

医薬品リスク管理計画
(RMP)

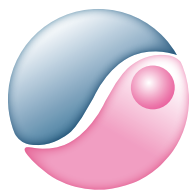
alfresa

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です

[適正使用ガイド]

抗てんかん剤

薬価基準収載



サブリル[®]散分包500mg

ビガバトリン製剤

Sabril[®] 500mg Powder劇薬、処方箋医薬品[※]

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

この適正使用ガイドでは、サブリルを安全かつ適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与に際しての注意事項、発現するおそれのある副作用とその対策について解説しています。サブリルの使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び添付文書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

【警告】

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、點頭てんかんの診断、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(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。【【禁忌】、「視野障害、視力障害(重大な副作用)」及び「慎重投与の患者」の項参照】
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。【【禁忌】及び「視野障害、視力障害(重大な副作用)」の項参照】
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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. SRSPの規定を遵守できない患者【【警告】及び「視野障害、視力障害(重大な副作用)」の項参照】

目次

| | |
|----------------------------|----|
| 1 はじめに(適正使用のお願い) | 4 |
| 2 警告・禁忌 | 5 |
| 警告 | 5 |
| 禁忌 | 5 |
| 3 薬効薬理 | 6 |
| 抗けいれん作用 | 6 |
| 作用機序 | 6 |
| 4 SRSPの導入目的と登録要件・登録手順 | 7 |
| サブリル処方登録システム(SRSP)とその導入の目的 | 7 |
| SRSPへの登録 | 8 |
| SRSPへの登録要件 | 9 |
| 5 本剤による眼障害、脳障害について | 12 |
| 視野障害、視力障害(重大な副作用) | 12 |
| 視神経萎縮、視神経炎(重大な副作用) | 17 |
| 頭部MRI異常(脳の器質的異常)(重大な副作用) | 17 |
| 脳症(重大な副作用) | 19 |
| 6 効能又は効果と用法及び用量 | 20 |
| 効能又は効果 | 20 |
| 用法及び用量 | 20 |
| 過量投与 | 20 |
| 離脱症状及び反跳現象 | 21 |
| 7 治療スケジュールと注意事項 | 22 |
| 8 対象患者の選択 | 23 |
| 対象患者(効能又は効果) | 23 |
| 投与禁忌の患者 | 29 |
| 慎重投与の患者 | 29 |
| 相互作用 | 30 |
| 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 31 |
| 小児等への投与 | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 9 投与までの手順 | 32 |
| 患者への説明と同意の取得 | 32 |
| 患者向け資材「サブリル®を服用するにあたって」 | 32 |
| サブリル®服用患者携帯カード | 33 |
| 患者登録 | 33 |
| 眼科診察/検査の実施 | 33 |
| 10 投与の準備 | 34 |
| 適用上の注意 | 34 |
| 11 特に注意を要する副作用 | 35 |
| てんかん重積状態、ミオクローヌス発作(重大な副作用) | 35 |
| 呼吸障害(重大な副作用) | 35 |
| 運動障害(重要な基本的注意) | 35 |
| 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下(重要な基本的注意) | 35 |
| 12 その他の注意 | 36 |
| 臨床検査結果に及ぼす影響 | 36 |
| その他の注意 | 36 |
| 13 参考資料 | 37 |
| 国内第Ⅲ相試験(EFC12369試験) | 37 |
| 国内長期投与試験(56週間)(LTS12745試験) | 38 |
| 国内試験における患者背景別の視野狭窄発現頻度(402試験の層別解析) | 39 |
| 国内試験における有害事象の発現状況 | 41 |
| 海外試験(海外データ) | 46 |
| 海外試験の有害事象及び市販後に報告された有害事象の一覧(海外データ) | 47 |
| 14 文献 | 49 |

1 はじめに (適正使用のお願い)

サブリル®(一般名:ビガバトリン製剤)は、 γ -アミノ酪酸(GABA)分解酵素を標的とした抗てんかん薬です。

本適正使用ガイドでは、サブリルを適正かつ安全に使用していただくために、視野障害、視力障害や脳障害を中心にサブリルの治療で特に注意すべき副作用、留意点について解説しています。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」^{*}において、以下の目的で登録処方制を実施します。

- (1) 本剤投与による重篤な副作用等の情報の迅速な収集・分析及び必要な安全確保措置の早期実施
- (2) 必要な眼科検査の確実な実施
- (3) 眼障害又はその予兆の早期発見及び発現時の予後の重篤化抑制
- (4) 第三者による眼科検査実施状況の確認

また、使用実態下での副作用の発現状況を早期に収集・確認するために、全例を対象とした使用成績調査を実施し、本剤の適正使用を推進します。さらに、網膜電図(Electroretinogram:ERG)検査を用いた小児基礎データ作成に同意いただけた患者さんのERG検査データを集計し、日本人小児における基準を作成する予定です。

本剤の使用につきましては、最新の添付文書を確認し、本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

※「医薬品リスク管理計画」について

「医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)」は、個々の医薬品について安全性上の検討課題を特定し、使用成績調査、市販直後調査等による調査・情報収集や、医療関係者への追加の情報提供などの医薬品のリスクを低減するための取り組みを、医薬品ごとに文書化したものです。平成25年4月1日以降に製造販売承認申請される新医薬品とバイオ後続品からRMPの策定が求められています。

本剤の医薬品リスク管理計画書は独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページで公開されています。
(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>)

2 警告・禁忌

警告

【警告】

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、サブリア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。
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。
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

禁忌

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. SRSPの規定を遵守できない患者

3 薬効薬理

◆ 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ます。

- 幼若ラットのNMDAにより誘発される屈曲発作を抑制した¹⁾。
- 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²⁾。
- 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³⁾。
- 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⁴⁾。
- 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^{3,5)}。

◆ 作用機序

ビガバトリンは、 γ -アミノ酪酸(GABA)の異化に関わる酵素GABAアミノ基転移酵素(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⁶⁾、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ます⁷⁻⁹⁾。

4 SRSPの導入目的と登録要件・登録手順

◆ サブリル処方登録システム (SRSP) とその導入の目的

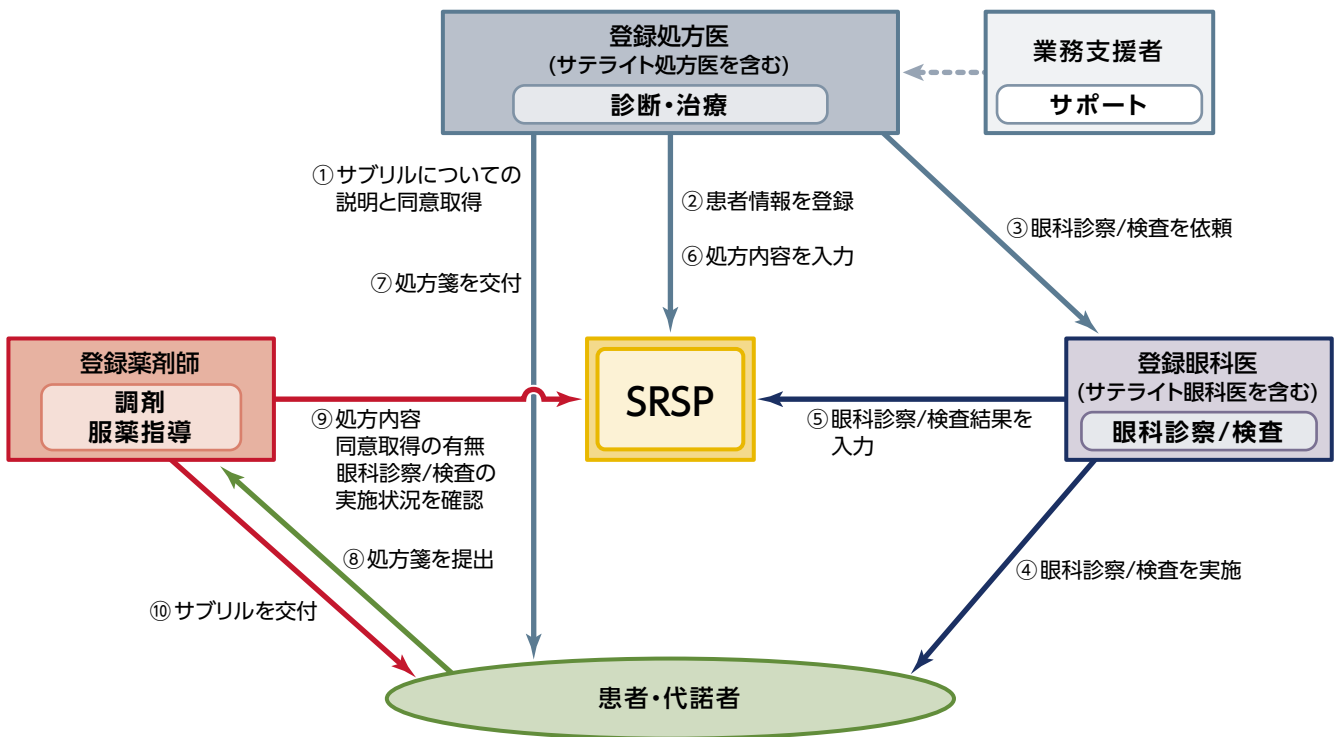
本剤は、抗てんかん薬として欧米を含む50カ国以上で販売されています。本剤は点頭てんかんに対して有効ですが、本剤投与によって重篤な眼障害（視野狭窄など）が発現するため、その危険性と有益性の評価を行った上で投与することとされています。

点頭てんかんの好発年齢が乳幼児であり視野検査が困難であることや、本剤に関連のある眼障害の多くが不可逆性であることから、眼障害の発現を防ぐために可能な限りの対策が検討されてきました。しかしながら、これまでの臨床試験成績、市販後の使用成績、並びに文献報告を通しても眼障害を予見できる因子は特定できていません。このため、複数の国において眼障害又はその予兆の早期発見及び発現時の予後の重篤化抑制のために眼科診察/検査（特にERG検査など）が実施されています。

米国ではSupport, Help And Resources for Epilepsy (略称SHARE)と称する制度（医療機関、医療従事者及び患者を登録し、眼科診察/検査の確実な実施と処方の判断を支援する）を導入しており、本剤投与中の眼障害の発現又はその予兆の早期発見や発現時の早期対応に効果をあげています。SHAREの規定や手順などは米国での医療実態に則して若干異なっていますが、効能が一部共通であることを考慮し、患者ごとの眼障害（特に視野障害・視力障害）の早期発見及び発現時の予後の重篤化抑制を目的とし、患者の安全性確保策の根幹をなす制度として、日本ではサブリル処方登録システム (Sabril Registration System for Prescription : SRSP) を導入しています。

本剤を使用する医療従事者、病院・診療所及び保険薬局（以下、医療機関）並びに患者をSRSPに登録し、患者ごとの眼科診察/検査の確実な実施（ヒューマンエラーによる検査未実施などの回避）を支援します。

■ 登録処方医、連携する登録眼科医、登録薬剤師・業務支援者の関係と主な役割



※番号は眼科診察/検査を本剤投与前に行う場合の手順

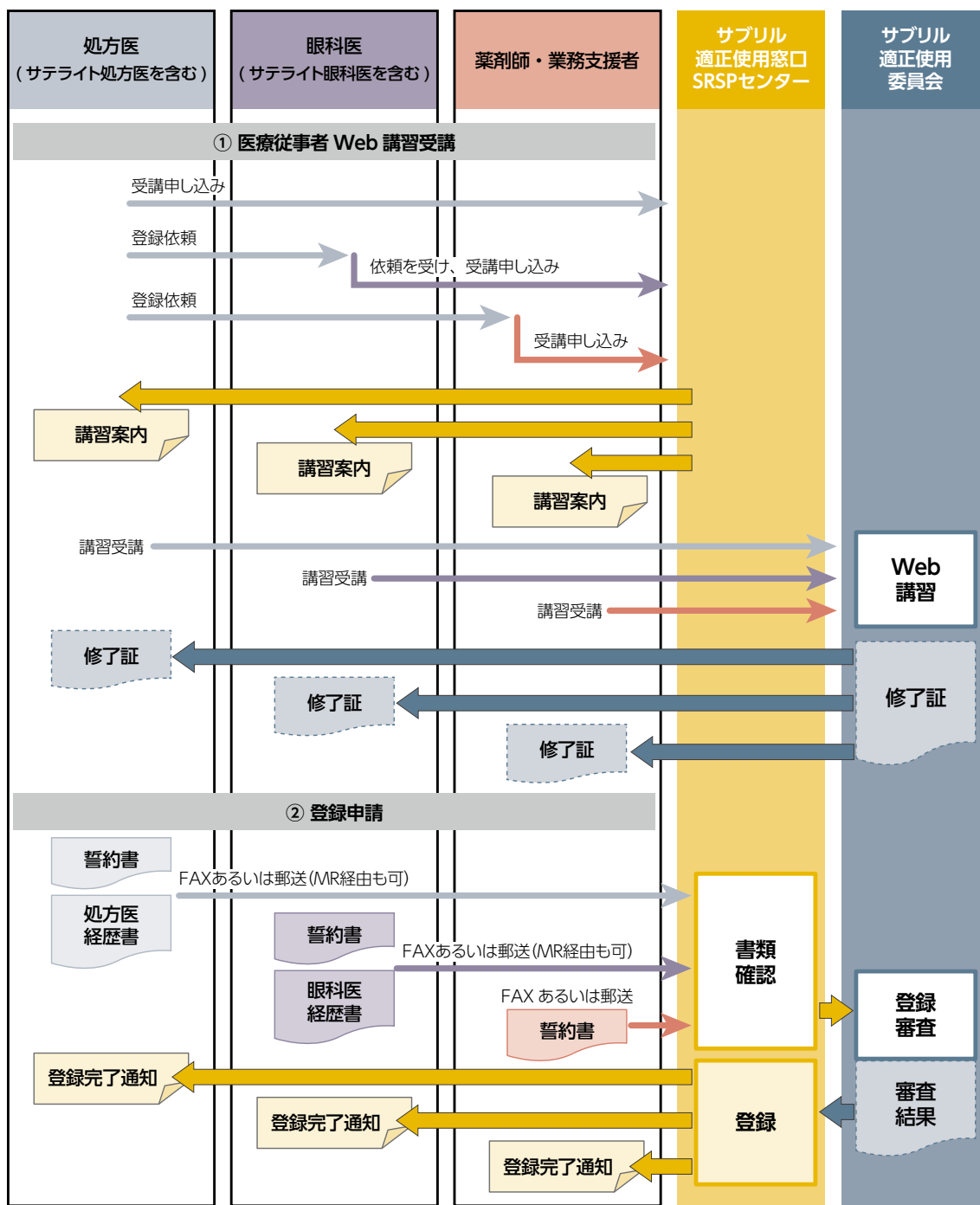
◆ SRSPへの登録

1. 医療従事者及び医療機関の登録

本剤の投与に際して、登録要件を満たした処方医(サテライト処方医を含む)、連携する眼科医(サテライト眼科医を含む)、薬剤師・業務支援者、医療機関はSRSPへの事前登録が必要です。

SRSPへの登録手順の概要を以下に示します。詳細については、「SRSP運用手順」を参照してください。

■ SRSP登録手順の流れ



受講申し込み等の
連絡先

サブリル適正使用窓口SRSPセンター [受付時間: 月曜日～金曜日 9時～18時(土日、祝日を除く)]
フリーダイヤル: 0120-325-302

2. 患者の登録

初回処方時に患者登録が完了している必要があります。登録処方医は本剤の使用が必要と思われる患者に対して、ベネフィット・リスク評価を行うとともに、当該患者が以下の条件を満たし、本剤の使用が妥当であることを確認し、SRSP上で、患者情報を登録します。詳細については、「SRSP運用手順」を参照してください。

なお、すでに視力を失っている患者など眼科診察/検査の対象に該当しない場合は、SRSP運用手順「8. 眼科診察/検査」の項に従った定期的な眼科診察/検査の対象とはなりません。

- 点頭てんかんの患者であること。
- 添付文書に記載されている禁忌に該当しないこと。
- 本人が同意能力を有する、又は同意取得が可能な代諾者がいること。
- SRSP運用手順「8. 眼科診察/検査」の項に従った定期的な眼科診察/検査の実施が可能であること。
- 初回の眼科診察/検査をすでに実施しているあるいは実施予定であること。

◆ SRSPへの登録要件

1. 医療機関

登録処方医所属医療機関

- Web講習を受講し修了した日本小児神経学会専門医又は日本てんかん学会専門医が2名*以上勤務していること。
- 院内にインターネット環境があり、ウェブ登録システム導入が可能であること。
- 院内処方を行う場合、薬剤部にWeb講習を受講し修了した登録薬剤師が2名以上勤務していること。

* SRSPに既に登録された処方医所属医療機関において、急な医師の異動などにより処方医が2名以上の条件を満たさず1名となった場合においても医療機関としての登録は継続され、サブシルルの処方は処方医2名が確保できるまでの間も継続可能とする。ただし、その場合は可能な限り速やかに、処方医が2名以上の条件を満たすよう努めること。

登録眼科医所属医療機関

- Web講習を受講し修了した日本眼科学会専門医が1名以上勤務していること。
- 院内にインターネット環境があり、ウェブ登録システム導入が可能であること。
- ERG検査を行うことのできる設備を有すること。

登録薬剤師所属薬局

- Web講習を受講し修了した登録薬剤師が2名以上勤務していること。
- 局内にインターネット環境があり、ウェブ登録システム導入が可能であること。

登録サテライト処方医所属医療機関

- Web講習を受講し修了したてんかん治療医が1名以上勤務していること。
- 院内にインターネット環境があり、ウェブ登録システム導入が可能であること。
- 院内処方を行う場合、薬剤部にWeb講習を受講し修了した登録薬剤師が2名以上勤務していること。

