

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗てんかん剤
ビガバトリン製剤
劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
サブリル[®]散分包500mg
Sabril[®] powder

剤形	散剤	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)	
規格・含量	1包 505mg 中ビガバトリン 500mg を含有	
一般名	和名:ビガバトリン(JAN) 洋名:Vigabatrin(JAN)	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	2016年3月28日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2016年5月25日
	販売開始年月日	2016年7月27日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:サノフィ株式会社 販売元:アルフレッサ ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/	

本IFは2023年7月改訂(第1版)の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	26
2. 薬物速度論的パラメータ	31
3. 母集団(ポピュレーション)解析	31
4. 吸収	31
5. 分布	32
6. 代謝	33
7. 排泄	33
8. トランスポーターに関する情報	33
9. 透析等による除去率	33
10. 特定の背景を有する患者	34
11. その他	34

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	35
2. 禁忌内容とその理由	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
7. 相互作用	40
8. 副作用	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 過量投与	44
11. 適用上の注意	44
12. その他の注意	45

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験46
2. 毒性試験48

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分53
2. 有効期間53
3. 包装状態での貯法53
4. 取扱い上の注意53
5. 患者向け資材53
6. 同一成分・同効薬53
7. 国際誕生年月日53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日54
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容54
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容54
11. 再審査期間54
12. 投薬期間制限に関する情報54
13. 各種コード54
14. 保険給付上の注意54

X I . 文献

1. 引用文献55
2. その他の参考文献57

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況58
2. 海外における臨床支援情報60

X III . 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報63
2. その他の関連資料63

略 語 表

略語	略語内容
GABA	γ -アミノ酪酸
GABA-T	GABA アミノ基転移酵素
SRSP (Sabril Registration System for Prescription)	サブリル処方登録システム
GAD	グルタミン酸脱炭酸酵素
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

點頭てんかんは、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、小児期の稀な難治性のものである。スパズム、ヒプスアリスミアと言われる異常脳波及び精神運動発達遅滞を三主徴とし、発生率は出生 10,000 件に対して 2～5 人と推定されている。

本剤は、英国で 1989 年に小児及び成人の「難治性部分発作の併用療法」に対して、また 1996 年には「點頭てんかん」に対して最初に承認された。1997 年に視野欠損の副作用が報告されたことから、1999 年 5 月に成人では「他剤無効例に限って最終選択肢としての他剤との併用療法」に、また小児では「點頭てんかんに対する単独療法」に限定し使用することになった。一方、米国では、2009 年 8 月に小児の「點頭てんかん」と「成人の難治性複雑部分発作」の治療薬として承認されている。現在では世界 50 ヶ国以上で発売され、欧米での治療ガイドラインにおいて、「點頭てんかん」に対する数少ない治療薬の一つとして位置付けられている。

国内においては、1990 年代に抗てんかん剤として開発が行われたが、国内外で視野狭窄の副作用が報告されたことから開発が中止されていた。しかし、我が国では小児の點頭てんかんに対する有効な治療薬が少ないことから、日本小児神経学会及び日本てんかん学会からの要望に基づき、2010 年に厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、リスク・ベネフィットの観点から、医療上の必要性が高い「點頭てんかん」治療薬剤として評価され、サノフィ株式会社が開発要請を受けた。その後、本剤は 2014 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

日本人乳幼児の點頭てんかん患者におけるビガバトリンの薬物動態における用量依存性及び用量反応を検討した臨床試験又は臨床研究に関する報告はない。一方、ビガバトリンは海外で上市後 20 年以上が経過し、點頭てんかんに対するビガバトリンの用法・用量はほぼ確立されている。日本と欧米の間で點頭てんかんの診断や治療法、併用薬などに大きな差がないこと、點頭てんかんの対象患者である乳幼児では体格に大きな差がないこと、民族的要因に大きな差はないことから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言を実施した上で、用量探索試験を実施せず、海外での承認用法・用量を参考に設定した用法・用量を用いて検証的試験を計画した。本邦における製造承認申請には、本邦で実施した第Ⅲ相臨床試験（EFC12369 試験）及び長期投与試験（LTS12745 試験）を評価資料とし、欧米における點頭てんかん及び點頭てんかん以外のてんかんについても参考資料として用いることとした。また、ビガバトリンによる視野異常を検討するために、日本人の難治性部分てんかん患者を対象とした臨床試験成績及び欧州の製造販売後に実施した視野狭窄及び視野異常について検討した臨床試験成績を用いることとした。

なお、サノフィ株式会社は国内における本剤の製造販売承認を取得するための開発を行うにあたり、アルフレッサ ファーマ株式会社と共同開発契約を締結し、両社は、2013 年 1 月より點頭てんかん患者を対象とした臨床試験を日本で実施した。2015 年 4 月、サノフィ株式会社は海外のデータに日本人でのエビデンスを加え、製造販売承認申請を行い、2016 年 3 月に本剤は「點頭てんかん」を効能又は効果として承認された。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1)有効性

国内の点頭てんかん患者を対象に実施した臨床試験において、スパズムの消失・頻度の減少、ヒプスアリスミアの消失・改善等の効果が認められた。（「V. 治療に関する項目」の項参照）

(2)薬理学

本剤は脳内における抑制性神経伝達物質γ-アミノ酪酸（GABA）の分解酵素 GABA アミノ基転移酵素（GABA-T）を特異的に阻害することにより抗てんかん作用を発揮すると考えられている。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(3)安全性

1) 本剤投与により不可逆的な網膜障害による視野障害、視力障害があらわれることがある。そのため、本剤は、点頭てんかんの診断、治療に精通し、かつ本剤の安全性及び有効性についての十分な知識を有し、サブリル処方登録システム（SRSP）に登録された医師・薬剤師がおり、網膜電図検査などの眼科検査に精通した眼科専門医と連携が可能な登録医療機関において、登録患者に対してのみ投与すること。

2) 重大な副作用として、視野障害、視力障害、視神経萎縮、視神経炎、てんかん重積状態、ミオクロヌス発作、呼吸障害、脳症症状（鎮静、昏迷、錯乱、意識障害等）、頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）があらわれることがある。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・サブリル処方登録システム SRSP 運用手順 ・適正使用ガイド ・サブリルを服用するにあたって ・抗てんかん薬サブリル服用患者 携帯カード
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤による視野障害、視力障害等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関において、点頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって本剤の処方が行われ、本剤の適正使用について十分に理解している眼科医により定期的な診察及び検査が実施されるとともに、本剤の適正使用について十分に理解している薬剤師によって調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

21.3 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

21.4 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の投与は、点頭てんかんの診断、治療に精通し、かつ本剤の安全性及び有効性についての十分な知識を有し、SRSP に登録された医師・薬剤師がおり、網膜電図検査などの眼科検査に精通した眼科専門医と連携が可能な登録医療機関において、登録患者に対してのみ行うこと。また、本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性について文書によって説明し、文書で同意を取得すること。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
視野障害・視力障害	なし	なし
てんかん重積状態、ミオクローヌス発作		
運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）		
頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）		
脳症		
呼吸障害		
1.2.有効性に関する検討事項		
使用実態下における點頭てんかんに対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
サブリアル処方登録システム（SRSP）による全例登録
使用成績調査
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
サブリアル処方登録システム（SRSP）による流通管理
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
患者及びその家族向け資材の作成と配布
患者カードの配布

1. 販売名

(1) 和名

サブリル®散分包 500mg

(2) 洋名

Sabril® powder

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ビガバトリン (JAN)

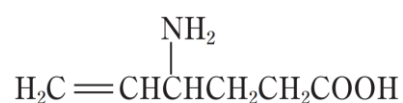
(2) 洋名(命名法)

Vigabatrin (JAN、INN)

(3) ステム(stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆H₁₁NO₂

分子量：129.16

5. 化学名(命名法)又は本質

(±)-4-Amino-5-hexenoic acid (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号：M071754

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

ビガバトリンの溶解性 (測定温度：約 20°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性の表現
水	335	溶けやすい
メタノール	8.7	溶けにくい
エタノール (96%)	7.5	溶けにくい
クロロホルム	0.1	極めて溶けにくい
ヘキサン	< 0.1	ほとんど溶けない
トルエン	< 0.1	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない (相対湿度 84%まで水分量の増加は認めない)。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点：171~177°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=4.0(カルボキシル基)、pKa₂=9.7(アミノ基)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：6.34(0.0008 w/v%)、6.97(10w/v%)

旋光度：[α]_D²⁵：-0.5~+0.5°(20g、水、100mL、100mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、融点、類縁物質、水分、定量法（苛酷試験は類縁物質、定量法のみ）

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH	60 ヶ月	LDPE 製袋（二重） /HDPE 製ドラム	規格内
加速試験	40℃±2℃ 75±5%RH	6 ヶ月		規格内
光安定性試験	128.65 万 lx・hr 212.5W・hr/m ²		ガラスシャーレ （開放）	規格内
苛酷試験	60℃	4 週間	10%水溶液(酸性、 アルカリ性、中性)	類縁物質の増加、 含量の低下を認めた。
			原薬	規格内

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色の散剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	サブリル散分包 500mg
有効成分	1包 505mg 中ビガバトリン 500mg を含有
添加剤	ポビドン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

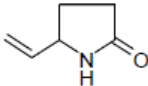
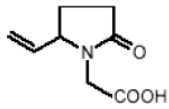
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

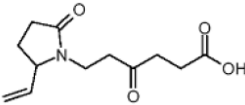
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

化学名 (略称)	化学構造	由来
5-vinylpyrrolydone (5-VP)		強制分解条件（酸性、塩基性、酸化条件）での加水分解による分解生成物
(2-oxo-5-vinylpyrrolidin-1-yl) acetic acid (Impurity A)		5-VP と酢酸誘導体との反応生成物

IV. 製剤に関する項目

<p>4-oxo-6-(2-oxo-5-vinylpyrrolidin-1-yl)hexanoic acid (Impurity B)</p>		<p>5-VP の Michael 付加による反応生成物</p>
---	---	----------------------------------

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、平均質量、類縁物質、定量法（光安定性試験は性状、類縁物質、定量法のみ）

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH	60 ヶ月	分包包装	規格内
	30±2℃ 65±5%RH	36 ヶ月	分包包装	規格内
加速試験	40℃±2℃ 75±5%RH	3 ヶ月	分包包装	規格内
光安定性試験	120 万 lx・hr、421.5W・hr/m ²		ガラスシャーレ (無包装)	規格内

分包包装：ポリエチレン/アルミニウムホイル/ポリエチレン/紙の4層をラミネート加工

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

60 包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリエチレン/アルミニウムホイル/ポリエチレン/紙の4層をラミネート加工した分包包装

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

1. 効能又は効果

點頭てんかん

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、生後 4 週以上の患者には、ピガバトリンとして 1 日 50mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上の間隔をあけて 1 日投与量として 50mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1 日最大投与量は 150mg/kg 又は 3g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分け、用時溶解して経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「I. 1. 開発の経緯」、「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与開始後 2～4 週間に治療効果が認められない場合、あるいは最高投与量である 150mg/kg/日を投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

(解説)

本剤による不可逆的な視野狭窄等の視野障害といった副作用のリスクを考慮し、治療開始から 2～4 週間しても治療効果が認められない、あるいは最高投与 (150mg/kg/日) を投与しても症状の改善が認められない場合には漫然と投与を継続せず、本剤の投与中止を検討すること。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分 (試験番号)	実施国	対象	試験デザイン	分類
国内第Ⅲ相試験 ¹⁾ (EFC12369)	日本	日本人 點頭てんかん 患者 13 例	多施設共同、単盲検、非対照試験	◎
国内長期投与試験 ²⁾ (LTS12745)	日本	日本人 點頭てんかん 患者 17 例	多施設共同、非盲検、非対照試験	◎
海外第Ⅲ相単盲検試験 ³⁾ (1-A)	米国	外国人 點頭てんかん 患者 222 例	多施設共同、無作為化、単盲検試験、及び投与量調整可能な非盲検長期追跡調査	○
海外第Ⅲ相プラセボ対照 二重盲検試験 ⁴⁾ (71754/3/W/019)	ヨーロッパ (英国、フランス 他全 6 カ国)、 カナダ	外国人 點頭てんかん 患者 40 例	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験、及びオープンラベルの追跡調査	○
海外第Ⅲ相クロスオーバー比較試験(他剤比較) ⁵⁾ (097/W/FR/03)	フランス	外国人 點頭てんかん 患者 23 例	多施設共同、無作為化、非盲検、反応調整クロスオーバー比較試験	○

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

日本人健康成人男性 6 例を対象に、ビガバトリン 1g、2g 及び 4g を単回投与した結果、 C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例して増加することが示され、忍容性に問題はなかった⁶⁾。

2) 反復投与試験

日本人健康成人男性 6 例を対象に、ビガバトリン 2g を 1 日 1 回 5 日間反復投与した結果、蓄積はほとんど認められず、忍容性に問題はなかった⁶⁾。

3) Thorough QT/QTc 試験

外国人健康成人 60 例を対象に、ビガバトリン 3g 及び 6g を単回経口投与したときの QT 間隔及び QTc に対する影響について検討した。その結果、ビガバトリンは 1 日の最大用量(3g) の 2 倍量に相当する 6g までの用量において QT/QTc 延長作用を示さないことが確認された⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、生後 4 週以上の患者には、ビガバトリンとして 1 日 50mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上の間隔をあけて 1 日投与量として 50 mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1 日最大投与量は 150mg/kg 又は 3g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分け、用時溶解して経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅲ相単盲検試験³⁾ (1-A)

