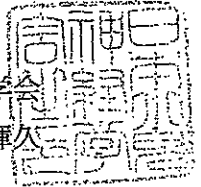


資料 3-1-2

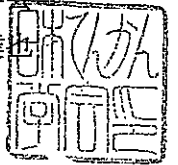
平成19年2月14日

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 三池輝久



日本てんかん学会  
理事長 田中達也



要望書  
ビガバトリンについて

點頭てんかんは小児の代表的な難治てんかんである。日本では合成副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が治療薬として主に使われているが、長期的には発作が抑制されない症例が多い。また発作が抑制されない症例においては、発達の予後もきわめて不良で、重度の知的障害を残すことが多い。このため點頭てんかんに対する治療方法の開発は重要かつ緊急の問題である。

ビガバトリンは、中枢神経系の主たる抑制物質である $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) を増強する抗てんかん剤として開発された。1989年にイギリスでてんかんに対する臨床使用が認可され、現在は60ヶ国以上の国で市販されている。海外からの報告にしたがえば、ビガバトリンは成人および小児の部分てんかんに対して有効であるばかりでなく、小児の難治てんかんである點頭てんかんに対しても有効である。さらに、結節性硬化症を基礎疾患としてもつ症例の點頭てんかんに対しては、ACTHより有効との報告がある。視野狭窄の副作用が報告されているが、最近、イタリアのP. Curatolo教授は、ビガバトリンによる視野狭窄は50%が可逆的であると報告した(第9回アジア・オセアニア小児神経学会、2007年1月26日、セブ)。

日本では1990年からビガバトリンの臨床治験が始まり視野狭窄の副作用のため中止されたが、28人においてはビガバトリンが著効し、現在なお服用を続けている。また、それらの患者以外に難治てんかん患者のなかには主治医を通じて個人輸入のかたちでビガバトリンを服用しているものもかなり存在する。

以上のビガバトリンの海外における使用状況、医学論文におけるビガバトリンの有効性、日本における患者の要望や実態、社会的な動きを総合的に考えると、小児の點頭てんかんに対し、患者に対する説明と同意のもとにビガバトリンが治療の選択肢の一つとして使用できるようご高配をよろしくお願いいたします。

## ビガバトリンの今後の開発についての企業見解

### 1. 国内における開発開始から現在までの経緯

ビガバトリンは 1990 年よりメレル・ダウ製薬株式会社（当時）が難治性てんかん(成人)を対象に国内臨床開発を開始した製品で、1996 年 Phase III 終了後に会社統合のため日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社（当時）に承継され、申請に向けての準備が進められていました。ところが 1997 年に海外で本剤投与例に視野狭窄 (Visual field defect) がみられたとの情報を入手したため、成人における難治性てんかんの申請準備作業は中断し、厚生省に報告すると共に、当局の指示により、これまで治験に参加したすべての被験者へのフォローアップを実施しました。その結果、自覚症状は認められないものの、海外での発生頻度と同様な約 3 割強の被験者に視野狭窄が認められました。

このため、これら国内での追加調査の結果と海外での状況を踏まえ、2000 年 3 月にアベンティス株式会社（当時）は今後の開発は行わないこととし、中断していた申請準備作業についても再開せずに申請を行わないことを結論いたしました。

### 2. 海外での承認・使用状況

欧州： 1989 年に英国で承認されたのをはじめとして、ヨーロッパの二十数カ国で使用されています。しかし視野狭窄の報告後 規制当局(CPMP)による本剤のリスク対ベネフィットの再検討が行われた結果、いずれの国でも以下の限定的な適応症のもと Marketing Authorization は保持されている状況で、その使用は非常に制限されています。

