・効果を有すると誤解される可能性があることから、「てんかん重積状態」と設定すべきと考える。

[申請企業の見解]

- ・ 治療法はてんかん重積状態と同じ方法が推奨されている。
- ・ 本剤の国内第Ⅲ相試験において、「てんかん発作頻発状態」に対する本剤の使用経験が得られている。

・ 「てんかん発作頻発状態」を「てんかん重積状態」の一部と解釈することに抵抗を感じる医師は少なからずいると考えられる。医師によって本剤の効能・効果の解釈にズレが生じることは、医療現場の混乱のもとである。

小児神経学会評議員への質問

本剤を「てんかん発作頻発状態」の患者さんに使用する場合、添付文書中（効能・効果欄又はその注意欄）に、「てんかん発作頻発状態」の文言が含まれている方がよいでしょうか。あるいは「てんかん重積状態」の効能・効果があるので「てんかん発作頻発状態」の記載がなくても医療現場では特に混乱は生じないと考えてよいでしょうか。

- 回答
- 1) 「てんかん発作頻発状態」の文言がある方がよい
 - 2) 「てんかん発作頻発状態」の文言はなくてもよいが、添付文書中に解説は必要
 - 3) 「てんかん発作頻発状態」の文言はなくてもよい
 - 4) その他（自由に記載下さい）

お名前
ご所属

以上です。ご協力ありがとうございました。

平成22年12月24日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿
厚生労働省健康局 疾病対策課 難波吉雄課長 殿
厚生労働省雇用均等・児童家庭局 母子保健課 泉 陽子課長 殿

日本小児神経学会 理事長 大澤真木子
同・薬事委員会委員長 大塚 頌子

難治てんかんの治療に用いられる『ケトン・フォーミュラ』に関する要望

厚生労働省におかれましては、平素薬事行政ならびに国民の健康・福祉の向上に一方ならぬご尽力を賜り、心から感謝申し上げます。

今回は小児難治てんかんおよびその他の代謝疾患の治療に用いられる『ケトン・フォーミュラ』の安定供給を確保するために、『ケトン・フォーミュラ』を厚生労働省の補助金対象の特殊ミルクにさせていただくことをお願い申し上げます。

最近10年間に、わが国でもいくつかの新規抗てんかん薬が承認されましたが、難治てんかんをもつ小児に使用できる医薬品は未だ限られており、薬物療法だけでは発作の改善が見られない小児が数多く存在します。てんかんは小児期に発症する症例が多く、早期から十分な治療を行うことが患児の健やかな成長・発達を促し、学校および社会生活の改善をもたらすために重要です。

ケトン食療法は1960年以降種々の抗てんかん薬の開発に伴い、一時はあまり用いられなくなっておりましたが、1990年代からその効果が再評価されはじめ、日本でも2004年頃から使用例が増え、当学会での治療報告も増えてきました。また、糖質代謝の先天性異常であるグルコーストランスポーター1異常症では、乳児期からのてんかん発症、精神運動発達遅滞を来しますが、従来の抗てんかん薬が無効で、ケトン食療法が唯一の治療法であります。これら代謝異常症を基礎疾患とする症例を含めすべての難治てんかんに対し、ケトン食療法は有力な治療法であることが世界中で認識されています。

ケトン食の作用機序としては、体内のケトン指数を一定の範囲に維持することがてんかん発作の軽減に関与すると考えられております。ケトン食は市販のオイル・油脂分の多い食材を主な食材として調理するのですが、特殊ミルクであるケトン・フォーミュラをケトン食の一部として使用することにより、食事のバランスの改善とバラエティを増やすことが容易になります。また、乳児であればケトン・フォーミュラを主に用いてケトン食療法を行うことが可能です。このようにケトン・フォーミュラがあれば保護者の負担も軽減され、長期のケトン食療法の継続が可能となります。

現在、ケトン・フォーミュラは特殊ミルクを製造している民間企業より無償で供給されておりますが、ここ数年急激に使用症例数が増え、さらに増加が見込まれる状況です。今後ともケトン食療法を治療法として選択し続けるためには、ケトン・フォーミュラを厚生労働省の補助金対象の特殊ミルクに位置づけていただくことにより、ケトン・フォーミュラの安定的な製造・供給の確保を容易にさせていただくことが必須ではないかと考えます。