試験デザイン	多施設共同、無作為化、単盲検、用量比較試験及び投与量調整可能な非盲検長期追跡調査 (米国)
目的	新たに点頭てんかんと診断された2歳未満の患者におけるビガバトリンの安全性及び有効性を検討する。
対象	外国人点頭てんかん患者 222 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 点頭てんかんと診断された患者 2歳未満 (3ヵ月以内に点頭てんかんと診断) 体重 3.5kg 以上 来院時から12ヵ月以内に、脳の MRI または CT スキャンで、進行性病変がないことを確認した患者。結節性硬化症及び他の神経皮膚症候群(脳腫瘍を有する場合を含む)を有する患者は、進行性病変を有するとみなさない。 通常の眼科検査または特殊検査を受けた患者(進行性の網膜異常を有する患者は除く)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 代謝障害、腫瘍、フェニルケトン尿症、非ケトン性高グリシン血症、活動性感染症を有する患者 腎臓、内分泌、肝臓、呼吸器、心臓血管等の障害を有する患者 治験登録前 30 日以内に治験薬が投与された患者 レンノックス・ガストー症候群と診断された患者 点頭てんかん以外の発作の治療のために、標準的な抗けいれん薬 3 種類以上使用している患者 患者の安全性を脅かす、またはビガバトリンの客観的な評価に影響を与える、その他の医学的、神経学的または精神医学的な状態にある患者
試験方法	<p>ビガバトリン低用量(18~36mg/kg/日)群又は高用量(100~148mg/kg/日)群のいずれかに無作為に割付け、1日2回14日間投与した。投与量は7日間で漸増した後、次の7日間は一定用量を投与した。投与開始14日間以内にスパズムが消失した場合は、さらに7日間の治療を継続し、スパズム消失の7日目から3日以内に閉鎖回路ビデオ脳波モニタリング(CCTV-EEG)測定を行った。その後、最短2週間から3年間までの非盲検の用量調整期へ移行した。一方、14日目までに臨床的にスパズムの消失に至らなかった場合は、用量調整期へ移行した。用量調整期中は、治験責任医師の判断により、ビガバトリンの用量を増減できることとし、用量の変化量は週ベースで1日当たり25~50mg/kgを超えないこととした。</p> <p>スクリーニング期</p> <p>単盲検期 (14日間)</p> <p>低用量群 (18~36mg/kg/日)</p> <p>高用量群 (100~148mg/kg/日)</p> <p>投与量は7日間で漸増した後、次の7日間は一定用量を投与</p> <p>治療継続 (7日間)</p> <p>投与14日間以内にスパズム消失あり</p> <p>非盲検による用量調整期 (2週間~3年間)</p> <p>投与量の増減は、週ベースで25~50mg/kg/日を超えない</p> <p>非盲検による用量調整期 (2週間~3年間)</p> <p>投与14日間以内にスパズム消失なし</p> <p>投与量の増減は、週ベースで25~50mg/kg/日を超えない</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な評価項目</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目 (CCTV-EEG を使用したスパズム消失の評価)</u> ・投与開始後 14 日以内に連続 7 日間のスパズム消失が認められた患者の割合</p> <p><u>副次評価項目 (CCTV-EEG を使用しないスパズム消失の評価)</u> ・連続 7 日間のスパズム消失が認められ、スパズム消失が試験期間中持続していた患者の割合 ・連続 7 日間のスパズム消失が認められ、スパズム消失が試験期間中持続していた患者のスパズム消失までの期間等</p> <p><u>その他の評価項目</u> ・再発率及び再発までの期間等</p> <p><安全性> ・有害事象、副作用、臨床検査値異常、眼科検査</p>
<p>結果</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 1)投与開始後 14 日以内に連続 7 日間のスパズム消失が認められた患者の割合 投与開始後14日以内のいずれかの時点から連続7日間のスパズム及びヒプスアリスミアの消失が認められた患者[*]は、低用量群で114例中8例(7.0%)、高用量群で107例中17例(15.9%)であり、高用量群で有意に高かった(p=0.0375、χ^2検定)。 <small>※保護者の観察に基づき、スパズムが連続7日間消失していることが確認され、また、消失7日目から3日以内に、1回以上の睡眠・覚醒・睡眠サイクルを含む8時間のCCTV-EEGにより、スパズム及びヒプスアリスミアが認められないことが確認された患者と定義した。</small> <参考> CCTV-EEG 測定の期限を消失 7 日目から 3 日以内に限らず、次回来院時の確認でも可とした場合、スパズム消失が認められた患者は低用量群で 114 例中 15 例 (13.2%)、高用量群で 107 例中 33 例 (30.8%) であった (p=0.0014、χ^2 検定)。</p> <p><u>副次評価項目</u> 1)連続 7 日間のスパズム消失が認められ、スパズム消失が試験期間中持続していた患者の割合 低用量群で 114 例中 59 例(51.8%)、高用量群で 107 例中 73 例 (68.2%)であり、高用量群で有意に高かった (p=0.0126、χ^2 検定)。 2)連続 7 日間のスパズム消失が認められ、スパズム消失が試験期間中持続していた患者のスパズム消失までの期間 低用量群及び高用量群のスパズム消失までの期間を Kaplan-Meier 法で解析した結果、その差は投与 1 週以内に始まり、高用量群で反応率が高かった。スパズム消失までの期間中央値は、低用量群で 13 週、高用量群で 6 週であり、高用量群で有意に早かった (p=0.0016、log-rank 検定)。</p> <p><u>その他の評価項目</u> 1)再発率 連続 7 日間のスパズム消失が認められた患者のうち再発した患者は、171 例中 39 例 (22.8%) であり、その内訳は低用量群で 32.2% (28/87 例)、高用量群で 13.1% (11/84 例)であった。再発した患者 39 例中 28 例 (71.8%) は、治療継続中に再びスパズムが消失した。再びスパズムが消失した 28 例中 22 例 (78.6%) は、その後の追跡期間中、スパズム消失が持続していた。</p> <p>2)再発までの期間 最初のスパズム消失状態から再発までの期間の平均値は 126 日、中央値は 64 日、範囲は 28~619 日であった。</p>

V. 治療に関する項目

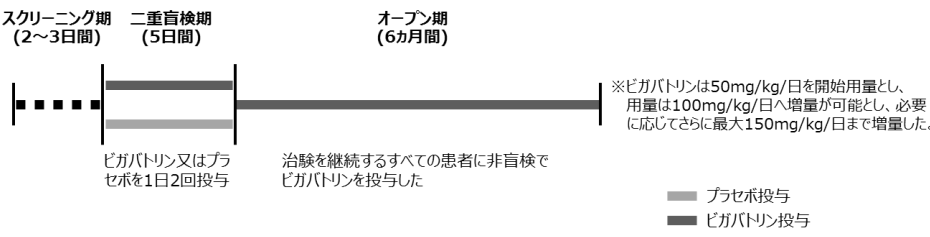
	<p><安全性> 安全性解析対象 222 例に 218 件の副作用が認められた。主な副作用は、鎮静、傾眠、易刺激性、不眠症及び睡眠障害であった。重篤な副作用は 5 件に認められ、その内訳は嘔吐 1 件、感染（肺炎及び気道感染）2 件、神経系障害（痙攣及び點頭てんかん）2 件であった。</p>
--	---

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、生後 4 週以上の患者には、ビガバトリンとして 1 日 50mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上の間隔をあけて 1 日投与量として 50mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1 日最大投与量は 150mg/kg 又は 3g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分け、用時溶解して経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験⁴⁾ (71754/3/W/019)

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験及びオープンラベルの追跡調査（英国、フランス、オランダ、フィンランド、ハンガリー、セルビア、カナダ）
目的	新たに點頭てんかんと診断された未治療の患者に対して、ビガバトリンを第一選択薬としたときの安全性及び有効性について、プラセボを対照として評価する。
対象	外国人點頭てんかん患者 40 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・生後 1 ヶ月から 18 ヶ月 ・新たに點頭てんかんと診断された未治療の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・點頭てんかんに対して過去に副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタールまたはビガバトリンが投与された患者 ・治験登録前 2 ヶ月以内に抗けいれん薬と考えられるいずれかの薬剤が投与された患者 ・肝臓、腎臓、心臓、消化器または他の疾患の合併症があり、不要なリスクにさらされる、あるいは治験薬の客観的評価に影響を与えると治験責任医師または治験担当医が判断する患者
試験方法	<p>5 日間の二重盲検期にビガバトリン群又はプラセボ群に無作為に割付け、1 日 2 回経口投与した。その後 6 ヶ月の追跡調査が行われ、治験を継続するすべての患者にオープンラベルでビガバトリンを投与した。ビガバトリンの開始用量は 50mg/kg/日であり、用量は 100mg/kg/日への増量を可とし、必要に応じてさらに最大 150mg/kg/日まで増量した。</p>  <p>※ビガバトリンは50mg/kg/日を開始用量とし、用量は100mg/kg/日へ増量が可能とし、必要に応じてさらに最大150mg/kg/日まで増量した。</p>
主な評価項目	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 二重盲検期の最終 2 日間(各日、既定の 2 時間)におけるスパズムの平均減少率</p> <p><u>副次評価項目</u> 二重盲検期： 二重盲検期の最終 2 日間 (各日 24 時間) におけるスパズムの平均減少率、スパズムが消失した患者の割合、ヒプスアリスミアが消失した患者の割合、治験責任医師による有効性の</p>

V. 治療に関する項目

	<p>総合的評価等 オープン期： 反応例数(4週間以上のスパズム消失が認められた患者数)、治療成功例数(オープン期の最終12週間にビガバトリン単独療法でスパズム消失が認められた患者数)等</p> <p><安全性> 有害事象、臨床検査、神経学的検査(発育状況を含む)、バイタルサイン</p>
結果	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 1)二重盲検期の最終2日間(各日、既定の2時間)におけるスパズムの平均減少率 スパズムの平均減少率はビガバトリン群で54.4%(95%信頼区間:12%~76%)、プラセボ群で40.5%(95%信頼区間:-17%~70%)であり、両群間で有意差は認められなかった(p=0.562、Wilcoxonの順位和検定)。</p> <p><u>副次評価項目</u> 二重盲検期： 1)二重盲検期の最終2日間(各日24時間)におけるスパズムの平均減少率 スパズムの平均減少率はビガバトリン群68.9%(95%信頼区間:42%~83%)及びプラセボ群17.0%(95%信頼区間:-59%~57%)であり、両群間で有意差が認められた(p=0.030、Wilcoxonの順位和検定)。 2)スパズムが消失した患者の割合 二重盲検期の最終日にスパズムが消失(スパズム0~1回)していた患者の割合は、ビガバトリン群45.0%(9/20例)及びプラセボ群15.0%(3/20例)であり、両群間で有意差が認められた(p=0.036、Wilcoxonの順位和検定)。二重盲検期の最終日にスパズムが全く無い状態をスパズムの消失(スパズム0回)としたときの患者の割合は、ビガバトリン群35%(7/20例)及びプラセボ群10%(2/20例)であった(p=0.063、Wilcoxonの順位和検定)。 3)ヒプスアリスミアが消失した患者の割合 二重盲検期終了時にヒプスアリスミアが消失した患者の割合は、ビガバトリン群20.0%(4/20例)、プラセボ群5.0%(1/20例)であり、両群間で有意差は認められなかった(p=0.342、Wilcoxonの順位和検定)。 4)治験責任医師による有効性の総合的評価 二重盲検期終了時の治験責任医師による有効性の総合的評価で中等度以上の改善を示した患者の割合は、ビガバトリン群80.0%(16/20例)、プラセボ群15.0%(3/20例)であり、両群間で有意差が認められた(p<0.0001、Wilcoxonの順位和検定)。</p> <p>オープン期： 反応例数及び治療成功例数 反応例数(4週間以上のスパズム消失)は、36例中15例(41.7%)、治療成功例数(オープン期の最終12週間にビガバトリン単独療法でスパズム消失)は、36例中11例(30.6%)であった。</p> <p><安全性> 二重盲検期では、ビガバトリン群20例中12例(60.0%)及びプラセボ群20例中6例(30.0%)に1件以上の有害事象が認められた。ビガバトリン群における主な有害事象は傾眠状態(8例)であった。 オープン期では、36例中24例(66.7%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、気管支炎(8例)、傾眠状態及び鼻炎(各7例)、発熱(5例)、咽喉刺激感及び中耳炎(各4例)、便秘、下痢、歯肉炎、耳の障害、激越、貧血、肺炎及び発疹(各2例)であった。</p>

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

国内長期投与試験²⁾ (LTS12745)

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
目的	点頭てんかん患者に対して、ビガバトリンを長期間投与したときの安全性を主目的とし、副次目的として有効性を検討する。
対象	日本人点頭てんかん患者 17 例 ケース 1：先行の第Ⅲ相臨床試験から移行した患者 7 例 ケース 2：同意取得時点でビガバトリン治療中の患者 2 例 ケース 3：同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある患者及びビガバトリン未治療の患者 8 例(ただし、ビガバトリン未治療の患者については 2 歳以上 6 歳未満を対象とした。)
主な選択基準	以下 1)~3)の選択基準をすべて満たしている患者を対象とする。 1)スパズムが認められる点頭てんかんと診断されている患者 2)患者の代諾者による文書同意が得られた患者 3)以下の(1)~(4)のいずれかに該当する患者 (1)先行の第Ⅲ相臨床試験の維持投与期を終了し、有効性が認められ、安全性に問題がなかった患者 (2)本試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、以下の事項のすべてに該当する患者 ①同意取得日時点で、生後 4 週以上 6 歳未満の患者 ②ビガバトリンの累積投与量が確認できる患者 ③ビガバトリン治療前にスパズムが認められ、スパズム回数が確認できる患者 (3)本試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴があり、以下の事項のすべてに該当する患者 ①同意取得日時点で、スパズムが認められる患者 ②同意取得日時点で、生後 4 週以上 6 歳未満の患者 ③ビガバトリンの累積投与量が確認できる患者 ④ビガバトリン中断理由が安全性に起因するものではないことが確認できる患者 (4)ビガバトリン未治療であり、同意取得日時点でスパズムが認められ、かつ 2 歳以上 6 歳未満の患者
主な除外基準	1)ビガバトリン治療中の患者で、治療用量が以下のいずれかに該当する患者 (1)150mg/kg/日を超える患者 (2)3g/日を超える患者 2)重篤な胃腸、肝、腎または心疾患を合併している患者 3)登録前 4 週間以内に、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)製剤または全身作用を目的とするステロイド剤が投与された患者 4)次の眼科的異常が認められる患者(恒久的な全盲が確定した患者は除く) (1)本剤により症状が悪化する可能性が否定できない眼科合併症や既往症を持つ患者(黄斑症、網膜症、あるいは視神経萎縮の既往または合併症) (2)網膜機能評価に支障を来すと考えられる状態または合併症や既往をもつ患者 5)レンノックス・ガストー症候群を合併している患者
試験方法	ケース1及びケース2では、至適用量を変更せずに56週間継続投与した(3g/日あるいは150mg/kg/日のうち、いずれか低い用量を上限とした)。ケース3ではビガバトリン50mg/kg/日(25mg/kgを1日2回)投与で開始し、3g/日を上限として150mg/kg/日(増量幅は25~50mg/kg/日)まで漸増投与して適切な用量を決定した後(用量調整期)、その用量を56週間継続投与した。 全てのケースにおいて、維持投与期にスパズムの再発・悪化等が確認された場合は、最高用量まで増量することを可とし(増量幅は50mg/kg/日以下)、有害事象発現など安全性に問題が生じた際には、医師の裁量で減量できることとした。

