

2024 年度第 1 回てんかん診療支援コーディネーター研修会・
全国てんかん対策連絡協議会

2024年7月21日（日）10：00～17：00

第一部 10時～ てんかん診療支援コーディネーター研修会

全国てんかん地域診療支援整備事業の現況と
新規抗てんかん薬



国立精神・神経医療研究センター(NCNP)病院
てんかん診療部、総合てんかんセンター
中川栄二



1

領域横断的な、てんかんと神経疾患の世界的行動指針案(2022 IGAP)



(国際抗てんかん連盟のホームページより)

About ILAE

Guidelines

Congresses

Regions & Countries

Journals

Partners

Draft Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy
and Other Neurological Disorders (IGAP)



90%の患者さんは、
てんかんが、治療可能な、
中枢神経系(脳)の病気である
ことを理解しています。

80%の患者さんは、
適切な費用で、安全な抗てんかん
発作薬で治療できる環境にいます。

70%の患者さんは、
良好にてんかん発作が
抑制されています。

WHO2022年1月：150回業務執行理事会決議

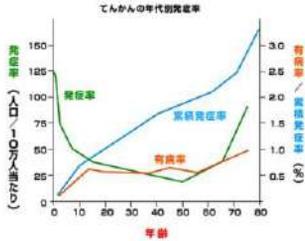
<https://www.who.int/publications/m/item/intersectoral-global-action-plan-on-epilepsy-and-other-neurological-disorders-2022-2031>

学会関連資料(jes-jp.org)

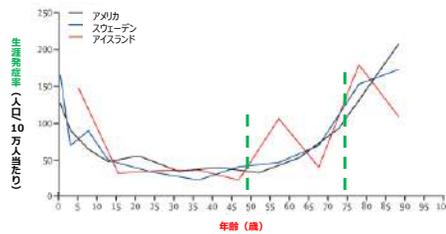
てんかん患者数、増加傾向か減少傾向か？

- てんかんは、小児から高齢者まで、どの年齢でも誰でもが発症する可能性がある患者数の多い病気（**0.8～1%：本邦約100万人**）
- 特に**高齢者の発症率は高く**、高齢者人口の増加しているわが国では、今後更にてんかん医療の必要性が増加する
- てんかん患者の7～8割は適切な内科的・外科的治療により発作が抑制され、日常生活や就労を含む社会生活を営むことが可能である
- わが国では**成人てんかんを診る専門医**が不足している
- **てんかんに対する知識不足と偏見**から、患者の社会進出が妨げられている

- てんかんの発症率は最年少および最年長の年齢層で最も高い。
- 発症率は50歳以降着実に増加し、75歳以上の人の発症率が最も高くなる

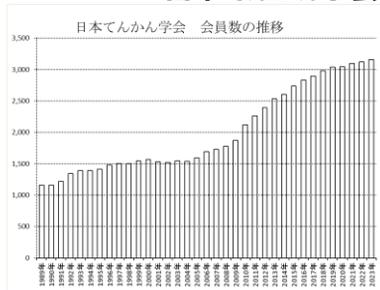


Haut SR, et al. Lancet Neurol. 2006 5(2):148-157



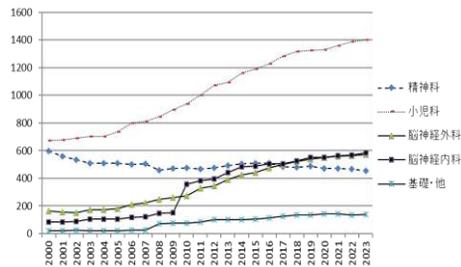
Sen A, et al. Lancet. 2020 ;395(10225):735-748.

日本てんかん学会 会員数・専門医数の変化



会員の専門割合 2023年9月1日現在

	2022.9	2023.9
小児科	1388	1400
精神科	468	458
脳神経内科	566	585
脳神経外科	563	573
基礎・医師以外	136	140
合計	3121	3156 (人)



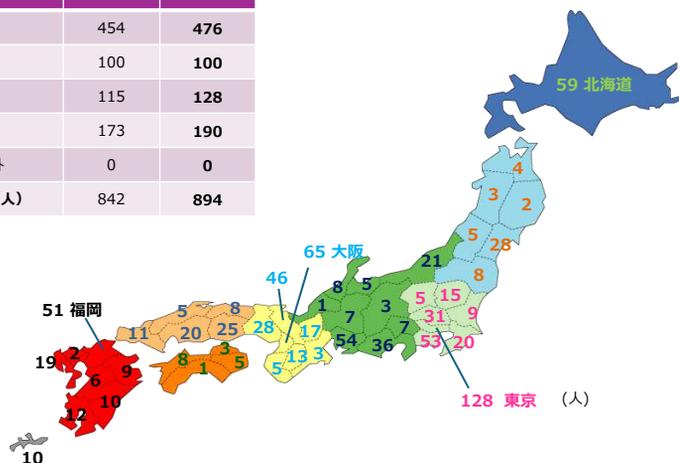
てんかん専門医の専門割合 2023年10月1日現在

	2022.9	2023.10
小児科	454	476
精神科	100	100
脳神経内科	115	128
脳神経外科	173	190
基礎・医師以外	0	0 (人)
合計	842	894

2023年度日本てんかん学会社員総会資料および日本てんかん学会HP専門医名簿参照

てんかん学会専門医の地域分布

	2022.9	2023.10
小児科	454	476
精神科	100	100
脳神経内科	115	128
脳神経外科	173	190
基礎・医師以外	0	0
合計 (人)	842	894



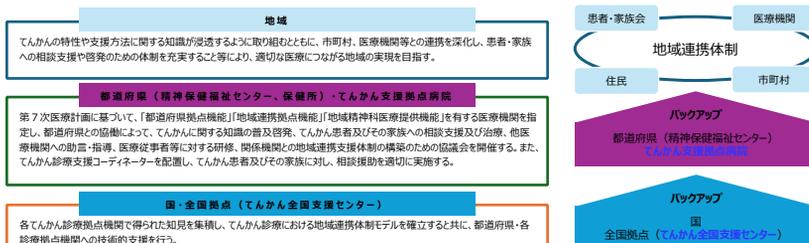
2023年度日本てんかん学会社員総会資料および日本てんかん学会HP専門医名簿参照

てんかん地域診療連携体制整備事業

てんかん患者が、地域において適切な支援を受けられるよう、てんかん診療における地域連携の在り方を提示し、てんかん拠点医療機関間のネットワーク強化により全国で均一なてんかん診療を行える体制を整備。

現状と課題

平成30年度からの第7次医療計画により、各都道府県において、多様な精神疾患等に対応できる医療連携体制の構築に向けて、「良質かつ適切な精神障害者に対する医療の提供を確保するための指針」を踏まえて、多様な精神疾患等ごとに医療機能を明確化することとされており、国が国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターをてんかん全国支援センターに指定し、都道府県において、てんかんの治療を専門的に行っている医療機関のうち、1か所をてんかん支援拠点病院として指定し、各都道府県のてんかんの医療連携体制の構築に向けて、知見の集積やてんかん診療のネットワーク作り等を引き続き進めていく必要がある。



