

200717008A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

乳児重症ミオクロニーてんかんに対する
新たな治療法確立のための研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 井上 有史

平成20(2008)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究

井上有史	1
(資料1-1) Stiripentol 希少疾病用医薬品指定に必要な資料	12
(資料1-2) Stiripentol 治験薬概要書	39
(資料2) StiripentolのDravet症候群に対する臨床評価 試験研究実施プロトコール	134
(資料3) 厚生労働省未承認薬使用問題検討会議資料	187

II. 分担研究報告

1. 本邦におけるスティリペントールの承認取得に関する調査 池田俊也	190
2. 乳児重症ミオクロニーてんかんに対するスティリペントール治験 大塚頌子	194
3. 乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究 小国弘量	198
4. 乳児重症ミオクロニーてんかんの既存薬による治療効果に関する調査 高橋幸利	200
5. 乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究 福島克之	204
6. 乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究 遠山 潤	206
7. 乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究 馬場啓至	208

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究

(H19-臨床試験一般-003)

主任研究者 井上有史 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター副院長

研究要旨

全国の6施設で乳児重症ミオクロニーてんかん児の治療状況を把握して新薬導入の必要性について調査し、EUで希少疾病治療薬として発売されている Stiripentol の compassionate use を予想される治験プロトコールに沿って行い、将来の治験遂行のための資料とした。同時に臨床研究（治験）を行うための基盤整備を行い、Stiripentol の血中濃度の測定法を確立し、また CYP の遺伝子多型を調べた。

これらの結果から、stiripentol は発作回数を減少および発作持続を短縮させ、併用として使用する場合に既存のどの薬物よりも有効であり、併用薬の量を調整することによって副作用を回避することができた。今後、治験を経て、早期に本邦に導入することが望まれる。

ただし新規薬物の医師主導治験には困難が予想され、当該分野における著名な外国人研究者および Stiripentol の製造薬品会社（フランス）と接触し、Stiripentol の本邦への導入のための具体的方策を討議した。

分担研究者

池田俊也：国際医療福祉大学薬学部公衆衛生学・医薬経済学教授

大塚頌子：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児神経学教授

小国弘量：東京女子医科大学小児科教授

高橋幸利：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

遠山 潤：国立病院機構西新潟中央病院臨床研究部生化学研究室長

馬場啓至：国立病院機構長崎医療センター脳神経外科部長

福島克之：国立病院機構八雲病院副院長

研究協力者

四家達彦、大谷英之：静岡てんかん神経医療センター小児科

野口祥紀：静岡てんかん神経医療センター薬剤科

西村成子：静岡てんかん神経医療センター臨床研究部

辻香織：(財)医療科学研究所研究員

Dr. Catherina Chiron: Director of Research at INSERM, France

Dr. Elisabeth Rey: Service de pharmacologie, Hôpital Saint Vincent de Paul, France

A. 研究目的

乳児重症ミオクロニーてんかん (Severe myoclonic epilepsy in infancy: SMEI, Dravet 症候群) は 1978 年に記載されたてんかん症候群で、近年の遺伝子解析によりナトリウム等のチャンネル異常が原因とされている (Claes L et al, Am J Hum Genet, 2001; Fujiwara et al, Brain, 2003)。近縁疾患を含めると、本邦では千人単位の患者の存在が想定される。発症は 1 歳未満で、発熱に伴ってけいれん発作が現れ、しばしば重積あるいは遷延する。次第に発作は頻回となりけいれん発作が日から週単位で反復し、発熱ならびに入浴ではほとんど必ず誘発され、容易に重積状態となるため、高度の治療をとまなう頻回の入院が余儀なくされる。発達が次第に遅れ知的障害が顕著となり、さらに神経症状も現れてくる。高い死亡率 (16-18%) をくぐりぬけても、十分な教育生活・自立した社会生活は望めず、家族もしくは福祉施設への依存が不可避である。悲惨なこの病態を構成する最大の要因は反復するけいれん発作であるため、これまで種々の薬物による積極的な治療が行われてきたが、既存の抗てんかん薬では発作抑制に至らない。

Stiripentol はフランスで開発され、乳児重症ミオクロニーてんかんのみに適応が認可された抗てんかん薬で、2007 年 1 月に販売が開始された。71% の患者で 50% 以上発作が減少し (プラセボでは 5%)、特に 43% の患者でこれまで月に 4 回以上

あったけいれん発作が 1 月以上消失しており (Chiron et al, Lancet 2000; 356: 1638-42)、これまでの薬物より著しく効果が高い。