登録サテライト眼科医所属医療機関

- Web講習を受講し修了した眼科医が1名以上勤務していること。
- 院内にインターネット環境があり、ウェブ登録システム導入が可能であること。
- 自施設でERG検査を行う場合、鎮静を要する小児において定期的なERG検査が可能な設備がある医療機関で登録眼科医と同一の機器を用いながら行うこと。

※なお、ERG検査を実施するにあたり、患者の鎮静を行う小児科医や麻酔科医の協力が不可欠であり、登録処方医と登録眼科医は同一医療機関に所属していることが望ましい。

2. 登録処方医

以下の全てを満たす医師

- 1 日本国の医師免許を有すること。
- 2 點頭てんかんの診断・治療に十分な経験を持ち、下の a)、b)あるいは c)のいずれかを満たすこと。
 - a)日本小児神経学会認定小児神経専門医
 - b)日本てんかん学会認定てんかん専門医
 - c)下の①～③をすべて満たし、a)あるいはb)と同等以上とサブリル適正使用委員会によって判断された医師
 - ①小児てんかん治療実務経験が3年以上
 - ②日本小児神経学会あるいは日本てんかん学会の会員歴が5年以上
 - ③過去5年間に於ける日本小児神経学会あるいは日本てんかん学会の学術集会に出席している
- 3 指定のWeb講習を受講し、理解度確認テストに合格していること。
- 4 過去に登録取り消しの記録がないこと。
- 5 事前にSRSP運用手順遵守に関する誓約書に署名すること。

3. 登録眼科医

以下の全てを満たす医師

- 1 日本国の医師免許を有すること。
- 2 鎮静を要する小児において定期的なERG検査が可能な設備がある医療機関でERG検査を行うこと。
- 3 ERG検査の経験があり、判読を行ったことがあること。
- 4 指定のWeb講習を受講し、理解度確認テストに合格していること。
- 5 日本眼科学会認定眼科専門医であること。
- 6 過去に登録取り消しの記録がないこと。
- 7 事前にSRSP運用手順遵守に関する誓約書に署名すること。

4. 登録薬剤師

以下の全てを満たす薬剤師

- 1 日本国の薬剤師免許を有すること。
- 2 指定のWeb講習を受講し、理解度確認テストに合格していること。
- 3 過去に登録取り消しの記録がないこと。
- 4 事前にSRSP運用手順遵守に関する誓約書に署名すること。

5. 業務支援者(任意)

以下の全てを満たす医療従事者

- 1 指定のWeb講習を受講し、理解度確認テストに合格していること。
- 2 過去に登録取り消しの記録がないこと。
- 3 事前にSRSP運用手順遵守に関する誓約書に署名すること。

6. サテライト処方医(任意)

以下の全てを満たす医師

- 1 日本国の医師免許を有すること。
- 2 遠隔治療が可能と判断した*主治医である登録処方医からの推薦状を有するてんかん治療医
※患者が遠隔地に居住しており、登録医療機関への通院に支障をきたしている場合で、かつ本剤が著効し維持用量で安定して症状のコントロールができていないこと。
- 3 指定のWeb講習を受講して理解度確認テストに合格し、講習会修了証を取得していること。
- 4 主治医である登録処方医との連携の重要性とサテライト処方医の設置背景を理解し、連携が可能であること。
- 5 過去に登録取り消しの記録がないこと。
- 6 事前にSRSP運用手順遵守に関する誓約書に署名すること。

7. サテライト眼科医(任意)

以下の全てを満たす医師

- 1 日本国の医師免許を有すること。
- 2 遠隔治療が可能と主治医により判断された*患者の眼科診察/検査を行う主たる登録眼科医からの推薦状を有する眼科医
※患者が遠隔地に居住しており、登録医療機関への通院に支障をきたしている場合で、かつ本剤が著効し維持用量で安定して症状のコントロールができていないこと。
- 3 指定のWeb講習を受講して理解度確認テストに合格し、講習会修了証を取得していること。
- 4 自施設でERG検査を行わない場合、SRSPで定められたタイミングで適切にERG検査を含めた眼科診察/検査を主たる登録眼科医に依頼することができること。
- 5 登録眼科医との連携の重要性とサテライト眼科医の設置背景を理解し、連携が可能であること。
- 6 過去に登録取り消しの記録がないこと。
- 7 事前にSRSP運用手順遵守に関する誓約書に署名すること。

— サテライト処方医及びサテライト眼科医 —

患者が遠隔地に居住しており、登録医療機関への通院に支障をきたしている場合、本剤が著効し維持用量で安定して症状のコントロールができていない条件のもと、登録処方医/眼科医の裁量で任意でサテライト処方医/眼科医を登録することができます。上記の要件を満たす医師により、登録処方医/眼科医の十分な指導のもとに、サテライト処方医/眼科医による治療継続、眼科診察/検査が可能です。

5 本剤による眼障害、脳障害について

◆ 視野障害、視力障害 (重大な副作用)

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ます^{注1)}。

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。

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も鼻側視野が広範に欠損します。

1. 本剤投与による視野障害について

| | |
|-------------|---|
| 発症機序 | 発症機序は不明ですが、網膜内GABA濃度の上昇が関連していると考えられています。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)が認められました ¹⁰⁾ 。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 ¹¹⁻¹³⁾ 、回復性は認められませんでした ¹⁰⁾ 。 ※ヒトにおいてサングラス着用等の意義は明確になっていません。 |
| 特徴 | 本剤による視野障害は不可逆的で、一般的に鼻側優位で両側性の求心性視野狭窄です。無症候性で、重度にならないと患者・保護者が気づきにくいと考えられています。 |
| 発症時期 | 402試験 ¹⁴⁾ では、視野狭窄のほとんどが本剤の投与開始から2年以内に発現し、投与後6ヵ月未満で25.0% (12/48例)に認められ、12ヵ月以降では40%以上に達しました。 成人では治療開始後平均6.3~7.2年、小児では6.5~8.5年で両側性視野狭窄が診断されたと推測されています。 |
| 視野障害の程度 | 視野障害の程度は、多くの症例で軽度(残存視野120~160度)から中等度(残存視野60~120度)ですが、重度の視野障害(残存視野60度未満)もまれながら生じ、求心性視野狭窄となります。 海外では一部の症例で日常生活に支障をきたすほど重度の視野障害が認められています。また、本剤投与により鼻側視野を完全に喪失した症例、視力低下が認められた症例も報告されています。 |
| 危険因子 | 視野障害は女性よりも男性に多く、喫煙と年齢が危険因子の可能性がありますが ¹⁵⁾ 。 総投与期間や累積投与量に応じて視野狭窄の発現頻度が高くなります。 402試験 ¹⁴⁾ では、神経学的所見(麻痺、振戦、構音障害)「あり」の患者、精神遅滞「あり」の患者、脳外科手術「あり」の患者で、それぞれ「なし」の患者と比較して約2倍以上発現頻度が高い傾向を示しました。 |
| 視野障害の進展速度 | 7.5年以上本剤を使用した小児患者において1年あたり11.70±3.25度の耳側視野の損失が認められました。 3ヵ月で30度を超える視野狭窄の進行が確認された症例が認められており、3ヵ月程度で急速に視野障害が進行する可能性を否定できません。 |
| タウリンによる保護作用 | 非臨床試験でタウリンにより保護作用が得られるとする報告 ¹⁶⁻¹⁸⁾ がある一方で、タウリンの保護作用に関する臨床試験は実施されておらず、現時点で眼保護のためのタウリン投与の臨床的意義は不明です。 |

2. 眼科診察/検査の実施

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ので、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してください。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ってください。

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ことから、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してください。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ヵ月後並びにそれ以降少なくとも6ヵ月ごとに実施してください。

視野検査については、原則としてERG検査により行いますが、動的・静的視野測定が可能な患者については、視野計により測定します。なお、小児に対してERG検査を行う際には、鎮静下で行うことを推奨します。鎮静処置は、登録処方医、連携する小児科医あるいは麻酔科医が行う必要があります。患者の体調等の理由により必要な検査を実施できなかった場合には、可能な限り早急に検査を実施してください。

眼科検査で異常が認められた場合には、より頻回に検査を実施し、遅くとも3ヵ月以内には再検査を実施してください。詳細については、「サブリル眼科評価資料ガイド」を参照してください。

3. 眼科診察/検査の内容

1) 診察

問診：眼機能の参考になる日常生活についての状況を代諾者から聴取する。

理学検査：対光反射、瞬目反射、嫌悪反射、追視の可否などを確認する。

視力検査：患者の精神運動発達に応じた検査を行う。

眼球運動検査、眼底検査、眼圧測定：患者の精神運動発達に応じて行う。

2) 検査

ERG検査：別途定める「サブリル眼科評価資料ガイド」内の「ERG検査を行うための手順」に従って行う。

視野検査：1) 対座法などによる視野検査。

2) 動的・静的視野測定：患者の精神運動発達に応じてERG検査の代わりに行う。

光干渉断層計：患者の精神運動発達に応じて行う。

■ 眼科検査、ERG検査(あるいは動的・静的視野測定)の実施時期

| 実施時期 | 投与開始前 ^{c)} | 3ヵ月後 | 6ヵ月後 | 9ヵ月後 | 12ヵ月後 | 15ヵ月後 | 18ヵ月後 | 21ヵ月後 | 24ヵ月後 | 24ヵ月後以降 |
|---------------------|---------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|
| 眼科検査 ^{a)} | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● ^{d)} |
| ERG検査 ^{b)} | ● | ● | (○) | ● | ● | (○) | ● | (○) | ● | ●(○) ^{d)} |

●：実施、(○)：直近の検査で何かしらの異常所見を登録眼科医が認めた場合には適切な時期(遅くとも3ヵ月後)に実施。患者の体調等の理由により必要な検査を実施できなかった場合には、可能な限り早急に検査を実施すること。

a) 眼科検査として理学検査、視力検査、視野検査(対座法など)を実施する。また、患者の精神運動発達に応じて眼球運動検査、眼底検査、眼圧測定、光干渉断層計検査を実施する。

b) 精神運動発達が一定の水準に達した患者では動的・静的視野測定を代わりに行う。

c) 原則として投与2週間前から投与直前までに実施するが、患者の体調等により投与開始前に実施が困難な場合は投与4週間後まで実施することは許容される。

d) 眼科検査は原則として3ヵ月ごと、ERG検査は原則6ヵ月ごと、ただし直近の眼科総合評価で「サブリルと関連する異常あり」と登録眼科医が判断した場合には適切な時期(遅くとも3ヵ月後)に実施する。

4. 眼科診察/検査の免除

投与開始時から失明状態である等、妥当な医学的理由がある場合には、眼科診察/検査は免除できます。ただし、その場合にも眼科総合評価を免除とする理由をSRSPIに入力する必要があります。

5. 視野欠損・視野狭窄の発現状況

- 点頭てんかん患者を対象とした国内臨床試験[EFC12369試験¹⁹⁾及びLTS12745試験²⁰⁾(56週までの評価)] ([13. 参考資料]p.37, P.38, p.41～p.45参照)において、ERG検査も含めた眼科検査の総合評価で異常変動は認められませんでした。国内長期投与試験(LTS12745試験)の維持投与期128週時において、本剤との因果関係が否定できないERG異常が1例報告されました。(〈臨床経過の例〉参照)
- 薬剤抵抗性の成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において視野欠損・視野狭窄の発現が認められています。

〈臨床経過の例〉

国内長期投与試験(LTS12745試験)ケース1^{*}の患者(4歳女性)に維持投与期128週間のERG検査で錐体反応b波の振幅減衰が認められました。眼科医師より「ERG異常疑い」と判定され、眼科検査中央判定結果でもERG異常(錐体系の反応と律動様小波に異常を認める)と判定されました。ただし、対面検査の結果は正常であり、眼科医師の問診においても異常が認められなかったこと、また、当該時点では1回目のERG異常であることから、次回のERG再検査の結果を以って継続の可否を検討することとし、投与は継続されました。その3ヵ月後のERG再検査の結果、同様に錐体反応の低下が認められ、眼科医師より「ERG異常疑い」と判定され、2回連続での異常判定であることから「ERG異常」の有害事象と判断されました。有害事象の転帰は未回復で、事象発現時の本剤投与量は145mg/kg/日、128週時までの累積投与量は約1680gでした。

※定義については、「13. 参考資料 国内長期投与試験(56週間)(LTS12745試験)」(p.38)の「対象」を参照してください。

● 日本人成人てんかん患者における視野狭窄の発現頻度(402試験)¹⁴⁾

対象：本剤の第Ⅰ相臨床試験、薬剤抵抗性の日本人成人てんかん患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験のいずれかに参加した患者(401試験にて眼科検査を受けた患者は除く[p.15参照])を対象に、眼科診察/検査を実施して視野狭窄の有無を調査しました(1998年4月～1999年9月)。視野検査の結果が得られた患者178例(本剤投与群134例、プラセボ投与群44例)を解析対象としました。

結果：

- 視野狭窄(異常及び異常疑い)は、本剤投与群33.6%(45/134例)、プラセボ投与群で13.6%(6/44例)に認められました。原因不明な視野狭窄(異常及び異常疑い)の発現頻度は、本剤投与群27.6%(37/134例)、プラセボ投与群6.8%(3/44例)でした。
- 視野狭窄のほとんどが本剤の投与開始から2年以内に発現し、投与後6ヵ月未満で25.0%(12/48例)に認められ、12ヵ月以降では40%以上に達しました。
- 累積投与量別では、200g未満で20.0%(4/20例)に認められ、500gを超えると40%以上に達したことから、本剤の累積投与量が500gを超えると視野狭窄の発現リスクが増加すると考えられました。
- 原因が明確な症例を含めて51例に視野狭窄が認められましたが、本試験参加以前に視野狭窄にかかわる自覚症状を訴えた症例は認めませんでした。

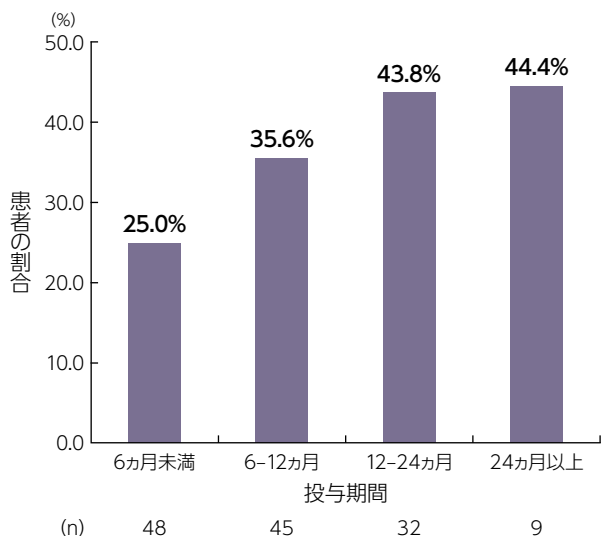
■ 視野狭窄の発現頻度

| 視野検査結果 | 本剤投与群 (n=134) | プラセボ投与群 (n=44) | 合計 (n=178) |
|-------------|---------------|----------------|------------|
| 正常 | 89 (66.4) | 38 (86.4) | 127 (71.3) |
| 異常(異常疑いを含む) | 45 (33.6) | 6 (13.6) | 51 (28.7) |
| 原因が明確な症例* | 8 (6.0) | 3 (6.8) | 11 (6.2) |
| 原因不明症例 | 37 (27.6) | 3 (6.8) | 40 (22.5) |

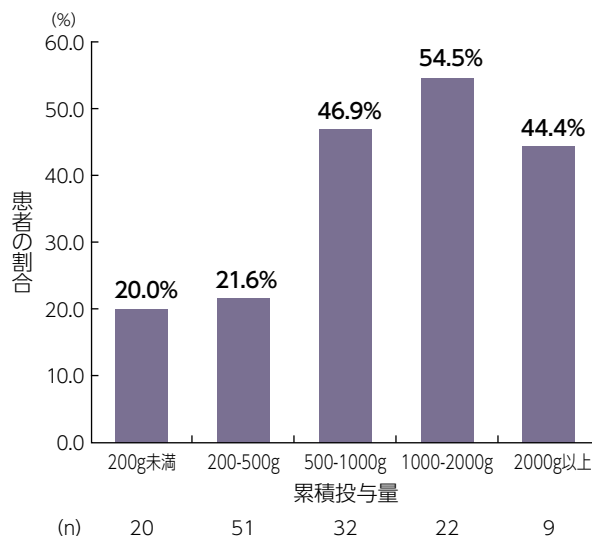
例数(%)

※本剤投与群8例、プラセボ投与群3例に脳外科手術等の明らかな原因が認められた。

■ 本剤投与期間別視野狭窄の発現頻度



■ 本剤累積投与量別視野狭窄の発現頻度



※上記以外の患者背景別視野狭窄発現頻度(層別解析)の詳細は「13. 参考資料」(p.39, p.40)を参照してください。

● 日本人てんかん患者における視野異常の発現頻度(401試験)²¹⁾

対象: 日本人薬剤抵抗性てんかん患者を対象とした長期継続投与試験(1995年1月~2000年3月)に組み入れられた167例のうち、1997年7月14日時点で本剤投与継続中で視野検査の実施が確認された患者76例を解析対象としました。76例の平均年齢(最小値~最大値)は29.3歳(13~56歳)で、男性36例(47.4%)及び女性40例(52.6%)、精神遅滞を有する患者は17例(22.4%)で、精神遅滞のない患者は59例(77.6%)でした。

結果:

- 視野異常及び視野異常に関連する有害事象は40.8%(31/76例)に認められ、31例全員に視野欠損が報告されました。
- 重症度が高度の視野異常及び視野異常に関連する有害事象は認められませんが、中等度の事象は5例に認められ、いずれも視野欠損でした。

