

学会名： 小児神経学会

医薬品名： ノイキノン

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	該当する
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	
	評価理由 ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害は、現在治療法・予防法は確立していない。従って、(ウ)の①に該当します。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の 11 位	

学会名： 小児神経学会

医薬品名： ノイキノン

6. 参考 情報	ノイキノンはミトコンドリア内膜に存在し、電子伝達系酵素の複合体 I, II から電子を受け取り複合体 III に電子を受け渡す。また、ノイキノンの還元型であるユビキノールは活性酸素を除去する働きがある。
	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。

学会名： 小児神経学会

医薬品名： ノイキノン

7. 連絡先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 小児神経学会、中野和俊、東京女子医科大学 小児科、 (〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1、TEL: 03-3353-8111, FAX: 03-5269-7338, E-mail:knakano@ped.twmu.ac.jp、Second: knakano2005@yahoo.co.jp)
--------	---

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1				Treatment of mitochondrial diseases	Calvani M他	Mitochondrial DNA in Human Pathology. (DiMauro S, Wallace DC, eds) Raven Press, New York 1993.		ミトコンドリアにおけるノイキソンの作用部位が示され、過去にノイキソンの有効であったミトコンドリア病例が提示されている。ミトコンドリア病におけるノイキソンの投与量が示されている。	本教科書は世界的にミトコンドリア研究の第一人者である DiMauro S, Wallace DC両教授が編集しており、信頼度が高い。
2				Effect of high-dose vitamins, coenzyme Q and high-fat diet in paediatric patients with mitochondrial diseases.	Panetta J他	J Inherit Metab Dis. 27(4):487-98, 2004		15例のミトコンドリア病患者(診断時、11カ月から17歳10カ月)に対し、1997年から2003年の間に行った thiamin (ビタミンB1), riboflavin (ビタミンB2), coenzyme Q (ノイキソン), vitamin C (約 10 mg/kg per day) と高脂肪食(摂取カロリーの一の50-60%)を評価した。経過観察期間は3日から7年。短期的にはビタミン大量療法、高脂肪食療法は有効であるが、長期的には無効と結論している。	後方視的検討であるが10例以上の症例の治療効果をまとめている点が評価できる。
3				ミトコンドリア脳筋症の治療—1999年—	中野和俊他	東京女子医科大学雑誌. 70E.. E10-15.2000		14例のミトコンドリア脳筋症にノイキソンを投与し1例に効果を認めた。症例は4歳女児のLeigh症候群でビタミンB1とB2の投与では効果がなく、ノイキソン80mg/日(体重18kg)を加え臨床症状の改善を見たと報告している。ミトコンドリアにおけるノイキソンの作用部位が示されている。	後方視的検討であるが10例以上の症例の治療効果をまとめている点が評価できる。
4				治療	後藤雄一	ミトコンドリア病(埜中征哉、後藤雄一 編)医学書院 1997年		過去にノイキソンが有効であったミトコンドリア病例(KSS,MELAS、ミトコンドリア糖尿症)が提示されている。	本教科書は日本を代表するミトコンドリア病の研究である埜中征哉、後藤雄一両先生による編集であり信頼性が高い。

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
5				MELASを呈したNADH-CoQ reductase欠損症の1例—Coenzyme Q10大量療法による長期治療経験。	楠祐一他	日本小児科学会雑誌94:134-140, 1990		過去にノイキノンが有効であったミトコンドリア病例(KSS)が提示されている。	教科書「ミトコンドリア病」に参考文献として掲載されている。
6				薬物療法	黒田泰弘、内藤悦雄、東田好広	ミトコンドリアとミトコンドリア病 本臨床 60(Suppl 4):670-673		10例のフリードリッヒ失調症に47ヶ月以上オリーブラベルでCoQ10(400mg/day)とvitamin E(2100IU/day)を併用した。77例の自然経過と比べ失調の改善をみた。心筋と骨格筋のエネルギ一産生は改善維持された。	ミトコンドリア病におけるノイキノ治療が広く行われていることを示唆している
7				Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up.	Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL, Crilley JG, Turner C, Blamire	Arch Neurol. 2005 Apr;62(4):621-6.		NDUFS8遺伝子変異によるLeigh脳症は非常に予後不良。ノイキノ、ビタミンB1、B2、ジグロロ酢酸の治療が提唱されている。	ミトコンドリア病の一型であるフリードリッヒ失調症におけるノイキノ治療の有効性を前方視的に検討しており評価できる
8				ミトコンドリア病(狭義)各論的章項 Leigh脳症 複合体I欠損症-NDUFS8サブユニット遺伝子変異	伊藤道徳	ミトコンドリアとミトコンドリア病 本臨床 (増4) p441-443		偏頭痛を伴うミトコンドリア病患者に おいてはノイキノやビタミンB1などのミトコンドリア病で一般に用いられる治療薬が用いられると記載されている。	ミトコンドリア病におけるノイキノ治療が広く行われていることを示唆している
9				ミトコンドリア病(狭義)症候論的考察 偏頭痛	米田 誠	ミトコンドリアとミトコンドリア病 本臨床 (増4) p519-521		maternal-inherited diabetes with deafness (MIDD)におけるノイキノの長期投与の有効性を論文を引用して記載している。	ミトコンドリア病におけるノイキノ治療が広く行われていることを示唆している
10				ミトコンドリア病(狭義)症候論的考察 糖尿病	鈴木 進他	ミトコンドリアとミトコンドリア病 本臨床 (増4) p595-601			