有効薬の存在がありながら、その導入を放置することはできないし、また長期的な医療福祉財政からも、例え希少疾患といえども可能なかぎり早期の発作抑制が適切である。本研究は、本薬をすみやかに本邦に導入するために、日本における十分な準備態勢を整えることを目的とした。本研究により患者・家族の QOL の改善の可能性が開かれると、その意義は大きい。

具体的には以下の諸項目を研究目的とした。

- ① 乳児重症ミオクロニーてんかん患者の人数および治療状況を把握し、新薬導入の必要性について調査する。
- ② 臨床研究 (治験) を行うための基盤整備を行う。
- ③ Stiripentol の compassionate use を、予想される治験プロトコールに沿って行い、円滑な治験遂行のための資料として役立てる。
- ④ Stiripentol は P450 チトクロームの阻害 (CYP2C19 および CYP3A4) および Michelis-Menten タイプの動態を示すため、血中濃度の測定法を確立し、また同意の得られた患者について CYP の遺伝子多型を調べ、薬物量および併用薬調整に役立てる。
- ⑤ 未承認薬の並行輸入の実態や、医師主

導治験の現状と課題に関する情報を集め、今後の検討のための資料とする。

- ⑥ 当該分野における著名な外国人研究者および Stiripentol の製造薬品会社（フランス）と接触し、Stiripentol の本邦への導入のための具体的方策を検討する。

B. 研究方法

- ① 乳児重症ミオクロニーてんかん患児の数および治療状況を把握し、新薬導入の必要性について調査するため、研究協力施設における疫学調査を行った。2006. 1. 1～2006. 12. 31 に各施設を受診した患者について以下の項目につき調査した。

調査項目：

性別

診断

家族歴

既往歴

合併症

発症月齢

調査時年齢

痙攣重積の回数

発作型

痙攣発作

交互性痙攣

複雑部分発作

ミオクロヌス

obtunded state

その他

発達レベル

脳波所見

画像所見

遺伝子検査

治療歴

VPA、ZNS、PB、PRM、CBZ、PHT、CZP、CLB、NZZP、DZP、ESM、AZA、Brom、GBP、TPM、ACTH、Vit B6、TRH、rGlob、ケトン食、その他

副作用

- ② 臨床研究（治験）を行うための基盤整備として、CRC に対しての疾病理解、臨床試験支援のための教育を行い、患者管理、診療場面での補助、有害事象への対処、モニタリング、データマネージメントの補助などを高質・円滑に行うことをめざした。そのうえで、治験に至ることを想定した事務作業（治験薬概要書、治験実施計画書の作成）を行った。

ついで、ネットワークによる多施設共同研究を推進するために、治験経験の乏しい施設をモデル機関として選び、基幹施設との連携の方策を検証し、モデル施設での想定される問題点を抽出し、対策を考え、改善のためのシステム整備を行った。

- ③ Stiripentol の compassionate use を、予想される治験プロトコールに沿って 20 例を目途に行い、効果、有害事象などを確認した。

- ④ フランスの Dr. Elizabeth Rey の協力を得て血中濃度の測定法を確立し、また同意の得られた患者について CYP の遺

伝子多型を調べた。

⑤ 未承認薬の並行輸入の実態や、医師主導治験の現状と課題に関する情報を集めた。

⑥ Dr. Catherina Chiron (フランス、パリ、Stiripentol の二重盲検試験の実施者) および Biocodex 社と直接の議論の場をもった。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則り、各施設の倫理委員会で承認を得、参加の自由の保障、個人情報の取り扱いに十分留意しながら、同意を得て行った。Stiripentol の compassionate use に関する倫理申請は各施設で承認を得た。また P450 チトクロームの遺伝子多型に関する研究も倫理委員会による承認を得た (高橋)。

C. 研究結果

① 2006. 1. 1~2006. 12. 31 に各施設を受診した患者についての調査結果は以下の通りである。

全症例は 112 例。SMEI 中核群が 74 例、周辺群が 38 例、調査時年齢は 15 歳 (1-46) であった。静岡では、2006 年の全通院・入院患者の 0.47% (34/7310) に相当した。

男 47、女 65

てんかん発症年齢：平均 6 月 (2-18)

てんかん発作の家族歴：53/110

けいれん発作：112/112

けいれん重積：99/110

片側けいれん：74/108

ミオクロニー発作：81/108

欠神発作：20/45

複雑部分発作：93/108

Obtunded states: 18/81

知的障害あり：83/92

軽度：21

中等度：22

重度：40

脳波所見

spike/sp-w 68

徐波：25

正常：10

神経放射線検査

正常：90

SCN1A 変異：51/67*

*静岡の症例での遺伝子変異は、SMEI 中核群で 24/29 (83%) であった。内訳は missense 8, nonsense 9, frameshift 7 であった。なお染色体微少欠失やモザイシズムの検討はしていない。

けいれん発作に対する各薬物の効果は図 1 を参照。

中止せざるをえなかった有害事象：

ZNS 4, CBZ 3, Bromide 3, PB 2,

PHT 2...