■ 視野異常及び視野異常に関連する有害事象の発現頻度

| | (n=76) |
|--------|-----------|
| 眼障害 | 31 (40.8) |
| 視野欠損 | 31 (40.8) |
| 網膜変性 | 1 (1.3) |
| 加齢黄斑変性 | 1 (1.3) |

例数(%)

● 外国人點頭てんかん患者における網膜障害の発現頻度(海外データ)

〈乳幼児點頭てんかん患者(トロントでの研究:1998年4月~2007年6月)〉¹⁵⁾

対象: 本剤を投与した乳幼児點頭てんかん患者にERG検査を実施した246例を解析対象としました。

結果:

- 30HzフリッカERG振幅の解析において何らかの異常の期間有病率は63.4%(128/202例)、持続性異常(最近2回のERG検査がいずれも異常)の期間有病率は31.1%(55/177例)及び発現率は25.4%(16/63例、100人年あたり15.3例)でした。30HzフリッカERG振幅で異常が認められたのは、本剤投与開始後3.1ヵ月、平均15.6ヵ月(範囲:3.1~66.8ヵ月)で、持続性異常は9.9ヵ月から認められ、平均で26.6ヵ月でした。
- 錐体ERGb波振幅の解析で最初の異常が認められたのは、本剤投与開始後2.8ヵ月で、平均18.1ヵ月(範囲:2.8~55.8ヵ月)で、持続性異常が最も早く発現したのは6.6ヵ月、平均で36.1ヵ月でした。

〈乳幼児点頭てんかん患者(ボストンでの研究)〉¹⁵⁾

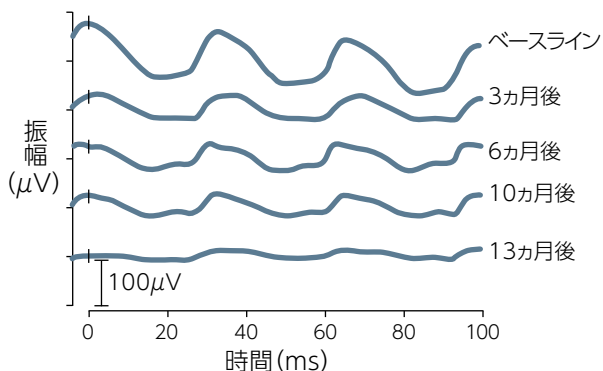
対象：本剤を投与した乳幼児点頭てんかん患者49例を解析対象とし、47例にERG検査を実施しました。

結果：

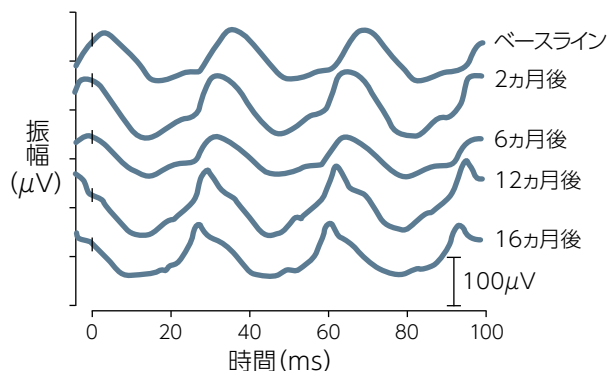
- 錐体ERGb波振幅(平均値±SD)は、本剤投与後6ヵ月以内では $97.49 \pm 38.66 \mu\text{V}$ でしたが、6ヵ月以降の検査では $77.45 \pm 29.60 \mu\text{V}$ に減少しました。
- 30HzフリッカERG振幅(平均値±SD)は、本剤投与後6ヵ月以内では $77.63 \pm 24.49 \mu\text{V}$ でしたが、6ヵ月以降の検査では $54.65 \pm 20.37 \mu\text{V}$ に減少しました。

● 外国人点頭てんかん患者におけるERG検査例と本剤の影響

〈Light-adapted 30Hz flicker waveformsを用いた検査例〉²²⁾



生後12ヵ月時に点頭てんかんと診断され、生後13ヵ月時に本剤を投与開始した男児の症例。
本剤投与3、6、10及び13ヵ月後のERG波形を示している。
本剤に関連した網膜障害が投与3ヵ月後に発現した。

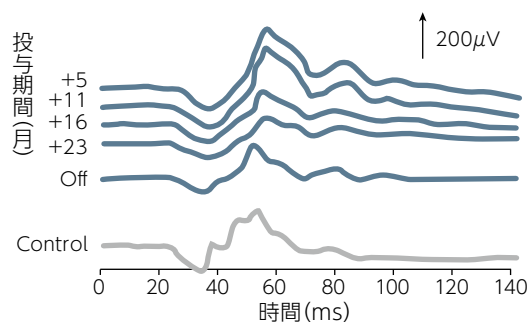


生後4ヵ月時に点頭てんかんと診断され、生後7ヵ月時に本剤を投与開始した男児の症例。
本剤投与2、6、12及び16ヵ月後のERG波形を示している。
本剤に関連した網膜障害は認められなかった。

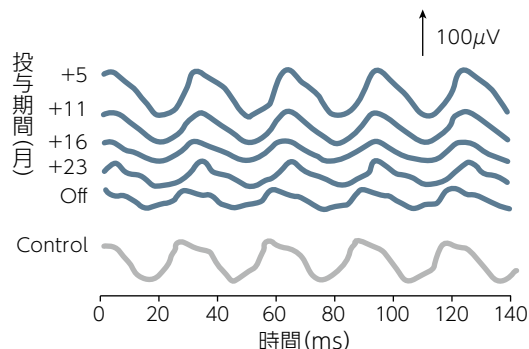
文献22)より引用

〈錐体反応におけるb波の振幅の減衰を用いた検査例〉²³⁾

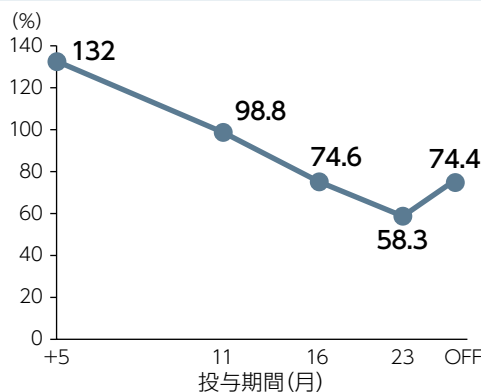
Cone(錐体)反応におけるb波の振幅



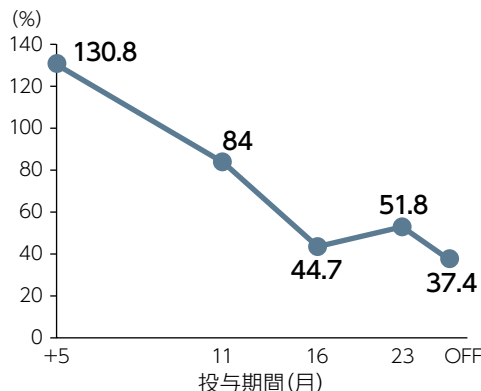
30Hz flickerにおける振幅



Controlとの比



Controlとの比



文献23)より引用

● 外国人難治性てんかん患者における視野狭窄の発現頻度(海外データ)¹⁵⁾

対象：本剤が投与されている小児(8～13歳未満)及び成人(13歳以上)の難治性てんかん患者386例を解析対象としました。

結果：

- 本剤使用経験のある集団において1回以上の両側性の求心性視野狭窄を呈した患者の期間有病率は成人で36.5%(110/301例)、小児で20.0%(17/85例)でした。
- 最も早く求心性視野狭窄が認められたのは、本剤投与開始から成人では1年後、小児では2年後でした。

◆ 視神経萎縮、視神経炎(重大な副作用)

視神経萎縮、視神経炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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ってください。

◆ 頭部MRI異常(脳の器質的異常)(重大な副作用)

本剤の投与により、頭部MRI異常(脳の器質的異常)が認められることがあり、特に点頭てんかんの治療のために高用量を投与した若年幼児に多く観察されています。本剤による治療中は十分に注意してください。

1. 本剤投与による頭部MRI異常について

| | |
|-------------------|---|
| 特徴 | T2強調画像高信号、拡散強調画像異常信号 |
| 好発部位と病理組織学的変化 | 視床、基底核、脳幹、小脳等に発現することが報告されており、髄鞘内浮腫が認められているとする報告もあります ²⁴⁾ 。 |
| 発症時期 | 点頭てんかん患者を対象としたレトロスペクティブ調査では頭部MRI異常が確認された平均投与期間は125mg/kg/日未満の患者で23.95ヵ月、125mg/kg/日以上で11.30ヵ月と報告 ²⁵⁾ されています。 |
| 各好発部位の障害による主な臨床症状 | 頭部MRI異常と臨床症状との関連は明らかではありませんが、運動障害等が報告されています。 |

2. 頭部MRI検査の実施

1年に1回を目安として定期的に頭部MRI検査を実施してください。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してください。

MRI異常は一般的に一過性で、本剤投与中止によって軽快し、症例によっては投与継続中に軽快することもあります。未回復の症例や死亡に至った症例も報告されています。

3. 頭部MRI異常の発現状況

- 点頭てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(EFC12369試験)では頭部MRI異常は認められませんでした。
- 国内長期投与試験(LTS12745試験)で本剤との因果関係が否定できない頭部MRI異常が5.9%(1/17例)に認められました。(〈臨床経過の例〉参照)

〈臨床経過の例〉

国内長期投与試験(LTS12745試験)ケース1*の患者(7ヵ月男性)に維持投与期8週間、32週間、56週間の頭部MRI検査で異常変動が認められました。当該患者には、スクリーニング期に右前頭部に硬膜下水腫が認められ、右前頭部を中心に少量のsubdural fluid collectionがあり、維持投与期8週間では減少していましたが、両側淡蒼球、視床、中脳～橋後部に左右対称性の異常信号が認められ、これらは「核磁気共鳴画像異常」として有害事象に集計されました。事象発現時の本剤投与量は150mg/kg/日でした。維持投与期32週間では、両側淡蒼球、視床、中脳～橋後部の左右対称性の異常信号は前回よりやや改善していましたが未回復でした。また、脳室・クモ膜下腔系に軽度の開大が認められました。維持投与期56週間では両側淡蒼球、視床、中脳～橋後部の左右対称性の異常信号がやや不明瞭化し、脳室・クモ膜下腔系は前回よりやや開大が観察されましたが、有害事象は軽快と判断されました。また、当該患者の維持投与期80週間の頭部MRI検査で検査結果を再度検討したところ、硬膜下水腫は吸収されていましたが、脳室・クモ膜下腔の拡大は維持投与期開始後56週時と比較すると開大がやや進んでいるため、「脳室・クモ膜下腔の開大の悪化」の有害事象と判断されました。有害事象の転帰は未回復で、事象発現時の本剤投与量は125mg/kg/日でした。

*定義については、「13. 参考資料 国内長期投与試験(56週間)(LTS12745試験)」(p.38)の「対象」を参照してください。

- 海外では、本剤投与を受けた点頭てんかんの乳幼児は、受けていない乳幼児に比べ、MRIの異常所見の発現頻度が高く、視床などにT2強調画像での高信号等の異常が認められたという報告²⁶⁾があります。

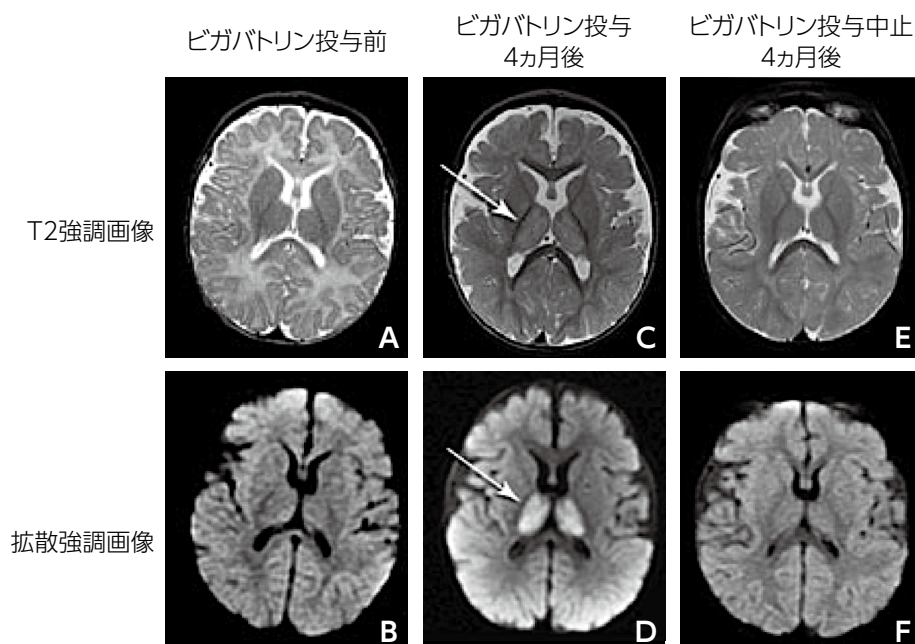
■ 典型的なMRI画像(T2強調)の異常所見²⁷⁾



頭部MRI冠状断面T2強調画像では、視床、淡蒼球及び中脳に高信号が認められた(ビガバトリン服用36日目の所見)。

文献27)より引用

■ 頭部MRI画像の経時的変化²⁷⁾



頭部MRI画像CとD(矢印↑)が示すように、ビガバトリン投与開始4ヵ月後に、両側視床において、T2強調画像で中等度の高信号が認められ、拡散強調画像で著明な拡散制限が認められました。EとFが示すように、これらの異常所見はビガバトリン投与中止4ヵ月後には完全に回復しました。

文献27)より引用

〈非臨床試験の結果〉(マウス、ラット、イヌ)

- 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)が認められました²⁸⁻³¹⁾。ラット及びイヌでは休薬により回復しましたが^{29,32)}、マウス及びサルでは回復性は認められませんでした。また、本剤を投与中に死亡した患者の病理組織学的検査の結果、髄鞘内浮腫が認められたとする報告²⁴⁾があります。
- 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ました³³⁻³⁵⁾。

◆ 脳症(重大な副作用)

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してください。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してください。

1. 脳症の発現状況

- 国内長期投与試験(LTS12745試験)において、重篤な有害事象として脳症1/17例が報告されました。本事象は、本剤増量に伴い脳波の悪化を認めたこと及び文献報告²⁷⁾で高用量の本剤投与により、画像異常、脳症を認めた症例があることから、本剤との因果関係が否定できないと判断されました。(〈臨床経過の例〉参照)
- 海外において、本剤投与開始直後に、脳波上の非特異的な徐波活動を伴う著明な鎮静、昏迷、錯乱等の脳症症状が発現した症例は、まれに報告されています。

〈臨床経過の例〉

国内長期投与試験(LTS12745試験)ケース3*の患者(29ヵ月男性)で本剤投与開始後367日目に脳症が認められました。血圧97/55mmHg、脈拍113回/分、呼吸22回/分、体温38.8°C、SpO₂ 94~95%、血糖デキスターにて77mg/dL、並びに意識障害(Japan Coma Scale 100)が認められ、髄液検査にて髄液細胞数が増多していることから急性脳症の疑いと判断されました。事象発現時の本剤投与量は145mg/kg/日でした。また、脳波上の非痙攣性てんかん重積状態も認められました。本剤投与開始後370日目では、解熱傾向でしたが意識レベルに変化はなく、脳波は高振幅徐波が持続していました。本剤投与開始後373日目のMRI検査により視床の異常信号が疑われ、本剤投与量を75mg/kg/日に減量し、翌日(本剤投与開始後374日目)には、脳血流シンチで視床と線条体の血流増加と大脳皮質の血流低下を認めたため、本剤の投与が中止されました。本剤投与中止後から意識障害は改善し、有害事象は発現から45日後に回復しました。

*定義については、「13. 参考資料 国内長期投与試験(56週間)(LTS12745試験)」(p.38)の「対象」を参照してください。

2. 危険因子

- (1)急速な増量を行った場合
- (2)腎機能障害患者に投与する場合

6 効能又は効果と用法及び用量

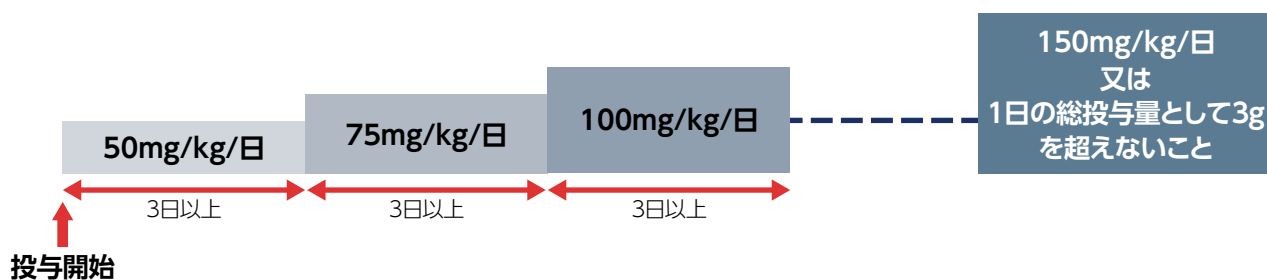
◆ 効能又は効果

點頭てんかん

◆ 用法及び用量

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。

■ 増量幅が25mg/kg*の場合の漸増方法



※なお、国内臨床試験では、1日50mg/kgを開始用量とし、攣縮の改善が認められず、かつ安全性に問題がない場合には、1日投与量として25～50mg/kgの範囲で漸増されました。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 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。
- (2) 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。