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
11				ミトコンドリア病(狭義) 欠損複合体別分類と臨 床 複合体I	古賀 泰敏他	ミトコンドリアとミトコンドリア病 本臨床 (増4) p478-481		今までにノイキノン、イデベノン、メナ ジオン、リボフラビン(ビタミンB2)、コ ハク酸、コルチコステロイド、カルニ チン、クレアチン、ピタミンK、C、ジク ロ酢酸、カルジオクロームが投与 されてきたと記載されている。	ミトコンドリア病におけるノイキノ ン治療が広く行われていることを 示唆している
12				ミトコンドリア病(狭義) 欠損複合体別分類と臨 床 複合体II	古賀 泰敏他	ミトコンドリアとミトコンドリア病 本臨床 (増4) p482-485		今までにノイキノン、イデベノン、メナ ジオン、リボフラビン(ビタミンB2)、コ ハク酸、コルチコステロイド、カルニ チン、クレアチン、ピタミンK、C、ジク ロ酢酸、カルジオクロームが投与 されてきたと記載されている。	ミトコンドリア病におけるノイキノ ン治療が広く行われていることを 示唆している
13				ミトコンドリア病(狭義) 欠損複合体別分類と臨 床 複合体III	古賀 泰敏他	ミトコンドリアとミトコンドリア病 本臨床 (増4) p486-489		今までにノイキノン、イデベノン、メナ ジオン、リボフラビン(ビタミンB2)、コ ハク酸、コルチコステロイド、カルニ チン、クレアチン、ピタミンK、C、ジク ロ酢酸、カルジオクロームが投与 されてきたと記載されている。	ミトコンドリア病におけるノイキノ ン治療が広く行われていることを 示唆している

未承認薬について

日本小児神経学会 大澤真木子、伊藤正利、林 北見、

背景：厚生労働省の、未承認薬問題検討会議が「欧米諸国で承認されているが国内では未承認の医薬品について、欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに、当該未承認薬について確実な治験実施につなげる事により、その使用機会の提供と安全確保とはかること」の目的で開催されている。またその検討対象は、「医療上特に必要性が高いと認められるもの」のみが選定される事、具体的には、(1) 適応疾病の重篤性と(2) 医療上の有用性が以下の基準を満たし、米・英・独・仏のいずれかですでに要望される適応（効能、効果、対象年齢など）について承認されている医薬品が対象となる。

(1) 適応疾病の重篤性

- ① 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- ② 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 等

(2) 医療上の有用性

- ① 既存の治療法・予防法がない
- ② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている
- ③ 欧米において標準的治療法に位置付けられている 等

これらの背景にあつて、日本小児神経学会評議員に対して、アンケート調査を行った。この際、日本に剤形が無くても、成分が医薬品として認められているものはこれに該当しないこと、（座薬はあるので、ジアゼパムの注腸は該当せず）最近、オクスカルバマゼピンを提出し、認めて貰ったこと、今後、フォスフェニトインを要望する予定であることを述べた。

結果として、ビバガトリン、フルナリジンが、最も重要と回答された。

前者は難治性のウェスト症候群にたいし、後者は交代性片麻痺に対して、患者さんが個人輸入をして使用している薬剤である。前者は日本で治験が開始されていたが、視野狭窄の副作用のため企業が治験を中止し、後者はかつて本邦で使用されていたが、適応外使用であったため、見直しに際して企業から申請されなかった薬剤である。