ケトン食で 50%以上発作減少：11

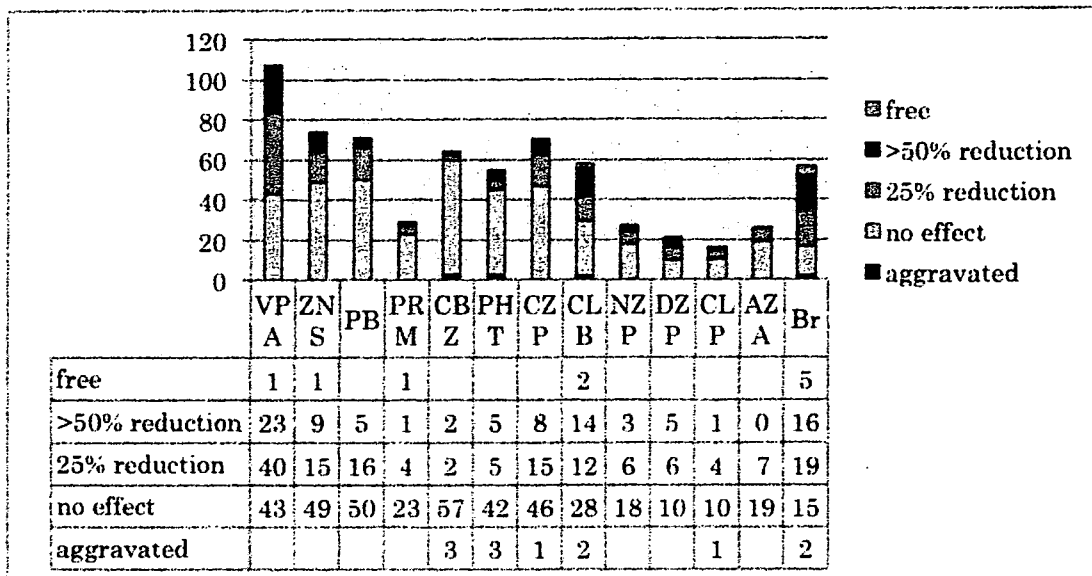
② CRC に対しての疾病理解、臨床試験支援のための教育を行い、患者管理、診療場面での補助、有害事象への対処、モニタリング、データマネージメントの補助などを高質・円滑に行うための討議を重ねた。岡山大学では治験センターの全面

的な協力が可能になった。八雲病院では倫理に関する委員会を開催し、治験実施体制の具体的整備を行った。

さらに、Stiripentol の治験薬概要書を

1歳以上の SMEI および SMEI 周辺群で1剤以上の抗てんかん薬を服用して発作が月に4回以上反復している症例である。Stiripentol は50mg/kg/day で開始し、8

図1 各種薬剤のけいれん発作に対する効果



翻訳し(資料1)、試験研究実施プロトコールおよび症例報告書(2007.9.18版)(資料2)を作成した。このプロトコールは日本医師会治験促進センターに送付し治験情報として登録済みである(2007年11月06日):

<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACTRS01/JMACTRS01.aspx?kbn=3>

③ Stiripentol の試験研究を compassionate use として上記プロトコールに沿って行った。

現在までに27例が登録されているが、試験開始時期が最近のため、解析対象は16例である。

週以後は増量可とした。観察期4週間、早期治療期4週間および後期治療期4週間の治療成績を比較し、また有害事象を調べた。なお評価には発作関連現象として発作重積の頻度、群発の頻度、発作の持続時間、覚醒中の発作の有無、認知・行動変化も加えた。

小児例14例(2-8歳)、成人2例(19-2歳)で、併用抗てんかん薬はVPA+CLB 8, VPA 5, VPA+PB 1, VPA+CZP+ZNS 1, Br+CZP+PB 1であった。VPAは平均25.4(10-45.5)mg/kg/dayの投与、CLBは0.5(0.07-0.53)mg/kg/day、PB 2.8mg/kg/day、ZNS 3.0mg/kg/day、Bromide 40mg/kg/dayの使用量であった。Stiripentolは最終的に56.4(30-103.4)

mg/kg/day 使用された。

観察期と比べて 50%以上の発作減少を示した症例は表 1 の通りである。

表 1 50%以上の発作減少

	早期	後期
けいれん発作	7/13 (54%)	3/12 (25%)
ミオクロニー発作	3/4 (75%)	1/4 (25%)
複雑部分発作	4/7 (57%)	3/6 (50%)