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>ケース1 第Ⅲ相臨床試験から移行した患者7例</p> <p>第Ⅲ相臨床試験 至適用量で治療中</p> <p>維持投与期 (56週間) 至適用量で用量を変更せずに投与</p> <p>ケース2 同意取得時点でピガバトリン治療中の患者2例</p> <p>スクリーニング期 (4~14日間) 至適用量で治療中</p> <p>維持投与期 (56週間) 至適用量で用量を変更せずに投与</p> <p>ケース3 同意取得時以前にピガバトリン治療歴がある患者及びピガバトリン未治療の患者8例</p> <p>スクリーニング期 (4~14日間) 用量調整期 (3日~8週間) 50mg/kg/日を開始用量とし、スパズムの消失又は最高用量(3g/日)を上限に150mg/kg/日まで漸増</p> <p>維持投与期 (56週間) 至適用量で用量を変更せずに投与</p>
<p>主な評価項目</p>	<p><安全性> 有害事象、副作用、臨床検査、眼科検査(ERG検査、対面検査)、バイタルサイン、12誘導心電図、頭部MRI</p> <p><有効性> スパズム頻度の変化、スパズムの消失、ヒプスアリスミア所見、點頭てんかんの完全消失(スパズムの消失かつヒプスアリスミアの消失)、保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師又は治験分担医師の総合的評価</p>
<p>結果</p>	<p><安全性> 副作用は17例中10例(58.8%)23件に認められた。主な副作用は、激越4例(23.5%)、傾眠2例(11.8%)、不眠症、浮動性めまい、脳症、てんかん重積状態、便秘、喘息、食欲減退、低カルニチン血症、細気管支炎、副鼻腔炎、アデノウイルス感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ減少、臨床検査異常(タウリン濃度の上昇)及び核磁気共鳴画像異常(両側淡蒼球、視床、中脳から橋後部の左右対称性の異常信号)の各1例(5.9%)であった。中等度の副作用は、低カルニチン血症1例(5.9%)であった。重篤な副作用は、喘息及びてんかん重積状態、脳症の各1例(5.9%)であった。</p>

V. 治療に関する項目

長期投与試験における有効性評価					
評価項目		スパズムがベースラインと比較して50%以上減少 ^a		點頭てんかんの完全消失 ^b	
対象集団		ケース1	ケース3	ケース1	ケース3
評価時点	先行第Ⅲ相試験維持投与期スパズム判定日	6/7(85.7)	—	4/7(57.1)	—
	本試験開始後16週	7/7(100.0)	3/4(75.0)	4/7(57.1)	1/4(25.0)
	本試験開始後32週	6/6(100.0)	3/4(75.0)	3/6(50.0)	1/4(25.0)
	本試験開始後56週	5/5(100.0)	3/3(100.0)	2/5(40.0)	1/3(33.3)

当該例数/評価例数(割合(%))

a ケース2は、ベースラインにおいて本剤治療中であったため、評価対象外。

b ケース2は、ベースラインにおいてヒプスアリスミアが消失していたため、評価対象外。

ケース1及びケース3で維持投与期開始後56週間の評価を完了したそれぞれ5例及び3例において、56週でのスパズム頻度がベースラインと比較して50%以上減少した症例はそれぞれ5例及び3例、スパズムが消失した症例はそれぞれ2例及び1例、ヒプスアリスミアが消失した症例はそれぞれ4例及び2例であり、點頭てんかんの完全消失例（スパズム及び脳波上のヒプスアリスミアの消失）はそれぞれ2例及び1例であった。

ケース2で56週間の評価を完了した1例においては、スパズムの消失が認められ、維持投与期開始後56週間までの評価を通してスクリーニング期のスパズム頻度から大きな変化は認められなかった。

全ケース中、維持投与期開始後56週間の評価に達しなかった症例は5例であり、1例は有害事象（脳症）の発現、4例は他の治療への変更が必要と判断されたため中止に至った。また、保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師又は治験分担医師の各症例における維持投与期開始後56週間までの最終評価時点での総合的評価は、56週間の評価を完了した9例において全て「有効」と判定された。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

21. 承認条件

21.4 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

V. 治療に関する項目

(7) その他

国内第Ⅲ相試験¹⁾ (EFC12369)

試験デザイン	多施設共同、単盲検、非対照試験
目的	點頭てんかんに対して、ピガバトリンを経口投与したときの有効性を主目的とし、副次目的として安全性及び薬物動態学的特性を検討する。
対象	日本人點頭てんかん患者 13 例(目標症例数 12 例以上)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スパズム及びヒプスアリスミアの発現が認められる點頭てんかんと診断された患者 ・ 患者の代諾者による文書同意が得られた患者 ・ 同意取得日時点で、生後 4 週以上 2 歳未満の患者 ・ スクリーニング期から用量漸減期終了日まで入院することが可能な患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な胃腸、肝、腎または心疾患を合併している患者 ・ 登録前 4 週間以内に、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)製剤または全身作用を目的とするステロイド剤が投与された患者 ・ 過去にピガバトリンの治療経験のある患者または治療中の患者 ・ 次の眼科的異常が認められる患者 (恒久的な全盲が確定した患者は除く) <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤により症状が悪化する可能性が否定できない眼科合併症や既往症を持つ患者 (黄斑症、網膜症、あるいは視神経萎縮の既往または合併症) (2) 網膜機能評価に支障を来すと考えられる状態または合併症や既往をもつ患者 ・ レンノックス・ガストー症候群を合併している患者
試験方法	<p>生後 4 週以上 2 歳未満の點頭てんかん患者を対象に、ピガバトリンを 50mg/kg/日から投与を開始し、6 日～8 週間(単盲検として 3 日間のプラセボ投与を含む)かけて 3g/日を上限として 150mg/kg/日まで漸増投与して適切な用量を決定した(用量調整期)。その後、決定した用量を 2 週間継続投与(スパズムの再発・悪化が確認された場合は、1 回のみ増量することができるものとし、最高投与量は 3g/日を上限に 150mg/kg/日、増量の判断は 7 日目の投与前までに実施)した(維持投与期)。なお、用量調整期に安全性と有効性の観点から治験薬投与を中止した場合は用量漸減期に移行した。</p> <p>維持投与期終了時に有効性が認められ、安全性に問題がなかった患者は長期投与試験に移行することを可とした(17 ページ参照)。</p> <p>スクリーニング期 用量調整期 (6日～8週間) 維持投与期 (2週間) 用量漸減期 (3週間) 後観察期 (12週間)</p> <p>ベースライン</p> <p>投与開始前 1日、2日の 2日間の平均値をベースラインとする</p> <p>投与開始3日間はプラセボ投与、4日目以降はピガバトリンを 50mg/kg/日から投与を開始。 3g/日を上限として150mg/kg/日まで漸増投与して適切な用量を決定 (3 日ごとに 25 ～ 50mg/kg/日の範囲で漸増)。</p> <p>A … 主要評価 スパズム判定日</p> <p>至適用量で投与</p> <p>B … 維持投与期 スパズム判定日</p> <p>3～4日おきに25～50mg/kg/日の範囲で減量</p> <p>■ プラセボ投与※ ■ ピガバトリン投与</p> <p>※プラセボは水又はジュース等の溶媒</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な評価項目</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 治験薬投与前後でのスパズム頻度の変化 主要評価スパズム判定日(維持投与期開始日の前 2 日間：上図 A)のスパズム頻度がベースラインと比較して 50%以上減少した患者の割合</p> <p><u>副次評価項目</u> スパズム頻度の変化 維持投与期スパズム判定日(維持投与期最終日及びその前日の 2 日間：上図 B)のスパズム頻度がベースラインと比較して 50%以上減少した患者の割合 スパズムの消失(維持投与期スパズム判定日のスパズムの消失) ヒプスアリスミア所見 点頭てんかんの完全消失(スパズム及び脳波上のヒプスアリスミアの消失) 保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師又は治験分担医師の総合的評価</p> <p><安全性> 有害事象、副作用、臨床検査、眼科検査 (ERG 検査、対面検査)、バイタルサイン、12 誘導心電図、頭部 MRI</p>
<p>結果</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 主要評価スパズム判定日のスパズム頻度がベースラインと比較して50%以上減少した患者は、13例中8例(61.5%、95%信頼区間：31.6%～86.1%)であった。本試験では閾値有効率を15%と設定しており、95%信頼区間の下限値31.6%は、閾値有効率を上回る結果であった。</p> <p><u>副次評価項目 (13 例中 4 例は維持投与期には移行せず)</u></p> <p>1)スパズム頻度の変化 維持投与期スパズム判定日のスパズム頻度がベースラインと比較して50%以上減少した患者は、13例中8例(61.5%、95%信頼区間：31.6%～86.1%)であった。</p> <p>2)スパズムの消失 維持投与期スパズム判定日にスパズムが消失していた患者は、13例中6例(46.2%、95%信頼区間：19.2%～74.9%)であった。</p> <p>3)ヒプスアリスミア所見 維持投与期最終日のヒプスアリスミア所見について、スクリーニング期と比較して、「消失」と判定された患者の割合は 13 例中 4 例(30.8%)、「改善」が 3 例(23.1%)であり、「改善」以上を示した患者は 7 例(53.8%)であった。「不変」と判定された患者は 2 例(15.4%)であり、「悪化」と判定された患者は認められなかった。</p> <p>4)点頭てんかんの完全消失 (スパズム及び脳波上のヒプスアリスミアの消失) 維持投与期スパズム判定日にスパズムが消失し、かつ維持投与期最終日のヒプスアリスミアが消失した (点頭てんかんの完全消失) 患者の割合は、13 例中 4 例(30.8%)であった。</p> <p>5)保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師又は治験分担医師の総合的評価 維持投与期最終日の総合的評価において「有効」と評価された患者は、13 例中 8 例(61.5%)であり、「無効」は 1 例(7.7%)であった。</p> <p><安全性> 副作用は 13 例中 11 例(84.6%)に認められた。主な副作用は、傾眠が 6 例(46.2%)、激越及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少が各 4 例(30.8%)、不眠症が 2 例(15.4%)であった。その他、発熱、気分変化、睡眠障害、僧帽弁閉鎖不全症、食欲減退及び好中球減少症がそれぞれ 1 例(7.7%)に認められた。中等度の事象は不眠症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少が各 1 例(7.7%)であった。重篤な副作用は認められなかった。</p>

V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相クロスオーバー比較試験（他剤比較）⁵⁾（097/W/FR/03）

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、反応調整クロスオーバー比較試験(フランス)
目的	結節性硬化症による點頭てんかんと新たに診断された未治療の患者に対して、ピガバトリンを第一選択薬としたときの安全性及び有効性についてヒドロコルチゾンを対照として評価する。
対象	外国人點頭てんかん患者 23 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生後 1 ヶ月から 2 歳までの患者 ・ Gomez の診断基準に基づく結節性硬化症の患者 ・ 新たに點頭てんかんと診断された患者 ・ 過去に點頭てんかんに対する治療を受けていない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 歳を超える患者 ・ 點頭てんかんに対して過去にピガバトリン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)またはヒドロコルチゾンによる治療を受けた患者 ・ 他の種類の発作に対して別の抗てんかん薬が投与されている患者 ・ 重症の肝臓、腎臓、心臓、消化器または他の医学的疾患あるいは進行性の神経疾患を有し、患者を不要なリスクにさらす、若しくは治験薬の客観的な評価に影響を与えることが判断された患者
試験方法	<p>最初にピガバトリン(150mg/kg/日)を投与する群及び最初にヒドロコルチゾン(15mg/kg/日)を投与する群に無作為に割付け、1ヵ月間投与した(1次治療)。1次治療に対する反応が有効で忍容性が認められた患者は同治療を1ヵ月間継続し、効果不十分又は忍容性が認められなかった患者はもう一方の治療に切り替え1ヵ月間投与した(2次治療)。</p> <p>スクリーニング期 1次治療 (1ヵ月間) 2次治療 (1ヵ月間)</p> <p>ピガバトリン群 (11例) ビガバトリン(150mg/kg/日)投与 効果あり: ビガバトリン継続投与 (11例/11例) 効果不十分又は不忍容: ヒドロコルチゾンに切替 (0例/11例)</p> <p>ヒドロコルチゾン群 (11例) ヒドロコルチゾン(15mg/kg/日)投与 効果あり: ヒドロコルチゾン継続投与 (4例/11例) 効果不十分又は不忍容: ビガバトリンに切替 (7例/11例)</p>
主な評価項目	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> ・ 點頭てんかんの消失(スパズムの頻度に基づく)が認められた患者の割合</p> <p><u>副次評価項目</u> ・ EEG パターンの変化 ・ 精神運動の発達等</p> <p><安全性> ・ 副作用、重篤な有害事象、臨床検査</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 1) 點頭てんかんの消失(スパズムの頻度に基づく)が認められた患者の割合 投与4週(1次治療)後にスパズムの完全消失が認められた患者は、ビガバトリン群で11例中11例、ヒドロコルチゾン群で11例中4例であり、両群間に有意差が認められた($p=0.001$、Yatesの補正によるχ^2検定)。ヒドロコルチゾン群の11例中7例が、有害事象の発現(1例)又は効果不十分(6例)によりビガバトリン群へ切替え、いずれもビガバトリン投与後にスパズムの消失が認められた。</p> <p><u>副次評価項目</u> 1) EEG パターンの変化 投与8週(2次治療)後のEEGパターンは、ビガバトリン群で11例中8例、ヒドロコルチゾン群で11例中4例が改善と評価された。</p> <p>2) 精神運動の発達 治療前後に全患者を対象としてBrunet Lézineテストで精神運動発達を評価した結果、テストを完了したのは、ビガバトリン群で11例中5例、ヒドロコルチゾン群で11例中6例であった。ビガバトリン群はこのテストを完了した5例全例で発達指数の改善が認められた。ヒドロコルチゾン群では、ヒドロコルチゾンの投与を継続した4例中3例でこのテストを完了し、いずれの患者も発達指数の改善が認められなかった。</p> <p><安全性> 少なくとも1件発現した有害事象は、ビガバトリン群で18例中5例(1次治療3例、2次治療2例)及びヒドロコルチゾン群で11例中9例であった。主な副作用は、ビガバトリン群で傾眠状態及び運動過多(障害)であり、ヒドロコルチゾン群で興奮性亢進、睡眠障害及び体重増加であった。</p>
----	---

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ビガバトリンは、GABA の異化に関わる酵素 GABA-T に擬似基質として不可逆的に結合することにより酵素活性を阻害し⁸⁾、脳内の GABA 濃度を増加させることにより抗てんかん作用を発揮すると考えられている⁹⁻¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) GABA-T 阻害作用 (*in vitro*)

ビガバトリンはラット脳のGABA-T活性を反応時間に相関して抑制したが、GAD及びAST活性は影響を受けなかった。ALTはわずかに抑制された⁸⁾。

2) GABA-T 阻害作用(マウス)

ビガバトリン単回腹腔内投与により、脳内GABA-T活性は急速に低下し、投与後3～4時間以内に対照群の約20%に低下した。この作用は少なくとも48時間持続し、その後ゆるやかに回復した。一方、脳内GABA濃度は急速に増加し、投与後3～4時間で最大となり、対照群の5～6倍になった。このGABA濃度の増加レベルは24時間持続し、その後ゆるやかに減少したが、投与4日後においても対照群の2倍以上であった。GAD活性はビガバトリン投与後徐々に低下し、48時間後には最小値（対照群の65%）に達し、96時間後より徐々に回復した⁹⁾。

3) 黒質神経末端部及び神経末端部を含めない黒質の GABA 濃度に対する作用(ラット)

ビガバトリン腹腔内投与後、神経末端部を含めない黒質のGABA濃度は12時間後に増加し、その後は減少した。一方、神経末端部のGABA濃度は投与36時間後に増加し、60時間後には更に増加した¹⁰⁾。

4) 脳脊髄液中及び脳内 GABA 濃度に対する作用(ラット)