◆ 過量投与

徴候、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ます。

処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていません。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し、症状に対しては適切な対処療法を行ってください。なお、活性炭はビガバトリンを大量に吸着できません。また、血液透析による本剤の除去の有効性は不明です。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ります。

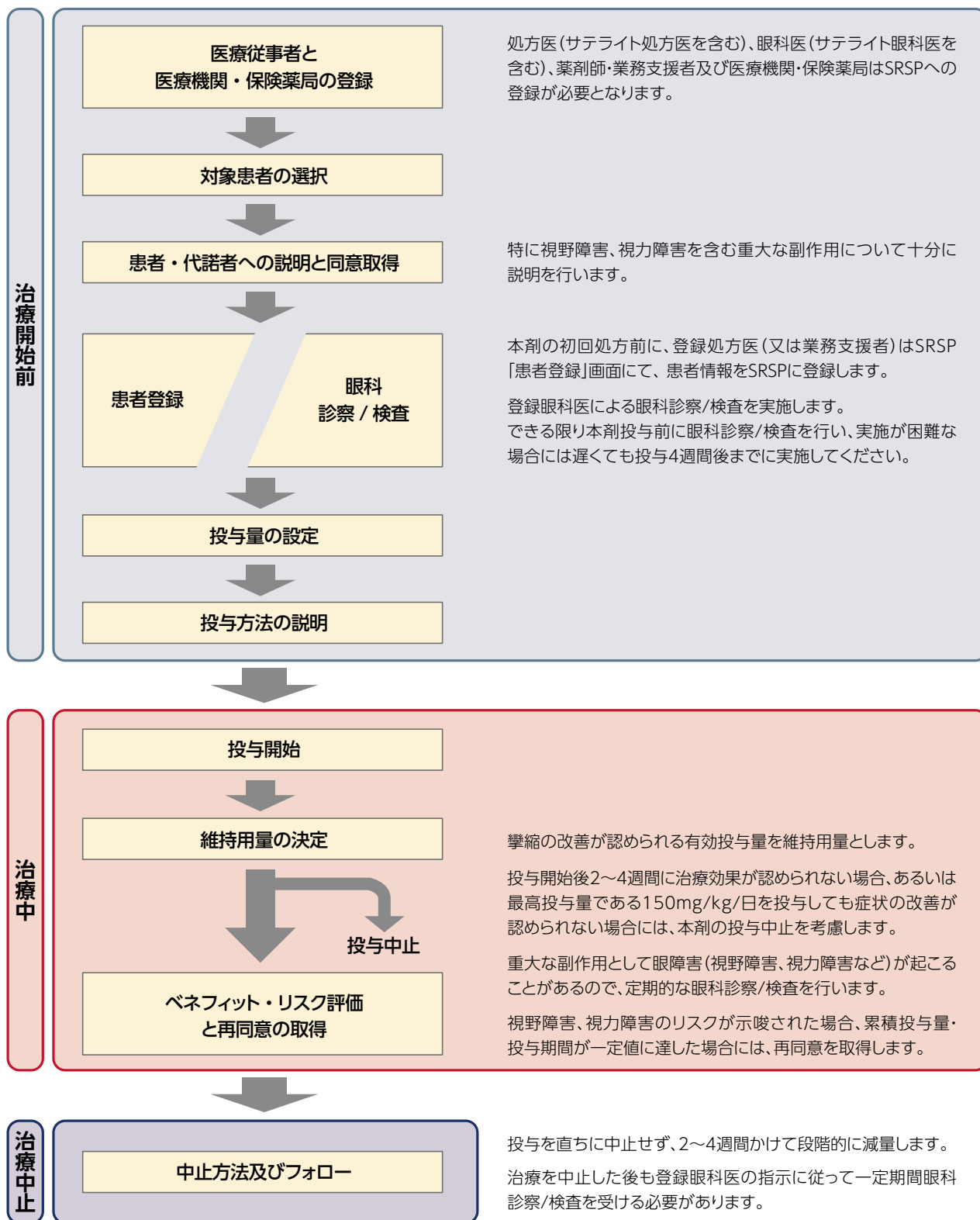
◆ 離脱症状及び反跳現象

国内臨床試験[EFC12369試験¹⁹⁾及びLTS12745試験²⁰⁾(56週までの評価)](「13. 参考資料」p.37、p.38、p.41～p.45参照)において、離脱症状及び反跳現象を示唆する報告はありませんが、他の抗てんかん薬と同様、本剤の投与を突然中止すると反跳発作が発現する可能性があります。国内臨床試験では3～4日おきに25～50mg/kg/日の範囲で3週間以内に用量を減量すると規定されていました。

連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、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。

7 治療スケジュールと注意事項

以下の流れに沿って本剤による治療を行ってください。なお、投与開始は原則入院下で行い、外来診療移行後もSRSPにより登録された医療従事者間の緊密な連携のもと、投与を行ってください。入院下で処方を開始し、外来で継続して処方することが見込まれ、患者がかかりつけの薬局での院外処方を希望した場合、登録薬剤師は、かかりつけの薬局にSRSPについて連絡し、該当する薬剤師にSRSPへの登録を依頼してください。かかりつけの薬局が調剤を引き継いだ後もSRSPに登録された医療従事者間の連携のもと、投与を行ってください。



8 対象患者の選択

◆ 対象患者(効能又は効果)

點頭てんかん

1. 點頭てんかんの特徴

點頭てんかんは、①シリーズ形成性のでんかん性スパズム、②脳波上のヒプスアリスミア、③精神運動発達の停止、退行を3主徴とするてんかん症候群です³⁶⁾。點頭てんかんの患児の半数に器質性脳障害が認められ、結節性硬化症の頻度が高いです。好発月齢は3～12ヵ月(特に3～7ヵ月)³⁷⁾で、発生率は出生10,000件に対して2～5人と推定されています³⁸⁾。

■ 主な基礎疾患

| | |
|-----------|---|
| 脳形成異常 | 滑脳症、厚脳回、片側巨脳症、焦点性皮質形成異常、先天性水頭症、Aicardi症候群 |
| 神経皮膚症候群 | 結節性硬化症、神経線維腫症1型、Sturge-Weber症候群 |
| 周生期障害 | 低酸素性虚血性脳症、低血糖、早産・低出生体重児 |
| 脳炎・髄膜炎後遺症 | |
| 代謝異常症 | Menkes病、フェニルケトン尿症 |
| 染色体・遺伝子異常 | Down症候群、ARX遺伝子変異、CDKL5遺伝子変異 |
| 出生後脳障害後遺症 | 頭部外傷、低酸素性脳症、脳血管障害 |

文献37)より

2. 點頭てんかんの診断基準

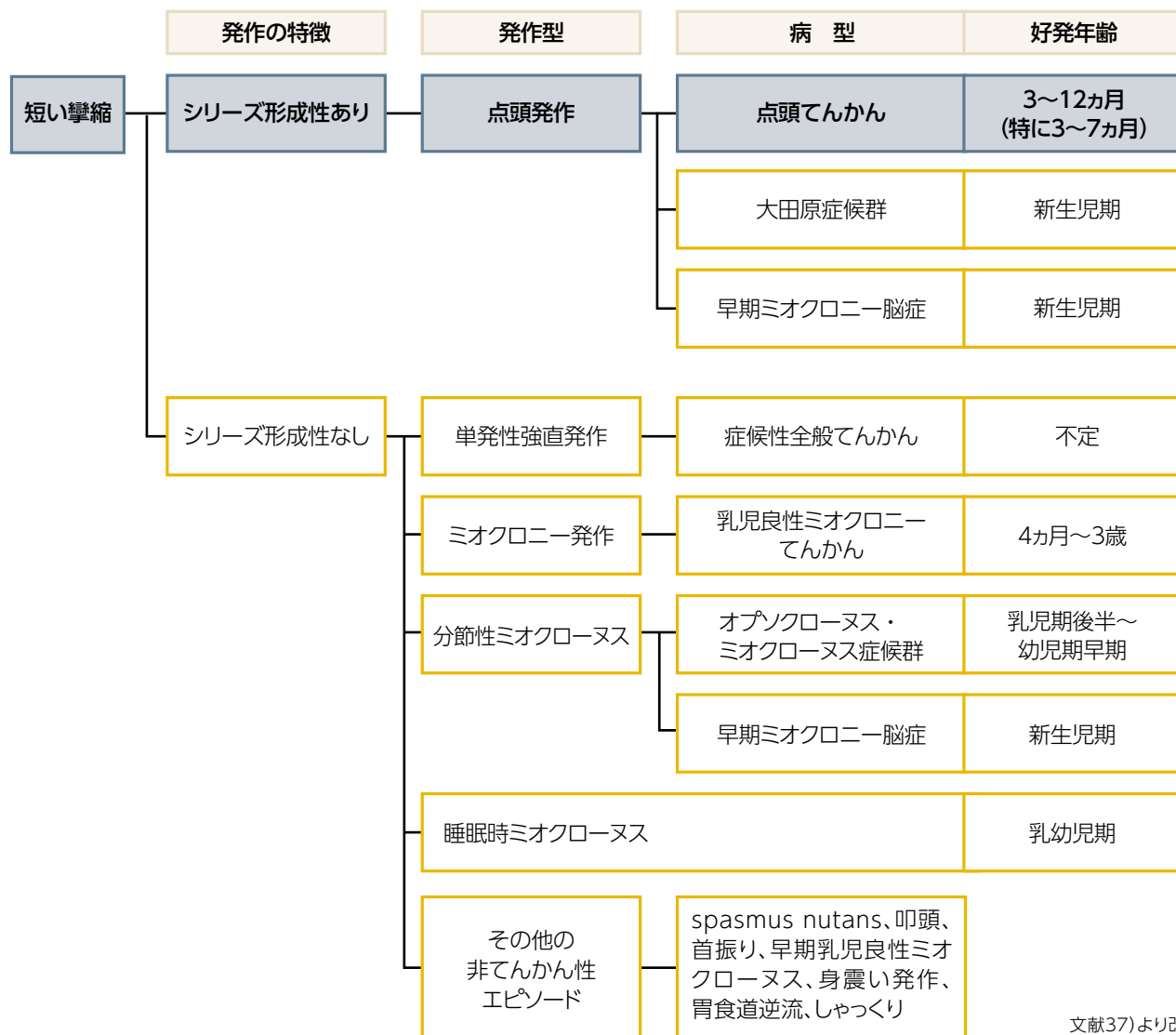
點頭てんかんは①シリーズ形成性のでんかん性スパズム、②脳波上のヒプスアリスミア、③精神運動発達の停止、退行を3主徴とするてんかん症候群であり、診断には以下の(1)～(4)を満たす必要があります³⁶⁾。

- (1)発症年齢：好発年齢は生後3～11ヵ月で2歳以上の発症はまれである。
- (2)てんかん発作型：覚醒直後に好発するてんかん性スパズムで、約5～40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)が特徴である。スパズムはその体幹の動きの方向より、①屈曲型(34%)、②伸展型(25%)、③混合型(42%)、④非対称型(1%<)に分類される。また四肢の動きに注目して、①対称型、②非対称型/非同期型、③焦点型、④部分発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある。シリーズ形成中、スパズム開始当初より時間と共に徐々にスパズムの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のスパズムが混在してくることがある。
- (3)脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。
- (4)精神運動発達：スパズムの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

〈鑑別診断〉

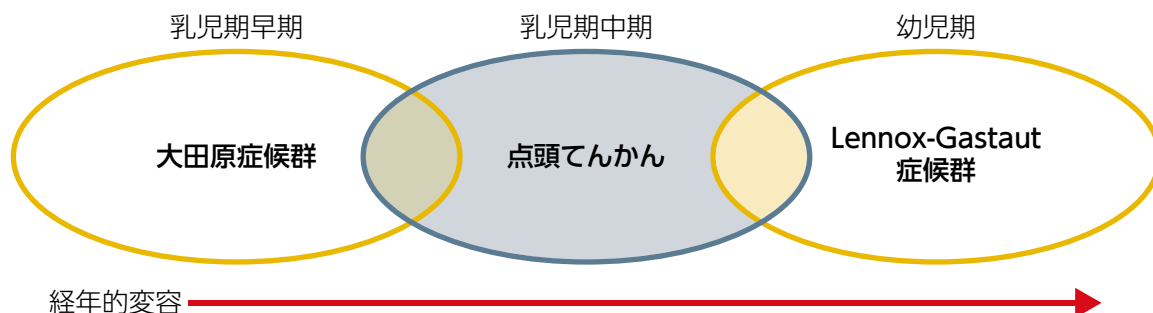
新生児～乳児期早期発症の症例では、大田原症候群や早期ミオクロニー脳症との鑑別が必要になります。

■ 短い攣縮をきたす発作



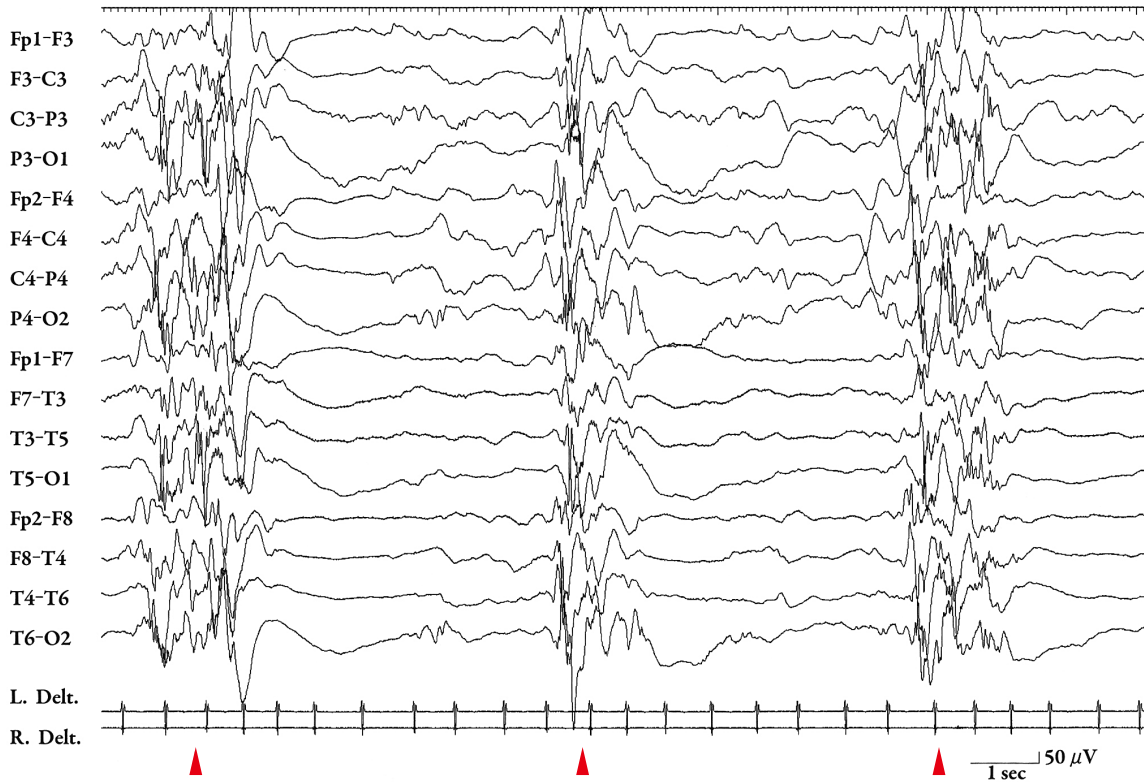
また、大田原症候群、點頭てんかん、Lennox-Gastaut症候群は、年齢依存性てんかん性脳症と呼ばれる年齢関連性の強い一群の難治てんかんであり、①発症、経過が年齢と強く関連している、②特異な小型全般発作、③発作頻度が高い、④持続的で激烈な脳波異常、⑤知能障害の合併が高率、⑥難治で予後不良などの共通の特徴を示し、大田原症候群から點頭てんかんへ、點頭てんかんからLennox-Gastaut症候群への経年的変容がしばしば認められます。