期待される成果

1. 地域住民や医療従事者に対して、てんかんに関する正しい知識の普及
2. てんかん診療における地域連携体制構築、てんかん診療の均てん化

6

事業内容

てんかんの専門医療機関の地域数の増加、まずは三次医療圏（都道府県）の設置を目指し、てんかん支援拠点病院を設置する都道府県に対して国庫補助（1/2）を行う。

主な事業内容

1. てんかん患者・家族の治療及び相談支援
 2. てんかん治療医療連携協議会の設置・運営、
 3. てんかん診療支援コーディネーター（※）の配置
 4. 医療従事者（医師、看護師等）等向け研修、
 5. 市民向けの普及啓発（公開講座、講演、リーフレットの作成等）
- ※てんかん診療支援コーディネーター
精神障害者福祉に理解と熱意を有し、てんかん患者及びその家族に対し相談援助を適切に実施する能力を有する医師、福祉に関する国家資格を有する者

てんかん支援拠点病院の要件

てんかんの治療を専門に行っている次に掲げる要件を全て満たす医療機関

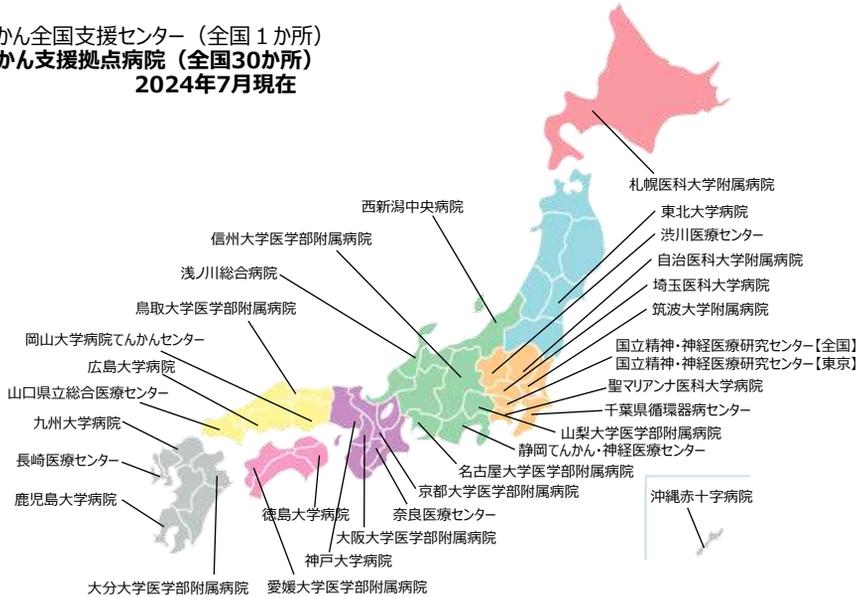
1. 日本てんかん学会、日本神経学会、日本精神神経学会、日本小児科神経学会、又は日本脳神経外科学会が定める専門医が1名以上配置されていること。
2. 脳波検査やMRIが整備されているほか、発作時ビデオ脳波モニタリングによる診断が行えること。
3. てんかんの外科治療のほか、複数の診療科による集学的治療を行えること。

参照医療機関（令和6年7月時点）

- ・ てんかん全国支援センター（1か所）：国立精神・神経医療研究センター
- ・ てんかん支援拠点病院（30か所）：
 - 北海道（札幌医科大学附属病院）、宮城県（東北大学病院）、茨城県（筑波大学附属病院）、栃木県（自治医科大学附属病院）、群馬県（渋川医療センター）、埼玉県（埼玉医科大学病院）、千葉県（千葉県循環器病センター）、東京都（国立精神・神経医療研究センター）、神奈川県（聖マリアンナ医科大学病院）、新潟県（西新潟中央病院）、石川県（浅川総合病院）、山梨県（山梨大学医学部附属病院）、長野県（信州大学医学部附属病院）、静岡県（静岡てんかん・神経医療センター）、愛知県（名古屋大学医学部附属病院）、京都府（京都大学医学部附属病院）
 - 大阪府（大阪大学医学部附属病院）、兵庫県（神戸大学医学部附属病院）、奈良県（奈良医療センター）、鳥取県（鳥取大学医学部附属病院）、岡山県（岡山大学病院てんかんセンター）、広島県（広島大学病院）、山口県（山口県立総合医療センター）、徳島県（徳島大学病院）、愛媛県（愛媛大学）、福岡県（九州大学病院）、長崎県（長崎医療センター）、鹿児島県（鹿児島大学病院）、大分県（大分大学病院）、沖縄県（沖縄赤十字病院）

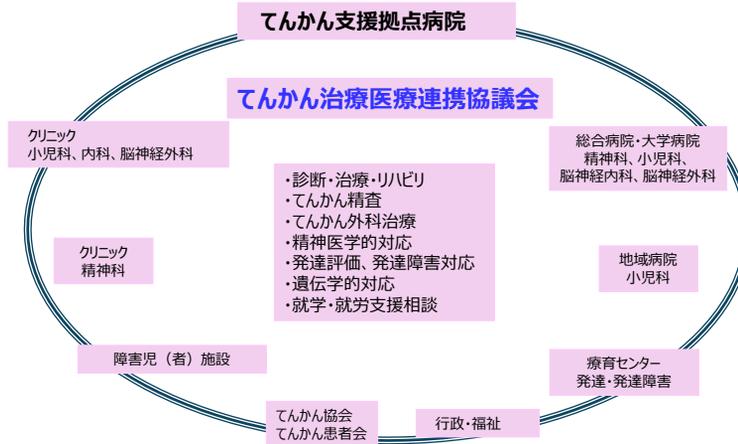
てんかん全国支援センター及びてんかん支援拠点病院

てんかん全国支援センター（全国1か所）
てんかん支援拠点病院（全国30か所）
2024年7月現在



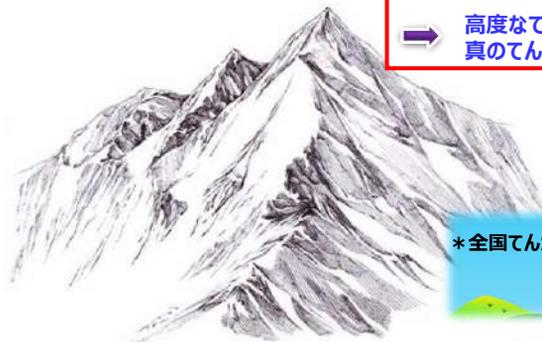
てんかん地域診療連携体制事業(てんかん整備事業)

てんかん地域診療コンソーシアム 多職種連携



中川栄二. 医療. 2023.

本邦におけるてんかん医療体制の構築



(1) 日本てんかん学会
包括的てんかん専門医療施設

⇒ 高度なてんかん診断・治療・研究機関
真のてんかんセンター

*全国てんかんセンター協議会(JEPICA)認定施設

⇒ メディカルスタッフ教育の役割

(2) 厚労省・自治体整備事業
てんかん支援拠点病院

⇒ すそ野を広げるてんかん診療調整機関

てんかん学会 包括的てんかん専門医療施設：基準

以下の条件 1) ～ 7) のすべてを満たすこと。

- 1) 日本てんかん学会認定研修施設
- 2) あらゆる年齢に対応できる専門的なてんかん診療を行っている
日本精神神経学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会、日本小児神経学会が認定する常勤の専門医が各1名以上おり、
それぞれは日本てんかん学会が認定する専門医ないし日本てんかん学会主催の教育的セミナーを受講した者
- 3) 長時間ビデオ脳波同時記録検査に基づくてんかん診断（年間50件以上）
- 4) MRI装置を常備する施設であること。
- 5) てんかん医療を運営するための委員会会議の定期的開催（年間3回以上）
委員は医師、看護師、臨床検査技師、MSW or PSW、てんかん診療支援コーディネーター、連携医療事務
- 6) てんかん医療に携わる多職種合同てんかん症例検討会の実施（月1回以上）
- 7) 診療実績が下記の①～④すべてを満たすこと
 - ① てんかん手術の常時実施
 - ② けいれん重積状態に対する入院管理の常時実施
 - ③ てんかんに併存する精神医学的問題に対する専門的診断および診療の常時実施
 - ④ 指定難病・小児慢性特定疾患に合併した薬剤治療抵抗性てんかんの診療の常時実施