ビガバトリン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(一般名・商標名)	一般名:(和)ビガバトリン、(洋)Vigabatrin、商品名:Sabril®
b. 剤型	錠剤、細粒剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	3ヶ月～5歳
e. 効能・効果、対象疾患	点頭てんかん(Infantile spasms) 成人と同一か否か:はい・ <u>いいえ</u> 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか:はい・ <u>いいえ</u> (はいの場合以下に記載)
f. 年間症例数の予測(5万例を超えるか?)	出生10,000人に対し3.1人(平成14年度出生数:115万人→356人)
2. 国内外での開発・販売企業と開発情報	
a. 国内での開発・販売企業	アベンティス ファーマ株式会社
b. 国内での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有/無 承認年月日 小児での承認 有/無 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容:該当せず	
a. 商標名	/
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数カ国について)	
米国の状況: 該当せず	承認状況: 添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
海外の状況	承認状況: イギリス(1989)、フランス(1991)、ドイツ(1992)、イタリア(1992)等 60カ 添付文書の記載内容: [効能・効果、対象疾患] ・他の抗てんかん薬治療において発作のコントロールが十分でない治療抵抗部分てんかん患者に対する他のてんかん薬との併用療法 ・点頭てんかん(West症候群)治療における単剤療法 [用法・用量] ・成人:最大効果は2～3g/日の範囲で認められる。開始用量は1日1g、症状応じて週1回の間隔で0.5gずつ増量。最高推奨維持量は3g/日。 ・小児:推奨開始用量は40mg/kg/日。各体重における推奨維持用量は以下とおりである。 10～15kg 0.5～1.0g/日 15～30kg 1.0～1.5g/日 30～50kg 1.5～3.0g/日 50kg< 2.0～3.0g/日 点頭てんかん(West症候群)に対する単剤療法における推奨用量は50mg/kg/日。必要に応じて1週間かけて増量しても良150mg/kg/日までの耐性は良好。 [使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容] ・投与患者の約1/3に視野狭窄が報告されている。そのためリスク/ベネフィット慎重に使用を決定する。また、投与においては、定期的な視野検査を実施 ・他の副作用としては、眠気、めまい、易刺激性、倦怠感、頭痛、ふらつき、吐便秘、幻覚妄想、興奮、不眠、GOT・GPTの低下等が報告されている。 ・一般的注意:①眠気等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動等危険な機械の操作には従事させないよう注意する。②精神病や進行性の合併している患者、てんかん重積状態または薬物過敏症の患者、妊婦・授乳は投与しない。③投与を終了・中止する時は原則として徐々に減量する。

5.エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochran Reviewの評価 (全文は資料として別紙)	Treatment of infantile spasms (Cochran Review), Hancock E, Osborne Main results : Ten small RCTs were included. In total these studies
Cochran Reviewの採用文献	(別添可)
5-1.国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
Report of the ILAE Task Force on Infantile spasms (West Syndrome) information Dulac O, Tuxhorn I. Chapter 4 Infantile Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the Dulac O, Plouin P, Schlumberger E, Champter Ben-Menachen E. Chapter 69 Vigabatrin. In:	Management Previously, among antiepileptic drugs only valproic acid and Is there any treatment? Drug treatment The purpose of this report is to review the efficacy and safety of vigabatrin in Chapter 37 Infantile Soasms OVERVIEW OF TREATMENT CONSIDERATIONS At this junctiure, further research should take in account two important 1. The search for specific indications based on etiology A first step has been to demonstratethat steroids are more effective in TREATMENT INDICATIONS BASEDON ETIOLOLOGY Symptomatic WS Prenatal diseases Malformations. In Aicardi's syndrome, nonsyndromic callosal agenesis, and Neurocutaneous Sydnromes West syndrome secondary to tuberous sclerosis <i>Virral Fetopathies</i> . Presistence of viral infection contraindicates steroid <i>Vascular Disorders</i> . West syndrome due to porencephaly or angioma may <i>Anoxoischemic and Infectious Diseases</i> . Steroid therapy usually controls CHAPTER 69 Vigabatrin GENERAL CHARACTERISTICS MECHANISMS OF ACTION ABSORPTION, AND METABOLISM EFFICACY INTERACTIONS WITH OTHER DRUGS ADVERSE EFFECTS CLINICAL USE
Guideline for prescribing vigabatrin in children Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Members of the group are: Richard Appleton, consultant paediatric	EDITOR-In 1998 a paediatric advisory group in the United Kingdom • The defect is specific- a bilateral and concentric constriction that, within a • Children with a cognitive age of ≥ 9 should undergo visual field examination • For children aged < 9 a field specific visual evoked potential technique to • Electroretinoraphy performed according to international standards has The continued prescription of vigabatrin remains one of risk versus benefit • Children who have, or are at risk of developing, a visual defect due to other • Children taking vigabatrin whose seizures are well controlled should not • Vigavatrinn remains the drug of choice for infantile spasms. Limited date • Other therapeutic indications include the treatment of children with partial • Vigabatrin exacerbates typiacal absence and myoclonic seizures and should
Revised guide for prescribing vagabatrin in Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Members of the group are: Richard Appleton, ophthalmologist, London; Celia Cramp, consultant paediatrician, Shrivewsbury, John Gibbs, consultant paediatrician, Chester; Graham Harding, consultant clinical europsychologist, Birmingham; Hohn Livingston, consultant paediatric neurologist, Leeds; richard Robinson, consultant paediatric neurologist, London; Isabelle Russell-Eggitt, consultant paediatric ophthalmologist, London; sheila Wallace, consultant paediatric neurologist, Cardiff, and John Wild, senior lecture in vision sciences, Birmingham.	Advisory group's reply EDITOR-Both of Lux et al's letter (this one and that in 1999) have largely, We agree with Lux et al that there is no convincing evidence that vigabatrin effect is rapid (usually less than seven days in patients responsive to vigabatrin); and that, unlike adrenocorticotrophic hormone and prednisolone, it does not cause severe side effects. The information currently available on visual field constriction does not alter this opinion, the reasons for which have been discussed recently in more detail. With these issues in mind, the justification for the content of the pragmatic guideline should be obvious. Although we support Lux et al's call for large and well designed comparative studies, methodological and ethical concerns about their study have precluded universal participation in it. Roughly 300 British children develop infantile spasms each year. For these children, their parents and carers, and their clinicians, treatment cannot be deferred pending the findings of the Unitd Kingdom study, whose results will not be available for many years. In addition, because infants who have infantile spasms (and West's syndrome) do not constitute a homogeneous population, the study findings may prove indonclusive. In the interim the guideline simply prov9des clinicians with pragmatic advice about how and when to use vigabatrin in the