発作関連事象では表 2 のような改善がみられた。

表 2 発作関連事象の改善

	早期	後期
けいれん重積	4/5	4/4
発作群発	0/2	0/2
発作持続	10/16	11/15
覚醒時の発作	2/3	3/3
認知・行動	1/8	6/8

有害事象は表 3 の通りである。

表 3 有害事象

	早期	後期
食欲低下	4 (44%)	0
多動	4 (44%)	1 (11%)
失調	3 (33%)	1 (11%)
嘔気	2 (22%)	0
眠気	2 (22%)	0

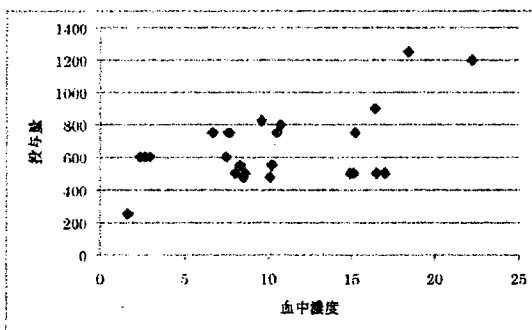
不眠	1 (11%)	0
嚥下困難	1	0
易刺激性	1	0
脱毛	1	0

なお、これらの有害事象は stiripentol と必ずしも因果関係を有するものとは限らない。

④ 血中濃度はサンプルをフランス (Dr. Elizabeth Rey) に送り、両者間で同等の値を得たことを確認したうえで日本の症例に対して行った。

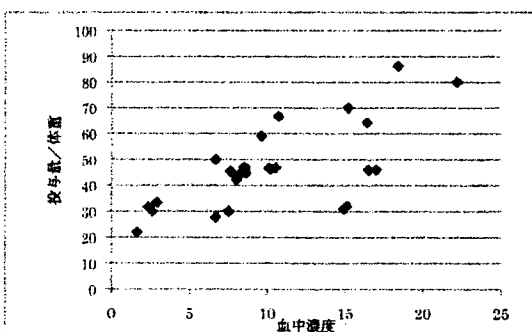
血中濃度は 14 例で最高 5 回、のべ 29 回測定された。、13.4 $\mu\text{g/ml}$ (7.5- 22.2 $\mu\text{g/ml}$) であった。

図 2 投与量と血中濃度の関係



(相関 0.50)

図 3 投与量/体重と血中濃度の関係



(相関 0.69)

また CYP2C9 および 19 について 19 例の遺伝子多型の検査を行い、CYP2c19*2homo が 3 例、CYP2c19*3homo が 1 例あった。CYP2c19*2 ヘテロは 6 例、CYP2c19*3 ヘテロは 4 例あった。これらの症例における血中濃度や臨床症状と投与量との関係の検討は今後の課題である。

⑤ 未承認薬の並行輸入の実態や、医師主導治験の現状と課題に関する情報は分担研究者池田の報告書および資料 3-1 の通りである。

8 年間 (1999-2006) に EU/US では新薬の 80% が承認されているが、日本では 50% にとどまり、大幅に抗てんかん薬の開発が遅れている。日本には compassionate use の公式システムがなく問題である。医師主導治験は 2002 年に可能になり、これまでに 16 治験が軌道にのっているが、12 が適応外申請であり、新規薬物の治験は皆無である。なお医師主導治験を行うには日本国内で実質的に販売可能な企業が必要とされる。

これらの点から、compassionate use をした症例の治療は継続するものの医師主導治験を推進するのは現状では時期尚早であり、フランスの製造会社が日本の提携先を早期にみつけるのを促すのが現実的であると理解された。