11

2024年度包括的てんかん専門医療施設認定 2024年7月21日現在

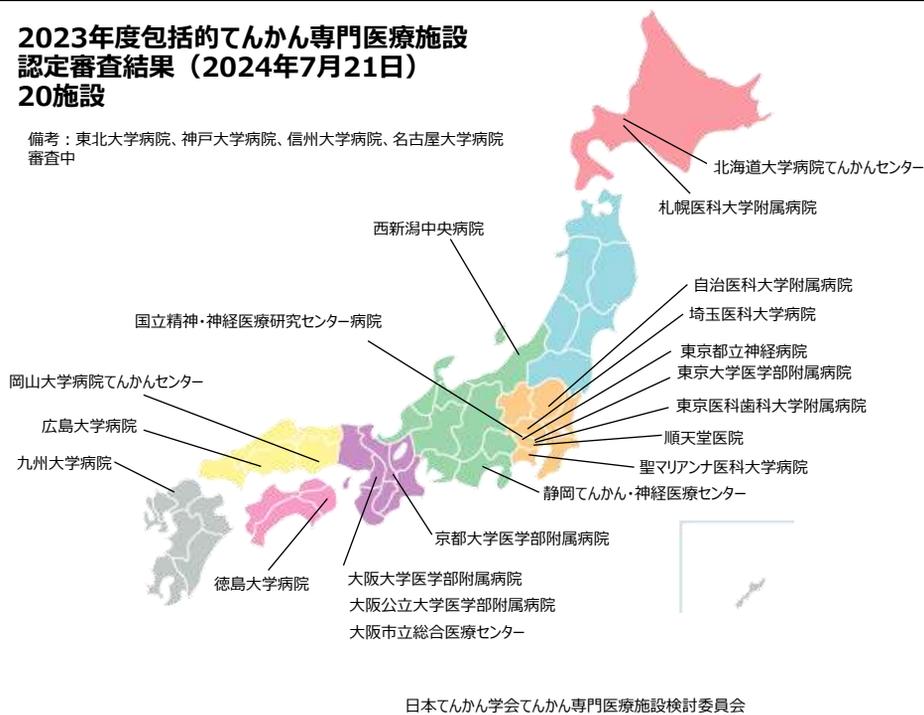
北海道公立大学法人 札幌医科大学
北海道大学病院てんかんセンター
国立病院機構 吉新潟中央病院
埼玉医科大学病院
東京大学医学部附属病院てんかんセンター
東京医科大学
順天堂大学医学部附属順天堂医院
地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立神経病院
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター
聖マリアナ医科大学病院てんかんセンター
自治医科大学附属病院
国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター
大阪公立大学医学部附属病院
京都大学医学部附属病院
岡山大学
広島大学病院
徳島大学病院
九州大学病院
* 信州大学医学部附属病院
* 大阪大学医学部附属病院
大阪市立総合医療センター
* 名古屋大学医学部附属病院

20施設
(24施設予定)

* *
審議中：東北大学病院、神戸大学病院

2023年度包括的てんかん専門医療施設 認定審査結果（2024年7月21日） 20施設

備考：東北大学病院、神戸大学病院、信州大学病院、名古屋大学病院
審査中



てんかん地域診療連携体制整備事業

- (1) てんかん地域診療連携：移行期医療
- (2) てんかん診療支援コーディネーター認定制度
- (3) てんかん支援ネットワークの構築
- (4) てんかん遠隔医療の推進



National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

全国てんかん診療ネットワーク

てんかん
支援
ネットワーク

MENU

ホーム

一般の方へ/
ご家族の方へ

てんかん診療に
関わっている方へ

てんかん支援
ネットワーク施設一覧

てんかん 支援 ネットワーク

Epilepsy
Support Network
JAPAN



このサイトはてんかんの地域診療連携の推進を目的として
厚生労働省・都道府県およびてんかん学会・てんかん協会・全国てんかんセンター協議会の支援を下に
てんかん地域診療連携体制整備事業により運営されています。

お知らせ Information

2023-09-26	施設一覧を更新しました	>
2023-08-28	施設一覧を更新しました	>
2022-08-04	施設一覧を更新しました	>

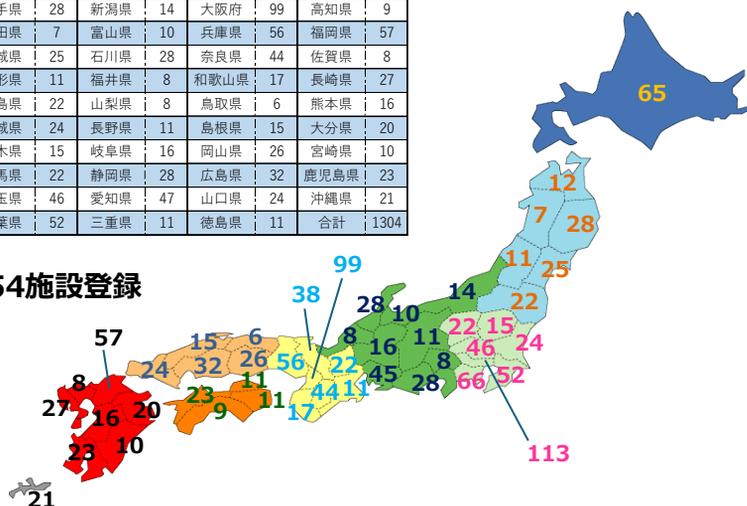
[一覧へ >](#)

NCNP. てんかん診療全国拠点機関 HPより

てんかん支援ネットワーク 都道府県別登録施設数

北海道	65	東京都	113	滋賀県	22	香川県	11
青森県	12	神奈川県	66	京都府	38	愛媛県	23
岩手県	28	新潟県	14	大阪府	99	高知県	9
秋田県	7	富山県	10	兵庫県	56	福岡県	57
宮城県	25	石川県	28	奈良県	44	佐賀県	8
山形県	11	福井県	8	和歌山県	17	長崎県	27
福島県	22	山梨県	8	鳥取県	6	熊本県	16
茨城県	24	長野県	11	島根県	15	大分県	20
栃木県	15	岐阜県	16	岡山県	26	宮崎県	10
群馬県	22	静岡県	28	広島県	32	鹿児島県	23
埼玉県	46	愛知県	47	山口県	24	沖縄県	21
千葉県	52	三重県	11	徳島県	11	合計	1304