	<p>paediatric epilepsies, including infantile spasms.</p> <p>We should emphasise that our opinion is shared by many paediatric neurologists outside the United Kingdom, including paediatric neurologists in the United States (personal communication).</p>
<p>Aicardi J, Shbril IS Investigator and Peer Review Groups, Mumford JP, Dumas C, Wood S, Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: A European retrospective survey. <i>Epilepsia</i> 1996; 37(7): 638-42.</p>	<p>PURPOSE: The efficacy and tolerability of vigabatrin (VGB) as an add-on therapy in the treatment of infantile spasm(IS) prompted physicians to explore its use as the first drug in this seizure type.</p> <p>METHODSS: our retrospective study included 250 infants diagnosed with IS; the data obtained were subjected to peer-group review. Of this infant population, 192 infants were considered to have classic IS and had received VGB as their first treatment for the spasms. There was a slight preponderance of boys (57%) in this population. Mean age of IS onset was 5.8 months; 60% had typical hypsarrhythmia.</p> <p>RESULTS* Initial suppression of spasms was obtained in 68% of infants with a methodological and ethical concerns about their study have precluded universal edian time to response of 4 days at an average VGB dose of 99 mg/kg/day. The best response was seen in those infants with tuberous sclerosis (96% response) and in those younger than 3 months at onset of spasms (90% response). Of these infants, 43 (22%) of 192 subsequently had other types of seizures, and a recurrence of infantile spasms occurred in 28 (21%) of 131 responders. At the end of this study, 96 of 192 infants who could be evaluated were seizure free with VGB monotherapy. Threatment appeared to be well tolerated, with only 33 (13%) infants with adverse events, of which the most common were somnolence (15 patients) and hyperkinesia (eight patients). In only two cases did adverse events require VGB withdrawal.</p> <p>CONCLUSION* This study supports the opinion that VGB may be considered an initial treatment for IS regardless of cause.</p>
<p>5-2 エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)</p>	
<p>対象とする年齢の小児のPKデータ</p>	
<p>著者, 雑誌名, ページ, 発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Rey E, Pons G, Richard MO, Vauzelle F, D'Athis P, Chiron C, et al. Phemxokinwrixa od rhw insicisul enantiomers of vigabatrine (gamma-vinyl GABA) in epileptic children. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 1990; 30: 253-7.</p>	<p>1. The pharmacokinetics of the enantiomers of vigabatrin were investigated after oral administration of a single 50 mg kg⁻¹ dose of the racemate to two groups of sex epileptic children (I: 5 months-2years, II: 4-14 years).</p> <p>2. The mean (+/- s.d.) values of meximum plasma concentration and area under the plasma concentration-time curve of the R(-) enantiomer were significantly higher than those of S(+) vigabatrin in both groups: R(-) Cmax: 21 +/- 6.6(I)-41.3 +/- 13.9(II) vs S(+) Cmax: 13.9 +/- 4.5 (I)-23.8 +/- 12.2 (II) mg .I-1; R(-) AUC: 106; +/- 28.5 (I) -1-34(II) vs S(+) AUC90.9 +/- 27.9(I)-117 +/- 26 (II) mg I-1 h. In group I, he half-life of the R(+) isomer was significantly shorter than that of the S(+) isomer; in group II, the half-live were comparable.</p> <p>3. For the R(-)enantiomer the area under the curve, and the eliminantion half-life increased linearly with age.</p> <p>4. During chronic administration (50 mg kg⁻¹ vigabatrin racemate twice a day for 4 days), the morning trough plasma drug concentrations did not indrease.</p>
<p>Grant SM, Heel RC. Vigabatrin A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Epilepsy and Disorders of Motor Control. <i>Drug</i> 1991; 41(6): 889-926.</p>	<p>2. Parmacokinetic Studies</p> <p>2.4 Effect of Age</p> <p>2.4.1 Children</p> <p>A single 50 mg/kg oral dose of Vigabatrin was administered to a group of infants (mean age 12.1 months) and a group of 6 children (mean age 8.7 years) with uncontrolled seizures (Rey et al. 1990). A significant effect of age was noted only for the pharmacologically inactive R- enantiomer for which the AUC and t1-2 β increased linearly with age. As in adults, the Cmax of S-vigabatrin was approximately 2-fold lower than that of R-vigabatrin, but neither the Cmax nor the t1/2 β of S-vigabatrin differed according to age in these 2 group. Renal clearances for both enantiomers (calculated in 5 patients) were similar to those reported in adults, but area under the plasma concentration-time cure was lower which suggests that bioavailability in children may be lower. Thus. A reduced dosage does not appear to be necessary in children >1 month of age (Rey et al. 1990), and, andeed, dosagea of ≥100 mg/kg/day may be needed to achieve the desired syaptic concentrations of vigabatrin (personal communication, Prof Dukac).</p>
<p>Ray E, Pons G, Olive G. Vigabatrin Clinical Pharmacokinetics. <i>Clin Pharmacokinet</i> 1992; 23(4): 267-78.</p>	<p>4.1 Children Wigh Epilepsy</p> <p>The pharmacokinetics of the enentiomers of Vigabatrin were investigated after oral administration of a single 50 mg/kg dose of [R,S]-vigabatrin to 2 groups of 6 children</p>

