

ビガバトリン 臨床薬理

埼玉県立小児医療センター神経科 池本 智
埼玉県立小児医療センター神経科部長 浜野晋一郎

はじめに

ビガバトリン(Vigabatrin, 販売名サブリル[®])は、 γ -アミノ酪酸(GABA)分解酵素である GABA トランスアミナーゼ(GABA-T)を阻害し、脳内 GABA 濃度が増加することで抗てんかん作用を発揮すると考えられている。本邦では2016年3月に點頭てんかんの適応症で製造販売が承認された新しい抗てんかん薬である。1997年にビガバトリンによる不可逆性視野障害が報告され、当時本邦において進行中であった12歳から65歳のすべての難治性てんかんを対象とした治験は中止となった。しかし、欧州ではその後も點頭てんかんに対するビガバトリンの高い有効性を示す知見が集積され、特に結節性硬化症を原因とする症例では高い有効性が確認され、今回の承認に結びついている。

安全性への配慮として全症例の登録とともに、処方の際には処方医、眼科医、薬剤師の医療側がチームとして登録することが必須であり、網膜電図の実施を含めた定期的な眼科診察が義務づけられるため、使用できる施設は限定的である。しかし、點頭てんかん、なかでも結節性硬化症を基礎疾患とする點頭てんかんに対する高い有効性をもつビガバトリンが治療選択肢として増えたことは、點頭てんかんの治療戦略においては大きな一歩である。

ビガバトリンの作用機序、体内動態、有効性、副作用などの臨床薬理について概説し、さらにサブリル処方登録システム(Sabril Registration System for Prescription; SRSP)についても言及する。

1 作用機序

ビガバトリンは、GABAの構造的類似体として初めて理論的に合成された抗てんかん薬である。GABA分解酵素のGABA-Tに疑似基質として不可逆的、かつ非競合的に結合し、その酵素活性を阻害することにより、脳内GABA濃度が増加し、抗てんかん作用を発揮するとされている(図1)。

結節性硬化症に対するビガバトリンの有効性が特に高い機序は解明されていないが、結節性硬化症のノックアウトマウスにビガバトリンを投与した報告では¹⁾、脳内GABA濃度上昇、グリア細胞増殖の抑制といった所見に加え、mTOR(mammalian target of rapamycin)経路の活性が抑制されたと報告されており、ビガバトリンの作用機序のひとつとして注目されている。

2 薬物動態

健常成人を対象とした検討で²⁾、投与量0.5~4.0gの範囲内での最大血漿濃度や、投与量標準化AUC(area under the blood concentration-time curve)は線形性を示した。また、12時間ごとの内服により開始2日目に血漿濃度は定常状態となった。ビガバトリンはラセミ体であり、S(+)-エナンチオマーが薬理作用をもち不可逆性視野狭窄と関連しているが、てんかんをもつ乳幼児から学童期までの小児における検討では³⁾、S(+)-エナンチオマーの年齢による薬物動態の変化は少なかった。つまり、理論上は年齢により体重あたりの投与量調整の必要はなく、体重あたりの投与量増加に伴い線形に血漿濃度は増加する。