ビガバトリン腹腔内投与後、脳脊髄液中の遊離型及び結合型 GABA 濃度はビガバトリンの用量に依存して増加した。脳内 GABA 濃度は脳脊髄液中の結合型 GABA 濃度と直線的に相関 ($r=0.84$, $p<0.001$) し、脳脊髄液中の遊離型 GABA 濃度とは指数関数的な相関 ($r=0.92$, $p<0.001$) が見られた¹¹⁾。

5) 抗けいれん作用

各種てんかん動物モデルにおいて、抗痙攣作用を示すことが報告されている。

(1) 幼若ラットの NMDA により誘発される屈曲発作を抑制した¹²⁾。

(2) マウスのペンチレンテトラゾールに誘発される強直性痙攣、3-メルカプトプロピオン酸により誘発される間代性痙攣、ピクロトキシンにより誘発される攣縮及び間代性痙攣を抑制した¹³⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

- (3) マウスの高圧酸素により誘発される全般性発作を抑制した¹⁴⁾。
- (4) 扁桃核キンドリングラットの全身運動発作を抑制し、後発射持続時間を短縮した。また、キンドリング形成を抑制した¹⁵⁾。
- (5) 遺伝的てんかん動物モデル（聴原発作マウス、強直性痙攣及び欠神様発作を起こす系統のラット）のてんかん様発作を抑制した^{14,16)}。

6) エナンチオマーの薬理活性

*In vitro*でのGABA-T活性に対し、ビガバトリン（ラセミ体）の1mmol/L及びS体ビガバトリンの0.5mmol/Lは同様の阻害作用を示したが、R体ビガバトリンの5及び10mmol/Lは弱い阻害作用を示したにすぎなかった。

*In vivo*において、マウスへのラセミ体ビガバトリン 1500mg/kg 及び S 体ビガバトリン 750mg/kg の単回腹腔内投与は、同程度に脳内 GABA-T 及び GAD 活性を低下させ、GABA 濃度を増加させた。R 体ビガバトリン 750 mg/kg は GABA-T 活性に対し一過性で弱い抑制を示したが、GAD 活性及び GABA 濃度に対してはほとんど影響がなかった¹⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①乳幼児及び小児

外国人乳幼児6例(5.2~22ヵ月)及び小児6例(4.6~14.2歳)のてんかん患者にビガバトリン50mg/kgを単回経口投与したとき、R体(不活性体)の血漿中濃度はS体(活性体)に比べて高値で推移した。S体の T_{max} は、乳幼児で2.85時間、小児で1.36時間であり、 $t_{1/2}$ は、乳幼児で5.65時間、小児で5.47時間であった。S体のAUCは、乳幼児(90.90 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)に比べて小児(117.00 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)で若干高値を示した¹⁸⁾。

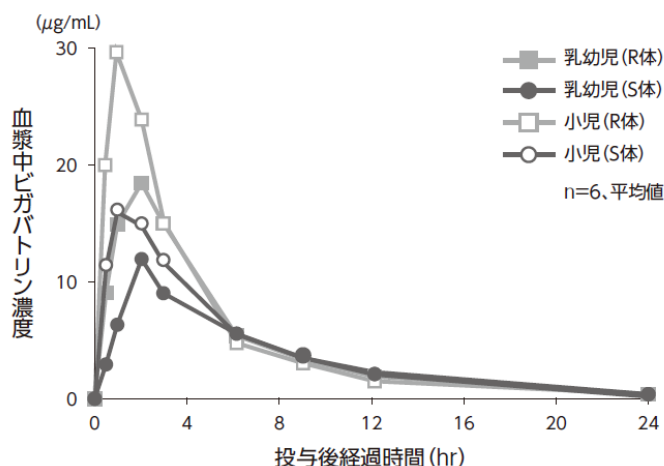


図 外国人乳幼児及び小児てんかん患者にビガバトリン(50mg/kg)を単回投与したときの血漿中ビガバトリン(エナンチオマー)濃度推移

表 外国人乳幼児及び小児てんかん患者にビガバトリンを単回投与したときの血漿中ビガバトリン(エナンチオマー)薬物動態パラメータ

用量：50mg/kg	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
S体(活性体)				
乳幼児(n=6)	13.90 ± 4.53	2.85 ± 1.61	5.65 ± 1.52	90.90 ± 27.9
小児(n=6)	23.80 ± 12.20	1.36 ± 0.96	5.47 ± 1.93	117.00 ± 26.00
R体(不活性体)				
乳幼児(n=6)	21.00 ± 6.60	2.35 ± 1.87	2.87 ± 1.03	106.00 ± 28.5
小児(n=6)	41.30 ± 13.90	1.28 ± 0.58	5.68 ± 2.86	147.00 ± 34.00

平均値 \pm 標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

②健康成人

日本人健康成人男性6例にビガバトリン(散剤)1g、2g及び4gを空腹時に単回投与したとき、平均 T_{max} は約1時間(0.75~1.2時間)、平均 $t_{1/2\beta}$ は約7時間(5.3~7.6時間)であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量にほぼ比例して増加することが示された⁶⁾。

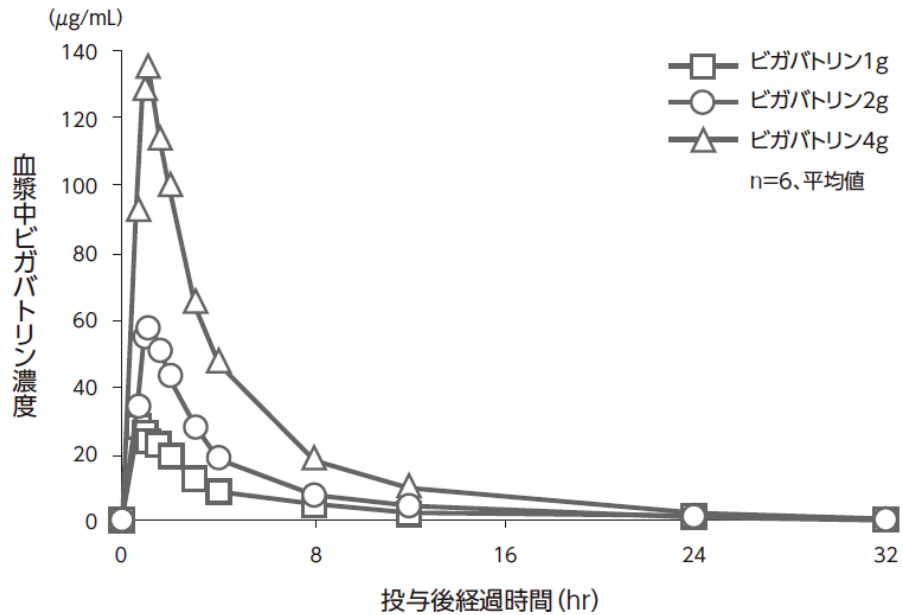


図 日本人健康成人男性にビガバトリンを単回投与したときの
血漿中ビガバトリン(ラセミ体)濃度推移

表 日本人健康成人男性にビガバトリンを投与したときの血漿中ビガバトリン(ラセミ体)薬物動態パラメータ

用量	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
1g	35.6(27.0%)	0.75(51.6%)	7.6(68.2%)	150.0(28.6%)
2g	66.7(21.4%)	1.0(46.6%)	7.0(19.4%)	270.2(20.9%)
4g	147.3(18.1%)	1.2(42.1%)	5.3(12.9%)	627.3(16.1%)

平均値(変動係数: %)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

①乳幼児

日本人乳幼児點頭てんかん患者9名にビガバトリン(散剤)37.5~75mg/kg/回(1日量75~150mg/kg)を反復経口投与したとき、反復投与12~16日目における50mg/kg/回の用量で標準化した血漿中ビガバトリン(R, S体)及びビガバトリンS体(活性体)の濃度の推移は下図のとおりであり、薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 日本人乳幼児點頭てんかん患者にビガバトリン(散剤)を反復投与したときの定常状態における血漿中薬物動態パラメータ(50mg/kg/回の用量で標準化)

	薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)		
	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{2\text{h}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
ビガバトリン(R,S 体)	5.28±1.74	60.84±15.44	315.83±62.85
ビガバトリン S 体	3.21±0.99	25.73±7.24	145.03±30.59

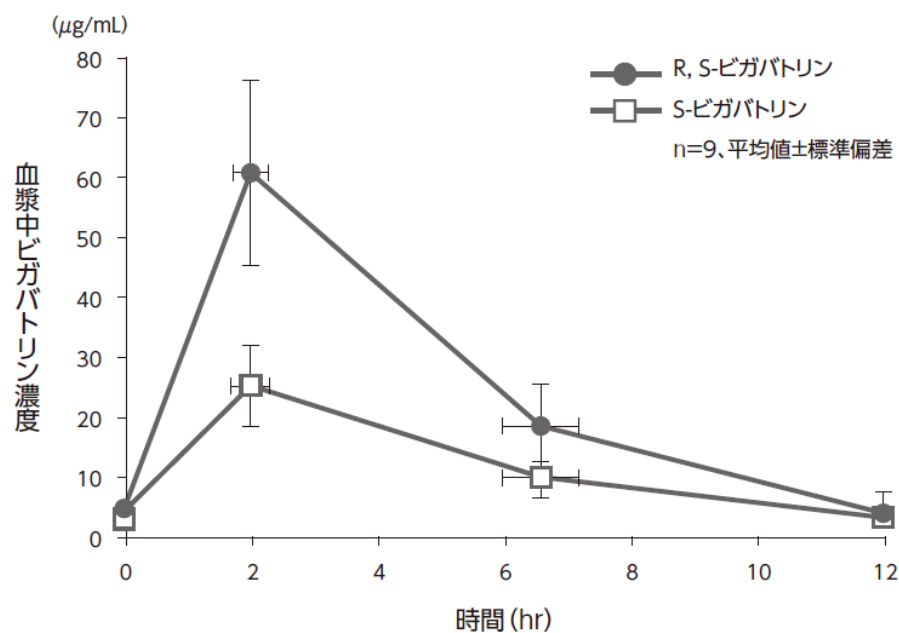


図 日本人乳幼児點頭てんかん患者にビガバトリン(散剤)を反復投与したときの定常状態における平均血漿中ビガバトリン濃度推移(50mg/kg/回の用量で標準化)

VII. 薬物動態に関する項目

②健康成人

日本人健康成人男性6例にピガバトリン(散剤)1回2gを1日1回5日間、食後に反復投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は、ともに投与1日目と5日目ではほぼ同値であり、蓄積性はほとんど認められなかった⁶⁾。

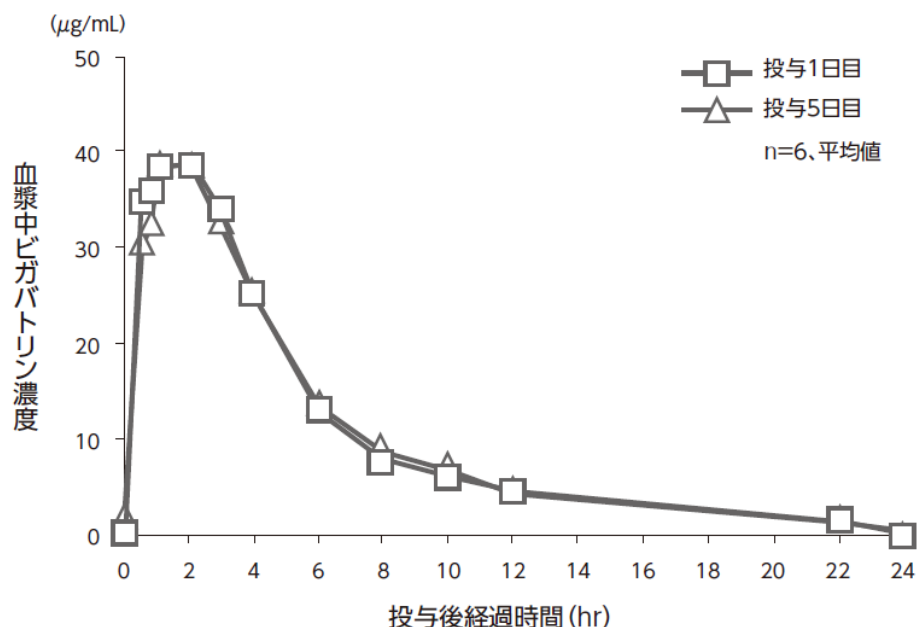


図 日本人健康成人男性にピガバトリン(2g)を反復投与したときの血漿中ピガバトリン(ラセミ体)濃度推移(投与1日目、5日目)

表 日本人健康成人男性にピガバトリンを反復投与したときの血漿中ピガバトリン(ラセミ体)薬物動態パラメータ (投与1日目、5日目)

用量	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (µg · hr/mL)
投与1日目(2g)	42.6(12.0%)	1.7(54.3%)	5.6(13.4%)	255(13.8%)
投与5日目(2g)	42.5(18.9%)	1.7(70.1%)	6.0(37.3%)	291(16.0%)

平均値(変動係数: %)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

日本人健康成人6名に本剤(散剤)2gを空腹時単回経口投与又は本剤(散剤)2gを1日1回5日間食後反復経口投与したとき、血漿中未変化体(ピガバトリン)の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。空腹時投与と比べ、食後投与において C_{max} の若干の低下がみられたものの、AUCに差はみられなかった⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

表 日本人健康成人に本剤を単回又は反復経口投与したときのビガバトリンの薬物動態パラメータ

	投与量	測定時期	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (µg・hr/mL) ^{注1)}
空腹時 単回投与	2.0g	—	66.7(21.4)	1.0(46.6)	7.0(19.4)	270(20.9)
食後 反復投与	2.0g 1日1回	1日目	42.6(12.0)	1.7(54.3)	5.6(13.4)	255(13.8)
		5日目	42.5(18.9)	1.7(70.1)	6.0(37.3)	291(16.0)

評価例数：6名/投与量、平均値(変動係数：%)

注1) 空腹時投与：AUC_{0-∞}、食後投与：AUC₀₋₂₄

2) 併用薬の影響

①クロナゼパム

外国人健康成人男性12例に、ビガバトリン（錠剤）1回1.5g又はプラセボ錠を1日2回2日間反復経口投与（前投与）し、3日目の朝にクロナゼパム0.5mgを単回投与した。クロナゼパムの併用により、ビガバトリンのC_{max}及びt_{1/2}が若干低下及び短縮する傾向が見られたが、AUC₀₋₁₂及びT_{max}に差は見られなかったことから、この影響の臨床的意義は低いと考えられた。一方、ビガバトリンの併用により、クロナゼパムのC_{max}は有意に上昇（+約30%）し、T_{max}は有意に短縮（-約45%）したが、AUCへの影響は見られなかったことから、この影響の臨床的意義は低いと考えられた¹⁹⁾。