1,554施設登録



2023年12月5日現在

nanacaraの遠隔診療



NCNP精神神経研究開発費：てんかん整備事業のてんかん診療ネットワークを利用したてんかん遠隔医療の推進

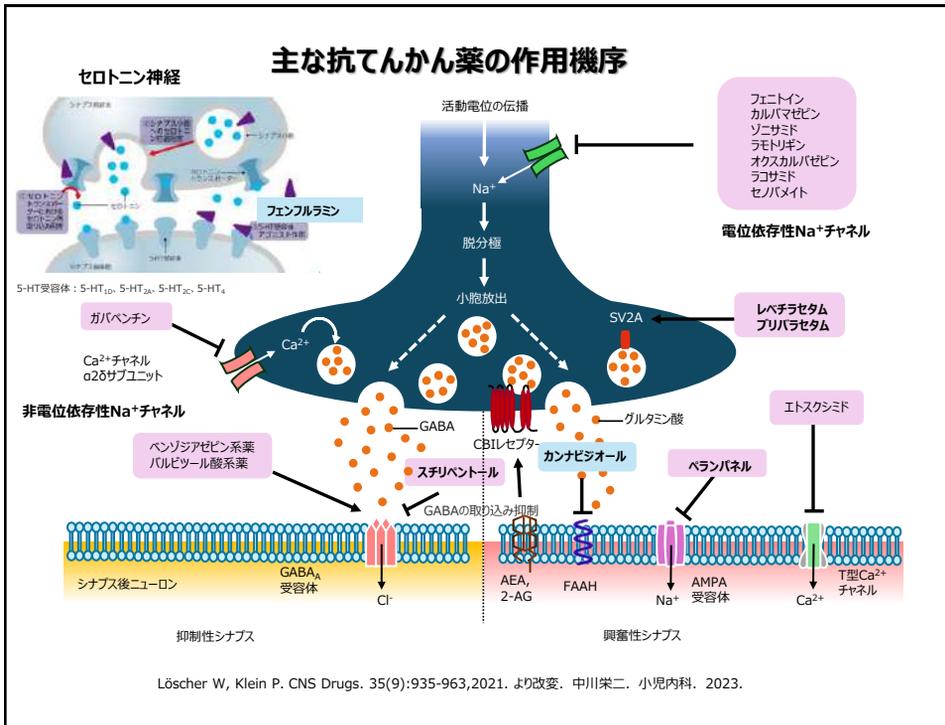
The 1st Epilepsy International Press Conference 2024年韓国てんかん学会 ソウル 2024年6月21～22日



그 근거로 우리나라와 다르게 뇌전증 치료와 포괄적 관리가 잘 이뤄지고 있는 일본과 미국의 의료체계 등을 들었다.

日米に遅れをとっている「総合てんかんケア」をどう改善するか？

[메디포뉴스 \(medifonews.com\)](http://medifonews.com)



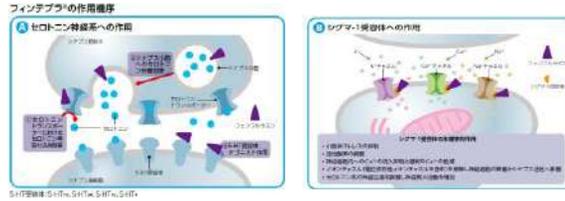
新規抗てんかん薬と適応 (2024年7月現在)

一般名	略号	適応
1. トピラメート	TPM	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
2. ラモトリギン	LTG	てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、定型欠神発作 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作 レノックス・ガストー症候群における全般発作、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
3. レベチラセタム	LEV	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
4. ガバペンチン	GBP	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法、3歳以上
5. スチリペンチール	STP	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないドラベ症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法、1歳以上
6. ルフィナマイド	RUF	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
7. ラコサミド	LCM	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、他の抗てんかん薬で効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
8. ペランパネル	PER	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
9. ビガバトリン	VGB	点頭てんかん、生後4週以上、処方登録医のみ
10. エベリムス	EVE	結節性硬化症
11. フェンフルラミン	FFA	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない下記の下記の患者におけるてんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法：ドラベ症候群・レノックス・ガストー症候群

中川栄二 東京都医師会雑誌. 2020. 中川栄二. 小児内科. 2023.

フェンフルラミンのLennox-Gastaut症候群への適応拡大

- フェンフルラミン（FFA；フィンテプラ®）は、a) セロトニン放出作用、b) 5-HT_{1D}、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}受容体に対する作動性作用、c) シグマ-1受容体に対する正のモジュレーターとしての作用を介して、**Dravet症候群及びLennox-Gastaut症候群の発作減少に寄与すると考えられる治療薬**。



- FFAは、**Lennox-Gastaut症候群（LGS）患者の転倒発作回数をプラセボ投与に比べて統計学的に有意に減少させ**（主要評価項目）、**転倒発作回数がベースラインから50%以上減少した患者はプラセボ投与に比べて統計学的に有意に高い割合だった**（副次評価項目）。
- FFAの重大な副作用は心臓弁膜症（頻度不明）、肺動脈性肺高血圧症（頻度不明）及びセロトニン症候群（頻度不明）であり、主な副作用は、疲労、食欲減退及び傾眠が10%以上、下痢、体重減少、心エコー像異常*、嗜眠及び痙攣発作が5%以上10%未満だった。
*病理的变化ではない
- FFAを投与した時の、フェンフルラミン及びその活性代謝物（ノルフェンフルラミン）の薬物動態パラメータに対する食事の影響は認められなかった。

2024年3月電子添文（第4版）

ビリバラセタムの承認



製造販売承認取得のご案内

敬啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

本薬は新たな抗てんかん薬として期待を高め、早く臨床へ上げます。このたびは、おんかん薬「ブリアビアクト」の製造販売承認が、ブリアビアクト（錠25mg）及びブリアビアクト（錠50mg）につきまして、製造販売承認を賜りましたこと、この機会に改めて御礼申し上げます。

ブリアビアクトは、日本を窓口アジア圏で実装された3つの臨床試験（EPOCH1試験及びEPOCH2試験）にて有効性と安全性が評価されたおんかん薬です。

併せて、これまでおんかん薬としてオーラパチン、ピモリットを販売してまいりましたが、ごんかん薬に新たな治療薬の選択肢を増やすことで、ごんかん薬にもより広大な患者さんへ、治療を提供できると、このたびも御礼申し上げます。

なお、副作用発生経路等につきましては、改めてご案内いたします。

今後とも一層のご指導と御礼を賜りますようお願い申し上げます。

敬啓
おんかん薬 株式会社

● 製造販売承認
錠25mg、錠50mgの製造販売承認が取得されました。

● 承認内容
錠25mg、錠50mgの製造販売承認が取得されました。併せて、副作用のリスクを低減するための副作用発生経路も明らかになりました。

● 承認内容
錠25mg、錠50mgの製造販売承認が取得されました。併せて、副作用のリスクを低減するための副作用発生経路も明らかになりました。

● 承認内容
錠25mg、錠50mgの製造販売承認が取得されました。併せて、副作用のリスクを低減するための副作用発生経路も明らかになりました。



ドラベ症候群 新規開発抗てんかん薬

Figure 1. Pharmacologic agents approved or in development for Dravet syndrome

Footnote: CLB, clobazam; CNS, central nervous system; DS, Dravet syndrome; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; VPA, valproic acid.



* Approved in EU (2007), Canada (2012), and Japan (2012) in conjunction with CLB and VPA as adjunctive therapy of refractory generalized tonic-clonic seizures in patients with DS whose seizures are not adequately controlled with CLB and VPA. Approved in the USA (2018) for the treatment of seizures associated with DS in patients 2 years of age and older taking CLB.

* Approved in the USA (2018) for the treatment of seizures associated with LGS or DS in patients 2 years of age. Approved in the USA (2019, Epidiolex®) for use as adjunctive therapy of seizures associated with LGS or DS, in conjunction with CLB, for patients 2 years of age and older.

* Approved in the USA (June 2020) for the treatment of seizures associated with DS in patients 2 years of age and older; awaiting approval in the EU.

Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expert Rev Neurother. 2020 Oct;20(10):1065-1079.

27

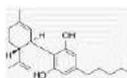
レノックス・ガストー症候群 (LGS)、ドラベ症候群 (DS) または結節性硬化症 (TSC) と関連する発作に対する併用療法として、カンナビジオール経口液剤 (GWP42003-P) の安全性および有効性を検討する非盲検試験

▶ 治験薬カンナビジオールについて

- ✓ **カンナビジオール (Cannabidiol : CBD)** は、少なくとも113ある**カンナビノイド (大麻草に含まれる化学物質の総称) のひとつ**。THC、CBN、CBDはカンナビノイドの三大成分として知られる。大麻には抗てんかん作用や鎮静作用があることが古くから知られていた。
- ✓ 多くの試験から**良好な安全性の特徴、忍容性があり**、テトラヒドロカンナビノール (THC) のような典型的な効果 (麻薬・精神作用) はなく、**乱用、依存、身体依存、耐性はみられない**。
- ✓ LGS、DS および TSC と関連するてんかんに対するカンナビジオール 経口液剤の有効性および安全性は、日本人以外の患者を対象とした無作為化プラセボ対照臨床試験 5 試験により実証されている。

▶ 他国での承認状況

- ✓ **アメリカ、EU、イギリスではLGS、DS、TSC対象に、オーストラリアではLGS、DS対象に、既に「エビディオレックス® (カンナビジオール)」として承認されている。**



GW GREENWICH
PHARMACEUTICALS

大麻“使用”禁止盛り込む 改正大麻取締法 参院で可決・成立

2023年12月6日

大麻草を原料にした医薬品の使用を認める一方、若者などの乱用を防ぐため、「使用」の禁止を盛り込んだ改正大麻取締法などが、6日の参議院本会議で賛成多数で可決・成立しました。医薬品の使用など認める大麻草を原料にした医薬品は欧米各国で難治性のがんなどの治療目的などで使用されていますが、国内では大麻取締法で使用が禁じられていて、患者などから解禁を求める声が出ていました。

改正法では

▽大麻草を原料にした医薬品の使用を認めるほか

▽大麻草の栽培を医薬品などの原料を採取する目的でも認めるとしています。

国会議員勉強会 2023年4月25日 衆議院第二会館

「治療薬の新しい領域を知る～大麻由来医薬品～」勉強会：難治性がんのドラベ症候群やレノックス・ガストー症候群、結節性硬化症の治療薬として試験が進められている「エビディオレックス」の承認のために**大麻取締法の改正への協力を求めた。**



ドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群の患者さんを対象とした ソチクレストット (soticlestat, TAK-935) の臨床第3相試験の トップライン結果について

- ドラベ症候群を対象としたSKYLINE試験では、主要評価項目であるけいれん発作頻度の減少はわずかに達成できなかったが、複数の重要な有効性副次評価項目で臨床的に意義があり、名目上有意な効果を示した
- レノックス・ガストー症候群を対象としたSKYWAY試験では、主要評価項目であるmajor motor drop発作の減少は達成できなかった
- ソチクレストットは、両試験において一貫した良好な安全性および忍容性プロファイルを示した
- データ全体について規制当局と協議する予定

2024年6月17日

てんかん発作レスキュー薬の開発

てんかん重積発作(status epilepticus)

てんかん発作が一定時間以上続く状態、または持続時間の短い発作が反復して発症し、発作の間歇期に意識が完全に回復しない状態。てんかん発作の持続時間は以前は30分とされていたが、[最近では5分とする説](#)が提唱されている。遷延するほど、合併症と神経障害が残るリスクが高くなる。

てんかん群発・頻発状態 (seizure clustering)

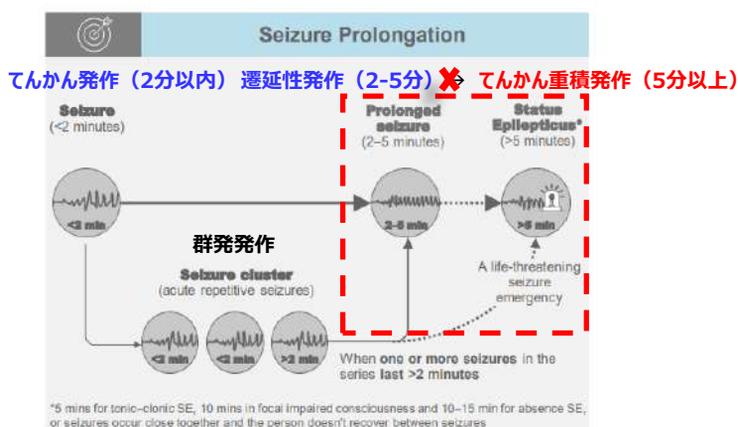
けいれん群発とは「短期間に発作が反復し、各発作の間には意識の回復があるものの、更に発作が反復する可能性がある状態」

いかに早くけいれん発作を頓挫させるかが重要

Rapid epileptic seizure termination (REST)

First Aid for Seizure Termination (FAST)

Prolonged seizureに対する早期対応



Although not all prolonged seizures will prolong beyond 5 minutes, several episodes of prolonged seizures may cumulate and lead to long-term physical and cognitive impairment

Statistik & Sekundäre Recherche: 1. Sillaboni & Cornoni 2019; 3. IAB 2014; Practical Definition of Epilepsy; 4. IAB 2017; Seizure Classification System; 5. Fisher et al. 2017; 6. Jannson et al. 2016; 7. Sillaboni et al. 2019; 8. Tóth et al. 2016

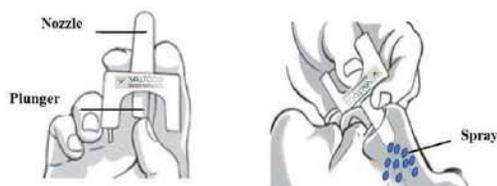
てんかん発作重積の治療薬 口腔内粘膜投与ミダゾラム ブコラム®

- 通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、**1歳以上5歳未満**の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上**18歳未満**の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する
- （用法及び用量に関連する注意）7.1. 本剤のシリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与する（体格の小さい患者や用量が多い場合は、必要に応じて両側の頬粘膜に半量ずつ投与する）



てんかん発作レスキュー点鼻薬（臨床治験終了）

Valtoco® diazepam バルトコ®ジアゼパム



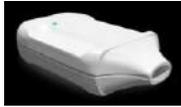
Press the plunger bottom firmly
with thumb for dosing



アメリカ食品医薬品局(FDA)は、バルトコ(ジアゼパム点鼻薬; Neurelis)は、6歳以上のてんかん患者の通常の発作パターンとは異なる、**発作群発、急性反復発作**の急性治療用薬として認可。日本では**6歳から18歳未満**で臨床治験終了。

てんかん発作吸入治療薬（臨床治験実施中）

Staccato® alprazolam（スタッカート® アルプラゾラム）



アルプラゾラムは、てんかん発作治療薬のベンゾジアゼピン系薬剤



12歳以上の方、焦点性のてんかんまたは全般性のてんかん、あるいはこれら2つが併存している方、過去3か月以内に少なくとも2回、同じ形式で 繰り返し起こる持続する発作を経験したことのある方、治験期間を通して、成人の介護者により支援が受けられる方が対象