ケトン・フォーミュラに関する厚生労働省の特段のご高配を切にお願い申し上げます。

「優先順位表・チェックリストの作成等」

研究分担者 日本小児血液学会・日本小児がん学会 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

研究要旨

小児血液腫瘍分野において必要かつ有望な未承認薬や適応外医薬品の適応拡大を目指し、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に通じた活動と、独自の治験・臨床試験推進の2方向の活動を行うと同時に、医学の進歩に合わせた新たな優先順位表の作成のために、学会評議員を対象とした調査を行った。

共同研究者（50音順）

荒木夕字子	東京大学大学院	公衆衛生学
沖本 由理	千葉こども病院	血液腫瘍科
加藤 俊一	東海大学医学部	小児科
嶋 緑倫	奈良県立医科大学	小児科
杉山 正彦	東京大学医学部	小児外科
陳 基明	日本大学板橋病院	小児科
富澤 大輔	東京医科歯科大学	小児科
永利 義久	埼玉県立小児医療センター	血液腫瘍科
正木 英一	国立成育医療研究センター	放射線診療部
麦島 秀雄	日本大学医学部	小児科

A. 研究目的

小児の血液・腫瘍疾患に用いられる医薬品は、主に成人領域で開発された薬剤が多く、年齢に関わりなくその適応疾患名によって承認されている。しかしながら、小児患者に対しては「安全性は確立されていない」「慎重投与」と明記されるなど、十分な安全性情報が存在しないのが現状である。

さらに当該分野では、良性血液腫瘍から悪性固形腫瘍まで、幅広い疾患を対象とするのみならず、治療に伴う悪心嘔吐や感染症、免疫不全などの多くの合併症に対する治療薬も必要となるため、このような薬剤を含めると、上記の問題は非常に幅広い領域

にわたる。

本研究では、このような小児血液・腫瘍疾患分野において、なお残存する未承認薬、適応外医薬品、保険未収載の医療技術などの臨床導入と適応拡大を目的として、様々な方向から実効性のある研究活動を行って行政への反映を図る。

B. 研究方法

1. 適応外薬・未承認薬問題

厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、以下の薬剤を含む優先順位表を提出し、同会議の委員およびワーキング委員と協議しつつ、公知申請あるいは治験等を通じた開発を促進するような議論を行った。

1. エルウィニア L-アスパラギナーゼ
2. パリビズマブ
3. グルカルピターゼ
4. エプタコグ アルファ（活性型）
5. イソトレチノイン（13-cis retinoic acid）
6. テモゾロミド
7. イホスファミド
8. フルコナゾール懸濁液
9. ビンプラスチン

2. 治験・臨床試験推進

従来より、学会内で必要と考えられている薬剤の

治験と臨床試験を推進するよう、他の研究班と協働して医師主導治験、研究者主導臨床試験を行うと共に、関係企業に働きかけ、治験実施と症例登録推進を促した。

3. 学会評議員を対象としたアンケート調査

医学の進歩に合わせた新たな優先順位表の作成のために、学会評議員を対象とした調査を実施した。

C. 結果

1. 適応外薬・未承認薬問題

当該分野では9薬剤の検討がなされており、4剤が企業への開発要請または治験への着手、1剤が医師主導治験、1剤が公知申請へ進む予定である。

2. 治験・臨床試験推進

以下の薬剤に対する企業主導治験の準備および実施に積極的に協力した。

(1) 現在実施中の企業治験

- ① カスポファンギン（抗真菌剤）
- ② アプレピタント（制吐剤）
- ③ クロファラビン（抗悪性腫瘍剤）

(2) 現在準備中の企業治験

- ① エルウィナーゼ
- ② ムラミル酸ペプチド

(3) 研究者主導臨床試験の推進

平成19年度厚生労働科学研究（がん臨床研究事業）牧本班にて、適応外薬剤の塩酸ノギテカンを含む併用療法の臨床試験を実施しており、この併用療法に関する高度医療申請を行った（条件付承認）。また、平成20年度厚生労働科学研究（医療技術実用化総合研究事業）牧本班にて、テモゾロミド、経口エトポシド、ピノレルピンを含む併用療法の臨床試験を実施した。これらは、公的研究費を用いた信頼性の高いデータを還元することで、2課長通知を利用した適応拡大も目標とする。また、従来から行っている新規発症患者を対象とした併用療法の多施設共同臨床試験も継続中である。

3. 学会評議員を対象としたアンケート調査

日本小児血液学会から9件、日本小児がん学会から17件の回答があり、適応外薬剤11品目、未承認薬剤25品目を含んでいた。今後、それぞれの薬剤に対して、適切な対応を学会内で検討していく予定である。