②フェニトイン

i) 3週間併用（健康成人 15例）

外国人健康成人男性15例にフェニトイン1回150～200mgを1日2回反復経口投与（前投与）し、12日目夜から3週間にわたりビガバトリン（錠剤）1回1～1.5gを1日2回反復経口投与した。ビガバトリン3週間併用後の血漿中フェニトイン濃度のトラフ値、C_{max}及びAUCの平均値は、併用前に比べて約17～23%程度低下した。また、血漿中ビガバトリン濃度のトラフ値は、フェニトインの影響を受けることはなかった¹⁹⁾。

ii) 4週間併用（てんかん患者 8例）

フェニトイン治療下で16週間以上症状の安定している外国人てんかん患者8例（男性6例、女性2例）に、ビガバトリン（錠剤）1回1g又は2gを1日2回4週間以上反復投与した。ビガバトリン4週間併用後の血漿中フェニトイン濃度のトラフ値は、併用前に比べて約23%低下した¹⁹⁾。

一方、ビガバトリン併用期間が3週間以内では、血漿中フェニトイン濃度のトラフ値の変化は認められなかった¹⁹⁾。

iii) フェニトイン単回投与（てんかん患者13例）

4週間以上、症状の安定している外国人てんかん患者13例（男性6例、女性7例）を対象に、ビガバトリン1回0.5g、1g又は2gを1日2回6週間以上反復経口投与した。ビガバトリ

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ン投与開始前及び投与最終週に、フェニトイン100mg（経口）及び¹⁴C-フェニトイン0.21mg（静脈内）を単回投与したとき、血漿中フェニトインの薬物動態はビガバトリンの反復投与期間の前後でほぼ同様であった¹⁹⁾。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1歳未満の点頭てんかん患者における薬物動態を推定することを目的として、非線形混合効果モデルを用いNONMEMプログラムにより実施した。最終モデルは、吸収過程に5つのtransit compartmentを有する2-コンパートメントモデルで記述された。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

外国人乳幼児及び小児難治性てんかん患者における T_{max} は約1～3時間であった¹⁸⁾。

外国人健康成人男性に¹⁴C-ビガバトリン1.5gを単回経口投与したとき、投与後72時間以内に尿中に排泄された総放射能は投与量の95.4%相当量であった²⁰⁾。

外国人健康被験者にビガバトリンS体0.75g投与時のS体の血漿中濃度推移は、ラセミ体1.5gを投与したときとほぼすべての測定時点で重なっていたこと、また、S体投与時にR体は検出されなかったことから、薬理活性を有するS体が不活性のR体に生体内で光学変換される可能性は低いものと推定された²¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに³H-ビガバトリン 50 又は 300mg/kg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与したときの脳内のビガバトリンのラセミ体、S 体(活性体)及び R 体(不活性体)の濃度を測定した。ラセミ体ビガバトリンの脳内トラフ濃度は、50 mg/kg 投与時で 0.8~1.2nmol/g、300mg/kg 投与時で 16~19nmol/g であり、これらの値と用量の間に比例関係は認められなかったが、最高脳内濃度は用量にほぼ比例して上昇した。S 体及び R 体のビガバトリン脳内濃度は、S 体濃度の方が R 体濃度に比べて高い傾向を示した²²⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス>

妊娠10日目のマウスにビガバトリン400mg/kgを単回腹腔内投与し、投与3.5時間後の母体血中、胎児中及び胎盤中ビガバトリン濃度を測定した。胎児へのビガバトリンの移行はわずかであったが、胎盤中ビガバトリン濃度は胎児中濃度より高かった(母体血液中：384±62µmol/L、胎児中：0.59±0.46nmol/mg tissue、胎盤中：3.11±1.055 nmol/mg tissue)²³⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ビガバトリン1000mgを1日2回服用中の女性患者2例において乳汁中移行を検討した結果、ビガバトリンの乳汁中移行はわずかであったとの報告がある²⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

外国人難治性てんかん患者にビガバトリン50mg/kgを単回経口投与したとき、脳脊髄液(CSF)中ビガバトリン濃度は投与約6時間後に最高値(1.50µg/mL)に到達し、投与72時間後には定量下限値を下回った²⁵⁾。

外国人てんかん患者にビガバトリン1~4.5g(1日量)を反復経口投与したとき、CSF中ビガバトリン濃度のトラフ値はほぼ用量に比例して増加した²⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

外国人健康成人男性における¹⁴C-ビガバトリンラセミ体のみかけの分布容積は、概ね体重1kg当たり1Lであった。赤血球中及び血漿中¹⁴C-ビガバトリン濃度比が投与後早期に0.3~0.8に上昇したことから、血漿中及び赤血球中のビガバトリンは速やかに平衡に達することが示唆された²⁰⁾。

<参考：ラット>

網膜内分布

ラットにビガバトリン100、300mg/kgを13週間経口投与したときの網膜中ビガバトリン濃度を

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

測定した。網膜中のピガバトリン濃度はおおむね用量依存的で、血漿中濃度と比べて1/5未満であった²⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

本剤は *in vitro* においてヒト血漿タンパクにほとんど結合しなかった（平衡透析法）²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

¹⁴C-ピガバトリンをヒトに投与したときの血漿中に代謝物は認められず、投与後 120 時間までに投与量の約 82%が未変化体として尿中に排泄されたことから、本剤はほとんど代謝を受けないと考えられた²⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種,寄与率

本剤はヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において臨床で想定される濃度（500 μ mol/L）で肝チトクローム P450（CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4/5）の誘導作用を示さなかった^{29,30)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

該当資料なし

7. 排泄

外国人健康成人男性に¹⁴C-ピガバトリン1.5gを単回経口投与したとき、投与後72時間以内に尿中に排泄された総放射能は投与量の95.4%相当量であり、投与量の82%相当量は未変化体であった²⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットにピガバトリンを経口投与したときの吸収速度が、プロトン共役アミノ酸輸送体（PAT1）阻害剤で低下すること（一方AUCの低下は見られず）、及び*in vitro*でのラットPAT1発現系でピガバトリンが基質となることが確認されたことから、消化管からの吸収過程におけるトランスポーターPAT1の関与が示された^{31,32)}。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

(外国人データ)

腎機能障害者（成人）での体内動態

外国人腎機能障害患者(成人)16例(軽度～中等度[CLcr: 40～79mL/min]: 8例、中等度～重度[CLcr:10～39 mL/min]: 8例)及び外国人腎機能正常被験者(成人)8例に、ピガバトリン(液剤)0.75gを単回経口投与したときのラセミ体(R, S体)及びエナンチオマー(S体)の血漿中薬物動態について検討した。

その結果、腎機能障害の程度に伴って、AUC の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められたが、 C_{max} 及び T_{max} への影響はわずかであった³³⁾。

表 外国人腎機能障害患者(成人)にピガバトリン(液剤)を単回投与したときの血漿中ピガバトリン薬物動態パラメータ

用量 0.75g	評価 例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} 注2) (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	CL/F (L/hr)
ラセミ体(R, S体)として測定						
正常	8	29.5 (7.6)	0.75(0.33-1.00)	8.1(15.3)	148.2(14.0)	5.2(14.6)
軽度～ 中等度	8	29.5 (16.7)	0.75(0.33-1.00)	12.1(16.6)	196.2(18.0)	3.9(17.3)
中等度 ～重度	8	33.8 (23.3)	0.75(0.33-1.00)	23.4(37.1)	523.51(38.2)	1.7(44.6)
エナンチオマー(S体)として測定						
正常	8	9.5 (26.2)	0.50(0.33-1.00)	7.7(22.2)	57.3(24.2)	6.9(24.3)
軽度～ 中等度	8	10.4(23.0)	0.75(0.33-1.00)	9.6(10.9)	83.0(13.7)	4.6(14.7)
中等度 ～重度	8	12.7(22.8)	0.625(0.50-1.00)	12.4(22.2)	143.2(21.6)	2.7(22.6)

平均値(変動係数: %)

注2) 中央値 (最小値-最大値)

(「VIII. 6. 特定の背景を有する患者」の項参照)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1. 1 本剤の投与を受けた約 1/3 の患者で不可逆的な視野狭窄が起こることが報告されている^{注1)}。本剤の投与は、点頭てんかんの診断、治療に精通し、かつ本剤の安全性及び有効性についての十分な知識を有し、サブシル処方登録システム (Sabril Registration System for Prescription: SRSP) ^{注2)} に登録された医師・薬剤師がおり、網膜電図検査などの眼科検査に精通した眼科専門医と連携が可能な登録医療機関において、登録患者に対してのみ行うこと。
[1. 2、2. 2、8. 1、9. 1. 1、11. 1. 1 参照]
1. 2 本剤による視野狭窄の発現頻度は曝露期間の延長、累積投与量の増加に伴い高くなるため、本剤投与開始時及び本剤投与中は SRSP に準拠して定期的に視野検査を含めた眼科検査を実施すること。視野狭窄、あるいは網膜電図検査などで異常が認められた場合は、本剤による治療の継続の必要性を慎重に判断し、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ本剤による治療を継続すること。治療を継続する場合には、より頻回に眼科検査を行い、本剤による治療の継続が適切であるかどうか定期的に判断すること。[1. 1、2. 2、8. 1、9. 1. 1、11. 1. 1 参照]
1. 3 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性について文書によって説明し、文書で同意を取得すること。

注1) 外国人の成人及び小児の難治性てんかん患者を対象とした試験において、成人では36.5% (110/301例)、小児では20.0% (17/85例)に1回以上の両側性の求心性視野狭窄がみられた。

注2) 定期的な眼科検査を実施し、視野障害、視力障害の早期発見を目的として規定された手順 (解説)

1. 1 本剤の投与を受けた約1/3の患者で不可逆的な視野狭窄が起こることが報告されていることから、本剤を投与するにあたっては、網膜電図検査などの眼科検査に精通した眼科医と連携が可能なSRSPに登録された医療機関・薬局において、眼科検査の結果を踏まえ、点頭てんかんの診断、治療に十分な経験を持つSRSPに登録された医師・薬剤師により登録患者に対してのみ処方され、投与が行われるよう設定した。
1. 2 本剤による不可逆的な視野狭窄などの副作用の発現を考慮し、本剤の投与開始時及び投与中も定期的に視野検査 (視野検査ができない小児では網膜電図検査) を含めた眼科検査が実施され、本剤による治療の有益性を継続的に検討し、本剤の投与の適否を確認して適正に使用されるよう設定した。
1. 3 本剤の投与に際しては、本剤の有効性及び安全性、定期的な眼科検査の必要性等を文書によって患者又は代諾者に十分説明を行い、理解を得た上で本剤投与を行うことについて、文書により同意を取得するよう設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 SRSPの規定を遵守できない患者 [1.1、1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

2.1 医薬品全般における一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しない。

(参考)

本剤には有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

有効成分	ビガバトリン
添加剤	ポビドン

2.2 SRSP で規定している眼科検査は、安全性モニタリングの観点から視野狭窄等の視野障害の早期発見に必須な検査であるため、SRSP を遵守できない患者には投与しない。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により不可逆的な視野障害及び視力障害の発現が報告されている。本剤による視野障害は軽度から重度の両側性求心性視野狭窄であり、通常鼻側からあらわれ、ほとんどの場合は耳側視野より鼻側視野が広範に欠損する。本剤による視野障害は3ヵ月程度で急激に発現又は悪化することがあるため、本剤による視野障害をモニタリングするため、少なくとも3ヵ月に一度は視力検査、対座法による視野評価等を実施して患者の視機能について確認すること。また、網膜電図などによる視野検査を少なくとも投与開始時、投与3ヵ月、9ヵ月及び12ヵ月並びにそれ以降少なくとも6ヵ月ごとに実施すること。[1.1、1.2、2.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により視床、基底核、脳幹、小脳等において頭部MRI異常（T2強調画像高信号、拡散強調画像異常信号）の発現が報告されており、髄鞘内浮腫が認められているとする報告もある³⁴⁾ことから、本剤投与開始時及び本剤投与期間中は定期的に頭部MRI検査を実施すること。異常が認められた場合には、関連する神経症状の有無などの患者の状態を慎重に観察し、本剤のベネフィット・リスクを評価した上で、本剤による治療継続の可否を判断すること。[11.1.6 参照]
- 8.3 本剤の投与により顕著な鎮静、昏迷、錯乱、意識消失等の脳症症状があらわれるとの報告があるため、本剤投与期間中はこれらの症状の発現に注意すること。また、脳症症状が認められた症例の中には、急速な増量を行った患者、腎機能障害患者が含まれていたことから、これらの患者では特に注意すること。[11.1.5 参照]
- 8.4 本剤の投与によりジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進、協調運動障害等の運動障害があらわれることがあり、これらの症状は頭部MRI異常を伴う場合があるため、症状が認められた場合には必要に応じて頭部MRI検査の実施を考慮すること。[11.1.6 参照]
- 8.5 連用中における投与量の急激な減量あるいは投与中止により、発作の増悪又は重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.6 本剤の投与により眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、代諾者に対し注意を与えること。また、患者に対し本剤投与中には危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分に注意を与えること。

(解説)

- 8.1 本剤の投与により不可逆的な視野狭窄などの視野障害や視力障害の発現が報告されていることから、そうした視野障害、視力障害の発現をモニタリングするために、定期的に視野検査(視野検査ができない小児では網膜電図検査)を含めた眼科検査を実施すること。
- 8.2 點頭てんかん患者において、本剤の投与により視床、基底核、脳幹、小脳等に頭部MRI異常（T2強調画像高信号、拡散強調画像異常信号）の発現が報告されている。このため、定期的にMRI検査を実施し、異常が認められた場合には、患者の状態を慎重に観察し、本剤による治療

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

継続の適否を判断すること。

- 8.3 本剤の投与開始直後に、まれに脳波に非特異的な徐波活動を示す顕著な鎮静、昏迷、錯乱といった脳症症状が報告されている。これらの症状を引き起こす要因として、患者の血中濃度が通常より高くなることが想定される、投与開始用量が推奨用量よりも高用量の場合、増量する投与間隔が推奨される間隔よりも短く急速な増量をする場合、あるいは腎機能に障害のある患者に投与する場合などが考えられる。このため、このような投与は出来るだけ避け、こうした投与をせざるを得ない場合にはこれらの症状の発現に注意すること。
- 8.4 本剤の投与により、ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進、協調運動障害などの運動障害の発現が報告されている。これらの症状は頭部 MRI 異常を伴う場合があるので、必要に応じて頭部 MRI 検査の実施を考慮すること。
- 8.5 一般に抗てんかん薬では急激な減量や投与中止により、てんかん発作が増悪又はてんかん重積状態が生じる可能性があることが知られている。本剤でも同様に、主に海外での使用経験から、急激な減量や投与中止により、てんかん発作が増悪又はてんかん重積状態が発現することが報告されている。このため、本剤を投与中止する場合には、これらの症状の発現に注意し、慎重に段階的に減量すること。
- 8.6 本剤の投与により眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、特に乳幼児の患者に対しては、代諾者（保護者）に対して危険が生じないよう十分な注意喚起すること。また、注意が理解できる年長の小児以上の患者に対しては、代諾者（保護者）への注意喚起だけでなく、患者本人に対しても危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分に注意喚起すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 黄斑症、網膜症、緑内障又は視神経萎縮の既往又は合併症を有する患者

視野障害のリスクが増大するおそれがある。[1.1、1.2、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 精神病性障害、うつ病、行動障害の既往歴のある患者

激越、うつ病、異常思考、妄想反応等の精神症状の発現が報告されている。

(解説)