■ 年齢依存性てんかん性脳症の経年的変容



文献37)より改変

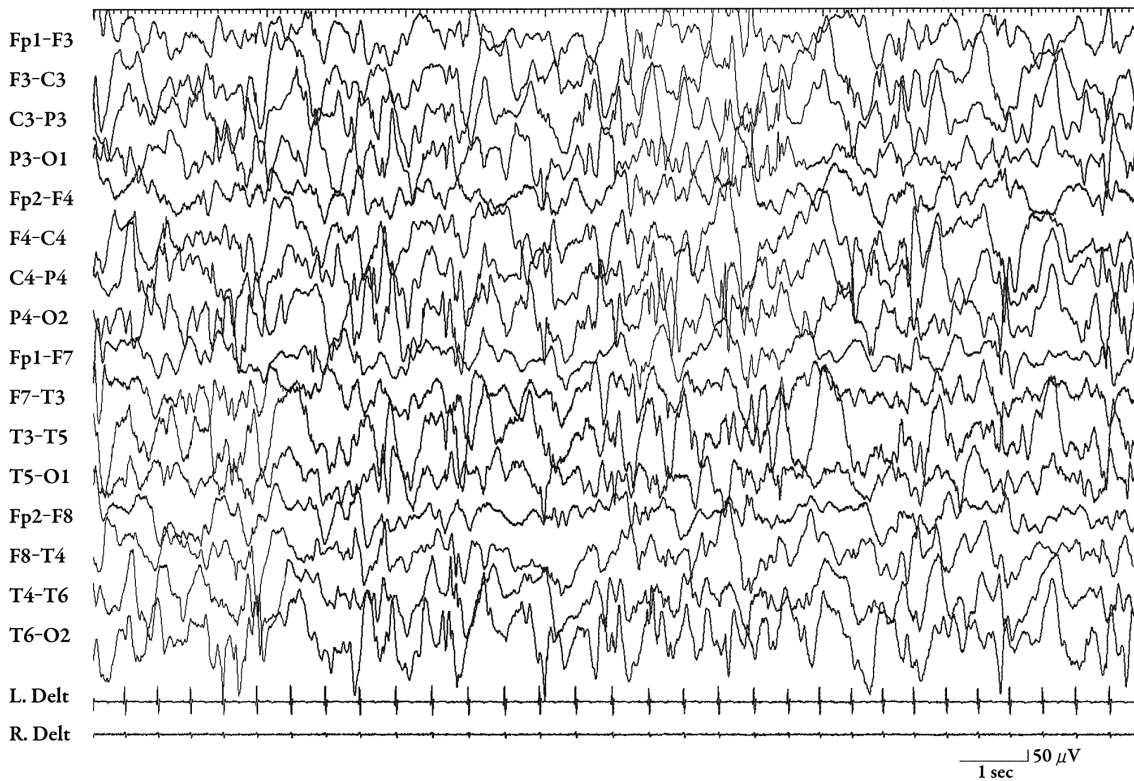
■ 大田原症候群の覚醒時脳波



高振幅徐波に棘波が混在した群発(▲)と比較的平坦な抑制部分が交互に周期的に出現し、suppression-burstパターンを示す

文献37)より

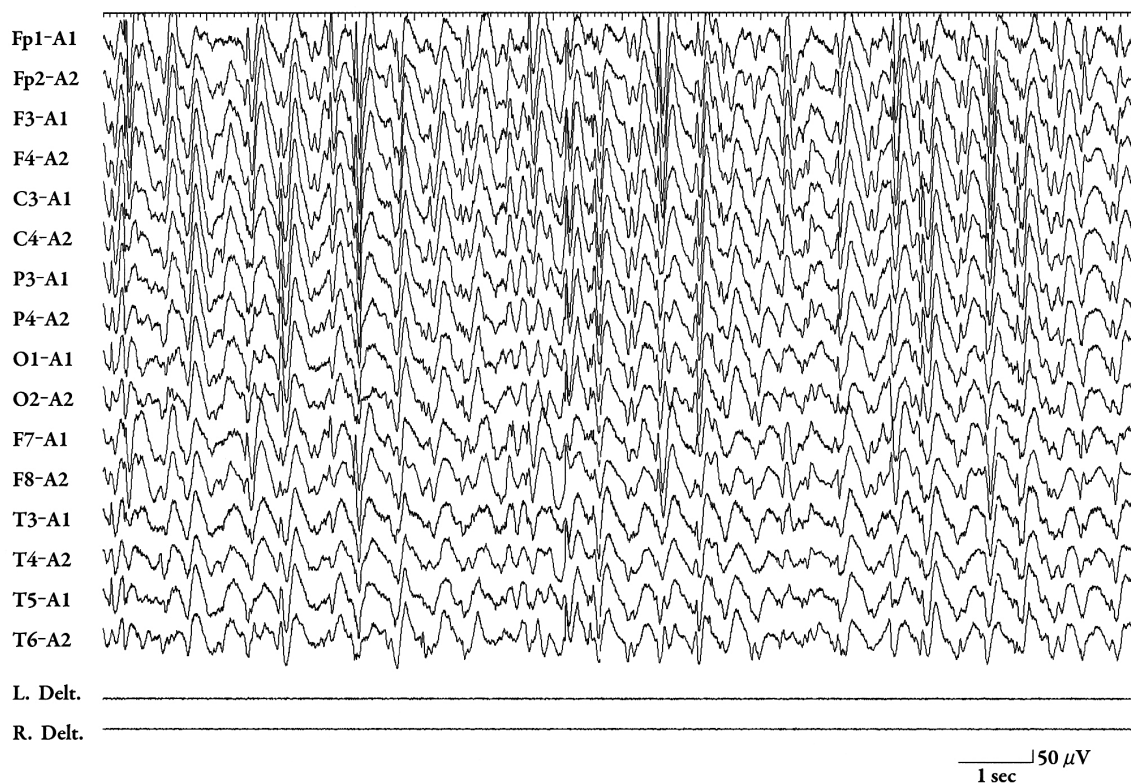
■ 點頭てんかんの発作間歇時覚醒時のヒプスアリスミア



広汎性に高振幅徐波が出現し、これに棘波が無規律に混在する混沌とした脳波像を示す

文献37)より

■ Lennox-Gastaut症候群の入眠時脳波



広汎性緩徐性棘徐波群発を認める

文献37)より

3. 點頭てんかんの治療薬と国内外ガイドラインにおける臨床的位置付け

點頭てんかんに対する治療実態においては、本邦では第一選択薬としてビタミンB₆、バルプロ酸ナトリウム、ACTH、クロナゼパム、ゾニサミドが使用されています。ビガバトリンについては本邦の診療ガイドラインに、點頭てんかんの発作及びヒプスアリスミアに有効であるがACTHより効果が弱く、結節性硬化症の症例には副腎皮質ホルモンより有効であることが記載されています³⁹⁾。また、海外では米国神経学会(American Academy of Neurology:AAN)及び小児神経学会(Child Neurology Society:CNS)の合同ガイドラインに、ACTHが點頭てんかんの短期間の治療には最も有効である(probably)が、最適な投与量や投与期間に関する十分なエビデンスはないこと、ビガバトリンも點頭てんかんの短期間の治療及び小児の結節性硬化症の治療に有効である(possibly)ことが記載されています⁴⁰⁾。

■ National Institute for Health and Care Excellence(NICE)のガイドラインの點頭てんかんに対する薬剤の選択⁴¹⁾

| 発作型 | 第一選択薬 | 補助療法 | 考慮し得る薬剤 |
|----------------------|--|------|---------|
| 結節性硬化症ではない 點頭てんかん | 第三者の小児てんかん専門医と検討又は照会する。 ステロイド(プレドニゾン又はテトラコサクチド)又はビガバトリン | 該当なし | 該当なし |
| 結節性硬化症による 點頭てんかん | 第三者の小児てんかん専門医と検討又は照会する。 ビガバトリン又はステロイド(プレドニゾン又はテトラコサクチド) | 該当なし | 該当なし |

■ 点頭てんかんに推奨する薬剤(米国)⁴²⁾

| 臨床状況 | 最適薬 | 準最適薬 |
|-----------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 結節性硬化症を伴う点頭てんかん | ビガバトリン [※] ACTH | トピラマート ゾニサミド バルプロ酸 |
| 症候性点頭てんかん | ACTH [※] トピラマート | ゾニサミド ビガバトリン バルプロ酸 プレドニゾン |

※50%以上の専門家が「非常に適する」として選択した薬剤

■ 点頭てんかんに推奨する薬剤(欧州)⁴³⁾

| 臨床状況 | 最適薬 | 準最適薬 |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------|
| 結節性硬化症を伴う点頭てんかん | ビガバトリン [※] | ACTH プレドニゾン バルプロ酸 |
| 症候性点頭てんかん | ビガバトリン [※] ACTH プレドニゾン | バルプロ酸 |

※50%以上の専門家が「非常に適する」として選択した薬剤

■ 国内第Ⅲ相試験(EFC12369試験)における患者背景別の有効性評価

| | | 主要評価スパズム判定日 | 維持投与期スパズム判定日 | |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | | スパズム頻度の50%減少 | スパズムの消失 | 點頭てんかんの完全消失 |
| 性別 | 男性 | 4/6 (66.7) | 4/6 (66.7) | 2/6 (33.3) |
| | 女性 | 4/7 (57.1) | 2/7 (28.6) | 2/7 (28.6) |
| 年齢 | 1ヵ月以上6ヵ月未満 | 2/2 (100) | 1/2 (50.0) | 0/2 (0) |
| | 6ヵ月以上12ヵ月未満 | 2/3 (66.7) | 1/3 (33.3) | 1/3 (33.3) |
| | 12ヵ月以上18ヵ月未満 | 1/3 (33.3) | 1/3 (33.3) | 0/3 (0) |
| | 18ヵ月以上 | 3/5 (60.0) | 3/5 (60.0) | 3/5 (60.0) |
| 病因 | 症候性－結節性硬化症 | 3/5 (60.0) | 4/5 (80.0) | 2/5 (40.0) |
| | 症候性－その他 | 4/7 (57.1) | 1/7 (14.3) | 1/7 (14.3) |
| | 潜因性 | 1/1 (100) | 1/1 (100) | 1/1(100) |
| 前治療歴 | なし | 1/1 (100) | 1/1 (100) | 0/1 (0) |
| | あり | 7/12 (58.3) | 5/12 (41.7) | 4/12 (33.3) |
| 併用抗てんかん薬 | なし | 1/1 (100) | 1/1 (100) | 0/1 (0) |
| | あり | 7/12 (58.3) | 5/12 (41.7) | 4/12 (33.3) |
| | バルプロ酸ナトリウム | 6/10 (60.0) | 4/10 (40.0) | 3/7 (42.9) |
| | トピラマート | 3/5 (60.0) | 2/5 (40.0) | 2/3 (66.7) |
| | ゾニサミド | 3/4 (75.0) | 4/4 (100) | 3/4 (75.0) |
| | レベチラセタム | 3/4 (75.0) | 2/4 (50.0) | 2/3 (66.7) |
| | クロバザム | 2/3 (66.7) | 0/3 (0) | 0/2 (0) |
| | ラモトリギン | 1/1 (100) | 1/1 (100) | 1/1 (100) |
| スクリーニング期のスパズム頻度 | 100回未満 | 4/6 (66.7) | 3/6 (50.0) | 2/6 (33.3) |
| | 100回以上200回未満 | 2/5 (40.0) | 2/5 (40.0) | 2/5 (40.0) |
| | 200回以上 | 2/2 (100) | 1/2 (50.0) | 0/2 (0) |

該当例数/評価例数(割合:%)

■ 1-A試験における病因別のスパズム消失被験者の割合

| | | 低用量群 | 高用量群 |
|----|------------|-------------|-------------|
| 病因 | 症候性－結節性硬化症 | 3/18 (16.7) | 5/20 (25.0) |
| | 症候性－その他 | 2/66 (3.0) | 8/60 (13.3) |
| | 潜因性 | 3/30 (10.0) | 4/27 (14.8) |

該当例数/評価例数(割合:%)

◆ 投与禁忌の患者

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. SRSPの規定を遵守できない患者

◆ 慎重投与の患者

- (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ります。]
- (2) 網膜症あるいは緑内障を引き起こすおそれがある薬剤を投与されている患者[視野障害のリスクが増大するおそれがあります。]
- (3) 腎機能障害患者[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ません。脳症のリスクが増大するおそれがあります。]
- (4) 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ます。]

相互作用

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 するおそれがあります。 | 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ります。 | 機序不明 |

〈参考:ビガバトリンの薬物動態〉

| AUC (血漿中濃度-時間曲線下面積) | ビガバトリンを経口投与したとき、剤形にかかわらずAUCは用量線形性を示しました。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|--|------|-----------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--|-----|------|-----------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|-------------|------|---|------------|-----------|-----------|-----------|------------|--------------|-----|------------|-----------|-----------|-----------|-----|------------|-----------|-----------|-----------|
| 血漿中濃度 | 経口投与後、約1~2時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は5~7時間程度 でした。ビガバトリン血漿中濃度は投与後2日目で定常状態に達しました。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食事の影響 | <p>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(ビガバトリン)の薬物動態パラ メータは下表のとおりでした。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に差はみられませんでした⁴⁴⁾。</p> <p>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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与量</th> <th>測定時期</th> <th>C_{max} (μg/mL)</th> <th>T_{max} (h)</th> <th>t_{1/2} (h)</th> <th>AUC (μg·h/mL)^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>空腹時 単回投与</td> <td>2.0g</td> <td>—</td> <td>66.7(21.4)</td> <td>1.0(46.6)</td> <td>7.0(19.4)</td> <td>270(20.9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">食後 反復投与</td> <td rowspan="2">2.0g 1日1回</td> <td>1日目</td> <td>42.6(12.0)</td> <td>1.7(54.3)</td> <td>5.6(13.4)</td> <td>255(13.8)</td> </tr> <tr> <td>5日目</td> <td>42.5(18.9)</td> <td>1.7(70.1)</td> <td>6.0(37.3)</td> <td>291(16.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>評価例数:6名/投与量、平均値(変動係数:%) a) 空腹時投与:AUC_{0-∞}、食後投与:AUC₀₋₂₄</p> | | | | | | | 投与量 | 測定時期 | C _{max} (μg/mL) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (μg·h/mL) ^{a)} | 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) |
| | 投与量 | 測定時期 | C _{max} (μg/mL) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (μg·h/mL) ^{a)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 蛋白結合 | 本剤は <i>in vitro</i> においてヒト血漿タンパクにほとんど結合しませんでした(限外 る過法) ⁴⁵⁾ 。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝・排泄 | <p>¹⁴C-ビ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ました⁴⁶⁾。</p> <p>また、本剤はヒト肝細胞を用いた<i>in vitro</i>試験において臨床で想定される濃度(500μ mol/L)で肝チトクロームP450(CYP1A2、2B6、2C9、2C19、3A4/5)の誘導作用を 示しませんでした^{47,48)}。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 外国人腎機能障害患者(成人)での体内動態 | <p>外国人腎機能障害患者(成人)16名(軽度～中等度[CLcr:40～79mL/min]:8名、中等度～重度[CLcr:10～39mL/min]:8名)及び外国人腎機能正常被験者(成人)8名に、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ました。</p> <p>その結果、腎機能障害の程度に伴って、AUCの増加及び$t_{1/2}$の延長が認められましたが、C_{max}及びT_{max}への影響はわずかでした(下表)⁴⁹⁾。なお、腎機能障害を有する乳幼児における薬物動態は明確になっていないため、腎機能障害患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察してください。</p> <p>外国人腎機能障害患者(成人)におけるピガバトリン(液剤)単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|-----------------------------------|--|---------------|------------------|----------------------|-------------|----------|---------|--|--|--|--|----------|--|--|--|--|-----------------------------------|--|---------------|------------------|---------------------|-----------|--|--|--|--|--|--|----|---|---------------|-----------------|---------------|---------------|---------------------|------------|---|----------------|-----------------|---------------|----------------|---------------------|------------|---|----------------|-----------------|---------------|----------------|---------------------|---------|--|--|--|--|--|--|----|---|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------------|------------|---|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------------|------------|---|----------------|-----------------|---------------|----------------|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">用量 0.75g</th> <th rowspan="3">評価 例数</th> <th colspan="5">PKパラメータ</th> </tr> <tr> <th colspan="5">平均値(CV%)</th> </tr> <tr> <th>C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</th> <th>AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)</th> <th>CL/F (L/h)</th> <th>$t_{1/2}$ (h)</th> <th>$T_{max}^a)$ (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">ラセミ体として測定</td> </tr> <tr> <td>正常</td> <td>8</td> <td>29.5 (7.6)</td> <td>148.2 (14.0)</td> <td>5.2 (14.6)</td> <td>8.1 (15.3)</td> <td>0.75 (0.33-1.00)</td> </tr> <tr> <td>軽度～ 中等度</td> <td>8</td> <td>29.5 (16.7)</td> <td>196.2 (18.0)</td> <td>3.9 (17.3)</td> <td>12.1 (16.6)</td> <td>0.75 (0.33-1.00)</td> </tr> <tr> <td>中等度～ 重度</td> <td>8</td> <td>33.8 (23.3)</td> <td>523.5 (38.2)</td> <td>1.7 (44.6)</td> <td>23.4 (37.1)</td> <td>0.75 (0.33-1.00)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">S体として測定</td> </tr> <tr> <td>正常</td> <td>8</td> <td>9.5 (26.2)</td> <td>57.3 (24.2)</td> <td>6.9 (24.3)</td> <td>7.7 (22.2)</td> <td>0.50 (0.33-1.00)</td> </tr> <tr> <td>軽度～ 中等度</td> <td>8</td> <td>10.4 (23.0)</td> <td>83.0 (13.7)</td> <td>4.6 (14.7)</td> <td>9.6 (10.9)</td> <td>0.75 (0.33-1.00)</td> </tr> <tr> <td>中等度～ 重度</td> <td>8</td> <td>12.7 (22.8)</td> <td>143.2 (21.6)</td> <td>2.7 (22.6)</td> <td>12.4 (22.2)</td> <td>0.625 (0.50-1.00)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 中央値(最小値 - 最大値)</p> | | | | | | 用量 0.75g | 評価 例数 | PKパラメータ | | | | | 平均値(CV%) | | | | | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | CL/F (L/h) | $t_{1/2}$ (h) | $T_{max}^a)$ (h) | ラセミ体として測定 | | | | | | | 正常 | 8 | 29.5 (7.6) | 148.2 (14.0) | 5.2 (14.6) | 8.1 (15.3) | 0.75 (0.33-1.00) | 軽度～ 中等度 | 8 | 29.5 (16.7) | 196.2 (18.0) | 3.9 (17.3) | 12.1 (16.6) | 0.75 (0.33-1.00) | 中等度～ 重度 | 8 | 33.8 (23.3) | 523.5 (38.2) | 1.7 (44.6) | 23.4 (37.1) | 0.75 (0.33-1.00) | S体として測定 | | | | | | | 正常 | 8 | 9.5 (26.2) | 57.3 (24.2) | 6.9 (24.3) | 7.7 (22.2) | 0.50 (0.33-1.00) | 軽度～ 中等度 | 8 | 10.4 (23.0) | 83.0 (13.7) | 4.6 (14.7) | 9.6 (10.9) | 0.75 (0.33-1.00) | 中等度～ 重度 | 8 | 12.7 (22.8) | 143.2 (21.6) | 2.7 (22.6) | 12.4 (22.2) |
| 用量 0.75g | 評価 例数 | PKパラメータ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 平均値(CV%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | CL/F (L/h) | $t_{1/2}$ (h) | $T_{max}^a)$ (h) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラセミ体として測定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 正常 | 8 | 29.5 (7.6) | 148.2 (14.0) | 5.2 (14.6) | 8.1 (15.3) | 0.75 (0.33-1.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 軽度～ 中等度 | 8 | 29.5 (16.7) | 196.2 (18.0) | 3.9 (17.3) | 12.1 (16.6) | 0.75 (0.33-1.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中等度～ 重度 | 8 | 33.8 (23.3) | 523.5 (38.2) | 1.7 (44.6) | 23.4 (37.1) | 0.75 (0.33-1.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| S体として測定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 正常 | 8 | 9.5 (26.2) | 57.3 (24.2) | 6.9 (24.3) | 7.7 (22.2) | 0.50 (0.33-1.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 軽度～ 中等度 | 8 | 10.4 (23.0) | 83.0 (13.7) | 4.6 (14.7) | 9.6 (10.9) | 0.75 (0.33-1.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中等度～ 重度 | 8 | 12.7 (22.8) | 143.2 (21.6) | 2.7 (22.6) | 12.4 (22.2) | 0.625 (0.50-1.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 最高血漿中濃度及び到達時間との抗てんかん作用への相関影響 | <p>抗てんかん作用(GABA-T阻害による脳内GABA濃度の上昇によるもの)と、最高血漿中濃度及び最高血漿中濃度到達時間に直接の相関はみられませんでした。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