with epilepsy (group I aged 5 months to 2 years, group II aged 4 to 14 years) [Rey et al. 1990] A significant effect of age was noted only for the pharmacologically inactive R(-)-enantiomer for which the AUC and the elimination half-life increased linearly with age. The Cmax of S(+) vigabatrin was 2-fold lower than the R(-) form. The half-life [group I: S(+) 3.7 to 8.3h, R(-) 2.6 to 11h; group II: S(+) 3.9 to 8.7h, R(-) 1.8 to 4.5h] was similar to that in adults except for the half-life of R(-), which was shorter in infants. The AUC was lower in these 2 groups than in adults, which suggested a lower bioavailability as renal clearance values for both enantiomers (CL_R : 0.059 to 0.187 L/h kg for R(=) and 0.031 to 0.120 L/h · kg for S(+), n=5) were similar to those reported in adults. Plasma concentration measurement during multiple-dose administration (5 days) showed no accumulation of either enantiomer. Due to the short half-life of the drug, steady state was achieved within the 5 days.

Battino D, Estienne M, Avanzini G.
Clinical Pharmacokinetics of
antiepileptic drugs in Paediatric
Patients. Clin Pharmacokinet
1995; 29(5):341-69.

[Absorption and Bioavailability]
Vigabatrin is rapidly absorbed by the gastrointestinal tract. Absorption is more rapid and more complete in older than in younger children; this difference reflected in the bioavailability of the drug, since the AUC is significantly greater in older children. In contrast to adults, in whom the tmax of the R(-)-enantiomer of vigabatrin is about twice that of the active S(+)-enantiomer, no differences were found in the tmax of the allosteric forms in children. The mean Cmax of the R(-)-enantiomer always exceeded that of the active S(+)-enantiomer; the tmax was similar for both isomers. The mean AUC of the R(-)-enantiomer was also significantly greater than that of the S(+)-enantiomer. The AUC values for each isomer are significantly lower in infants than in children, which in turn are lower than in adults.
The mean R(-)/S(+)-enantiomer Cmax ratios were 1.6 and 1.8 in children with epilepsy aged 5 months to 2 years and 4 to 14 years, respectively. The plasma concentration of both enantiomers was similar at 6 and 24 hours after administration.
During the long term administration of Vigabatrin 50 mg/kg twice daily, mean morning fasting plasma concentrations varied from 2.0 to 3.8 mg/L for the R(-)-enantiomer and from 1.5 to 3.0 mg/L for the S(+)-enantiomer.
There is no accumulation of either of the Vigabatrin enantiomers, evidence for this being that the mean morning plasma concentrations of both do not significantly increase over 4-day period. The plasma concentrations of vigabatrin at 1 hour postdose also show no signs of an increase over 4 days. One hour after administration, mean plasma concentrations varied 10.3 to 17.4 mg/L for the R(+)-enantiomer and from 16.0 to 28.0 mg/L for the S(+)-enantiomer.

二重盲検等の対照薬を用いた比較試験

著者, 雑誌名, ページ, 発行年など

記載内容のサマリー

Appleton RE, Peters AC, Mumford JP,
Shaw DE, Epilepsia 1999; 40(11): 1627-33.