- 9.1.1 黄斑症、網膜症、緑内障又は視神経萎縮の既往又は合併症を有する患者では、視野障害のリスクが増大するおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 主に海外での成人の難治性てんかん患者において、精神病性障害、うつ病、行動障害の既往歴のある患者で、本剤投与により激越、うつ病、異常思考、妄想反応などの精神症状の発現が報告されているので、これらの患者には慎重に投与すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者では低い用量で反応する可能性があるため、低用量からの投与開始、又は投与間隔の調節を考慮すること。腎機能障害のある乳幼児における用量調節方法に関する情報は得られていない。脳症のリスクが増大するおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

本剤は腎から排泄されることから、腎機能障害患者では腎機能が正常な患者に対して血中濃度が高くなることがあると考えられる。このため、腎機能障害患者では腎機能が正常な患者よりも低い投与量でも反応(効果)が得られる可能性があると考えられることから設定した。しかし、腎機能障害のある乳幼児における用量調節方法に関する情報は海外においてもこれまでに得られていない。また、脳症症状が認められた症例の中に腎機能障害患者が含まれていたことから、腎機能に障害のある患者には慎重に投与すること。(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊娠中に服用した患者において、自然流産や先天異常(口蓋裂、心血管欠損症、神経欠損症)を有する新生児が認められたとの報告がある。動物実験において、胎児に母動物毒性を示す用量で骨化遅延(ラット)及び口蓋裂(ウサギ)が認められ^{35,36)}、出生児に臨床曝露量(AUC)の0.22倍の曝露量で脳に空胞化(ラット)が認められている³⁷⁾。

(解説)

本剤は点頭てんかんに対する治療薬であり、一般に妊婦、産婦、授乳婦に使用されることはないが、点頭てんかんに対して本剤で治療を開始し、成人になってもてんかんのコントロールが本剤以外では困難である患者に対して継続使用されることが想定されることから設定した。

海外市販後の自発報告で自然流産や生まれた新生児に先天異常(口蓋裂、心血管欠損症、神経欠損症)が認められている。また、動物実験において、胎児に母動物毒性を示す用量で骨化遅延(ラット)及び口蓋裂(ウサギ)が認められ、また、出生時に臨床曝露量(AUC)の0.22倍の曝露量で脳に空胞化(ラット)が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤の治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいて乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

本剤は点頭てんかんに対する治療薬であり、一般に妊婦、産婦、授乳婦に使用されることはないが、点頭てんかんに対して本剤で治療を開始し、成人になってもてんかんのコントロールが本剤以外では困難である患者に対して継続使用されることが想定されることから設定した。

本剤はヒトにおいて乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人に投与する場合は授乳を避けさせること。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児及び新生児に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
網膜症を引き起こすおそれがある薬剤 ヒドロキシクロロキン等	併用により視野障害のリスクが増大するおそれがある。	共に網膜障害を引き起こす可能性があるため。
緑内障を引き起こすおそれがある薬剤 プレドニゾロン等		共に視野障害を引き起こす可能性があるため。
フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物	本剤と併用した場合にフェニトインの血中濃度が低下する可能性がある。	機序不明

(解説)

網膜症を引き起こすおそれがある薬剤

網膜症を引き起こすおそれのある薬剤については、併用により視野障害のリスクが増大するおそれがあることから、併用する場合には注意すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

緑内障を引き起こすおそれがある薬剤

緑内障を引き起こすおそれのある薬剤については、併用により視野障害のリスクが増大するおそれがあることから、併用する場合には注意すること。

フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物

外国人小児てんかん患者において本剤 40~80mg/kg/日をフェニトインと併用したときの血清中フェニトイン濃度が約38%減少したとの報告³⁸⁾やフェニトインによる治療を受けている外国人てんかん患者(成人)に本剤を1週目は1g、2~4週目は1.5gを1日2回4週間反復経口投与したとき、血漿中フェニトインのトラフ濃度は本剤の併用により23.4±9.0%低下したとの報告があることから、フェニトイン及びそのプロドラッグであるホスフェニトインを併用する場合には注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 視野障害、視力障害 (いずれも頻度不明)

不可逆的な網膜障害による視野障害、視力障害があらわれることがある。視野の急激な欠損、中心視野の欠損に伴う視力障害等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、2.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 視神経萎縮、視神経炎 (いずれも頻度不明)

11.1.3 てんかん重積状態 (5%未満)、ミオクローヌス発作 (頻度不明)

11.1.4 呼吸障害 (頻度不明)

呼吸停止、呼吸困難、呼吸不全等の呼吸障害があらわれることがある。

11.1.5 脳症症状 (鎮静、昏迷、錯乱、意識障害等) (いずれも頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.6 頭部MRI異常 (脳の器質的異常) (頻度不明)

頭部MRI検査において、視床、基底核、脳幹、小脳等に頭部MRI異常 (T2強調画像高信号、拡散強調画像異常信号) があらわれることがあり、死亡に至った報告もある。[8.2、8.4 参照]

(解説)

11.1 ここで注意喚起した事象は、国内で実施した點頭てんかん患者による臨床試験の患者数は非常に限られた例数であったことから、主に海外の點頭てんかん以外の成人の難治性てんかん患者で得られた安全性情報に基づいて設定している。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 1. 1 本剤の投与により、不可逆的な視野狭窄などの視野障害や視力障害が発現することが報告されている。本剤投与により生じる主な視野障害は、軽度から重度の両側性求心性視野狭窄であり、通常鼻側からあらわれ、ほとんどの場合は耳側視野より鼻側視野が広範に欠損し、投与を中止しても回復がみられない不可逆的な障害である。このため、本剤の投与開始時及び投与中は **SRSP** に準拠して定期的に視野検査(視野検査ができない小児では網膜電図検査)を含めた眼科検査を実施し、視野の急激な欠損や中心視野の欠損に伴う視力障害等の異常(網膜電図検査の異常を含む)が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11. 1. 2 本剤の投与により、視神経萎縮や視神経炎が発現することが報告されている。このため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11. 1. 3 本剤の投与により、てんかん重積状態、ミオクローヌス発作が発現することが報告されている。このため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11. 1. 4 本剤の投与により、呼吸停止、呼吸困難、呼吸不全等の呼吸障害が発現することが報告されている。このため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11. 1. 5 本剤の投与により、鎮静、昏迷、錯乱、意識障害等の脳症症状が発現することが報告されている。このため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11. 1. 6 主に點頭てんかん患者(乳幼児)において、本剤の投与により、視床、基底核、脳幹、小脳等に頭部 **MRI** 異常(**T2** 強調画像高信号、拡散強調画像異常信号)が認められることが報告されている。これまでにこの頭部 **MRI** 異常と本剤との臨床的な因果関係は明確になってはいないが、転帰が死亡とされた報告もあることから、定期的に頭部 **MRI** 検査を実施し、また患者の状態を十分観察し、頭部 **MRI** 検査において異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
精神障害	激越、不眠症		興奮、攻撃性、神経過敏、うつ病、妄想反応、軽躁、躁病、精神病性障害、自殺企図、幻覚
神経系障害	傾眠	浮動性めまい	会話障害、頭痛、錯感覚、注意力障害、記憶障害、精神的機能障害(思考障害)、振戦、協調運動異常(運動失調)、運動障害(ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進)
一般・全身障害 および投与部位 の状態			疲労、浮腫、易刺激性
代謝および栄養 状態	食欲減退		
胃腸障害			悪心、嘔吐、腹痛
眼障害			霧視、複視、眼振
皮膚および皮下 組織障害			発疹、血管浮腫、蕁麻疹、脱毛症
筋骨格系および 結合組織障害			関節痛
血液およびリン パ系障害			貧血
臨床検査	ALT 減少		体重増加、AST 減少

(解説)

国内で実施した臨床試験の結果及び本剤の企業中核安全性情報(CCSI)の記載に基づき設定した。なお、発現頻度は国内で日本人乳幼児の点頭てんかん患者を対象に実施した臨床試験における副作用の集計に基づく。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤の投与により ALT については検査値が 30~100%低下するとの報告があり³⁹⁾、本剤投与中の患者では ALT 及び AST の検査値が影響を受けて低下することがあるので、本剤投与中の患者で肝機能を評価する場合には ALT 及び AST 以外の肝機能検査項目 (LDH など) も考慮すること。

12.2 本剤は尿中のアミノ酸量を増加させるため、特定のまれな遺伝性代謝疾患 (α -アミノアジピン酸尿症など) の検査結果が偽陽性となる可能性がある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

- 12.1 本剤の投与によりALTについて、抑制の程度が30～100%変動するとの報告があり、本剤投与中の患者ではALT及びASTの検査値が影響を受けて低下することがあるので、これらの検査値が信頼できない可能性がある。このため、患者の肝機能はALT及びAST以外の肝機能検査(LDHなど)によりモニタリングを行い、判断すること。
- 12.2 本剤は尿中のアミノ酸量を増加させるため、特定のまれな遺伝性代謝疾患(例:α-アミノアジピン酸尿症)の検査結果が偽陽性となる可能性があるため、注意すること。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国における過量投与の報告として、最も多く報告されている症状は傾眠又は昏睡で、その他として回転性めまい、頭痛、精神病、呼吸抑制又は無呼吸、徐脈、低血圧、激越、易刺激性、錯乱、異常行動、会話障害といった症状が報告されている。

13.2 処置

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与に対しては未吸収の薬物を排出させる処置を検討すること。活性炭はビガバトリンを大量に吸着できない。また、血液透析による本剤の除去の有効性は不明である。なお、本剤の治療を受けた腎不全患者における個々の症例報告では、血液透析により本剤の血中濃度が40～60%低下したとの報告がある。

(解説)

本剤の過量投与に関する報告は成人てんかん患者に対する報告だが、これらを参考に設定した。本剤が過量に投与された場合には、過量投与時の解毒剤は知られていないため、未吸収の薬物を体外に排出させる処置を検討し、みられる症状に対しては適切な対処療法を行うこと。なお、活性炭は本剤を大量に吸着できない。また、血液透析による本剤除去の効果は不明だが、本剤の治療を受けた腎不全患者における個々の症例報告として、血液透析により本剤の血中濃度が40～60%低下したとの報告がある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤は必要量に再分包して交付すること。薬剤を交付する際には、服用の直前に適量の水に溶解した後、速やかに全量を服用するよう指導すること。

(解説)

本剤を処方する際には、患者ごとの必要量を再分包し、交付すること。また、薬剤を交付時には、服用の直前に薬剤を適量の水に溶かした後、速やかに全量を服用するよう指導すること。な

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

お、散剤をそのまま服用可能な年齢の患者では用時溶解せず、水と一緒に服用しても構わない。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6－3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

(解説)

本剤の服用と自殺関連行為の関係性は明らかになっていないが、米国食品医薬品局（FDA）による統合解析の結果、抗てんかん薬の服用により自殺関連行為のリスクが増大する可能性が示唆されていることから、他の抗てんかん薬の記載に準じて設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 脳への影響

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた動物試験では脳に空胞化（髄鞘内浮腫）が認められ⁴⁰⁻⁴³、ラット及びイヌでは休薬により回復した^{41,44}。幼若動物（ラット及びイヌ）での空胞化は、成熟動物に比べて感受性が高い傾向が認められた⁴⁵⁻⁴⁷。脳に空胞化が認められた用量における曝露量（AUC）は、臨床曝露量と比較して、成熟ラットで 0.19 倍、成熟イヌで 0.29 倍、幼若ラットで 0.05 倍、幼若イヌで 0.15 倍であった。

15.2.2 眼毒性

ラットを用いた毒性試験では網膜変性（視細胞消失、外顆粒層崩壊）が認められた⁴⁸。この変化には光曝露が関与している可能性が示唆されており⁴⁹⁻⁵¹、回復性は認められなかった⁴⁸。幼若ラットでは、成熟動物に比べて感受性が高い傾向が認められた。網膜変性が認められた用量における曝露量（AUC）は、臨床曝露量と比較して、成熟ラットで 0.19 倍、幼若ラットで 0.14 倍であった。

(解説)

15.2.1 ヒトでの影響は明らかになっていないが、動物実験で影響が認められていることから設定した。

15.2.2 ヒトでの影響は明らかになっていないが、動物実験で影響が認められていることから設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵²⁾

試験項目	動物種(n)	投与方法	投与量(mg/kg)	結果
一般症状及び行動	ラット (5/群)	経口/単回	125、250、 500、1000、 2000	250及び500mg/kgで1/5例に流涙、1000mg/kgで3/5例に流涙、2/5例に流涎、2000mg/kgで3/5例に流涙及び流涎が認められた。2000mg/kgで2～6時間に体温下降、1000及び2000mg/kgで呼吸数の減少が認められた。更に、2000mg/kgでは眼球の突出が抑制され、警戒性の低下及び立毛、500 mg/kg以上で体重増加抑制が認められた。
中枢神経系	自発運動量	マウス (10/群)	経口/単回 31、125、500、 2000	125mg/kg以上で自発運動量を減少させた。
	睡眠時間増強作用(ヘキソバルビタール睡眠)	マウス (10/群)	経口/単回 125、500、2000 (ヘキソバルビタールは70mg/kgで腹腔内投与)	500及び2000 mg/kgで睡眠時間の延長が認められた。
	体温	ラット (8/群)	経口/単回 125、500、2000	500及び2000 mg/kgで体温の低下が認められた。
	協調運動	マウス (10/群)	経口/単回 125、500、2000	2000mg/kgで協調運動を抑制した。
	痛覚	マウス (10/群)	経口/単回 125、500、2000	2000mg/kg投与後180～480分に、疼痛閾値の上昇が認められた。
	脳波	ウサギ (4/群)	経口/単回 125、500、2000	500 mg/kgで行動的に鎮静を示し、脳波上で覚醒期の減少と紡錘波睡眠期の増加を示した。2000 mg/kgは行動的に鎮静を示す例が見られ、脳波上で覚醒期の減少、安静覚醒ないし軽睡眠期の増加傾向と逆説睡眠期の減少傾向が認められた。
	脊髄反射	ラット (5～6/群)	静脈内/単回 100、200、400	影響はなかった。
	ジスキネジア様作用	ラット (7～14/群)	線条体内 腹腔内 129～1160µg 1000mg/kg	ピガバトリンの一侧線条体内投与は、ラットに特徴的なジスキネジア症状を引き起こした。この症状はピガバトリン (1000mg/kg) の腹腔内前処置及びGABAあるいはムシモールの線条体内投与によって抑制された。
	フェンサイクリジン (PCP) 誘発多動	マウス (6～12/群)	腹腔内/単回 100、200、 400、600、 700、800	PCP投与5時間前にピガバトリン200～700mg/kgを投与した場合、フェンサイクリジン誘発多動を有意に抑制した。
	摂食行動	ラット (5～50/群)	腹腔内/単回 125、250、 500、1000	単回腹腔内投与で、用量に依存した摂餌量の減少が認められた。
ラット (5/群)		腹腔内 /13日間 250	反復投与期間中に摂餌量の持続した減少が見られ、投与の中止により対照群に比べ摂餌量が若干増加した。反復投与期間中には自発運動の低下及び体重の増加抑制が認められた。	
攻撃性	ラット (2/組を8組)	腹腔内/単回 100、200	200mg/kgで防御的攻撃反応を抑制した。	
自律神経系及び	瞳孔径	ラット	経口/単回 300	影響はなかった。
	神経筋接合部	ラット (5～6/群)	静脈内/単回 50、100、200、 400	影響はなかった。
	筋弛緩	マウス (10/群)	腹腔内/単回 200、400、 800、1600	モルヒネ硫酸塩60mg/kg皮下投与で誘発される挙尾反応を用量依存的に抑制した。また、ロータロッド試験においても運動能低下が認められた。作用はピガバトリン投与4時間後が最も強く (ED ₅₀ : 挙尾反応813mg/kg、ロータロッド試験674mg/kg)、24 時間後以降には消失した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