⑥ 日本医師会治験促進センター臨床試験推進研究推進事業外国人研究者招へい

により Dr. Chiron を招聘し、乳児重症ミオクロニーてんかんの診断・治療について詳細に討議した。その結果、以下の事柄が明らかになった。

乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) の EU での研究により、次の新たな知見が得られている。発作予後は極めて不良で、Dr. Chiron のシリーズでも発作が完全に抑制された症例はなく、突然死が少なくない。神経心理学的には 2 歳以降、特に 6 歳すぎると重度知的障害が大半を占めるが、自閉症状や精神病はみられない。知的予後は特にけいれん重積 status epilepticus と関連しており、これを減らすことが治療上もっとも望まれる。治療薬として繁用されているのはバルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、トピラメート、臭化カリウムなどであり、最近はレベチラセタムの報告もある。スチリペントールは唯一発作の持続時間を短くすることの出来る薬であり、2 歳までに導入すべきである。この年齢以前の薬物効果がもっともよい。12 歳以降では安全性が劣る (食欲不振、血球障害や併用薬の副作用が出やすい)。使用量については 50mg/kg での開始に問題はないが、年長ではこれほどの量は必要ない。50mg 以上に増やす必要はあまりなく、併用量はクロバザム 0.5mg/kg/day、バルプロ酸 15mg/kg/day くらいが適切であり、スチリペントールによりこれらの薬あるいはその代謝物の血中濃度が上昇するので、スチリペントールではなく併用薬を遅滞なく減量す

べきである。なおクロナゼパムの血中濃度は変化しない。スチリペントールとトピラメートの併用では17%の発作消失、50%以上発作減少は78%と報告され、スチリペントールとレベチラセタムの併用では50%以上発作減少は5/9という最近の報告がある。スチリペントールとブロムやケトン食治療との併用の効果は未定である。現在のFranceとItalyにおける治療のアルゴリズムは、バルプロ酸→バルプロ酸+クロバザム→バルプロ酸+クロバザム+スチリペントール→バルプロ酸+クロバザム+スチリペントール+トピラメートである。

スチリペントールはCYP3A4, 2C19, 1A2を阻害する（特に2C19）ことが知られており、カルバマゼピン、クロバザム、フェニトイン、フェノバルビタールなどの代謝物の血中濃度を上昇させ、これらの薬物の副作用をおさえながら効果を高める。したがってCYP2C19に変異を有する場合には、例えばNor-Clobazamへの代謝が抑えられ、臨床効果が減弱する可能性がある。なお、スチリペントールは後シナプスGABA増強作用も証明されており、他剤との相互作用のみが効果発現の機序ではない。

スチリペントールは世界ですでに1000例以上の乳児重症ミオクロニーてんかんで使用されており、EU以外ではアメリカ（100例）やカナダでも多い。市販後サーベイも200例にのぼる。アメリカのFDAで治験が承認される見込みであるという。

さて、当研究が遂行中の2007. 7. 30に、厚生労働省の「第13回未承認薬使用問題検討会議」において、ワーキンググループから提出されたスチリペントールの検討結果報告書が了承され、これを受けて厚労省は関係企業に対し、早期に承認申請や治験を開始するよう要請することになった（資料3-2および3-3）。

これを受けて、主任・各分担研究者、Dr. Chironをまじえて討議し、以下のような結論にいたった。

1. 未承認薬使用問題検討会議では、EUで実施中の試験に留意しながら、早急に国内における治験が開始されるべき、と結論されている。Biocodex社は日本の企業が見つからない限り、医師主導治験を実施しても、わが国で実質的に使用可能とはならないので、まずは企業を見つけることが先決である。

2. 但し、これまで医師主導治験で承認がなされたものとしては、原則として「適用拡大」であり、全く新規のものを導入することはかなり難しいと考えられる。

3. フランスの会社がローヤリティをとって日本にある会社にまかせてオーファンドラッグとしての開発をゆだねることができれば、審査機構に、EMAの状況などを踏まえて我が国でクリアすべき条件は何かを具体的に相談してみるのがよい。

この議論をフランスの製造会社Biocodex社社長（Mr. LEFEVRE Jean-Marie）および国際事業部長（Mr.

COUDURIER Nicolas) ならびに日本のコンサルタント (山崎基寛氏) に直接に伝えて話し合い、日本の提携企業を早期にみつけること、そして審査機構に早期に相談に行くことの下承を得た。このことは、本採択研究課題の大きな目的をほぼ達することができた。

D. 考察

乳児重症ミオクロニーてんかんは3万人に一人の頻度で生じる。それまで正常な1歳以前(80%は6ヶ月以内)の乳児に全身性あるいは片側性の間代発作で発症し、80%は有熱時におこり、しばしば発作は遷延する。2歳以降にはミオクロニー発作や欠神発作も伴い、脳波も異常所見を示すようになる。頻回に重篤な発作を反復し、極めて難治であるがゆえに、急速に身体的・知的退行を示す。既存の抗てんかん薬は有効でなく、現段階では発作の反復を防ぐすべがない。また重積によりあるいは突然死(5-15%)により生命の危険がある。このため多大な介助を要し、適切な薬物が医療者・患者家族から切望されている。