限定的な適応症： 成人てんかん患者では 他剤無効例に限って最終選択肢として他剤との併用療法  
小児てんかん(West syndrome)では 単独療法

US： 1994 年成人てんかんで申請しましたが、FDA の審査中に、視野狭窄の報告が出たため、1998 年成人てんかんでは Not approvable の結論が出されました。Hoechst Marion Roussel 社（当時）は、小児てんかんに限定して開発続行を決定し、2000 年にオーファン指定を取得しましたが、FDA より、成人てんかん申請の Amendment ではなく、申請のやり直しが指示されました。そのため、小児てんかんでの申請を準備していましたが、2001 年 Aventis 社（当時）は本剤のリスクベネフィット評価の結果から、小児てんかんの開発（申請）を断念し、米国での権利を Ovation Pharmaceuticals Inc に譲渡いたしました。Ovation Pharmaceuticals Inc によるその後の US での状況を確認したところ、成人に対しては Adjunctive therapy for the treatment of refractory complex partial seizures を適応として 2005 年 12 月と 2006 年 10 月に Amendment を提出し、また、小児については Infantile Spasms を適応として 2006 年 10 月に NDA を行ったとのことです。なお、これ以上の詳細な情報については入手できませんでした。

### 3. 国内での個人輸入による本剤の使用状況（現況）

2000年の開発中断に際し、本剤の治験外提供を行っていた患者に対して、治験をこの後行うこととはなく、それまで行っていた治験外提供自体が不可能となりました。そのため、本剤のそれ以降の治験外提供はできなくなった旨を治験参加医師を通じて患者さんに説明し、大部分の患者さんで薬剤提供を終了することの了解を得て、他剤に切り替えていただきました。しかしながら、代替治療がなく、投与中止が生活維持に深刻な影響を及ぼす等の理由で、32名の患者さんが視野狭窄のリスクを承知の上で、本剤の継続使用を希望していました。これらの患者さんについては、その後本剤の使用から脱却できた患者さんもおりますが、現在では24名の患者さんが医師による個人輸入を通じて継続使用している、と把握しております。

### 4. 今後の国内開発（含む医師主導治験）に対する企業見解

上述したような過去の経緯から、弊社としては本剤を服用した際にみられる視野狭窄の有害事象は、非常に重大な事案と捉えており、過去に治験に参加していただき、代替治療薬がなく、やむを得ず視野狭窄のリスクを承知の上で、本剤を継続使用せざるを得ない上述の患者さん以外は新たなリスクに晒すべきではないと考えております。

すなわち、本剤による視野狭窄の副作用は

1. 投与された患者の約1/3にみられるという高頻度のものであること  
（イタリアでの報告を踏まえてもなお約1/6という高頻度であること）
2. その発生機序、投与量・投与期間との関係が明らかになっていないこと
3. 不可逆的であり、またその重症度も推測できないこと
4. どういった患者に出やすいとかといった情報が得られていないこと

等、視野狭窄を回避するための方策をとることができません。加えて、視野狭窄は自覚症状がはっきりと認知できるものでなく、日常生活において、その視野狭窄が生じたことによる事故の発生という高いリスクに晒されることとなります。

こうしたリスクは、例え特定の限られた専門医の管理下で実施される医師主導治験で、患者さんの同意を得た自己責任のもとでの服用ということであっても、精神神経系の医師のみでなく、視野狭窄を専門とする眼科専門医の協力が必要であり、またその場合でも、実際にみられる視野狭窄のリスクは同意以前に患者さんが予想しているものよりもはるかに危険なものとなります。

本剤に対する使用の要望があることは理解しますが、不可逆かつ予測不能で自覚症状が認知しにくい非常に危険な視野狭窄の問題を解決する方策が見つからない限り、本剤を服用するメリットは、副作用のリスクを上回るものではないと考えます。そのため、企業における経済的な理由からではなく、真に患者さんにおけるリスク・ベネフィットの観点から、弊社としては医師主導治験を含め、新たな患者さん（点頭てんかんを含む）に本剤を提供することについては困難であると判断いたしております。

近年、新たな抗てんかん薬も多く開発され、本剤が開発を進めていた頃に比べ、より効果の期待される類薬が使用できるようになり、本剤がなくともてんかん発作のコントロールが可能な状況になっていることも勘案し、弊社の意向をご賢察、ご理解いただきたくお願い申し上げます。