double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.
対象: Infantile spasms 40例 (各群20例)、投与期間: 5日間。
【成績】50%以上の発作頻度減少: ビバガトリン78% vs プラセボ26%(p=0.020).
発作消失: ビバガトリン7例 vs プラセボ2例 (p=0.063)。有害事象による脱落例なし。
PURPOSE: vigabatrin (VGB) has been shown to be an effective drug in the treatment of infantile spasms (West syndrome) in predominantly retrospective and open but also in prospective studies. This prospective, randomised, and placebo-controlled trial of VGB in infantile spasms was considered to be justified and feasible to confirm or refute these previous findings.
METHODS: Forty children with newly diagnosed infantile spasms received either VGB placebo for 5 days in a double blinded, placebo-controlled, parallel-group study, after which all the infants continuing in the study were treated openly with VGB for a minimum of 24 weeks.
RESULTS: Compared with baseline, at the end of the double-blind phase, the patients treated with VGB had a 78% (95% confidence interval, 55-89%) reduction in spasms compared with 26% (-56-65%) in the group treated with placebo(p=0.020). Seven VGB-treated patients and two placebo-treated patients were spasm free on the final day of the double-blind period (p=0.063). At the end of the study, 15 children (38% of the original 40 patients or 42% of the 36 patients who entered the open phase) were spasm free with VGB monotherapy. No patient withdrew from the study because of an adverse event.
CONCLUSIONS: This unique randomized, placebo-controlled study is the first to demonstrate the efficacy of a specific drug in the treatment of West syndrome and

	<p>supports the results of previously published open and prospective trials. It further confirms that VGB could be considered as the drug of first choice in treating infantile spasms.</p>
<p>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;26:389-95.</p>	<p>A randomized study has shown better effect of vigabatrin than steroids in infantile spasms due to tuberous sclerosis. Vigabatrin has been shown to be efficient in infants with infantile spasms and tuberous sclerosis, in open studies. In order to compare vigabatrin to oral steroids, a prospective randomized multicenter study was implemented using both drug as monotherapy in newly diagnosed patients with infantile spasms and tuberous sclerosis. Eleven infants received vigabatrin (150 mg/kg per day) and 11 hydrocortisone (15 mg/kg per day) for 1 month. Spasm free patients continued vigabatrin or progressively stopped hydrocortisone in 1 month, non-responders were crossed to the other drug for a new 2 month-period. All vigabatrin patients (11/11) were spasm-free versus 5/11 hydrocortisone infants ($P < 0.01$). Seven patients were crossed to vigabatrin (six for inefficacy, one for adverse events) and became also totally controlled. Mean time to disappearance of infantile spasms was 3.5 days on vigabatrin versus 13 days on hydrocortisone ($P < 0.01$). Five patients exhibited side effects on vigabatrin but nine on hydrocortisone ($P = 0.006$). Vigabatrin should therefore be considered as the first choice treatment for infantile spasms due to tuberous sclerosis.</p>
<p>Appleton RE. The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes. <i>Neurology</i>. 1993; Nov;43(11 Suppl 5) S21-3.</p>	<p>More than 360 children with intractable epilepsy have been treated with vigabatrin in single-blind or open, add-on studies. Approximately 50% or more of patients with West syndrome and partial seizures have shown a 50% or greater reduction in seizure frequency with the use of vigabatrin. A less consistent response has been found between studies evaluating vigabatrin in children with Lennox-Gastaut syndrome, although, overall, approximately 50% of these patients have also shown greater than 50% decrease in seizures. The use of vigabatrin in idiopathic localization-related epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, and the Landau Kleffner syndrome have not been reported, but its evaluation in these conditions may be warranted based on the relatively excellent safety profile of vigabatrin. Vigabatrin has been shown to aggravate "nonprogressive myoclonic epilepsies." Vigabatrin has been well tolerated in children, with mild drowsiness and agitation being the most commonly reported side effects.</p>
<p>Appleton RE, Montiel-Viesca F. Vigabatrin in infantile spasms -- why add on? <i>Lancet</i> 1993;341(8850) : 962</p>	<p><u>Double-blind study against placebo.</u> Steroids, the currently recommended drugs for the treatment of infantile spasms, are frequently associated with serious side-effects. Vigabatrin is effective as add-on therapy in intractable infantile spasms, especially in those of symptomatic origin. In view of these preliminary data and the impressive safety profile of vigabatrin, we have used this drug as the initial monotherapy in infantile spasms over the past 18 months. Permission for the study was obtained from the local ethical committee. 15 children (aged 3-11 months) presented with infantile spasms, of between 2 and 10 (mean 5) weeks' duration. Hypsarrhythmia was recorded on the electroencephalograms of all 15, and development was delayed in 13. 10 were classified as symptomatic, 3 as cryptogenic, and 2 as idiopathic (with normal development). Aetiology in the 13 patients with symptomatic spasms included cerebral dysgenesis, neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy, perinatal periventricular haemorrhage, and astrocytoma. No patient had tuberous sclerosis. Vigabatrin was started at diagnosis at 50-80 mg/kg per day, increasing over 3 days to a maximum of 100-150 mg/kg daily. In 4 patients spasms ceased within 72 h of starting treatment and these patients have remained seizure-free for 3-20 months. 7 patients had an initial reduction in spasms of between 75 and 100% (within 72 h) but relapsed after 4-6 months. However, only 1 of these patients had a total relapse and subsequent control has been difficult (responded to sodium valproate and nitrazepam but not to corticosteroids). In the remaining 4 (of the entire group), the spasms were unaltered and other treatments were introduced after 5 days, with limited success. No adverse effects have been observed and follow-up is currently 3-20 (mean 12.1) months. In the patients with complete and sustained control, no other seizure type has developed.</p>