			腹腔内/3又は 3.5日間	50、100、200	影響はなかった。
心血管系	hERGカリウムチャンネル	HEK293 (3細胞/群)	<i>in vitro</i>	100、300µg/mL	影響はなかった。
	心臓プルキンエ線維活動電位	ウサギ (4線維/群)	<i>in vitro</i>	10、100、 300µg/mL	影響はなかった。
	血圧、血流量	イヌ(4/群)	静脈内/単回	50、100、200	50、100、200mg/kgで2例に一過性の血圧下降が見られたが、4例の平均値では有意な変化ではなかった。心拍数にはほとんど影響を及ぼさなかった。大腿動脈血流量を50、100、200 mg/kgで用量依存的に増加させた。大腿動脈血管抵抗は血流量の変化に対応して減少した。
	血行動態及び心電図	イヌ(6/群)	静脈内/単回	3、10、30	10mg/kgの静脈内投与により、両側総頸動脈結紮による血圧変化に有意な影響を示したが、30mg/kgの静脈内投与では認められなかった。
		イヌ (4/群、雌雄)	経口/5日間	150 (1日2回)	心電図に影響はなかった。
	血圧	イヌ(6/群)	静脈内/単回	10、20、40、80	影響はなかった。
ラット (5/群)		静脈内/単回	50、100、200	50 mg/kgで最大16%の血圧上昇を示したが、100、200 mg/kg (それぞれ累積で150、350 mg/kg) で作用は増強されなかった。	
呼吸器系	イヌ(4/群)	静脈内/単回	50、100、200	呼吸数に対し増加作用を示した。	
消化器系	マウス (8/群)	経口/単回	500、1000、 2000	影響はなかった。	
水及び電解質代謝	水及び電解質代謝	ラット (8/群)	経口/単回	125、500、2000	2000mg/kgで尿量及び電解質(Na ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻)の排泄を増加させた。
	尿量、電解質排泄、血清電解質	ラット (9~10/群)	経口/単回	125、250、 500、1000	500、1000mg/kgで投与後2時間の尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ の排泄を増加させた。投与後2~6時間では1000mg/kgでK ⁺ 排泄量を増加させた以外は尿量及び各電解質排泄量に影響がなかった。投与後6~24時間では500、1000mg/kgで電解質の減少、更に、1000mg/kgでは尿量の減少が見られた。500、1000mg/kg投与後1時間に血清Na ⁺ 濃度の上昇、4時間後では1000mg/kgで血清Na ⁺ 濃度の上昇、Cl ⁻ 濃度の低下が認められた。
内分泌系	副腎皮質刺激ホルモン	ラット (不明)	腹腔内/単回	250、1000	250、1000mg/kg投与18時間後に視床下部のGABA含量が有意に増加し、1000mg/kgではCRF ^{※1} が約50%減少した。ストレスによる血漿ACTH ^{※2} の増加が抑制された。ビガバトリンは1000mg/kgで下垂体の基礎及びCRF又はAVP ^{※3} 刺激によるACTH遊離を抑制した。
	プロラクチン	ラット (不明)	腹腔内/単回	800	単回腹腔内投与2日後に、下垂体前葉のプロラクチンmRNA量が35%減少した。

※1：CRF (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)、※2：ACTH (副腎皮質刺激ホルモン)、※3：AVP (アルギニンバソプレシン)

(3) その他の薬理試験

1) 抗疼痛作用 (参考情報)

① マウスの痛覚に及ぼす影響 (圧刺激法)

約 17 時間絶食した雄マウスに、蒸留水又はビガバトリン 125、500 及び 2000mg/kg を単回経口投与し、投与後 60~480 分間に 8 時点で尾根部の疼痛閾値を測定した。ビガバトリンは 2000mg/kg で、投与後 180~480 分に投与前値及び蒸留水群と比較し有意に疼痛閾値を上昇させた⁵³⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

②鎮痛作用

マウスにビガバトリンを 1～8 時間前に腹腔内投与し、52℃のホットプレートで熱刺激を与え、前肢を舐めるまで及び逃避するまでの時間を測定した。ビガバトリンは 600 及び 800mg/kg で脚舐め及び逃避反応までの時間を延長し、投与後 4～6 時間で最大作用となった。ビガバトリンの S 体及び R 体についても検討したところ、S 体は 400 及び 800mg/kg で強い鎮痛作用を示したが、R 体は作用を示さなかった⁵³⁾。

ラットにビガバトリンを 6 時間前に腹腔内投与し、尾部に電気刺激を 2V から 2V ずつ増加して与え、発声までの閾値を測定した。ビガバトリンは 1120 及び 1600mg/kg で発声するまでの電気刺激閾値を上昇させた。この作用はビククリンの前投与により拮抗された。マウスにビガバトリンを腹腔内投与し、4.5 時間後にモルヒネを皮下投与し、30 分後に 56℃のホットプレートで熱刺激を与えた。ビガバトリンが鎮痛作用を示さない条件の 56℃のホットプレートで、ビガバトリン 800mg/kg はモルヒネの鎮痛作用を増強した⁵³⁾。

2) 抗不安作用 (参考情報)

雄マウスに生理食塩液又はビガバトリン 200、400、800mg/kg を単回腹腔内投与し、5 時間後強制水泳試験 (6 分間強制水泳させ、最後の 4 分間の不動時間を測定) を行った。ビガバトリンの 0.05%、0.15% を 20 日間飲水投与した際についても検討した。生理食塩液と比較し、ビガバトリン 400 及び 800mg/kg で有意に不動時間を短縮させた。飲水投与した場合、投与 10 日目には不動時間の短縮が認められたが、20 日目には認められなかった⁵⁴⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス

CD-1 (ICR) マウスにビガバトリンを 1000～5000mg/kg の用量で単回経口投与時、2500mg/kg 以上では抑うつ状態や軟便が見られ、概略の致死量は雌雄とも 2500mg/kg であった。体重減少は 2500mg/kg 以上では 2500mg/kg 未満よりも大きかった⁵⁵⁾。

ラット

CD (SD) ラットにビガバトリンを 1000～5000mg/kg の用量で単回経口投与時、1000mg/kg 以上では抑うつ状態、2000mg/kg 以上では軟便、2500mg/kg 以上では紅涙、流涙が見られ、概略の致死量は雌雄とも 2500mg/kg であった。体重減少は 2500mg/kg 以上では 2500mg/kg 未満よりも大きかった⁵⁵⁾。

動物種	投与方法／観察期間／投与量	概略の致死量 (mg/kg)
CD-1 (ICR) マウス (雌雄、5 匹/性/群)	経口／投与後 14 日間／1000～5000mg/kg	2500
CD (SD) ラット (雌雄、5 匹/性/群)	経口／投与後 14 日間／1000～5000mg/kg	2500

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<参考：イヌ、サル>

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施しなかったため、イヌ 2 週間経口投与毒性及びサル 1 ヶ月経口投与毒性における初回投与又は投与初期の観察結果に基づいて非げっ歯類における急性毒性を評価した。

イヌ

経口投与では、投与 1 日に 1000mg/kg/日、2 日に 600mg/kg/日で嘔吐が認められた。急性毒性発現用量は 600mg/kg、概略の致死量は 1000mg/kg を超える用量と考えられた⁵⁵⁾。

サル

経口投与では、投与 2 日以降 500mg/kg/日以上で軟便や下痢が認められたが、死亡例は見られず、急性毒性発現用量は 500mg/kg、概略の致死量は 1000mg/kg を超える用量と考えられた⁵⁵⁾。

動物種	投与方法／投与期間／投与量	概略の致死量 (mg/kg)
イヌ	経口／2 週間／0、100、300、600、1000mg/kg/日	>1000
サル	経口／1 ヶ月／0、500、750、1000mg/kg/日	>1000

(2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌ、サルとも摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められ、死亡又は安楽殺例がラットでは 3 ヶ月投与の 300mg/kg/日、12 ヶ月投与の 200mg/kg/日、イヌの 3 ヶ月投与期間の 300mg/kg/日で認められた。ラットでは痙攣が 3 ヶ月投与で 300mg/kg/日、12 ヶ月投与では 100mg/kg/日で認められたが、3~4 ヶ月間休薬後には消失した。ラット及びイヌでは脳白質の空胞化（髄鞘内浮腫）が認められ、ラットでは網膜変性も見られた。反復経口投与試験における無毒性量は、ラット、イヌ及びサルで各々 30mg/kg/日未満、50mg/kg/日及び 100mg/kg/日と考えられた⁵⁵⁾。

動物種	投与方法 /投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
CD (SD) ラット 雌雄、20 匹/性/群	経口/3 ヶ月	30、100、300	求められていない*
CD (SD) ラット 雌雄 30、100 mg/kg/日群 ：20 匹/性/群 200、300 mg/kg/日群 ：40 匹/性/群	経口/12 ヶ月	30、100、200、300	< 30
ビーグル犬 雌雄、3 匹/性/群	経口/3 ヶ月	30、100、300	30
ビーグル犬 雌雄、4 匹/性/群	経口/12 ヶ月	50、100、200	< 50
カニクイザル 2 匹/性/群	経口/1 ヶ月間 又は 1 週間	試験Ⅰ：500、750、1000(1 ヶ月間) 試験Ⅱ：600 (1 週間)	< 500
カニクイザル 5 匹/性/群	経口/6 年間	50、100、300	100

*：30 及び 100 mg/kg/日の病理組織学的検査が実施されていないため

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験⁵⁵⁾

試験項目	動物種、細胞種 又は菌種	処置・ 投与方法	処置濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	<i>in vitro</i>	30、100、300、1000、 5000 µg/plate	遺伝毒性認めず
	大腸菌	<i>in vitro</i>	100、333、667、1000、 3330、5000 µg/plate	遺伝毒性認めず
染色体異常試験	ラットリンパ球	<i>in vitro</i>	500、1666.7、5000 µg/mL	遺伝毒性認めず
小核試験	マウス	経口/単回	170、540、1700 mg/kg	遺伝毒性認めず
遺伝子突然変異試験	酵母菌	<i>in vitro</i>	100、300、1000、 5000 µg/mL	遺伝毒性認めず
	CHO 細胞	<i>in vitro</i>	625、1250、2500、 5000 µg/mL	遺伝毒性認めず

(4) がん原性試験⁵⁵⁾

動物種	投与方法	処置濃度・投与量 (mg/kg/日)	結果
マウス	経口/18 カ月	50、100、150	がん原性認めず
ラット	経口/24 カ月	50、100、150	がん原性認めず

(5) 生殖発生毒性試験^{46,47,55)}

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/日)			催奇形性
					一般 毒性	親 生殖能	次世代 /胎児	
受胎能及び着床 までの初期胚発 生に関する試験	ラット(雄) ⁵⁵⁾	経口	交配前 12 週間	50、100、 150	50	150	—	—
	ラット(雌) ⁵⁵⁾	経口	交配前 2 週 間、交配期間 中及び交尾確 認後 1 週間		100	100	100	—
胚・胎児発生に 関する試験	ラット(雌) ⁵⁵⁾	経口	妊娠 7～16 日	50、100、 150	50	150	50	関連は認められ なかった。
	ウサギ(雌) ⁵⁵⁾	経口	妊娠 7～19 日	50、100、 150、200	100	100	100	胎児検査で 150、 200mg/kg/ 日に 口蓋裂が認めら れた。
出生前及び出生 後の発生並びに 母体の機能に関 する試験	ラット(雌) ⁵⁵⁾	経口	妊娠 15 日～ 分娩後 28 日	50、100、 150	50	150	< 50	出生児の病理組 織学的検査で 50mg/kg/日以上 で脳の空胞化 (髄鞘内浮腫) が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

新生児を用いた試験	幼若ラット ⁵⁵⁾	経口	2週間	30、50、100、300、500、1000	30	—
	幼若ラット ⁵⁵⁾	経口	4週間	30-30、30-50*、30-100*	<30(一般毒性) 30-50*(眼)	—
	幼若ラット ⁵⁵⁾	経口	9週間	5、15、50	5	—
	幼若ラット ⁴⁶⁾	経口	生後4~7日、7~14日、14~30日	5、15、50	5	—
	幼若イヌ ⁴⁷⁾	経口	14日間又は91日間	30、100	<30	—

※：投与11日から増量

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

依存性試験

ラットを用いた身体依存性試験、サルを用いた薬物自己投与試験及び退薬症候抑制効果を検討した結果、いずれの試験においてもビガバトリンの依存性を示唆する結果は得られなかった⁵⁵⁾。

脳への影響の評価

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた動物試験では脳に空胞化(髄鞘内浮腫)が認められ^{40~43)}、ラット及びイヌでは休薬により回復した^{41,44)}。幼若動物(ラット及びイヌ)での空胞化は、成熟動物に比べて感受性が高い傾向が認められた^{45~47)}。脳に空胞化が認められた用量における曝露量(AUC)は、臨床曝露量と比較して、成熟ラットで0.19倍、成熟イヌで0.29倍、幼若ラットで0.05倍、幼若イヌで0.15倍であった^{40~47)}。

眼毒性の評価

SDラット及びLister Hoodedラットを用いた3ヵ月経口投与による毒性試験では、網膜変性が認められ、網膜変性の発症への光線の関与が示唆された⁴⁸⁾。CD(SD)IGSラットにおいても網膜変性が認められたが、4週間休薬によってもほとんど変化がなく回復性は認められなかった⁴⁸⁾。またWistar(アルビノ)ラット及びLong Evans(有色)ラットを用いて光照射下と非照射下での比較を行った3ヵ月間経口投与眼毒性試験では、網膜変性の発現に光照射が関与している可能性が示唆された⁴⁹⁾。これらを含めた試験結果^{48~51)}より、幼若ラットでは、成熟動物に比べて感受性が高い傾向が認められ、網膜変性が認められた用量における曝露量(AUC)は、臨床曝露量と比較して、成熟ラットで0.19倍、幼若ラットで0.14倍であった。

Long Evansラットを用いて強光照射及びタウリン補助投与の影響を検討した6週間経口投与眼毒性試験では、ビガバトリン投与(30、150mg/kg/日)した動物への光照射により網膜の組織学的及び機能的変化が生じたが、タウリン補助投与による網膜保護作用は認められなかった^{50,56)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

