(別添様式 1 - 1)

未承認薬の要望

要 望 者	日本てんかん学会	
優 先 順 位	1 位 (全 12 要望中)	
医 薬 品 名	成 分 名	vigabatrin
	販 売 名	Sabril®
会 社 名	Sanofi-Aventis (米国の権利は Ovation)	
承 認 国	英国をはじめ 50 カ国で承認。米でも近々承認見込み。	
効能・効果	・ 點頭てんかん (West 症候群) (・ 難治性部分てんかん (他の治療が不適応な抵抗性部分てんかん患者における他剤との併用))	
用法・用量	成人では、初回投与量 1g/日から反応をみながら 1 週間毎に 0.5g/日単位で 3g/日まで増量できる。 小児については、初回投与量 40mg/kg/日から開始し、体重毎の維持量の幅は以下の通りである。 10~15kg : 0.5~1g/日 15~30kg : 1~1.5g/日 30~50kg : 1.5~3g/日 50kg 超 : 2~3g/日 West 症候群の乳児については、50mg/kg/日より開始し、必要な場合は 1 週間毎に増量を判断し、最大 150mg/kg /日までとする。	
文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価	(1)無作為化比較試験等の公表論文 (論文ごと) ① Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. <i>Epilepsy Res.</i> 1997; 26(2): 389-95. 結節性硬化症を併せ持つ點頭てんかんと診断された患児を対象に、vigabatrin(150mg/kg)と hydrocortisone(15mg/kg)を無作為に割り付け、1 カ月の投与を行った。vigabatrin 群は全 11 例で発作が消失したが、hydrocortisone 群は 11 例中 5 例で消失した(p<0.01)。また、hydrocortisone が無効であった患児に vigabatrin を投与したところ、全例に効果が認められた。発作消失までの期間の平均値は vigabatrin 群で 3.5 日であり、hydrocortisone 群の 13 日に対し有意に早かった(p<0.01)。副作用は vigabatrin 群で 5 例に、hydrocorti-	

some 群で 9 例に認められた($p<0.006$)。

- ② Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1270-4.

生後 2～9 ヶ月の点頭てんかんと診断された患児に、1st line 治療として vigabatrin(100-150mg/kg)と ACTH(10IU/day)の比較を無作為割り付けにより行った。vigabatrin 群 23 例のうち 11 例 (48%) で発作消失がみられ、ACTH 群 19 例のうち 14 例 (74%) で発作消失がみられた。vigabatrin は脳の奇形や結節性硬化症の患者には ACTH よりも効果が高かった。

vigabatrin 群では眠気、低血圧等の副作用が 13%に認められ、ACTH 群では 37%であった。効果が認められなかった患児に、他方の薬剤を投与したところ、vigabatrin では 5 例中 2 例が、ACTH では 11 例中 12 例の発作が消失した。3 ヶ月後に再発した患児は vigabatrin 群で 1 例、ACTH 群で 6 例であった。

- ③ Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40(11): 1627-33.

40 例の点頭てんかん患児に 5 日間、vigabatrin 又はプラセボを二重盲験下で投与し、vigabatrin 群で 78%の患児でけいれん発作が減少し、プラセボ群の 26%に比べ有意差が認められた ($p=0.020$)。その後に継続して vigabatrin を 24 週間以上投与したところ、終了時には約 4 割の患者で発作が消失した。

- ⑥ Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. 2004; 364(9447): 1773-8.

点頭てんかん患児に vigabatrin、prednisolone、tetracosactide を無作為に割り付けて投与し、13 又は 14 日後の発作の消失を観察した。vigabatrin 群で 28/52 例 (54%)、prednisolone 群で 21/30 例 (70%)、tetracosactide 群で 19/25 例 (76%) であ

った。有害事象発現率はいずれも同程度であった。

(2)教科書等（標準的治療としての記載のあるものごと）

Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition)では、vigabatrin は、點頭てんかん、特に結節性硬化症の患児に有効であり、また、てんかん発作の管理が困難な患者の付加治療としても有用である、と記載されている。

(3)peer-review journal の総説、メタアナリシス（総説等ごと）

① Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms (Review). 2008(Issue 4); The Cochrane Collaboration.