	<p>There were no aetiological, clinical, or electroencephalographic features to distinguish responders from non-responders, but this probably reflects the small number of patients.</p> <p>Although corticosteroids may produce short-term control of spasms, they have not been shown conclusively to improve long-term outcome (development of late epilepsy or mental retardation), and relapses are common whether on or off treatment. The excellent safety profile of vigabatrin compared with corticosteroids suggests that vigabatrin should be considered as the preferred drug for the treatment of spasms. Ours was a small group of patients, but the results were promising. In addition, the drug works rapidly (within 3 days) and there is no need to escalate the dose, because there does not appear to be any significant dose-response relation, at least in older children. If there has been no response to vigabatrin after 4-5 days, the drug can be relaxed. It is unlikely that any delay of 4-5 days would affect the short-term or long-term outcome.</p>
<p>Chiron C, Dulac O, Luna D, Palacios L, Mondragon S, Beaumont D, Mumford JP. Vigabatrin in infantile spasms. Lancet. 1990;;335(8685): 363-4.</p>	<p><u>Single-blind study</u></p> <p>Sir,-The anti-epileptic efficacy of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) is especially high in patients with partial complex seizure. We have recently completed a single-blind study of vigabatrin in 61 children with refractory epilepsy. Infantile spasms (IS) is a unique epileptic syndrome affecting infants during the first year of life. It is one of the most refractory types of epilepsy and carries a poor prognosis. The most effective treatment is steroids, but side-effects are common, efficacy is often transient, and whether there are long-term benefits is controversial. Results vary but a recent prospective series showed that 48% of children had a long-term response. Efficacy of other anti-epileptic drugs such as the benzodiazepines or valproate is less striking though they are better tolerated.</p> <p>We have now had the opportunity to observe the efficacy of vigabatrin on 45 children aged 2 months to 10 years (mean 26 months) with drug-resistant IS. According to Glaze et al, 27 of these children could be classified as having cryptogenic IS; the remaining 18 had symptomatic IS, including 8 children with tuberous sclerosis. All were resistant to previous treatment, including corticosteroids (hydrocortisone) (28 patients) and benzodiazepines or valproate. Before the start of Vigabatrin therapy spasms had been present for between 0.5 and 145 months (mean 22). The mean frequency of spasms was about 130 per month. 14 patients also had partial seizures. Concomitant medication ranged from 1 to 3 other drugs (mean 1.8). We could not evaluate the efficacy of Vigabatrin in 3 patients since the drug was discontinued because of hypotonia in 1, hypotonia in 1, and hyperexcitability in 1 soon after the start of treatment. The remaining 42 children have now been treated with vigabatrin 50-200 mg/kg daily for 4-24 months (mean 9.5).</p> <p>A greater than 50% reduction in spasms was obtained in 30 patients (71%) and complete suppression from the onset of vigabatrin in 16 (38%). Concomitant anti-epileptic drugs were reduced in 15, and 7 are now on vigabatrin monotherapy. Better results were seen when vigabatrin treatment had been started earlier in the course of the disease - where spasms had been present for less than a year, 13 of 25 patients responded, compared with only 3 of the 17 who had had spasms for over a year. Perhaps the most striking finding was the response to vigabatrin in relation to the aetiology of IS. A much better effect was seen in symptomatic IS, with 11 (69%) of 16 showing complete control compared with only 5 (19%) of 26 with cryptogenic IS.</p>
<p>Chiron C, Dulac O, Luna D, Palacios L,</p>	<p><u>Single-blind study</u> Sir,-</p>
<p>その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入): <u>該当なし</u></p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>

6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	現在、点頭てんかんにおいてはACTH療法以外に適切な治療はなく、既存の抗てんかん薬では十分な効果が得られていないのが現状である。ACTH療法においては、副作用(免疫力低下、脳退縮等)の問題で長期使用が難しいこと、効果が長続きしないこと、知的発達に長期予後の観点からみると改善が認められないことなどが指摘されている。	
開発が行われたなかった理由	点頭てんかんに有効性が認められた数少ない薬剤ということで、専門医及び患者団体(日本てんかん協会)より強い要望があり、現状では個人輸入により使用されている。 視野狭窄の発現頻度が約30%という状況から、国内における成人での効能・効果取得を断念し、現在開発中断の状況にある。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ	その拠点	
小児の点頭てんかんのみを対象としたオーファンドラッグとしての開発を進める。	成人の難治性てんかんにおいて二重盲検比較試験において約50%(中等度改善以上)の成績が得られ、抗てんかん薬としての有効性が確認されたものの、視野狭窄の問題より成人における効能・効果取得は困難と判断した。しかし、小児の点頭てんかん(West症候群)に関しては、既存及び現在開発中の抗てんかん薬の中にも有効とされる薬剤は見当たらない。海外においても視野狭窄という有害事象の問題はあるもののリスク/ベネフィットを考慮し使用されている現状を考えると、本邦においても治療の一手段として医療現場に提供することが必要と考える。その際には、限られた効能かつ専門医による使用が適当と考える。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況