◆妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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してください。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていません。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ります。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^{50,51)}、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)が認められています⁵²⁾。]
- (2)授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせてください。[ヒトにおいて乳汁中に移行することが報告されています。]

◆小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していません。[低出生体重児及び新生児に対する使用経験はありません。]

9 投与までの手順

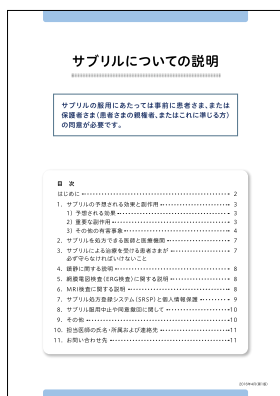
◆ 患者への説明と同意の取得

登録処方医は本剤の使用が妥当であると判断した場合、本剤の治療を開始する前に、「サブリルについての説明」を用いて、患者及び必要に応じ家族などの代諾者に本剤による治療のリスクとベネフィット、SRSPによって要求される事項・必要性及び個人情報の取り扱いなどについて文書で説明した上で、本剤の使用について患者又は代諾者から文書で同意を取得してください。

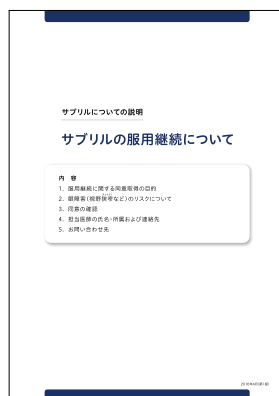
本剤の治療を継続する場合は、「サブリルの服用継続について」に基づき、以下の時点で、添付の「サブリル服用継続意思確認書」を用いて再同意を取得してください。

- (1) 視野狭窄の発現が疑われるとき(眼科診察/検査において「サブリルと関連する異常あり」が2回以上連続して観察され、登録眼科医が視野狭窄発現の可能性を考慮したとき)
- (2) 視野狭窄のリスクが高まったと考えられる時期(例:累積投与量が3000gに達したとき、投与開始後1年ごと)
- (3) 本剤の投与を再開するとき(本剤の投与を中止した後、再度登録処方医が本剤による治療のベネフィットがリスクを上回ると改めて判断したとき等)

■ サブリルについての説明



■ サブリルの服用継続について



◆ 患者向け資料「サブリル[®]を服用するにあたって」

本剤の副作用である視野障害、視力障害、脳症症状、頭部MRI異常、運動障害等の初期症状について、患者/保護者に十分に情報提供し、早期から医師への連絡と受診を促すように冊子を作成しています。

■ サブリル[®]を服用するにあたって



※デザインは変更になる可能性があります。

◆ サブリル®服用患者携帯カード

登録患者・代諾者が医療機関受診時に本カードを提示することにより、本剤による視野障害・視力障害及び頭部MRI異常(脳の器質的異常)の発現が早期に検知され、登録された担当医師又は登録医療機関に適切に連絡されることを援助するためのものです。また、登録患者・代諾者が登録医療機関受診時に患者カードを提示することにより、サブリル処方登録システム(SRSP)に基づいた適切な処方が迅速に行われることを援助します。

本カードの内容と目的を登録患者・代諾者が十分に理解できるように説明してください。

本カードには登録医療機関、担当医師の連絡先を記入する欄がありますので、必ず連絡先を記入してから登録患者・代諾者に渡してください。

■ サブリル®服用患者携帯カード

抗てんかん薬 **サブリル®**を服用している患者さんへ

他の診療科や医療機関(病院、薬局など)を受診した際は、必ず医師、薬剤師にこのカードを見せてください。

受診医療機関の先生方へ

- この患者さんはサブリル®(ピガバトリン製剤)を服用しています。
- 本剤を服用した患者さんに、**副作用として視野障害・視力障害や頭部MRIの異常所見**がみられることがあります。
- 本剤の投与は「サブリル®処方登録システム」に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局で、網膜電図検査などの検査を行う登録された眼科医との連携が可能な施設においてのみ行うことができます。患者さんが受診した場合には、裏面記載の医師にご連絡ください。

抗てんかん薬 **サブリル®**服用患者携帯カード

このカードは常に携帯してください。

● 登録医療機関の連絡先 ●

医療機関名
.....
担当医師名
.....
電話番号
.....

● 患者さんの連絡先 ●

名前
.....
電話番号
.....

サブリル®処方登録システム
患者登録番号: S

alfresa アルフレッサファーマ株式会社

◆ 患者登録

初回処方時に患者登録が完了している必要があります。登録処方医(又は業務支援者)はSRSP上で、患者情報を登録します。詳細については、「SRSP運用手順」を参照してください。

◆ 眼科診察/検査の実施

できる限り本剤投与前に眼科診察/検査を行ってください。実施が困難な場合には、遅くても投与4週間後までに実施してください。

10 投与の準備

◆ 適用上の注意

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。

11 特に注意を要する副作用

◆ てんかん重積状態、ミオクローヌス発作(重大な副作用)

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あらわれることがあります。発作前に意識障害がみられることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な緊急処置を行った上、本剤投与継続の可否を判断してください。

〈てんかん重積状態、ミオクローヌス発作の発現状況〉

- 點頭てんかん患者を対象とした国内長期投与試験(LTS12745試験)において、本剤の投与中止後にてんかん重積状態の副作用が5.9%(1/17例)に認められ、重症度は高度と判定されました。

◆ 呼吸障害(重大な副作用)

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あらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、これらの初期症状が認められた場合には適切な緊急処置を行った上、本剤投与継続の可否を判断してください。

◆ 運動障害(重要な基本的注意)

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検査の実施を考慮してください。口、舌、首、手足の不自然な動作、歩行困難等の初期症状が認められた場合には適切な処置を行ってください。また、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与継続の可否を判断してください。

◆ 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下(重要な基本的注意)

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、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行った上、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与継続の可否を判断してください。

また、患者の代諾者に対して十分な注意を与えてください。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てください。

〈眠気等の発現状況〉

- 日本人併合安全性解析対象集団(国内第Ⅲ相試験(EFC12369試験)及び長期投与試験[LTS12745試験(56週までの評価)])で本剤との因果関係が否定できない傾眠が34.8%(8/23例)に認められました。
- 海外における小児患者を対象とした本剤の3件の臨床試験から得た統合データでは、本剤投与患者の6.1%(10/165例)が傾眠を経験したのに対し、プラセボ投与患者では4.8%(5/104例)でした。

12 その他の注意

◆ 臨床検査結果に及ぼす影響

- (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⁵³⁾、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)も考慮してください。
- (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ります。

◆ その他の注意

- (1) 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人多いと計算されました(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ます。
- (2) 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²⁸⁻³¹⁾、ラット及びイヌでは休薬により回復しました^{29,32)}。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ました³³⁻³⁵⁾。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倍でした。
- (3) 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)が認められました¹⁰⁾。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¹¹⁻¹³⁾、回復性は認められませんでした¹⁰⁾。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ました。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倍でした。

13 参考資料

◆ 国内第Ⅲ相試験 (EFC12369試験)

【試験概要】

| | |
|------|--|
| 目的 | 點頭てんかんに対して、本剤を経口投与したときの有効性について、スパズム頻度の変化を指標として検討。安全性及び薬物動態も検討 |
| 対象 | 生後4週(28日)以上2歳未満で、スパズム及び脳波上のヒプスアリスミア所見が認められる點頭てんかんと診断された日本人患者13例 |
| 方法 | 多施設共同単盲検非対照試験 |
| 投与方法 | 本剤の初期用量を50mg/kg/日とし、最高150mg/kg/日(上限3g/日)まで増量可 |
| 投与期間 | 用量調整期 ：6日～8週間(単盲検として3日間のプラセボ投与を含む) 本剤を50mg/kg/日から投与を開始し、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 維持投与期 ：2週間 用量調整期で決定した用量を2週間継続投与(7日目までに限り、3g/日又は150mg/kg/日のいずれか低い方を上限として、さらなる増量が可とされた)した (長期投与試験へ移行する患者は、維持投与期で本試験を完了) 用量漸減期 ：3週間 |
| 評価項目 | 主要評価項目 本剤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(-2日及び-1日)]のスパズム頻度が、ベースラインと比較して50%以上減少した患者の割合) 副次評価項目 スパズム頻度の変化(維持投与期最終日及びその前日の2日間)、スパズムの消失、點頭てんかんの完全消失、脳波所見、保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師及び治験分担医師による総合的評価 |
| 試験期間 | 2013年1月～2014年3月 |
| 安全性 | 安全性解析対象集団13例中、有害事象は12例(92.3%)55件、副作用は11例(84.6%)22件に認められた。副作用の内訳は、傾眠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2例(15.4%)、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各1例(7.7%)であった。 本剤の累積投与量(平均±SD)は27.50±10.46g(範囲：14.7～45.9g)であった。 |
| 有効性 | 有効性解析対象集団13例において、主要評価項目である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から50%以上減少した患者の割合は61.5%(8/13例、95%信頼区間：31.6～86.1%)であった。(閾値有効率>15%) 維持投与期へは9例が移行し、副次評価項目である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)のスパズム頻度がベースラインから50%以上減少した患者の割合は88.9%(8/9例、95%信頼区間：51.8～99.7%)であった。スパズム消失は66.7%(6/9例)、點頭てんかんの完全消失(スパズム及び脳波におけるヒプスアリスミアの消失)は44.4%(4/9例)、総合的評価(保護者の印象を含む)における有効は88.9%(8/9例)、無効は11.1%(1/9例)であった。 |

◆ 国内長期投与試験(56週間) (LTS12745試験)

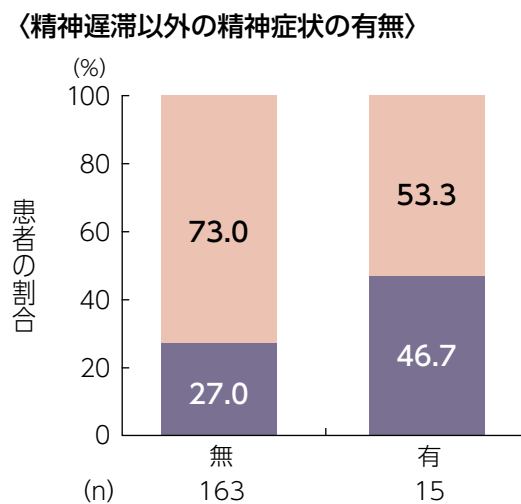
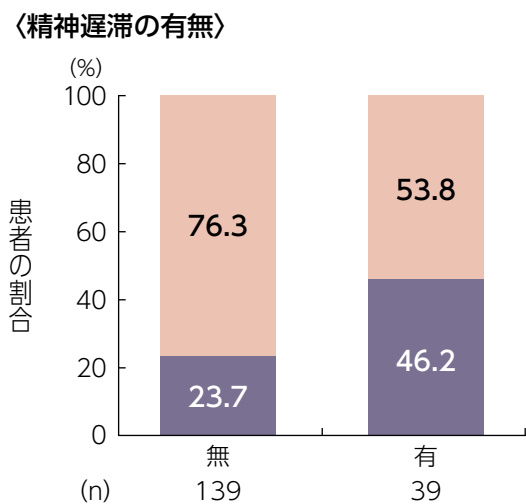
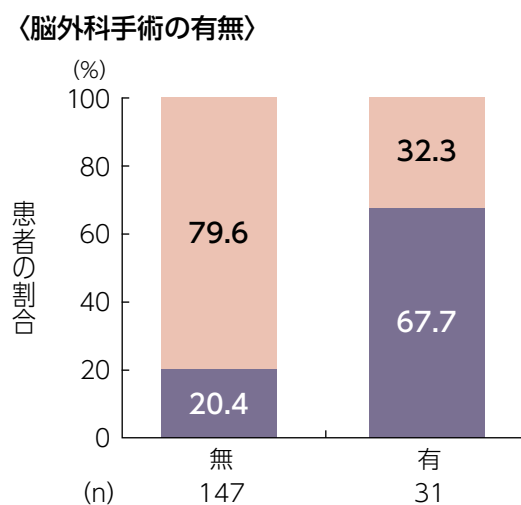
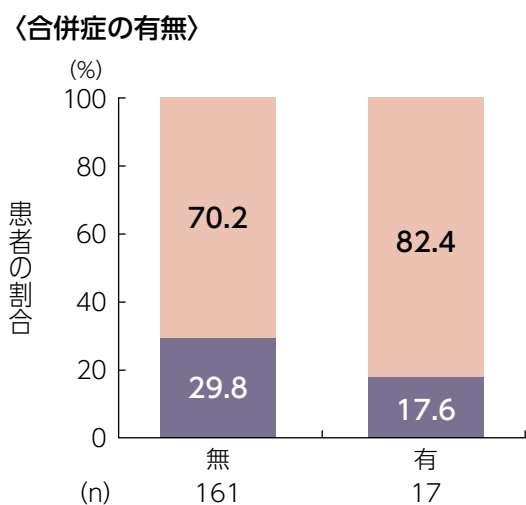
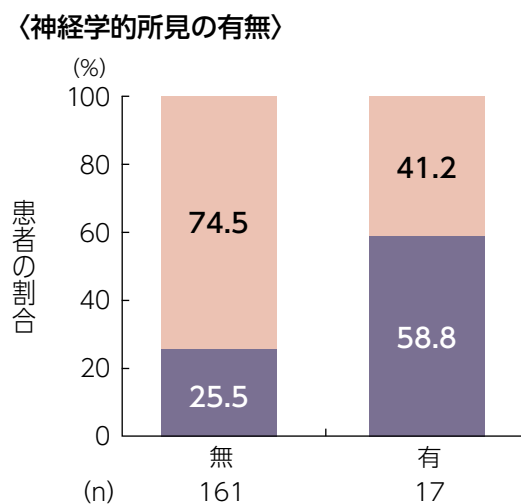
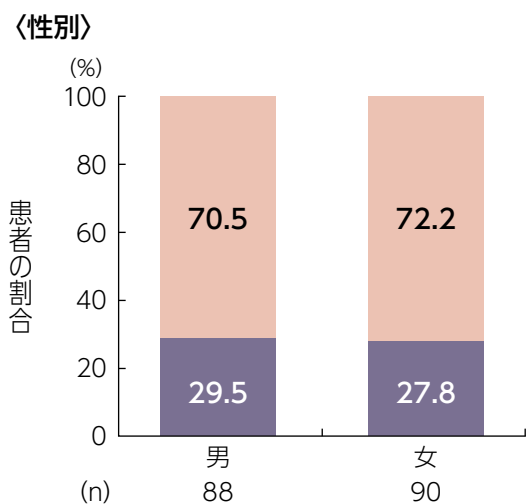
【試験概要】