本疾患に特異的に有効な薬物 Stiripentol が知られており、EU ではなく市販されている。このためこの薬物を希少疾病用医薬品として申請するための予備的研究をするとともに、てんかんネットワーク構成施設での円滑な治験体制を確認し、治験実施にいたる手続きを整えることを目標とした。本薬物の

compassionate use をすすめ、日本におけるエビデンスを確立し、適切な治験が行われるための資料として役立てることを目論んだ。さらに血中濃度測定法を確立し、同意を得て CYP の測定を行い、薬物量および併用薬調整に役立てることも計画した。

Stiripentol には、GABA 作動性シナプス後電流の持続を増やし、GABA チャンネルレセプターの開放時間を増加させるという直接の GABA を介した効果とともに、cytochrome P450 を抑制することによって間接的に抗てんかん効果を発現させるメカニズムがある。後者は例えば CBZ, CLB, PB, PHT などの抗てんかん薬の血中濃度を上昇させ、その抗てんかん効果を増強し、一方で代謝物による副作用が減るため耐性を改善する効果がある。

本研究により明らかになったのは次の点である。

岡山での疫学調査では SMEI 中核群は13歳以下の年齢層で約600人以上(25万人のうち9例)の存在が想定される。全年齢層および辺縁群を含めると千人単位の症例数である。これらの患者ではけいれん発作が必発でけいれん重積も90%以上の症例が経験しており、知的障害が経年的に明らかになってくる。抗てんかん薬で50%以上の症例で50%以上の発作減少をきたす薬剤はなく、多剤併用にもかかわらず発作はコントロールされないことがほとんどである。ブロムの効果がやや高い(フランスでは使用されない)が、

副作用の出現率も高い。

Stiripentol の効果を見ると、早期には50%以上の発作減少が53-75%の症例で見られ、この効果は後期にも、やや低下はするものの持ち越している。とりわけけいれん重積の減少と発作持続の短縮がみられ、家族からは発作管理が楽になったという声を聞く。一方、有害事象はみられるものの、併用薬の量調整でほとんど消失している。

Dr. Chiron のデータでももつとも efficacy が優れているのは2歳以下の小児であり、発作頻度とともに発作の持続の改善がみられる点がもつとも優れている。

投与早期に、薬剤の相互作用を考慮した併用薬の量の調整が必要であるが、その過程を経れば、安全に使用できる有効な薬であるといえる。

Chiron らによれば SMEI の治療のアルゴリズムは次の通りである。

VPA から開始
→ VPA+CLB
→ VPA+CLB+STP
遷延する発作を回避するために早期に導入する。もし発作がつづく場合、
→ VPA+CLB+STP+TPM or
→ VPA+CLB+STP+LVT

なお、カルバマゼピン、ラモトリジン、ピガバトリン、バルビツレート静注は発作を悪化させるため避けるべきであると

される。

さて、本薬を日本に導入するにあたって、治験環境の基盤整備は整っていると思われる。本研究に参加した6施設では治験はいつでも開始可能であり、さらにてんかんネットワークを拡大して10施設前後で行うことも可能である。血中濃度やCYPの測定も安定して可能である。

フランスの stiripentol の製造会社は日本の提携会社を早期にみつけて本薬承認への手続きをとることを表明しており、早期に本薬が我が国に導入されることによって患児・家族の QOL の改善を期待したい。

E. 結論

乳児重症ミオクロニーてんかんは重篤で予後不良の疾患である。発作軽減のためのあらゆる試みが行われるべきであるが、既存の抗てんかん薬では十分な効果が得られない。

EU で承認された希少疾病治療薬 stiripentol は発作回数を減少および発作持続を短縮させ、併用として使用する場合に既存のどの薬物よりも有効であり、併用薬の量を調整することによって副作用を回避することができる。

今後、治験を経て、早期に本邦に導入することが望まれる。

F. 健康危険情報

とくに無し。

G. 研究発表

論文発表

- ・ 井上有史。てんかん薬物治療ガイドライン。Annual Review 神経 2008, 中外医学社、2008; 328-339
- ・ Inoue Y, Terada K, Dulac O, Rubboli G, Tassinari CA. Generalized myoclonic seizures and negative myoclonus. In Engel J, Pedley T ed. Epilepsy: a comprehensive textbook 2nd ed., Wolters Kluwer, 2008: 585-599.