サノフィ・アベンテイス グループ
アベンテイス ファーマ株式会社
代表取締役社長 フィリップ・フォシェ 殿

貴社抗てんかん薬「ビガバトリン」に関する要望書

平成 17 年 9 月 22 日

日本小児神経学会

代 表 者： 理事長 （署名）

連絡先住所：〒162-0056 東京都新宿区若松町 6-13
建和堂ビル 2 F
電 話 番 号：03 (3351) 4125

日本小児神経学会は、貴社抗てんかん薬「ビガバトリン」に関して、次のとおり要望いたします。

要望項目

- (1) 日本小児神経学会は、添付文書にあるようなビガバトリン服用患者連絡会の切なる要望を支持します。
- (2) ビガバトリン臨床試験に参加し、現在なおビガバトリンを個人輸入により服薬継続している患者 28 名に対し、治験開始時の約束に則り、貴社がこれまでと同じ方法でビガバトリンを無償提供するよう要望します。
- (3) ビガバトリンの開発を要望します。

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	フルナール (塩酸フルナリジン)
	関係企業	協和発酵 ヤンセンファーマ
	剤型・規格	錠剤 10mg
	効能・効果	小児交互性片麻痺の片麻痺発作の改善 (発作回数の減少と発作強度の軽減)
	用法・用量	1日1回10mg
	対象年齢	乳幼児より成人まで
	その他	
	別添1の類型	海外で承認されている临床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がないもの
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	ドイツ 1977年3月 フランス 1985年5月 イタリア 1980年5月 カナダ 1990年1月 ベルギー 1978年3月 オランダ 1983年3月 スイス 1979年6月 その他、多数の国で承認されている (ただし、米国では未承認)
	販売名	シベリウム (Sibelium)

学会名：日本小児神経学会

医薬品名：フルナリジン

	関係企業名	ヤンセンファーマ
	剤型・規格	5mg カプセル
	効能・効果	片頭痛の予防（小児交互性片麻痺は片頭痛の一型に分類されているので、適応有り）
	用法・用量	1日1回5mgないし10mg
	対象年齢	
	その他	
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	ドイツ、フランス、カナダ、イタリアなどで使用されている
	別添2 (ア) ②の該当性について	

	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>1984年、P. Casaer Lancet に1例報告 II;1984:579 小児交互性片麻痺患者でフルナリジンが有効であった</p> <p>同年、P. Curatolo Lancet に1例報告 II;1984:980 同様に小児交互性片麻痺患者でフルナリジンが有効であった</p> <p>1987年、P. Casaer ら Neuropediatrics 1987:191:195 オープンラベルでは有効例が多かった。 ダブルブラインドでは、はっきりとした結論が得られなかった</p> <p>1993年、F. Andermann ら Neurology 1993:43:36-41 9人の小児交互性片麻痺患者でフルナリジンを使用して、片麻痺発作の持続時間が短縮したことが確認された</p> <p>1993年、J. Aicardi ら Journal of Pediatrics 1993:122:673-9 17人の本症患者でフルナリジンを使用して、13人で片麻痺発作が短時間になったり、発作強度が減少したりした。</p> <p>2001年、M. Sasaki ら Brain & Development 2001:23:303-5 28名の本症患者のうち、18名で発作強度の軽減、発作持続時間の短縮、発作頻度の減少などの効果がみられた</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
<p>4. (1) 適応疾病の重篤度等</p>	<p>別添2 (イ) ①の該当性について</p>	<p>小児交互性片麻痺の症状は、精神運動遅滞、不随意運動が常時存在し、発作性弛緩性片麻痺（全身麻痺に至る場合もあり）、強直発作、呼吸停止などの症状が発作性に出現し数分から数日間持続する。人工呼吸器が必要な場合もある。そのため生命に重大な影響をもといえる。</p>
	<p>別添2 (イ) ②の該当性について</p>	<p>上記症状が続き不可逆であるので、本症患者では日常生活にも著しい影響を及ぼす。</p>

	<p>別添2 (イ) ③の該当性 について</p>	
	<p>評価理由 以上より、本疾患は重篤であり生命に重大な影響があると同時に日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
<p>4. (2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p>別添2 (ウ) ①の該当性 について</p>	<p>小児交互性片麻痺では、フルナリジンを除いて確立された治療法や予防法はない</p>
	<p>別添2 (ウ) ②の該当性 について</p>	

学会名：日本小児神経学会

医薬品名：フルナリジン

別添2 (ウ) ③の該当性 について	本邦では広範には用いられていないが、現在10人程度が 国外より個人輸入で入手して使用している。 本症患者でも治療を受けることができない患者もいるので 国内で入手できれば、臨床現場への影響は大きい。
評価理由	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。
	5. 優先 度
有効成分中の 対象外？	位