12 の少数例(60 例未満)での無作為化比較試験と 2 つの大規模 (100 例超)な無作為化比較試験の報告において、681 例の患児に対して 9 つの薬物が投与されていた。最も強いエビデンスは、ホルモン療法は vigabatrin より効果が早く現れることである。しかしながら、このことは長期投与における効果とは必ずしも結びついてはいない。なお、vigabatrin は結節性硬化症の患者の治療選択肢となる。

(4)学会又は組織・機構の診療ガイドライン（ガイドラインごと）

①米国神経学会及び小児神経学会の合同ガイドライン(2004 年): ACTH が點頭てんかんの短期間の治療には最も有効であるが (probably)、最適な投与量や投与期間に関する十分なエビデンスはない。vigabatrin も點頭てんかんの短期間の治療及び結節性硬化症の治療に有効である(possibly)。

②Vigabatrin 小児 Advisory Group(2001)

1998 年のガイドラインでは、vigabatrin は點頭てんかんの治療においてホルモン療法に優るとするエビデンスは無いと記載していたが、今回、vigabatrin が點頭てんかん治療の選択肢のひとつであり反証する根拠はない、と修正した。

(5)(1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価

vigabatrin は點頭てんかんの治療薬として、ACTH 等のホルモン剤と並んで適していることが、複数の比較臨床試験成績で示され

	<p>ている。ACTH に比べ効果の発現速度は遅く、効果が弱いという報告もあるが、特に脳の奇形や結節性硬化症の患者には効果が高い。また、vigabatrin で効果がみられない患者に ACTH を投与することにより、また ACTH で効果がみられない患者に vigabatrin を投与することにより、発作の消失がみられており、治療の選択肢として重要であると考ええる。</p> <p>(6)追加すべき試験の種類とその実施方法案</p> <p>国内での臨床試験は既に終了しており、海外臨床試験成績とあわせて有効性に関する評価は可能であると考えられることから、新たな臨床試験の実施は不要と考える。</p> <p>なお、海外で報告されている視野狭窄の副作用については、長期の経過観察が必要であることから、市販後の安全管理体制の中で適切に評価することで良いと考える。</p>
<p>医療上の必要性に係る基準への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性：(ア) 致死的な疾患</p> <p>点頭てんかんは小児の難治性、症候性全般てんかん、てんかん性脳症の一種であり、生後 12 ヶ月までに発症する。強直発作に加え、重篤な精神・運動機能障害を合わせ持ち、発作は 1 日数回～数十回繰り返す。予後も良好ではなく、2 割が 5 歳までに死亡する。発作が消失しても知的障害を残すことが多く、約半数はレノックス・ガストー症候群 (LGS) に移行する。</p> <p>2. 医療上の有用性：(ウ) 欧米における標準的療法</p> <p>ACTH は注射剤(筋注)であるのに対し、vigabatrin は経口剤であり、長期投与が可能である。vigabatrin の効果は ACTH よりやや劣るとされているが、結節性硬化症の患者には ACTH より効果が高く、ACTH 不応答の患者にも効果がみられる。視野狭窄以外は比較的安全性も高く、患者の登録、厳重な管理等を行うことにより、リスクとベネフィットの観点からも、有用であると考ええる。これらのことから、欧米においては標準治療法のひとつとして位置づけられている。</p> <p>なお、視野狭窄が 15-30%の患者にみられるとされているが、網膜電図検査により早期に検出可能といわれており、またタウリンの補充により改善される可能性が報告されている。</p>

	• Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, Coriat C, Duboc A, Simonutti M, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin induced retinal phototoxicity. <i>Ann Neurol.</i> 2009; 65(1): 98-107.