てんかん発作のレスキュー薬の問題

それぞれ作用の異なる座薬は、30分～1時間あけて投与可能

座薬の発現効果時間

- ・ダイアアップ座薬 10～15分～効果発現
- ・エスケレ注腸用キット 10～15分～効果発現
- ・エスケレ座薬 30分～効果発現
- ・ワコビタール座薬 60分～効果発現

その他のレスキュー薬との併用は可能か、どれだけ投与時間をあけるか？

口腔内粘膜投与ミダゾラム ブコラム®

てんかん発作レスキュー点鼻薬（治験中）

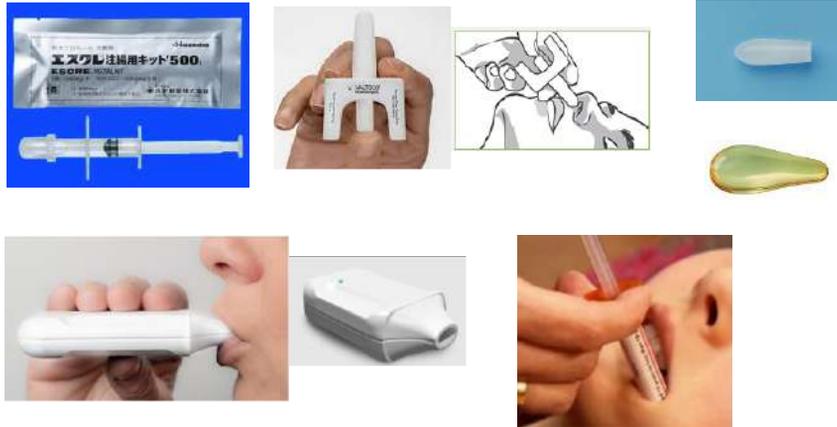
Valtoco® diazepam バルトコ®ジアゼパム

投与年齢の問題

小児期のための適応となっているレスキュー薬の年齢適応外投与の問題

てんかん発作レスキュー薬の剤形は様々である

⇒幼稚園・保育園・学校等での使用に対する継続要望が必要



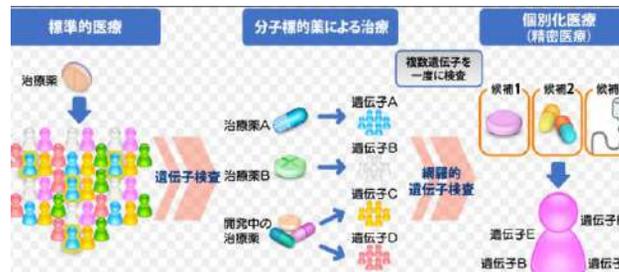
遺伝子治療薬とは

遺伝子治療薬とは、遺伝子を主成分とする医薬品のことを指す。

特定の遺伝子を患者に投与し、その遺伝子が作り出すタンパク質の作用によって疾患を治療する。

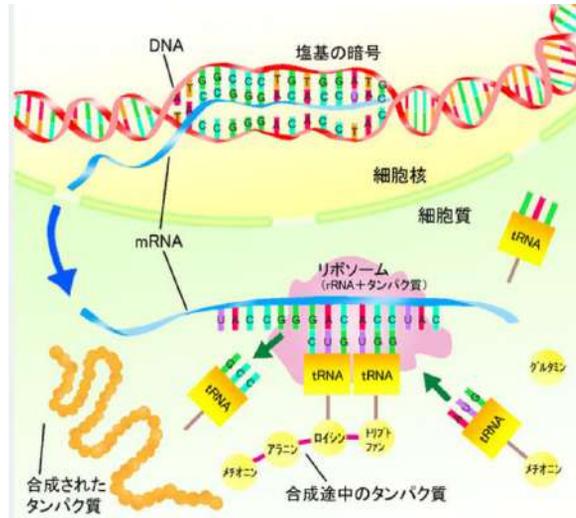
遺伝子治療薬は特に、遺伝性疾患の治療に効果を発揮することが期待されている。

遺伝子に異常があったり、遺伝子が欠損したりしていることで、特定のタンパク質が作れず病気を発症している場合、正常な遺伝子を投与することでタンパク質を作れるようにすれば、病気を根本的に治療できる可能性がある。



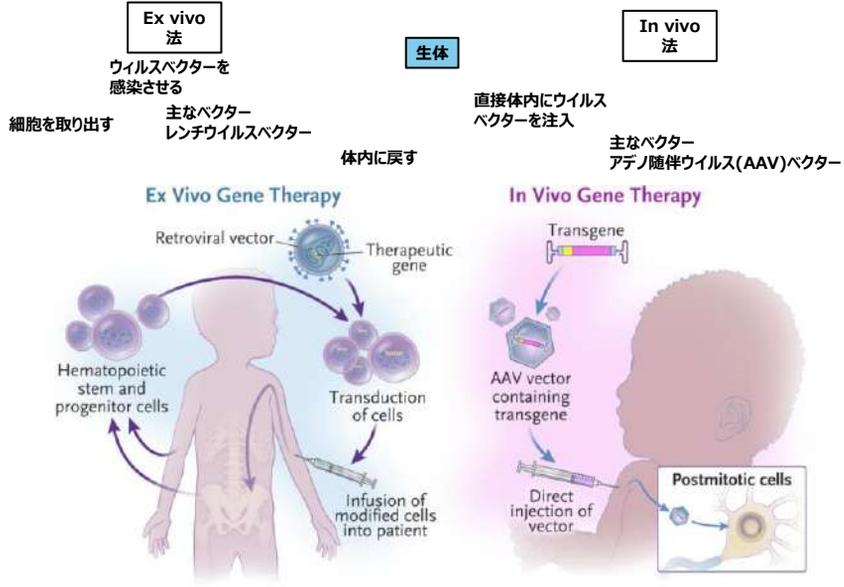
遺伝子治療薬とは

染色体、DNA、遺伝子



<https://kakusan-drink.jp/about/>

遺伝子治療の方法



High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. N Engl J Med. 2019

Dravet (ドラベ) 症候群の診断基準

Definite (確定診断例) を対象とする

A. 症状

1. 全身又は半身けいれん発作。
2. 焦点性発作、ミオクローニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. 発熱や入浴による誘発。
4. 光や図形に対する過敏性の存在。
5. けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査：特異的所見なし。
2. 病理検査：特異的な所見なし。
3. 画像検査：乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4. 生理学的検査：脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5. 運動・高次脳機能検査：幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する(表：ドラベ症候群の鑑別診断 参照)
複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児良性ミオクローニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19関連症候群。

D. 遺伝学的検査

SCN1A遺伝子の検索をすすめる(ヘテロ変異を75%に、微小欠失を数%に認める)。
陰性の場合、さらにSCN1B、SCN2A、GABRG2遺伝子も検索する。

診断のカテゴリー

1歳未満でA1を発症し、A2~5の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもってDefinite(確定診断)とする。
ただし、1歳未満でA1を発症し、A2~5の特徴を2つ以上有し、かつB3~5のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でもDefinite(確定診断)とする。

難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp/>) ドラベ症候群:指定難病140 医療従事者向け (2022年8月現在)

ドラベ症候群における遺伝子治療

遺伝子治療は、ドラベ症候群の根本的な原因であることがわかっている欠陥のある遺伝子を修正または変更することにより、ドラベ関連の発作やその他の関連する問題を劇的に変化させたり、治癒したりできる可能性がある。

研究者がドラベ症候群の遺伝子治療について非常に楽観的である理由の1つは、このアプローチが脊髄性筋萎縮症(SMA)やデュシェンヌ型筋ジストロフィーなどの他の神経学的単一遺伝性疾患ですでに成功した実績を持っていることである。