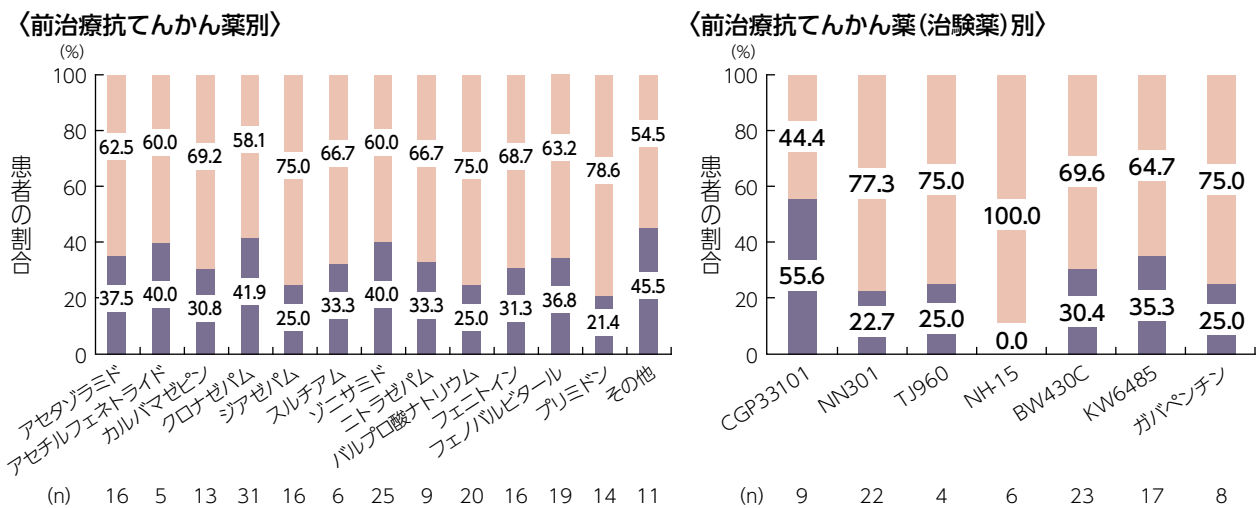
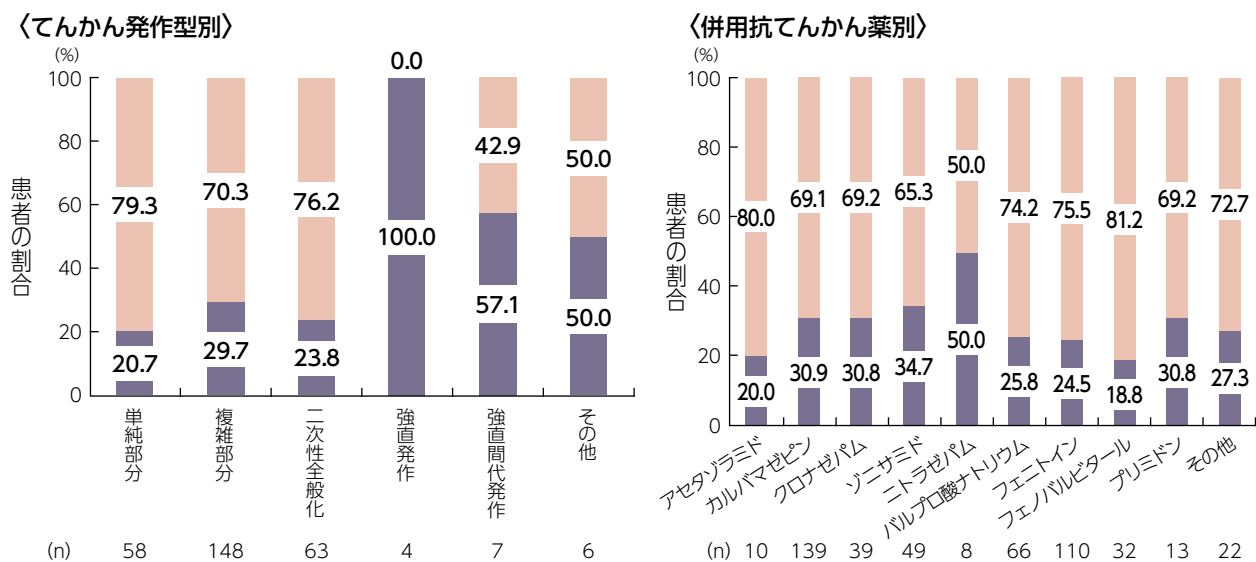
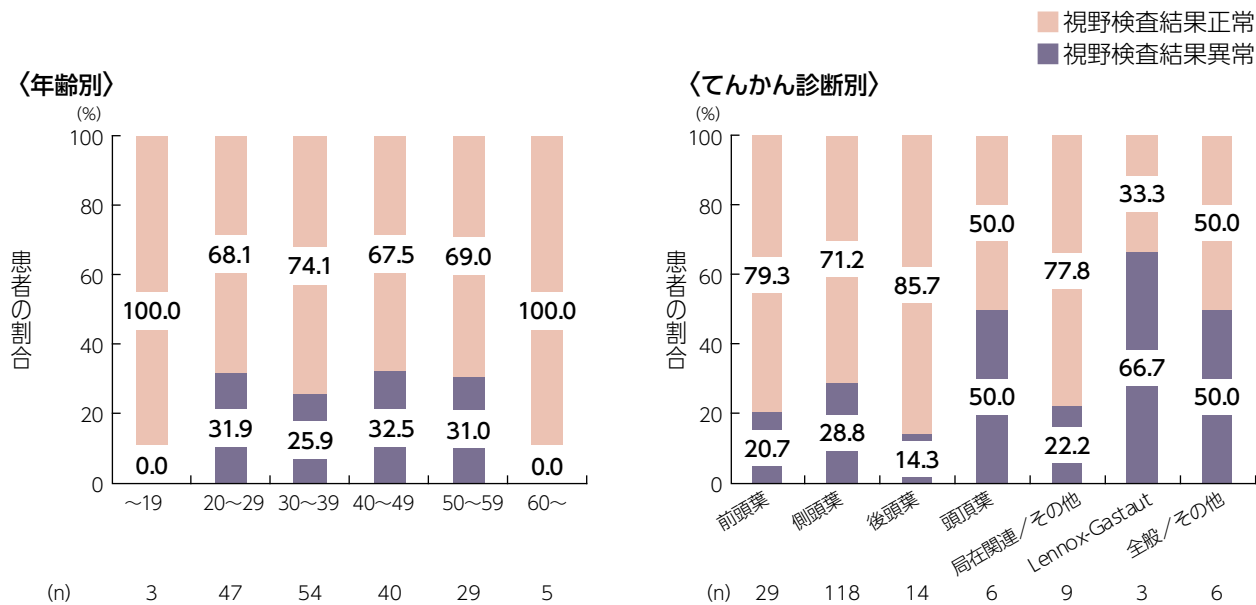
| 目的 | 点頭てんかんに対して、本剤を長期間投与したときの安全性及び有効性の検討 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|--|------------|------------|-----------|------------|---------------------------------|-----------|-----------|------|---------------------------------------|--|---------|--|--|---------------------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------------------|-----------|---|-----------|---|---|-----------|---|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 対象 | スパズムが認められる点頭てんかんと診断された日本人患者 ケース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 ケース2：本剤治療中の生後4週(28日)以上6歳未満で、本剤の累積投与量及びスパズム回数が確認できる患者 ケース3：本剤治療歴がある生後4週(28日)以上6歳未満で、本剤の累積投与量が確認でき、安全性に起因した本剤の投与中止がない患者、若しくは本剤の治療歴のない2歳以上6歳未満の患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 方法 | 多施設共同非盲検非対照試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | 用量調整期 (ケース3のみ該当) 50mg/kg/日(25mg/kgを1日2回)投与で開始し、3日～8週間の間で適切な用量を決定 維持投与期 ケース1：先行の第Ⅲ相臨床試験における維持投与期の最終日に投与された用量を継続投与 ケース2：スクリーニング期の終了後、現在の治療用量を継続投与 ケース3：用量調整期(3日～8週間の間)で決定した維持用量を継続投与 用量漸減期 直ちに本剤を中止する必要がある場合を除き、3～4日おきに25～50mg/kg/日の範囲で3週間以内に減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | 安全性：眼科検査[網膜電図(ERG)検査、対面検査]、バイタルサイン(血圧/脈拍数)など 有効性：スパズム頻度の変化、スパズムの消失、点頭てんかんの完全消失など | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験期間 | 2013年1月～継続中(維持投与期開始後56週間の中間解析) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性 | 安全性解析対象集団17例における有害事象は17例(100%)、副作用は10例(58.8%)に認められた。副作用の内訳は、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(ALT)減少、臨床検査異常及び核磁気共鳴画像異常が各1例(5.9%)であった。高度の副作用は喘息及びてんかん重積状態が1例(5.9%)、並びに脳症が1例(5.9%)であった。 本剤の累積投与量(平均±SD)は417.27±260.79g(範囲:2.2～953.5g)であった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有効性 | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th colspan="2">スパズムがベースラインと比較して50%以上減少^{a)}</th> <th colspan="3">スパズムの消失</th> <th colspan="2">スパズム及びヒプスアリスミアの消失^{b)}</th> </tr> <tr> <th>ケース1</th> <th>ケース3</th> <th>ケース1</th> <th>ケース2</th> <th>ケース3</th> <th>ケース1</th> <th>ケース3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対象集団</td> <td>ケース1</td> <td>ケース3</td> <td>ケース1</td> <td>ケース2</td> <td>ケース3</td> <td>ケース1</td> <td>ケース3</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">評価時点</td> <td>先行第Ⅲ相試験維持投与期スパズム判定日</td> <td>6/7(85.7)</td> <td>—</td> <td>5/7(71.4)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>4/7(57.1)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>本試験開始後16週</td> <td>7/7(100.0)</td> <td>3/4(75.0)</td> <td>4/7(57.1)</td> <td>1/2(50.0)</td> <td>2/4(50.0)</td> <td>4/7(57.1)</td> <td>1/4(25.0)</td> </tr> <tr> <td>本試験開始後32週</td> <td>6/6(100.0)</td> <td>3/4(75.0)</td> <td>4/6(66.7)</td> <td>0/2(0.0)</td> <td>2/4(50.0)</td> <td>3/6(50.0)</td> <td>1/4(25.0)</td> </tr> <tr> <td>本試験開始後56週</td> <td>5/5(100.0)</td> <td>3/3(100.0)</td> <td>2/5(40.0)</td> <td>1/1(100.0)</td> <td>1/3(33.3)</td> <td>2/5(40.0)</td> <td>1/3(33.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>該当例数/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。</p> | | | | | | | | 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)} | | スパズムの消失 | | | スパズム及びヒプスアリスミアの消失 ^{b)} | | ケース1 | ケース3 | ケース1 | ケース2 | ケース3 | ケース1 | ケース3 | 対象集団 | ケース1 | ケース3 | ケース1 | ケース2 | 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) | — | 5/7(71.4) | — | — | 4/7(57.1) | — | 本試験開始後16週 | 7/7(100.0) | 3/4(75.0) | 4/7(57.1) | 1/2(50.0) | 2/4(50.0) | 4/7(57.1) | 1/4(25.0) | 本試験開始後32週 | 6/6(100.0) | 3/4(75.0) | 4/6(66.7) | 0/2(0.0) | 2/4(50.0) | 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) | 1/1(100.0) | 1/3(33.3) | 2/5(40.0) | 1/3(33.3) |
| 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)} | | スパズムの消失 | | | スパズム及びヒプスアリスミアの消失 ^{b)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ケース1 | ケース3 | ケース1 | ケース2 | ケース3 | ケース1 | ケース3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象集団 | ケース1 | ケース3 | ケース1 | ケース2 | 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) | — | 5/7(71.4) | — | — | 4/7(57.1) | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 本試験開始後16週 | 7/7(100.0) | 3/4(75.0) | 4/7(57.1) | 1/2(50.0) | 2/4(50.0) | 4/7(57.1) | 1/4(25.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 本試験開始後32週 | 6/6(100.0) | 3/4(75.0) | 4/6(66.7) | 0/2(0.0) | 2/4(50.0) | 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) | 1/1(100.0) | 1/3(33.3) | 2/5(40.0) | 1/3(33.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

◆国内試験における患者背景別の視野狭窄発現頻度(402試験の層別解析)

本剤の第I相臨床試験、日本人薬剤抵抗性てんかん患者を対象とした第II相臨床試験及び第III相臨床試験のいずれかに参加した患者(401試験にて眼科検査を受けた患者は除く[p.15参照])を対象に、眼科検査を実施して視野障害の有無を調査しました(1998年4月~1999年9月)。視野検査の結果が得られた患者178例(本剤投与群134例、プラセボ投与群44例)を解析対象としました。

■ 視野検査結果正常
■ 視野検査結果異常





◆ 国内試験における有害事象の発現状況

1. 日本人併合安全性解析対象集団 (W56) におけるTEAE及び因果関係が否定できないTEAE

本剤投与下有害事象 (TEAE) はすべての患者に認められ (100%、23/23例、184件)、そのうち、軽度のTEAEは60.9% (14/23例、163件)、中等度のTEAEは30.4% (7/23例、18件)、並びに高度のTEAEは8.7% (2/23例、3件) に認められました。

因果関係が否定できないTEAEは82.6% (19/23例、45件) に認められ、そのうち、軽度の事象は56.5% (13/23例、38件)、中等度の事象は17.4% (4/23例、4件)、並びに高度の事象は8.7% (2/23例、3件) に認められました。

重篤な有害事象 (SAE) は26.1% (6/23例、12件) に認められ、因果関係が否定できないSAEは13.0% (3/23例、4件) に認められました。

治験中止に至ったTEAEは、2例に認められ、いずれの事象も因果関係が否定できないと判断されました。

EFC12369試験及びLTS12745試験の維持投与期56週間までの間に死亡は認められませんでした。

■ TEAE及び因果関係が否定できないTEAE — 日本人併合安全性解析対象集団 (W56)

| 安全性解析対象集団 | | 全体 | | | | | |
|------------------|-----|------|---------|-----|-----------------|---------|----|
| | | 23 | | | | | |
| | | TEAE | | | 因果関係が否定できないTEAE | | |
| | | 患者数 | 発現率 (%) | 件数 | 患者数 | 発現率 (%) | 件数 |
| すべての事象 | | 23 | (100.0) | 184 | 19 | (82.6) | 45 |
| 重症度 | 軽度 | 14 | (60.9) | 163 | 13 | (56.5) | 38 |
| | 中等度 | 7 | (30.4) | 18 | 4 | (17.4) | 4 |
| | 高度 | 2 | (8.7) | 3 | 2 | (8.7) | 3 |
| 重篤な事象 | | 6 | (26.1) | 12 | 3 | (13.0) | 4 |
| 中止に至った事象 | | 2 | (8.7) | 2 | 2 | (8.7) | 2 |
| 処置を行った事象 | | 23 | (100.0) | 128 | 13 | (56.5) | 25 |
| 特に注目すべき事象 (AESI) | | 4 | (17.4) | 4 | 2 | (8.7) | 2 |
| 死亡 | | 0 | (0.0) | 0 | 0 | (0.0) | 0 |

全体：ケース0、ケース1、ケース2、及びケース3を合わせた患者集団

ケース0：EFC12369試験に参加したが、LTS12745試験に移行しなかった患者

ケース1：EFC12369試験の維持投与期を終了しLTS12745試験に移行した患者

ケース2：LTS12745試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、LTS12745試験に参加した患者

ケース3：LTS12745試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者

AESI：ALT増加、症状を伴う過量投与、視野障害、視力障害及び頭部MRI異常に該当する事象

EFC12369試験の安全性解析対象集団において、TEAEの発現割合は92.3% (12/13例、55件) で、因果関係が否定できないTEAEは84.6% (11/13例、22件) でした。SAEは1例 (1件、喘息 [PT]) に認められました。治験中止に至ったTEAE並びに死亡は認められませんでした。

LTS12745試験-W56の安全性解析対象集団において、TEAEはすべての患者 (100%、17/17例、129件) に認められました。多くのTEAEは軽度でしたが、3件 (2例) は高度のTEAEでした。

因果関係が否定できないTEAEは58.8% (10/17例、23件) に認められました。ケース別の因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ケース1が最も低く (28.6%、2/7例)、ケース3が最も高くなりました (87.5%、7/8例)。因果関係が否定できないTEAEのうち、多くは軽度でしたが、3件 (2例) は高度のTEAEでした。

SAEは29.4%(5/17例、11件)に認められ、そのうち、4件(3例)は因果関係が否定できないSAEでした。治験中止に至ったTEAEは2件(2例)に認められ、因果関係が否定できない事象と判断されました。LTS12745試験の維持投与期56週間までに死亡は認められませんでした。

2. すべてのTEAE

日本人併合安全性解析対象集団(W56)におけるすべてのTEAE及び因果関係が否定できないTEAEを下表に示します。

日本人併合安全性解析対象集団(W56)において、TEAEはすべての患者に認められました(100%、23/23例、184件)。2例以上に認められたTEAE(PT)は、激越(9例、39.1%)、発熱及び傾眠(各8例、34.8%)、鼻咽頭炎(7例、30.4%)、咽頭炎(6例、26.1%)、上気道の炎症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少(各5例、21.7%)、不眠症、気分変化、嘔吐、おむつ皮膚炎、紅斑、食欲減退、気管支炎、結膜炎、節足動物刺傷及び挫傷(各3例、13.0%)、並びに裂肛、便秘、腸炎、喘息、誤嚥性肺炎、湿疹、汗疹、細気管支炎、胃腸炎、膿痂疹、中耳炎、肺炎、副鼻腔炎及びRSウイルス感染(各2例、8.7%)でした。

また、因果関係が否定できないTEAEは82.6%(19/23例、45件)に認められました。2例以上に認められた因果関係が否定できないTEAE(PT)は、激越及び傾眠(各8例、34.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ減少(5例、21.7%)、不眠症(3例、13.0%)、並びに食欲減退(2例、8.7%)でした。