D. 考察と結論

小児血液・腫瘍疾患領域への必要な薬剤導入と適応外使用薬剤の適応拡大について、必要な方略を検討し、根拠情報の収集、治験および臨床試験への支援と協力、行政との共同歩調など、多方面からの活動を支援、または直接実行して成果を上げてきた。

当該分野では「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」によって6薬剤の適応拡大を実現したものの、依然、適応外医薬品問題が解決したとは言い難い状況であり、厚生労働省の新プロジェクト「医療上の必要性の高い医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」等の行政事業を利用し、今後も問題を図っていく。

E. 研究発表

1. Araki Y, Makimoto A, et al. Secondary Neoplasms After Retinoblastoma Treatment: Retrospective Cohort Study of 754 Patients in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2010. [in press]
2. Watanabe A, Hosono A, Makimoto A. Metastatic Wilms' tumor in an adolescent successfully treated with multimodal pediatric therapy. *Pediatr Int*. 2010 Oct;52(5):836-8.
3. Momota H, Makimoto A, et al. Acute lymphoblastic leukemia after temozolomide treatment for anaplastic astrocytoma in a child with a germline TP53 mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep;55(3):577-9.
4. Kimura T, Makimoto A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. *Int J Clin*

Pharmacol Ther. 2010 ;48(5):327-334.

5. 牧本 敦、小児がん患者を診る. レジデントノート 12(9): p1548-1552, 2010.
6. 船越康智、牧本 敦、小児がんの特徴的ながん化学療法に伴う副作用対策. 支持・緩和薬物療法マスター 江口研二他(編), メジカルビュー社(東京), pp119-122, 2010.

「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」

研究分担者 日本小児アレルギー学会 宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 小児科

研究要旨

重症心身障害児（者）は喘鳴を呈する合併症をもっていることが多いため、気管支喘息の診断が困難なことが多い。また、肺機能検査、気道過敏性試験などの検査が実施できない症例が多く、診断のために実施できる検査に限りがある。そのため、重症心身障害児（者）において気管支喘息治療が正しく行われにくいと危惧された。そこで、現在の重症心身障害児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）実態の把握を目的にアンケート調査を行った。重症心身障害児（者）で気管支喘息の診断が高率になされていた。診断指針の必要性が示唆された。テオフィリン製剤が約3割の患者に使われていた。痙攣など神経疾患をもつ小児が多い重症心身障害児には慎重投与されることを啓発する必要があると考えられた。

研究協力者

河野 陽一	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学
井上 壽茂	住友病院 小児科
岩田 力	東京家政大学 家政学部児童学科
栗原 和幸	神奈川県立こども医療センター アレルギー科
海老澤 元宏	国立病院機構相模原病院臨床 研究センター
勝沼 俊雄	東京慈恵医科大学 小児科
近藤 直実	岐阜大学大学院医学研究科 小児病態学
西間 三馨	国立病院機構福岡病院
森川 昭廣	北関東アレルギー研究所
西牟田 敏之	国立病院機構下志津病院
岡田 邦之	埼玉医科大学 小児科
佐藤 一樹	国立病院機構下志津病院 小児科
本莊 哲	国立病院機構福岡病院 小児科
藤澤 隆夫	国立病院機構三重病院 小児科
細木 興亜	国立病院機構三重病院 小児科
宮野前 健	国立病院機構南京都病院 小児科
多田羅 勝義	国立病院機構徳島病院 小児科
長谷川 久弥	東京女子医科大学東医療センター 新生児科

A. 研究目的

重症心身障害児（者）における気管支喘息適正診療の確立

重症心身障害児（者）の気管支喘息に対して吸入ステロイド薬による治療を行う際、吸入手技上適した形状の薬剤がないため、効率のよい治療ができなかった。

ブデソニド吸入用懸濁液（商品名パルミコート吸入液）（0.25mg、0.5mg）が2006年9月に薬価収載され、重症心身障害児（者）の気管支喘息治療に適しているので、大きな期待が寄せられた。

ところが、添付文書の適応年齢が6ヵ月以上5歳未満の乳幼児となっており、6歳以上の患児ではオフラベル使用となることが問題点として指摘されていた。しかし、平成22年にその6歳から15歳も保険適応となり、医療制度上はオフラベルではなくなり解決されたことになった。

重症心身障害児（者）は喘鳴を呈する合併症をもっていることが多いため、気管支喘息の診断が困難なことが多い。また、肺機能検査、気道過敏性試験などの検査が実施できない症例が多く、診断のために実施できる検査に限りがある。そのため、重症心身障害児（者）において気管支喘息治療が正しく行われにくいと危惧された。