ドラベ症候群の遺伝子治療研究はまだ初期段階に過ぎないが、研究者たちは、今後2年から5年の間に重要な進歩が見られ、家族に真の希望をもたらす可能性が高い。

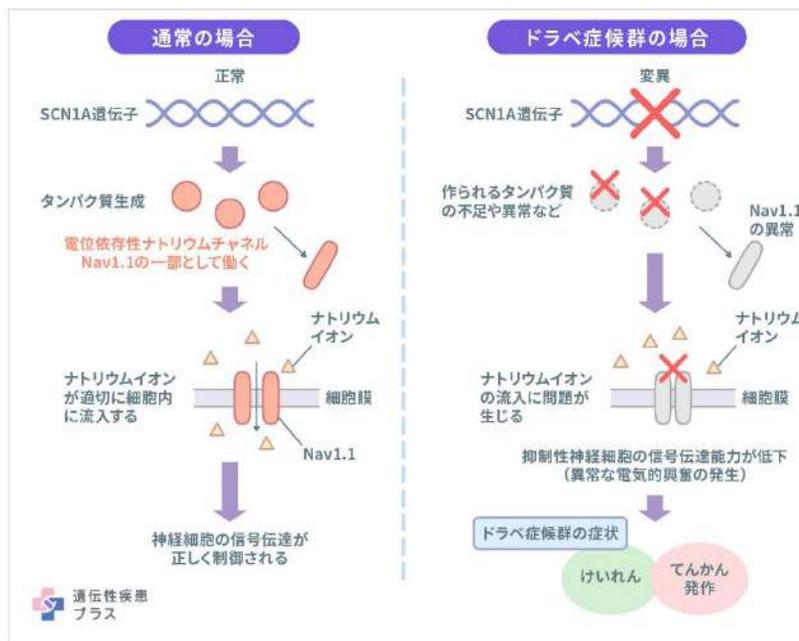
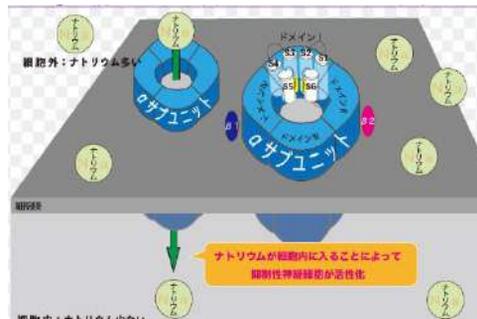
<https://www.dravet.org.uk/about-dravet-syndrome/genetics-dravet-syndrome/gene-therapies-dravet-syndrome/>

[ドラベ症候群における遺伝子治療-ドラベ症候群英国 \(dravet.org.uk\)](https://www.dravet.org.uk/)

機能喪失型突然変異 (loss of function mutation)

遺伝子の変異によってその遺伝子がコードするタンパク質の正常な機能が部分的または完全に失われる現象を指す。このタイプの突然変異は、タンパク質の活性が低下したり、タンパク質が全く機能しなくなったりすることが特徴である

機能喪失型突然変異は、遺伝子の機能を部分的または完全に失わせることにより、多くの遺伝性疾患の原因となる。これらの変異によって正常なタンパク質の生産が妨げられ、様々な生物学的プロセスが影響を受けるため、疾患の発症につながる可能性がある。

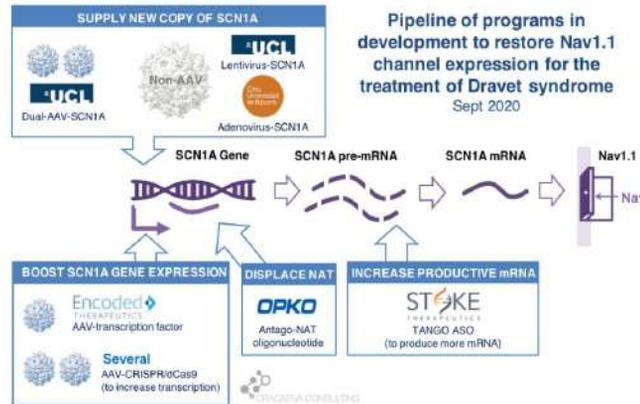


Brunklaus A, S. et al. Brain. 2022;145(11):3816-3831.

現在開発中のその他の遺伝子治療または遺伝子治療

いくつかの製薬会社がドラベ症候群の潜在的な遺伝子治療または遺伝子治療を開発している。いくつかの研究は2020年と2021年に開始されている。

米国のバイオテクノロジー企業であるストーク・セラピューティクスは、SCN1A関連ドラベ症候群の臨床試験に最初の患者を登録した。他にも多くの遺伝子治療プロジェクトが開発中である。



Etx101遺伝子治療

ETX101は、重篤な発達性てんかん性脳症であるドラベ症候群に対して開発された有望な遺伝子治療薬

ドラベ症候群の概要:

- ドラベ症候群は、主にSCN1A遺伝子の変異によって引き起こされる(症例の85%)。
- 重度の発作、認知障害、発達の遅れが特徴です。
- この疾患は、SCN1Aの1つの機能的コピーのみがニューロンに不十分なナトリウムチャネル(NaV 1.1)を産生するハプロ不全に起因します。

2. ETX101のアプローチ:

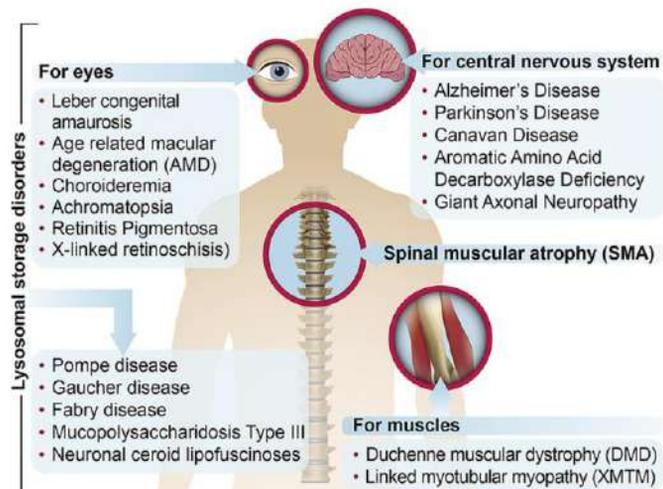
- ETX101は、ドラベ症候群の根本的な原因に対処するために設計された細胞選択的遺伝子治療薬です
- SCN1Aを特異的に標的とする改変転写因子(eTF SCN1A)をコードする導入遺伝子を送達します。
- 導入遺伝子の発現は、GABA作動性抑制性ニューロン選択的調節要素(RE GABA)によって制御される。
- ETX101は、内因性レベルでNaV 1.1の産生を増加させることにより、抑制機能を回復させることを目的としています。

3. 臨床的可能性:

- ETX101は、発作、認知障害、運動障害など、ドラベ症候群のあらゆる症状に対処できる可能性がある
- 対症療法である現在の治療法とは異なり、ETX101は疾患修飾療法である
- 臨床的に検証されたアデノ随伴ウイルス(AAV)キャプシドを使用して、安全な送達を目指す

アデノ随伴ウイルス (AAVs) を利用した遺伝子治療薬の開発

In vivo Gene Therapy with AAVs



Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs.
Mendell JR, et al. Molecular Therapy.2021 Feb 3;29(2):464-488. doi:

遺伝子治療薬の開発状況と問題点

Progress and problems of gene therapy agents

近年の神経・筋疾患の病態研究の進歩に伴って分子レベルの病態解明が進み、神経難病と呼ばれてきた疾患においても多くの治療が臨床適用されるようになった。

2020年5月に脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療薬オナセムノゲン アパルボベクが承認販売されたが、**長期安全性への懸念、現場での薬剤管理、高額な薬価に伴うキャンセルポリシーへの懸念、進行期患者を含めた選択基準の厳格化、単回投与の限界、使用後の薬剤使用の制限など、「遺伝子治療」という未知の領域における種々の問題を生じている。**

アカデミアが開発した技術を患者のために直接活かす道を開き、希少神経・筋疾患の遺伝子治療薬開発に伴う臨床試験・治験、適正使用指針作成を円滑に実施するためには、小児神経学会内での体制作りが必要である。

遺伝子治療薬の種類

脊髄性筋萎縮症治療薬

1. ヌシネルセンナトリウム（スピラザ®）

髄中薬はSMN2mRNA前駆体のイントロン7に結合し、エクソン7のスキッピングを抑制することで、エクソン7含有SMN2mRNAを生成させ、完全長SMNタンパクを発現させることによりSMAに対する作用を示す。（髄注）

2. オナセムノゲン・アベバルボク（ゾルゲンスマ®）

正常なヒトSMN1遺伝子（二本鎖DNA構造）を「自己相補型アデノ随伴ウイルス9型（scAAV9）」と呼ばれるウイルスの殻（カプシド）で包んだ構造をしている。静脈内に投与されると血液脳関門（BBB）を通過し、scAAV9の中にある正常なヒトSMN1遺伝子がSMNタンパク質産生細胞のDNAに取り込まれ、正常なSMNタンパク質を産生する。発現したSMNタンパク質により、筋細胞の死滅を防ぎ、神経及び筋肉の機能を高めると考えられている。（静注）

3. リズジブラム（エブリスディ®）

リズジブラムは低分子化合物であり、SMN2遺伝子のmRNA前駆体における完全長SMN2 mRNAスプライシングに作用するSMN2スプライシング修飾薬である。経口投与により全身に分布し、中枢神経系および全身の機能的SMNタンパク質を増加させることで、SMAに対して効果を示すことが期待されている。

高額医薬品（遺伝子治療薬）の課題

・アンチセンス核酸医薬品：ヌシネルセンナトリウム（スピラザ®）

スピラザ®は1バイアルあたり 9,320,424円。負荷投与終了後の通常投与4か月毎に髄注。年3回投与における年間の薬剤費は 27,961,272円となる。

・オナセムノゲン・アベバルボク（ゾルゲンスマ®）

ゾルゲンスマ®は2019年5月24日FDAによって承認。乳児型SMAを1回静注で治療。210万ドル（約2億3300万円）
2020年5月20日に本邦で薬価 1億6707万円7222円で承認

小児神経学会・厚生省・PMDAとして『ゾルゲンスマ点滴静注適正使用指針』を作成した



1. 遺伝子変異



変異内容	人数	割合
SCN1Aを含む	117	81%
SCN1Aのみ	110	76%
SCN1A,GABRG2	1	1%
SCN1A,SCN2A	2	1%
SCN1A,SCN2A,SCN3A	1	1%
SCN1A,SCN3A	1	1%
SCN1Aを含む2番染色体長腕の21~31の欠失	1	1%
SCN1Aを含む600KBの欠失	1	1%
SCN1B	1	1%
SCN2A	3	2%
GABRA1	1	1%
GABRB3	1	1%
GABRG2	1	1%
変異箇所が不明	2	1%

2. 発達障害・知的障害の有無（複数回答あり）

回答	人数
知的障害	113
自閉スペクトラム症	46
注意欠陥多動性障害(ADHD)	30
学習障害	14
チック	2
吃音	1
該当しない	15
その他 ・分からない ・今後診断予定 ・発達遅滞 ・重心児 ・低緊張（座位保持不可） など	10

n=145

第56回日本てんかん学会学術集会 2023年10月19日~21日 東京

51

機能獲得型変異 (gain-of-function mutation)

遺伝子または遺伝子産物の活性が正常より高くなったと説明できる変異である。遺伝子の転写が量的に異常に高くなるとか異所的に起こる、遺伝子産物の活性が異常に高くなるとか、活性状態と不活性状態の調節を受けるはずが、変異によって不活性状態をとれなくなって常に活性化している。

遺伝子の変異によってその遺伝子が新たな機能を獲得すること、または既存の機能が強化されることをさす。このタイプの変異は、遺伝子がコードするタンパク質の活性が増加するか、新しいタイプの活性を獲得することにより発生する。**機能獲得型変異**は、特定の疾患の発生に関与することがあり、特にがんなどの病態において重要な役割を果たすことが知られている。

突然変異の種類（遺伝子機能への影響）

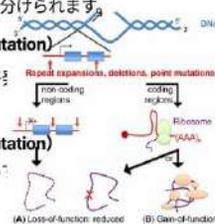
突然変異は遺伝子機能への影響によっても分けられます。

A. 機能獲得型変異 (Gain-of-function mutation)

遺伝子産物が新しい分子機能または遺伝子！新しいパターンを持っているような変異

B. 機能損失型変異 (Loss-of-function mutation)

タンパク質機能の低下または廃止をもたらす



国際コンセンサス* (Dravet症候群財団)

発作管理の維持療法について、治療アルゴリズム (下図) が示されている³⁾。

* 専門家パネルメンバー (Dravet症候群の専門医20名、介護者11名) を対象にデルファイ法を用いたアンケートが行われ、コンセンサスは半数以上のメンバーが回答した事項についてのみ決定した。

Dravet症候群における発作管理の維持療法の治療アルゴリズム³⁾



3) Wirrell EC, et al., *Epilepsia*. 2022; 63(7): 1761-77

てんかん診療ガイドライン (日本神経学会)

日本神経学会の「てんかん診療ガイドライン」では、Dravet症候群の治療で使用される第一選択薬、追加薬、避けるべき薬について下記表のようにまとめられている¹⁾。

また、ゾニサミド、臭化カリウム、レベチラセタムが用いられることもある²⁾。

これらの薬剤をDravet症候群の患者ごとに、忍容性と発作の状況を確認しながら選択する。

NICEの改訂ガイドライン (2012) における発作型による薬剤選択 (抜粋)¹⁾

発作型	第一選択薬	追加薬	考慮しうる薬	避けるべき薬
Dravet症候群	専門施設に相談・紹介 トピラマート バルプロ酸	クロバザム スチリペントール		オクスカルバゼピン (本邦未発売) ガバペンチン カルバマゼピン ピガバトリン (本邦承認外) フェニトイン ラモトリギン

日本神経学会監修「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編 てんかん診療ガイドライン2018 4章 小児・思春期のてんかんと治療 P50 2018 医学書院。より抜粋

1) 日本神経学会監修「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編 てんかん診療ガイドライン2018 4章 小児・思春期のてんかんと治療 P50 2018 医学書院。
2) Wilmshurst JM, et al., *Epilepsia*. 2015; 56(4): 1185-97

2024 年度第 1 回てんかん診療支援コーディネーター研修会・
全国てんかん対策連絡協議会
2024年7月21日（日）10：00～17：00

全国てんかん地域診療支援整備事業の現況と
新規抗てんかん薬



国立精神・神経医療研究センター(NCNP)病院
てんかん診療部、総合てんかんセンター
中川栄二



55