■ すべてのTEAE及び因果関係が否定できないTEAE—日本人併合安全性解析対象集団(W56)

| 安全性解析対象例数 | 全体 | | | | | |
|---------------------------------|------|---------|-----|---------------------|--------|----|
| | 23 | | | | | |
| MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語 | TEAE | | | 因果関係が否定できない TEAE | | |
| | 患者数 | (%) | 件数 | 患者数 | (%) | 件数 |
| すべての事象 | 23 | (100.0) | 184 | 19 | (82.6) | 45 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 | (34.8) | 12 | 1 | (4.3) | 1 |
| 発熱 | 8 | (34.8) | 11 | 1 | (4.3) | 1 |
| 泣き | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 精神障害 | 14 | (60.9) | 18 | 11 | (47.8) | 15 |
| 激越 | 9 | (39.1) | 11 | 8 | (34.8) | 10 |
| 不眠症 | 3 | (13.0) | 3 | 3 | (13.0) | 3 |
| 気分変化 | 3 | (13.0) | 3 | 1 | (4.3) | 1 |
| 睡眠障害 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 神経系障害 | 12 | (52.2) | 14 | 10 | (43.5) | 11 |
| 傾眠 | 8 | (34.8) | 8 | 8 | (34.8) | 8 |
| 大脳萎縮 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 浮動性めまい | 1 | (4.3) | 2 | 1 | (4.3) | 1 |
| 脳症 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| てんかん | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| てんかん重積状態 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 胃腸障害 | 8 | (34.8) | 10 | 1 | (4.3) | 1 |
| 嘔吐 | 3 | (13.0) | 3 | | | |
| 裂肛 | 2 | (8.7) | 2 | | | |
| 便秘 | 2 | (8.7) | 2 | 1 | (4.3) | 1 |
| 腸炎 | 2 | (8.7) | 2 | | | |

| 安全性解析対象例数 | 全体 | | | | | |
|---------------------------------|------|--------|----|---------------------|--------|----|
| | 23 | | | | | |
| MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語 | TEAE | | | 因果関係が否定できない TEAE | | |
| | 患者数 | (%) | 件数 | 患者数 | (%) | 件数 |
| 下痢 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 肝胆道系障害 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 肝機能異常 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 心臓障害 | 2 | (8.7) | 2 | 1 | (4.3) | 1 |
| 徐脈 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 血管障害 | 2 | (8.7) | 2 | | | |
| 高血圧 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 出血 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 | (43.5) | 14 | 1 | (4.3) | 1 |
| 上気道の炎症 | 5 | (21.7) | 6 | | | |
| 喘息 | 2 | (8.7) | 2 | 1 | (4.3) | 1 |
| 誤嚥性肺炎 | 2 | (8.7) | 4 | | | |
| 咳嗽 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 鼻出血 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 腎および尿路障害 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 蛋白尿 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10 | (43.5) | 20 | | | |
| おむつ皮膚炎 | 3 | (13.0) | 4 | | | |
| 紅斑 | 3 | (13.0) | 4 | | | |
| 湿疹 | 2 | (8.7) | 3 | | | |
| 汗疹 | 2 | (8.7) | 3 | | | |
| アトピー性皮膚炎 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 皮膚乾燥 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 肥厚性癬痕 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 発疹 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 皮膚びらん | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 蕁麻疹 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | (8.7) | 2 | | | |
| 亀頭包皮炎 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 精索静脈瘤 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 代謝および栄養障害 | 6 | (26.1) | 7 | 3 | (13.0) | 4 |
| 食欲減退 | 3 | (13.0) | 4 | 2 | (8.7) | 3 |
| 低カリウム血症 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 脂質異常症 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 低カルニチン血症 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 18 | (78.3) | 58 | 3 | (13.0) | 3 |
| 鼻咽頭炎 | 7 | (30.4) | 13 | | | |
| 咽頭炎 | 6 | (26.1) | 14 | | | |
| 気管支炎 | 3 | (13.0) | 3 | | | |

| 安全性解析対象例数 | 全体 | | | | | |
|---------------------------------|------|--------|----|---------------------|--------|----|
| | 23 | | | | | |
| MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語 | TEAE | | | 因果関係が否定できない TEAE | | |
| | 患者数 | (%) | 件数 | 患者数 | (%) | 件数 |
| 結膜炎 | 3 | (13.0) | 5 | | | |
| 細気管支炎 | 2 | (8.7) | 2 | 1 | (4.3) | 1 |
| 胃腸炎 | 2 | (8.7) | 2 | | | |
| 膿痂疹 | 2 | (8.7) | 2 | | | |
| 中耳炎 | 2 | (8.7) | 2 | | | |
| 肺炎 | 2 | (8.7) | 2 | | | |
| 副鼻腔炎 | 2 | (8.7) | 2 | 1 | (4.3) | 1 |
| RSウイルス感染 | 2 | (8.7) | 2 | | | |
| 蜂巣炎 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 感染性クレープ | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 毛包炎 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 麦粒腫 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 上気道感染 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 尿路感染 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| アデノウイルス感染 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 気道感染 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| カンジダ感染 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 喉頭軟化症 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 | (30.4) | 8 | | | |
| 節足動物刺傷 | 3 | (13.0) | 3 | | | |
| 挫傷 | 3 | (13.0) | 3 | | | |
| 転倒 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 擦過傷 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 好中球減少症 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 臨床検査 | 12 | (52.2) | 13 | 7 | (30.4) | 7 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少 | 5 | (21.7) | 5 | 5 | (21.7) | 5 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 血中ブドウ糖減少 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 脳波異常 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 臨床検査異常 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 核磁気共鳴画像異常 | 1 | (4.3) | 1 | 1 | (4.3) | 1 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | (4.3) | 1 | | | |
| 肝酵素上昇 | 1 | (4.3) | 1 | | | |

MedDRA/J version : 17.0

全体：ケース0、ケース1、ケース2、及びケース3を合わせた患者集団

ケース0：EFC12369試験に参加したが、LTS12745試験に移行しなかった患者

ケース1：EFC12369試験の維持投与期を終了しLTS12745試験に移行した患者

ケース2：LTS12745試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、LTS12745試験に参加した患者

ケース3：LTS12745試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者

EFC12369試験の安全性解析対象集団において、TEAEは92.3%(12/13例)に認められました。2例以上に認められたTEAE(PT)は、傾眠(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(各4例、30.8%)、並びに発熱、不眠症、気分変化、腸炎、おむつ皮膚炎、紅斑及び挫傷(各2例、15.4%)でした。また、因果関係が否定できないTEAEは84.6%(11/13例)に認められ、2例以上に認められた因果関係が否定できないTEAE(PT)は、傾眠(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(各4例、30.8%)、並びに不眠症(2例、15.4%)でした。

LTS12745試験-W56の安全性解析対象集団において、TEAEはすべての患者(100%、17/17例)に認められ、2例以上に認められたTEAE(PT)は、発熱、鼻咽頭炎、咽頭炎(各6例、35.3%)、激越(5例、29.4%)、上気道の炎症(4例、23.5%)、結膜炎及び節足動物刺傷(各3例、17.6%)、並びに傾眠、嘔吐、湿疹、食欲減退、細気管支炎、気管支炎、胃腸炎、膿痂疹、中耳炎及び副鼻腔炎(各2例、11.8%)でした。また、因果関係が否定できないTEAEは58.8%(10/17例)に認められ、2例以上に認められた因果関係が否定できないTEAE(PT)は、激越(4例、23.5%)及び傾眠(2例、11.8%)でした。

◆ 海外試験(海外データ)

1. 第Ⅲ相単盲検試験⁵⁴⁾

3ヵ月以内に點頭てんかんと診断された2歳未満の患者(有効性解析対象221例)を対象に、本剤(フィルムコート錠)低用量(18~36mg/kg/日)又は高用量(100~148mg/kg/日)を1日2回14日間経口投与しました。

主要評価項目である本剤投与開始後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^{注)}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、低用量群に比べて高用量群で有意に高くなりました($p=0.0375$ 、カイ二乗検定)。

注)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時間の閉鎖回路ビデオ脳波モニタリング(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。

2. 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験⁵⁵⁾

新たに點頭てんかんと診断された生後1~18ヵ月の患者(有効性解析対象40例)を対象に、プラセボ又は本剤(散剤)50mg/kg/日の1日2回経口投与から開始し、スパズムの消失を認めない場合は150mg/kg/日まで増量し、投与開始後5日目まで投与しました(二重盲検期)。

主要評価項目である二重盲検期の最終2日間(各日2時間)でのベースラインからのスパズム頻度減少率(%) (最小二乗平均値[95%信頼区間])は、プラセボ群(20例)40.5[-17, 70]、本剤群(20例)54.4[12, 76]であり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差は認められませんでした($p=0.562$ 、対数変換したスパズム頻度減少率に対する投与群、施設を因子、対数変換したベースラインのスパズム頻度を共変量とした共分散分析)。一方、副次評価項目である二重盲検期の最終2日間(各日24時間)でのベースラインからのスパズム頻度減少率(%) (最小二乗平均値[95%信頼区間])は、プラセボ群17.0[-59, 57]、本剤群68.9[42, 83]であり、群間に統計学的有意差が認められました($p=0.030$)。

3. 第Ⅲ相クロスオーバー比較試験(他剤比較)⁵⁶⁾

結節性硬化症による點頭てんかんと新たに診断された生後1ヵ月~2歳の患者(有効性解析対象22例)を対象に、本剤(錠剤)150mg/kg/日を1日2回又はヒドロコルチゾン15mg/kg/日を1日1回1ヵ月間経口投与した後、スパズムの消失を認めなかった場合及び/又は忍容性に問題があった場合にはもう一方の群に移行して1ヵ月間経口投与しました。

主要評価項目である投与1ヵ月目におけるスパズムの消失が認められた患者は、本剤群で11例中11例(100%)、ヒドロコルチゾン群で11例中4例(36.4%)であり、ヒドロコルチゾン群と比較して本剤群で有意に高くなりました($p=0.001$ 、イェーツ補正したカイ二乗検定)。また、ヒドロコルチゾン群から本剤群に移行した7例では投与2ヵ月目に全例でスパズムの消失が認められました。なお、本剤群からヒドロコルチゾン群に移行した患者はいませんでした。

◆ 海外試験の有害事象及び市販後に報告された有害事象の一覧(海外データ)

■ 小児てんかん患者を対象とした臨床試験の有害事象

| 大分類 | 割合 | 有害事象名 |
|-------------------|-------|---|
| 感染症および寄生虫症 | 10%以上 | 上気道感染、中耳炎、ウイルス感染 |
| | 10%未満 | 肺炎、耳感染、気管支炎、副鼻腔炎、カンジダ症、尿路感染、ウイルス性胃腸炎、鼻炎、感染、インフルエンザ、咽頭炎、ばら疹、胃腸炎、RSウイルス感染、水痘、細気管支炎、感染症クローン、鼻咽頭炎 |
| 神経系障害 | 10%以上 | 傾眠、鎮静 |
| | 10%未満 | 痙攣、筋緊張低下、嗜眠、てんかん重積状態、精神運動亢進 |
| 胃腸障害 | 10%以上 | 嘔吐 |
| | 10%未満 | 便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、鼓腸 |
| 精神障害 | 10%以上 | 易刺激性 |
| | 10%未満 | 不眠症、激越、睡眠障害 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10%以上 | 発熱 |
| | 10%未満 | 評価不能の事象、医薬品副作用 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10%未満 | 鼻閉、咳、鼻漏 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10%未満 | 発疹、湿疹 |
| 代謝および栄養障害 | 10%未満 | 食欲減退、栄養補給障害 |
| 眼障害 | 10%未満 | 斜視、結膜炎、眼の障害 |
| 臨床検査 | 10%未満 | 血液アルカリホスファターゼ増加 |
| 血液およびリンパ系障害 | 10%未満 | 貧血 |
| 耳および迷路障害 | 10%未満 | 耳の障害 |

■市販後に報告された有害事象

| 大分類 | 割合 | 有害事象名 |
|-------------------|-------------|--|
| 臨床検査 | 1%以上～10%未満 | 体重増加 |
| 神経系障害 | 10%以上 | 傾眠 |
| | 1%以上～10%未満 | 発話障害、頭痛、めまい、錯感覚、注意力障害、精神的機能障害（記憶障害）、振戦 |
| | 0.1%以上～1%未満 | 協調運動異常（運動失調） |
| | 0.1%未満 | 脳症、視神経炎 |
| | 頻度不明 | 脳MRI異常、運動障害（ジストニー、ジスキネジー、筋緊張亢進を含む） |
| 眼障害 | 30%以上 | 視野欠損 |
| | 1%以上～10%未満 | 霧視、複視、眼振 |
| | 0.1%未満 | 網膜障害（末梢性網膜萎縮など）、視神経萎縮 |
| 胃腸障害 | 1%以上～10%未満 | 悪心、腹部痛 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0.1%以上～1%未満 | 発疹 |
| | 0.1%未満 | 血管浮腫、じんましん |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10%以上 | 疲労 |
| | 1%以上～10%未満 | 浮腫、易刺激性 |
| 肝胆道系障害 | 0.1%未満 | 肝炎 |
| 精神障害 | 10%以上 | 興奮（小児）、激越（小児） |
| | 1%以上～10%未満 | 激越、攻撃性、神経過敏、うつ病、妄想反応 |
| | 0.1%以上～1%未満 | 軽躁、躁病、精神病性障害 |
| | 0.1%未満 | 自殺企図、幻覚 |

14 文献

- 1) Kubová H, et al.: Epilepsia 51(3): 469-472, 2010
- 2) 社内資料: マウスにおける薬物誘発痙攣に対するピガバトリン単回経口投与の作用
- 3) 社内資料: ピガバトリンの抗痙攣作用
- 4) Shin C, et al.: Brain Res 398(2): 370-374, 1986
- 5) Schechter PJ, et al.: Eur J Pharmacol 45(4): 319-328, 1977
- 6) 社内資料: *In vitro*におけるピガバトリンのGABA-T阻害作用
- 7) Jung MJ, et al.: J Neurochem 29(5): 797-802, 1977
- 8) Böhlen P, et al.: Brain Res 167(2): 297-305, 1979
- 9) Iadarola MJ, et al.: Brain Res Bull 5(Suppl 2): 13-19, 1980
- 10) 社内資料: ラットの眼毒性試験
- 11) 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
- 12) 社内資料: 有色ラットによる眼毒性試験
- 13) Izumi Y, et al.: Epilepsia 45(9): 1043-1048, 2004
- 14) 社内資料: ピガバトリン投与終了被験者に対する眼科検査試験
- 15) 社内資料: Vigabatrin-Induced Retinal Dysfunction
- 16) Jammoul F, et al.: Ann Neurol 65(1): 98-107, 2009
- 17) Heim MK, et al.: Acta Neurol Scand 126(4): 219-228, 2012
- 18) Gaucher D, et al.: Amino Acids 43(5): 1979-1993, 2012
- 19) 社内資料: 点頭てんかんを対象とした第Ⅲ相試験
- 20) 社内資料: 点頭てんかんを対象とした長期投与試験
- 21) 社内資料: ピガバトリン長期継続投与試験を用いた視野異常に関する報告書
- 22) Westall CA, et al.: Neurology 83(24):2262-2268, 2014
- 23) Sergott RC, et al.: Acta Neurol Scand 124 (Suppl 192): 48-56, 2011
- 24) Horton M, et al.: J Child Neurol 24(12): 1543-1546, 2009
- 25) 社内資料: Clinical Study Report: OV-1019
- 26) Walker SD, et al.: Acta Neurol Scand 124 (Suppl 192): 72-82, 2011
- 27) Wheless JW, et al.: Epilepsia 50(2): 195-205, 2009
- 28) 社内資料: マウスがん原性試験
- 29) 社内資料: ラット1年間経口投与毒性試験(回復試験含む)
- 30) 社内資料: イヌ1年間経口投与毒性試験
- 31) 社内資料: サル6年間経口投与毒性試験
- 32) 社内資料: イヌ1年間経口投与毒性試験の回復試験
- 33) Walzer M, et al.: Neurotoxicology 32(6): 963-974, 2011
- 34) Rasmussen AD, et al.: Neurotoxicology 46: 137-144, 2015
- 35) Bottomley AL, et al.: Toxicol Pathol 43(7): 1015-1024, 2015
- 36) 小児慢性特定疾病情報センター: 47. 点頭てんかん(ウエスト(West)症候群). http://www.shouman.jp/details/11_16_47.html. (2016/1/21アクセス)
- 37) 大塚頌子編・著: フローチャートでわかる小児てんかん診療ガイド、診断と治療社、東京、2011
- 38) Trevathan E, et al.: Epilepsia 40(6): 748-751, 1999
- 39) 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: てんかん研究 24(2): 68-73, 2006
- 40) Go CY, et al.: Neurology 78(24): 1974-1980, 2012
- 41) NICE clinical guideline 137, Issued: January 2012, last modified: January 2015
- 42) Wheless JW, et al.: J Child Neurol 20 Suppl 1: S1-S56, 2005
- 43) Wheless JW, et al.: Epileptic Disord 9(4): 353-412, 2007
- 44) 社内資料: 日本人健康成人被験者におけるピガバトリン単回及び反復投与時の安全性及び薬物動態
- 45) 社内資料: *In vitro*におけるピガバトリンの血漿タンパク結合
- 46) 社内資料: 健康被験者に¹⁴C-ピ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
- 47) 社内資料: *In vitro*におけるピガバトリンの酵素誘導(CYP2B6, 2C9, 2C19, 3A4)
- 48) 社内資料: *In vitro*におけるピガバトリンの酵素誘導(CYP1A2, 3A4/5)
- 49) 社内資料: 外国人腎機能障害患者における薬物動態
- 50) 社内資料: ラットの胚・胎児発生に関する試験
- 51) 社内資料: ウサギの胚・胎児発生に関する試験
- 52) 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
- 53) Williams A, et al.: Aust N Z J Med 24(1): 65, 1994
- 54) 社内資料: 海外第Ⅲ相単盲検試験
- 55) 社内資料: 海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験
- 56) 社内資料: 海外第Ⅲ相クロスオーバー比較試験(他剤比較)

最新の電子添文は、PMDA ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に掲載され、専用アプリ「添文ナビ」を用いて、製品の包装や下記のGS1 バーコードを読み取ることで、PMDA ホームページ上の最新の電子添文をご覧ください。

また、弊社の医療用医薬品情報サイト(<https://www.alfresa-pharma.co.jp/iyaku/>)でも、ご覧ください。

サブリンル散分包500mg



(01) 14987274 117654

® : 登録商標

製造販売 **サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

〈資料請求先〉販売 **alfresa**
アルフレッサファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

2022年11月改訂(第5版)