学会発表

- ・ 四家達彦、井上有史。Dravet 症候群に対する抗てんかん薬 Stiripentol の試験使用。第 13 回漆山てんかん懇話会セミナー。2007.6.16
- ・ 四家達彦、井上有史、大谷英之、池田浩子、下村次郎、高橋幸利、藤原建樹。Dravet 症候群に対する抗てんかん薬 Stiripentol の試験使用。第 41 回日本てんかん学会、2007 年 11 月 1-2 日、福岡
- ・ 大谷英之 田中正樹 高橋幸利 井上有史 藤原建樹、荻原郁夫 真崎恵美 山川和弘、ナトリウムチャンネル α サブユニット 1 型 (SCN1A) 遺伝子変異マウスの発作解析、第 41 回日本てんかん学会、2007 年 11 月 1-2 日、福岡
- ・ Inoue Y, Otsuka Y, Oguni H, Takahashi Y, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Ikeda S. Stiripentol open

study in Japanese patients with Dravet syndrome. 8th European Congress on Epileptology, Berlin, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

資料 1-1

**DIACOMIT
STIRIPENTOL**

希少疾病用医薬品指定に必要な資料

BC.332/EN

DIACOMIT
stiripentol

希少疾病用医薬品指定に必要な資料

Laboratoires BIOCODEX
2001年7月

BC.332/EN

stiripentol のオーファンドラッグ指定申請における 提出資料

初めに

小児のてんかんは頻繁にみられ、きわめて虚弱化することも多い。欧州では毎年 2 万 5 千人もの小児がてんかんを発症し、その半数は学業が不振となり、1/4 は発症後 2 年経過しても発作を起こしている。小児期のてんかんは良性の場合もあるが、本疾病により虚弱化する小児は相当数に上り、それ自体公衆衛生上の深刻な問題である。重症てんかんの種類は単一ではなく数十種類があり、それぞれ少数の小児が罹患しており、固有の治療が必要とされている。その多くでは、薬物の一部は有害でさえあるため、この点についてできる限り早急に明らかにしなければならない。てんかん治療はきわめて個別的である必要がある。

このようにニーズはきわめて高いにもかかわらず、小児用の薬剤はほとんど開発されておらず、小児用に限定された薬剤は実質的に皆無である。このように、小児のてんかんは全体として不遇な状況にある。その多くは成人に移行しないため、製薬業界は、本疾病に個別的に取り組むには市場は十分ではないと考えている。小児において稀に実施される試験は、成人にみられるものと同じタイプのてんかんを対象に成人で実施された試験を繰り返すものである。さらに、ある化合物が成人において忍容性が良好でないことが証明されると、代替薬がなく重度の精神機能低下リスクを有する小児において特異的な適応が存在する場合でさえ、もはや開発が推進されることはない。

乳児重症ミオクロニーてんかんは、小児に限定してみられる稀ではあるが壊滅的な疾病のひとつであり、本疾病には現在市販されているどの薬剤も有効ではない。stiripentol とクロバザムおよびバルプロ酸との併用は、小児の重症てんかん用に特に開発された有望な治療法のひとつである。

A. 疾病の説明

1. 疾病の詳細

a) 臨床症状

乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)は、1980年代早期に Dravet ら (Dravet、1982、Dravet、1992) により明確な実体として認識された。学齢期小児において、転倒発作を伴う汎性ミオクローヌスがみられ、また重度精神発達遅滞がみられることより、レノックス・ガストー症候群と混同される。しかし、SMEI ではレノックス・ガストー症候群の大きな特徴である棘徐波活動がみられず、また SMEI は大きなけいれん性の動きを伴って生後1年以内に発症するが、いわゆる小運動発作・ミオクローヌスと転倒発作・は疾患の後期、通常は発症から1年以上後に現れるため、明らかに区別される。Doose が述べたように、SMEI は小児期早期に発生する重症てんかんの1種であり、レノックス・ガストー症候群とは異なり、遺伝性である (Doose、1987)。

本疾患は、多くの場合発熱が引き金となり全般間代発作を伴って生後1年以内に発症するため、複雑型熱性けいれんとみなされることが多い。最初のけいれんは片側性の場合があるが、反復発作は片側ずつかまたは同時に両側に起こり、脳全体が発作易発症性を示している。発作は持続性となる傾向があり、特に発熱に起因する場合には1~2時間続くことも多い。発熱が唯一の原因ではなく、光刺激や水も原因になることがある。

けいれん性発作は進行性にきわめて多様になり、例えば発作が上肢の片側または両側に発生し、ミオクロニー発作と欠神が遅れて現れる。発作は一部の小児においてはきわめて多様で、研究者によっては本疾病を“乳児の多様性てんかん (polymorphic epilepsy of infancy)”と呼んでいる (Aicardi、1991、Dooley、1995)。しかし、これは乳児期に始まる重症てんかんを識別する特徴ではない。