エナンチオマーの毒性評価

ラットを用いてエナンチオマーによる毒性発現を検討した結果、ピガバトリンによる毒性は S 体によるものと考えられた⁵⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：サブリル散分包 500mg 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ピガバトリン 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

薬剤交付時：本剤は必要量に再分包して交付してください。薬剤を交付する際には、服用の直前に適量の水（本剤 500mg までは約 10mL、501mg～1000mg までは約 20mL、1001mg～1500mg までは約 30mL）に溶解した後、速やかに全量を服用するよう指導し、溶解する水の量を薬袋等に記載してください。

保存：包装に入れた状態で保存し、服用時に開封するよう指導してください。

分包時：本剤の飛散、吸入リスクを考慮して、分包時・調製時にはできる限り手袋・マスクを着用してください。

調剤に使用した機械・器具は次の調剤前に適切な方法で洗浄してください。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：サブリル®を服用するにあたって

（独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> 参照)

（「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

1989年9月22日

1989年に小児及び成人の「難治性部分発作の併用療法」に対して最初に英国で承認され、「點頭てんかん」に対しては1996年に最初に英国で承認されている。

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サブリル®散 分包500mg	2016年3月28日	22800AMX00376	2016年5月25日	2016年7月27日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用コード
サブリル®散 分包500mg	1139013B1026	1139013B1026	124945301	622494501

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 社内資料：點頭てんかんを対象とした第3相試験（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) 社内資料：點頭てんかんを対象とした長期投与試験（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 3) 社内資料：海外第Ⅲ相単盲検試験（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相クロスオーバー比較試験（他剤比較）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 6) 社内資料：日本人健康成人被験者におけるビガバトリン単回及び反復投与時の安全性及び薬物動態（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 7) 社内資料：海外Thorough QT/c評価試験（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 8) 社内資料：In vitroにおけるビガバトリンのGABA-T阻害作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 9) Jung, M.J. et al.: J Neurochem.1977;29(5):797-802 (PMID : 591956)
- 10) Iadarola, M.J. et al.: Brain Res Bull.1980;5:13-19
- 11) Böhlen, P. et al.: Brain Res.1979;167(2):297-305 (PMID : 445131)
- 12) Kubova, H., et al. : Epilepsia.2010;51(3):469-472
- 13) 社内資料：マウスにおける薬物誘発痙攣に対するビガバトリン単回経口投与の作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 14) 社内資料：ビガバトリンの抗痙攣作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 15) Shin, C., et al. : Brain Res.1986;398(2):370-374 (PMID : 3026570)
- 16) Schechter, P.J., et al. : Eur J Pharmacol.1977;45(5):319-328 (PMID : 923642)
- 17) 社内資料：エナンチオマーの薬理活性（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 18) 社内資料：乳幼児及び小児難治性てんかん患者を対象とした薬物動態（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 19) 社内資料：ビガバトリンの薬物相互作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 20) 社内資料：健康被験者に¹⁴C-ビガバトリンを単回経口投与したときの薬物動態及び代謝（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2）
- 21) 社内資料：外国人健康成人を対象とした薬物動態（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 22) 社内資料：ラットを用いた³H-ビガバトリンの反復経口投与試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4）
- 23) Abdulrazzaq, Y.M. et al.: Teratology.2001;63(3):127-133 (PMID : 11283969)
- 24) Tran, A. et al.: Br J Clin Pharmacol.1998;45(4):409-411 (PMID : 9578192)
- 25) 社内資料：難治性てんかん患者を対象とした薬力学（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 26) 社内資料：外国人てんかん患者を対象とした薬物動態（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 27) 社内資料：ラットを用いた反復経口投与試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.3）
- 28) 社内資料：In vitroにおけるビガバトリンの血漿タンパク結合（2016年3月28日承認、

X I . 文献

CTD2.7.2.2)

- 29) 社内資料： *In vitro*におけるビガバトリンの酵素誘導（CYP2B6, 2C9, 2C19, 3A4）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 30) 社内資料： *In vitro*におけるビガバトリンの酵素誘導（CYP1A2, 3A4/5）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 31) Holm, R. et al.: Pharm Res.2012;29(4):1134-1142 (PMID : 22234618)
- 32) Nøhr, M.K. et al.: Pharmacol Res Perspect.2014;2(2):e00036 (PMID : 25505585)
- 33) 社内資料：外国人腎機能障害患者における薬物動態（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 34) Horton, M. et al.: J Child Neurol.2009;24(12):1543-1546 (PMID : 19773459)
- 35) 社内資料：ラットの胚・胎児発生に関する試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.6)
- 36) 社内資料：ウサギの胚・胎児発生に関する試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.6)
- 37) 社内資料：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.6)
- 38) Benedetti, M.S.: Fundam Clin Pharmacol.2000;14(4):301-319 (PMID : 11030437)
- 39) Williams, A. et al.: Aust N Z J Med.1994;24(1):65
- 40) 社内資料：マウスがん原性試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.5)
- 41) 社内資料：ラット1年間経口投与毒性試験（回復試験含む）（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.3)
- 42) 社内資料：イヌ1年間経口投与毒性試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.3)
- 43) 社内資料：サル6年間経口投与毒性試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.3)
- 44) 社内資料：イヌ1年間経口投与毒性試験の回復試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.3)
- 45) Walzer, M. et al.: Neurotoxicology.2011;32(6):963-974 (PMID : 21473881)
- 46) Rasmussen, A.D. et al.: Neurotoxicology.2015;46:137-144 (PMID : 25554247)
- 47) Bottomley, A.L. et al.: Toxicol Pathol.2015;43(7):1015-1024 (PMID : 26157036)
- 48) 社内資料：ラットの眼毒性試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.8)
- 49) 社内資料：アルビノラットと有色ラットの網膜への影響の比較（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.8)
- 50) 社内資料：有色ラットによる眼毒性試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.8)
- 51) Izumi, Y. et al.: Epilepsia.2004;45(9):1043-1048 (PMID : 15329067)
- 52) 社内資料：ビガバトリンの安全性薬理試験（一般薬理試験）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.4)
- 53) 社内資料：ビガバトリンの抗疼痛作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.3)
- 54) 社内資料：ビガバトリンの抗不安作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.3)
- 55) 社内資料：ビガバトリンの毒性試験（2016年3月28日承認、CTD2.6.6.2、2.6.6.3、2.6.6.4、2.6.6.5、2.6.6.6)
- 56) Rasmussen, A.D. Exp Toxicol Pathol.2015;67(1):13-20 (PMID : 25446799)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ビガバトリンは、1989年9月に小児及び成人の「難治性部分発作の併用療法」に対して、また1996年には「點頭てんかん」に対して最初に英国で承認された。その後、1997年に視野狭窄の副作用が報告されたことから、1999年5月に成人では「他剤無効例に限って最終選択肢としての他剤との併用療法」に、また小児では「點頭てんかんに対する単独療法」に限定し使用することになった。

一方、米国では、2009年8月に小児の「點頭てんかん」と「成人の難治性複雑部分発作」の治療薬として承認されており、現在では世界50カ国以上で発売されている。(2023年11月)

主要な国における申請・承認状況(2023年12月確認)

	EU(英国)	米国
販売名	Sabril 500mg granules for oral solution	SABRIL (vigabatrin) powder for oral solution SABRIL (vigabatrin) tablets, for oral use
承認年月日	1989年9月22日	2009年8月21日
剤形・含量	内用液用顆粒 分包1袋にビガバトリン500mg入り	内用液用粉末：500mg、錠剤：500mg
効能又は効果	<p>點頭てんかん (West 症候群) に対する単独投与。</p> <p>適切な併用薬物療法がすべて不十分、又はこれらに対する忍容性がないことが実証されている難治性部分てんかん (二次性全般化発作の有無を問わない) に対する他の抗てんかん薬との併用。</p>	<p>點頭てんかん (IS)</p> <p>SABRIL は、潜在的ベネフィットが視野狭窄の潜在的风险を上回る場合の、生後1ヵ月～2歳の點頭てんかん患者に対する単剤療法として適応される。</p> <p>難治性複雑部分発作</p> <p>SABRIL は、複数の代替治療に対する反応が不十分で、かつ潜在的ベネフィットが視野狭窄のリスクを上回る場合の、難治性複雑部分発作を有する成人患者及び10歳以上の小児患者に対する補助療法として適応される。</p> <p>SABRIL は、複雑部分発作に対する第一選択薬としては使用しない。</p>
用法及び用量	<p>用法：Sabril は1日1回ないし2回、食前又は食後に服用する。服用する直前に分包の内容物を飲料 (水、フルーツジュース、牛乳等) に溶解する。</p> <p>點頭てんかん (West 症候群)</p> <p>小児： 推奨開始用量は50mg/kg/日である。必要に応じて1週間の間隔を空けて用量を漸増してもよい。最大150mg/kg/日までの用量は忍容性が高いことが確認されている。</p> <p>難治性部分てんかん</p> <p>成人： 通常2～3g/日で最大効果が現れる。患者に対する現行の抗てんかん薬の投与計画に開始用量として1日1gを追加する。その後、臨床反応と忍容性に応じて1日量を0.5gずつ1週間の間隔を空けて漸増する。最大推</p>	<p>SABRIL 内用液用粉末は投与前に水と混合すること。</p> <p>點頭てんかん</p> <p>初回1日用量は50mg/kg/日 (25mg、1日2回)とし、その後3日おきに25～50mg/kg/日の範囲で増量し、最大150mg/kg/日 (75mg、1日2回) まで増量することができる。</p> <p>難治性複雑部分発作</p> <p>・成人(17歳以上の患者)</p> <p>治療は1000mg/日(500mg、1日2回)で開始する。1日の総投与量は、患者の反応に応じて週に500mgずつ漸増してもよい。成人におけるSABRILの推奨用量は3000mg/日(1500mg、1日2回)である。6000mg/日の用量が3000mg/日の場合と比較して更なるベネフィットをもたらすかどうかは不明で</p>

X II . 参考資料

<p>奨用量は 3 g/日である。</p> <p>小児： 新生児、小児、青年に対する推奨開始用量は 40mg/kg/日である。以下は体重別の推奨維持用量である。 体重： 10～15kg：0.5～1g/日 15～30kg：1～1.5g/日 30～50kg：1.5～3g/日 50kg 超：2～3g/日 上記の各区分における最大推奨用量を超過してはならない。</p>	<p>あり、また有害事象の発現率の上昇と関連があると考えられる。</p> <p>・ 10～16 歳の小児患者 下表に示す体重に基づいて投与を行う。1 日の総投与量は 500mg/日 (250mg、1 日 2 回) より開始し、総維持用量 2000mg/日 (1000mg、1 日 2 回) まで 1 週間ごとに増やしてもよい。体重 60kg を超える患者には、成人の推奨用量に従って投与する。</p> <p>表：小児の難治性複雑部分発作に対する推奨用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">体重 [kg]</th> <th style="text-align: center;">総 1 日*開始用量 [mg/日]</th> <th style="text-align: center;">総 1 日*維持用量† [mg/日]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">25～60††</td> <td style="text-align: center;">500</td> <td style="text-align: center;">2000</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：1 日 2 回に分けて投与する。 †：維持用量は、3000mg/日の成人相当用量に基づいている。 ††：体重 60kg 以上の患者には、成人の推奨用量に従って投与する。</p>	体重 [kg]	総 1 日*開始用量 [mg/日]	総 1 日*維持用量† [mg/日]	25～60††	500	2000
体重 [kg]	総 1 日*開始用量 [mg/日]	総 1 日*維持用量† [mg/日]					
25～60††	500	2000					

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<p>4. 効能又は効果</p> <p style="margin-left: 20px;">點頭てんかん</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、生後 4 週以上の患者には、ビガバトリンとして 1 日 50mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上の間隔をあけて 1 日投与量として 50mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1 日最大投与量は 150mg/kg 又は 3 g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分け、用時溶解して経口投与する。</p>

X II . 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊娠中に服用した患者において、自然流産や先天異常（口蓋裂、心血管欠損症、神経欠損症）を有する新生児が認められたとの報告がある。動物実験において、胎児に母動物毒性を示す用量で骨化遅延（ラット）及び口蓋裂（ウサギ）が認められ^{35,36)}、出生児に臨床曝露量（AUC）の 0.22 倍の曝露量で脳に空胞化（ラット）が認められている³⁷⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいて乳汁中に移行することが報告されている。

	分類	
FDA の分類 : Pregnancy Category	C	米国の添付文書 2015 年 9 月
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D	オーストラリア 2014 年 9 月

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015年9月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS (抜粋)</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of SABRIL as adjunctive treatment of refractory complex partial seizures in pediatric patients aged 10 to 16 years of age have been established. The dosing recommendation in this population varies according to age group and is weight based. Adverse reactions in this pediatric population are similar to those observed in the adult population.</p> <p>The safety and effectiveness of SABRIL have not been established in pediatric patients under 10 years of age with refractory complex partial seizures.</p> <p>The safety and effectiveness of SABRIL as monotherapy for pediatric patients with infantile spasms (1 month to 2 years of age) have been established.</p> <p>Duration of therapy for infantile spasms was evaluated in a post hoc analysis of a Canadian Pediatric Epilepsy Network (CPEN) study of developmental outcomes in infantile spasms patients. This analysis suggests that a total duration of 6 months of vigabatrin therapy is adequate for the treatment of infantile spasms. However, prescribers must use their clinical judgment as to the most appropriate duration of use.</p> <p>Abnormal MRI signal changes were observed in infants.</p> <p>Oral administration of vigabatrin (5, 15, or 50 mg/kg) to young rats during the neonatal and juvenile periods of development (postnatal days 4-65) produced neurobehavioral (convulsions, neuromotor impairment, learning deficits) and neurohistopathological (brain gray matter vacuolation, decreased myelination, and retinal dysplasia) abnormalities. The no-effect dose for developmental neurotoxicity in juvenile rats (the lowest dose tested) was associated with plasma vigabatrin exposures (AUC) substantially less than those measured in pediatric patients at recommended doses. In dogs, oral administration of vigabatrin (30 or 100 mg/kg) during selected periods of juvenile development (postnatal days 22-112) produced neurohistopathological abnormalities (brain gray matter vacuolation). Neurobehavioral effects of vigabatrin were not</p>

X II . 参考資料

	<p>assessed in the juvenile dog. A no-effect dose for neurohistopathology was not established in juvenile dogs; the lowest effect dose (30 mg/kg) was associated with plasma vigabatrin exposures lower than those measured in pediatric patients at recommended doses.</p> <p>12.3 Pharmacokinetics(抜粋) Specific Populations(抜粋) Pediatric The clearance of vigabatrin is 2.4 L/hr for infants (5 months – 2 years), 5.8 L/hr for children (10 years – 16 years) and 7 L/hr for adults.</p> <p>Infants with renal impairment Information about how to adjust the dose in infants with renal impairment is unavailable.</p> <p>Pediatric patients 10 years and older with renal impairment Although information is unavailable on the effects of renal impairment on vigabatrin clearance in pediatric patients 10 years and older, dosing can be calculated based upon adult data and an established formula.</p>
--	---

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