当初の神経学的状態は正常であるが、2~3ヵ月後、特にてんかん重積状態のエピソードの後に、神経学的状態は運動失調と錐体路徴候の発現と共に悪化する。発症時の神経放射線検査は陰性であるが、てんかん重積状態のエピソードを反復した後はびまん性脳萎縮が発現することがある。

EEG には当初は異常がみられず、短い2-3 Hz の全般性棘波が現れるのはようやく数ヶ月から数年後である。本疾患の後期においては、やはり重症発作エピソードを反復した後に、限局性棘波がみられることがある。稀に、生後

一年以内に限局性棘波が記録されるが、それらは単回の記録に見られ、記録を反復しても反復的に見られる訳ではない (Salisjulis, 2000)。

b) 病因

疾患発症時にはいかなる脳損傷エビデンスも認められない。病因特定に至る唯一の手掛かりは遺伝的検査のように思われる。Doose が“ミオクローヌス失立てんかん (myoclonic-astatic epilepsy)”と呼ぶ、SMEI を含む広い範囲の疾病を同定したとき、Doose は初めて遺伝的素因を疑った (Doose, 1992)。同様に、SMEI 患者の家族において熱性けいれんとてんかんの発生率が高いことが、2 つの試験群において示された (Berkovic、発表のため提出済み、Benlounis, 2001)。

増悪の原因は未だ示されていない。しかし、けいれん発作の反復と持続、最終的にはてんかん重積状態に至ることが神経学的症状悪化の主要な原因であるというエビデンスが増加しつつある。発作記録から、放電中に重大な自律神経症状と、数分間の電気活性消失を伴う重大な発作後 EEG 異常がみられる (Dulac、未発表データ)。SMEI 患者では突然死の発生率が高く、ある患者群では 10% という高さであった (Dulac, 1982)。

このように、発作をできる限り早期にコントロールすること、特に患者がてんかん重積状態の反復エピソードをきたすことを防止することは、生命を脅かす疾患に苦しむ小児重症患者にとって唯一の希望である。早期診断が可能であることは明らかにされており、てんかん重積状態のエピソード発生前である生後一年以内に最も多く診断される (Salisjulis, 2000)。このように、てんかん重積状態の効果的な予防がなされれば、重大な増悪を予防することは可能である。

2. 希少適応症案

乳児重症ミオクローニーてんかん

3. 医学的妥当性

a) 希少適応症

SMEI には特異的な生物学的マーカーがないため、疾病分類上特定の実体とはみなされていなかった。SMEI が認識されたのは、てんかん症候群の概念がマルセイユのフランス学派によって積極的に解明されてからである (Roger, 1982)。この研究は、当時は主にてんかん手術が指向されていたため北米諸国では行なわれなかった (Engel, 1997)。しかし、このアプローチが示す飛躍的進歩の意味はすぐに理解され、このアプローチが促進されるとともに、てんかんおよびてんかん症候群の分類が受容され (Commission, 1989)、指導用の資料が発行された (Dulac, 1995)。今日、本症候群は欧州諸国の大半、米国 (Hurst, 1990, Shields, 2000, Dreifuss, 2001)、カナダ、ラテンアメリカ (Caraballo, 1977)、インド亜大陸 (Fejerman, 1996)、オーストラリア、日本 (Kanazawa, 1992, Ohtsuka, 1991) で認識されている。

SMEI は 1. で説明されている。

b) SMEI に STP (stiripentol) を使用することの合理的根拠

SMEI に STP を使用することの合理的根拠は動物およびヒトでの試験に基づく。

- stiripentol の抗けいれん作用は動物モデルで明らかにされており、STP は化学的 (ペンチレンテトラゾール) および電氣的に誘導されたけいれんに拮抗的に作用する (Vincent, 1991)。

げっ歯類では、stiripentol は薬理活性に適した濃度で代謝破綻とシナプトソームγアミノ酪酸取り込みを阻害することが明らかになっている (Poisson, 1984)。

- SMEI への stiripentol の最初の投与は 1994 年に経験的に行なわれ、きわめて頻繁にてんかん重積状態をきたし、けいれん時に最も速やかに薬剤を静注できるように中心カテーテルを留置していた小児の発作が劇的に改善した。stiripentol はこの小児が当時受けていたバルプロ酸とクロバザム投与治療に加えられ、てんかん重積状態は明らかに消失した。